

ANNA MERWID-ŁĄD, ADAM SZELAĞ

## Rola histaminy w rozwoju nowotworów II. Udział poszczególnych klas receptorów histaminowych: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> oraz H<sub>(ic)</sub> w rozwoju nowotworów

### Role of Histamine in Tumour Growth

### II. Involvement of Individual Histamine Receptors Subclasses: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>(ic)</sub> in Tumour Growth

Katedra i Zakład Farmakologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

Akceptuje się pogląd, że histamina pobudza proliferację komórek. Liczne badania wskazują jednak, że również hamuje wzrost nowotworów. Może to być związane z różnymi stężeniami histaminy w mikrośrodkowisku guza lub też z działaniem przez różne typy receptorów histaminowych. Na komórkach nowotworowych stwierdza się obecność receptorów histaminowych, które często są powiązane z innymi niż klasyczne układami wtórnych przekaźników, co może mieć znaczenie dla rozwoju nowotworów. Niektóre badania sugerowały, że podawanie antagonistów receptorów H<sub>1</sub> zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów. Przeprowadzane analizy kliniczne wydają się nie potwierdzać tej hipotezy. Wykazano nawet, że antagoniści receptorów H<sub>1</sub> mogą hamować wzrost nowotworów. Agoniści receptora H<sub>2</sub> aktywują niektóre onkogeny. Opisywane jest hamujące rozwój nowotworów działanie antagonistów tego receptora (szczególnie cymetydyny). Mechanizm takiego działania nie jest do końca poznany, ale wydaje się, że nie jest związany tylko z zablokowaniem funkcji receptora H<sub>2</sub>. Rola receptorów H<sub>3</sub> i H<sub>4</sub> jest najbardziej niejasna. Badania *in vitro* sugerują, że antagoniści receptora H<sub>3</sub> hamują proliferację niektórych linii komórkowych. Również udział receptora wewnątrzkomórkowego H<sub>(ic)</sub> nie jest do końca wyjaśniony. Uważa się, że jest związany z układem cytochromu P-450, a histamina, modulując aktywność izoenzymów tego cytochromu, może wywierać wpływ na procesy proliferacji komórek (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 1, 163–170).

**Słowa kluczowe:** histamina, receptory histaminowe H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>(ic)</sub>, nowotwory.

#### Abstract

It is generally accepted that histamine increases cell proliferation. However many studies indicate its inhibitory properties on this process. It could depend on different histamine concentrations in the tumour microenvironment or acting via different types of histamine receptors. Some studies suggested an increased risk of cancer in patients taking H<sub>1</sub> antagonists. Clinical analyses did not confirm that hypothesis. It was shown that H<sub>1</sub> antagonists may even inhibit tumour growth. H<sub>2</sub> agonists activate some oncogenes. It is described that H<sub>2</sub> antagonists (especially cimetidine) inhibit tumour growth. The exact mechanism of this action is not well known, but it is suggested that it depends not only on H<sub>2</sub> receptor blockade. The role of H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub> receptors is the most unclear. *In vitro* studies suggests that H<sub>3</sub> antagonists may inhibit cell proliferation. Also the involvement of intracellular histamine receptor H<sub>(ic)</sub> is not fully explained. This kind of receptors could be linked to cytochrome P-450. Histamine may modulate the activity of cytochrome P-450 isoenzymes and in this way influence the cell proliferation (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 1, 163–170).

**Key words:** histamine, histamine receptors H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>(ic)</sub>, neoplasms.

Udział histaminy w procesie rozwoju nowotworów jest niewątpliwie ogromny. Jednak liczne przykłady jej działania zarówno przyspieszające-

go, jak i hamujące proliferację komórek *in vitro* czy też różny wpływ na progresję guzów nowotworowych *in vivo* są niekiedy trudne do wyjaśnie-

nia. Może być to związane z niejednakową syntezą tej aminy w różnych typach nowotworów, a tym samym różnym jej stężeniem w mikrośrodowisku guza, wpływem na syntezę i wydzielaniem cytokin promujących i hamujących rozwój nowotworów lub działaniem przez różne typy receptorów histaminowych. Błonowe receptory histaminowe są uważane za receptory powiązane z białkami G. Ostatnio wskazuje się na powiązanie tego typu receptorów z procesami transformacji nowotworowej i stymulacji proliferacji komórek [1].

## Receptor $H_1$

Głównym układem efektorowym receptora  $H_1$  jest fosfolipaza C i hydroliza fosfatydyloinozytolu. W następstwie tego procesu dochodzi do zwiększenia ilości wewnątrzkomórkowego wapnia, przede wszystkim w wyniku uwalniania go z siateczki endoplazmatycznej, w mniejszym stopniu – z otwarcia kanałów wapniowych i napływu wapnia do komórki. Następstwem zwiększonego wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia jest nie tylko aktywacja fosfolipazy C, ale także wytwarzanie tlenu azotu lub aktywacja fosfolipazy  $A_2$ . Pobudzenie receptora  $H_1$  może być także powiązane z aktywacją cyklazy guanylowej lub też cyklazy adenylowej [1, 2].

Obecność receptora  $H_1$  stwierdza się na komórkach ludzkich glejaków linii U-87MG, UT-98G, A172, U-251MG, KALS-1, KINGS-1 [1], gwiaździka U373 MG [3, 4], raka skóry A431, raka płuca [1], raka gruczołu krokowego [5] i raka macicy HeLa [1].

