

Neuromodulación e histamina: regulación de la liberación de neurotransmisores por receptores H₃

Guillermo Aquino-Miranda,^{1,2} José-Antonio Arias-Montaña¹

Actualización por temas

SUMMARY

Histamine regulates at the pre- and post-synaptic levels several functions of the mammalian Nervous System, in which three (H₁, H₂, and H₃) out of the four G protein-coupled histamine receptors cloned so far are widely distributed. The histamine H₃ receptor (H₃R) was first identified as an auto-receptor controlling histamine synthesis and release, but several lines of evidence have shown the H₃R to regulate as a hetero-receptor the release of a number of neuroactive substances, namely acetylcholine, 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin), noradrenaline, dopamine, glutamate, γ -aminobutyric acid (GABA) and the neuropeptides substance P and calcitonin gene-related peptide (CGRP). H₃R-mediated regulation of the release of these neurotransmitters and neuromodulators, both in normal and pathological conditions, suggest that drugs acting at the receptor may have therapeutic use in a number of diseases such as sleep disorders, ischemia-induced cardiac arrhythmias, migraine, obesity, Alzheimer's disease and schizophrenia.

Key words: Histamine, H₃ receptor, neuromodulation, hetero-receptors, synaptic transmission, signaling.

RESUMEN

La histamina regula a nivel pre y postsináptico diversas funciones del Sistema Nervioso de los mamíferos, el cual expresa de manera abundante tres (H₁, H₂ y H₃) de los cuatro receptores a histamina acoplados a proteínas G descritos a la fecha (H₁-H₄). El receptor a histamina H₃ (H₃R) se identificó inicialmente como el autorreceptor responsable del control de la liberación y la síntesis de la histamina. Posteriormente se estableció que este receptor se encuentra también en las terminales axónicas de otras neuronas del Sistema Nervioso Central y periférico, donde regula como heterorreceptor la liberación de varios transmisores. En este trabajo se revisan los efectos de la activación del H₃R en la liberación de histamina, acetilcolina, 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonin), noradrenalina, dopamina, glutamato, ácido γ -aminobutírico (GABA) y los neuropeptidos sustancia P y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP). La regulación por el receptor H₃ de la liberación de estos neurotransmisores y neuromoduladores, tanto en condiciones normales como patológicas, sugiere que los fármacos que actúen sobre dicho receptor pueden tener uso terapéutico en alteraciones diversas como los trastornos del sueño, las arritmias cardíacas causadas por isquemia, la migraña, la obesidad, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

Palabras clave: Histamina, receptor H₃, neuromodulación, hetero-receptores, transmisión sináptica, señalización.

INTRODUCCIÓN

La histamina modula numerosas respuestas funcionales en los mamíferos,¹ y su estudio se remonta al año 1910 cuando Dale y Laidlaw² extrajeron un compuesto del cornezuelo de centeno que inducía contracción del músculo liso intestinal y vasodilatación, acciones a las que se agregaron el inotropismo positivo, la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y el estado de choque. Esta última observación permitió identificar a la histamina como un modulador de

la respuesta alérgica inmediata. En 1924, Popielski mostró que la histamina inducía secreción ácida en el estómago del perro, y ese mismo año Lewis describió la respuesta a la histamina que lleva su nombre caracterizada por tres eventos: eritema central, edema y eritema periférico.³ En 1927, Best et al. aislaron la histamina del hígado y del pulmón, mostrando que era un constituyente natural de estos tejidos y derivando su nombre de *histos*, tejido.^{1,3}

A partir de 1937 se sintetizaron fármacos que bloqueaban los efectos de la histamina en la contracción del músculo liso y

¹ Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Cinvestav-IPN.

² Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, IPN.

Correspondencia: Dr. José-Antonio Arias-Montaña. Departamento de Neurociencias Cinvestav. Apartado postal 14-740, 07000, México, DF. México. Tel. (+5255) 5747-3964. Fax: (+5255) 5747-3754. E-mail: jaarias@fisioc.cinvestav.mx

Recibido: 4 de marzo de 2012. Aceptado: 23 de abril de 2012.

