

# A H4 hisztamin-receptor szerepe

Dr. Endre László, Vasútegészségügyi Központ, Budapest

## Az allergiás tünetek kialakulása

A korai típusú allergiás reakció tüneteinek létrejöttéért jórészt a hisztamin a felelős. Az emberi szervezetben a hisztamint nem csupán a hízósejtek (más néven: masztociták) és a bazofil fehérvérsejtek, de még a limfociták, a neuronok és a gyomor enterokromaffin-szerű sejtjei is képzik és szabadítják fel.

Rendkívül vázlatosan a következőkben foglalhatjuk össze az allergiás reakcióban a hisztamin felszabaduláshoz vezető utat.

Az antigén-prezentáló sejtek által „előkészített” allergén – egy olyan sejt felszínén, amelynek van IgE receptora – reagál a vele szemben specifikus IgE molekulával, s ennek eredményeként e sejtből percekken belül különböző, ott készen tárolt, ún. „preformált” mediátorok szabadulnak ki. A korai típusú allergiás reakcióban főszerepet játszó hízósejtek esetében ezek a preformált mediátorok proteolitikus enzimek, kemotaktikus anyagok és a hisztamin. A felszabaduló hisztamin viszketést, vérbőséget, ödémát és hiperszekekrációt okoz. A proteolitikus enzimek helyi szövetkárosító hatásuk révén megkönnyítik az allergén mélybe hatolását, a kemotaktikus anyagok pedig az allergiás reakció helyszínére vonzzák a különböző (főként eozinofil) leukocitákat. A későbbiek során az oda gyülekezett nagyszámú aktivált eozinofil sejtől újabb szövetkárosító peptidek jutnak ki<sup>1</sup>.

## Az emberi hízósejtek fajtái

A korai típusú reakcióban döntő szerepet játszó hízósejtekről tudni kell, hogy – annak alapján, hogy milyen szerin proteináz van bennük – minimálisan három, egymástól nagyon különböző tulajdonságú típusuk van.

A legjobban ismert a csak triptázt tartalmazó. A légutakban és a bélben található masztocitáknak legkevesebb 90%-a ilyen. Jelölésük: MC<sub>T</sub>.

A másik típus a triptáz mellett kimázt is tartalmaz. Jele: MC<sub>TC</sub>. Ilyen sejtek találhatóak többek között a kötőhártyában, a szívben, a bőrben, valamint a tüdő- és a gyomor-bélrendszer szubmukózájában.

A harmadik fajta csak kimázt tartalmaz, jele MC<sub>C</sub>. Az emberi testben ebből van a legkevesebb. A gyomor és a vékonybelek mukózájában és szubmukózájában található belőlük néhány.

Ez a három fajta hízósejt nemcsak a szerin proteáz tartalmában különbözik egymástól, hanem a különböző gyógyszerekre is különböző módon reagál és a triggerei is mások<sup>2</sup>.

A kötőhártyában lévő masztociták 95%-a MC<sub>TC</sub> sejt, melynek membránját a dinátrium-kromoglikát, a nedokromil és a ketotifen (a tüdőben lévő MC<sub>T</sub> sejtekkel ellentétben) egyáltalán nem tudja stabilizálni. Talán ennek következménye, hogy a dinátrium-kromoglikát tartalmú szemcseppek klinikai hatékonysága allergiás kötőhártya-gyulladásban szerény, gyakori használatuk az allergén kimosásával és a kötőhártya nedvesen tartásával mint műkönyv segíti a beteg állapotát.

## A G-proteinhez kapcsolt receptorok működése

A hisztamin (2-4-imodazol-etilamin) hatása attól függ, milyen receptorra kapcsolódik rá. Píllanatnyilag négy fajta hisztaminkötő receptort ismerünk, melyek mind a G-proteinhez kapcsolt receptor családdhoz tartoznak (G-protein coupled receptors – rövidítve: GPCR). A GPCR-k a sejtmembránhoz kötött fehérjék legnagyobb családját alkotják, melyek nem csupán a hisztamin által kiváltott reakciók közvetítéséért felelősek, hanem rajtuk keresztül valósul meg egy sereg hormon és neurotranszmitter hatása, és ezek felelnek többek között a látás, a szaglás és az íz-érzés létrejöttéért is. Az emberi genom közel 950 GPCR-t kódol<sup>3</sup>.

