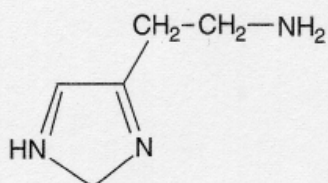


TRANSMISSION HISTAMINERGIQUE

FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE

STRUCTURE



VOIES HISTAMINERGIQUES
INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE
SYNTHESE - DEGRADATION
INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES

FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE

STRUCTURE

VOIES HISTAMINERGIQUES

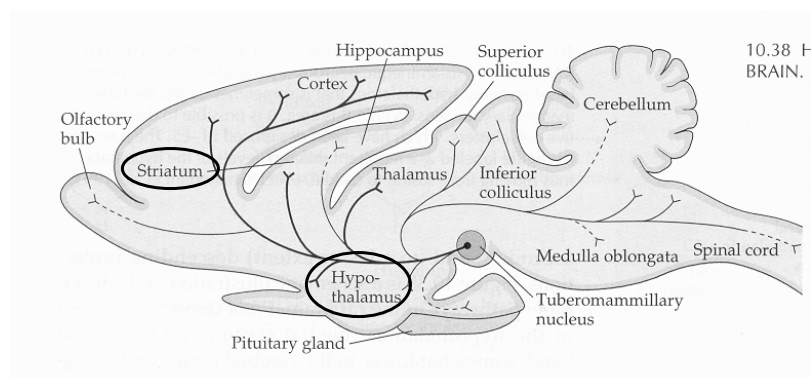
INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES

FARM 2146 - 2005-2006

SYSTEME HISTAMINERGIQUE LOCALISATION ~ SNC



Localisation principale ~ hypothalamus ventro-postérieur

Récepteurs H1: essentiellement ~ hypothalamus

Récepteurs H2: essentiellement ~ striatum

FARM 2146 - 2005-2006

SYSTEME HISTAMINERGQUE LOCALISATION ~ PERIPHERIE

L'histamine est localisée en périphérie dans

- **les cellules sanguines**
- **les polynucléaires basophiles**
- **les mastocytes**
- **les cellules entérochromaffines de la paroi de l'estomac**

FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE

STRUCTURE

VOIES HISTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES

FARM 2146 - 2005-2006

SYSTEME HISTAMINERGIQUE - QQ POTENTIALITES PHARMACOLOGIQUES

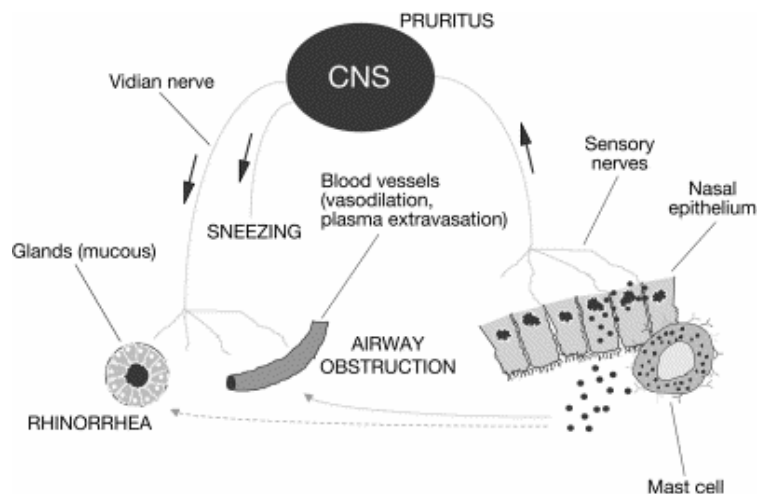
Beaucoup de médicaments utilisés dans le traitement des désordres psychiatriques ont une activité anti H₁

- antidépresseurs : *doxépine*
amitryptilline
miansérine
- neuroleptique : *chlorpromazine*
fluophenazine
thioridazine

La modulation de l'activité histaminergique est également mise à profit pour soigner les allergies et contrôler les sécrétions acides

FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE MASTOCYTAIRE: IMPORTANCE POUR LES PHENOMENES D' ALLERGIES ET INFLAMMATION



FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE MASTOCYTAIRE: IMPORTANCE POUR LES PHENOMENES D' ALLERGIES ET INFLAMMATION

La libération d'histamine provoque une

Vasodilatation par

- activation des récepteurs H1 des cellules endothéliales
- activation des récepteurs H2 des cellules musculaires lisses

