

ANNA MERWID-LĄD, ADAM SZELĄG

Rola histaminy i receptorów histaminowych w rozwoju nowotworów.

I. Rola komórek tucznych, dekarboksylazy histydyny i histaminy w rozwoju nowotworów

Role of the Histamine and Histamine Receptors in Tumour Growth.

I. Role of the Mast Cells, Histidine Decarboxylase and Histamine in Tumour Growth

Katedra i Zakład Farmakologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Badania sugerują istotną rolę histaminy w regulacji proliferacji komórek. Dokładny mechanizm tego działania nie jest jednak znany. Źródłem histaminy są w dużej mierze komórki tuczne, które mogą wydzielać substancje promujące rozwój nowotworów, np. czynniki zwiększające angiogenezę. Niektóre badania wskazują jednak na ochronną rolę komórek tucznych w rozwoju nowotworów. Zaobserwowano zwiększoną ekspresję dekarboksylazy histydyny (HDC – enzymu odpowiedzialnego za powstawanie histaminy) w tkankach szybko rosnących, np. w tkankach płodowych lub podczas regeneracji tkanek. Aktywność HDC wzrasta również w tkankach nowotworowych. Podanie nieodwracalnego inhibitora HDC, fluorometylhistydyny, hamuje lub zwalnia rozwój niektórych nowotworów. Nie do końca jest wyjaśnione, jak zmienia się stężenie histaminy w surowicy u chorych na nowotwory. W badaniach otrzymywano bowiem rozbieżne wyniki. W tkankach nowotworowych stężenie histaminy jest najczęściej zwiększone. Histamina reguluje wydzielanie wielu cytokin, w tym istotnych dla rozwoju procesu nowotworowego. Jednocześnie jej uwalnianie pozostaje pod wpływem działania tych substancji. Wykazano, że histamina może w ten sposób modulować funkcję układu immunologicznego (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 1029–1036).

Słowa kluczowe: histamina, komórki tuczne, dekarboksylaza histydyny, nowotwory, cytokiny.

Abstract

Different data suggest an important role of histamine in the regulation of cell proliferation. The exact mechanism of this action is not known. Mast cells are the main source of histamine. They are also the main source of other substances promoting tumour growth and development e.g. angiogenic factors. Some other studies suggest, however, that mast cells mediators may also inhibit tumour growth. In rapidly growing tissues e.g. foetus or during the regeneration, increased expression of histidine decarboxylase (HDC – the enzyme converting histidine to histamine) was observed. The activity of HDC is also increased in cancer tissues. Irreversible HDC inhibitor, α -fluoromethylhistidine, inhibits or retards development of some tumours. It is not clear how plasma histamine concentrations change in patient with cancer disease. Different results were obtained. Histamine level in cancer tissues is often increased. Histamine regulates secretion of many cytokines including these ones important for cancer development. On the other hand cytokines modulate histamine release. In this way histamine may modulate immune system function (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 1029–1036).

Key words: histamine, mast cells, histidine decarboxylase, tumours, cytokines.

Ze względu na występowanie histaminy w wielu tkankach organizmu jej nazwa wywodzi się od greckiego słowa *histos*, czyli tkanka. Znajduje się

ona zarówno w neuronach histaminergicznych ośrodkowego układu nerwowego, jak i w licznych tkankach obwodowych, zgromadzona przede wszy-

stkim w komórkach tucznych (MC – mast cells), ale również w bazofilach i komórkach enterochromafinowych. Wiele innych komórek ma również zdolność syntezy i wydzielania histaminy [1].

Histamina wywiera działanie biologiczne przez swoje, związane z białkami G, receptory błonowe: H_1 , H_2 , H_3 oraz niedawno odkryty receptor H_4 [1, 2]. Sugeruje się również obecność wewnątrzkomórkowych receptorów histaminowych $H_{(ic)}$ [3].

Przypuszcza się, że receptory związane z białkami G mogą odgrywać rolę w promocji transformacji nowotworowej i stymulacji proliferacji komórek ze względu na możliwość aktywacji licznych enzymów, np. kinazy MAP, kinazy c-jun [4].

Obecność receptorów histaminowych jest również stwierdzana na wielu komórkach nowotworowych, gdzie mogą być powiązane z różnymi systemami wtórnych przekazyńców [4].

Oprócz znanych od dawna działań histaminy i jej roli w procesach fizjologicznych i patologicznych, liczne badania sugerują, że może ona odgrywać istotną rolę we wzroście tkanek, nasilając proliferację zarówno komórek prawidłowych, jak i nowotworowych, chociaż dokładny mechanizm tego działania nie jest poznany. Zaangażowanie histaminy we wzrost tkanek nowotworowych jest od wielu lat tematem kontrowersyjnym, ale trudno, jak do tej pory, o jednoznaczne dowody potwierdzające lub odrzucające tę hipotezę [4].

Komórki tuczne a rozwój nowotworów

Biologiczną funkcją MC, które są bogatym źródłem histaminy, jest między innymi udział w modulacji układu immunologicznego, naprawa tkanek i angiogeneza. Są to kluczowe działania w procesie progresji i inwazji guza [4]. Komórki tuczne i uwalniane z nich mediatory mogą odgrywać rolę w procesach proliferacji i zaprogramowanej śmierci komórek [5].

