

Receptor histaminowy H₃ – budowa, funkcje, aktywne ligandy

Histamine H₃ receptor – structure, functions, active ligands

Iwona Masłowska – Lipowicz*

Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Przemysłu Skórzanego

Streszczenie

Receptor histaminowy H₃ został odkryty w 1983 roku przez Schwartza [1]. Od tego czasu w wielu ośrodkach naukowych trwają poszukiwania aktywnych ligandów H₃. Literatura opisuje liczne związki, które są aktywne (antagoniści/odwrotni agoniści) wobec H₃, jednak w chwili obecnej niewiele leków znajduje się w rutynowej praktyce klinicznej (betahistyna, pitolisant). Antagoniści/odwrotni agoniści H₃ stanowią atrakcyjny cel w poszukiwaniu nowych leków. Dane przedkliniczne i kliniczne wskazują na ich potencjalną przydatność w leczeniu różnych chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN) takich, jak: narkolepsja, katalepsja, ADHD, choroba Alzheimera, a ponadto zaburzeń metabolicznych czy alergii.

Abstract

The histamine H₃ receptor was discovered in 1983 by Schwartz and coauthors [1]. In many scientific centers, the search for active H₃ ligands is continued to this day. The literature describes a many compounds that are active (antagonists/inverse antagonists) against H₃, however at present, only few drugs are found in routine clinical practice (betahistine, pitolisant). H₃ antagonists/inverse agonists are an attractive target in the search for new drugs. Preclinical and clinical data indicate their potential usefulness in the treatment of various central nervous system (CNS) diseases, such as narcolepsy, catalepsy, ADHD, Alzheimer's disease, as well as metabolic disorders or allergies.

Słowa kluczowe: histamina, receptor histaminowy H₃, antagonist/odwrotny agonista receptora H₃, imidazol.

Keywords: histamine, H₃ receptor, antagonist/inverse agonists histamine H₃ receptor, imidazole.

1. Histamina

Histamina (2-(1H-imidiazol-4-yl)-etyloamina) wykazuje silne działanie biologiczne, jest znana od ponad 100 lat. Należy do grupy autakoidów, czyli substancji wytwarzanych i uwalnianych z komórek doraźnie, działających głównie miejscowo, a także może być przenoszona, do odległych tkanek

* autor korespondencyjny: dr inż. Iwona Masłowska – Lipowicz – i.maslowska@ips.lodz.pl

z płynami ustrojowymi. Histamina swoje działanie wywiera poprzez receptory histaminowe (H_1 , H_2 , H_3 , H_4) zlokalizowane w błonie komórkowej. Receptory histaminowe należą do grupy receptorów sprzężonych z białkiem G, za pośrednictwem którego oddziałują na układ efektorowy. Zbudowane są z siedmiu α -helis zatopionych w błonie komórkowej i sześciu łączących je pętli. N-koniec oraz 3 pętli tworzą domenę zewnątrzkomórkową, C-koniec i pozostałe trzy pętli stanowią domenę cytoplazmatyczną białka, a 7 hydrofobowych α -helis – domenę transbłonową.

