

Histamin Reseptörleri

A. İNAL*, D. UFUK ALTINTAŞ*

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji-İmmünoloji Bilim Dalı, ADANA

Bu derlemede, histamin reseptörlerinin tipleri ve özellikleri, reseptör düzeyinde antihistaminik ile etkileşim mekanizmaları ve bunların allerjiye ve klinik uygulamalara yansımaları ile ilgili son gelişmelere yoğunlaşmıştır. Tüm histamin reseptörleri G-protein-bağlantılı-reseptör grubunda yer alır. Histamin reseptörlerinin aktif ve inaktif formları bir denge içerisinde bulunur ve agonist aktif formu, antagonist ise inaktif formu stabilize eder. Bugüne kadar insanlarda dört tip histamin reseptörü tanımlanmıştır: H_1 - H_4 . Bunlardan allerji ile en yakın ilişkili olanlar H_1 ve H_4 'tür. Allerjik hastalıkların çoğunda klinik semptomların büyük bir kısmı H_1 reseptör stimülasyonuna bağlıdır. H_4 reseptörler ile ilgili bilgiler ise çok yeni olup, özellikle immünolojik reaksiyonların kontrolündeki rolü henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Ancak son yayınlar H_4 reseptörlerin eozinofil, mast hücre ve nötrofil kemotaksisinde, insan $CD8^+$ T-lenfositlerinden inter-

lökin-16 salınımında rol aldığını düşündürmektedir. H_1 antihistaminikler antiinflamatuvar etkinliklerini reseptöre bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla gerçekleştirir. Reseptöre bağımlı mekanizmaların, özellikle NF- κ B aktivasyonu ile ICAM-1 ekspresyonunun inhibisyonu olduğu üzerinde durulmaktadır. H_1 antihistaminiklerin bazı etkilerini açıklamak üzere son zamanlarda geliştirilmiş yeni bir hipotez, moleküler düzeydeki reseptör dimerizasyonu ve tümü G-protein-bağlantılı-reseptör ailesine ait olan reseptörler arasındaki karşılıklı iletişimidir. Bu hipotez aynı zamanda, hastalıkların patogenezi ve tedavi yaklaşımlarına yeni ufuklar tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Histamin reseptörleri, İnflamasyon, Agonist, Karşıt agonist.

Histamine Receptors

This review concentrates on types and characteristics of histamine receptors, recent developments in molecular mechanisms by which antihistamines interact with histamine receptors and their reflections to the allergy and clinical practice. All histamine receptors

exist in G-protein-coupled-receptor group. Active and inactive conformations of histamine receptors exist in an equilibrium, agonists stimulate the active and inverse agonists the inactive one. To date, four types of

Yazışma Adresi: Dr. A. İNAL

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji-İmmünoloji Bilim Dalı, ADANA
e-posta: ainal@cu.edu.tr

histamine receptors are identified in humans: H_1 - H_4 . Among these four types, H_1 and H_4 are more related with allergy. Greater part of clinical symptoms are due to H_1 receptor stimulation in most of the allergic diseases. The knowledge about H_4 receptors are in their infancy and the role of this receptor in modulating immunologic reactions has not been defined yet. However, recent publications, have suggested it to be involved in eosinophil, mast cell and neutrophil chemotaxis, and promoting interleukin-16 release from human $CD8^+$ T-lymphocytes. Antihistamines exert their antiinflammatory effects by both receptor-dependent and receptor-independent mechanisms. It has be-

en emphasized that receptor-dependent mechanisms involve particularly the activation of NF- κ B and inhibition of ICAM-1 expression. A new hypothesis which has been recently developed to describe some effects of H_1 antihistamines is receptor dimerization at molecular level and cooperativity between receptors all which belong to the family of G-protein-coupled receptors. Additionally, this hypothesis brings new insight into the pathogenesis of diseases and therapeutic interventions.

Key Words: Histamine receptors, Inflammation, Agonist, Inverse agonist.

1911 yılındaki keşfinden beri, histaminin allerjik reaksiyonlarda ve hastalıklarda rol oynayan majör mediatör olduğu anlaşılmış olup, antihistaminikler bu hastalıkların tedavisinde halen önemli ajanlar olarak yerlerini korumaktadır^[1].

Antihistaminikler bugün dünyada en sık kullanılan ilaçlardır. Keşiflerinden beri, gerek etkileri gerekse de yan etkileri açısından bireyler arasında farklılıklar göstermeleri, antihistaminiklerin ilgi çekici bir özelliği olmuştur. İlk antihistaminik olan F929 bileşiği (timoksietildietilamin), 1937 yılında antikolinergik ilaçların etkileri araştırılırken tesadüfen keşfedilmiştir^[1]. Bu madde, guinea pig'leri histaminin letal dozlarından koruyabilmekte, trake ve bağırsak düz kaslarında histaminin kontraksiyon yapıcı etkisini bloke edebilmekte ve anafilaksinin bazı semptomlarını düzeltilemekteydi. 1940'lı yıllarda ise tıp, fenbenzamin (Antergan), pirilamin (Neo-Antergan), difenhidramin ve tripelemin gibi klinik olarak yararlı antihistaminiklerle tanışmıştır. İzleyen yıllarda, histaminin vazodilatasyon gibi bazı etkilerinin H_1 antihistaminikler tarafından kısmen bloke edilmesine rağmen, gastrik asit sekresyonu ve kardiyak atım ve kontraktile artışı gibi etkilerinin bloke edilemediği görülmüştür. 1970'li yıllarda bu histamin etkilerini bloke edebilen bir madde olarak keşfedilen "burimamid", bugün H_2 antihistaminikler olarak adlandırılan grubun ilk örneğini oluşturmuştur. 1980'li yıllarda H_3 reseptörler için spesifik olan agonist ve antagonistler bulunmuştur^[2]. Son yıllarda keşfedilen H_4 reseptörleri ise, allerjik ve immünolojik olay-

larda, rolü henüz tam olarak tanımlanamasa bile, çok önemli bir yer tuttuğu düşünülen reseptör grubudur.

