

PARTICIPACION DE LA HISTAMINA EN LA REGULACION DE LA SECRECION PANCREATICA EXOCRINA

Ginés M. Salido Ruiz.

Departamento de Fisiología. Facultad de Veterinaria, Universidad de Extremadura. 10080-Cáceres

El páncreas exocrino segrega enzimas digestivas (fracción enzimática) y un fluido salino isotónico rico en bicarbonato (fracción hidromineral) (Peteresen, 1986). Las fracciones enzimática e hidromineral son constituyentes del denominado jugo pancreático que, a través de los conductos pancreáticos, se vierte a duodeno, tanto en períodos interdigestivos (secreción basal o no estimulada) como, en mayor cantidad, en períodos postprandiales (secreción estimulada). Los procesos secretorios son dependientes de calcio (Ca^{2+}) (Case, 1984; Putney Jr., 1988) y están bajo el control de los nervios colinérgicos (Lenninger, 1974) y de las hormonas gastrointestinales, secretina (SC) y colecistocinina (CCK) principalmente (Chey, 1985). La estimulación de los nervios provoca una liberación de acetil colina (ACh) que activa los receptores colinérgicos muscarínicos. Además, la llegada de alimento parcialmente digerido a duodeno, tras el vaciamiento gástrico, induce la liberación de CCK que activa a sus propios receptores localizados en la membrana plasmática de las células acinares pancreáticas. Las acciones tanto de ACh como de CCK están asociadas con la hidrólisis del fosfatidil-inositol 4,5-bisfosfato (PIP_2) de membrana plasmática, lo cual origina una elevación transitoria de los niveles de diacil glicerol (DG), de inositol 1', 4', 5'-trifosfato (IP_3) y de inositol 1, 3, 4, 5-tetrafosfato (IP_4) (Berrigge e Irvine, 1989). El IP_3 parece estimular la liberación de Ca^{2+} de almacenes intracelulares (Streb y col., 1985) y el IP_4 , en combinación con el IP_3 , aumentan la captación de Ca^{2+} del medio extracelular para mantener una secreción enzimática sostenida (Putney Jr., 1988). El incremento del DG endógeno y el Ca^{2+} activan a sus respectivas proteínas cinasas (la proteína cinasa C y la proteína cinasa dependiente de calmodulina, respectivamente), que fosforilarán proteínas reguladoras de membranas granula-

res (Burham y Williams, 1982). Ello conducirá a una exocitosis y subsecuente secreción de enzimas digestivas.

Además del Ca^{2+} y la proteína cinasa C, existen evidencias de que la adenosina 3', 5' monofosfato cíclica (AMPC) también es un mediador intracelular de algunas otras sustancias secretagogas como SC, noradrenalina (NA) y polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) (Jensen y Gardner, 1981; Pearson y col., 1981, 1984). El AMPC activa a la proteína cinasa A, que a su vez fosforila proteínas reguladoras de membranas granulares, resultando una secreción de jugo pancreático (Burnham y Williams, 1982).

La histamina es una hormona local o autacoide, producto de la descarboxilación del aminoácido histidina, presente en muchos tejidos (histamina = la amina de los tejidos). Desde hace tiempo se sabía que es, entre otras funciones, un poderoso estimulante de la secreción ácida gástrica (Code, 1982).

Como quiera que estómago y páncreas comparten similares hormonas reguladoras e inervación, supusimos que el páncreas podría responder a la acción de la histamina, especialmente porque cayó en nuestras manos un antiguo artículo científico en el que se afirmaba que, en el jugo pancreático segregado en respuesta a la acción estimulante de pilocarpina y SC, había una considerable concentración de histamina endógena (Lorenz y col., 1968). Tras una extensa revisión de los trabajos publicados sobre el tema, llegamos a la conclusión de que la implicación de la histamina como secretagogo en el control de la secreción pancreática exocrina era una aceptable hipótesis de trabajo, y a ella hemos dedicado gran parte de nuestro tiempo desde que en 1985 publicáramos «Cimetidine and postprandial pancreatic exocrine secretion in dogs» (Madrid y col., 1985) y «Cimetidine modifies the late postprandial pancreatic hypersecretion in dogs» (Huertas y col., 1985).