2. Budowa receptora

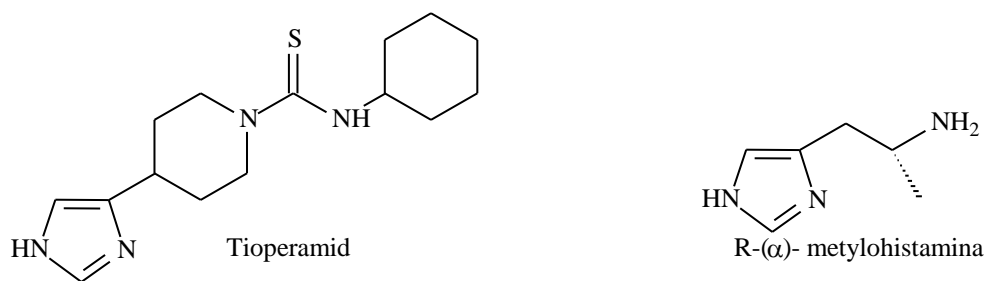
Receptor H_3 został opisany w 1983 roku [1]. Stwierdzono wówczas, na podstawie badań przeprowadzonych na wycinkach kory mózgowej szczura, że pełni on funkcję receptora presynaptycznego, którego pobudzenie hamuje dalsze uwalnianie histaminy do przestrzeni synaptycznej [1]. Według aktualnego stanu wiedzy, receptory H_3 występują zarówno jako receptory presynaptyczne, jak i postsynaptyczne. Cechują się konstytutywną aktywnością *in vivo* [2], (tj. są aktywne przy nieobecności agonisty). Występują przede wszystkim w błonie komórkowej neuronów i biorą udział w regulacji procesu neurotransmisji, zarówno jako autoreceptor (regulując syntezę i uwalnianie histaminy), jak i jako heteroreceptor (regulując uwalnianie innych neuroprzekazników – serotoniny, dopaminy, noradrenaliny i acetylocholino) [3]. Gen HRH3, który koduje białko receptorowe, jest zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 20, w obrębie locus 20q13.33. Łańcuch polipeptydowy cząsteczki receptora H_3 (izoforny najlepiej poznanej, najczęściej występującej i uznawanej za najbardziej funkcjonalną) jest zbudowany z 445 aminokwasów [4], wykazuje relatywnie wysoką (35-58%) homologię w stosunku do receptora H_4 [5, 6] oraz niewielką w porównaniu z receptorami H_1 oraz H_2 (odpowiednio 22% i 21,4%) [7]. Gen HRH3 jest zbudowany z egzonów i intronów, których liczba nieco różni się według różnych badaczy. Według Cogé'a składa się z 4 egzonów

i 3 intronów [8], zaś według Wiedemanna z 3 egzonów i 2 intronów [9]. Wskutek alternatywnego splicingu mRNA genu HRH3, może powstać co najmniej 20 izoform receptora H₃ które różnią się długością łańcucha polipeptydowego, lokalizacją oraz właściwościami farmakologicznymi [3].

Receptor histaminowy H₃ jest receptorem metabotropowym, sprzężonym z białkiem Gi/G₀. Zasadniczy mechanizm transdukcji sygnału polega na inhibicji cykazyadenylanowej za pośrednictwem podjednostki α białka G i zmniejszeniu stężenia cyklicznego adenosynomonofosforanu (cAMP) w cytozolu [10]. Ponadto, aktywacja receptora histaminowego H₃ wiąże się modulacją szlaku kinazy aktywowanej przez mitogen MAPK, aktywacją fosfolipazy A₂, aktywacją osi Akt/GSK-3 β , modulacją wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca²⁺ oraz inhibicją wymiennika Na⁺/H⁺ w obrębie błony komórkowej [11].

3. Aktywne ligandy

W 1987 roku definitywnie potwierdzono istnienie nowego receptora syntetyzując jego aktywne i selektywne ligandy, agonistę – (R)- α -metylohistaminę oraz antagonistę – tioperamid [12].

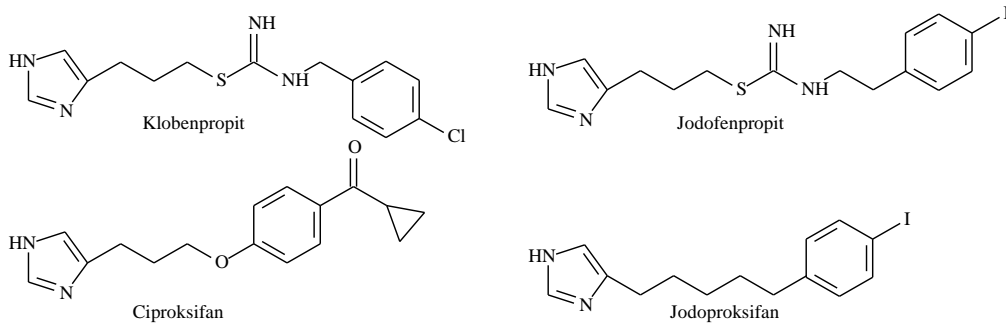


Rys. 1. Selektywne ligandy receptora H₃ (tioperamid i R-(α)-metylohistamina).