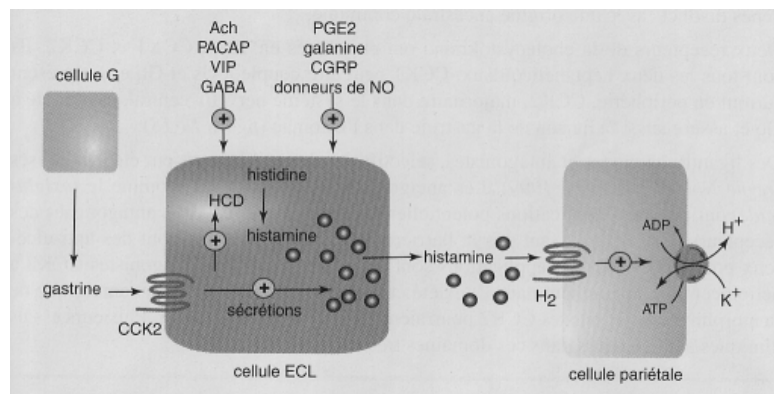
Augmentation de la perméabilité vasculaire

En parallèle:

- activation de la phospholipase A2 avec sécrétion de métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandine D2 et leucotriène C4)
- activation des voies des MAP kinases avec libération de cytokines pro-inflammatoires

FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE ET REGULATION DE LA SECRETION ACIDE DE L'ESTOMAC

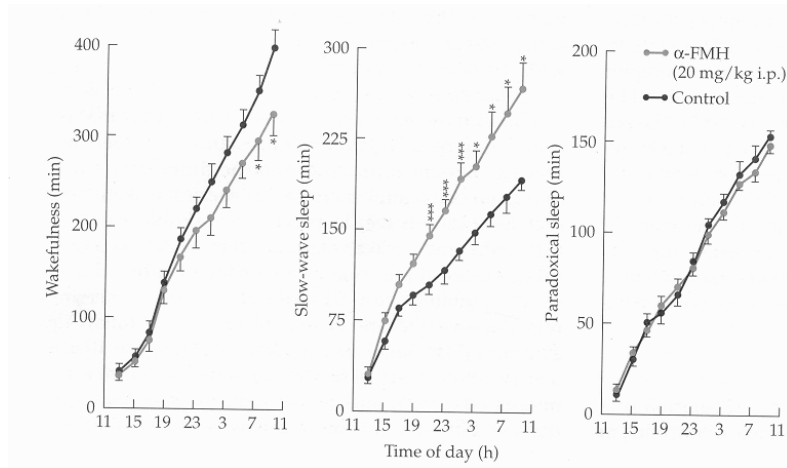


La pompe à protons H⁺/K⁺ ATPase, qui assure la sécrétion acide de l'estomac, est stimulée par la liaison de l'histamine aux récepteurs H2

ECL: cellules entérochromaffines-like
CCK2: récepteur aux cholécystokinines
PACAP: pituitary adenylate cyclase-activating peptide
VIP: vasoactive intestinal peptide
CGRP: calcitonin gene-related peptide

FARM 2146 - 2005-2006

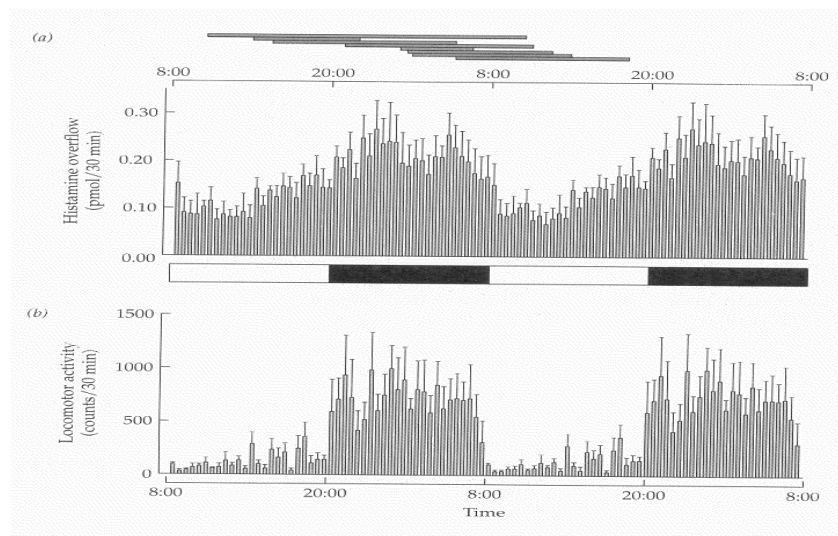
HISTAMINE – IMPORTANCE POUR LES CYCLE SOMMEIL/ VEILLE



α -FMH: α -fluoromethyl-L-histidine
inhibiteur irréversible de l'histidine décarboxylase
(impliqué dans la synthèse de l'histamine)

FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE: IMPORTANCE POUR L'ACTIVITE LOCOMOTRICE



FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE

STRUCTURE

VOIES HISTAMINERGIQUES

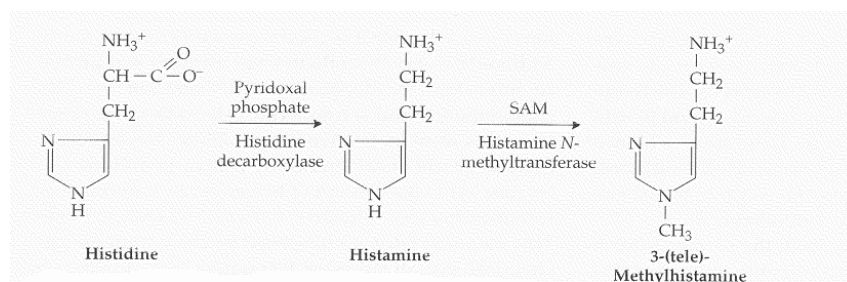
INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES

FARM 2146 - 2005-2006

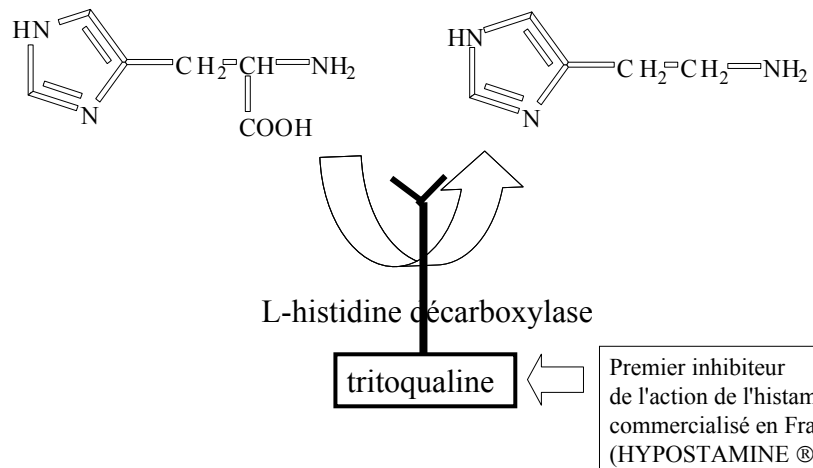
HISTAMINE - SYNTHESE - DEGRADATION



La N-méthyl histamine est dégradée par la MAO (B) en un métabolite inactif, l'acide N-méthyl-imidazole-acétique

FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE - SYNTHÈSE



FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE

STRUCTURE

VOIES HISTAMINÉRIQUES

INTÉRÊT PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

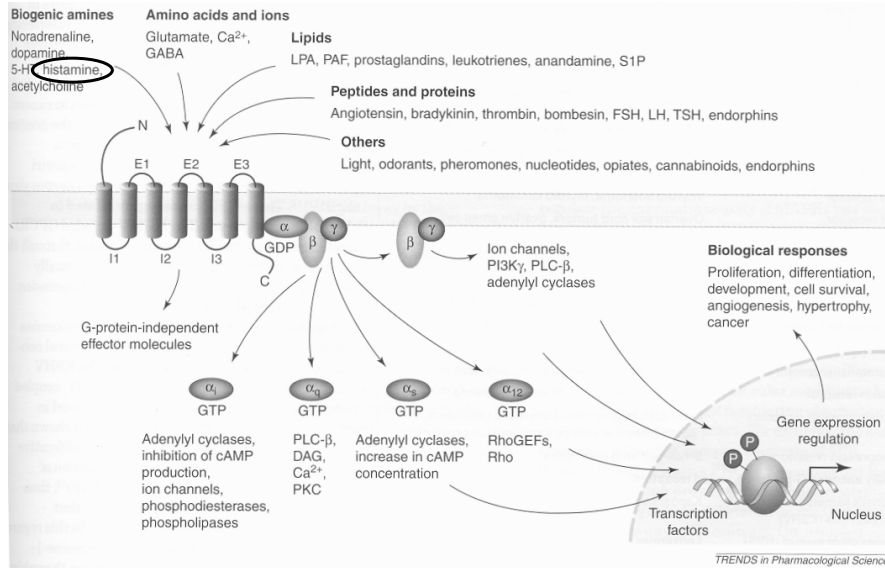
SYNAPSE HISTAMINÉRIQUE

SYNTHÈSE - DÉGRADATION

INTERACTION LIGAND/RÉCEPTEURS HISTAMINÉRIQUES

FARM 2146 - 2005-2006

G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS DIVERSITY



Marinissen and Gutkind 2001, 22: 368-376

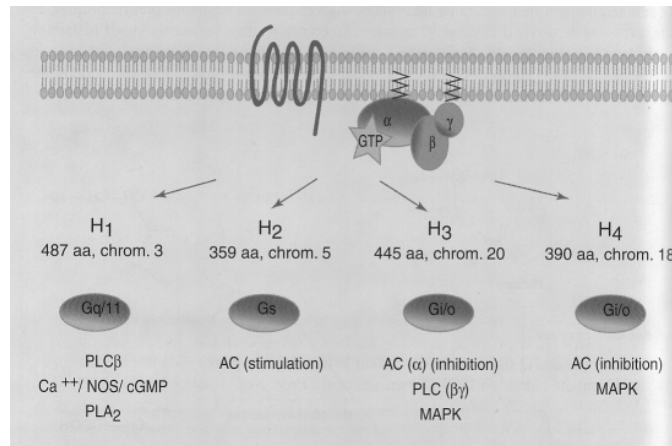
FARM 2146 - 2005-2006

RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: LOCALISATION, VOIES DE SIGNALISATION ET IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

	Recepteurs			
	H1	H2	H3	H4
Localisation	SNC Peau, Poumons Estomac	SNC Poumons,	SNC	cellules hématopoïétiques
Transduction du signal	Protéine G q/n ↑ IP3 et DAG	Protéine Gs ↑ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc
Intérêt	Allergie	Secrétion acide Réponse inflammatoire		

FARM 2146 - 2005-2006

RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: STRUCTURE, LOCALISATION CHROMOSOMIQUE ET VOIES DE SIGNALISATION



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); Pg 392

FARM 2146 - 2005-2006

RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: K_d, LOCALISATION CHROMOSOMIQUE ET VOIES DE SIGNALISATION

Receptor type (classified)	Cloned	K _d	Location	Second messenger
H ₁ (1966)	1991	~10 μmol/L	Widely distributed	Ca ²⁺
H ₂ (1972)	1991	~30 μmol/L	Widely distributed	cAMP
H ₃ (1983)	1999	~10 nmol/L	Brain	cAMP/Ca ²⁺
H ₄ (1994)	2000	20-40 nmol/L	Hematopoietic, intestines	Ca ²⁺
H _{1C} (circa 1992)		~μmol/L	Hematopoietic	Is a second messenger?

McGlashan (2003), J.Allergy Clin. Immunol. 112: 853-859

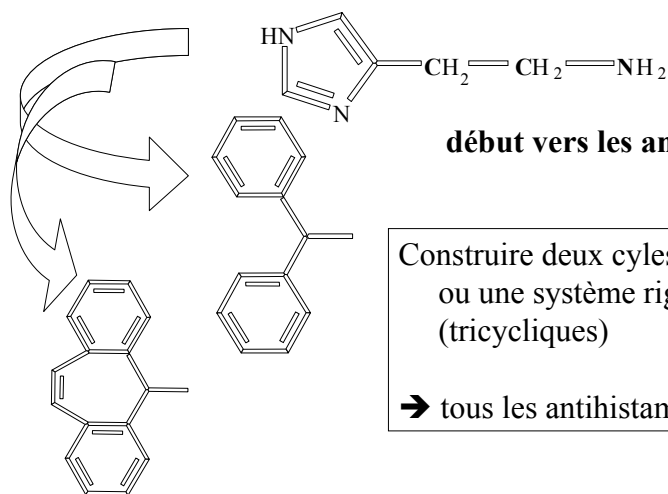
FARM 2146 - 2005-2006

RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: LOCALISATION, VOIES DE SIGNALISATION ET IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

	Recepteurs			
	H1	H2	H3	H4
Localisation	SNC Peau, Poumons Estomac Estomac	SNC Poumons,	SNC	cellules hématopoiétiques
Transduction du signal	Protéine G q/n ↑ IP3 et DAG	Protéine Gs ↑ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc
Intérêt	Allergie	Secrétion acide Réponse inflammatoire		

