

A hisztamin szerepe és a hisztaminreceptorok expressziója atópiás dermatitisben

Forrás: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4686460/>

A *Molecular and Cellular Pediatrics*ban megjelent tanulmányban a német szerzők áttekintik a hisztamin szerepét és a négy hisztaminreceptor expresszióját a bőr rezidens és mobilis sejtjein, majd összefoglalják a legújabb eredményeket az antihisztamin-terápiát illetően, ami új lehetőségeket kínálhat az atópiás dermatitisben tapasztalható viszketés és gyulladás ellen.

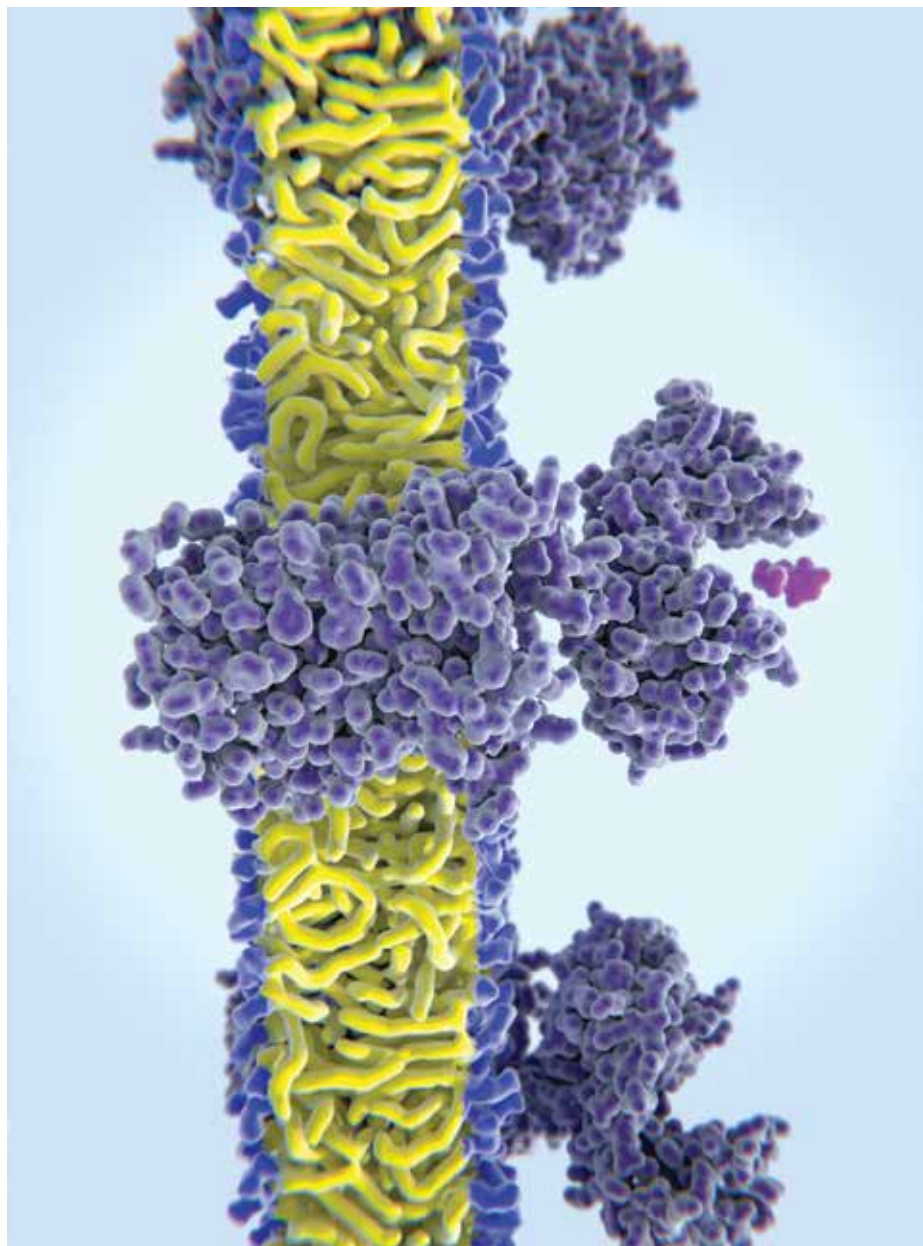
Az atópiás dermatitis (AD) az egyik legelterjedtebb kora gyermekkori krónikus betegség, ami a gyerekek 20%-át érintheti és a tünetek sokszor felnőttkorban is megmaradnak. Súlyos viszketéssel jár, rontja a külső megjelenést, és hullámzó intenzitású a lefolyása, ami nagy terhet ró az érintett családokra.