Antagonista lub odwrotny agonista receptora histaminowego H₃ zwiększa uwalnianie w mózgu neuroprzekaźników regulowanych receptorem histaminowym H₃. Odwrotnie agonista H₃ prowadzi do hamowania biosyntezy i uwalniania histaminy, a także innych neuroprzekaźników (serotonina,

acetylocholina). Antagoniści/odwrotni agoniści receptora histaminowego H₃ indukują stany długotrwałego czuwania, poprawiają funkcje poznawcze, obniżają spożywanie pokarmów i normalizują odruchy przedsionkowe. Dlatego też receptor histaminowy H₃ jest ważnym celem dla nowych środków leczniczych w chorobie Alzheimera, poprawiających nastroj i zwiększających koncentrację uwagi, stosowanych w upośledzeniu funkcji poznawczych, otyłości, w zawrotach głowy, schizofrenii, padaczce, zaburzeniach snu, narkolepsji i kinetozie [13].

Wszystkie zsyntetyzowane w 1987 roku związki zawierały w swojej budowie monopodstawiony pierścień imidazolu z podstawnikiem w pozycji 4 (5). Obecnie opisanych jest wiele pochodnych imidazolu, należących do różnych grup chemicznych i charakteryzujących się różną siłą działania.

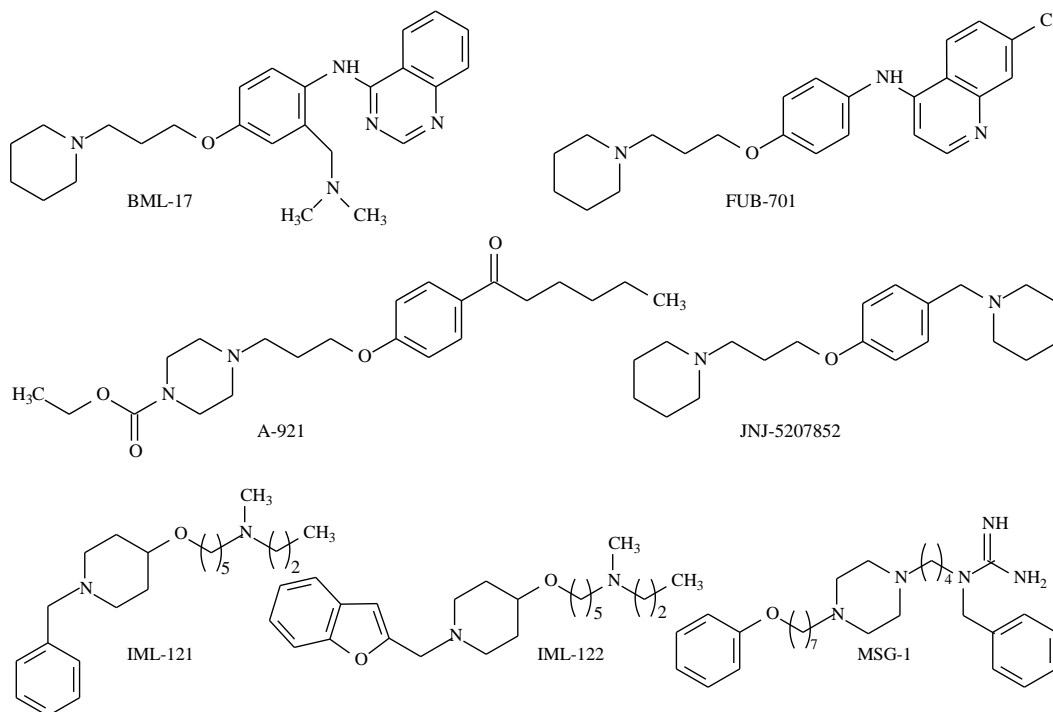


Rys. 2. Imidazolowi antagoniści receptora H₃ [14].

