

Receptory H-ergiczne i antyhistaminiki

Prof. dr hab. n med.
Edward Zawisza ^{1, 2, 3}

Mgr.
Karolina Zawisza ³

Lek.
Paweł Wiśliński ²

¹Poradnia Chorób Zapalnych
i Alergicznych Szpitala
Bielańskiego

²Oddział Alergologiczny
Szpitala Bielańskiego

³Prywatny Gabinet
Alergologiczny Warszawa, ul.
Boguckiego 1 b

T E R A P I A

H-ergic receptors and antihistaminics

S U M M A R Y

Antihistamines administered for allergic rhinitis and common cold, are antagonists at the human histamine H1 receptor. The 1 receptor is nucleotide binding protein G – coupled receptor characterized by high affinity binding of 3H mepyramine that can be blocked competitively by H1 antagonists. The gene for the receptor has been isolated and cloned and the nucleotide sequence is characterized as having a 1461-6p coding region..

Leki antyhistaminowe powszechnie stosowane w terapii chorób alergicznych i tak zwanego powszechnego przeziębienia działają poprzez blokadę receptorów H1. Receptor H1 jest receptorem metabotropowym związanym z białkiem G błony komórkowej. Receptor ten wykazuje wysokie powinowactwo do 3H mepyraminy (silny agonista receptora H1). Połączenie to jest kompetencyjnie blokowane przez leki antyhistaminowe. Gen dla tego receptora został wyizolowany i klonowany. Jego sekwencje nukleotydowe charakteryzują się posiadaniem kodującego regionu 1461 – 6p.

Nazwisko: Tytuł. Alergia, ROK, nr: str-str

Receptory histaminowe należą do rodziny receptorów metabotropowych (związanych z białkiem G). Wszystkie receptory metabotropowe mają podobną budowę chemiczną. Zwane są one także receptorami 7TM (7 trans membranowe), gdyż ich siedem odcinków helisowych siedmiokrotnie przechodzi przez błonę komórkową, tworząc 3 pętle zewnętrzne (e1, e2, e3) oraz trzy pętle wewnątrzkomórkowe (i1, i2, i3). Rysunek 1 ilustruje budowę receptora metabotropowego.

Receptor H1

Aktywacja receptora H1 prowadzi do syntezy inozytol 1, 4, 5 – fosforanu i diacylglicerolu oraz zwiększenia stężenia Ca⁺⁺ w komórce. Ostatnio wykazano także, że stymulacje H1 receptora prowadzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF-κB. Gen kodujący H1

receptor jest ulokowany przy chromosomie 3.

Receptor H2

Gen kodujący receptor H2 jest zlokalizowany na chromosomie 5. H2 receptor jest związany z cyklazą adenylową oraz trójfosforanem. Indukuje on także c-Fos, c-Jun, kinazę proteinową C oraz kinazę 70SC.

Receptor H3

Gen kodujący receptor H3 jest ulokowany na chromosomie 20. Kontroluje on uwalnianie neuromediatorów z komórek CUN (centralny układ nerwowy). Stymulacja receptorów H3 prowadzi do zahamowania CaMP oraz akumulacji Ca⁺⁺(28).

Receptor H4

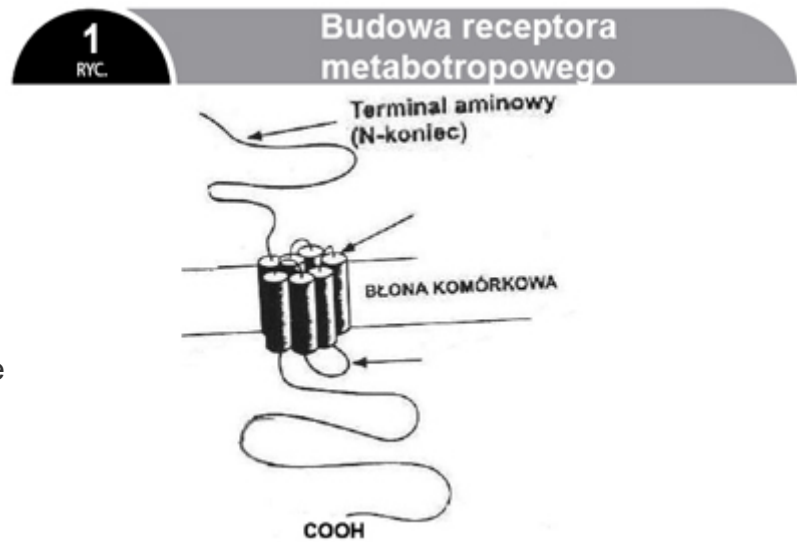
Ludzki receptor H4 jest kodowany przez chromosom 18. Wykazuje on w 37-43% homologię z receptorem H3. Występuje on w dużej ilości na komórkach szpiku kostnego oraz na obwodowych neutrofilach i eozynofilach (2, 29).