Receptory  $H_1$  i  $H_2$  występują na ludzkich komórkach raka trzustki, czerniaka linii: A375-P, A875, WM35, WM983, HT-168, M1/15 [1, 6], raka piersi linii MCF-7, SKBR3, MDA-453 oraz białaczki mielocytowej HL-60 [1].

Badania Brandesa z 1994 r. zasugerowały zwiększone ryzyko rozwoju guzów podczas podawania leków blokujących receptor  $H_1$  [7]. Antagoniści receptora  $H_1$  wykazują także powinowactwo do wewnątrzkomórkowego receptora histaminowego –  $H_{(ic)}$  [8]. W badaniach *in vitro* określano zdolność wybranych leków z tej grupy do interakcji na poziomie receptora  $H_{(ic)}$  i na tej podstawie przewidywano korelację ze wzrostem guzów *in vivo*. Wśród testowanych leków loratydyna i astemizol znacząco zwiększały wzrost czerniaka i włókniakomięsaka u myszy, hydroksyzyna jedynie czerniaka, doksylamina i cetyryzyna natomiast nie wpływały pobudzająco na wzrost żadnego z tych nowotworów [7]. Wcześniej ci sami autorzy wykazali jednak właściwości cytotoksyczne antagonistów  $H_1$  przeciw liniom MCF-7 i EVSA-T ludzkiego raka sutka [8].

Analiza danych klinicznych opublikowana w 1999 r. nie potwierdziła związku między stosowaniem leków antyhistaminowych a zwiększonym ryzykiem rozwoju raka sutka [9]. Podobnie opublikowane rok wcześniej badania wskazywały, że prawidłowe stosowanie leków antyhistaminowych nie zwiększa ryzyka ponownego rozwoju nowotworu lub pojawienia się drugiego guza pierwotnego u pacjentów z rakiem piersi, okrężnicy czerniakiem złośliwym [10]. Również najnowsze analizy nie potwierdziły hipotezy, że pacjentki stosujące antagonistów receptorów histaminowych  $H_1$  należały do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju raka piersi niezależnie od tego, jak długo przyjmowały te leki [11].

Wcześniejsze badania nie wykazały również, aby astemizol podawany myszom i szczurom prowadził do zwiększenia częstości pojawiania się spontanicznych guzów lub też zwiększał wzrost już istniejących [12].

Antagoniści receptora  $H_1$  hamują np. proliferację komórek ludzkiej ostrej białaczki limfatycznej [13]. Przyspieszają jednak wzrost indukowanego przez NMU (nitrozometylomocznik) gruczolakoraka sutka u szczurów, a czas przeżycia zwierząt jest skrócony. Jednoczesne podanie tych związków razem z NMU zwiększa zarówno liczbę, jak i wielkość wyindukowanych guzów oraz skraca czas potrzebny do pojawienia się nowotworów [1].

Podanie antagonisty receptora  $H_1$  – mepyraminy – skraca okres przeżycia myszy z indukowanym włókniakomięsakiem, odwrotnie działa antagonistą receptora  $H_2$  – metiamid [14].

Mepyramina znosi antyproliferacyjne działanie histaminy na komórki ludzkiego raka gruczolowego gruczołu krokowego, co potwierdzałoby udział pobudzenia receptora  $H_1$  w działaniu antyproliferacyjnym histaminy [5].

Na komórkach gwiaździka U373 MG wykazano jednak ekspresję receptorów  $H_1$ , których pobudzenie jest związane ze wzrostem inkorporacji znakowanej tymidyny, co jest traktowane jako wyznacznik nasilonej proliferacji komórek. Działanie to jest blokowane całkowicie przez mepyraminę oraz częściowo przez związki hamujące aktywność fosfolipazy C, kinazy białkowej C oraz kinazy aktywowanej mitogenem (kinazy MAP) [3].

Receptor  $H_1$  jest także obecny na komórkach raka macicy HeLa, raka skóry A431 oraz czerniaka A875. Na tych komórkach pobudzenie receptora  $H_1$  powoduje wzrost migracji komórek i proliferację (wyrażoną wzrostem syntezy DNA), co jest blokowane przez antagonistów  $H_1$  [15]. Wydaje się zatem, że na niektórych komórkach aktywacja receptora  $H_1$ , a nie  $H_2$ , może być związana z pobudzeniem proliferacji.

## Receptor H<sub>2</sub>

Akceptuje się pogląd, że pobudzenie receptora H<sub>2</sub> prowadzi, przez białka G, do wzrostu aktywności cykazy adenylowej i kumulacji cAMP, chociaż wydaje się, że aktywacja cykazy adenylowej może być także niezależna od białka G i może być związana z metylacją fosfolipidów błon komórkowych. W niektórych komórkach zaobserwowano jednak zależną od receptora H<sub>2</sub> mobilizację wewnątrzkomórkowego wapnia, związaną najprawdopodobniej z aktywacją fosfolipazy C. Pobudzenie receptora H<sub>2</sub> wiąże się niekiedy z wpływem na aktywność fosfolipazy A<sub>2</sub>. Zatem, podobnie jak w przypadku receptora H<sub>1</sub>, receptor H<sub>2</sub> może być związany z różnymi systemami wtórnych przekazników [1, 2]. Interesujące wydaje się, że aktywacja tego receptora może jednocześnie pobudzać zarówno system cykazy adenylowej, jak i fosfolipazę C, a oba te systemy wtórnych przekazników są związane z regulującą rolą w proliferacji i różnicowaniu się komórek [1].