Jednak imidazolowi antagoniści receptora H₃ wykazują szereg niekorzystnych cech, co stanowi przeszkodę do wykorzystywania ich w lecznictwie. Poważnym problemem ograniczającym zastosowanie tej grupy antagonistów w badaniach klinicznych jest ich niewielka zdolność pokonywania bariery krew-mózg, ponieważ pierścień imidazolu jest silnym donorem i akceptorem wiązania wodorowego. Obecność pierścienia imidazolowego powoduje także zahamowanie aktywności izoenzymów cytochromu P-450, co może prowadzić do powstania groźnych interakcji lekowych, przez spowolnienie ich metabolizmu.

Zwłaszcza wpływ na aktywność izoenzymu CYP 3A4, odpowiedzialnego za metabolizm leków, może spowodować groźne dla życia interakcje.

Ponadto azot w pierścieniu imidazolowym ma zdolność kompleksowania żelaza zawartego w hemie, który jest składnikiem wielu enzymów oraz hormonów nadnerczy, czego konsekwencją mogą być zaburzenia ich syntezy. Ogólnie należy stwierdzić, że pierścień imidazolu niekorzystnie wpływa na cechy farmakokinetyczne potencjalnych ligandów receptora H₃. Polarne ugrupowanie znacznie utrudnia pokonanie bariery krew-mózg, a celem potencjalnych leków jest głównie OUN [15, 16].



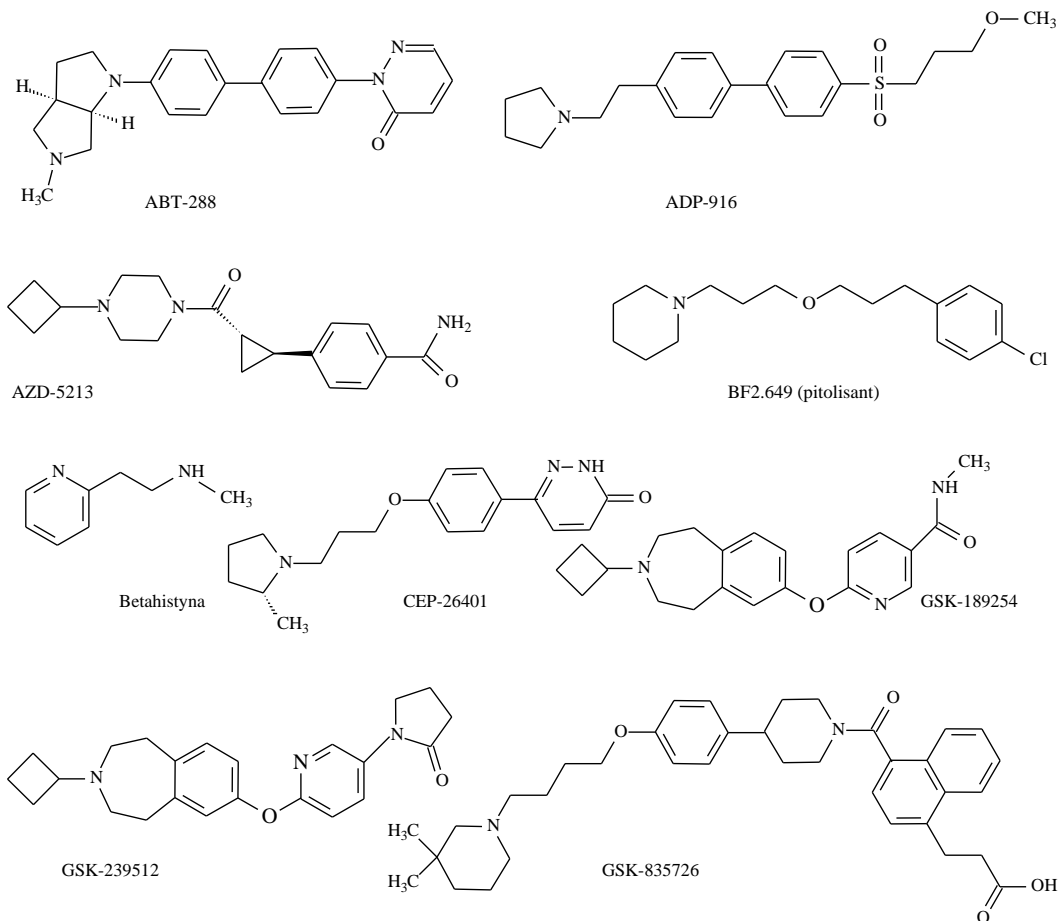
Rys. 3. Nieimidazolowi antagoniści receptora H₃ [17-23].