Algunos estudios habían mostrado que la histamina exógena parecía tener efectos estimulantes en el páncreas de perro anestesiado (Tankel y col., 1957; Satoh y col., 1980) y primates (Iwatsuki y col., 1985), así como en páncreas «in vitro» de conejo (Liebow y Franklin, 1982) y perro (Iwatsuki y col., 1981). Por el contrario, la histamina era poco eficaz como secretagogo en el páncreas de rata anestesiada (Chariot y col., 1979).

Los intentos por caracterizar los tipos de receptores histaminérgicos implicados en el control de la secreción pancreática exocrina eran, si cabe, menos concluyentes. La prueba de la existencia de receptores de la histamina se basaba en la capacidad mostrada por ciertas drogas de antagonizar, específica y competitivamente, los efectos farmacológicos de la histamina. Estas drogas hicieron posible diferenciar dos tipos distintos de receptores de histamina: Los primeros, H1, bloqueables por antagonistas clásicos como la mepiramina (Ash y Schild, 1966). El segundo tipo, H2, específicamente bloqueables por cimetidina (Black y col., 1972). En cuanto a los mecanismos de acoplamiento entre estímulo y secreción, sabíamos que, en células gástricas, la activación de los receptores H1 estaba asociada con una movilización del Ca^{2+} (Roger y Spector, 1980), mientras que la estimulación de los receptores H2 se asociaba al metabolismo del AMPc (Cheret y col., 1984). En relación a las células acinares pancreáticas, la información era prácticamente inexistente.

Los resultados que obtuvimos empleando un agonista H1 revelaron que, en conejo anestesiado, ejercía una acción dependiente de la dosis sobre el flujo de secreción pancreática. Todos los componentes analizados del jugo pancreático mostraron, análogamente, incrementos relacionados con la dosis agonista. El carácter estimulador de los receptores H1 se confirmó con los resultados opuestos obtenidos con inyecciones de dosis crecientes de un antagonista H1, que originaba disminuciones significativas en las producciones de amilasa, lipasa y bicarbonato.

Por el contrario, la administración de un antagonista de los receptores H2 provocaba efectos similares a los obtenidos con el agonista H1, es decir, incremento dosis-dependiente del flujo de secreción, de la producción

enzimática y de bicarbonato. Finalmente, se detectaron inhibiciones de la secreción pancreática cuando se administró un agonista H2. Estos resultados tomados conjuntamente nos llevaron a suponer que los receptores H2 tenían un papel regulador contrario a los H1, es decir, un carácter inhibitorio (Pariente y col., 1989).

De ser así, la estimulación conjunta de ambos tipos de receptores probablemente no afectaría significativamente la secreción de jugo pancreático, hecho que comprobamos al administrar endovenosamente histamina, que tiene efectos tanto sobre receptores H1 como H2. Más concretamente, pudimos comprobar cómo la administración de dosis crecientes de histamina, en conejo anestesiado, provocaba incrementos dosis-dependientes en las producciones de proteína total, tripsina y quimotripsina, al tiempo que disminuciones en las de amilasa y lipasa. Adicionalmente, el flujo de jugo pancreático permanecía inalterado. Seguramente, resultados similares fueron los que condujeron a algunos autores a afirmar que la histamina no afectaba a la secreción pancreática.

Obtuvimos una confirmación adicional de nuestra hipótesis acerca de la actuación antagónica de receptores H1 y H2 en el páncreas exocrino, al administrar histamina junto con un antagonista de los receptores H2, de modo que sólo los receptores H1 pudieran de este modo ser estimulados. El resultado fue una elevación brusca e importante (200%) del flujo de jugo pancreático y una producción aún mayor de enzimas (500%), asignando el valor 100 a los datos obtenidos con histamina sola (Pariente y col., 1990a).

