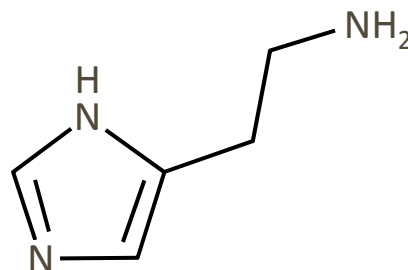
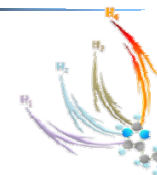


Ισταμινεργικό σύστημα στο ΚΝΣ

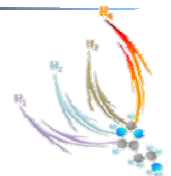
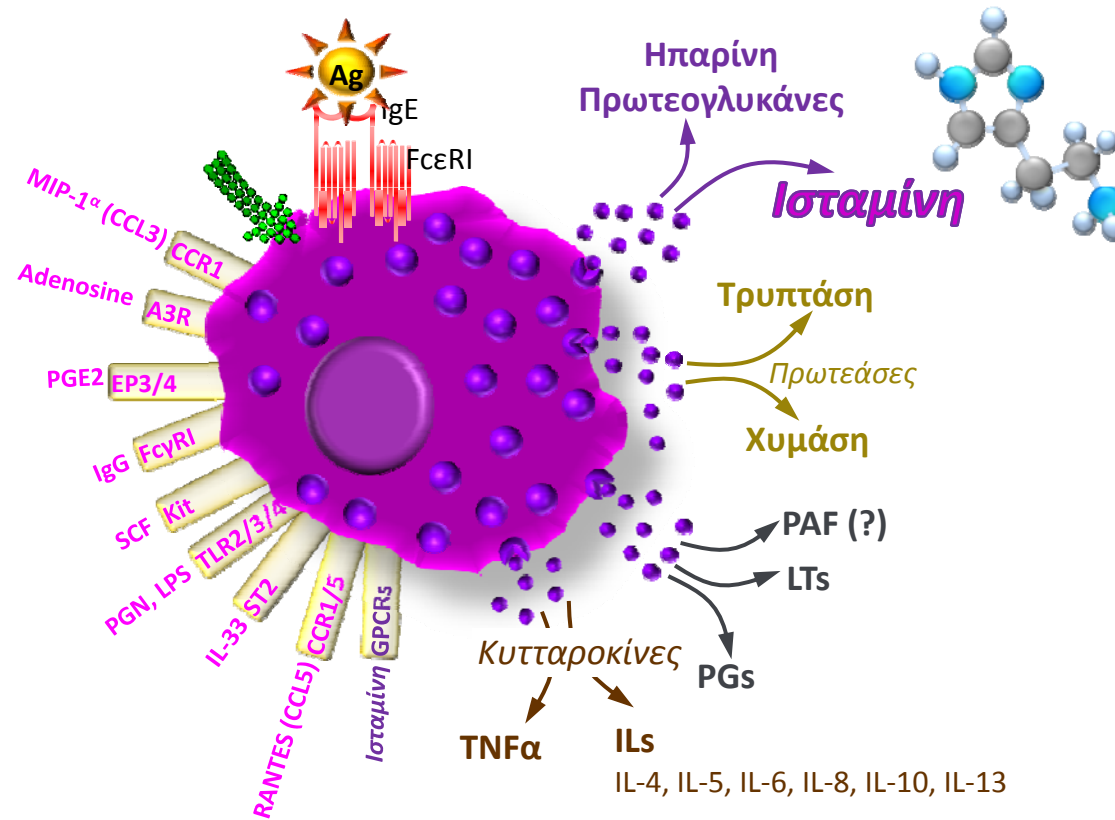


<i>IUPAC name</i>	2-(1H-imidazol-5-yl)ethanamine
<i>Molecular formula</i>	C ₅ H ₉ N ₃
<i>Molecular weight</i>	111.14506 g/mol
<i>Boiling point</i>	209-210 °C at 18 mm Hg
<i>Melting point</i>	83-84 °C
<i>Solubility</i>	Freely soluble in water, alcohol, hot chloroform; sparingly soluble in ether

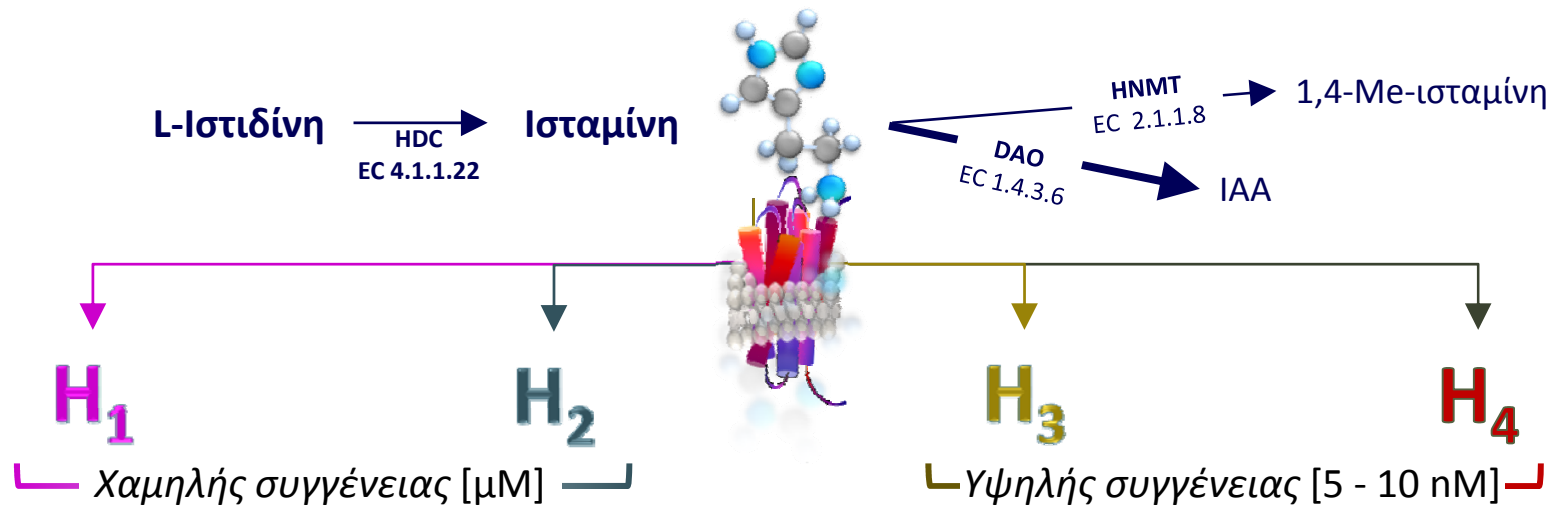


ΔΟΓΜΑ

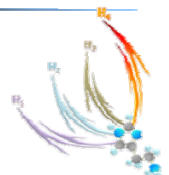
Η ισταμίνη εκλύεται από τα μαστοκύτταρα και ασκεί τις δράσεις της στην αλλεργική φλεγμονή μέσω ενεργοποίησης των H_1 υποδοχέων