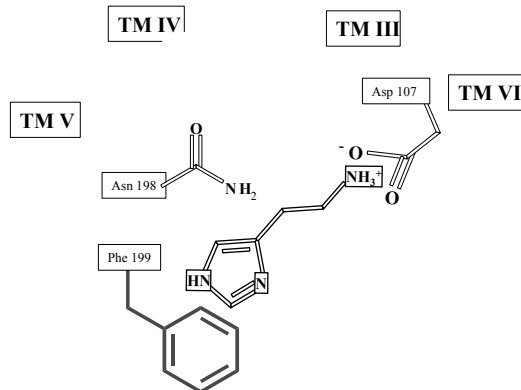
FARM 2146 - 2005-2006

DE L'HISTAMINE AUX ANTI-HISTAMINIQUES H1



FARM 2146 - 2005-2006

LIAISON DE L'HISTAMINE AU RECEPTEUR H1

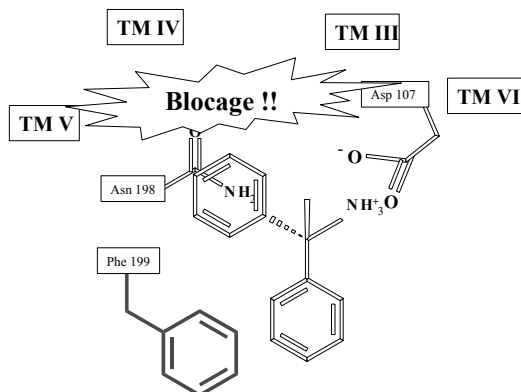


**TRANSDUCTION
DU SIGNAL**

Asp 107: site de liaison caractéristique des bioamines
Asn 198/Asn 207: site de liaison du cycle imidazole
Phe 199: possibilités d'interactions hydrophobes

FARM 2146 - 2005-2006

LIAISON D'UN ANTAGONISTE H1



~~**TRANSDUCTION
DU SIGNAL**~~

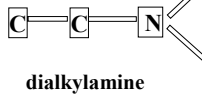
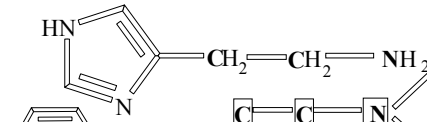
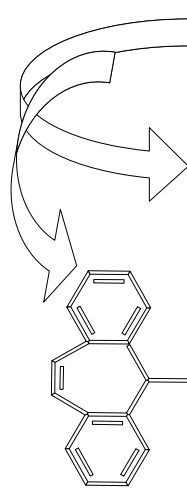
Asp 107: site de liaison caractéristique des bioamines
Asn 198/Asn 207: site de liaison du cycle imidazole
Phe 199 : possibilités d'interactions hydrophobes
Lys 191: résidu unique du récepteur H1 capable de lier des groupes carboxylates
Trp 194: site de liaison des antagonistes
Trp 167, Phe 433, Phe 436: site de liaison des noyaux aromatiques des antagonistes H1

FARM 2146 - 2005-2006

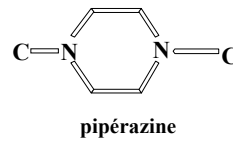
VARIATIONS ENTRE ANTIHISTAMINIQUES H1

Modifier du côté aminé ...

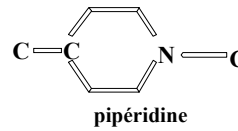
Dimenhydrinate
Dexchlorphenyramine



Buclizine
Meclozine
Cétirizine

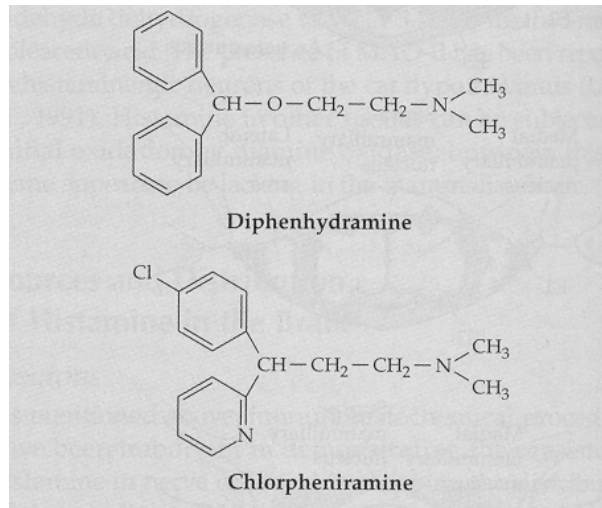


Loratadine
Terfenadine
Fexofenadine
Ebastine



FARM 2146 - 2005-2006

ANTAGONISTES H1

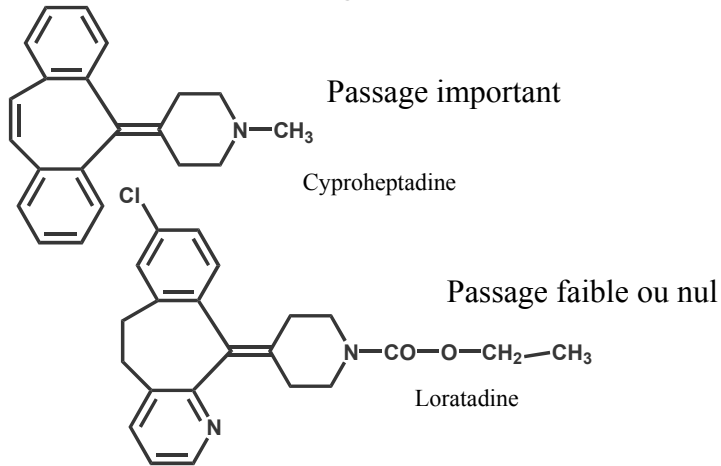


Bloquent les effets contractiles de l'histamine au niveau des muscles lisses (trachée, utérus...) MAIS effets sédatifs