W wielu nowotworach u ludzi opisano wzrost liczby komórek tucznych [6]. Gromadzenie się komórek tucznych w okolicach guza jest obserwowane od dawna, ich rola nie jest jednak do końca wyjaśniona [7]. Wiadomo, że mediatory uwalniane z komórek tucznych pobudzają wzrost prawidłowych komórek u ludzi i zwierząt. U szczurów mediatory z łącznotkankowych MC stymulują wzrost sąsiednich komórek oraz proliferację komórek krezki [6].

Liczba komórek tucznych wzrasta w stanach patologicznych związanych ze zwiększoną angiogenezą. Zaobserwowano wzrost liczby komórek tucznych i związane z tym nasilenie wzrostu i in-

wazyjności, np. raka płuc, krtani lub żołądka. W wielu narządach komórki tuczne znajdują się w pobliżu naczyń krwionośnych, a ich liczba koreluje z gęstością naczyń [6].

Komórki tuczne wydzielają substancje mogące promować rozwój guza i tworzenie się przerzutów, nasilając tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Są bogatym źródłem cytokin i czynników wzrostu, np. FGF-2, VEGF czy IL-8, które indukują lub modulują proces tworzenia nowych naczyń. Wydzielana przez komórki tuczne heparyna odgrywa również ważną rolę w tworzeniu nowych naczyń krwionośnych. Pobudza wzrost i migrację komórek śródbłonna naczyń. Działanie to jest szczególnie widoczne w badaniach *in vitro* [6]. Komórki tuczne uwalniają proteazy: chymazę i tryptazę, które odgrywają ważną, do tej pory niedocenianą, rolę w angiogenezie. Tryptaza, poza degradacją macierzy zewnątrzkomórkowej, wywiera bezpośredni wpływ indukujący proliferację komórek endotelium [8, 9].

Rola histaminy w procesie tworzenia nowych naczyń krwionośnych jest najbardziej niejasna [7]. Wydaje się, że odgrywa mniejszą rolę w angiogenezie, chociaż antagoniści receptora H_1 również do pewnego stopnia hamują ten proces [8]. Jednak badania Ghosha nie potwierdziły udziału ani receptorów H_1 , ani receptorów H_3 w tym procesie, natomiast antagoniści receptora H_2 hamowali stymulowane histaminą wytwarzanie VEGF [10]. Szczególnie jest podkreślana zdolność histaminy do zwiększania przepuszczalności naczyń, prowadząca do ucieczki białek, np. fibryny. Produkty degradacji fibryny wywierają działanie wzmagające angiogenezę. Sama histamina również wykazuje zdolność stymulowania proliferacji komórek śródbłonna i indukowania tworzenia nowych naczyń krwionośnych [6]. Zwiększa np. wydzielanie VEGF, który następnie stymuluje angiogenezę [10].

U szczepów myszy pozbawionych komórek tucznych wyindukowane nowotwory wykazują zmniejszoną zdolność do formowania nowych naczyń krwionośnych i tworzenia przerzutów [6].

W innym badaniu zaobserwowano jednak odwrotną korelację między częstością pojawiania się nowotworów i ich przerzutów a obecnością komórek tucznych i ilością histaminy. Szybkość wzrostu niektórych nowotworów u myszy całkowicie lub częściowo pozbawionych komórek tucznych (szczepy W/WV i WV/+) jest podobna. U myszy z prawidłową ilością MC (szczep +/+) nowotwory rosną wolniej, co może sugerować również, że mediatory uwalniane z komórek tucznych chronią przed nowotworami [11], tym bardziej że w badaniach *in vitro* zwracają uwagę takie właściwości przeciwnowotworowe komórek tucznych, jak np. wydzielanie związków cytotoksycz-

nych (TNF- α) [7]. Uczestniczą one również w prezentacji antygenów układowi immunologicznemu gospodarza, jednocześnie pośrednicząc w cytotoxiczności komórek zależnej od przeciwciał [12].

Dekarboksylaza histydyny

Aktywność dekarboksylazy histydyny (HDC), enzymu katalizującego powstawanie histaminy z histydyny, jest zwiększona w szybko rozwijających się tkankach, np. płodowych [4], gojących się ranach, regenerującej się wątrobie [13]. Zwiększoną biosyntezę histaminy zaobserwowano w tkankach nowotworowych u ludzi oraz w indukowanych, eksperymentalnych guzach u zwierząt. Aktywność HDC zaczyna wzrastać od około 7. dnia po zaszczepieniu guza [4, 14].

Obserwowany jest wzrost aktywności HDC w skórze po podaniu myszom estrów forbolu lub alkaloidów indolowych – związków promujących rozwój guzów. Wzrost aktywności HDC występuje jednak zarówno u szczepów myszy z prawidłową liczbą komórek tucznych, jak i szczepów pozbawionych komórek tucznych (W/WV). Wcześniejsze napromienianie skóry promieniami X hamuje wzrost ekspresji HDC w skórze u myszy pozbawionych komórek tucznych, zmniejszając jednocześnie naciek komórek zapalnych, co sugeruje, że zwiększona aktywność HDC w skórze, np. po podaniu estrów forbolu, przynajmniej częściowo jest związana z obecnością komórek zapalnych, a nie tylko samych komórek tucznych [15].