Son yedi yıl içerisinde moleküler biyolojideki ilerlemeler sonucunda, özellikle histamin reseptörleri, antihistaminiklerin histamin reseptörleri ile etkileşmesindeki moleküler mekanizmalar ve antihistaminik biyolojisi ile ilgili bilgilerimizde önemli yenilikler olmuştur. Bu yazıda, histamin reseptörlerinin tipleri ve özellikleri, reseptör düzeyinde antihistaminik ile etkileşim mekanizmaları ve bunların allerjiye ve klinik uygulamalara yansımaları hakkında yeni bilgiler ışığında bir derleme yapılmıştır.

Bilindiği gibi histamin, serotonin (5-hidroksitriptamin), asetilkolin, epinefrin, norepinefrin ve dopamin gibi benzer yapıdaki moleküller amin hormon sistemi içinde yer alır. Hepsi de ortak olarak, biyolojik aktiviteleri için pozitif yüklü amin grubu içerir. Yapı benzerliklerinin yanı sıra, reseptörleri de birbiriyile yakın ilişkili olan G-protein-bağlantılı-reseptör [G-protein-coupled-receptor (GPCR)] ailesine aittir. Dolayısıyla, özel bir reseptörle etkileşime girmek üzere oluşturulmuş bir farmakolojik ajan, diğerleri tarafından da fark edilebilir. Zaten ilk antihistaminik ilaç olan timoksietildietilamin de, antikolinergik ilaçların etkileri araştırılırken tesadüfen bulunmuştur^[3].

Bugün bilindiği kadarıyla insanlarda dört tip histamin reseptörü vardır: H_1 - H_4 . Bu dört reseptör de farklı genler tarafından kodlanır. Tüm histamin reseptörleri GPCR grubunda yer

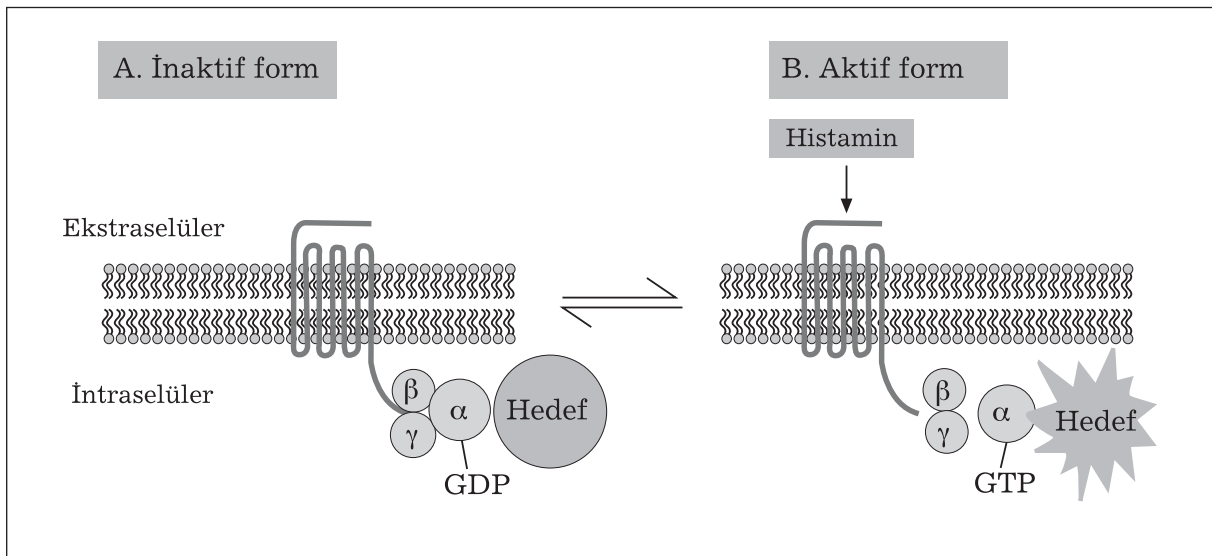
alır. Bu reseptör grubu, yapısal olarak membranı sarmalayan yedi heliksin oluşturduğu bir integral membran proteinleri ailesidir (Şekil 1). Reseptörün bağlanma spesifisitesi gösteren ve aktivasyonla yapısını değiştirebilen alıcı kısmı, bu zincirin ekstraselüler ucundadır. Zincirin intraselüler ucunda ise “ $\alpha\beta\gamma$ ”heterotrimerinin oluşturduğu bir sitosolik G-protein kompleksi bulunur.^[3,4]

HİSTAMİN H_1 RESEPTÖRLERİ

Histamin H_1 reseptörü üçüncü kromozomun kısa kolunda kodlanır ve allerjik yanıtta ki histamin etkilerinin çoğundan sorumludur. Bu reseptör, fosfolipaz C bağlantılı GPCR ailesinin bir üyesidir. Yani H_1 reseptörün stimülasyonu sonucunda, fosfolipaz C'nin katalize ettiği bir reaksiyon olan membran inositid fosfolipidlerinin hidrolizi gerçekleşir ve bunu inositol-1,4,5-trifosfat (IP3) oluşumu, protein C kinaz aktivasyonu ve kalsiyum mobilizasyonu ile intraselüler kalsiyum artışı şeklinde bir biyokimyasal olaylar zinciri takip eder; sonuçta da hücreyel yanıt oluşur. H_1 reseptör stimülasyonu ile oluşan başlıca yolak fosfolipaz C/IP3 yolağı olmasına karşın, başka birtakım yolakların da aktive edilebildiği bilinmektedir. Bunlardan bir diğeri, fosfolipaz D ve fosfolipaz A_2 yolağıdır.^[5] Ayrıca son zamanlarda, H_1

reseptörün, transkripsiyon nükleer faktör kapp B (NF- κ B)'yi de aktive edebildiği gösterilmiştir^[6,7]. Allerjik durumlarda, NF- κ B hem H_1 reseptör hem de sitokin ve adezyon moleküllerinin upregülasyonunda rol aldığından, bu hastalık grubunda H_1 reseptör bağlantılı NF- κ B yolağının fizyolojik bir önemi olduğu ileri sürülmektedir^[8].

