

Histamina – mediator najdłużej znany, do dziś niepoznany

Prof. dr hab. n. med.
Paweł Górski

Kierownik
Kliniki Pneumonologii
i Alergologii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi

T E R A P I A

Histamine- a mediator the longer known the more unknown

S U M M A R Y

Histamine is one of key mediators of acute allergic inflammation. Histamine is involved in both early and late allergic reaction. It seems to be possible that histamine influences on airway remodeling in asthmatic patients. In the last decade many authors described the role of histamine in immunomodulation, that probably depends mostly on H2 and H4 receptors. Antihistamine, that acts on H1, can induce a functional imbalance of histamine receptors with an advantage of H2 and H4. Thus, antihistamine may be concerned as immunomodulators.

Początek badań nad histaminą to rok 1907, kiedy to Windaus i Vogt zsyntetyzowali ten związek. Dla alergologów rokiem kluczowym był 1910, w którym Dale i Laidlaw udowodnili znaczenie histaminy w patomechanizmie anafilaksji. Rok 1937 przyniósł pierwsze dane na temat skuteczności blokowania receptorów histaminowych, a autorami byli Bovet i Staub. (1)

Górski P.: „Histamina – mediator najdłużej znany, do dziś niepoznany”. *Alergia*, 2007, 4: 33-35

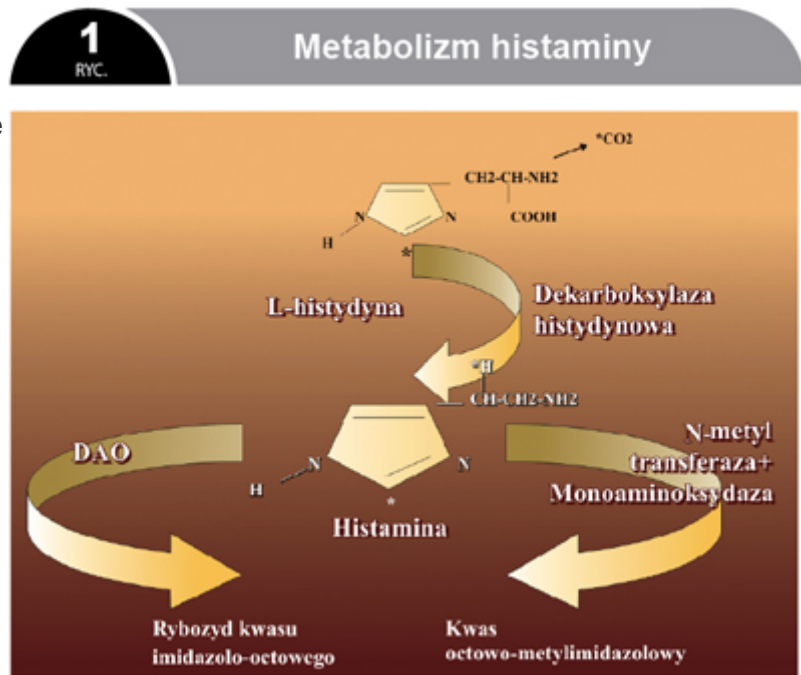
Histamina (β -imidazolyl-etylamina) jest aminą biogenną wytwarzaną w komórkach metachromatycznych i w niewielkich ilościach także w granulocytach, makrofagach, limfocytach CD4+ i CD8+ oraz w płytkach krwi. Jej zawartość w mastocytach wynosi 4 – 10 pg/komórkę, zaś w bazofilach 1 pg/kom. (2)

Znaczenie histaminy w fizjologii to przede wszystkim regulacja napięcia mięśni gładkich i wydzielania gruczołowego. Ponadto histamina jest ważnym mediatorem neurotransmisji, hematopoezy oraz rozwoju płodu. Pełni ona także istotną rolę w transdukcji sygnału wewnątrzkomórkowego w płytkach krwi.(3,4) Histamina zawiaduje proliferacją i różnicowaniem komórek, a także gojeniem się ran.