Ekspresja HDC jest regulowana przez różne czynniki w zależności od tkanki [16]. W płucach jej aktywność jest indukowana przez glikokortykosteroidy, w jelitach przez gastrynę. W macicy i sutka rolę regulacyjną odgrywa estradiol. Aktywność HDC w niektórych guzach jest regulowana również przez samą histaminę [4].

W wielu prawidłowych i nowotworowych limfocytach histamina jest syntetyzowana z udziałem HDC. Podanie zarówno α -fluorometylohistydyny (FMH – nieodwracalnego inhibitora HDC), jak i chlorowodoru N'-N-dietylo-2-4-(fenylo-metylo)fenoksyetano-aminy (DPPE – inhibitora wewnątrzkomórkowego wiązania histaminy) zmniejsza proliferację limfocytów, stymulowaną mitogennem u zdrowych ochotników. U chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną tylko DPPE hamuje namnażanie białaczkowych limfocytów, co sugeruje, że w prawidłowych limfocytach proliferacja zależy w dużym stopniu od *de novo* syntetyzowanej histaminy, która następnie działa w wyniku wiązania do wewnątrzkomórkowego receptora. W zmienionych chorobowo limfocytach istnieje

pula preformowanej histaminy, która może wpływać na proliferację komórek [17].

Obecność HDC stwierdzana jest np. w biopsjach raka drobnokomórkowego płuc, co koreluje z wynikami badań *in vitro* wskazującymi, że komórki tego nowotworu syntetyzują, gromadzą i uwalniają histaminę [18].

Komórki czerniaka linii: WM-35, WM-983/B, HT-168, M1 wykazują ekspresję HDC. Zawartość histaminy w tych komórkach jest również stosunkowo duża. Zwiększona ekspresja HDC jest stwierdzana zarówno w pierwotnej tkance czerniaka, jak i w przerzutach. Dla porównania, prawidłowe melanocyty nie wykazują lub wykazują słabą ekspresję HDC [19]. Antysensowne oligonukleotydy skierowane przeciw HDC zmniejszają proliferację komórek [20]. Aktywność HDC w komórkach ludzkiego czerniaka linii HT-168 jest silnie hamowana przez IFN- γ , nieco słabiej przez IFN- α . Histamina natomiast zmniejsza ekspresję genu dla IFN- γ [16]. Sugeruje to udział histaminy we wzroście różnych linii czerniaka.

W łagodnych guzach sutka u ludzi zwiększonej aktywności HDC towarzyszy duże stężenie histaminy, w guzach złośliwych natomiast ilość histaminy jest zmniejszona, mimo zwiększonej aktywności HDC [21]. W indukowanych guzach sutka u myszy ilość histaminy w guzie jest około 12 razy mniejsza niż w sutku prawidłowym. Jednocześnie aktywność HDC jest obniżona do poziomu prawie niewykrywalnego [22].

Stężenia histaminy we krwi i tkankach nowotworowych

U pacjentów z chorobą nowotworową jest obserwowane obniżenie stężenia histaminy we krwi [23]. U chorych na raka jelita grubego stwierdza się znamienne zmniejszenie stężenia histaminy we krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Nie ma natomiast żadnej korelacji między ilością histaminy a zaawansowaniem choroby ocenianej według skali TNM, co świadczyłoby, że ten marker nie jest związany z masą guza [24]. W tym badaniu stężenia histaminy u zdrowych osób z grupy kontrolnej były jednak znacznie niższe niż opisywane przez innych autorów [25].

Obniżenie stężenia histaminy we krwi jest także obserwowane u prawie 1/2 pacjentów chorych na raka gardła i krtani. Po operacji następuje wzrost stężenia histaminy niezależnie od tego, czy występuje nawrót choroby, czy też nie [26].

Wyniki te są zasadniczo różne od wcześniejszych wyników badań uzyskanych przez Moriar-

ty'ego et al., którzy zaobserwowali prawie trzykrotny wzrost stężenia histaminy we krwi u pacjentów z guzami litymi. Po wycięciu guza podwyższone stężenie histaminy utrzymywało się jeszcze przez 2 miesiące, a następnie obniżało się prawie do poziomu normalnego, stwierdzanego u zdrowych osób. U pacjentów poddanych radiobądź chemioterapii oraz pacjentów w terminalnym stadium choroby nowotworowej stężenie histaminy we krwi pacjentów było podobne jak u osób bez choroby nowotworowej lub nawet niższe [27].

Stężenie histaminy w tkance guza wzrasta u ludzi w przebiegu raka jajnika, szyjki macicy i endometrium (w porównaniu ze zdrową tkanką) [28]. Stężenie histaminy wzrastało także u ludzi w tkance raka skóry, sutka i odbytnicy [29].