Receptor H<sub>2</sub> stwierdza się na komórkach ludzkiego raka okrężnicy C-170 [1] i raka żołądka linii: MKN-45, MKN-45G, HGT-1 [1, 16, 17].

Wykazano, że histamina aktywując receptor H<sub>2</sub> prowadzi do zwiększenia transkrypcji *c-fos* i proliferacji komórek pobudzając kinazę białkową C [18]. Przez aktywację tego samego typu receptora histamina zwiększa ekspresję mRNA dla *c-jun*. Indukowana histaminą ekspresja obu tych genów jest hamowana przez inhibitor kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (kinazy MAP) [19]. Sugeruje się, że agoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub> mogą nasilać proliferację komórek, a pobudzenie receptorów H<sub>1</sub> i/lub zablokowanie receptorów H<sub>2</sub> może odgrywać istotną rolę w reakcji obronnej organizmu przed nowotworem.

W skórze myszy receptor H<sub>1</sub> jest związany z układem fosfatydyloinozytolu, a receptor H<sub>2</sub> z układem cykazy adenylowej i wzrostem cAMP. W indukowanych guzach skóry receptor H<sub>2</sub> jest związany z układem fosfatydyloinozytolu, a pobudzenie receptora H<sub>1</sub> prowadzi do zwiększenia stężenia cAMP [20].

Na komórkach nabłonka ludzkiego gruczołu sutkowego: HBL-100 i MCF-10A oraz komórkach MCF-10T występują receptory H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub>. Aktywacja receptorów H<sub>2</sub> nie prowadzi jednak do wzrostu stężenia cyklicznego AMP, ale zwiększa wytwarzanie fosfatydyloinozytolu [21].

Również w gruczole sutkowym młodych samic szczurzych są obecne dwa typy receptorów histaminowych: receptor H<sub>1</sub> o małym powinowactwie, związany z cyklazą adenylową, oraz receptor H<sub>2</sub> o dużym powinowactwie, związany z przemianami fosfatydyloinozytolu. W sutku dorosłych samic są

obecne te same receptory, ale powiązane już z klasycznymi układami wtórnych przekazników, czyli H<sub>1</sub> z układem fosfatydyloinozytolu i H<sub>2</sub> związany z aktywacją cykazy adenylowej i wzrostem cAMP, co może sugerować udział histaminy w rozwoju i różnicowaniu się tkanki gruczołu sutkowego [22].

Nietypowe połączenie receptorów histaminowych z systemem ich wtórnych przekazników może odgrywać decydującą rolę w postulowanym wpływie histaminy na rozwój guzów. To, że pobudzenie receptorów H<sub>2</sub> nie powoduje wzrostu cAMP może wpływać na utratę zdolności regulowania wzrostu komórki.

W jednym z nowszych badań nie wykazano jednak obecności receptorów histaminowych H<sub>2</sub> w tkankach gruczołu sutkowego myszy. Metodą wiązania radioligandów uwidoczniło natomiast obecność receptorów H<sub>1</sub> (związanych przede wszystkim z nabłonkiem gruczolowym) oraz receptorów H<sub>3</sub> (związanych z naczyniami krwionośnymi i komórkami tucznymi) [23].

Różne doniesienia kliniczne sugerują, że antagoniści H<sub>2</sub> mogą wywierać zatem potencjalnie korzystne działanie przeciwnowotworowe [24]. Zastosowanie cymetydyny jako leku przeciwnowotworowego zostało po raz pierwszy zasugerowane pod koniec lat siedemdziesiątych XX w. Badania kliniczne wskazywały, że podanie cymetydyny po operacji raka żołądka wydłuża czas przeżycia chorych [25], chociaż nie wszystkie doniesienia potwierdzają takie działanie [26]. Wymaga to na pewno przeprowadzenia szerszych badań.

Cymetydyna hamuje *in vitro* proliferację niektórych linii komórkowych uzyskanych z guzów mózgu [27]. Zmniejsza również śmiertelność z powodu przerzutów i przedłuża czas przeżycia myszy z rakiem sutka [28].

Podawanie cymetydyny myszom z wszczepionym gruczolakorakiem okrężnicy (CT-26) znacznie zmniejsza wzrost objętości guza i jego masę [29].

Cymetydyna hamuje indukowaną histaminą proliferację różnych linii raka żołądka *in vitro* oraz zwalnia rozwój tych nowotworów *in vivo* u myszy [29, 30].

Bardzo wczesne prace na małej liczbie pacjentów sugerowały jednak wzrost ryzyka rozwoju raka żołądka podczas stosowania cymetydyny lub ranitydyny [31]. Długotrwałe zahamowanie wydzielania kwasu solnego antagonistami receptora H<sub>2</sub> prowadzi bowiem do hipergastrynemii, proliferacji komórek enterochromafinowych oraz tworzenia się karcynoidu wydzielającego histaminę. Może to być jednak związane z niewłaściwym rozpoznaniem i leczeniem nadżerek o charakterze raka [32].