La sensibilidad mostrada por el páncreas de conejo a la histamina, junto con la observación de que la secreción no estimulada de jugo pancreático o «basal» se modificaba tanto por la administración de agonistas H1 y H2 como de antagonistas H1 y H2, nos condujeron a investigar los efectos de estas drogas sobre la secreción de jugo pancreático previamente estimulada con secretina y colecistocinina.

Comprobamos cómo tenía lugar una mayor respuesta secretora a la SC + CCK cuando al mismo tiempo se administraba un agonista H1, y una menor respuesta cuando se administraban las hormonas junto a un antagonista H1, todo ello comparado con la respuesta obtenida frente a la SC +

CCK solas. Ello no era más que una confirmación adicional del carácter estimulante que ya habíamos descrito para los receptores H1.

En general, no se habían descrito efectos de los antagonistas H2 sobre la secreción estimulada hormonalmente (Konturek y col., 1973; Chariot y col., 1979) o por administración de ácido oleico (Schubert y col., 1985) o, lo que era más llamativo para nosotros, se habían descrito efectos inhibidores para estos antagonistas (Thjodleifsson y Wormsley, 1975; Dobrilla y col., 1980; Liebow y Franklin, 1982; Chariot y col., 1985). Por el contrario, nosotros comprobamos que también en la secreción pancreática estimulada se conseguían ulteriores incrementos en las producciones de bicarbonato y enzimas tras la administración de un antagonista H2, hecho que algunos años antes también habíamos observado en perros tratados con cimetidina durante la secreción pancreática postprandial (Madrid y col., 1985; Huertas y col., 1985). Y una vez más, los agonistas H2 inhibían la producción de enzimas y bicarbonato que se habían encargado de estimular la secretina y CCK administradas endovenosamente (Pariante y col., 1990b).

Así, nuestros resultados mostraban que la activación de los receptores H1 estaba asociada a una estimulación de la secreción pancreática exocrina, en comparación con los efectos inhibidores observados con la activación de los H2, al menos en conejo.

Llegados a este punto, necesitábamos estar convencidos que los efectos descritos no eran una consecuencia de variaciones en la presión arterial que tuvieran su reflejo en modificaciones de la circulación mesentérica, dado que para las drogas utilizadas por nosotros se habían descrito efectos cardiovasculares (Harvey y Owen, 1984). El único modo de conseguirlo era trabajar con un páncreas aislado de su circulación, o incluso mejor, con segmentos aislados del mismo y acinos pancreáticos dispersos. Así fue como llevamos a cabo un estudio sobre los efectos de la histamina sobre la secreción de amilasa proveniente de segmentos aislados de páncreas de cobaya.

La histamina (10^{-8} - 10^{-2} M) era capaz de incrementar la producción de amilasa de un modo dosis-dependiente, si bien se mostró diez veces menos potente que la ACh. Este efecto secretor de la amina se acompañaba de un

incremento en la salida de Ca^{2+} desde el tejido al medio de perfusión, así como de un pequeño pero significativo incremento en la concentración intracelular de Ca^{2+} (Salido y col., 1990). Podíamos pues descartar la posibilidad de atribuir los efectos secretores de la histamina a sus acciones vasculares y, de paso, afirmar, en contra de la opinión de otros autores (Liebow y Franklin, 1982) que también el páncreas de cobaya es sensible a la acción secretora de la histamina.

También la 2-tiazoliletilamina (agonista H1) provocó incrementos dosis-dependientes en la secreción de amilasa, si bien con una potencia inferior a la mostrada por la histamina. Por el contrario, el dimaprit (agonista H2), no incrementó significativamente dicha secreción. Además, la clorfeniramina (antagonista H1) era capaz de abolir completamente la respuesta secretora a la 2-tiazoliletilamina cuando se perfundían conjuntamente. Estos resultados indicaban que la activación de los receptores H1 estaba asociada a la secreción de amilasa, pero no explicaban completamente el efecto secretor de la histamina puesto que ésta provocaba mayores incrementos que los ocasionados por el agonista H1, y sus efectos no eran abolidos completamente por dicho antagonista H1. Cuando los segmentos pancreáticos eran tratados con un antagonista de los receptores H2, como es la ometidina, se producían incrementos en la secreción de amilasa similares a los obtenidos con histamina. Esto sugería que el bloqueo de los receptores H2 causaba una elevación en la secreción pancreática mientras que la activación de los mismos no afectaba significativamente la secreción.