Allerjik hastalıkların çoğunda klinik semptomların çoğu H_1 reseptör stimülasyonuna bağlıdır. H_1 antihistaminikler burunda akıntı, kaşıntı, hapşırık ve ödeme bağlı tıkanıklığı azaltır. Burun tıkanıklığının diğer önemli bir komponenti olan venöz dilatasyona ise etkinlikleri azdır. Gözde H_1 reseptör stimülasyonu allerjik konjunktivitinin semptomları olan akıntı, kızarıklık, kaşıntı ve kemozisten sorumludur. Hava yollarında H_1 reseptör stimülasyonu bronş düz kaslarının stimülasyonuna ve mukus üretiminin artmasına katkıda bulunur. Ancak hava yollarındaki bu etkilerden öncelikli olarak lökotrienler (LT'ler) sorumlu olup, H_1 antihistaminiklerin astım semptomlarını gidermedeki etkinliği azdır. Deride H_1 histamin reseptörleri, postkapiller ven endotel hücrelerinde kontraksiyon ile endürasyon oluşumuna, duyu sinir stimülasyonu ile de kaşıntıya yol açar.



Şekil 1. Histamin reseptörünün aktif ve inaktif formu. Tüm G-protein-bağlantılı-reseptörlerde olduğu gibi, aktivasyon, düşük enerji içerikli GDP'nin yüksek enerji içerikli GTP'ye dönüşümü sonucunda oluşur ve bunun ardından reseptörden α ve $\beta\gamma$ alt üniteleri ayrılarak bir biyokimyasal olaylar zincirini başlatır.

HİSTAMİN H₂ RESEPTÖRLERİ

Beşinci kromozomun uzun kolunda kodlanır ve cAMP düzeyini arttırarak hücre fonksiyonlarını kontrol eder^[9]. Başlıca H₂ antihistaminikler burimamid, simetidin ve ranitidindir. Özellikle simetidin ve ranitidin gastrointestinal sistemin peptik asit hastalıklarında, diğer bazı H₂ antihistaminikler de şizofreni gibi nöropsikiyatrik ve nörolojik bazı hastalıkların tedavisinde kullanılır. Selektif H₂ reseptör agonisti ise dimaprittir.

HİSTAMİN H₃ RESEPTÖRLERİ

Yirminci kromozomun kısa kolunda kodlanan bir GPCR'dir. Sadece beyinde bulunur ve primer olarak sinirlerde histamin için presinaptik reseptör olarak çalışır^[10]. Diğer bir deyişle, H₃ histamin reseptörünün, histaminerjik sinirlerden histamin sentez ve salınımını kontrol eden bir otoreseptör işlevi vardır^[11]. Bunun yanı sıra, noradrenalin, dopamin, serotonin ve asetilkolin gibi diğer amin nörotransmitterlerin sentez ve salınımında rol oynayan bir heteroreseptör olduğu da düşünülmektedir^[12]. Selektif H₃ reseptör agonisti R-(α)-metilhistamin, antagonistleri ise "thioperamide, clobenpropit, iodophenpropit ve iodoproxyfan"dır.

HİSTAMİN H₄ RESEPTÖRLERİ

Uzun yıllar boyunca H₃ reseptörlerinin heterojen bir grup reseptör olduğu düşünülmüş, ancak yapılan genetik çalışmalar sonucunda H₄ reseptör geni 18q11.2 kromozomu üzerinde bulunmuştur^[10]. H₁ ve H₂ reseptörün aksine, H₃ reseptöre ise çok benzer şekilde K_d değeri (ayırışma için denge sabiti) oldukça yüksektir (30-40 nmol/L). H₄ reseptörü yapısal olarak H₃ reseptöre çok benzer ve yine stimülasyonu sonucunda intraselüler cAMP düzeylerinde azalma ile hücre yanıtı başlatan bir GPCR'dir^[13]. Yapılan çalışmalarda, histamin H₄ reseptörünün sadece yapısal olarak değil, agonist ve antagonist bağlanmasında fonksiyonel olarak da H₃ reseptöre benzediği gösterilmiştir. Ancak her iki reseptör grubu arasında bu bağlanmanın afinitesi ve bağlanma gücü açısından farklılıklar vardır^[10,14].

Bir diğer çalışmada H₄ reseptörün difenhidramin, loratadin, ranitidin ve simetidin gibi klasik H₁ ve H₂ antihistaminikleri bağlamadığı bildirilmişken, diğer bazı çalışmalarda da H₄ reseptörün amitriptilin, klorpromazin, sip-

roheptadin ve mianserin gibi bazı psikoaktif bileşikleri bağlayabildiği rapor edilmiştir^[13,14].

H₁ ve H₂ antagonistler tedavi amaçlı olarak oldukça başarılı bir şekilde kullanılırken, beyin dışında eksprese edilen bir histamin reseptörünün tanımlanması çok heyecan verici bir gelişme olmuştur. Bugüne kadar H₄ reseptörü kemik iliği, timus, periferik kan monositleri ve granülositik lökositleri, dalak, karaciğer, akciğer ve kolonda gösterilmiştir^[10,13,14]. H₄ reseptör ile ilgili bilgiler çok yeni olup, özellikle immünolojik reaksiyonların kontrolündeki rolü henüz tam olarak tanımlanamamıştır^[15]. Ancak son yayınlar, eozinofil ve mast hücre kemotaksisinde, LTB₄ üretimini stimüle ederek nötrofil kemotaksisinde ve insan CD8⁺ T-lenfositlerinden interlökin (IL)-16 salınımında rol aldığı düşünmektedir^[16]. Dolayısıyla, H₄ histamin reseptörü, allerji ve astım açısından bakıldığında, immün fonksiyonu düzenlemek üzere terapötik bir hedef olarak da düşünülebilir.