Wpływ cymetydyny na rozwój nowotworów wyjaśnia się różnymi mechanizmami. Może hamować wzrost guza przez modulację miejscowo

wydzielanych cytokin, np.: limfotoksyny- $\beta$  (LT- $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 i IL-15 [29]. Hamuje również stymulowane histaminą wydzielanie VEGF – kluczowej cytokiny w procesie angiogenezy, co również może mieć znaczenie dla inwazji guza i rozwoju przerzutów [33].

Korzystny wpływ cymetydyny może być także związany z blokowaniem adhezji komórek nowotworowych do komórek śródbłonna, co może hamować tworzenie się przerzutów. Cymetydyna zmniejsza ekspresję selektyny E (cząsteczki adhezyjnej obecnej np. na komórkach endotelium guza). Adhezja komórek do selektyny E zachodzi dzięki cukrowym ligandom (antygen Lewis) sLX i sLA, które są obecne na wielu różnych komórkach nowotworowych, co może mieć znaczenie w rozwoju przerzutów. Ekspresja antygenu sLX jest zwiększona, np. w przerzutach raka okrężnicy do wątroby, w porównaniu z guzem pierwotnym i jest to związane ze złym rokowaniem. Ekspresja selektyny E na komórkach śródbłonna jest także niezbędna do przezśródbłonkowej migracji komórek raka okrężnicy [25]. Leczenie cymetydyną jest szczególnie skuteczne u pacjentów, u których guz wykazuje wysoką ekspresję antygenów Lewis X (sLx) i Lewis A (sLA) [34, 35].

W przeciwieństwie do cymetydyny ranitydyna dużo słabiej hamuje proliferację [36].

Histamina wywiera ponadto wpływ immunomodulujący. Wydaje się, że receptory  $H_2$  odgrywają znaczną rolę w mechanizmach immunomodulacji zarówno w tkankach obwodowych, jak i na poziomie struktur ośrodkowego układu nerwowego [37].

Histamina, pobudzając receptory  $H_2$  na limfocytach supresorowych, działa immunosupresyjnie, mogąc przyspieszać rozwój guzów. Przez ten sam receptor zmniejsza jednocześnie aktywność limfocytów T pomocniczych. Pobudzenie receptorów  $H_1$  zlokalizowanych na limfocytach pomocniczych prowadzi natomiast do wzmocnienia immunologicznej obrony organizmu. Obecność limfocytów infiltrujących tkanki guza jest uważana za czynnik korzystny prognostycznie [14, 25].

W raku okrężnicy ilość wydzielanej miejscowo histaminy jest wystarczająca do wywierania efektu immunosupresyjnego, związanego z zahamowaniem proliferacji i zaburzeniem funkcji prawidłowych limfocytów [38]. Cymetydyna przeciwdziała temu immunosupresyjnemu wpływowi przez zwiększenie liczby limfocytów infiltrujących guz, co koreluje z poprawą 3-letnich przeżyć u pacjentów [39]. Podobnie duże stężenia histaminy, zdolne wywoływać efekt immunosupresyjny stwierdza się w raku sutka [40], w tym przypadku cymetydyna nie zwiększała jednak liczby limfocytów infiltrujących guz [41].

Jednoczesne podawanie cymetydyny z DPPE hamuje proliferację ludzkich komórek czerniaka

linii HT-168 *in vitro*. Takie połączenie wydłuża również czas przeżycia myszy z przeszczepionym ludzkim czerniakiem [36, 42].

Nie wszystkie badania potwierdzają takie działanie antagonistów receptorów  $H_2$ . Nie wykazano np. żadnego wpływu cymetydyny i famotydyny na proliferację komórek ludzkiego czerniaka (BM), raka rdzeniastego tarczycy (TT) ani komórek ludzkiego raka skóry (A-431) [43]. Niektórzy autorzy wykazali nawet, że cymetydyna znacząco zwiększa częstość pojawiania się indukowanego chemicznie (dimetylohydrazyną) raka jelita z tendencją do zwiększania jego inwazyjności i zdolności do tworzenia przerzutów [44].

## Receptor $H_3$

Receptor  $H_3$  jest zaliczany, podobnie jak dwa poprzednie podtypy receptorów histaminowych, do rodziny receptorów związanych z białkami G, chociaż dotychczasowe wyniki nie są do końca jednoznaczne. Niewiele również wiadomo o systemie wtórnych przekazników związanych z tym receptorem. Postuluje się wpływ na przepuszczalność jonów przez błony, np. powiązanie z kanałami wapniowymi. Nowsze badania wskazują, że presynaptyczne autoreceptory  $H_3$  są powiązane z systemem cykazy adenylowej [2, 45]. U niektórych gatunków zwierząt rozróżnia się izoformy tego receptora ( $H_{3A}$ ,  $H_{3B}$ ,  $H_{3C}$ ). Nowo odkrytym systemem przekazywania sygnału przez receptor  $H_3$  może być również stymulacja p44/p42 kinazy MAP (izoforma  $H_{3A}$ ). Aktywacja receptorów  $H_3$  zwiększa bowiem aktywność kinazy MAP [46]. Receptor  $H_3$  jest przede wszystkim receptorem presynaptycznym, chociaż istnieją pewne dane wskazujące na jego postsynaptyczną lokalizację [2].