Talán nem mindenki számára ismert, hogy mik is a G-proteinek és hogy működnek a GPCR-k? A G-proteinek neve onnét ered, hogy ezek guanin nukleotidot kötő fehérjék. Három különböző, de egymáshoz kapcsolt alegységből (alfa, béta, gamma) állnak (heterotrimerek), melyek a sejtmembrán belső felszínén a membránhoz és egy receptorhoz kapcsolódva helyezkednek el. A hozzájuk kapcsolódó receptorokat nevezzük GPCR-nek. A G-proteineknek legalább 20 fajta alfa-alegysége van és ezek az alfa-alegységek tartalmazzák a nukleotid kötő helyet. Amikor egy G-protein alfa-alegysége három foszfát-csoporttal alkot komplexet guanin-trifoszfát (GTP) formájában, akkor aktiválódik, ha pedig csak kettővel (guanin-difoszfát: GDP) akkor inaktívulódik.

Inaktív állapotban az alfa-alegység GDP-t tartalmaz a kötő helyén. Ha valami (pl. egy hisztamin molekula) rákapcsolódik a specifikus receptorára (ehhez tudnunk kell, hogy minden GPCR hét transzmembrán fehérjéből áll és a jelmolekula egy adott doménhez kötődik a receptor külső oldalán), e kapcsolódás hatására megváltozik a GPCR harmadlagos térszerkezete, ami viszont a G-protein alfa-alegységében is változást okoz, a GDP-t GTP-vé váltja fel, ennek hatására arról leválik a béta- és a gamma-alegység (ezek egymáshoz kapcsolódva maradnak a leválásuk után is), és az így aktivált G-protein valamilyen effektor molekulát is működésbe hoz (pl. a sejtmembrán belső felszínén lévő adenil-cikláz enzimet, ami viszont az ATP-ből ciklikus AMP-t hoz létre).

Az aktivált alfa-alegység egyúttal egy GTP-áz is, ami a GTP-t gyorsan visszaalakítja GDP-vé. Ezt követően visszakapcsolódik a béta- és a gamma-alegység az alfára és újra inaktív állapotba kerül a G-protein<sup>4</sup>.

## A hisztamin-receptorok

Mint már említettük, a hisztaminnak a szervezetben belül kifejtett hatása attól függ, milyen receptorra kötődik, és pillanatnyilag négy különböző hisztamin-receptort (HR) ismerünk

A H1R egy 487 aminosavból álló, 56 kDa molekulású fehérje. A jelátvitelt a foszfolipáz C enzim által előidézett kalcium mobilizációval hajtja végre. H1R-ok találhatóak a simaizmon, az endotelsejteken, a mellékvesevelőben, a szív-

ben és a központi idegrendszerben. Fő hatásuk a simaizom összehúzódás és az érfal áteresztőképességének fokozása.

Az allergiás betegségek szempontjából a legismertebb a H<sub>1</sub>-receptor. Ingerlése a mirigysejtek fokozott váladéktermelődését, a hajszál-érfalak folyadék-áteresztő képességének fokozódását, simaizomgörcsöt és viszketést vált ki. E receptorok sikeres blokkolásával – melyre a második generációs antihisztaminok a legalkalmasabbak – az allergiás tünetek kialakulását jelentősen mérsékelni tudjuk.