Duże stężenie histaminy jest obserwowane w tkankach ludzkiego raka okrężnicy [30], co koreluje ze zwiększoną prawie dwukrotnie aktywnością HDC [31]. Wpływ histaminy na wzrost tego nowotworu nie jest jednak już tak jednoznaczny. Niektórzy opisują stymulację wzrostu zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [12]. Inni autorzy wykazali, że histamina hamuje wzrost raka okrężnicy, szczególnie w przypadku guzów o umiarkowanym tempie wzrostu [31].

Wiele komórek nowotworowych *in vitro* wydziela histaminę, która może następnie modulować wzrost zarówno komórek prawidłowych, jak i nowotworowych [4].

Histamina zwiększa proliferację komórek prawidłowych, np. mysich nabłonkowych keratocytów [32] oraz ludzkich fibroblastów pochodzących ze skóry [33].

Histamina pobudza wzrost ludzkich komórek glejaka G47 między innymi przez wzrost ekspresji dwóch ważnych dla tego typu nowotworu czynników: IGF-I i IGF-II (insulin growth factors – insulinopodobne czynniki wzrostu) [34]. Nasila także proliferację komórek ludzkiego raka jajnika SKOV-3 [35]. Histamina zwiększa proliferację komórek raka żołądka KATO-III, AGS i MKN45 oraz linii wydzielającej gastrynę MKN45G [36, 37].

Za udziałem histaminy w rozwoju guzów może przemawiać fakt, że podanie nieodwracalnego inhibitora HDC α -fluorometylohistydyny hamuje lub zwalnia rozwój niektórych nowotworów.

Podanie FMH hamuje rozwój raka płuca i mięsaka u myszy oraz wątrobiaka Morrisa u szczurów. Wiąże się to ze zmniejszeniem aktywności HDC i spadkiem stężenia histaminy w tkance guza [14].

FMH znacząco hamuje wzrost raka okrężnicy, szczególnie w przypadku guzów szybko rosnących [31].

W eksperymentalnym raku sutka u szczurów FMH hamuje powstawanie kolonii komórek nowotworowych oraz powoduje remisję indukowanych chemicznie guzów sutka [4].

Jednocześnie sama histamina opóźnia wzrost oraz zmniejsza częstość pojawiania się indukowanych guzów dwunastnicy i jelita cienkiego u szczurów, bez wpływu na ich utkanie histologiczne [38], podobnie jak opóźnia rozwój wszczepionego myszom raka okrężnicy czy mięsaka u szczurów. Histamina zmniejsza również liczbę przerzutów do płuc pojawiających się u myszy po dożylnym podaniu komórek czerniaka B16 [12, 39].

W ostatnich latach sugeruje się dodawanie histaminy do immunoterapii nowotworów cytokinami. Dodanie histaminy do IL-2 w leczeniu niektórych nowotworów wzmacnia działanie cytotoksyczne tej cytokiny [40].

Wykorzystanie histaminy w terapii nowotworów może być także związane z jej zdolnością do zwiększania przepuszczalności naczyń krwionośnych. W terapii genowej nowotworów ograniczeniem jest istnienie bariery krew-guz, która nie pozwala na przeniknięcie np. wektorów adenowirusowych do guzów o większej średnicy. Wcześniej-sze zastosowanie czynników zwiększających przepuszczalność naczyń, np. histaminy, zwiększa transfer genów do guza [41]. Histamina zwiększa przepuszczalność naczyń w obrębie guza bez wyraźnego wzrostu przepuszczalności naczyń w obrębie prawidłowej tkanki. Działanie takie zaobserwowano w eksperymentalnych guzach mózgu, raku szyjki macicy, przerzutach do wątroby przeszczepionego raka okrężnicy u zwierząt. Naczynia guza reagują bowiem na histaminę inaczej niż naczynia tkanki prawidłowej [42, 43].

Histamina i cytokiny w leczeniu chorób nowotworowych

Histamina reguluje wydzielanie wielu cytokin, ale jednocześnie jej uwalnianie pozostaje pod wpływem działania tych substancji [44].

In vitro zwiększa uwalnianie, np.: IL-1, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-16 oraz GM-CSF i RANTES [44–46], a zmniejsza: IL-4, IL-12, IFN- γ , IFN- α , TNF- α [44, 47].

Histamina wywiera różny wpływ na wydzielanie IL-2. Niekiedy hamuje jej wytwarzanie, może również zwiększać jej syntezę i uwalnianie [44].

W hamowaniu syntezy i uwalniania cytokin pośredniczy receptor H_2 , natomiast w zwiększeniu

syntezy i uwalnianiu cytokin przez komórki pośredniczą oba typy receptorów: H_1 i H_2 [44]. Nie jest wykluczony udział również innych typów receptorów histaminowych. Wydaje się, że histamina zwiększa uwalnianie IL-16 z limfocytów CD8 przez receptor H_4 [46].

Niektóre cytokiny mogą modyfikować wydzielanie i uwalnianie histaminy. IL-1, IL-3, IL-5, IL-18, GM-CSF nasilają, a TNF, RANTES, MCP-1 mogą albo nasilać, albo hamować jej syntezę i uwalnianie [44].