Immunológiai szempontból az AD-ben a keratinociták és az epithelialis sejtek által termelt TSLP szekréciója kulcsfontosságú. A TSLP modulálja a dendritikus sejteket (DC) és a bazofil funkciót, ami kiváltja a Th2 immunválaszt. A Th2-hez köthető citokinek és kemokinek (IL-4, IL-5, IL-13, TARC/CCL17 és MDC/CCL22) pedig a hízósejteket és eosinophil granulocitákat toborozzák, melyekből mediátorok, köztük hisztamin szabadul fel.

Az AD-s betegek plazmahisztamin szintje magasabb, mint a kontrollcsoporté, és a betegek bőrlézióiból is kimutatható. A hisztamin pleiotróp hatása a felfedezése óta ismert. Négy hisztaminreceptort írtak le: legutóbb a H4 receptort fedezték fel 2000-ben. Az első, klinikai használatú antihisztamint 1942-ben szintetizálták és azóta az antihisztaminok, melyek a H1R-t célozzák, az antiallergiás, főképpen a pruritus-ellenes terápia zászlóshajói.

ANTIHIŠTAMIN-TERÁPIA AD-BEN

A hisztaminnak az allergiás bőrbetegségben betöltött szerepéről sokáig azt hittük, hogy az csak a H1R-on kifejtett mediátor hatásának tudható be. A bőrben a H1R számos sejten expresszálódik,



melyek aktivációja az azonnali típusú túlérzékenységi reakcióhoz vezet. Az anti-H1R-antagonisták hatásossága pruritus-ellenes ágensként az urticaria terápiájában és részben az anaphylaxia terápiájában vitathatatlan.

Számtalan study számol be a H1R-antagonista szerekkel elért gyulladásgátló tulajdonságokról különböző kísérletes modellekben, és a H1R-nek az immunsejteken kiváltott gyulladást mediáló hatásáról allergiás bőrbetegségekben, ami azt

jelenti, hogy a hisztaminantagonizmussal a viszketés mellett potenciálisan befolyásolhatók lehetnek a gyulladásos folyamatok is AD-ben. Ennek ellenére sok klinikai tanulmány tudósít arról, hogy az AD-ben a helyileg vagy szisztémásan alkalmazott anti-H1R-ekkel nem csökkent szignifikánsan sem a viszketés, sem a betegség súlyossága. A nemzeti guideline (AWMF S3 Leitlinie der deutschen dermatologischen Gesellschaft) ezért nem is ajánlja a gyermekkori AD-ben az anti-H1R-antagonistákat sem helyi, sem szisztémás használatra. Mindamellett a hisztamin hatására és a HR expressziójára fókuszáló új eredmények tükrében érdemes újra fontolóra venni a hisztamin-útvonalat célzó, új lehetőségeket rejtő antihisztamin-terápiát.

HÍZÓSEJTEK, EOZINOFIL ÉS BAZOFIL GRANULOCITÁK

Mennyiségileg a hízósejtek és az eozinofil granulociták felelnek a hisztamin szekréciójáért a bőrben, emellett különböző HR-okat is expresszálnak. Újabb adatok szerint a hisztaminnak, ami a H4R-en keresztül a hízósejtekre hat, és az eozinofil granulociták migrációs viselkedésében (amire dózisfüggően a H1R és a H2R is hat) is fontos szerepe van, továbbá a bazofil granulociták is mutatnak H4R-függő kemotaxist, ami felveti a H1R és H4R kombinációs terápiák lehetséges szinergista hatását az atópiás bőrbetegségekben.

DENDRITIKUS SEJTEK (DC), LANGERHANS-FÉLE SEJTEK (LC) ÉS MAKROFÁGOK

A hisztaminnak döntő szerepe van a DC/LC funkció modulálásában (előbbi mind a négy HR-t, utóbbi csak a H4R-t expresszálja) és a T-sejtek differenciálódásában. A H4R-blokkáddal csökkent DC-migrációt értek el a nyirokcsomók felé, ami csökkent Th2 és Th17 citokin szekrécióhoz vezetett kontakt hiperszenzitivitációs modellben. A DC-n a H1R-aktivitás a Th1 polarizációt segíti elő, míg a H2R útvonal a Th2 polarizációt és a DC-k IL-10 szekréciójának kedvez.