R- $\alpha$ -metylohistamina (agonista receptora  $H_3$ ) zwiększa proliferację komórek wytwarzających śluz w żołądku szczura. Działanie to jest znoszone tylko przez antagonistów receptora  $H_3$ . Wskazywałoby to na udział receptorów  $H_3$  w regulacji proliferacji komórek prawidłowych [47]. Podobne wyniki uzyskano badając wpływ różnych modulatorów receptorów histaminowych  $H_3$  na proliferację komórek nowotworowych *in vitro*. Antagonista receptorów  $H_3$  – tioperamid (a nieco słabiej również klobenpropit) – znacznie hamował proliferację komórek ludzkiego czerniaka i raka skóry ludzkiej, nieco słabiej natomiast proliferację komórek raka rdzeniastego tarczycy ludzkiej i komórek mysiego raka sutka. Agoniści receptora  $H_3$  – R- $\alpha$ -metylohistamina i imetit zwiększały proliferację tych samych linii komórkowych. Działanie R- $\alpha$ -metylohistaminy było hamowane przez wcześniejszą inkubację komórek z tioperamidem,



co wskazywałyoby na udział receptorów  $H_3$  w procesach proliferacji komórek nowotworowych [43].

## Receptor $H_4$

Receptor  $H_4$  jest również zaliczany do receptorów związanych z białkami G [46, 48, 49]. Budową jest zbliżony do receptora  $H_3$  [48].

Obecność tego typu receptora stwierdza się przede wszystkim w tkankach obwodowych związanych z układem immunologicznym (leukocyty, szpik, śledziona, płuca, wątroba), co sugeruje jego udział w procesach immunologicznych. Niewielką ekspresję receptora  $H_4$  wykazują pewne obszary mózgu [48, 49].

Pobudzenie receptora  $H_4$  zwiększa aktywność fosfolipazy C i prowadzi do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia [48, 50]. Powiązanie receptora  $H_4$  z systemem cykazy adenylowej nie jest tak jednoznaczne [50].

Jak do tej pory, niewiele wiadomo o dokładnej funkcji receptora  $H_4$  i jego ewentualnej roli w procesach związanych z proliferacją komórek.

## Receptor $H_{(ic)}$

Na początku lat osiemdziesiątych XX wieku zasugerowano, że tamoksyfen (antyestrogen) i jego pochodna DPPE (chlorowodorek N'-N-dietylo-2-4-(fenylometylo)fenoksyetano-aminy) wiążą się w komórkach z antyestrogenowym miejscem wiązania, które może być jednocześnie miejscem wiązania histaminy odpowiedzialnym za regulację wzrostu i proliferacji komórek [8, 51]. Zaproponowano istnienie nowego, wewnątrzkomórkowego receptora dla histaminy, związanego z układem cytochromu P-450, nazwanego  $H_{(ic)}$  [52, 53]. Sugeruje się udział wewnątrzkomórkowej histaminy w takich procesach, jak regeneracja wątroby [52] czy pobudzanie proliferacji limfocytów [53].

Niektórzy autorzy przypuszczają, że histamina może wpływać na aktywność różnych izoenzymów cytochromu P-450, zaangażowanych w proliferację [7], dlatego też leki, które również łączą się z cytochromem P-450, modulując jego aktywność bądź wiązanie histaminy, mogą wpływać na wzrost guzów [7, 54].

DPPE wykazuje działanie antyproliferacyjne w stosunku do prawidłowych komórek krwi, hamując ich proliferację i różnicowanie się w kierunku poszczególnych linii [55] oraz hamuje proliferację niektórych komórek nowotworowych, np. raka sutka MCF-7 [56]. Inne badania sugerują, że działanie DPPE na proliferację komórek zależy od stężenia. W małych i średnich stężeniach DPPE miałby pobudzać, a w dużych hamować wzrost guzów [54]. DPPE działa jednak synergicznie z estrami forbolu, indukując stan zapalny i aktywność mitotyczną mysiego nabłonka [57].

Różna aktywność DPPE w stosunku do komórek nowotworowych może wynikać z faktu, że DPPE hamuje wiązanie histaminy do izoenzymów CYP2D6 i CYP1A1, nie wpływa na wiązanie tej aminy z izoenzymem CYP2B6, ale stymuluje wiązanie histaminy do izoenzymu CYP3A4. Hamuje również metabolizm niektórych substancji przez izoenzym CYP3A4 [58].

Warto jednak podkreślić, że niektórzy kwestionują istnienie wewnątrzkomórkowego receptora histaminowego [2].

Chociaż zainteresowanie histaminą sięga początku XX w., kiedy Windaus i Vogt zsyntetyzowali tę aminę biogenną, to jednak jej udział w procesach fizjologicznych i patologicznych jest nadal nie do końca poznany [2]. Jej szerokie występowanie w organizmie, powiązanie z innymi aktywnymi substancjami, np. cytokinami, stwarza możliwości wielokierunkowych działań. Również powiązanie histaminy z procesami rozwoju nowotworów, choć wydaje się niepodważalne, jest trudne do jednoznacznej oceny. Skrajnie różne wyniki uzyskiwane w badaniach *in vitro* i *in vivo*, różnice we wpływie histaminy na rozwój guzów u różnych gatunków zwierząt i u ludzi nakazują daleko idącą ostrożność w interpretacji wyników badań. Nie bez znaczenia jest także wpływ histaminy na procesy immunomodulacyjne, które mogą wzmacniać naturalną odpowiedź organizmu na rozwijający się nowotwór. Odkrycie na początku lat osiemdziesiątych XX w. receptora histaminowego  $H_3$ , a ostatnio zidentyfikowanie receptora  $H_4$ , jak się wydaje, związanego z funkcjami immunologicznymi, stwarza możliwości nowych badań, w tym również nad rolą histaminy w procesie rozwoju nowotworów. W tym kontekście bardzo istotne wydaje się również wyjaśnienie wątpliwości związanych z obecnością receptora wewnątrzkomórkowego i jego roli w proliferacji komórek zarówno prawidłowych, jak i zmutowanych.