Wpływ histaminy na układ immunologiczny

Histamina bierze udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej szeregu tkanek. W przebiegu specyficznej immunoterapii dochodzi do zamiany wzoru komórkowego z klasycznego Th1 i Th2 na wzór Thr (regulatory suppressor T cell). Zasadniczą rolę odgrywa tu IL-10 i TGF-β. Histamina indukuje produkcję IL-10 przez komórki dendrytyczne i Th2 (30, 31). Nasila ona także supresyjny wpływ TGF-β na limfocyty T.

Tabela 1 Cztery rodzaje receptorów histaminowych: H1, H2, H3 i H4 (1)

Typ	Występowanie (ekspresja)	Aktywacja sygnałów wewnątrzkomórkowych	Rodzaje proteiny G
H1	komórki endotelialne, neutrofile, eozynofile, monocyty, chondrocyty, hepatocyty, komórki mięśni gładkich, naczyń i dróg oddechowych, komórki nerwowe, komórki dendrytyczne, limfocyty T i B	Ca ⁺⁺ cGMP, *lipaza D *lipaza A2 NF-κB.	Gg/11
H2	tak jak H1	Adenylcyklaza CaMP Fos c-Jun PKL p 70SGK	Gas
H3	neurony histaminergiczne, eozynofile, komórki dendrytyczne, monocyty.	Ca ⁺⁺ MAP kinaza Hamowanie CaMP	Gi/o



H4	szpik kostny, eozynofile, neutrofile, komórki dendrytyczne, komórki T, bazoofile, mastocyty, hepatocyty, śledziona, grasica, płuca, jelito cienkie, okrężnica, serce	Ca ⁺⁺ Hamowanie CaMP	Gi/o
----	--	------------------------------------	------

Analizowano premedykację przy pomocy leków antyhistaminowych na przebieg immunoterapii na jady owadów błonkoskrzydłych. Immunizowano 41 osób i po trzech latach wykonano reekspozycję na jady owadów. Żaden z pacjentów poddany premedykacji antyhistaminowej nie wykazał objawów lokalnej lub uogólnionej reakcji wstrząsowej. Natomiast 6 z 21 osobowej grupy, która otrzymała placebo wykazało objawy wstrząsu anafilaktycznego (32, 33, 34).

Badanie to wykazuje, że premedykacja antyhistaminowa nasila efekt terapeutyczny długotrwałej immunoterapii. W przebiegu immunoterapii dochodzi do redukcji receptorów H1. Dominację uzyskują receptory H2. Receptory te są zdolne do indukcji mechanizmów tolerancji. Wskazuje to na pozytywną rolę histaminy w regulacji układu immunologicznego w czasie specyficznej immunoterapii. Dużą uwagę przywiązuje się ostatnio antagonistom H2. Cymetydyna ma stymulujący wpływ na układ immunologiczny. Działa ona prawdopodobnie poprzez blokowanie receptorów na limfocytach T. Wykazano, że cymetydyna ma zdolność odbudowy funkcji układu immunologicznego w chorobach nowotworowych, hypogammaglobulinemiach i związanymi z AIDS, zaburzeniami układu immunologicznego (3,4,5,7).

Terapia antyhistaminowa

Może być oceniona w aspekcie specyficzności, selektywności, siły działania i indeksu terapeutycznego.

Większość badań nad strukturą leków antyhistaminowych skupia się na syntezie specyficznego i selektywnego leku blokującego receptor H1. Należy jednak pamiętać, że zarówno leki antyhistaminowe I jak i II generacji działają także na inne receptory, a w szczególności na homologiczne receptory muskarynowe M2, które regulują chronotropię i izotropię mięśnia sercowego.