Κύριες πηγές της ισταμίνης



- ✓ Η φαινομενική μοριακή ετερογένεια των ισομορφών των υποδοχέων οφείλεται στο **εναλλακτικό μάτισμα** [alternative splicing (κυρίως του H₃)], στην (αυθόρμητη) **ενδογενή δραστικότητα/σηματοδότηση** [χωρίς την παρουσία αγωνιστή] και στον **ολιγομερισμό** των υποδοχέων
- ✓ Διαφορές μεταξύ & εντός των ειδών



Ανάπτυξη αποτελεσματικότερων & ασφαλέστερων μορίων

EU COST
Action BM0806
(2009-2013)



2010

Εισαγωγή του 1^{ου} αντι-H₃ φαρμάκου στην κλινική [*pitolisant (Wakix®)* – 2016, *ναρκοληψία*]

Μεροληπτική σηματοδότηση [*Rosethorne, Charlton - 2011*]

Κρυσταλλική δομή του συμπλόκου H₁ υποδοχέα-δοξεπίνης [*Shimamura – 2011*]

2000

Ταυτοποίηση & κλωνοποίηση hH₄ υποδοχέα – Σύνδεση με την ανοσορρύθμιση [2000/1]

Κλωνοποίηση hH₃ υποδοχέα [*Lovenberg – 1999*]

1990

Κλωνοποίηση hH₁ υποδοχέα [1993]

Κλωνοποίηση hH₂ υποδοχέα [1991]

1980

Καρδιοτοξικότητα των H₁ αντισταμινικών [1986]

Ταυτοποίηση H₃ υποδοχέα – Σύνδεση με τη νευροδιαβίβαση [Schwartz – 1983]

2^{ης} γενιάς H₁ αντισταμινικά φάρμακα [*loratadine (Claritin®)*, *cetirizine (Zirtek®)* 1981]

1970

Εισαγωγή στην κλινική αντι-H₂ φαρμάκων [*cimetidine (Tagamet®) Black – 1972-6*]

Σύνδεση με την έκκριση του γαστρικού οξέος - **ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Έννοια των H₁ και H₂ υποδοχέων [*Ash, Schild – 1966*]

1960

Μεταβολισμός της ισταμίνης στον εγκέφαλο [White – 1959]

1950

Σύνδεση της ισταμίνης με τα μαστοκύτταρα [*Riley, West – 1952*]

1940

Περιγραφή της κατασταλτικής δράσης των H₁ αντισταμινικών [1943]

Εισαγωγή του 1^{ου} αντισταμινικού στην κλινική [*Φαινβενζαμίνη (Antergan®) – 1942*]

Παρουσία ισταμίνης στον εγκέφαλο [Kwiatkowski – 1941]

1930

Σύνθεση του 1^{ου} αντισταμινικού [*Bovet, Staub – 1937*] *θύμο-αιθυλ-δισυλαμίνη, ασθενώς δραστικό, πολύ τοξικό*

Απελευθέρωση ισταμίνης στο αναφυλακτικό shock [*Bartosch, Feldberg, Nagel – 1932*]

1920

Απομόνωση ενδογενούς ισταμίνης [*Best – 1927*]

Ανίχνευση ισταμίνης στον εγκέφαλο [*Abel – 1919*]

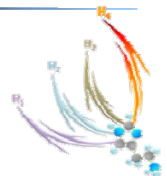
1910

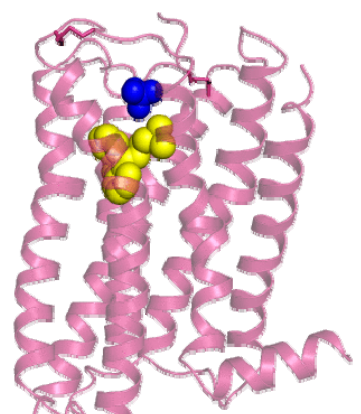
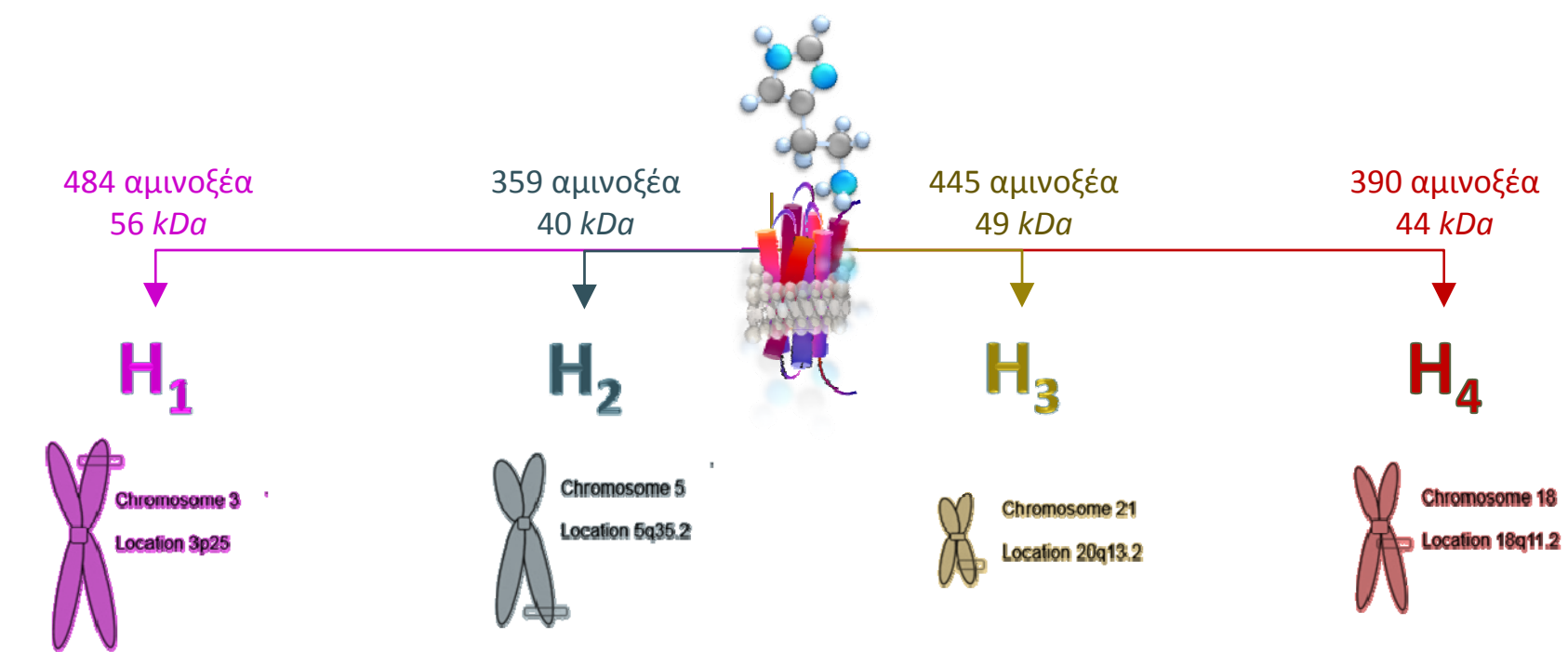
Ανακάλυψη της ισταμίνης [*Dale, Laidlaw – 1910; Ackermann, Kutscher – 1910*]