W zapaleniu alergicznym pełni kluczową rolę we wczesnej fazie odczynu, ale uczestniczy także w fazie przewlekłej poprzez wpływ na komórki prezentujące antygen, na limfocyty T i B, komórki śródbłonka i nabłonka, na komórki metachromatyczne i wszystkie komórki szeregu granulocytarnego. Właściwości te ustawiają histaminę wśród najważniejszych mediatorów immunomodulacji.

Metabolizm

Histamina ulega metabolizmowi w toku metylacji do N-metylhistaminy i kwasu metylimidazoloocetowego, a także poprzez oksydację do kwasu imidazoloocetowego. Enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm tej aminy są odpowiednio N-metyltransferaza i diaminooksydaza. Warto wspomnieć, że u ludzi nie występują inne ścieżki metaboliczne (ryc 1). Choć 70% histaminy ustrojowej ulega metylacji, to jednak w alergologii znacznie większe znaczenie odgrywa rozkład za pomocą diaminooksydazy (DAO), gdyż enzym ten obecny jest we wszystkich komórkach zapalenia alergicznego oraz w przewodzie pokarmowym. Histamina wpływa na metabolizm własny na zasadzie sprzężenia zwrotnego ujemnego. (5)



Rola receptorów histaminowych

Dotychczas sklonowano 4 receptory histaminowe. Czynność ich jest zależna od białek G (tab. 1). W zapaleniu alergicznym histamina działa głównie poprzez receptor H1. Warto jednak zauważyć, że reakcja alergiczna rozumiana szeroko jako odczyn angażuje wszystkie receptory.

Tabela 1 Niektóre właściwości receptorów histaminowych

Typ	Wtórny przekaźnik	Lokalizacja	Efekty biologiczne
H1	Gq/IP3	Naczynia, mięśnie gładkie, serce, OUN	Przepuszczalność naczyń Skurcz mięśni Wazodilatacja Sekrecja śluzu Neurotransmisja
H2	Gs/c-AMP	Żołądek, serce, macica, OUN	Wydzielanie żołądkowe Śluz oskrzelowy Opory przepływu w nosie Kurczliwość mięśni dolnych dróg C-GMP receptorów histaminowych(2)
H3	Gi/IP3	Drogi oddechowe Przewód pokarmowy OUN	Synteza histaminy w mastocytach Neurotransmisja
H4	Gi/PLC	Szpik Obwodowe leukocyty	Immunomodulacja

Rok 2001 okazał się przełomowym w pojmowaniu roli histaminy w ustroju, gdyż przyniósł doniesienie o sklonowaniu receptora H4 (6,7). Receptor ten jest w 58% homologiczny z receptorem H3. W przeciwieństwie do receptora H3 nie stwierdzono jego obecności w ośrodkowym układzie nerwowym, wykazuje on natomiast ekspresję na wszystkich komórkach immunologicznie kompetentnych. Receptory histaminowe, podobnie jak receptory adrenergiczne składają się z części konstytutywnej i nieaktywnej.

Leki przeciwhistaminowe są w gruncie rzeczy nie tyle antyhistaminikami, ile agonistami formy nieaktywnej.