Desloratadyna wykazuje wysokiego stopnia selektywność zarówno w kierunku receptora H1 jak i receptora M2. Jest ona tylko pięć razy bardziej selektywna w kierunku H1 niż M2. Natomiast feksofenadyna wykazuje 600 razy większą selektywność w kierunku receptorów H1 niż M2.

Leki I generacji wykazują wiele działań ubocznych do których zaliczamy między innymi: wywołanie senności, efekt cholinolityczny i zaburzenia orientacji (trudności w prowadzeniu pojazdów) (8,9,10). Tabela II ilustruje te zmiany.

Działanie leków antyhistaminowych

Mechanizm działania leków antyhistaminowych nie jest dokładnie poznany. Przeważa pogląd że są to odwrócenie (inverse) agoniści, to znaczy że stabilizują oni inaktywną, konformacyjną część receptorów zapobiegając tym samym wystąpieniu aktywacji. Leki antyhistaminowe reagują z receptorami H1 w wielu narządach (6, 36, 37, 38). A w szczególności w górnych i dolnych drogach oddechowych. Nasila to ich efekt terapeutyczny, gdyż blokada tych receptorów w drzewie oskrzelowych ma korzystny wpływ na objawy całego zespołu pyłkowicy.

Tabela 2 Działania uboczne leków I generacji

Leki I generacji	Dawki stosowane	Senność	Efekt cholinolityczny	Zaburzenia orientacji
------------------	-----------------	---------	-----------------------	-----------------------

Difenhydramina	25-50 mg co 6 godzin	+++	+++	+++
Chlorfeniramina	4 mg co 6 godzin	++	+++	++
Bromfeniramina	4 mg co 6 godzin	++	+++	++
Clemastina	1-3 mg co 8 godzin	+++	+++	+++
Leki II generacji	Dawki stosowane	Senność	Efekt cholinolityczny	Zaburzenia orientacji
Loratadyna	10 mg dziennie	-	-	-
Cetyryzyna	10 mg dziennie	+ -	-	+ -
Fexofenadyna	60-600 mg dziennie	-	-	-
Desloratadyna	5 mg dziennie	-	-	-
Lewocetyryzyna	5 mg dziennie	+ -	-	+ -

Duże znaczenie ma siła wiązania leków antyhistaminowych z albuminą w surowicy krwi (HSA) i α -1-glikoproteiną (AGP). Badania te wykonuje się wykorzystując ultrafiltrację i kapilarną elektroforezę. Siłą wiązania z tymi białkami w surowicy krwi jest różna i zależy od rodzaju leku antyhistaminowego. I tak feniramina, tripelenamina i tripolidyna wiążą się głównie z HSA. Natomiast Carboxyramina i dimetidina łączą się głównie z AGP. Niektóre leki antyhistaminowe łączą się także z lipoproteidami i globulinami. Należy do nich bromfeniramina, chlorfeniramina i ranitydyna. Natomiast chlorcyclizyna, cynnarizyna, cyclizyna, doxylamina, hydroxizyna, i terfenadyna nie łączą się z lipoproteidami i globulinami tylko z HSA i/lub AGP w różnym stopniu/. Interakcja histaminików z HSA jest uwarunkowana ich hydrofobowością (zależność bezpośrednia) i polarnością ich przestrzeni powierzchniowych (zależność pośrednia) (11).

Stara, pierwsza generacja antyhistaminików oprócz blokowania centralnych i obwodowych receptorów H1, blokuje także kanały potasowe. Blokowanie kanałów potasowych przez te leki prowadzi do wystąpienia drgawek, nasilenia napadów padaczkowych, a w przypadku wpływu na układ bódźcowo-przewodzący serca do nieskoordynowanych skurczów komór (taniec komór) (12).

