

Pilotná štúdia účinkov H3/H4-ligandov na oxidačné vzplanutie neutrofilov v ľudskej krvi

Tomáš Perečko, Katarína Drábiková, Radomír Nosál, Viera Jančinová

Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie Slovenskej akadémie vied, Dúbravská cesta 9, 841 04, Bratislava
tomas.perecko@savba.sk

V súčasnosti sú známe štyri typy histamínových receptorov, cez ktoré je sprostredkované fyziologické a patofyziologické pôsobenie histamínu. Všetky štyri typy patria k rodine receptorov spriahnutých s G-proteínom [1]. Kým centrálna a periférna účinky H₁, H₂ a H₃ receptorov sú známe, rola nedávno identifikovaného H₄ receptora nie je ešte objasnená, ale dáva sa do súvisu s hematopoetickými bunkami, imunitným systémom a zápalom [2].

V našej práci sme sa zamerali na pilotný skríning účinku ligandov H₄ a čiastočne H₃ receptora na oxidačné vzplanutie neutrofilov v ľudskej krvi. Pomocou luminolom zosilnenej chemiluminiscencie sme pozorovali účinok testovaných látok na produkciu reaktívnych metabolitov kyslíka v ľudskej krvi *in vitro*. Účinok imetit (H₃ a H₄ agonista), clobenpropitu (H₄ parciálny agonista a H₃ antagonist), JNJ 7777120 (selektívny H₄ antagonist) a thioperamidu (H₄ inverzný agonista a H₃ antagonist) sme testovali v koncentrácii 10⁻¹⁰ mol/L, 10⁻⁷ mol/L a 10⁻⁴ mol/L. Oxidačné vzplanutie neutrofilov v plnej krvi sme vyvolali tromi rôznymi stimulmi: forbol-myristát-acetátom (PMA), opsonizovaným zymosanom (OpZ) a vápnikovým ionoforom (A23187). JNJ 7777120 a thioperamid významne inhibovali PMA-stimulovanú produkciu reaktívnych metabolitov kyslíka v plnej krvi, pričom účinok bol koncentračne závislý. Clobenpropit bol významne účinný len v najvyššej koncentrácii. V prípade zymosanom indukovanej produkcie reaktívnych metabolitov kyslíka boli významne účinné JNJ 7777120, thioperamid a v najvyššej koncentrácii aj imetit a clobenpropit. Odlišný trend sme pozorovali vo vzorkách stimulovaných vápnikovým ionoforom: selektívny H₄ antagonist JNJ 7777120 v koncentrácii 10⁻⁷ mol/L zvyšoval chemiluminiscenciu ľudskej krvi, inverzný H₄ agonista thioperamid v nižšej koncentrácii významne znižoval avšak vo vyššej koncentrácii významne zvyšoval produkciu reaktívnych metabolitov kyslíka. Imetit a clobenpropit významne inhibovali oxidačné vzplanutie neutrofilov v plnej krvi len v najvyššej koncentrácii. Thioperamid, imetit a clobenpropit v závislosti od koncentrácie významne inhibovali produkciu peroxylového radikálu v bezbunkovom systéme luminol – peroxid vodíka – peroxidáza. Význam H₄ receptorov pre ovplyvnenie zápalových reakcií je v súčasnosti predmetom výskumu. V prípade chronických zápalových degeneratívnych ochorení prispievajú aktivované neutrofily k poškodeniu ložiska zápalu práve produkciou reaktívnych metabolitov kyslíka.

V našej pilotnej štúdii sme poukázali na ovplyvnenie oxidačného vzplanutia neutrofilov v ľudskej krvi pomocou H₃/H₄-ligandov. Rozdiely v účinku jednotlivých ligandov v prípade aktivácie vápnikovým ionoforom naznačuje význam intracelulárneho kalcia [2] v odpovedi na H₃/H₄ agonizmus respektíve antagonizmus.

Táto práca bola podporená grantmi APVV-0052-10 a COST BM0806.

[1] Takeshita, *J Pharmacol Exp Ther.*, **2003**, 307, 1072–1078.

[2] Thurmond, *J Pharmacol Exp Ther.*, **2004**, 309, 404–413.