Σύνθεση ισταμίνης [*Windaus, Vogt – 1907*]

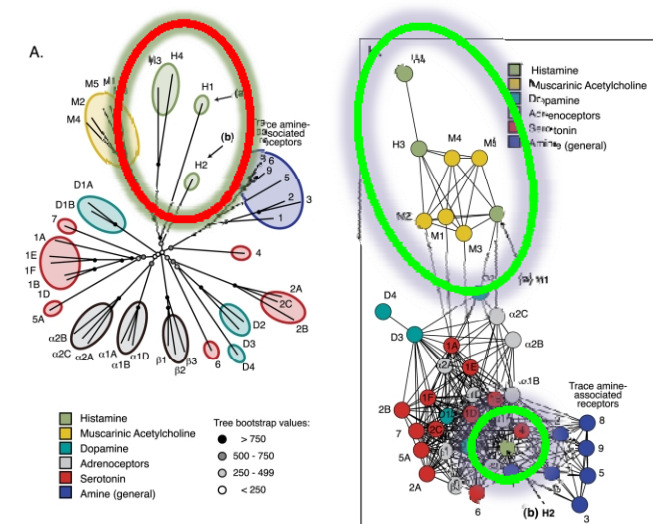
Διαφήνιση σε κάποιον βαθμό της φαρμακολογικής ετερογένειας που αναφερόταν κατά τη δεκαετία του 1990

Περιορισμοί στον προσδιορισμό ισταμίνης (παρουσία σπερμιδίνης)

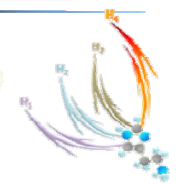


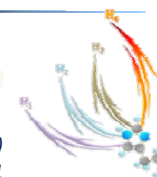
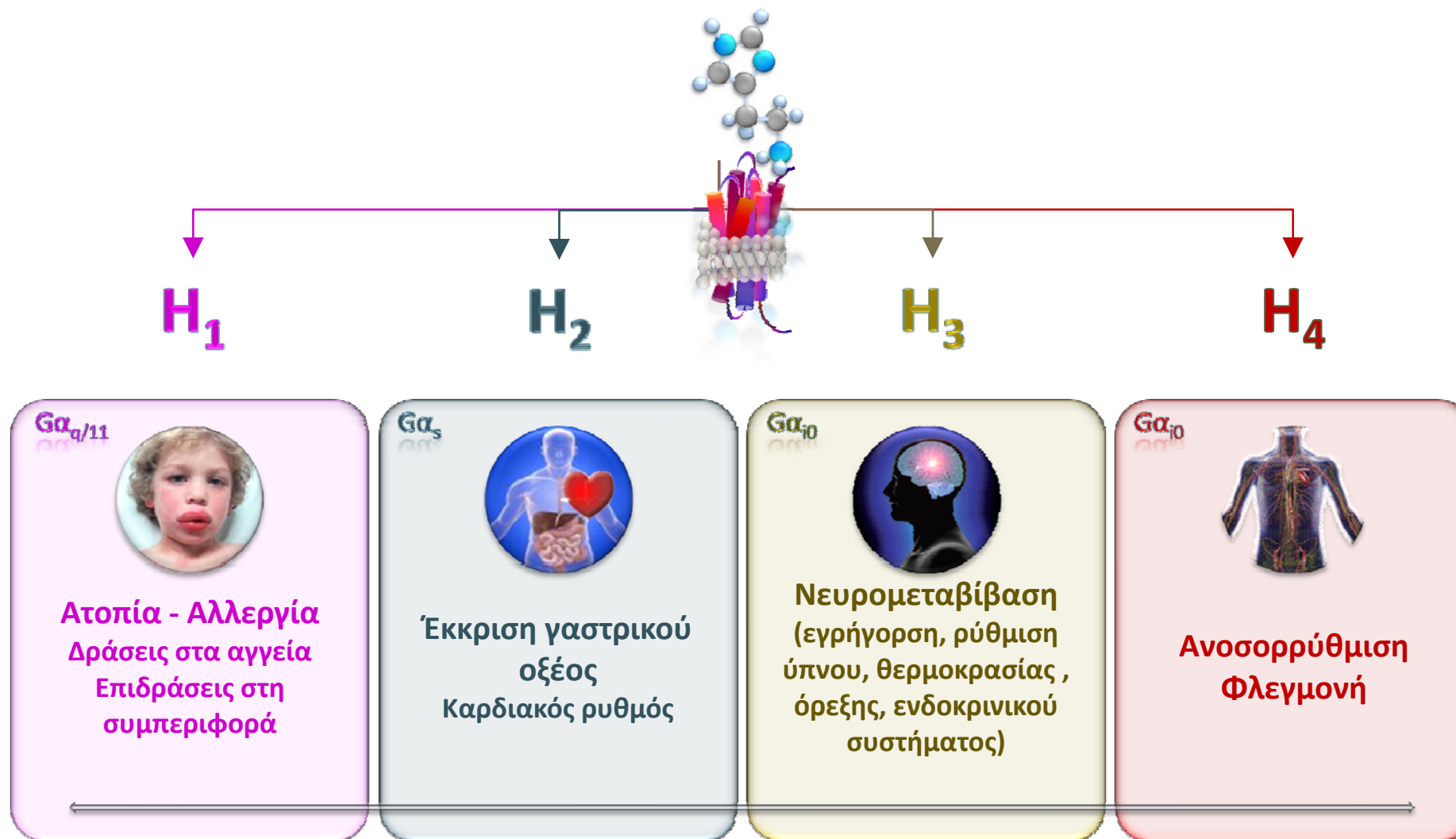


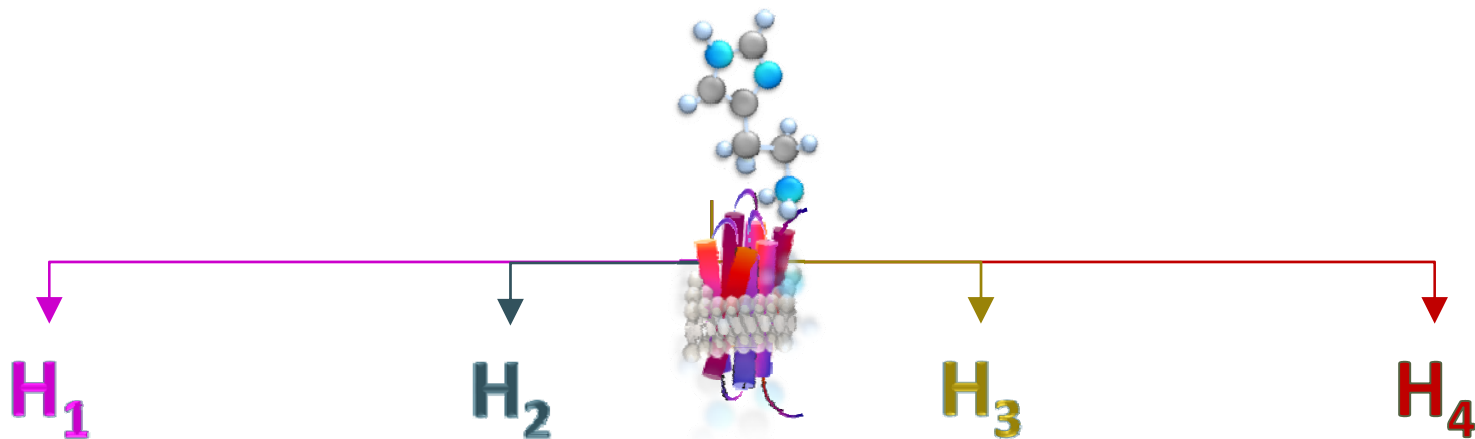
Ομολογία HRH γονιδίων: 18–20%
 Ομολογία πρωτεΐνης H₃ & H₄: **37%**