Beşinci bir grup histamin reseptörü de, henüz belirgin olarak tanımlanmamış olan ve H_{1c} olarak simgelenen bir intraselüler reseptördür (Tablo 1). Klasik olarak histamin içerdiği düşünülmeyen hücrelerde düşük miktarlarda bulunan histamin, bu reseptörün varlığı hakkında bir yoruma neden olmuştur. Söz konusu hücrelerde histamin düzeyi, bazofillerdekinin sadece 1/100-1/1000 kadarı iken, sitosolik konsantrasyonu 100 μ mol/L bulunmuştur. Bu rakam, H₁ ve H₂ reseptörlerin histamin için olan K_d değerinden çok daha yüksektir; ayrıca H₃ ve H₄ reseptörlerin aktivasyonu için gereken konsantrasyonlardan da dört kat daha yüksektir^[15].

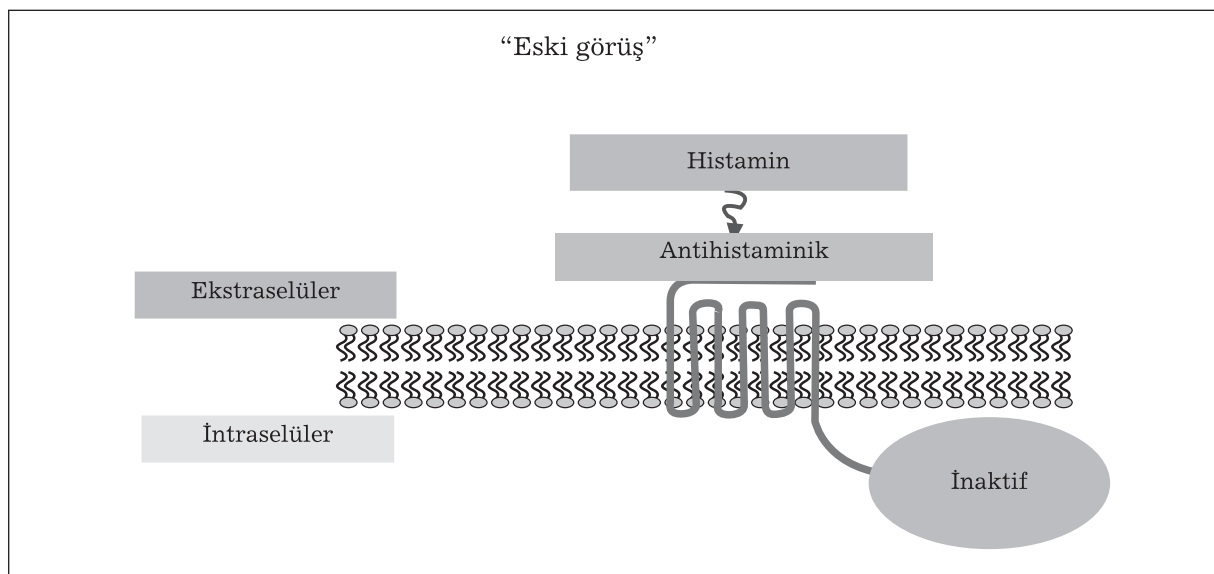
AGONİSTLER ve KARŞIT (INVERSE) AGONİSTLER

Eskiden kabul edilen görüşe göre; hücre membranında stimüle olmamış istirahat halindeki reseptör, tamamen sessiz ve kapalı durumda bulunur. Agonist ile etkileşme sonucunda reseptörde yapısal bir değişiklik gerçekleşir ve bu değişiklik reseptörü aktif yani açık duruma getirir (Şekil 2). H₁ antihistaminik gibi bir kompetitif antagonist ise, reseptöre bağlanır, ancak aktif duruma geçirmez. Dolayısıyla bir antagonistin etkinliği, agonist ile reseptör düzeyinde ne kadar iyi kompetisyona girmesine bağlıdır^[3].

Tablo 1. Histamin reseptör alt grupları^[15].

Reseptör tipi	Klonlama tarihi	K _d	Lokalizasyonu	Sekonder messenger
H ₁	1991	-10 µmol/L	Yaygın	Kalsiyum
H ₂	1991	-30 µmol/L	Yaygın	cAMP
H ₃	1999	-10 nmol/L	Beyin	cAMP/kalsiyum
H ₄	2000	20-40 nmol/L	Hematopoietik, bağırsaklar	Kalsiyum
H _{1C}	-	-	Hematopoietik	?

K_d: Ayrışma için denge sabiti.



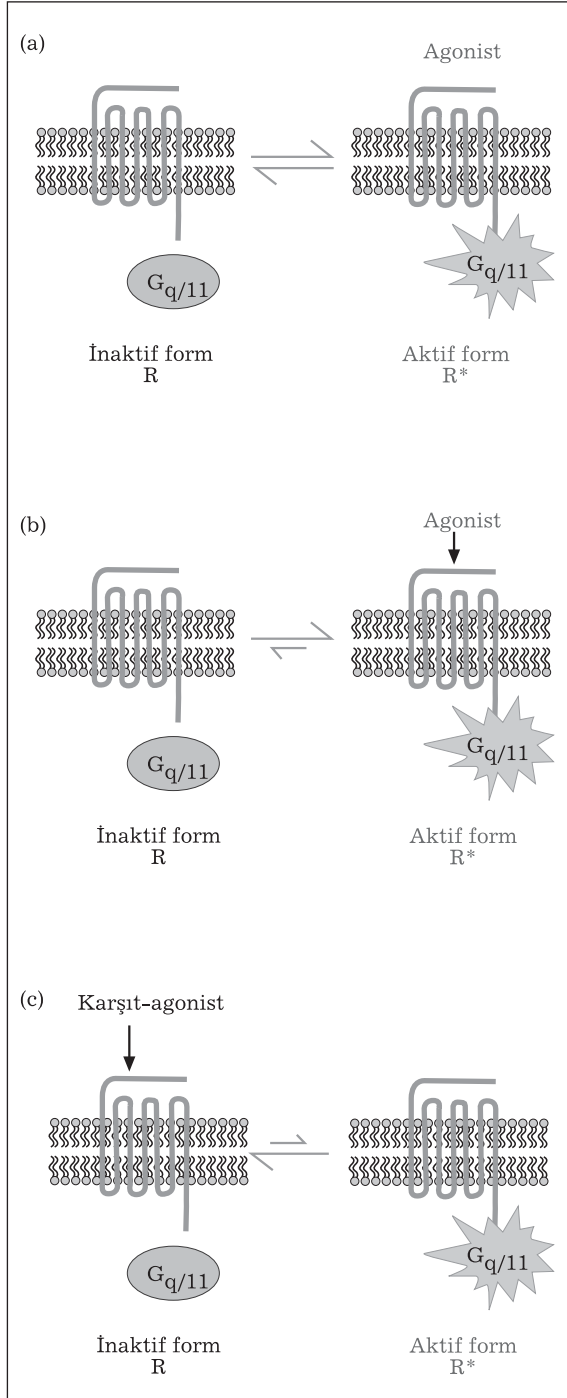
Şekil 2. "Eski görüş"e göre agonist reseptörün inaktif formuyla birleşir ve reseptörde yapısal değişiklikler oluşturup aktive olmasını sağlar. Antagonist ise, reseptörle birleşir, ancak onu stimüle etmez.