IL-6 jest ważną cytokiną w procesach zapalnych, odpowiedzi immunologicznej oraz w procesie nowotworowym. Jest też autokrynnym czynnikiem wzrostu w zaawansowanych stadiach czerniaka, a jej biosynteza jest nasilana przez histaminę w różnych typach komórek. We wszystkich komórkach czerniaka stwierdza się mRNA dla IL-6, ale tylko komórki przerzutów wydzielają to białko. Antagoniści receptora H_1 zmniejszają ekspresję genu i syntezę IL-6. Sugeruje to, że endogenna histamina reguluje miejscowo wydzielanie IL-6 i razem mogą pełnić rolę w autokrynnnej regulacji wzrostu guza [45].

IL-6 jest również ważną interleukiną w procesie wzrostu komórek nowotworowych w szpiczaku mnogim. Hamuje proces apoptozy tych komórek, zwiększając tym samym ich przeżycie. Wykazuje również powiązania z innymi czynnikami zaangażowanymi w rozwój szpiczaka, np. z cząsteczkami adhezyjnymi, genami hamującymi rozwój guzów lub onkogenami [48].

W innym badaniu IL-6 hamowała proliferację komórek linii WM35 ludzkiego czerniaka, zwiększając jednocześnie ekspresję dekarboksylazy histydyny i wytwarzanie histaminy przez te komórki. Histamina w dużych stężeniach działa na komórki czerniaka przez obecne na nich receptory H_1 , hamując proliferację. W małych stężeniach przez receptory H_2 zwiększa syntezę cAMP oraz tworzenie się kolonii komórkowych. Jednocześnie IL-6 zwiększa ekspresję receptora H_1 , a zmniejsza ekspresję receptora H_2 na komórkach czerniaka [49].

IL-2 oraz inne cytokiny stosowane w immunoterapii nowotworów działają między innymi przez aktywację cytotoksycznych limfocytów T oraz komórek NK. W warunkach *in vivo* ich skuteczność nie jest jednak zadowalająca ze względu na obecność w guzie infiltrujących monocytów/makrofagów, które wytwarzając znaczne ilości wolnych rodników tlenowych, hamują działanie komórek cytotoksycznych, jednocześnie nasilając ich apoptozę [12, 40]. Histamina przez receptory H_2 zlokalizowane na monocytach/makrofagach hamuje ak-

tywność kluczowego enzymu biorącego udział w tworzeniu wolnych rodników – oksydazy NADPH. Tym samym chroni ona limfocyty T cytotoksyczne, a komórki NK dodatkowo uwrażliwiają je na aktywację przez IL-2 lub przez inne substancje aktywujące limfocyty [40].

Badania ostatnich lat wykazały, że u chorych na niektóre nowotwory leczonych IL-2 lub IFN- α dodanie histaminy znamienne wydłuża czas przeżycia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z rozsia- nym czerniakiem i przerzutami do wątroby, ostrą białaczką szpikową oraz rakiem nerki [12, 50]. Niestety, nie wszystkie badania porównujące efekt leczenia raka nerki małymi dawkami IL-2 i IFN- α z histaminą dały wyniki tak obiecujące [51]. Połączenie histaminy z IL-2 wydaje się bezpieczne dla pacjenta oraz pozwala na zmniejszenie dawek IL-2. Ryzyko interakcji farmakokinetycznych między tymi dwoma substancjami wydaje się niewielkie [52].

Podobne wyniki są uzyskiwane w badaniach na zwierzętach. Podawanie IL-2 z histaminą znacząco zmniejsza wielkość guza u szczurów z wszczepionym doczaszkowo glejakiem. Obserwowano również obniżenie gęstości mikrokrążenia, głównie małych naczyń [53].

Podawanie IL-2 razem z histaminą nasila również odpowiedź nowotworu na leczenie radioterapią. U szczurów z wszczepionym gruczolakorakiem prostaty znacząco zmniejszyła się liczba komórek nowotworowych, zwiększyła liczba komórek, które uległy apoptozie [54].

Pozostaje to w pewnej sprzeczności z niektórymi wcześniejszymi badaniami, w których stwierdzono, że dodanie antagonistów receptorów H_2 do rIL-2 (rekombinowana IL-2) zwiększa aktywność cytotoksyczną komórek NK [55]. Proponowanym mechanizmem takiego działania jest zahamowanie aktywności limfocytów supresorowych przez antagonistów H_2 , większe wydzielanie IL-2 i tym samym zwiększenie cytotoksyczności komórek NK. Zaobserwowano, że podanie IL-2 wraz z cymetydyną zwiększa aktywność komórek NK i przeżywalność myszy z wszczepionym rakiem okrężnicy, a u zdrowych ochotników cymetydyna zmniejsza znacząco liczbę limfocytów CD8 [56]. U chorych na raka żołądka jest obserwowana duża aktywność limfocytów CD8, która jest hamowana przez cymetydynę [57].

Jednak kombinowana terapia cymetydyną i cytokinami czerniaka i raka nerki nie przynosiła pacjentom dodatkowych korzyści [30, 58]. Bardziej obiecujące wyniki obserwowano u chorych na raka okrężnicy. Są to jednak dane dotyczące niewielkiej liczby pacjentów [30, 59], a dokładny mechanizm tego działania nadal nie jest znany.