Oceniano wpływ mepyraminy i difenhydraminy (strukturalnie zbliżonych leków antyhistaminowych) na kanał potasowy (KCNOZ/MK(+)). Ekstrakomórkowa aplikacja tych leków szybko i odwracalnie redukuje przepływ ładunków napięciowych przez KCNQZ/Q3. Badano także wpływ leków antyhistaminowych na ruchy komórek i apoptozę. Takie leki jak chlorfeniramina i difenhydramina (13) wykazują silne właściwości nasilenia apoptozy. Uzależnione to jest od c-Jun N-terminal kinazy (JNK). Apoptoza izolowanych ludzkich eozynofili była badana poprzez ocenę zawartości DNA barwionych jodkiem propionu w komórkach, które następnie poddano analizie morfologicznej. Aktywność JNK była oceniana wykorzystując technikę Western blotting. Dojrzewanie i funkcja eozynofili jest uzależniona od IL-5.

Leki antyhistaminowe blokują wpływ IL-5 na eozynofile nasilając ich apoptozę.

Rozległe badania są także prowadzone nad różnicą w wywoływaniu objawów ubocznych ze strony CUN (centralny układ nerwowy) pomiędzy lekami antyhistaminowymi pierwszej i drugiej generacji. Leki pierwszej generacji łatwo przechodzą przez barierę naczyniowo-mózgową i wykazują brak efektu efluksu (wyrzucenia) wykorzystującego proteinę P (Pgp). Sugeruje się, że trudności w tym działaniu wynikają z tego, że są one wyrzucane (eflux) z komórki przy pomocy proteiny G. (14). Jednak większość leków antyhistaminowych (niezależnie od klasy) podlega działaniu proteiny P. Mimo to łatwo penetruje do CUN. Stwierdzono, że terfenadyna i loratadyna przy wyższych stężeniach penetrują do CUN. Efekt ten uległ następowemu wzmocnieniu przez zastosowanie silnego inhibitora Pgp, cyklosporyny A. Natomiast feksofenadyna i cetyryzyna penetrują bardzo słabo do CUN, niezależnie od podania inhibitora Pgp, cyklosporyny A. Musi więc tu działać inny mechanizm. Dużą rolę w utrzymaniu odpowiedniego poziomu feksofenadyny w surowicy krwi odgrywa wychwyt wątrobowy feksofenodyny i usunięcie jej z ustroju poprzez wydalanie z żółcią. Wychwyt wątrobowy feksofenadyny jest mediowany przez OATP (organic anion transporting peptides). Natomiast wydalanie tego leku z żółcią odbywa się poprzez MRP2 (multidrug resistance-associated protein). W mechanizmie tym biorą udział inne proteiny takie jak MRP3 i MRP4.

Badania nad wychwytem wątrobowym, wydalaniem z żółcią oraz wpływem innych leków nad poziomem surowiczym i tlenowym feksofenadyny są bardzo zaawansowane. Badano wpływ różnych dawek na farmakokinetykę feksofenadyny. Feksofenadyna była podawana w dawce 60 mg na dobę. Jednocześnie w trzech grupach pacjentów stosowano 50, 100 lub 200 mg tego leku. Badając poziom surowiczej feksofenadyny oraz jej klirans nerkowy nie zauważono różnic pomiędzy tymi dawkami. Uważa się że interakcja pomiędzy komórkami a feksofenadyną odbywa się w komórkach błony śluzowej jelit omijając cyrkulację wątrobowej żyły wrotnej./24,25,26,27/

Histamina a chemotaksja komórek tłuszcznych

Histamina jest amina biogenną odgrywającą kluczową rolę w procesach fizjologicznych ustroju. Histamina jest syntetyzowana z L-histydyny poprzez dekarboksylację. Synteza ta odbywa się w takich komórkach jak: mastocyty, bazofile, komórki enterochromatofilne i neurony. Z czterech rodzajów receptorów ostatnio wyjaśniono rolę receptorów H3 i H4. Receptor H3 kontroluje uwalnianie histaminy i neurotransmiterów z neuronów. Receptor H4 wykazuje niewielką homologię z pozostałymi trzema rodzajami receptorów. I tak homologia aminokwasów pomiędzy H4 i H3 wynosi jedynie 35%.

Ekspresja receptorowa H3 jest głównie ograniczona do centralnego układu nerwowego. Natomiast ekspresja H4 jest ograniczona do centralnego i obwodowego układu hemopoetycznego.