Η ισταμίνη ασκεί πληθώρα δράσεων μέσω 4 τύπων υποδοχέων







H₁

↑ αγγειακής διαπερατότητας
 ▶ εξαγγείωση ▶ οίδημα
 Παραγωγή μορίων προσκόλλησης ▶ μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων

ΛΜΙ (αγγεία, αεραγωγοί), χονδροκύτταρα, ηπατοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, T- & B- κύτταρα, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, μαστοκύτταρα

H₂

ΛΜΙ
 Βρογχόσπασμος
 ΓΕΣ

Τοιχωματικά κύτταρα ΓΕΣ, ΛΜΙ, χονδροκύτταρα, ενδοθήλιο, επιθήλιο, μονοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα, δενδριτικά κύτταρα, ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα, T- & B- κύτταρα, νευρώνες

H₃

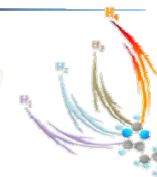
Νευρωνικές και γνωσιακές λειτουργίες
 (ετεροϋποδοχείς)
 Ρύθμιση νευρωνικής ισταμίνης (προσυναπτικοί αυτοϋποδοχείς)

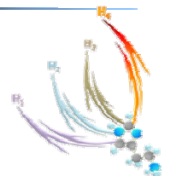
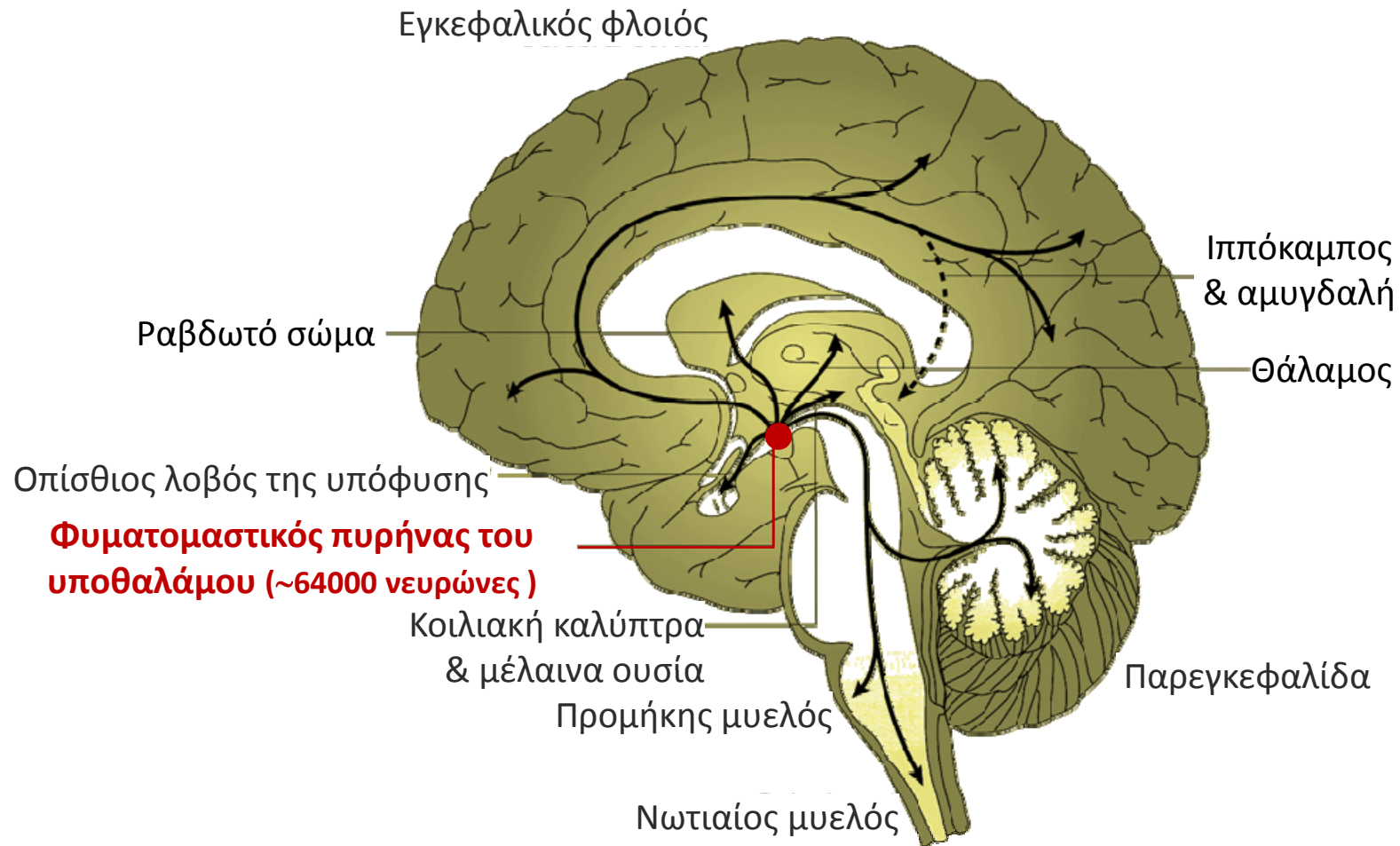
Νευρώνες, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα

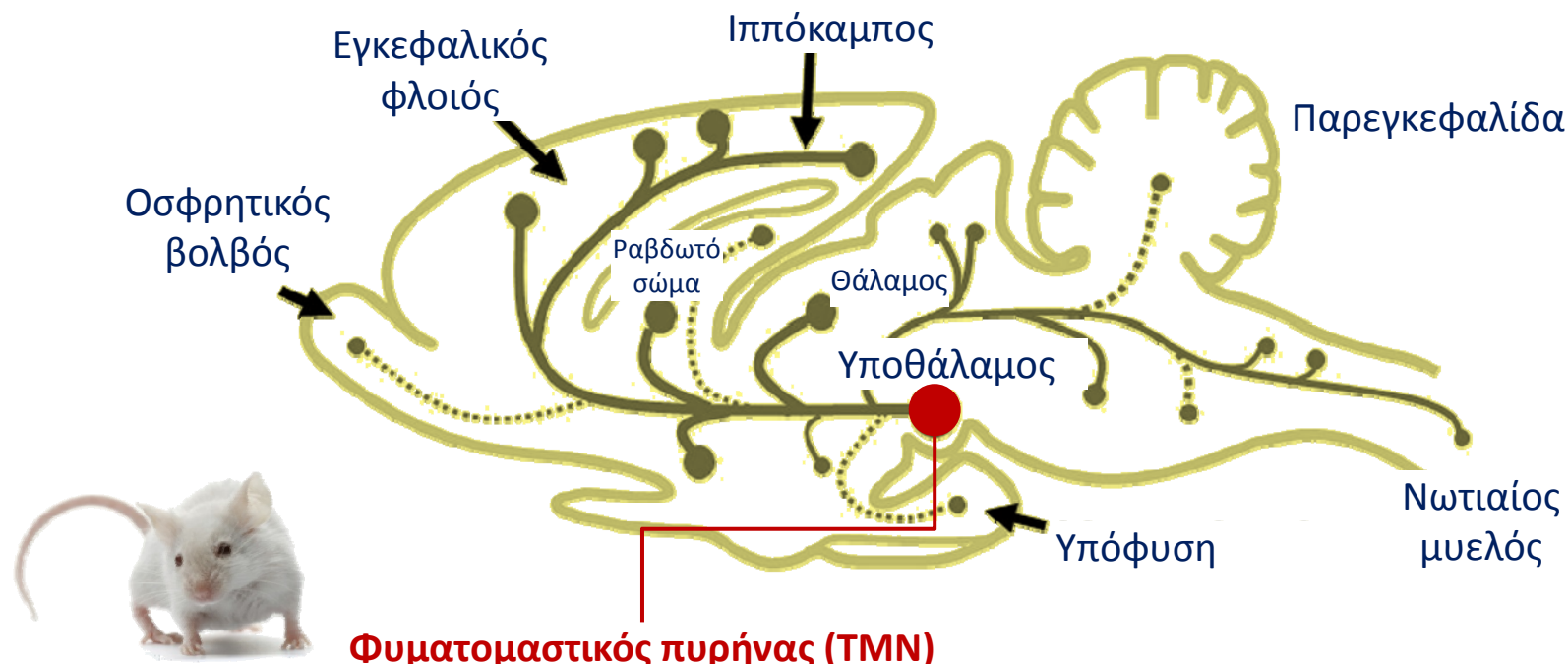
H₄

Χημειοταξία

Μυελός των οστών, ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, δενδριτικά κύτταρα, T- κύτταρα, βασεόφιλα, μαστοκύτταρα, κύτταρα Langerhans, επιθήλιο, νευρώνες



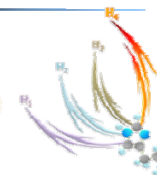


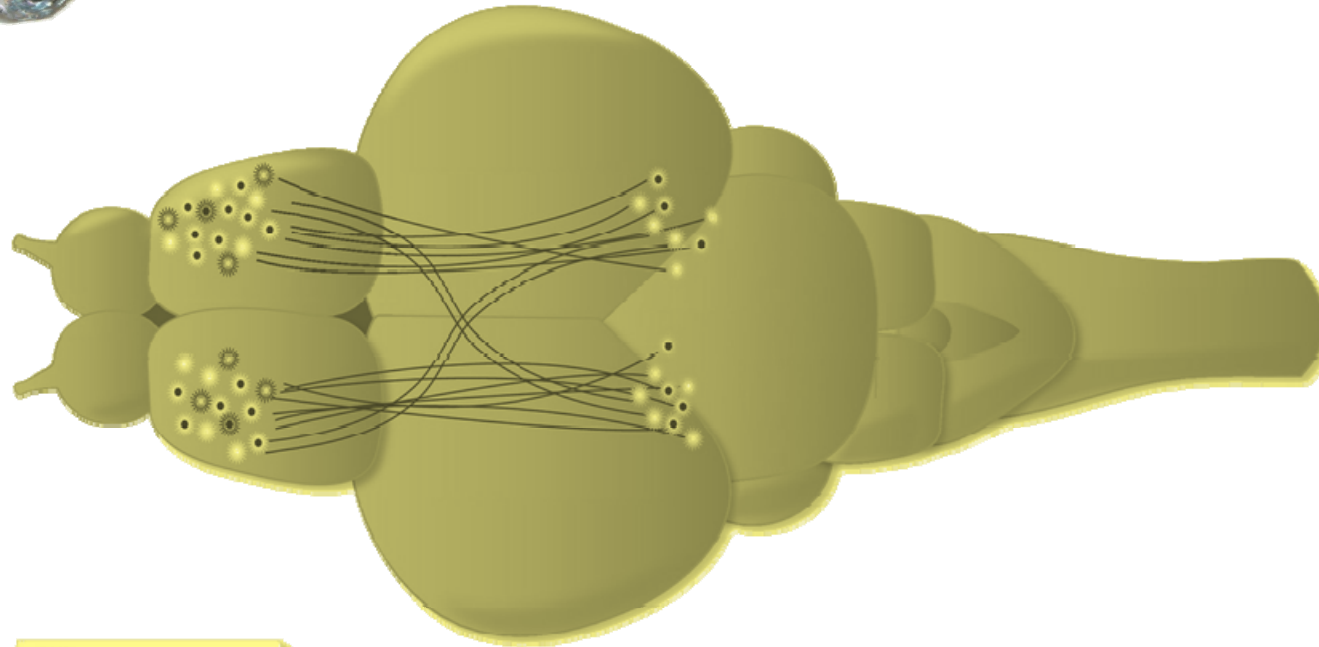






~4500 νευρώνες προβάλλουν μέσω ανιουσών οδών προς τον πρόσθιο εγκέφαλο και μιας κατιούσας οδού προς τον νωτιαίο μυελό

Χαρακτηριστικά των ισταμινεργικών νευρώνων

- ✓ Πυροδότηση δυναμικών ενεργείας ($2,1 \pm 0,6$ Hz) με έντονο **κικράδιο ρυθμό** (πιο ενεργή κατά την **εγρήγορηση**)
- ✓ Επαναλαμβανόμενη πυροδότηση μέσω εκπολωτικών ρευμάτων Ca^{2+} που μεσολαβούν στην απελευθέρωση της δενδριτικής ισταμίνης και αποτελούν στόχο της αρνητικής ανάδρασης (negative feedback) μέσω H_3 αυτοϋποδοχέων
- ✓ Η δραστηριότητα επηρεάζεται από νευρωνικά, χυμικά και παρακρινικά σήματα. Ρυθμίζεται κυρίως από διεγερτικές **Glueργικές** οδούς από τον εγκεφαλικό φλοιό και τον υποθάλαμο και από ανασταλτικές **GABAεργικές** προσαγωγές ίνες από την κοιλιοπλάγια προοπτική περιοχή
- ✓ Ρυθμίζουν την απελευθέρωση Glu, Ach, NA, GABA, 5-HT, ... - Αλλοστερική ρύθμιση του NMDA υποδοχέα