Sabíamos que la activación de los receptores H1 se asociaba con la movilización del ión calcio en diferentes tipos celulares (Mitsuhashi y Payan, 1989), mientras que la activación de los H2 implicaba al metabolismo de la adenosina 3',5'-monofosfato cíclica (Cheret y col., 1984). Puesto que el agonista H2, dimaprit, no tenía efectos significativos sobre la secreción de amilasa comparado con la mayor respuesta obtenida con el empleo del agonista H1, 2-tiazoliletilamina, nos pareció procedente comprobar cuáles de los compuestos que estábamos ensayando eran capaces de movilizar el ión calcio celular. Los resultados fueron que, efectivamente, la acción

secretora del agonista H1 estaba asociada a una elevación de la concentración intracelular de Ca²⁺ en los acinos pancreáticos, y con una pequeña y transitoria salida de Ca²⁺ de los segmentos pancreáticos. Además, la histamina y el agonista H1 originaban una clara captación de Ca²⁺ por parte del tejido pancreático (Pariente y col., 1991).

En conclusión, si analizamos conjuntamente los resultados obtenidos tanto en experimentos «in vivo» e «in vitro» podemos afirmar que la histamina es un autacoide de importancia fisiológica en el control de la secreción pancreática exocrina.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a cuantos, con su trabajo inestimable, han hecho posible esta revisión, como son, en orden alfabético: J.S. Davison, L.P. Francis, J.R. Huertas, L. Jennings, R. Lennard, J.A. Madrid, M. Mañas, E. Martínez de Victoria, F.J. Mataix, J.A. Pariente y J. Singh. La asistencia técnica de M. Gómez-Blázquez en la ejecución de muchos de los experimentos citados es, asimismo, merecedora de nuestra gratitud.