Cechy niepożądane pochodnych zawierających w strukturze imidazol spowodowały, że firmy farmaceutyczne i ośrodki naukowe skupiły się na poszukiwaniu nieimidazolowych antagonistów receptora H₃, pierścień imidazolu zastąpiono innymi heterocyklicznymi, m.in. piperazyną, piperydyną.

Obecnie istnieje szereg związków, które znajdują się na różnych etapach badań klinicznych, w różnych wskazaniach [24], ich zestawienie przedstawia Tabela 1, a struktury chemiczne Rys. 4.

Tabela 1. Obecni antagoniści jako kandydaci na leki w badaniach klinicznych [24]

Firma	Związek	Zastosowanie terapeutyczne/ badany parametr
Abbott	ABT-288	choroba Alzheimera, zaburzenia poznawcze związane ze schizofrenią, schizofrenia
	ABT-652	ból zwyrodnieniowy stawów, zaburzenia snu
Arena Pharmaceutical	APD-916	narkolepsja z/bez katalepsji
Astra Zeneca	AZD-5213	choroba Alzheimera, zaburzenia poznawcze
Bioprojet	BF2.649 (pitolisant)	narkolepsja z/bez katalepsja, nadmierna senność w ciągu dnia, choroba Alzheimera i in.
	GSK-189254	demencja, hiperalgezia, łagodne upośledzenie funkcji poznawczych
Glaxo Smith Kline	GSK239512	choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane, schizofrenia, łagodne upośledzenie funkcji poznawczych, demencja
	GSK-1004723	alergiczny nieżyt nosa
	GSK-835726	alergiczny nieżyt nosa
	GW784568X	alergiczny nieżyt nosa
Johnson & Johnson	JNJ-39220675	alergiczny nieżyt nosa
	JNJ-31001074	zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD), nadmierna senność w ciągu dnia, choroba Parkinsona
	JNJ-17216498	narkolepsja
Merck	MK-0249	schizofrenia paranoidalna, choroba Alzheimera, ADHD
	MK-3134	demencja
	MK-7288	nadmierna senność w ciągu dnia z obturacyjnym bezdechem sennym
Novartis	LML-134	bezpieczeństwo, tolerancja, farmakokinetyka
Pfizer	PF-03654746	alergiczny nieżyt nosa, ADHD, zaburzenia poznawcze związane ze schizofrenią, nadmierna senność w ciągu dnia, narkolepsja
Servier	S 38093	choroba Alzheimera
Sanofi-Aventis	SAR-110894	demencja
Schering-Plough	SUVN-G3031	zaburzenia poznawcze
Teva Pharmaceuticals Industries	CEP-26401	zaburzenia poznawcze
	Betahistine	problemy z zaburzeniem równowagi, otyłość, interakcje międzylekowe



Rys. 4. Struktury chemiczne wybranych antagonistów/odwrotnych agonistów receptora H₃ będących w badaniach klinicznych [24,25].