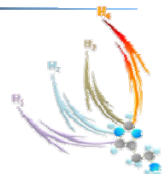


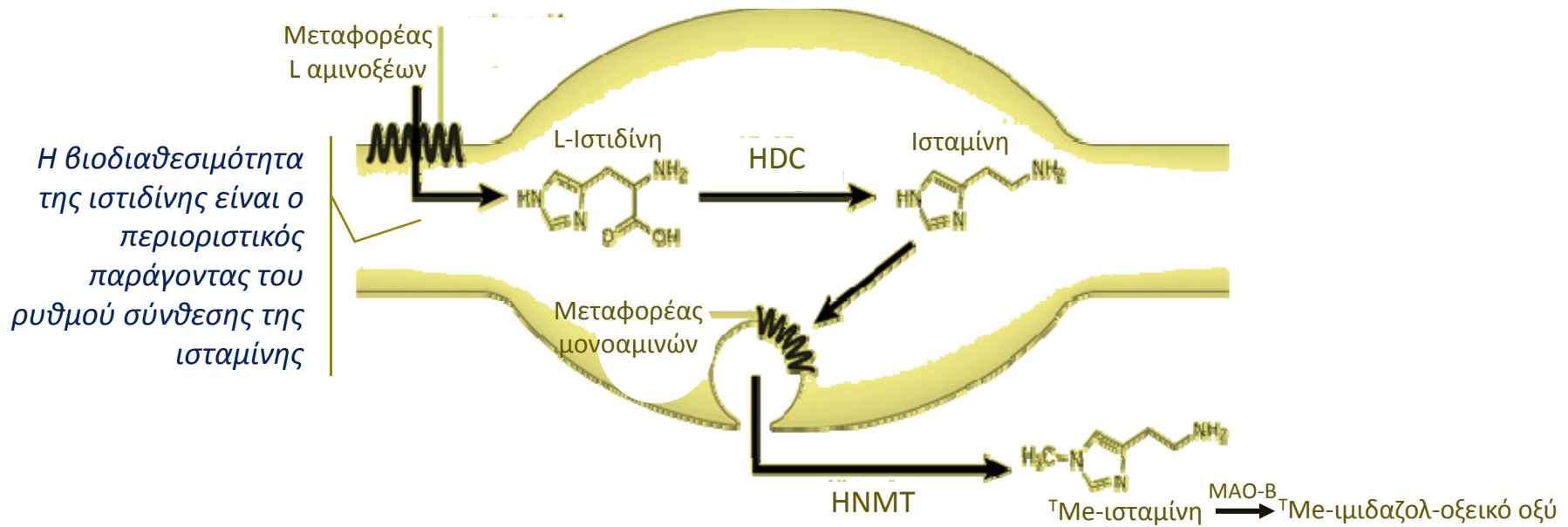
-  *vglut2.2+* cells
-  *gad2+* cells
-  *hdc+* cells
-  *hrh3+* cells

Ισταμινεργικές προβολές στον εγκέφαλο του zebrafish (*Danio rerio*)

Πολλοί ισταμινεργικοί νευρώνες που προβάλλουν στον πρόσθιο εγκέφαλο, καθώς και GABAεργικοί & Γλυεργικοί νευρώνες στον πρόσθιο εγκέφαλο εκφράζουν τον υποδοχέα H₃

Το zebrafish αποτελεί πολύτιμο πειραματικό πρότυπο για τη μελέτη της ισταμινεργικής νευροδιαβίβασης και την εφαρμογή της μεθοδολογίας CRISPR-Cas9