REFERENCIAS

- ASH A.S.F., SCHILD H.O. (1966), *BR. J. PHARMAC.* 27, 427-439
- BERRIDGE, M.J., IRVINE, R.F. (1989), *Nature* 341, 197-205.
- BLACK, J.W., DUNCAN, W.A.M., DURANT, D.J., GANELLIN, C.R., PARSONS, E.M. (1972) *Nature* 236, 385-390.
- BURNHAM, D.B., WILLIAMS, J.A. (1982), *J. Biol. Chem.* 257, 10523-10528.
- CASE, R.M. (1984), *Cell Calcium* 5, 80-110.
- CODE, C.F. (1982). En: *Pharmacology of Histamine receptors* (Ed. C.R. Ganellin & M.E. Parsons), pp. 217-235, P.S.G. Wright, Bristol.
- CHARIOT, J., ROZÉ, C., VAILLE, C. (1979), *Thérapie* 34, 367-376.
- CHARIOT, J., ROZÉ, C., SCARPIGNATO, C., (1985), *Arch. Int. Pharmacod. Ther.* 274, 166-176.
- CHERET, A.M., SCARPIGNATO, C., LEWIN, M.J.M., BERTACCINI, G., (1984), *Pharmacology* 28, 268-274.
- CHEY, W.Y. (1985). En: *The Exocrine Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease* (Ed. V.L.W. Go, F.B. Brooks, E.P. DiMagno, H.D. Gardner, E. Lebenthal, G.A. Scheele) pp. 301-334. Raven Press, New York.
- DOBRILLA, G., BONOLDI, M.C., CHILOVI, F., BERTACCINI, G. (1980). En: *H2-antagonists* (Ed. A. Torsoli, P.E. Luchelli & R.W. Brimblecombe), pp. 140-152, Excerpta Medica, Amsterdam.
- HARVEY, C.A., OWEN, D.A.A. (1984), *Brit. J. Pharmacol.* 83, 427-432).
- HUERTAS, J.R., MADRID, J.A., SALIDO, G.M., MAÑAS, M., MARTINEZ DE VICTORIA, E. (1985), *IRCS Med. Sci.* 13, 635-636.
- IWATSUKI, K., IKEDA, K., CHIBA, S. (1981), *Arch. Int. Pharmacod. Ther.* 251, 166-176.
- IWATSUKI, K., IJIMA, F., YAMAGISHI, F., CHIBA, S., (1985), *Clin. Exp. Pharmacol. Pysiol.* 12, 67-72.
- JENSEN, R.T., GARDNER, J.D. (1981), *Fed. Proc.* 40, 2486-2496.
- KONTUREK, S.J., DEMITRESCU, T., RADECKI, T., DEMBINSKI, A., (1973), En *International Symposium on Histamine H2-receptor Antagonists* (Ed. C.J. Wood & M.A. Simkins) pp. 247-256, Deltakos, London.
- LENNINGER, S. (1974), *Med. Clin. North Am.* 58, 1311-1318.
- LIEBOW, C., FRANKLIN, J.E. (1982), *Dig. Dis. Sci.* 27, 234-241.
- LORENZ, W., HAUBENSAK, G., HUTZEL, M., WERLE, E., (1968), *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Expt. Path.* 260, 416-437.
- MADRID, J.A., SALIDO, G.M., MARTINEZ DE VICTORIA, E., MATAIX, F.J., (1985), *Agents Actions* 17, 145-149.
- MITSUHASHI, M., PAYAN, D.G. (1989), *J. Cel. Biochem.* 40, 183-192.
- PARIENTE, J.A., MADRID, J.A., SALIDO, G.M. (1989), *Agents Actions* 28, 62-69.
- PARIENTE, J.A., FRANCIS, L.P., SALIDO, G.M., MADRID, J.A. (1990a), *Agents Actions* 30, 307-312.
- PARIENTE, J.A., MADRID, J.A., SALIDO, G.M. (1990b). *Exp. Physiol.* 75, 657-667.
- PARIENTE, J.A., SINGH, J., SALIDO, G.M., JENNINGS, L., DAVISON, J.S., (1991), *J. Cell. Physiol. Biochem.* (en prensa).
- PEARSON, G.T., SINGH, J., DAOUD, M.S., DAVISON, J.S., PETERSEN, O.H. (1981), *J. Biol. Chem.* 256, 11025-11031.
- PEARSON, G.T., SINGH, J., PETERSEN, O.H. (1984). *Am. J. Physiol.* 246, G563-G573.
- PETERSEN, O.H. (1986), *Am. J. Physiol.* 251, G1-G13.
- PUTNEY JR., J.W. (1988), *J. Expt. Biol.* 139, 135-150.
- ROGERS, H., SPECTOR, R., (1980). En: *Aids to Pharmacology*. Churchill-Livingstone, London.
- SALIDO, G.M., LENNARD, R., SINGH, J., PARIENTE, J.A. (1990). *Exp. Physiol.* 75, 263-266.
- SATO, V., SATOH, H., HONDA, F., (1980). *Jap. J. Pharmacol.* 30, 689-699.
- SCHUBERT, W., WISE, S.R., MANN, D., FRIED, G.M. (1985). *Dig. Dis. Sci.* 30, 990.
- STREB, H., HESLOP, J.P., IRVINE, R.F., SCHULZ, I., Berridge, M. (1985), *J. Biol. Chem.* 260, 7309-7315.
- TANKEL, H.I., LESTER, L.J., RICHMAN, A., HOLLANDER, F., (1957), *Gastroenterology* 32, 642-650.
- THJODLEIFSSON, B., WORMLEY, K.G. (1975), *Gut* 16, 33-35.