Ancak son yıllarda moleküler biyolojideki ilerlemeler ve özellikle rekombinant hücre sistemlerinde GPCR ekspresyonu ile ilgili yeni bilgiler, en azından histamin reseptörleri için bu senaryonun doğru olmadığını göstermiştir. Buna göre vücutta H₁ reseptörlerinin inaktif (R) ve aktif (R*) formları bir denge içerisinde bulunur (Şekil 3) ^[17,18]. Aynı sonuçlar H₃ ve H₄ reseptörleri için de rapor edilmiştir^[18].

Bu yeni görüşe göre, H₁ histamin reseptörleri, ortamda histamin bulunmasa da, hemen her zaman kısmen aktif durumda bulunur. İstirahatte reseptörün bu kısmi aktivite derecesi onun "yapısal aktivite"sini ifade eder. Histamin, agonist olarak tercihan aktif durumdaki reseptörlere bağlanır ve onları stabilize eder;

dolayısıyla aktif-inaktif reseptör dengesini aktif reseptör lehine çevirir. Dengenin aktif reseptör lehine kayma derecesi, agonistin parsiyel veya tam agonist olmasına bağlıdır^[18,19].

Reseptörlerdeki "yapısal aktivite" kavramı ile birlikte, antagonistlerin artık "karşı-agonistler" ve "nötral antagonistler" olarak yeniden tanımlanabileceği belirtilmektedir. Karşı-agonistler inaktif reseptörlere bağlanıp onları stabilize eder ve dengeyi inaktif reseptör lehine çevirir. Ayrıca, karşı-agonistler reseptörlerin yapısal aktivitesini de azaltır. Bugüne kadar test edilen tüm H₁ antihistaminikler karşı-agonisttir. Nötral antagonistler ise, histamin reseptörünün aktif ve inaktif şekline eşit derecede bağlanır; reseptörün yapısal aktivitesini



Şekil 3. Histamin H₁ reseptörünün bir denge içinde bulunan aktif ve inaktif formları. (a) İstirahatte inaktif form ve aktif form, birbirine izomerize olarak iki durum arasındaki dengeyi korur. (b) Öncelikle aktif forma (R*) afinitesi olan agonist, reseptörü bu formda stabilize eder ve dengeyi aktif form lehine kaydırır. (c) Öncelikle inaktif forma (R) afinitesi olan karşıt-agonist ise, reseptörü bu formda stabilize eder ve inaktif forma doğru dengeyi kaydırır.

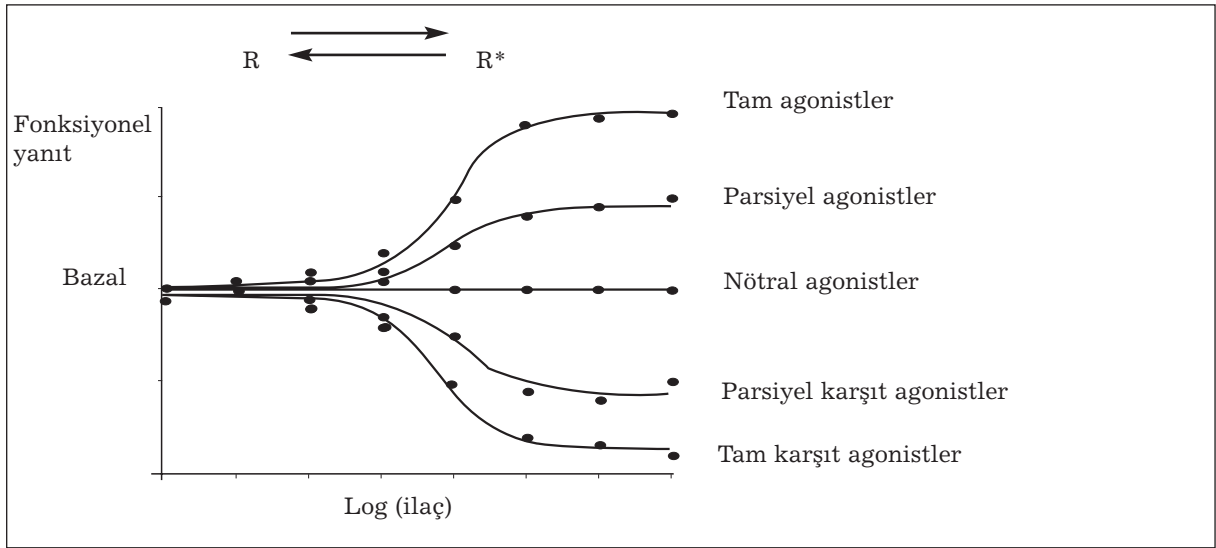
değiştirmez; ancak agonistin reseptöre bağlanması ile etkileşir. H₂ antihistaminik olan burimamid bir nötral antagonist örneğidir. Nötral antagonist olarak tanımlanan bir H₁ antihistaminik henüz yoktur (Şekil 4)^[3,17].