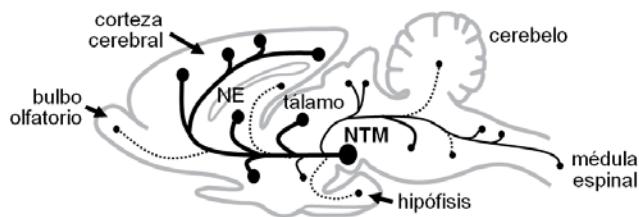


Figura 1. Inervación histaminérgica del sistema nervioso central de los mamíferos. Se esquematiza el Sistema Nervioso Central de la rata. NTM, núcleo tuberomamilar del hipotálamo.

en la anafilaxia, como la mepiramina y la difenhidramina,³ y la acción sedante de estos antihistamínicos llevó a inferir que la histamina ejercía también efectos en el Sistema Nervioso Central (SNC).^{1,3} La generación de anticuerpos contra la histamina y la enzima responsable de su síntesis, la descarboxilasa de L-histidina, permitió determinar la presencia de neuronas histaminérgicas en el SNC y la distribución de sus axones.^{4,5} Estas neuronas se localizan exclusivamente en el núcleo tubero-mamilar del hipotálamo y envían sus axones al cerebro, el cerebelo y la medula espinal (figura 1), permitiendo la participación de la histamina en la regulación de diversas funciones como el ciclo vigilia-sueño, la actividad locomotora, funciones autónomas y vestibulares, la ingestión de agua y alimentos, la nocicepción, la memoria y el aprendizaje.⁶

Las acciones de la histamina en el Sistema Nervioso de los mamíferos se deben principalmente a su interacción con receptores acoplados a proteínas G. A la fecha se han clonado cuatro de estos receptores y tres de ellos (H_1 , H_2 y H_3) se expresan de manera abundante en el SNC.^{6,7}

El receptor a histamina H_3 (H_3 R) fue identificado farmacológicamente por Arrang et al. en 1983 como un auto-receptor capaz de modular la liberación de histamina en rebanadas de la corteza cerebral de la rata.⁸ El SNC contiene a la gran mayoría de los H_3 Rs, pero estos receptores se encuentran también en los axones de las neuronas de los sistemas simpático y parasimpático.^{7,9,10} En el SNC, el H_3 R se expresa en alta densidad en la corteza cerebral, los ganglios basales (neoestriado, globo pálido y sustancia negra reticulada: SNR), la corteza entorrinal, el núcleo *accumbens* y el complejo amigdaloide.¹¹ La comparación con la expresión del RNAm correspondiente indica que la mayoría de los H_3 Rs se encuentra en terminales nerviosas, pero en el neoestriado, la corteza cerebral y el hipocampo el receptor se expresa también en los cuerpos neuronales y sus dendritas (figura 2).

En este trabajo se revisa la participación del H_3 R en la regulación de la transmisión sináptica química mediante la modulación a nivel presináptico de la liberación de neurotransmisores, específicamente de la propia histamina, la acetilcolina, la noradrenalina, la 5-hidroxíptamina (5-HT, serotonina), la dopamina, el glutamato, el ácido γ -aminobutírico (GABA) y los neuropéptidos sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (cuadro 1).

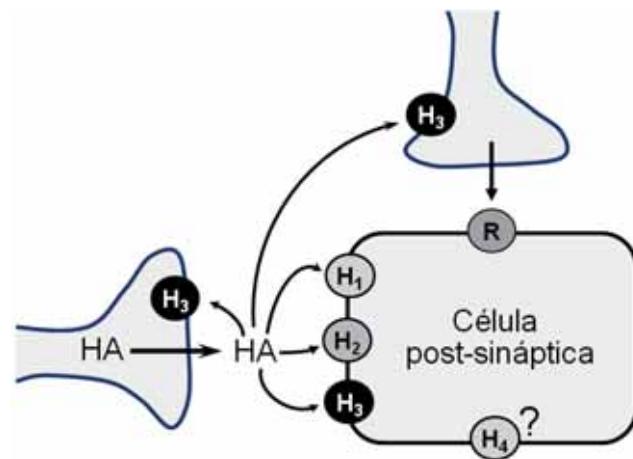


Figura 2. Localización celular de los receptores a histamina H_1 - H_4 en el sistema nervioso central. HA, histamina; H_1 , receptor H_1 ; H_2 , receptor H_2 ; H_3 , receptor H_3 ; H_4 , receptor H_4 .