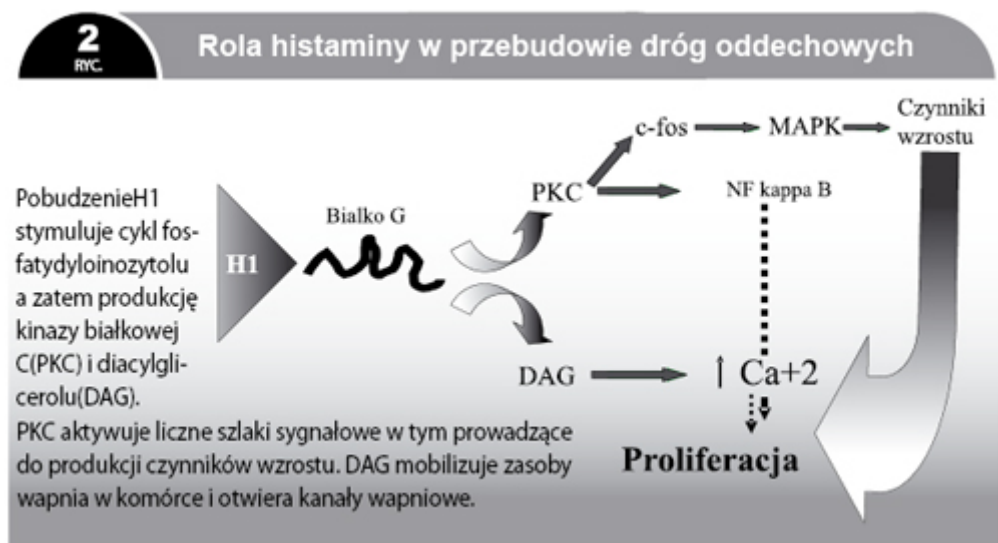
Śledziona
Grasica
Okrężnica

Wiele uwagi poświęcano kilka lat temu pozareceptorowym działaniom leków przeciwhistaminowych, a w szczególności hamowaniu aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF κ B. Wydaje się jednak, że kliniczne znaczenie tego zjawiska jest znikome. Przypisywanie mu faktycznego wpływu na zapalenie alergiczne i/lub niealergiczne jest nieuzasadnione. Warto o tym pamiętać wobec szerokiego stosowania w Polsce leków przeciwhistaminowych w terapii infekcji górnych lub dolnych dróg oddechowych. Niektóre z nich, jak fenspirid wykazują słabą aktywność przeciwzapalną in vitro. Jednakże kliniczna skuteczność tego leku jest na poziomie placebo.

Histamina jako mediator zapalenia

Histamina jest zaledwie jednym z wielu elementów patomechanizmu zapalenia alergicznego. We wczesnej fazie odczynu stymuluje przepuszczalność nabłonków i śródbłonna, rozkurcz mięśni gładkich naczyń, skurcz oskrzeli, obrzęk i wzmożone wydzielanie śluzu. Działa także, za pośrednictwem układu nerwowego, a w szczególności włókien C nerwu błędnego prowadząc do antydromowego wydzielania neuropeptydów. Stymulacja receptorów H₂ na bazoofilach i H₃ na mastocytach hamuje wstecznie uwalnianie histaminy. Ponadto histamina działa samoograniczająco na proces zapalny za pośrednictwem receptora H₃ hamując odruch mediowany zarówno przez neuropeptydy, jak i acetylocholinę.

Rola histaminy w astmie jest przedmiotem kontrowersji. Z jednej strony stężenie tego mediatora w płynach ustrojowych, w tym w popłuczynach nosowych lub oskrzelowych u chorych na astmę jest wyższe niż u ludzi



zdrowych i zwiększa się znacznie w okresach zaostrzeń choroby. Wiadomo ponadto, że histamina in vitro kurczy nie tylko oskrzela, ale również naczynia płucne. Indukuje także produkcję wielu mediatorów i cytokin oraz wpływa na agregacje płytek krwi. Z drugiej strony u chorych na astmę, której nie towarzyszą objawy ze strony górnych dróg oddechowych nie wykazano jakiegokolwiek skuteczności klinicznej leków przeciwhistaminowych. Warto jednak zauważyć, że badania nad rolą histaminy w astmie dotyczyły wyłącznie krótkotrwałych skutków leków przeciwhistaminowych. Nie oceniano na przykład wpływu terapii na przebudowę dróg oddechowych.

Histamina nasila ekspresję selektyn, molekuł adhezyjnych i wydzielanie cytokin wywołane przez TNF α . Wydaje się jednak, że największe znaczenie w pierwszej fazie zapalenia odgrywa wzrost ekspresji selektyny P pod wpływem histaminy. Na tej drodze histamina spowalnia ruch leukocytów i zapoczątkowuje tworzenie się nacieku komórkowego. Stwierdzono synergizm działania histaminy, leukotrienu B₄ i czynnika aktywującego płytki krwi pod tym względem. (8, 9)

Histamina wykazuje silne działanie chemotaktyczne wskutek stymulacji H1. Warto jednak zauważyć, że stymulacja receptora H2 hamuje procesy chemotaktyczne granulocytów. Ważną rolę odgrywa histamina w zapaleniu eozynofilowym dróg oddechowych. Nie tylko stymuluje chemotaksję via receptor H1, ale także hamuje apoptozę tych komórek we współdziałaniu z interleukiną 5. (21)

Histamina uczestniczy także w późnej fazie reakcji alergicznej. O ile w pierwszej fazie prawie wyłącznym źródłem histaminy są komórki tuczne, o tyle w późnej za wzrost jej stężenia odpowiadają głównie bazofile.