Piśmiennictwo

- [1] **Leurs R, Smit MJ, Timmerman H:** Molecular pharmacological aspects of histamine receptors. *Pharmacol Ther* 1995, 66, 413–463.
- [2] **Coge F, Guenin SP, Rique H, Boutin JA, Galizzi JP:** Structure and expression of the human histamine H₄-receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 284, 301–309.
- [3] **Brandes LJ, Davie JR, Paraskevas F, Sukhu B, Bogdanovic RP, LaBella FS:** The antiproliferative potency of histamine antagonists correlates with inhibition of binding of [3H]-histamine to novel intracellular receptors (HIC) in microsomal and nuclear fractions of rat liver. *Agents Actions* 1991, 33, Suppl., 325–342.
- [4] **Rivera ES, Cricco GP, Engel NI, Fitzsimons CP, Martin GA, Bergoc RM:** Histamine as an autocrine growth factor: an unusual role for a widespread mediator. *Semin Cancer Biol* 2000, 10, 15–23.
- [5] **Hara M, Matsumori O, Ono K, Kido H, Hwang MW, Miyamoto T, Iwasaki A, Okada M, Nakatani K, Sasayama S:** Mast cells cause apoptosis of cardiomyocytes and proliferation of other intramyocardial cells *in vitro*. *Circulation* 1999, 100, 1443–1439.
- [6] **Ribatti D, Vacca A, Nico B, Crivellato E, Roncali L, Dammacco F:** The role of mast cells in tumor angiogenesis. *Br J Haematol* 2001, 115, 514–521.
- [7] **Dimitriadou V, Koutsilieris M:** Mast cell-tumor cell interactions: for or against tumour growth and metastasis? *Anticancer Res* 1997, 17, 1541–1549.
- [8] **Muramatsu M, Katada J, Hattori M, Hayashi I, Majima M:** Chymase mediates mast cell-induced angiogenesis in hamster sponge granulomas. *Eur J Pharmacol* 2000, 402, 181–191.
- [9] **Blair RJ, Meng H, Marchese MJ, Ren S, Schwarz LB, Tonnesen MG, Gruber BL:** Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J Clin Invest* 1997, 99, 2691–2700.
- [10] **Ghosh AK:** Regulation by prostaglandin E₂ and histamine of angiogenesis in inflammatory granulation tissue. *Yakugaku Zasshi* 2003, 123, 295–303.
- [11] **Burtin C, Ponvert C, Fray A, Scheinmann P, Lepinat G, Loidon B, Canu P, Paupe J:** Inverse correlation between tumor incidence and tissue histamine levels in W/WV, WV/+, and +/+ mice. *J Natl Cancer Inst* 1985, 74, 671–674.
- [12] **Naredi P:** Histamine as an adjunct immunotherapy. *Semin Oncol* 2002, 29, Suppl., 7, 31–34.
- [13] **Fujimoto K, Imamura I, Granger DN, Wada H, Sakata T, Tso P:** Histamine and histidine decarboxylase are correlated with mucosal repair in rat small intestine after ischemia-reperfusion. *J Clin Invest* 1992, 89, 126–133.
- [14] **Bartholeyns J, Bouclier M:** Involvement of histamine in growth of mouse and rat tumors: antitumoral properties of monofluoromethylhistidine, an enzyme-activated irreversible inhibitor of histidine decarboxylase. *Cancer Res* 1984, 44, 639–645.
- [15] **Kitamura Y, Taguchi T, Yokoyama M, Tamai M, Yamatodani A, Watanabe T:** Increase in histidine decarboxylase activity in mouse skin after application of tumor promoters. *Princess Takamatsu Symp* 1983, 14, 327–334.
- [16] **Heninger E, Falus A, Darvas Z, Szalai C, Zsinko M, Pos Z, Hegyesi H:** Both interferon (IFN) alpha and IFN gamma inhibit histidine decarboxylase expression in the HT168 human melanoma cell line. *Inflamm Res* 2000, 49, 393–397.
- [17] **Bencsath M, Paloczi K, Szalai C, Szenthe A, Szeberenyi J, Falus A:** Histidine decarboxylase in peripheral lymphocytes of healthy individuals and chronic lymphoid leukemia patients. *Pathol Oncol Res* 1998, 4, 121–124.
- [18] **Graff L, Frungieri M, Zanner R, Pohlinger A, Prinz C, Gratzl M:** Expression of histidine decarboxylase and synthesis of histamine by human small cell lung carcinoma. *Am J Pathol* 2002, 160, 1561–1565.
- [19] **Haak-Frendscho M, Darvas Z, Hegyesi H, Karpatis S, Hoeffman RL, Laszlo V:** Histidine decarboxylase expression in human melanoma. *J Invest Dermatol* 2000, 115, 345–352.
- [20] **Hegyesi H, Somlai B, Varga VL, Toth G, Kovacs P, Molnar EL, Laszlo V, Karpatis S, Rivera E, Falus A, Darvas Z:** Suppression of melanoma cell proliferation by histidine decarboxylase specific antisense oligonucleotides. *J Invest Dermatol* 2001, 117, 151–153.
- [21] **Garcia-Caballero M, Neugebauer E, Rodriguez F, Nunez de Castro J, Vara-Thorbeck C:** Histamine synthesis and content in benign and malignant breast tumours. Its effects on other host tissues. *Surg Oncol* 1994, 3, 167–173.
- [22] **Kierska D, Szymańska H, Maśliński C:** Decreased histamine content and metabolism in mammary cancer tissue from C3H mice. *Agents Actions* 1992, 37, 227–231.
- [23] **Galoppin L, Noirot C, Wastiaux JP, Scheinmann P, Paupe J, Burtin C:** Comparison between number of basophils, blood histamine, and histamine release in cancer and noncancer patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 84, 501–506.
- [24] **Prevati M, Raspadori A, Bertolaso L, Permezziani A, Bindini D, Vitali C, Lanzani I, Carbacella E, Saviano M, Fagioli F, Blo G, Capitani S:** Determination of histamine in the whole blood of colon cancer patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002, 780, 331–339.
- [25] **Alvarez XA, Franco A, Fernandez-Novoa L, Cacabelos R:** Blood levels of histamine, IL-1 beta, and TNF-alpha in patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Mol Chem Neuropathol* 1996, 29, 237–252.
- [26] **Klapan I, Katic V, Culo F, Sabolovic D, Cuk V, Fumic K, Simovic S:** Lipid-bound sialic acid, prostaglandin E and histamine in head and neck cancer. *Eur J Cancer* 1993, 29A, 839–845.
- [27] **Moriarty CM, Stucky JL, Hamburger KW, Patil KD, Foley JF, Koefoo RR:** Blood histamine and solid malignant tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988, 114, 588–592.
- [28] **Chanda R, Ganguly AK:** Diamine-oxidase activity and tissue di- and poly-amine contents of human ovarian, cervical and endometrial carcinoma. *Cancer Lett* 1995, 89, 23–28.