Monocita-makrofág átalakulás közben a H1R-ek upregulálódnak, a H2R-ek downregulálódnak, emellett a makrofágok maguk is képesek hisz-

tamint termelni. Humán monocitákon IgE-specifikus receptor, a FcεRI stimulációja elősegíti a H1R-et expresszáló makrofágok differenciációját, melyek az AD-s bőrléziókban is kimutathatók, továbbá a H4R-stimuláció növeli a kemotaxist és fagocitózist csontvelő eredetű makrofágokban, így erősítve a gyulladásos folyamatot. A H1R és H4R-antagonizmus egy lehetséges stratégia az öngerjesztő gyulladást okozó folyamat megakadályozásában.

T-SEJTEK

A polarizált T-sejtek különböző HR-expressziót mutatnak, és a hisztamin segítségével hozzájárulnak a polarizációs és aktivációs státuszukhoz. A H1R-stimuláció szükséges az optimális IFN-γ szekrécióhoz, növeli a Th1 proliferációt és allergiás rhinitises betegek körében megnöveli a Th2 citokin szekrécióját. Rágsalókon kimutatták, hogy DC-n keresztül a H4R jelátviteli útnak is szerepe van a T-sejt Th2 fenotípusú polarizációjában.

Allergiás rhinitisben szenvedő betegek esetében a H2R-immunszuppresszáns tulajdonságokra rezisztenciát és az azt kísérő H1R-függő Th2-aktivációt figyelték meg, ami alapul szolgálhat az atópiás megbetegedések kialakulásához. A T-reguláns (Treg) sejteken a H1R-aktiváció lecsökkenti annak szuppressziós funkcióját, ami a CD25-csökkenéssel és a FoxP3-expresszióval társul, míg H4R-triggereléssel nő a Treg száma és migrációja, gátolva annak IL-12- és CCL2-szekrécióját.

KERATINOCITÁK

A keratinociták H1R-en keresztül egymástól eltérően szabályozzák a Th1 és Th2 kemokinek termelését úgy, hogy negatív feedbackkel szabályozzák a Th2 domináns gyulladást. A hisztamin hatására a keratinociták csökkentik a tight junctiont és a filaggrin-expressziót, ami létfontosságú a bőr barrier funkciójában és növeli a keratinocitaproliferációt, ami így hyperkeratinosishoz vezet.

ENDOTHEL-SEJTEK, SIMAIZOMSEJTEK/FIBROBLASTOK

A legfőbb endothelre gyakorolt hisztaminhatás a vaszkuláris permeabilitás

növelése és az endothel barrier funkciójának romlása, amit primeren a H1R mediál. A vaszkuláris simaizomsejtekre gyakorolt legismertebb hisztamin (H1R) reakció (kiütés és bőrpír) mellett újabb adatok szerint a hisztamin a fibroblastok myofibroblasttá alakulását is befolyásolja. Egyéb fibrotikus folyamatokban játszott szerepe miatt a H1R-antagonizmussal befolyásolható lehet a hisztamin indukálta szövetremodelláció AD-ban.

NEURONOK

Speciális bőrben lévő neuronok mediálják a hisztamin indukálta viszkető érzést. Ezek a bőrt beidegző érző neuronok a H1R, H3R, H4R-t expresszálják, és a H1R H4R aktivációja elősegíti a pruritust, amit később a H3R antagonizmus erősít. A H3R *in vitro* és *in vivo* kísérletek eredményei szerint egyaránt részt vesz a neuroinflammatorikus hatások mediálásában neuro-immun (T-sejt, hízósejt) interakcióval.

ÖSSZEFOGLALÓ

A legújabb kísérletes eredmények (az AD-ben szerepet játszó fő sejtek hisztaminérzékenységről és a legújabban felfedezett H4R szerepéről) újragondolásra készítetnek a hisztamin célpontú (benn a H4R) terápia hatásosságát illetően AD-ben.

Nagyszámú *in vitro* és állatkísérletek adatai azt bizonyítják, hogy a kombinált H1R-/H4R-antagonista terápia hatékonyan használható a pruritus és a gyulladás kezelésében is.

Az első klinikai vizsgálatok a szelektív antagonisták H4R-vel (JNJ39758979) jó klinikai hatékonyságot mutattak a hisztamin indukálta pruritus csökkentésében egészséges alanyokon. AD-s betegekben a pruritus súlyossága és időtartama is csökkent. Sajnos ez a hatóanyag két betegnél súlyos mellékhatásokat indukált, ezért a vizsgálatot a II. fázisában be kellett fejezni. A H4R-t célzó hatóanyagok további fejlesztése szükséges a megfelelő (H4R-t önmagában, vagy a H1R-rel együttesen alkalmazó) klinikai tapasztalatok megszerzéséhez az allergiás bőrbetegségek kezelésében.

DR. NAGY TÜNDE