Histamina indukuje przyleganie eozynofiliów do fibronektyny stanowiącej istotny składnik złągów białkowych pod błoną podstawną u chorych na astmę. Amina ta wspomaga odpowiedź immunologiczną na alergen poprzez aktywację fibroblastów. Komórki mezenchymy u człowieka wykazują ekspresję receptora H1. Jego stymulacja wzmacnia produkcję interleukiny 8, a także TNF α . Proces ten odbywa się poprzez transdukcję sygnału w fibroblastach z udziałem kinaz aktywowanych mitogenem oraz czynnika transkrypcyjnego NF κ B. Podobnie w komórkach nabłonka regulatorem czynności stymulacyjnej histaminy jest receptor H1 via czynnik NF κ B. Mediator ten wreszcie zawiaduje produkcją zmienionego śluzu oskrzelowego (18). Tak więc histamina uczestniczy aktywnie w przebudowie dróg oddechowych, a kluczowe znaczenie odgrywa tu pobudzenie receptora H1 (9, 14, 15) (ryc 2)

Działanie immunomodulujące

Rolę histaminy jako immunomodulatora dostrzeżono już w roku 1981, kiedy to z jednej strony wyekstrahowano czynnik HSF (histamine suppressor factor), z drugiej zaś potwierdzono rolę receptora H2 w tym procesie (11,12). Receptor H2 uważa się za cząstkę supresyjną w stosunku do zapalenia. Obecny jest na wszystkich subpopulacjach limfocytów, jednakże z wyraźną przewagą ekspresji na komórkach Th1.

Histamina odgrywa zasadniczą rolę w przekształcaniu natywnych postaci limfocytów T w komórki profilu Th2.

Proces ten dokonuje się wskutek zarówno działań bezpośrednich na komórki jednojądrowe jak i poprzez wpływ tej aminy na dendrycety. (12,13)

Jeżeli zważy się na rolę tych komórek jako elementu równowagi immunologicznej, to jasnym się staje, że w pierwotnej i wtórnej profilaktyce alergii należy dążyć do fizjologicznej przewagi receptora H2 nad receptorem H1.

Podobne znaczenie przypisuje się receptorowi H4. Cząsteczka H4 między innymi moduluje migrację i dojrzewanie mastocytów w miejscu zapalenia alergicznego, a także wydzielanie cytokin przez komórki CD8+ (17, 22).

Można zatem zaryzykować stwierdzenie, że receptor H4 podobnie jak H2 odgrywa istotną rolę immunomodulacyjną (tab. 2, 3). Dotyczy to nie tylko komórek T, ale także stymulacji komórek prezentujących antygen w zakresie zarówno przekształcania ich we frakcję DC2, jak i wspomagania prezentacji antygeny (16). H4 zawiaduje nie tylko czynnością dendrycety, ale także hamuje aktywność prozapalną monocytów, a w szczególności ich działania chemotaktyczne. (20) U myszy wykazano, że cząsteczka H4 zawiaduje napływem limfocytów regulacyjnych do miejsca zapalenia alergicznego (19).

Praktyczne wnioski wydają się polegać na potrzebie stosowania antagonistów receptora H1 czyli tzw. leków przeciwhistaminowych we wspomaganiu farmakoprewencji alergii. Rzeczywiście Muller wykazał, że zastosowanie terfenadyny w sposób ciągły przez 3 lata znamienne zmniejsza prawdopodobieństwo reakcji anafilaktycznej u osób odczuwanych na jady owadów błonkoskrzydłych(23). Wprawdzie terfenadyna została wycofana z większości rynków farmaceutycznych ze względu na działanie arytmogenne, to

jednakże jej aktywny metabolit feksofenadyna jest nie tylko pozbawiona działań niepożądanych, ale także znacznie skuteczniejsza. Podobne wnioski o znaczeniu antagonizmu receptora H1, płyną z badań nad atopowym zapaleniem skóry, w których wykazano, że cetyryzyna i lewocytryzyna zmniejszają ryzyko astmy oskrzelowej.