- [29] **Chanda R, Ganguly AK:** Diamineoxidase activity and tissue histamine content of human skin, breast and rectal carcinoma. *Cancer Lett* 1987, 34, 207–212.
- [30] **Eaton D, Hawkins RE:** Cimetidine in colorectal cancer – are the effects immunological or adhesion mediated? *Br J Cancer* 2002, 86, 159–160.
- [31] **Suonio E, Tuomisto L, Alhava E:** Effects of histamine, H₁, H₂ and H_(ic) receptors antagonists and alpha-fluoromethylhistidine on the growth of human colorectal cancer in the subrenal capsule assay. *Agents Actions* 1994, 41, C118–C120.
- [32] **Maurer M, Opitz M, Henz BM, Paus R:** The mast cell products histamine and serotonin stimulate and TNF-alpha inhibits the proliferation of murine epidermal keratinocytes *in situ*. *J Dermatol Sci* 1997, 16, 79–84.
- [33] **Garbuzenko E, Nagler A, Pickholtz D, Gillery P, Reich R, Maquart FX, Levi-Schaffer F:** Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis. *Clin Exp Allergy* 2002, 32, 237–246.
- [34] **Van der Ven LT, van Buul-Offers SC, Gloudemans T, Roholl PJ, Sussenbach JS, den Otter W:** Histamine-stimulated expression of insulin-like growth factors in human glioma cells. *Br J Cancer* 1997, 75, 1091–1097.
- [35] **Batra S, Fadeel I:** Release of intracellular calcium and stimulation of cell growth by ATP and histamine in human ovarian cancer cells (SKOV-3). *Cancer Lett* 1994, 77, 57–63.
- [36] **Hahm KB, Park IS, Kim HC, Lee KJ, Kim JH, Cho SW, Lee SI:** Comparison of antiproliferative effects of 1-histamine-2 receptor antagonists, cimetidine, ranitidine, and famotidine, in gastric cancer cells. *Int J Immunopharmacol* 1996, 18, 393–399.
- [37] **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.
- [38] **Tatsuta M, Iishi H, Ichii M, Noguchi S, Yamamura H, Taniguchi H:** Inhibitory effects of tetragastrin and histamine on carcinogenesis in the small intestines of W rats by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Nat Cancer Inst* 1986, 76, 277–281.
- [39] **Rizell M, Hellstrand K, Linder P, Naredi P:** Monotherapy with histamine dihydrochloride suppresses *in vivo* growth of a rat sarcoma in liver and subcutis. *Anticancer Res* 2002, 22, 1943–1948.
- [40] **Hellstrand K:** Histamine in cancer immunotherapy: a preclinical background. *Semin Oncol* 2002, 29, Suppl. 7, 35–40.
- [41] **Bilbao R, Bustos M, Alzuguren P, Pajares MJ, Drozdik M, Qian C, Prieto JA:** A blood-tumor barrier limits gene transfer to experimental liver cancer: the effect of vasoactive compounds. *Gene Ther* 2000, 7, 1824–1832.
- [42] **Nomura T, Ikezaki K, Matsukado K, Fukui M:** Effect of histamine on the blood-tumor barrier in transplanted rat brain tumors. *Acta Neurochir* 1994, 60, Suppl., 400–402.
- [43] **Khawli LA, Miller GK, Epstein AL:** Effect of seven new vasoactive immunoconjugates on the enhancement of monoclonal antibody uptake in tumors. *Cancer* 1994, 73, Suppl. 3, 824–831.
- [44] **Igaz P, Novak I, Lazar E, Horvath B, Heninger E, Falus A:** Bidirectional communication between histamine and cytokines. *Inflamm Res* 2001, 50, 123–128.
- [45] **Molnar EL, Hegyesi H, Toth S, Darvas Z, Laszlo V, Szalai C, Falus A:** Biosynthesis of interleukin-6, an auto-crine growth factor for melanoma, is regulated by melanoma-derived histamine. *Semin Cancer Biol* 2000, 10, 25–28.
- [46] **Gantner F, Sakai K, Tusche MW, Cruikshank WW, Center DM, Bacon KB:** Histamine H₄ and H₂ receptors control histamine-induced interleukin-16 release from human CD8(+) T cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303, 300–307.
- [47] **Mazzoni A, Leifer CA, Mullen GE, Kennedy MN, Klinman DM, Segal DM:** Cutting edge: histamine inhibits IFN-alpha release from plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2003, 170, 2269–2273.
- [48] **Gado K, Domjan G, Hegyesi H, Falus A:** Role of Interleukin-6 in the pathogenesis of multiple myeloma. *Cell Biol Int* 2000, 24, 195–209.
- [49] **Lazar-Molnar E, Hegyesi H, Pallinger E, Kovacs P, Toth S, Fitzsimons C, Cricco G, Martin G, Bergoc R, Darvas Z, Rivera ES, Falus A:** Inhibition of human primary melanoma cell proliferation by histamine is enhanced by interleukin-6. *Eur J Clin Invest* 2002, 32, 743–749.
- [50] **Glaspay JA:** Therapeutic options in the management of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2002, 29, Suppl. 7, 41–46.
- [51] **Donskov F, von der Maase H, Henriksson R, Stierner U, Wersall P, Nellemann H, Hellstrand K, Engman K, Naredi P:** Outpatient treatment with subcutaneous histamine dihydrochloride in combination with interleukin-2 and interferon-alpha in patient with metastatic renal cell carcinoma: results of an open single-armed multicentre phase II study. *Ann Oncol* 2002, 13, 441–449.
- [52] **Middleton M, Sarno M, Agarwala SS, Glaspay J, Laurent A, McMasters K, Naredi P, O'Day S, Whitman E, Danson S, Cosford R., Gehlsen K:** Pharmacokinetics of histamine dihydrochloride in healthy volunteers and cancer patients: implications for combined immunotherapy with interleukin-2. *J Clin Pharmacol* 2002, 42, 774–781.
- [53] **Johansson M, Henriksson R, Bergenheim AT, Koskinen L:** Interleukin-2 and histamine in combination inhibit tumour growth and angiogenesis in malignant glioma. *Br J Cancer* 2000, 83, 826–832.
- [54] **Johansson S, Landstrom M, Henriksson R:** Alterations of tumour cells, stroma and apoptosis in rat prostatic adenocarcinoma following treatment with histamine, interleukin-2 and irradiation. *Anticancer Res* 1999, 19, 1961–1969.