Wykazano, że antagoniści i agoniści receptorów H1 i H2 nie wiążą się z receptorami H3 i H4 (35). Pobudzenie receptorów H3 prowadzi do transmisji sygnałów poprzez białko G α i/o i wywołuje zahamowanie CaMP./20,21,23/ Obecność receptora H4 wykryto na komórkach tłuszcznych i bazofilach. Obecnie w szpiku kostnym progenitorowe komórki tłuszczne migrują do błon śluzowych. Zachodzi tam ich proces dojrzewania. Uważa się że w procesie migracji dużą rolę odgrywa czynnik chemotaktyczny komórek pnia. Migracja ta odgrywa dużą rolę w etiopatogenezie nieżytów alergicznych nosa gdzie w błonach śluzowych wykryto dużą ilość komórek tłuszcznych. Wiadomym jest, że dystrybucja komórek tłuszcznych na błonach śluzowych górnych dróg oddechowych zmienia się w zależności od ekspozycji na alergen. Możliwym jest, że czynnikiem chemotaktycznym dla tych komórek jest histamina. Jest ona bowiem stale produkowana przez komórki tłuszczne. Chemotaksja ta odbywa się poprzez receptor H4. Histamina działając poprzez receptor H4 indukuje

mobilizację wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych. Mobilizacja wapnia jest hamowana przez thioperamid, podwójny antagonistą receptorów H₃ i H₄. Udział histaminy w chemotaksji mastocytów przedstawia się następująco. Histamina łączy się z receptorem H₄ na komórkach tucznych i eozynofilach. Wywołuje to aktywację proteiny G $\alpha T/o$. Następnie dochodzi do dysocjacji tego białka z wytworzeniem proteiny G $\beta\gamma$. Proteina G $\beta\gamma$ aktywuje fosfolipazę C. Ta fosfolipaza G hydrolizuje PI 4,5 B (phosphatidylinositol 4,5- biphosphate) do diacylglicerolu i IP₃. Następnie IP₃ aktywuje kanały wapniowe w siateczce endoplazmatycznej prowadząc do uwolnienia wapnia. Zwiększanie poziomu wapnia wewnątrz komórki prowadzi poprzez nieznane nam sygnały do chemotaksji komórek tucznych w kierunku histaminy (15,16,17,18).