Podsumowanie

Histamina uczestniczy w zapaleniu alergicznym jako mediator prozapalny nie tylko wczesnej i późnej fazy odczynu, ale prawdopodobnie wpływa także na odległe następstwa choroby w postaci przebudowy dróg oddechowych. Histamina jest immunomodulatorem, a czynność tę dokonuje poprzez stymulację receptorów H2 i H4. Skuteczność leków przeciwhistaminowych wykazano w leczeniu chorób alergicznych zarówno w ostrej fazie, jak i w farmakoprophylaktyce. W ostrych zespołach infekcyjnych działania leków tego typu nie stwierdzono.

Ryciny: P. Górski

Piśmiennictwo: 1. Cavanah D.K., Casale T.B.: Histamine. W: The Mast Cell in Health and Disease. Ed.M.A.Kaliner , D.D.Metcalf.1993, 321-342. 2. Casale T.B.: Histamine H1 and H2 receptors. W: H1 and H2 Histamine Receptors. Ed.G.Settipane. Providence. RI.Ocean Side Publications.1988, 14-20. 3. Saxena S.P., Brandes L.J., Becker A.B. i wsp.: Histamine Is an Intracellular Messenger Mediating Platelet Aggregation. Science 1989,243, 1596-1599. 4. Dąbrowski R, Maśliński C, Górski P: Effects of Histamine Liberators and exogenous histamine on Wound Healing in Rat. Agents Actions 1975, 4/5, 311-314 5. Thurmond R, Desai PJ, Dunford PJ, Fung-Leung WP, Hofstra CI, Jing W: A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. J Pharmacol Exp Ther 2004, 309, 404-413. 6. Nakamura T., Itadani H., Hidaka Y. i wsp.: Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, Dec 20, 279, 2, 615-620. 7. Nguyen t., Shapiro D.A., George S.R. i wsp.: Discovery of a novel member of the histamine receptor family. Mol. Pharmacol. 2001, 59, 3, 427-433. 8. MacGlashan D : Histamine. A mediator of inflammation. J Allergy Clin Immunol 2003, 112, S53-S59 9. Akdis CA, Blaser K: Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2003, 112, 15-22 10. Rocklin R.E.: Modulation of cellular - immune responses in vivo and in vivo by histamine receptor-bearing lymphocytes. J. Clin . Invest. , 1976 , 57, 1051-1058. 11. Rocklin R.E., Sherry B., Dolben H.: Production and assay of histamine-induced suppressor factor (HSF) by human lymphocytes. A. J. Clin. Exp. Immunol. 1081, 3, 199-208. 12. Mazzoni A., Siraganian R.P., Leifer C.A. i wsp.: Dendritic cell modulation by mast cells controls the Th1/Th2 balance in responding T cells. J. Immunol 2006,177,3577-3581 13. Jutel M, Watanabe T., Klunker S. i wsp.: Histamine regulatesw T-cell and antibody response by differential expression of H1 and H2 receptors. Nature 2001, 413, 420-425. 14. Minami T., Kuroishi T., Ozawa A. i wsp.: Histamine amplifies immune response of gingival fibroblasts . J Dent Res 2007, 86, 1083-1088. 15. Holden NS, Gong W., King EM i wsp.: Potentiation of NF kappa B dependent transcription and inflammatory mediator release by histamine in human airway epithelial cells. Br J Pharmacol 2007, 152, 891-902 16. Amaral MM, Davio C, Ceballos A i wsp.: Histamine improves antigen uptake and cross-presentation by dendritic cells. J Immunol 2007, 179, 3425-3433. 17. Godot V, Arock M, Garcia G. i wsp.: H4 histamine receptor mediates optimal migration of mast cell precursors to CXCL12. J Allergy Clin Immunol 2007, 120, 827-834. 