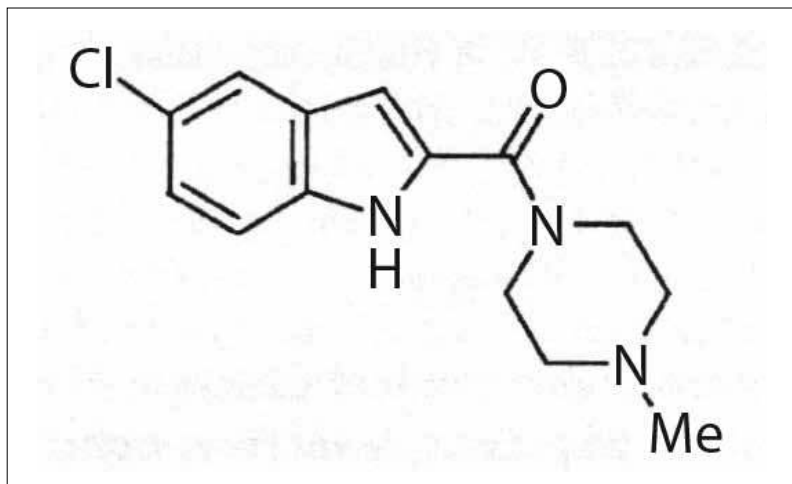
A H2R 359 aminosavból álló, 40 kDa molekulású fehérje. A jelátvitelt az adenil-cikláz enzim aktivációjával, cAMP felhalmozódással éri el. A gyomor parietális sejtjein, az érfal simaizomsejtjein, a szuppresszor T limfocitákon, a neutrofil granulocitákon, a központi idegrendszer sejtjein és a szívben jelenik meg.

A H<sub>2</sub>-receptor ingerlése fokozza a gyomorsavtermelést, de egyéb (elsősorban gátló) hatása is lehet (pl. méh- és érfalellazulás, kardiotonikus hatás). Az idült csalánkiütést és angioödémát H<sub>2</sub>-receptor antagonistákkal (cimetidin, ranitidin) lehet kezelni.

A H3R 445 aminosavból álló, 49 kDa molekulású fehérje. A központi idegrendszerben és a perifériás idegrostokon található. A H3R a hisztamin idegszálakon található preszinaptikus autoreceptora, a hisztamin felszabadulását szabályozza. A H<sub>3</sub>-receptorok a hipotalamuszban lévő idegvégződéseken találhatóak és ingerlésük gátolja a norepinefrin felszabadulást a szimpatikus idegvégződésből, ezáltal az ingerület átvitelt befolyásolja. A H<sub>3</sub>-receptor antagonisták (pl. im-promidin) mint antiallergikumok és nyálkahártya-duzzanat csökkentő szerek az allergiás nátha jövőbeni gyógyszerei lehetnek<sup>5</sup>.

## A H4R sajátosságai

A H4R-t *Nakamura és munkatársai* fedezték fel 2000-ben<sup>6</sup>. Megállapították, hogy 390 aminosavból álló, 44 kDa molekulású fehérje, melyben a H3R-éhoz hasonló aminosav sorrendek fordulnak elő, kb. 40%-os azonossággal. Természetesen a többi GPCR-hoz is hasonlít. Például a második transzmembrán doménben (TM2) aszpartát van a 61. helyen (Asp 61). A TM3 végén Asp111 és Tyr113 van, ennek a receptor aktivációjában van fontos szerepe, az Asp94 a TM3-



**1. ábra:**  
Az 1-[(5-kloro-1H-indol-2-yl)karbonil]-4-metilpiperazin szerkezeti képlete

ban feltételezett kötőhelye a primér aminnak. Az első és a második cisztein molekula között (Cys87 és Cys164) egy extracelluláris hurokban diszulfid-híd képződik. További azonosság a többi GPCR-rel a triptofán előfordulása (Trp140 és Trp 316) a TM4-ben és a TM6-ban, prolinok (Pro186 és Pro318) a TM5-ben és a TM6-ban, valamint a C-terminális régióban lévő Cys374 (ami egy lehetséges kovalens zsírsav-kötőhely). Ez a receptor a hisztamin által kiváltott választ a sejten belüli cAMP szint csökkentésével éri el.

A H4R elsősorban a hematopoetikus sejtvonal sejtjein (eozinofil és bazofil sejtek, T-limfociták, dendritikus sejtek, hízósejtek) jelenik meg. A H4R a hízósejtekbe és az eozinofil sejtekbe történő kalcium-beáramlást és ezeknek a sejteknek a vándorlását képes irányítani.

A H1R és H2R antagonisták szereke egyáltalán nem kötődnek a H4R-ra, de néhány H3R antagonisták (pl. a tioperamid, a klobenpropit és az imetit) igen. A hízósejtek, az eozinofil és a dendritikus sejtek felszínén lévő H<sub>4</sub>-receptorok hisztaminnal történő ingerlése e sejtek kemotaxisát váltja ki. Mikroszkóposan igazolták, hogy az eozinofil sejt H<sub>4</sub>-receptorára történő hisztaminkötődés e sejt igen gyors alakváltozását provokálta. H<sub>4</sub>-receptor antagonistával (tioperamid) meg tudták gátolni mind az eozinofil sejtek, mind a hízósejtek hisztamin által kiváltott vándorlását<sup>7</sup>.