FARM 2146 - 2005-2006

ANTAGONISTES H1 "NON" SEDATIFS

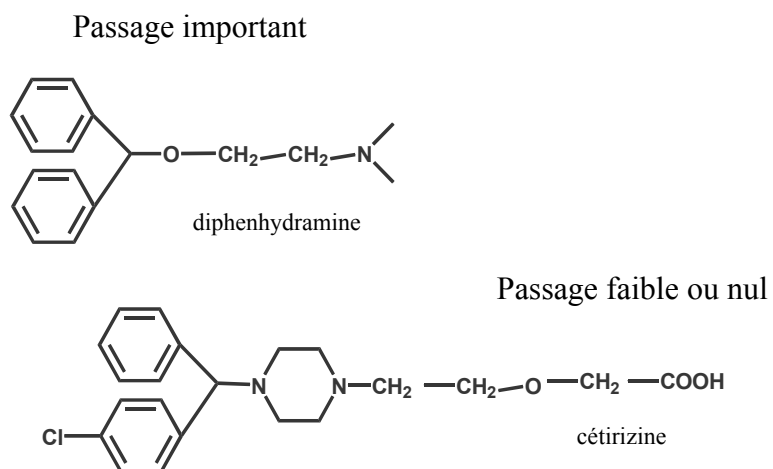
- Changements possibles au niveau du passage de la barrière hémato-méningée



FARM 2146 - 2005-2006

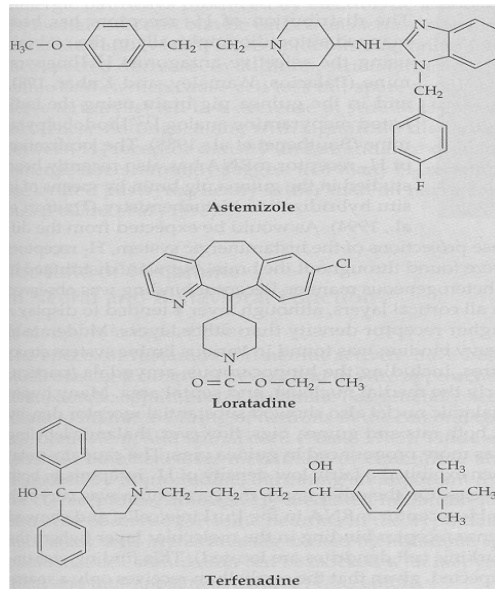
ANTAGONISTES H1 SEDATIFS

- Autre exemple...



FARM 2146 - 2005-2006

ANTAGONISTES H1 NON-SEDATIFS



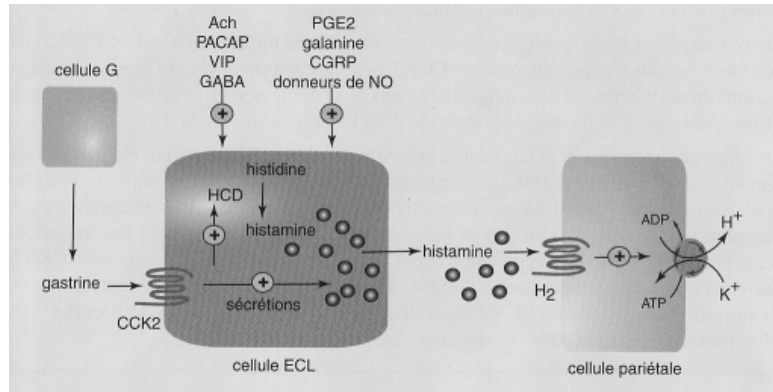
FARM 2146 - 2005-2006

RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: LOCALISATION, VOIES DE SIGNALISATION ET IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

	Recepteurs			
	H1	H2	H3	H4
Localisation	SNC Peau, Poumons Estomac	SNC Poumons, Estomac	SNC	cellules hématopoïétiques
Transduction du signal	Protéine G q/n ↑ IP3 et DAG	Protéine Gs ↑ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc
Intérêt	Allergie	Secrétion acide Réponse inflammatoire		

FARM 2146 - 2005-2006

RECEPTEURS H2 ET REGULATION DE LA SECRETION ACIDE DE L'ESTOMAC



La pompe à protons H⁺/K⁺ ATPase, qui assure la sécrétion acide de l'estomac, est stimulée par la liaison de l'histamine aux récepteurs H₂