Bu bilgiler ışığında, bir antihistaminik en azından teorik olarak ya karşıt agonist ya da nötral antagonisttir. Dolayısıyla H₁ reseptör antagonisti terimi aslında yanlıştır. Sonuç olarak bu grup ilaçların H₁ antihistaminik olarak ifade edilmesi daha doğru olacaktır^[17].

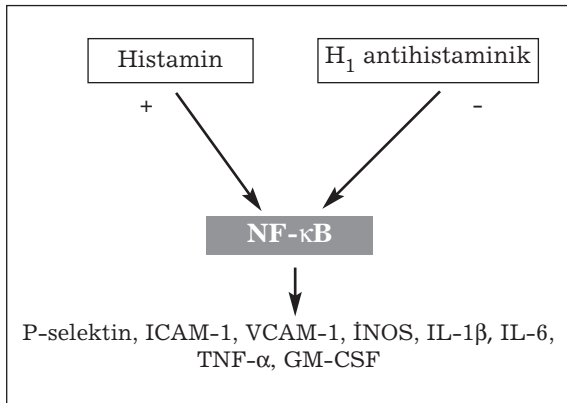
H₁ ANTİHİSTAMİNİKLER ve İNFLAMASYON

H₁ reseptör karşıt agonistlerinin antiinflamatuar aktivitelerini gösterdikleri önemli bir yer, transkripsiyon faktör yani NF-κB düzeyindedir. Bakker ve arkadaşları, SV40 hücrelerine insan histamin H₁ reseptörü klonladıklarında agonist-bağımsız bir NF-κB aktivasyonu oluştuğunu göstermişlerdir^[20]. Diğer çalışmalarda, setirizin, azelastin gibi antihistaminiklerin düşük dozlarının, NF-κB ekspresyonunu ve buna paralel olarak da sentezi NF-κB tarafından stimüle olan IL-1β, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF)-α ve GM-CSF oluşumunu inhibe ettikleri gösterilmiştir^[8,21]. Bu sonuçlara göre, birçok genin promoter/enhancer bölgelerine bağlanarak bazı proinflamatuar sitokinlerin ve ICAM-1 gibi adezyon proteinlerinin yapımını kontrol eden NF-κB'nin aktivasyonu, histamin tarafından stimüle edilmekte ve antihistaminikler tarafından ise inhibe edilmektedir (Şekil 5)^[22-25].

İnsan konjunktivasında yapılan allerjen provokasyon çalışmalarında, topikal H₁ antihistaminik olan levokabastinin ICAM-1 ekspresyonunu azalttığı, ancak nedokromil tarafından histamin salınımı inhibisyonunun ICAM-1 ekspresyonunu azaltmadığı gösterilmiştir^[26]. Bunun tek bir açıklaması olabilir: NF-κB-araçlı gen transkripsiyonunun stimülasyonu ile ilişkili olan histamin H₁ reseptörü önemli ölçüde yapısal aktivite göstermektedir. Yine Bakker ve arkadaşları yaptıkları transfeksiyon çalışmalarında, bu yapısal aktivitenin, setirizin, ebastin, epinastin, feksofenadin, loratadin ve mizolastin gibi H₁ antihistaminiklerin büyük bir çoğunluğu tarafından azaltıldığını rapor etmişlerdir^[7]. Bir başka çalışmada ot poleni veya ev tozu akarına duyarlı olan infantlarda 18 ay



Şekil 4. İnaktif ve aktif form H_1 reseptör kuramına göre, yeni sınıflandırmada agonistler (parsiyel ve tam), karşıt agonistler (parsiyel ve tam) ve nötral agonistler.



Şekil 5. H_1 reseptörlerde agonist ve karşıt-agonist olarak fonksiyon gören histamin ve H_1 antihistaminiklerin $NF-\kappa B$ aktivitesi üzerine olan farklı etkileri.

verilen setirizinin plaseboya kıyasla astım insidansını önemli derecede azalttığı gösterilmiş olup, bu da H_1 antihistaminik tedavisinin klinik olarak kayda değer bir etkinliği olabileceğini düşündürmektedir^[27]. Bununla birlikte, söz konusu etkinliğin antiinflamatuvar ilaçlar olan kortikosteroidlere kıyasla klinik olarak daha zayıf olduğu da akılda tutulmalıdır.

Antihistaminikler antiinflamatuvar etkinliklerini reseptöre-bağımlı ve reseptöre-bağımsız mekanizmalarla göstermektedir. Reseptöre-bağımlı mekanizmalar, histamin reseptörünün karşıt agonistler tarafından inaktif yapıda stabilizasyonunu sağlar. Yukarıda da

bahsedildiği gibi bu mekanizma, $NF-\kappa B$ -bağımlı sitokinlerin ve adezyon proteinlerinin yapımının inhibisyonu şeklinde gerçekleşir^[24]. Schroeder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, düşük dozlarda desloratadinin IL-4 ve IL-13 yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir^[28]. Bu durum, ancak Th2-like sitokinlerin yapımında rol alan GATA-3 gibi diğer bazı transkripsiyon faktörlerinin de histamin H_1 reseptörüyle aynı ilişki içinde olması ile açıklanabilir. Bunun anlamı şudur: Aynı ICAM-1 ekspresyonunun inhibisyonunda olduğu gibi, sitokin yapımının inhibisyonu H_1 reseptör aracılıklı bir olay olup, tüm H_1 antihistaminikler bu özellikleri gösterir^[29,30].

Reseptör-bağımsız mekanizmalar, genellikle daha yüksek ilaç konsantrasyonları gerektirir ve inflamatuvar hücrelerden histamin, eozinofil proteinleri gibi önceden hazır bulunan (preformed) mediatörlerin salınımına, eikozanoid oluşumu ve süperoksid (O_2^-) radikallerin yapımına yol açar. Shroeder ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bu hipotezi desteklemektedir; bu çalışmada düşük dozdaki desloratadinin bazofil histamini ve LTC_4 oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir^[28]. Bir başka çalışmada yine benzer şekilde setirizinin in vivo olarak deride allerjeye bağlı histamin, triptaz, prostaglandin (PG) D_2 ve eozinofilik katyonik protein salınımını inhibe ettiği rapor edilmiştir^[31].