## A H4R szerepe a légúti gyulladásban

Dunford és munkatársai 2006-ban állatkísérlettel igazolták, hogy a H4R ingerlése a légutakban zajló allergiás gyulladást is jelentősen befo-

lyásolja<sup>8</sup>. H4R hiányos vagy H4R antagonistával kezelt egerek tüdejében csökkent mértékű allergiás gyulladást találtak. Emellett csökkent a tüdőbe történő eozinofil sejt és limfocita vándorlás, és csökkent a TH2 sejtek interleukin (IL) termelése.

A T sejtek *ex vivo* történet újbóli stimulációja azt mutatta, hogy csökkent az IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 és IL-17 termelésük, ami arra utal, hogy a T sejt funkció jelentősen romlott. Ha *in vitro* a dendritikus sejteken lévő H4R-okat blokkolták, azok citokin és kemokin produkciója csökkent, és jelentősen csökkent az a képességük, hogy a T sejtekből TH2-es választ váltsanak ki. Kísérleteik alapján úgy vélik, hogy a H4R az allergiás reakció lefolyását a T sejt aktivációra kifejtett hatása révén képes befolyásolni. Ennek következtében a jövőben a H4R antagonistáknak igen jelentős szerepük lehet az allergiás betegségek kezelésében.

## Az első szelektív H4R antagonisták

Talán nem meglepő, hogy alig három évvel a H4R első leírása után már az első szelektív H4R antagonistát is ismertette egy kaliforniai munkacsoport<sup>7</sup>. A vegyület kémiaailag 1-[(5-kloro-1H-indol-2-yl)karbonil]-4-metil-piperazin, gyári neve JNJ7777120. Ezerszer erősebben kötődik a H4R-hoz, mint a H1R-hez vagy a H2R-hez és a H3R-hez.

A gyógyszer fél-életideje patkányokban és kutyákban egyaránt három óra körüli. Gátolja a patkányok, egerek és kutyák masztocitáinak hisztamin által kiváltott kalcium felvételét és e sejtek vándorlását. Szignifikánsan gátolja a neutrofil leukociták migrációját is. A sejtek kalcium felvételét és vándorlását H1R, H2R és H3R antagonistákkal egyáltalán nem lehetett befolyásolni (kivételek a tioperamid, amely nem csupán H3, hanem kismértékben H4 antagonisták is).

## Hisztamin-receptorok keratoconjunctivitis vernalis esetén

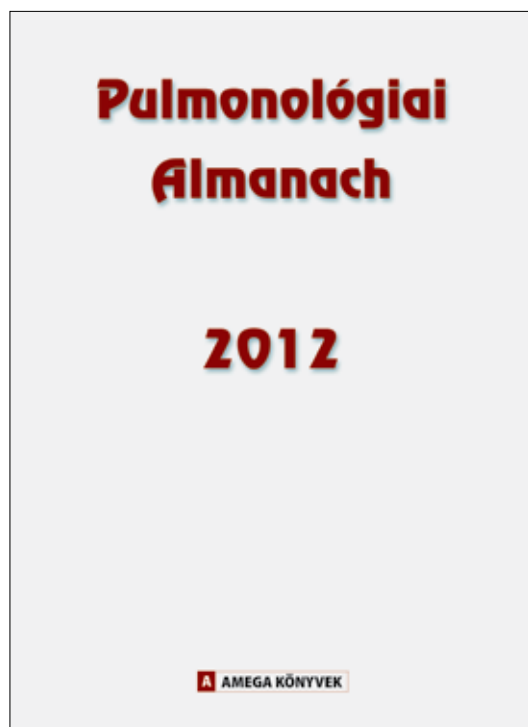
Leonardi és munkatársai a hisztamin-receptorok kimutathatóságát vizsgálták kilenc (aktív fázisban lévő) keratoconjunctivitis vernalisban szenvedő és hat allergiás szembetegségben nem szenvedő serdülőkorú betegükénél. A vizsgálandó szövetmintát a felső szemhéj kötőhártyájá-

ból vették. Immunhisztológiai vizsgálattal az egészséges kötőhártyában csak néhány H1R-t és H2R-t találtak, keratoconjunctivitis vernalis esetén viszont erősen pozitív volt a kép, a H3R viszont csak elvétve volt kimutatható.