ECL: cellules entérochromaffines-like
 CCK2: récepteur aux cholécystokinines
 PACAP: pituitary adenylate cyclase-activating peptide
 VIP: vasoactive intestinal peptide
 CGRP: calcitonin gene-related peptide

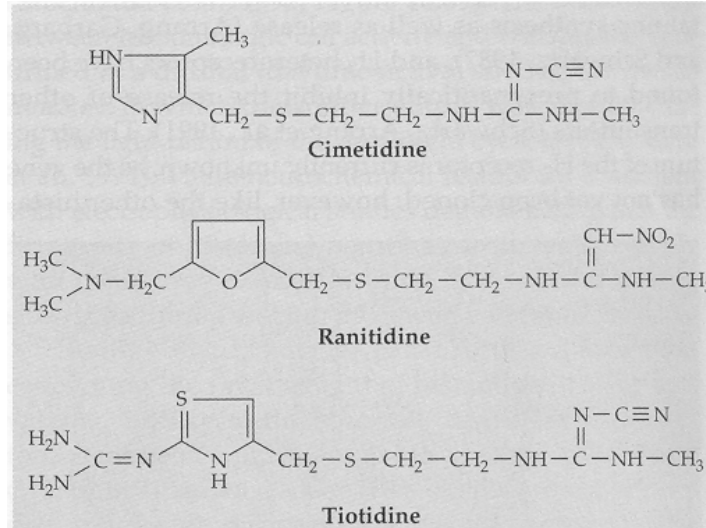
FARM 2146 - 2005-2006

RECEPTEURS H2 ET REGULATION DE LA SECRETION ACIDE DE L'ESTOMAC

H ₂
G _s
Activation adenylyl cyclase
↗ AMPc
Activation PKA
Activation H ⁺ /K ⁺ ATPase
↗ Sécrétion acide de l'estomac

FARM 2146 - 2005-2006

ANTAGONISTES H2



Bloquent la stimulation de la sécrétion acide induite par l'histamine

FARM 2146 - 2005-2006

RECEPTEURS DE L'HISTAMINE: LOCALISATION, VOIES DE SIGNALISATION ET IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

	Recepteurs			
	H1	H2	H3	H4
Localisation	SNC Peau, Poumons Estomac	SNC Poumons, Estomac	SNC	cellules hématopoïétiques
Transduction du signal	Protéine G q/n ↑ IP3 et DAG	Protéine Gs ↑ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc	Protéine Gi ↓ AMPc
Intérêt	Allergie	Sécrétion acide Réponse inflammatoire		

FARM 2146 - 2005-2006

RECEPTEURS H3

Au niveau central

- rôle d'autorécepteurs présynaptiques inhibiteurs
- régulation présynaptique sur la libération centrale d'acétylcholine, de noradrénaline, de dopamine, de GABA et de glutamate

Agoniste H3 sélectif: R- α -méthylhistamine

Antagoniste H3 sélectif: thiopéramide

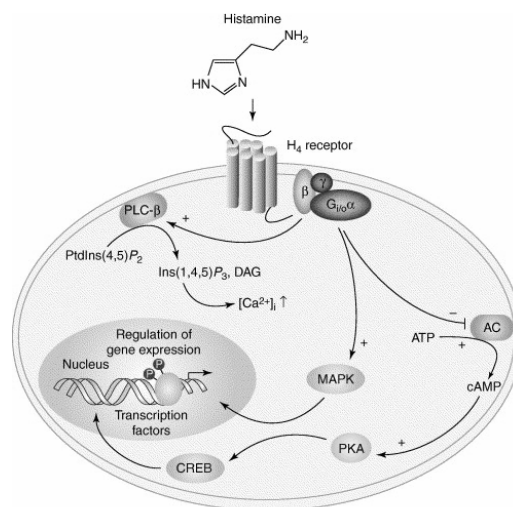
Intérêts potentiels

- effet antiépileptique par augmentation de la libération centrale d'histamine
- réduction des effets mnésiques de la maladie d'Alzheimer par augmentation de la libération d'acétylcholine
- effet favorable dans l'hyperactivité avec déficit d'attention actuellement traitée par des amphétamines
- effet central dans l'obésité en diminuant l'appétit

FARM 2146 - 2005-2006

RECEPTEURS H4

Activation du signal et activation du récepteur H4



TRENDS in Pharmacological Sciences

De Esch et al, Trends Pharm. Sc. (2005) 26: 462-469

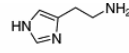
FARM 2146 - 2005-2006

RECEPTEURS H4

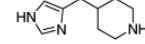
Chemical structures and pharmacological properties of H4 receptor agonists

$$K_i = IC_{50} / (1 + L^*/K_D)$$

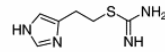
Déplacement de ligand radiomarqué



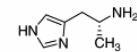
Histamine
 $K_i = 5 \text{ nM}$
 $K_i(H_3)/K_i(H_4) = 0.62$