## Piśmiennictwo

- [1] Rivera ES, Cricco GP, Engel NI, Fitzsimons CP, Martin GA, Brgoc RM: Histamine as an autocrine growth factor: an unusual role for a widespread mediator. *Semin Cancer Biol* 2000, 10, 15–23.
- [2] Nowak JZ: Receptory histaminowe. W: Receptory – struktura, charakterystyka, funkcja. Red.: Nowak JZ, Zawilska JB, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1997, wyd. I, 105–128.

- [3] **Hernandez-Angeles A, Soria-Jasso LE, Ortega A, Arias-Montano JA:** Histamine H<sub>1</sub> receptor activation stimulates mitogenesis in human astrocytoma U373 MG cells. *J Neurooncol* 2001, 55, 81–89.
- [4] **Wong MP, Cooper DM, Young KW, Young JM:** Characteristics of the Ca(2+)-dependent inhibition of cyclic AMP accumulation by histamine and thapsigargin in human U373 MG astrocytoma cells. *Br J Pharmacol* 2000, 130, 1021–1030.
- [5] **Valencia S, Hernandez-Angeles A, Soria-Jasso LE, Arias-Montano JA:** Histamine H<sub>1</sub> receptor activation inhibits the proliferation of human prostatic adenocarcinoma DU-145 cells. *Prostate* 2001, 48, 179–187.
- [6] **Reynolds JL, Akhter J, Morris DL:** *In vitro* effect of histamine and histamine H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptor antagonists on cellular proliferation of human malignant melanoma cell lines. *Melanoma Res* 1996, 6, 95–99.
- [7] **Brandes LJ, Warrington RC, Arron RJ, Bogdanovic RP, Fang W, Queen GM, Stein DA, Tong J, Zaborniak CL, LaBella FS:** Enhanced cancer growth in mice administered daily human-equivalent doses of some H<sub>1</sub>-antihistamines: predictive *in vitro* correlates. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86, 770–775.
- [8] **Brandes LJ, Macdonald LM, Bogdanovic RP:** Evidence that the antiestrogen binding site is a histamine or histamine-like receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1985, 126, 905–910.
- [9] **Kelly JP, Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Strom BL, Stolley PD, Zauber AG, Shapiro S:** Risk of breast cancer according to use of antidepressants, phenothiazines, and antihistamines. *Am J Epidemiol* 1999, 150, 861–868.
- [10] **Weiss SR, McFarland BH, Burkhart GA, Ho PT:** Cancer recurrences and secondary primary cancers after use of antihistamines or antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 1998, 63, 594–599.
- [11] **Nadalin V, Cotterchio M, Kreiger N:** Antihistamine use and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2003, 106, 566–568.
- [12] **Benze J, Gypen L, Vandenberghe J, Lamp A, De Coster R, Bowden C, Van Cauteren H:** Carcinogenicity studies of astemizole in mice and rats. *Cancer Res* 1995, 55, 5589–5594.
- [13] **Malaviya R, Uckun FM:** Histamine as an autocrine regulator of leukemic cell proliferation. *Leuk Lymphoma* 2000, 36, 367–373.
- [14] **Burtin C, Scheinmann P, Salomon JC, Lespinas G, Canu P:** Decrease in tumor growth by injections of histamine or serotonin in fibrosarcoma-bearing mice: influence of H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> histamine receptors. *Br J Cancer* 1982, 45, 54–60.
- [15] **Tilly BC, Tertoolen LG, Lambrechts AC, Remorie R, de Laat SW, Moolenaar WH:** Histamine-H<sub>1</sub>-receptor-mediated phosphoinositide hydrolysis, Ca<sup>2+</sup> signalling and membrane-potential oscillations in human HeLa carcinoma cells. *Biochem J* 1990, 266, 235–243.
- [16] **Nakata H, Kinoshita Y, Kishi K, Fukuda H, Kawanami C, Matsushima Y, Asahara M, Okada A, Maekawa T, Chiba T:** Involvement of beta-adrenergic receptor kinase-1 in homologous desensitization of histamine H<sub>2</sub> receptors in human gastric carcinoma cell line MKN-45. *Digestion* 1996, 57, 406–410.
- [17] **Emami S, Gespach C:** Pharmacology of histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists in the human gastric cancer cell line HGT-1. Structure-activity relationship of isocytosine-furan and imidazole derivatives related to cimetidine. *Biochem Pharmacol* 1986, 35, 1825–1834.
- [18] **Wang LD, Hoeltzel M, Butler K, Hare B, Todisco A, Wang M, Del Valle J:** Activation of the human histamine H<sub>2</sub> receptor is linked to cell proliferation and c-fos gene transcription. *Am J Physiol* 1997, 273, C2037–C2045.
- [19] **Wang LD, Wang M, Todisco A, Grand E, Del Valle J:** The human histamine H<sub>2</sub> receptor regulates c-jun and c-fos in a differential manner. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000, 278, C1246–C1255.
- [20] **Fitzsimons C, Molinari B, Duran H, Palmieri M, Davio C, Cricco G, Bergoc R, Rivera E:** Atypical association of H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> histamine receptors with signal transduction pathways during multistage mouse skin carcinogenesis. *Inflamm Res* 1997, 46, 292–298.
- [21] **Davio C, Mladovan A, Lemos B, Monczor F, Shayo C, Rivera E, Baldi A:** H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> histamine receptors mediate the production of inositol phosphates but not cAMP in human breast epithelial cells. *Inflamm Res* 2002, 51, 1–7.
- [22] **Davio CA, Cricco GP, Martin G, Fitzsimons CP, Bergoc RM, Rivera ES:** Effect of histamine on growth and differentiation of the rat mammary gland. *Agents Actions* 1994, 41 (Spec. No), C115–C117.
- [23] **Wagner W, Ichikawa A, Tanaka S, Panula P, Fogel WA:** Mouse mammary epithelial histamine system. *J Physiol Pharmacol* 2003, 54, 211–223.
- [24] **Burtin C, Noirot C, Scheinmann P, Gallopin L, Sabolovic D, Bernard P:** Clinical improvement in advanced cancer disease after treatment combining histamine and H<sub>2</sub>-antihistaminics (ranitidine or cimetidine). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988, 24, 161–167.
- [25] **Eaton D, Hawkins RE:** Cimetidine in colorectal cancer – are the effects immunological or adhesion-mediated? *Br J Cancer* 2002, 86, 159–160.
- [26] **Langman MJ, Dunn JA, Whiting JL, Burton A, Hallissey MT, Fielding JW, Kerr DJ:** Prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of cimetidine in gastric cancer. British Stomach Cancer Group. *Br J Cancer* 1999, 81, 1356–1362.
- [27] **Finn PE, Purnell P, Pilkington GJ:** Effect of histamine and the H<sub>2</sub> antagonist cimetidine on the growth and migration of human neoplastic glia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996, 22, 317–324.
- [28] **Penhaligon M, Anthoos J, Pilkington D, Wolstencroft RA, Bates T, Nias AH:** Antimetastatic effect of cimetidine on mice bearing a C3H mouse mammary adenocarcinoma: survival and lymphocyte function studies. *Clin Exp Metastasis* 1984, 2, 37–53.
- [29] **Takahashi K, Tanaka S, Ichikawa A:** Effect of cimetidine on intratumoral cytokine expression in an experimental tumor. *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 281, 1113–1119.