18. Kim YM, Won TB, Kim SW. i wsp.: Histamine induces MUC5A expression via a hCLCA1 pathway. Pharmacology 2007, 80, 219-226 19. Morgan RK, McAllister B, Cross L i wsp.: Histamine 4 receptor activation induces recruitment of FoxP3+ T cells and inhibits allergic asthma in a murine model. J Immunol 2007, 178, 8081-8091 20. Dijkstra D, Leurs R Chazot P.: Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H4 receptor. J Allergy Clin Immunol 2007, 120, 300-307 21. Hasala H Giembicz MA, Janka-Juntilla M i wsp.: Histamine reverses IL-5afforded human eosinophil survival by inducing apoptosis: Pharmacological evidence for a novel mechanism of action of histamine. Pulm Pharmacol Ther 2007 (in press) 22. Gantner F, Sakai K, Tushe MW i wsp.: Histamine H4 and H2 receptors control histamine induced interleukin 16 release from human CD8+T cells. Pharmacology 2002, 303, 300-307. 23. Muller U, Hari Y, Berthold E: Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2001, 107,81-86. 16. Amaral MM, Davio C, Ceballos A i wsp.: Histamine improves antigen uptake and cross-presentation by dendritic cells. J Immunol 2007, 179, 3425-3433. 17. Godot V, Arock M, Garcia G. i wsp.: H4 histamine receptor mediates optimal migration of mast cell precursors to CXCL12. J Allergy Clin Immunol 2007, 120, 827-834. 18. Kim YM, Won TB, Kim SW. i wsp.: Histamine induces MUC5A expression via a hCLCA1 pathway. Pharmacology 2007, 80, 219-226 19. Morgan RK, McAllister B, Cross L i wsp.: Histamine 4 receptor activation induces recruitment of FoxP3+ T cells and inhibits allergic asthma in a murine model. J Immunol 2007, 178, 8081-8091 20. Dijkstra D, Leurs R Chazot P.: Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H4 receptor. J Allergy Clin Immunol 2007, 120, 300-307 21. Hasala H Giembicz MA, Janka-Juntilla M i wsp.: Histamine reverses IL-5afforded human eosinophil survival by inducing apoptosis: Pharmacological evidence for a novel mechanism of action of histamine. Pulm Pharmacol Ther 2007 (in press) 22. Gantner F, Sakai K, Tushe MW i wsp.: Histamine H4 and H2 receptors control histamine induced interleukin 16 release from human CD8+T cells. Pharmacology 2002, 303, 300-307. 23. Muller U, Hari Y, Berthold E: Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2001, 107,81-86. 16. Amaral MM, Davio C, Ceballos A i wsp.: Histamine improves antigen uptake and cross-presentation by dendritic cells. J Immunol 2007, 179, 3425-3433. 17. Godot V, Arock M, Garcia G. i wsp.: H4 histamine receptor mediates optimal migration of mast cell precursors to CXCL12. J Allergy Clin Immunol 2007, 120, 827-834. 18. Kim YM, Won TB, Kim SW. i wsp.: Histamine induces MUC5A expression via a hCLCA1 pathway. Pharmacology 2007, 80, 219-226 19. Morgan RK, McAllister B, Cross L i wsp.: Histamine 4 receptor activation induces recruitment of FoxP3+ T cells and inhibits allergic asthma in a murine model. J Immunol 2007, 178, 8081-8091 20. Dijkstra D, Leurs R Chazot P.: Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H4 receptor. J Allergy Clin Immunol 2007, 120, 300-307 21. Hasala H Giembicz MA, Janka-Juntilla M i wsp.: Histamine reverses IL-5afforded human eosinophil survival by inducing apoptosis: Pharmacological evidence for a novel mechanism of action of histamine. Pulm Pharmacol Ther 2007 (in press) 22. Gantner F, Sakai K, Tushe MW i wsp.: Histamine H4 and H2 receptors control histamine induced interleukin 16 release from human CD8+T cells. Pharmacology 2002, 303, 300-307. 23. Muller U, Hari Y, Berthold E: Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2001, 107,81-86.

Zamknij

Drukuj