A H4R sokkal több volt az allergiás kötőhártyában, mint a kontrollokéban. Reverz-transzkriptáz polimeráz láncreakcióval számszerűsíteni is tudták ezt a különbséget: ötször annyi H4R jelent meg a gyulladt szemben, mint a kontrollban. Mindebből arra következtetnek, hogy a H1R és a H2R mellett a H4R-nek is fontos szerepe lehet a keratoconjunctivitis vernalis kialakulásában, és a H4R a jövőbeni kezelés fontos célpontja lehet<sup>9</sup>. ■

### Irodalom

1. Endre L. Az asthma bronchiale molekuláris biológiájának néhány részjelensége. *Medicina Thoracalis* 1993; 46: 217-231.
2. Endre L. Egy szép új világ küszöbén. *Amega* 2006; 12(3): 16-20.
3. Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK. The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature* 2009; 459(7245): 356-363.
4. Reece J, Campbell N. *Biology*. San Francisco, Benjamin Cummings, 2002.
5. Akdis CA, Simons FER. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 69-76.
6. Nakamura T, et al. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R. *Biochem Biophys Res Comm* 2000; 279: 615-620.
7. Thurmond RL, et al. A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exper Therap* 2004; 309(1): 404-413.
8. Dunford PJ, et al. The histamine H4 receptor mediates allergic airway inflammation by regulating the activation of CD4+ T cells. *J Immunol* 2006; 176: 7062-7070.
9. Leonardi A, et al. Histamine H4 receptors in normal conjunctiva and in vernal keratoconjunctivitis. *Allergy* 2011; 66: 1360-1366.



### PULMONOLÓGIAI ALMANACH

Szerkesztette: Dr. Strausz János és dr. Rónai Zoltán

Közös munkánk eredményeként ismét elkészült a Pulmonológiai Almanach aktualizált kiadványa, melyben bemutatjuk a tüdőgyógyász hálózat járó- és fekvőbeteg intézeteit, azok rövid történetét, tevékenységüket és az ott dolgozó munkatársakat. Célunk az volt, hogy megörökítsük a tüdőgyógyász hálózat aktuális helyzetét, és azt magunknak és a társszakmák részére is bemutassuk. A címek, elérhetőségek feltüntetésével a szakmai együttműködés könnyebbé tételét, a betegutak leegyszerűsítését, az adminisztráció csökkentését szeretnénk elérni. A tüdőgyógyász szakma – a legfrissebb, 2011-es epidemiológiai adatok szerint is – eredményesen működött: tovább csökkent a tuberkulózisban szenvedő betegek száma, nőtt a COPD és az asthma bronchiale diagnózissal nyilvántartott betegek száma, és alig változott a daganatos betegek száma. Nehézségeink száma és intenzitása tovább növekedett. Az állandó finanszírozási nehézségek és bizonytalanságok mellett a járóbeteg-rendelések körüli viták és ellátási korlátok, a fekvőbeteg-struktúra kompetencia vitái,

az szakemberhiány, a szűrések számának csökkenése mind-mind a túlélési gyakorlataink folyamatos fejlesztését is eredményezik. A Pulmonológiai Almanach szakmánk pillanatnyi keresztmetszetét mutatja be. Mindennapi haszna lehet, hogy elérhetőségi adataink egy kötetbe gyűjtése megkönnyíti a gyors információcserét és a folyamatosan változó körülményeink között az egységes véleményalkotást.

228 oldal, A4 (puhatáblás) – **Ára: 3800 Ft**

### Megrendelhető a következő címeken:

Levélcím: Grandani Kft. – 7618 Pécs-18. Postafiók: 46

E-mail: grandani22@gmail.com – Fax: 06-72-461-305

Az ár a postázás költségét is tartalmazza.