- [30] **Watson SA, Wilkinson LJ, Robertson JF, Hardcastle JD:** Effect of histamine on the growth of human gastrointestinal tumours: reversal by cimetidine. *Gut* 1993, 34, 1091–1096.
- [31] **Moller H, Nissen A, Mosbech J:** Use of cimetidine and other peptic ulcer drugs in Denmark 1977–1990 with analysis of the risk of gastric cancer among cimetidine users. *Gut* 1992, 33, 1166–1169.
- [32] **La Vecchia C, Tavani A:** A review of epidemiological studies on cancer in relation to the use of anti-ulcer drugs. *Eur J Cancer Prev* 2002, 11, 117–123.
- [33] **Ghosh AK:** Regulation by prostaglandin E<sub>2</sub> and histamine of angiogenesis in inflammatory granulation tissue. *Yakugaku Zasshi* 2003, 123, 295–303.
- [34] **Kobayashi K, Matsumoto S, Morishima T, Kawabe T, Okamoto T:** Cimetidine inhibits cancer cell adhesion to endothelial cells and prevents metastasis by blocking E-selectin expression. *Cancer Res* 2000, 60, 3978–3984.
- [35] **Matsumoto S, Imaeda Y, Umemoto S, Kobayashi K, Suzuki H, Okamoto T:** Cimetidine increases survival of colorectal cancer patients with high levels of sialyl Lewis-X and sialyl Lewis-A epitope expression on tumour cells. *Br J Cancer* 2002, 86, 161–167.
- [36] **Szinczak N, Hegyesi H, Hunyadi J, Falus A, Juhasz I:** Different H<sub>2</sub> receptor antihistamines dissimilarly retard the growth of xenografted human melanoma cells in immunodeficient mice. *Cell Biol Int* 2002, 26, 833–836.
- [37] **Moharana AK, Bhattacharya SK, Mediratta PK, Sharma KK:** Possible role of histamine receptors in the central regulation of immune responses. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000, 44, 153–160.
- [38] **Reynolds JL, Akhter J, Adams WM, Morris DL:** Histamine content in colorectal cancer. Are there sufficient levels of histamine to affect lymphocyte function? *Eur J Surg Oncol* 1997, 23, 224–227.
- [39] **Adams WJ, Morris DL:** Pilot study – cimetidine enhances lymphocyte infiltration of human colorectal carcinoma: results of a small randomized control trial. *Cancer* 1997, 80, 15–21.
- [40] **Reynolds JL, Akhter JA, Magarey CJ, Schwartz P, Adams WJ, Morris DL:** Histamine in human breast cancer. *Br J Surg* 1998, 85, 538–541.
- [41] **Dwerryhouse SJ, Soon Lee C, King J, Magarey C, Schwartz P, Morris DL:** Cimetidine does not influence TIL in breast cancer. *Int J Surg Investig* 1999, 1, 191–194.
- [42] **Szinczak N, Hegyesi H, Hunyadi J, Martin G, Lazar-Molnar E, Kovacs P, Rivera E, Falus A, Juhasz I:** Cimetidine and a tamoxifen derivate reduce tumour formation in SCID mice xenotransplanted with a human melanoma cell line. *Melanoma Res* 2002, 12, 231–240.
- [43] **Szelag A:** Role of histamine H<sub>3</sub>-receptors in the proliferation of neoplastic cells *in vitro*. *Med Sci Monit* 1998, 4, 747–755.
- [44] **Caignard A, Martin M, Reisser D, Thomas B, Martin F:** Effects of cimetidine and indomethacin on the growth of dimethylhydrazine-induced or transplanted intestinal cancers in the rat. *Br J Cancer* 1984, 50, 661–665.
- [45] **Gomez-Ramirez J, Ortiz J, Blanco I:** Presynaptic H<sub>3</sub> autoreceptors modulate histamine synthesis through cAMP pathway. *Mol Pharmacol* 2002, 61, 239–245.
- [46] **Drutel G, Peitsaro N, Karlstedt K, Wieland K, Smit MJ, Timmerman H, Panula P, Leurs R:** Identification of rat H<sub>3</sub> receptor isoforms with different brain expression and signaling properties. *Mol Pharmacol* 2001, 59, 1–8.