- [55] **Nielsen HJ, Moesgaard F, Hammer JH:** Effect of ranitidine and low-dose interleukin-2 *in vitro* on NK-cell activity in peripheral blood from patients with liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995, 21, 526–530.
- [56] **Nakajima I, Chu TM:** Synergistic antitumor activity of interleukin-2 and cimetidine against syngeneic murine tumor. *Cancer Immunol Immunother* 1991, 33, 9–14.
- [57] **Hahm KB, Kim WH, Lee SI, Kang JK, Park IS:** Comparison of immunomodulative effects of the histamine-2 receptor antagonists cimetidine, ranitidine, and famotidine on peripheral blood mononuclear cells in gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol* 1995, 30, 265–271.
- [58] **Creagan ET, Veeder MH, Suman VJ, Burch PA, Maples WJ, Schaefer PL, Pfeifle DM, Dalton RJ, Hatfield AK, Poon MA:** A phase II study of high-dose cimetidine and the combination 5-fluorouracil, interferon alpha-2A, and leucovorin in advanced renal cell adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1998, 21, 475–478.
- [59] **Kelly MD, King J, Cherian M, Dwerryhouse SJ, Finlay IG, Adams WJ, King DW, Lubowski DZ, Morris DL:** Randomized trial of preoperative cimetidine in patients with colorectal carcinoma with quantitative assessment of tumor-associated lymphocytes. *Cancer* 1999, 85, 1658–1663.

Adres do korespondencji:

Anna Merwid-Ląd
Katedra i Zakład Farmakologii AM
ul. Mikulicza-Radeckiego 2
50-345 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 1.03.2004 r.

Po recenzji: 23.04.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 23.04.2004 r.

Received: 1.03.2004

Revised: 23.04.2004

Accepted: 23.04.2004