Reseptörün “yapısal aktivitesi”nin derecesi değiştirilebilir mi?

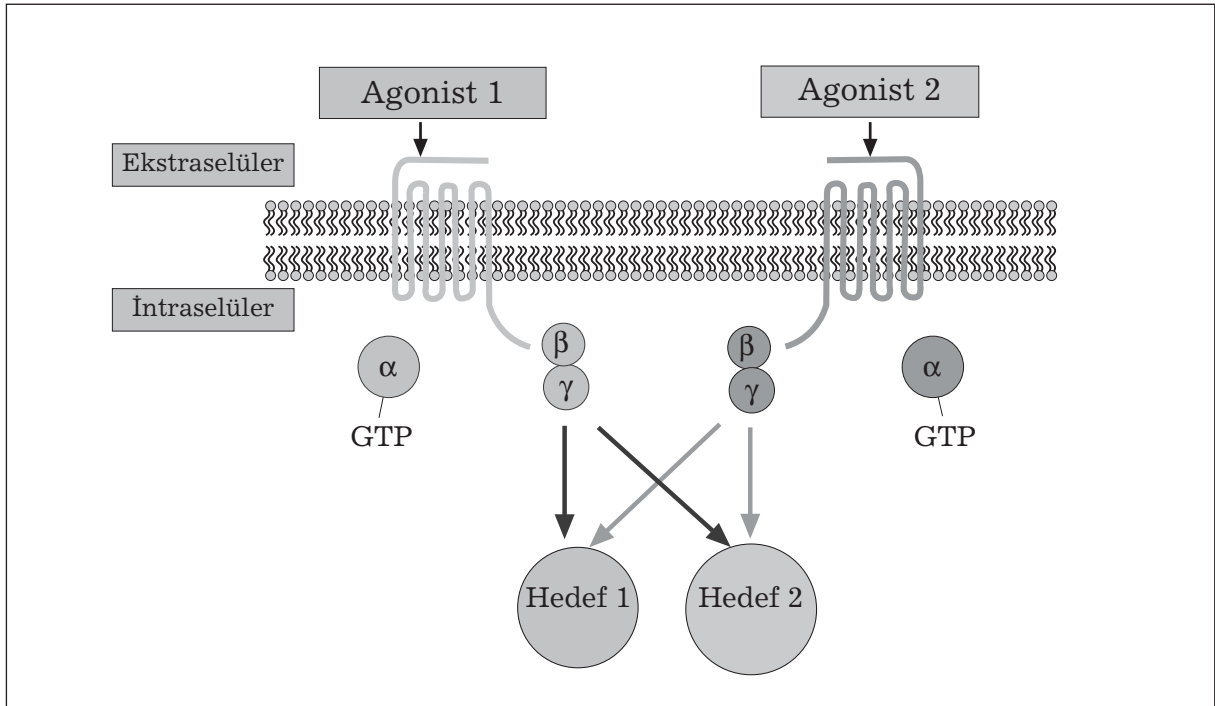
Bu konuda daha çok “reseptörün yapısal aktivitesinin derecesi genetik olarak veya araya giren hastalıkla ya da başka bir yolla değiştirilebilir mi?” sorusuna yanıt aranmaktadır.

İlk olarak reseptörün genetik olarak tayin edilmiş reseptör alt-grupları olması mümkün mü? H_1 reseptörün transkripsiyonu tek bir intron free eksondan yapıldığı için bu hipotez pek olası görünmemektedir. Ancak laboratuvar şartlarında yapısal aktivitesi arttırılmış H_1 reseptör mutantları yapılmış olup, bu mutantların doğal olarak gerçekleşip gerçekleşmeyeceği henüz bilinmemektedir^[3].

İkinci konu da, infeksiyonların GPCR aktivitesini etkileme olasılığıdır. Bugüne kadar herpesvirüs, poksvirüs ve retrovirüs ailelerinden 30 ayrı virüsün immün sistemde modülasyon yapabildiği gösterilmiştir. Bu virüsler, insan immünyetmezlik virüsü (HIV), sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu, herpesvirüs 6, 7 ve 8, molluskum kontagiyozum infeksiyonlarına neden olur. Yine de, virüs ve allerji arasın-

daki aşıkâr ilişkinin tamamen GPCR aktivitesinin değiştirilmesinden olduğunu ileri sürmek henüz oldukça güçtür^[32].

Üçüncü bir konu da, reseptör dimer ve oligomerlerinin oluşumudur (Şekil 6). GPCR dimerizasyonunun keşfi, reseptörler arasında yeni bir moleküler düzeyde karşılıklı iletişim olduğunu göstermiştir. H_1 antihistaminiklerin histaminden başka bradikinin, metakolin ve PAF’ın da neden olduğu “wheal ve flare” reaksiyonunu inhibe edebildiği gösterilmiştir^[33,34]. H_1 antihistaminiklerin bu yanıtı nasıl oluşturdukları henüz tam olarak bilinmemekle beraber ileri sürülen bir hipotez de, yukarıda sözü edilen moleküler düzeydeki reseptör dimerizasyonu ve tümü GPCR olan bu reseptörler arasındaki karşılıklı iletişimidir^[35]. Dolayısıyla H_1 reseptörlerin, bradikinin için B2 reseptörleri ile, metakolin için M3 reseptörleri ile ve PAF için PAF reseptörleri ile heterodimerizasyonu, H_1 antihistaminiklerin dört ayrı stimulusa bağlı etkileri inhibe edebilme yeteneğini açıklayabilir^[17]. Ancak bu konuda henüz kesin ve direkt bir deneysel kanıt yoktur.



Şekil 6. G-protein-bağlantılı-reseptör dimerizasyonu. Bu örnekte, her iki reseptörün $\beta\gamma$ alt ünitelerinin, birbirlerinin hedef enzimlerini stimüle edebilme yetenekleri, karşılıklı iletişim hipotezini doğrulamaktadır. Bu iletişim, şekilde görüldüğü gibi sadece stimülasyon sonucu değil, aynı zamanda yapısal aktivitenin ifadesinde ve karşıt-agoniste yanıtta da gerçekleşir.