- [47] **Morini G, Grandi D, Schunack W:** Ligands for histamine H<sub>3</sub> receptors modulate cell proliferation and migration in rat oxyntic mucosa. *Br J Pharmacol* 2002, 137, 237–244.
- [48] **Zhu Y, Michalovich D, Wu H, Tan KB, Dytko GM, Mannan IJ, Boyce R, Alston J, Tierney LA, Li X, Herrierty NC, Vawter L, Sarau HM, Ames RS, Davenport CM, Hieble JP, Wilson S, Bergsma DJ, Fitzgerald LR:** Cloning, expression, and pharmacological characterization of a novel human histamine receptor. *Mol Pharmacol* 2001, 59, 434–441.
- [49] **Shin N, Coates E, Murgolo NJ, Morse KL, Bayne M, Strader CD, Monsma FJ Jr:** Molecular modeling and site-specific mutagenesis of the histamine-binding site of the histamine H<sub>4</sub> receptor. *Mol Pharmacol* 2002, 62, 38–47.
- [50] **Morse KL, Behan J, Laz TM, West RE Jr, Greenfeder SA, Anthes JC, Umland S, Wan Y, Hipkin RW, Gonsiorek W, Shin N, Gustafson EL, Qiao X, Wang S, Hedrick JA, Greene J, Bayne M, Monsma FJ Jr:** Cloning and characterization of a novel human histamine receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2001, 296, 1058–1066.
- [51] **Kroeger EA, Brandes LJ:** Evidence that tamoxifen is a histamine antagonist. *Biochem Biophys Res Commun* 1985, 131, 750–755.
- [52] **Brandes LJ, Bogdanovic RP, Tong J, Davie JR, La Bella FS:** Intracellular histamine and liver regeneration: high affinity binding of histamine to chromatin, low affinity binding to matrix, and depletion of a nuclear storage pool following partial hepatectomy. *Biochem Biophys Res Commun* 1992, 184, 840–847.
- [53] **Brandes LJ, LaBella FS:** Histamine and calcium are independently regulated intracellular mediators of lymphocyte mitogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1992, 182, 786–793.
- [54] **Brandes LJ, Friesen LA:** Can the clinical course of cancer be influenced by non-antineoplastic drugs? *CMAJ* 1995, 153, 561–566.
- [55] **Veszely G, Furesz J, Pallinger E, Horkay B, Falus A:** Effect of alpha-FMH and DPPE on colony-forming properties of human peripheral progenitor cells. *Curr Med Chem* 2002, 9, 1349–1357.
- [56] **Brandes LJ, Bogdanovic RP, Cawker MD, LaBella FS:** Histamine and growth: interaction of antiestrogen binding site ligands with a novel histamine site that may be associated with calcium channels. *Cancer Res* 1987, 47, 4025–4031.
- [57] **Brandes LJ, Beecroft WA, Hogg GR:** Stimulation of *in vivo* growth and phorbol ester-induced inflammation by

N,N-diethyl-2-[4-(phenylmethyl)phenoxy] ethanamine HCl, a potent ligand for intracellular histamine receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1991, 179, 1297–1304.

- [58] **Brandes LJ, Queen GM, LaBella FS:** N,N-diethyl-2-[4-(phenylmethyl)phenoxy] ethanamine (DPPE) a chemopotentiating and cytoprotective agent in clinical trials: interaction with histamine at cytochrome P450 3A4 and other isozymes that metabolize antineoplastic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000, 45, 298–304.

### **Adres do korespondencji:**

Anna Merwid-Ląd  
Katedra i Zakład Farmakologii AM  
ul. Mikulicza-Radeckiego 2  
50-345 Wrocław  
e-mail: amerwid@fa.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.04.2004 r.  
Po recenzji: 5.10.2004 r.  
Zaakceptowano do druku: 18.10.2004 r.

Received: 5.04.2004  
Revised: 5.10.2004  
Accepted: 18.10.2004