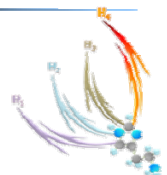


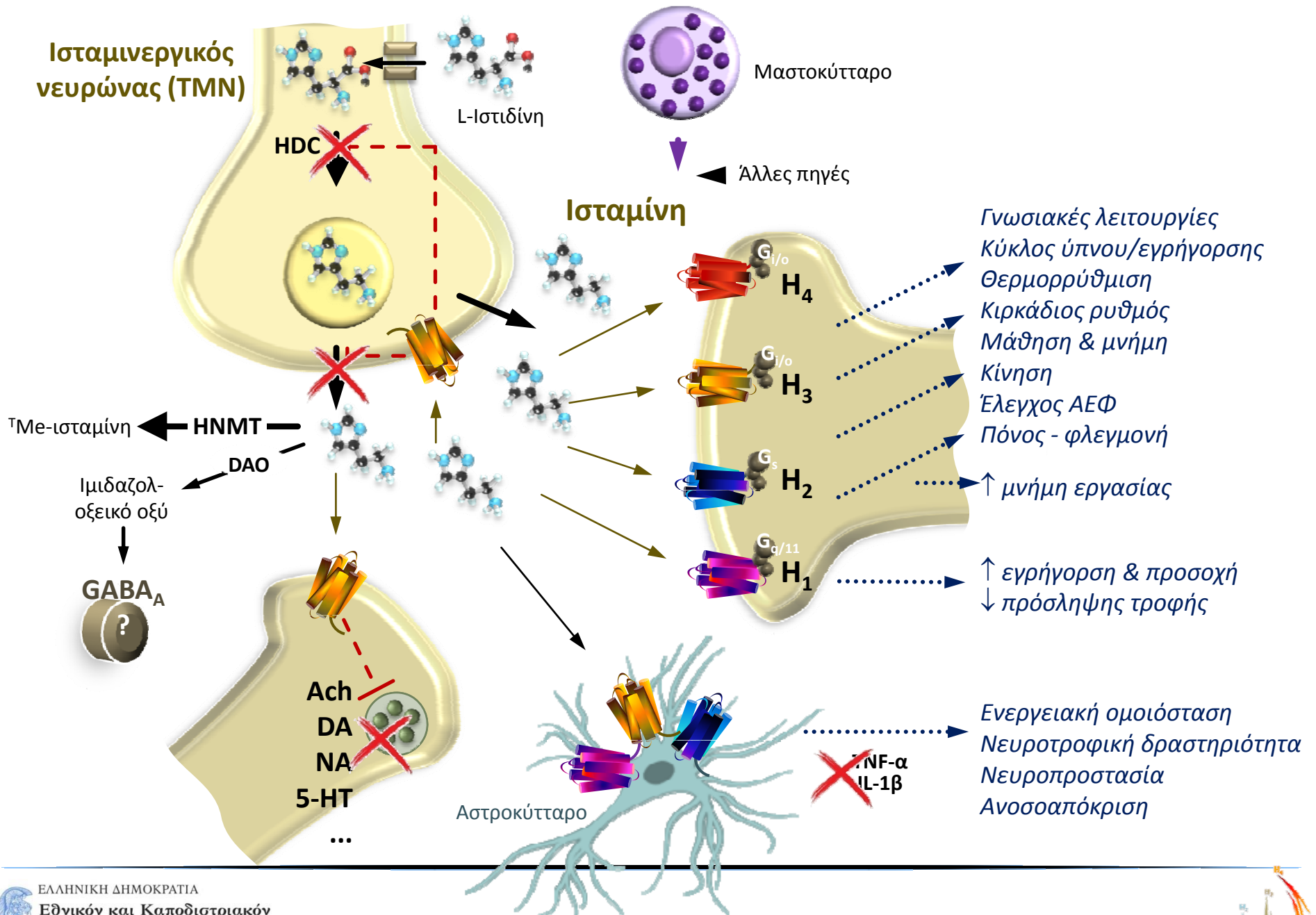


Η ισταμίνη

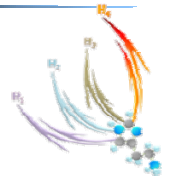
- ✓ συντίθεται από την **αποκαρβοξυλάση της ιστιδίνης (HDC)** στα σώματα και τις απολήξεις των νευρώνων
- ✓ αποθηκεύεται σε κυστίδια στα σώματα & τους κερσώδεις άξονες [μέσω του κυστιδικού μεταφορέα μονοαμινών VMAT-2]
- ✓ απελευθερώνεται με εξωκυττάρωση από διάφορα σημεία κατά μήκος των νευρώνων, επιτρέποντας τη δράση της σε μεγάλο αριθμό κυττάρων στις περιοχές προβολής [οι ισταμινεργικοί νευρώνες δημιουργούν λίγες συνάψεις]
- ✓ παράγεται και από μαστοκύτταρα [η συμβολή τους στα ολικά επίπεδα ισταμίνης στον ενήλικο εγκέφαλο είναι μέτρια, αλλά αποτελούν κύρια πηγή κατά τη πρώιμη μεταγεννητική ανάπτυξη]
- ✓ απενεργοποιείται κυρίως από τη **N-μεθυλοτρανσφεράση της ισταμίνης (HNMT)**
- ✓ δεν επαναπροσλαμβάνεται από τους νευρώνες [απουσία ειδικού μεταφορέα]
- ✓ Προσλαμβάνεται από αστροκύτταρα κυρίως μέσω του χαμηλής συγγένειας μεταφορέα των μονοαμινών PMAT

Η σύνθεση και η απελευθέρωση της ισταμίνης ρυθμίζονται από αυτοϋποδοχείς H₃





Κύριοι παράγοντες στην ισταμινεργική νευροδιαβίβαση





Ανομοιογενής κατανομή

Πιο ομοιόμορφη κατανομή από τους H₁ και H₃

Ετερογένεια

Αμφιλεγόμενα δεδομένα

H₁

H₂

H₃

H₄

- ✓ **Κυρίως διεγερτικός** (στέλεχος, υποθάλαμος, θάλαμος, ιππόκαμπος, οσφρητικός βολβός, φλοιός)
- ✓ Κύριος μηχανισμός για την ενεργοποίηση του φλοιού κατά την εγρήγορση: **κατασταλτική δράση των H₁ αντισταμινικών**
- ✓ Εντοπίζεται ↑ σε περιοχές που συμμετέχουν στη νευροενδοκρινική ρύθμιση, συμπεριφορά, διατροφή
- ✓ Πολλά αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά φάρμακα προσδένονται στον H₁
- ✓ Συσχέτιση με το σύνδρομο Tourette

- ✓ ↑ στα βασικά γάγγλια, ιππόκαμπο, αμυγδαλή, εγκεφαλικό φλοιό
- ✓ Εντοπίζεται *in vitro* σε αστροκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα εγκεφάλου
- ✓ Συμμετοχή στην ανάπτυξη του εγκεφάλου
- ✓ Οι περισσότερες H₂ εκλεκτικές ουσίες δεν περνούν εύκολα τον ΑΕΦ
- ✓ Θετικά αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης με φαμοτιδίνη στην ανθεκτική σχιζοφρένεια

- ✓ **Επίδραση στην ισορροπία πολλών διαβιβαστών**
- ✓ ↑ ομολογία με M2 (Ach) υποδοχείς & ↓ με τους άλλους υποδοχείς των βιογενών αμινών
- ✓ ↑ **ετερογένεια**: εντενές εναλλακτικό μάτισμα (~20 ισομορφές), διαφορές στην έκφραση, γενετικοί πολυμορφισμοί
- ✓ Συμμετοχή στην ανάπτυξη
- ✓ ↑ ενδογενής δραστηριότητα
- ✓ Λειτουργικά ετεροδιμερή με υποδοχείς ντοπαμίνης (νόσος του Parkinson)

- ✓ **Αμφιλεγόμενα δεδομένα**
 - διαφορές μεταξύ των ειδών
 - δυσκολία στην ανάπτυξη ειδικών αντι-H₄ Abs
 - μεροληπτική σηματοδότηση
 - 2 ισομορφές
 - ↑ ενδογενής δραστηριότητα
- ✓ Νευροπαθητικός πόνος, αγχώδεις διαταραχές, επίδραση στη μικρογλοία



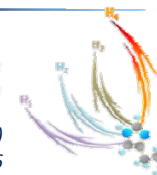
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστημίων Αθηνών

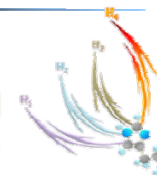
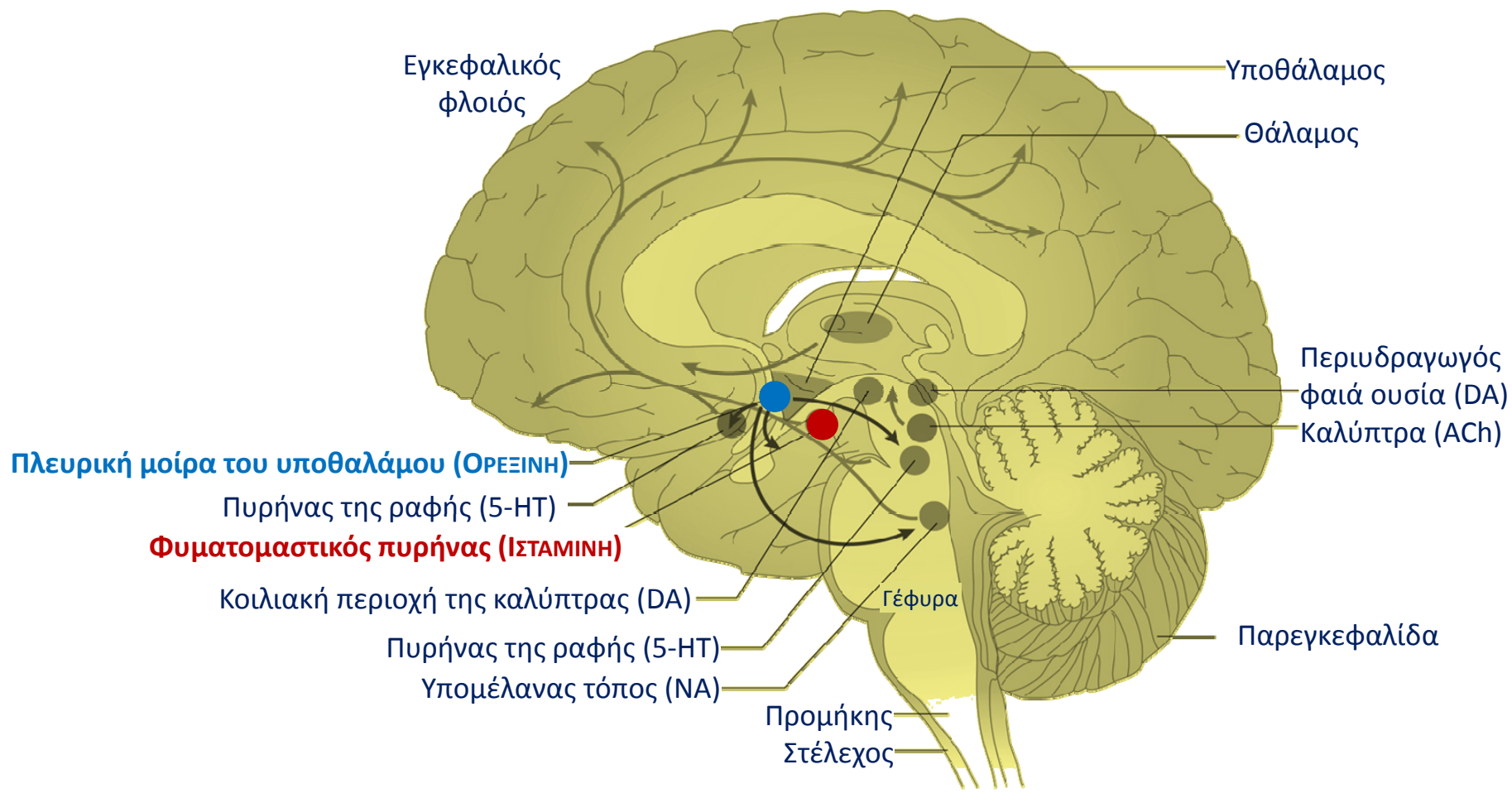
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