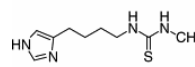
Immepip
 $K_i = 9 \text{ nM}$
 $K_i(H_3)/K_i(H_4) = 0.022$



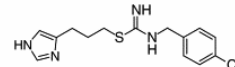
Imetit
 $K_i = 5 \text{ nM}$
 $K_i(H_3)/K_i(H_4) = 0.10$



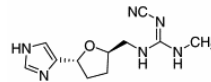
(R)- α -Methylhistamine
 $K_i = 146 \text{ nM}$
 $K_i(H_3)/K_i(H_4) = 0.005$



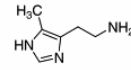
Burimamide
 $K_i = 180 \text{ nM}$
 $K_i(H_3)/K_i(H_4) = 0.47$



Clobenpropit
 $K_i = 13 \text{ nM}$
 $K_i(H_3)/K_i(H_4) = 0.047$



OUP16
 $K_i = 125 \text{ nM}$
 $K_i(H_3)/K_i(H_4) = 16$



4-Methylhistamine
 $K_i = 50 \text{ nM}$
 $K_i(H_3)/K_i(H_4) = 193$

De Esch et al, Trends Pharm. Sc. (2005) 26: 462-469

RECEPTEURS H4

Roles potentiels:
 new therapeutic target for inflammation

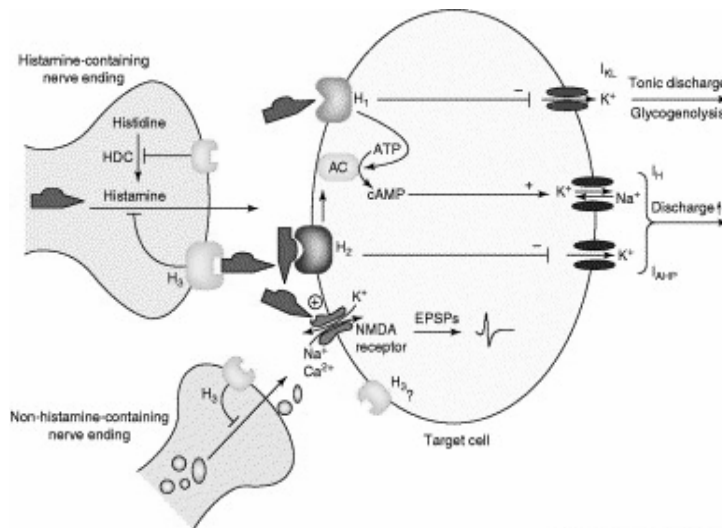
Inhibition of the H4 receptor

- reduces the levels of neutrophil attractant
- has positive effects in treating pruritis that is not controlled by H1 receptor antagonists

De Esch et al, Trends Pharm. Sc. (2005) 26: 462-469

FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE – INTERACTIONS AVEC LES RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES ET AUTRES

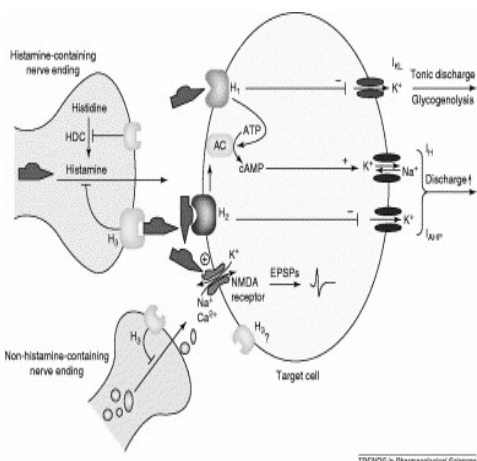


Passani et al, (2004) TIPS 25: 618-625

TRENDS in Pharmacological Sciences

FARM 2146 - 2005-2006

HISTAMINE – INTERACTIONS AVEC LES RECEPTEURS HISTAMINERGIQUES



Activation of H1 ou H2 receptors increases cell activity and excitability by decreasing the K⁺ leakage current

H3 auto- and heteroreceptors are involved in sleep-wake and cognitive function regulation by modulating the release or synthesis of histamine or other neurotransmitters

Histamine also interacts with the polyamine site on the NMDA receptor, modulating excitatory postsynaptic potentials

Passani et al, (2004) TIPS 25: 618-625

FARM 2146 - 2005-2006