Piśmiennictwo: 1. Raible DG, Lenahan T, Fayvilevich Y, Kosinski R and Schulman ES (1994) Pharmacologic characterization of a novel histamine receptor on human eosinophils. *Am J Crit Care Med* 149: 1506-1511 2. Nguyen T, Shapiro DA, George SR, Setola V, Lee DK, Cheng R, Rauser L, Lee SP, Lynch KR, Roth BL and O'Dowd BF (2001) Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol Pharmacol* 59: 427-433 3. Del Valle J, Gantz I (1997). „Novel insights into histamine H₂ receptor biology. ". *Am. J. Physiol.* 273 (5 Pt 1): G987-96 4. Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, Jiang W, Pyati J, Huvar A, Jackson MR and Erlander MG (1999) Cloning and functional expression of the human histamine H₃ receptor. *Mol Pharmacol* 55: 1101-1107 5. Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, Ohta M, Tanaka K (2000). „Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000;279:615-620 6. Nelson HS. Prospects for antihistamine in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:S96-S100 7. MacGlashan Jr D. Histamine: a mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:S53-S59. 8. Masini E, Di Bello MG, Raspanti S, et al. The role of histamine in platelet aggregation by physiological and immunological stimuli. *Inflamm Res.* 1998;47:211-220. 9. Zwadlo-Klarwasser G, Vogts M, Hamann W, et al. Generation and subcellular distribution of histamine in human blood monocytes and monocyte subsets. *Inflamm Res.* 1998;47:434-439. 10. Kubo Y, Nakano K. Regulation of histamine synthesis in mouse CD4+ and CD8+ T lymphocytes. *Inflamm Res.* 1999;48:149-153. 11. Bencsath M, Paloczi K, Szalai C, et al. Histidine decarboxylase in peripheral lymphocytes of healthy individuals and chronic lymphoid leukemia patients. *Pathol Oncol Res.* 1998;4:121-124. 12. Peters SP, Schulman ES, Schleimer RP, et al. Dispersed human lung mast cells: pharmacologic aspects and comparison with human lung tissue fragments. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:1034-1039. 13. Okayama M, Baraniuk J, Hausfeld J, et al. Characterization and autoradiographic localization of histamine H₁ receptors on human nasal turbinates. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89:1144-1150. 14. Casale T, Rodbard D, Kaliner M. Characterization of histamine H₁-receptors on human peripheral lung. *Biochem Pharmacol.* 1985;34:3285-3292. 15. Secher C, Kirkegaard J, Borum P, et al. Significance of H₁ and H₂ receptors in the human nose: rationale for topical use of combined antihistamine preparations. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;70:211-218. 16. Togias A, Proud D, Kagey-Sobotka A, et al. The effect of a topical tricyclic antihistamine on the response of the nasal mucosa to challenge with cold, dry air and histamine. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:599-604. 17. Herxheimer H. Antihistamines in bronchial asthma. *Br Med J.* 1949;2:901-905. 18. Wood-Baker R, Holgate S. The comparative actions and adverse effect profile of single doses of H₁-receptor antihistamines in the airways and skin of subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91:1005-1014. 19. Elenkov IJ, Webster E, Papanicolaou DA, et al. Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H₂ receptors. *J Immunol.* 1998;161:2586-2593. 20. Graziano FM, Cook EB, Stahl JL. Antihistamines and epithelial cells. *Allergy Asthma Proc.* 2000;21:129-140. 21. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, et al. Activation by histamine of bronchial epithelial cells from nonasthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1993;9:411-417. 22. Fadel R, Herpin-Richard N, Rihoux JP, et al. Inhibitory effect of cetirizine 2HCl on eosinophil migration in vivo. *Clin Allergy.* 1987;17:373-379. 23. Clark RA, Sandler JA, Gallin JI, et al. Histamine modulation of eosinophil migration. *J Immunol* 1977;118:137-145. 24. O'Reilly M, Alpert R, Jenkinson S, et al. Identification of a histamine H₄ receptor on human eosinophils -- role in eosinophil chemotaxis. *J Recept Signal Transduct Res.* 2002;22:431-448. 25. Idzko M, la Sala A, Ferrari D, et al. Expression and function of histamine receptors in human monocyte-derived dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:839-846. 26. Gutzmer R, Langer K, Lisewski M, et al. Expression and function of histamine receptors 1 and 2 on human monocyte-derived dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:524-531. 27. Caron G, Delneste Y, Roelandts E, et al. Histamine polarizes human dendritic cells into Th₂ cell-promoting effector dendritic cells. *J Immunol.* 2001;167:3682-3686. 28. Gantner F, Sakai K, Tusche MW, et al. Histamine h(4) and h(2) receptors control histamine-induced interleukin-16 release from human CD8(+) T cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303:300-307. 29. Caron G, Delneste Y, Roelandts E, et al. Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells. *J Immunol.* 2001;166:6000-6006. 30. Mazzoni A, Young HA, Spitzer JH, et al. Histamine regulates cytokine production in maturing dendritic cells, resulting in altered T cell polarization. *J Clin Invest.* 2001;108:1865-1873. 31. van der Pouw Kraan TC, Snijders A, Boeijs LC, et al. Histamine inhibits the production of interleukin-12 through interaction with H₂ receptors. *J Clin Invest.* 1998;102:1866-1873. 32. Jutel M, Watanabe T, Klunker S, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H₁ and H₂ receptors. *Nature.* 2001;413:420-425. 33. Banu Y, Watanabe T. Augmentation of antigen receptor-mediated responses by histamine H₁ receptor signaling. *J Exp Med.* 1999;189:673-682. 34. Jutel M, Zak-Nejmark T, Wrzyyszcz M, et al. Histamine receptor expression on peripheral blood CD4+ lymphocytes is influenced by ultrashort bee venom immunotherapy. *Allergy.* 1997;52:88. 35. Gelfand EW, Cui ZH, Takeda K, et al. Fexofenadine modulates T-cell function, preventing allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:85-95. 36. Malick A, Grant JA. Antihistamines in the treatment of asthma. *Allergy.* 1997;52:55-66. 37. Popa VT. Bronchodilating activity of an H₁ blocker, chlorpheniramine. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;55:54-63. 38. Leopold JD, Hatley JP, Smith AP. Effects of oral H₁ and H₂ receptor antagonists in asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;8:249-251.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)