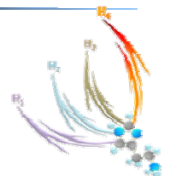
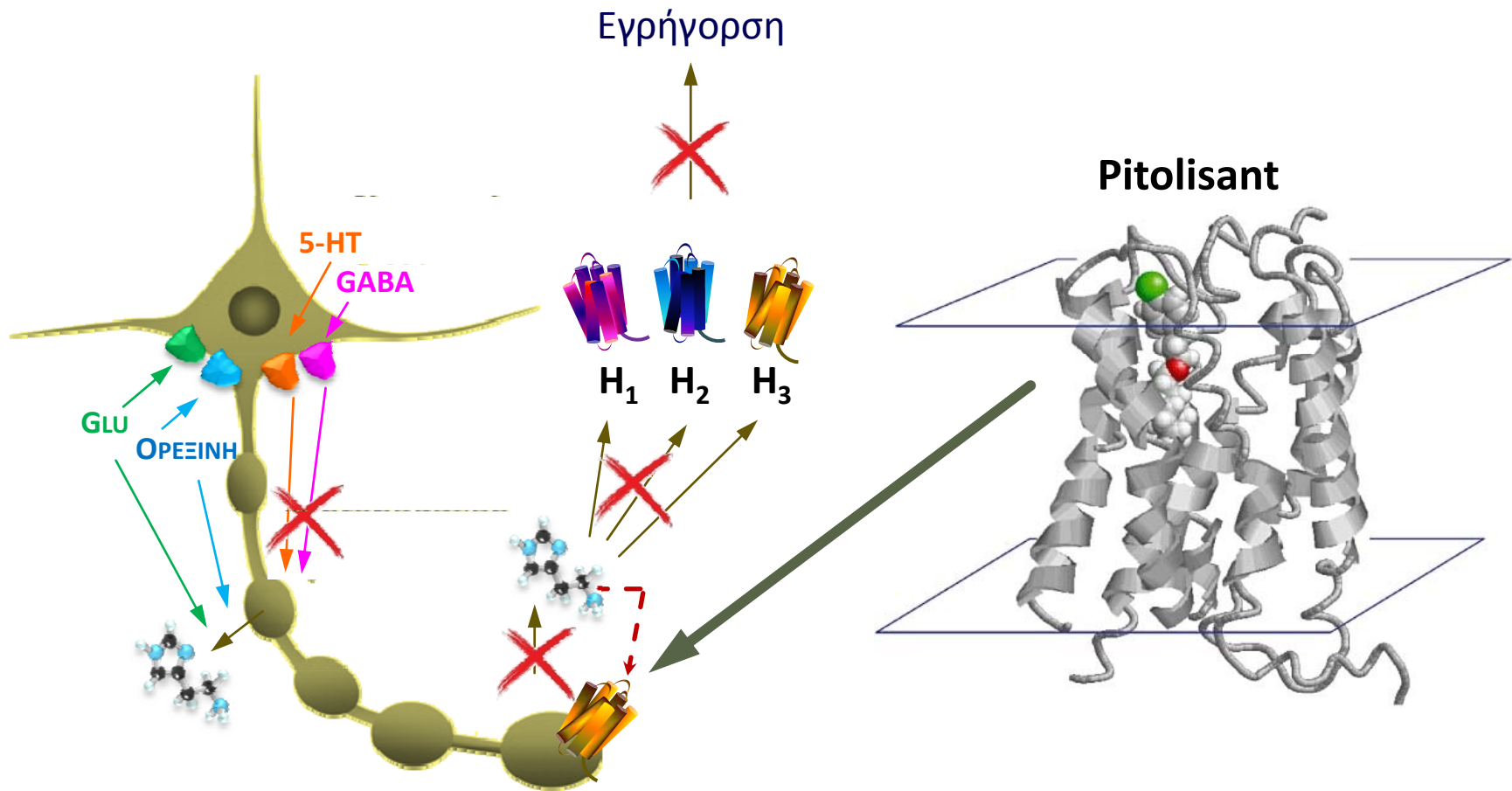
Κ. Τ. Ιατρική Σχολή
11.5.2018 Εργαστήριο Φαρμακολογίας

Haas et al. (2008) *Physiol Rev* 88:1183; Nieto-Alamilla et al (2016) *Mol Pharmacol* 90:649; Panula et al (2015) *Pharmacol Rev* 67:601; Sanna and Galeotti (2017) *Oncotarget* 8:12556

Υποδοχείς ισταμίνης στο ΚΝΣ







Η ιστοαμίνη αποδεικνύεται σταδιακά ως ένας από τους σημαντικότερους νευροδιαβιβαστές στο ΚΝΣ

- Εμπλέκεται σε ευρύ φάσμα φυσιολογικών λειτουργιών: γνώση, συναίσθημα, πρόσληψη τροφής, κύκλος ύπνου- εγρήγορσης
- Post-mortem μελέτες έχουν δείξει αλλοιώσεις στα ιστοαμινεργικά συστήματα σε νευρολογικές και ψυχιατρικές ασθένειες
 - ↓ επίπεδα ιστοαμίνης στον εγκέφαλο ασθενών με νόσο του Alzheimer
 - ↓ επίπεδα ιστοαμίνης συνδέονται με σπασμούς και επιληπτικές κρίσεις
 - Συμμετοχή στην αντίληψη του πόνου
Ουσίες που αυξάνουν τα επίπεδα ιστοαμίνης στον εγκέφαλο & τον νωτιαίο μυελό έχουν αναλγητικές ιδιότητες (antinociceptive)
 - ↑ επίπεδα ιστοαμίνης στον εγκέφαλο ασθενών με νόσο του Parkinson ή σχιζοφρένεια
 - Συμμετοχή, κυρίως των H_1 και H_2 υποδοχέων, στο σύνδρομο Tourette και στη διαταραχή του φάσματος του αυτισμού