Bir diğer çarpıcı nokta da, reseptör dimerizasyonunun fizyolojik ve patolojik değişikliklerden etkilenme olasılığıdır. Allerjik inflamasyon varlığında doku hiperreaktivitesinin ortaya çıkmasında, reseptör dimerizasyonundaki değişikliklerin rol oynadığı da ileri sürülmektedir^[3]. Moleküler biyolojide devam eden yenilik ve ilerlemelerin katkısıyla bu konuda yapılacak olan çalışmalar hem hastalıkların patogenezine hem de tedavi yaklaşımlarına yeni ışıklar tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bachert C. Histamine--a major role in allergy? *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 6):15-9.
2. Estelle F, Simons R, Simons JK. Antihistamines. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF ve ark (eds). *Allergy: Principles and Practice*. 4th ed. Mosby-Year Book, 1993:836-92.
3. Church MK. Histamine receptors, inverse agonism, and allergy. *J World Allergy Org* 2004;16:112-6.
4. Leurs R, Watanabe T, Timmerman H. Histamine receptors are finally "coming out". *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:337-9.
5. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H ve ark. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1997;49:253-78.
6. Hu Q, Deshpande S, Irani K, Ziegelstein RC. Ca²⁺ oscillation frequency regulates agonist-stimulated NF-κB transcriptional activity. *J Biol Chem* 1999;274:33995-8.
7. Bakker RA, Schoonus S, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H₁-receptor activation of NF-κB: Roles for Gβγ and Gα_{q/11}- subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol* 2001;60:1133-42.
8. Arnold R, Rihoux J, König W. Cetirizine counter regulates interleukin-8 release from human epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1681-91.
9. Del Valle J, Gantz I. Novel insights into histamine H₂ receptor biology. *Am J Physiol* 1997;273:987-96.
10. Oda T, Morikawa N, Saito Y, Masuho Y, Matsumoto S. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem* 2000;275:36781-6.
11. Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Pollard H, Ruat M. Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol Rev* 1991;71:1-51.
12. Schlicker E, Malinowska B, Kathmann M, Gothert M. Modulation of neurotransmitter release via histamine H₃ heteroreceptors. *Fundam Clin Pharmacol* 1994;8:128-37.
13. Nguyen T, Shapiro DA, George SR ve ark. Discovery of a novel member of the histamine receptor (H₄) expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol* 2001;59:427-33.
14. Liu C, Ma X, Jiang X ve ark. Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor (H₄) expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol* 2001;59:420-6.
15. MacGlashan DJ. Histamine: A mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:53-9.
16. Takeshita K, Sakai K, Bacon KB, Gantner F. Critical role of histamine H₄ receptor in leukotriene B₄ production and mast cell-dependent neutrophil recruitment induced by zymosan in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:1072-8.
17. Leurs R, Church MK, Tagliabatella M. H₁-antihistamines: Inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:489-98.
18. Bakker RA, Timmerman H, Leurs R. Histamine receptors: Specific ligands, receptor biochemistry, and signal transduction. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:27-64.
19. Bakker RA, Wieland K, Timmerman H, Leurs R. Constitutive activity of the histamine H₁-receptor reveals Inverse agonism of histamine H₁-receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2000;387:R5-R7.
20. Bakker RA, Schoonus S, Smit M, Timmerman H, Leurs R. Constitutive activation of NK-κB by the histamine H-1 receptor is mediated via Gβγ subunits. *Proceedings of the International Sendai Histamine Symposium 2000*.
21. Rihoux JP, Michel L, Arnold R, König W. Hypothetical mechanisms of action of an H₁-antihistamine in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:380-3.
22. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Varese P, Del Giacco GS, Canonica GW. Terfenadine exerts anti-allergic activity reducing ICAM-1 expression on nasal epithelial cells in patients with pollen allergy. *Clin Exp Allergy* 1995;25:871-8.
23. Vignola AM, Crampette L, Mondain M ve ark. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxylopratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. *Allergy* 1995;50:200-3.
24. Church MK. H-1 antihistamines and inflammation. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1341-3.

25. Ciprandi G, Tosca MA, Cosentino C, Riccio AM, Passalacqua G, Canonica GW. Effects of fexofenadine and other antihistamines on components of the allergic response: Adhesion molecules. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:78-82.
26. Ahluwalia P, Anderson DF, Wilson SJ, McGill JI, Church MK. Nedocromil sodium and levocabastine reduce the symptoms of conjunctival allergen challenge by different mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:449-54.
27. ETAC Study Group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: First results of ETAC. Early treatment of the atopic child. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:116-24.
28. Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM, Kreutner W. Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1369-77.
29. Ciprandi G, Catrullo A, Cerqueti P ve ark. Loratadine reduces the expression of ICAM-1. *Allergy* 1998;53:545-6.
30. Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A ve ark. Azelastine eye drops reduce and prevent allergic conjunctival reaction and exert anti-allergic activity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:182-91.
31. Nielsen PN, Skov PS, Poulsen LK, Schmelz M, Petersen LJ. Cetirizine inhibits skin reactions but not mediator release in immediate and developing late phase allergic cutaneous reactions. A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1378-84.
32. Peebles RS. Viral infections, atopy, and asthma: Is there a causal relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:15-18.
33. Petersen J, Skov PS. Methacholine induces wheal-and-flare reactions in human skin but does not release histamine in vivo as assessed by the skin microdialysis technique. *Allergy* 1995;50:976-80.
34. Petersen LJ, Church MK, Skov PS. Platelet-activating factor induces histamine release from human skin mast cells in vivo, which is reduced by local nerve blockade. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:640-7.
35. Abdalla S, Zaki E, Lothar H, Quittner U. Involvement of the amino terminus of the B₂ receptor in agonist-induced receptor dimerization. *J Biol Chem* 1999;274:26079-84.