4. Podsumowanie

Wejście tych kandydatów na rynek farmaceutyczny nie jest jednak wolne od wyzwań, a proces ich rozwoju wiąże się z wieloma trudnościami. W regularnej praktyce klinicznej znajduje się pitolisant (Wakix®), który został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w marcu 2016 r. w leczeniu narkolepsji typu I lub II osób dorosłych. Warto wspomnieć, że wyższość pitolisantu nad dotychczasowym leczeniem sprowadza się do nieco lepszej tolerancji i braku efektu odstawiennego, bez istotnych różnic w skuteczności [26, 27]. Stosowana

jest również betahistyna, posiadająca wyjątkowy mechanizm działania. Jest ona syntetycznym analogiem histaminy, słabym agonistą receptora histaminowego H₁, a silnym antagonistą H₃, stosowana jest w leczeniu objawów zespołu Ménière'a [28, 29].

Mimo wielu lat badań, antagoniści/odwrotni agoniści receptora H₃ są atrakcyjnym celem w poszukiwaniu nowych leków na zaburzenia OUN. Postęp dokonany w syntezie, badaniach zależności aktywność-struktura zaowocuje być może w najbliższym czasie opracowaniem skutecznych leków na schorzenia OUN.

Literatura

- [1] Arrang J. M., Garbarg M., Schwartz J. C.: *Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor*, Nature, **302**, 1983, str. 832-837.
- [2] Ellenbroek B. A., Ghiabi B.: *The other side of the histamine H3 receptor*, Trends in Neurosciences, **37**, 2014, str. 191-199.
- [3] Panula P., Chazot P. L., Cowart M., Gutzmer R., Leurs R., Liu W. L., Stark H., Thurmond R. L., Haas H. L.: *International union of basic and clinical pharmacology. Histamine receptors*. Pharmacological Reviews, **67**, 2015, str. 601-55.
- [4] Haas H. L., Sergeeva O. A., Selbach O.: *Histamine in the nervous system*, Physiological Reviews, **88**, 2008, str. 1183-1241.
- [5] Morse K. L., Behan J., Laz T. M.: *Cloning and characterization of a novel human histamine receptor*, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, **296**, 2001, str. 1058-1066.
- [6] Liu C., Ma X., Jiang X.: *Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor (H4) expressed in bone marrow*, Molecular Pharmacology, **59**, 2001, str. 420-426.
- [7] Lovenberg T. W., Roland B. L., Wilson S. J.: *Cloning and functional expression of the human histamine H3 receptor*, Molecular Pharmacology, **55**, 1999, str. 1101-1117.
- [8] Cogé F., Guénin S. P., Audinot V.: *Genomic organization and characterization of splice variants of the human histamine H3 receptor*, Biochemical Journal, **355**, 2001, str. 279-288.
- [9] Wiedemann P., Bönisch H., Oerters F., Brüß M.: *Structure of the human histamine H3 receptor gene (HRH3) and identification of naturally occurring variations*, Journal of Neural Transmission, **109**, 2002, str. 443-453.
- [10] Sadek B., Saad A., Sadeq A.: *Histamine H3 receptor as a potential target for cognitive symptoms in neuropsychiatric diseases*, Behavioural Brain Research, **312**, 2016, str. 415-430.

- [11] Bongers G., Bakker R. A., Leurs R.: *Molecular aspects of the histamine H₃ receptor*, *Biochemical Pharmacology*, **731**, 2007, str. 195-204.
- [12] Arrang J. M., Garbarg M., Lancelot J. C., Lecomte J. M., Pollard H., Robba M., Schunack W., Schwartz J. C.: *Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H₃) of histamine receptor*, *Nature*, **327**, 1987, str. 117-123.
- [13] EP1805169B1: Jesudason C. D., Stevens F. C. *Inhibitory receptora histaminowego H₃, ich wytwarzanie i zastosowania terapeutyczne*, 2005.
- [14] Sasse A., Sadek B., Ligneau X., Elz S., Pertz H.H., Luger P., Ganellin R., Arrang J. M., Schwartz J. C., Schunack W., Holger Stark H.: *New histamine H₃-Receptor ligands of the proxifanseries: imoproxifan and other selective antagonists with high oral in vivo potency*, *Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 2000, str. 3335-3343.
- [15] Stark H., Kathmann M., Schlicker E., Schunack W., Schlegel B., Sippl W.: *Medicinal chemical and pharmacological aspects of imidazole-containing histamine H₃ receptor antagonists*, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **4 (9)**, 2004, str. 965-977.
- [16] Mor M., Bordi F., Silva C., Rivara S., Crivori P., Plazzi P.V., Ballabeni V., Caretta A., Barocelli E., Impicciatore M., Carrupt P-A., Testa B.: *Journal of Medicinal Chemistry*, **40**, 1997, str. 2571-2578.
- [17] Roche O., Rodrigues Sarmiento R. M.: *A new class of histamine H₃ receptor antagonists derived from ligand based design*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **17 (13)**, 2007, str. 3670-3675.
- [18] Witte D. G., Yao B. B., Miller T. R., Carr T. L., Cassar S., Sharma R., Faghieh R., Surber B. W., Esbenshade T. A., Hancock A. A., Krueger K. M.: *Detection of multiple H₃ receptor affinity states utilizing [³H] A-349821, a novel selective non-imidazole histamine H₃ receptor inverse agonist radioligand*, *British Journal of Pharmacology*, **148 (5)**, 2006, str. 657-670.
- [19] Cowart M., Altenbach R., Black L., Faghieh R., Zhao C., Hancock A. A.: *Medicinal chemistry and biological properties of non-imidazole histamine H₃ antagonists*, *Mini – Reviews in Medicinal Chemistry*, **4 (9)**, 2004, str. 979-992.
- [20] Bonaventure P., Letavic M., Dugovic C., Wilson S., Aluisio L., Pudiak C., Lord B., Mazur C., Kamme F., Nishino S., Carruthers N., Lovenberg T.: *Biochemical Pharmacology*, **73**, 2007, str.1084-1096.
- [21] Masłowska – Lipowicz I., Walczyński K.: *Structure-activity relationships of new 1-substitutedmethyl-4-[5-(N-methyl-N-propylamino)pentyl]oxy]piperidines and selected 1-[(N-substituted-N-methyl)-3-propyl]oxy]-5-(N-methyl-N-propyl)-pentanediamines as H₃-antagonists*, *Chemical Biology and Drugs Design*, **83 (1)**, 2014, str. 106-118.
- [22] Masłowska – Lipowicz I., Figlus M., Zuiderveld O. P., Walczyński K.: *New 1-benzyl-4-hydroxypiperidine derivatives as nonimidazole histamine H₃ receptor antagonists*. *Archiv der Pharmazie*, **341 (12)**, 2008, str. 762-773.
- [23] Staszewski M., Stasiak A., Karcz T., Mc Naught D., Fogel W., Kieć – Kononowicz K., Leurs R., Walczyński K.: *Design, synthesis, and in vitro and in vivo characterization of 1-[4-[4-(substituted)piperazin-1-yl]butyl]guanidines and their piperidine analogues as*

histamine H₃ receptor antagonists, *Medicinal Chemistry Communications*, **10** (2), 2019, str. 234-251.

[24] Ghamari N., Zarei O., Arias-Montano J. A.: *Histamine receptor antagonists/inverse agonists: Where do they go?*, *Pharmacology and Therapeutics*, **200**, 2019, str. 69-84.

[25] Łażewska D., Kieć-Kononowicz K.: *New developments around histamine H₃ receptor antagonists/inverse agonists: a patent review (2010-present)*. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **24** (1), 2014, str. 89-111.

[26] Jakubiak G. K., Kamiński P. K.: *Pitolisant, jako pierwsza realizacja kliniczna nowej koncepcji leczenia narkolepsji*, *Farmacja Współczesna*, **10**, 2017, str. 72-77.

[27] Schwartz J. C.: *The histamine H₃ receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant*, *British Journal of Pharmacology*, **163** (4), 2011, str. 713-721.

[28] Lacour M., Sterkers O.: *Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanism of action*, *CNS Drugs*, **15**, 2001, str. 853-870.

[29] Czarnecka E., Pietrzak B.: *Betahistyna w terapii zawrotów głowy*, *Farmacja Polska*, **65** (10), 2009, str. 694-696.