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL H_3 R

El cDNA del H_3 R humano fue clonado en 1999, cuando se mostró que codificaba una proteína de 445 aminoácidos (figura 3).¹² El gen se encuentra en el cromosoma 20 en la posición 20q13.33 y se ha sugerido que la región codificadora consiste de tres exones y dos intrones.¹³ En el cerebro de los roedores y el humano el procesamiento alternativo en los sitios de unión exón-intrón genera al menos 20 isoformas del H_3 R, si bien algunas de estas isoformas carecen de las regiones necesarias para la unión del agonista y la activación del receptor.^{13,14}

Señalización intracelular

La activación del H_3 R desencadena diversas vías de señalización intracelular que se ilustran en la figura 4.

Inhibición de la formación de AMPc. Mediante su acoplamiento a proteínas $G_{\alpha_{i/o}}$ los H_3 Rs inhiben la actividad de las

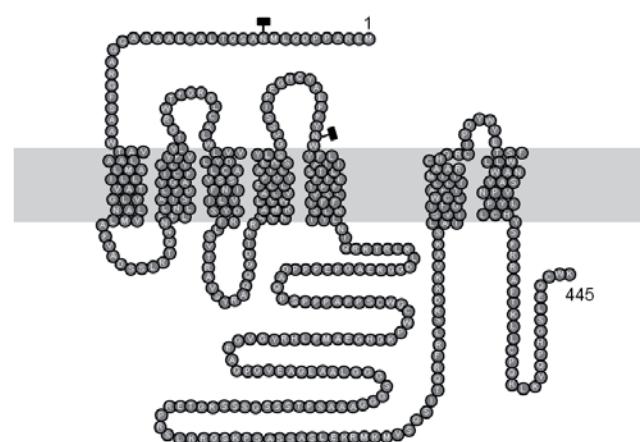


Figura 3. Estructura molecular del receptor a histamina H_3 humano de 445 aminoácidos.

Cuadro 1. Resumen de los efectos de los receptores a histamina H_3 en la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores

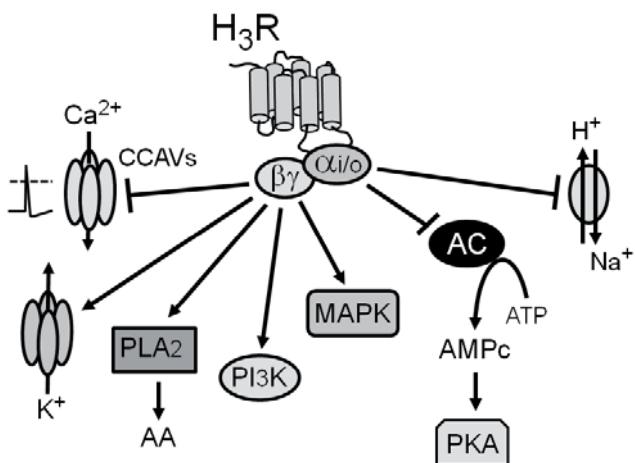


Figura 4. Vías de señalización intracelular del receptor a histamina H_3 (H_3R). ↓, Activación; ⊥, inhibición; AA, ácido araquidónico; AC, adenilil ciclasa; AMPc, AMP cíclico; MAPK, cinasas activadas por mitógenos; PI3K, 3-cinasa de fosfatidil-inositol; PKA, cinasa A de proteínas; PLA2, fosfolipasa A2; CCAVs, canales de Ca^{2+} activados por voltaje.

adenilil ciclasas, efecto sensible a la acción de la toxina de *Bordetella pertussis* (PTX), con la consecuente inhibición de la formación de AMPc y por tanto de la actividad de la cinasa A de proteínas (PKA).¹³

Modulación de canales de Ca^{2+} activados por voltaje. La activación de los H_3Rs reduce la entrada de Ca^{2+} inducida por despolarización,¹⁵⁻¹⁷ efecto que muy probablemente involucra una acción directa de los dímeros $G_{\beta\gamma}$ de las proteínas $G_{a_{i/o}}$ en los canales de Ca^{2+} activados por voltaje tipos N y P/Q.¹⁸

Activación de cinasas de proteína activadas por mitógenos (MAPKs, mitogen-activated protein kinases). Los dímeros $G_{\beta\gamma}$ liberados por la activación de las proteínas $G_{a_{i/o}}$ estimulan a las MAPKs,¹⁹ efecto que ha sido mostrado para los H_3Rs en diversas preparaciones celulares.²⁰⁻²²

Otras acciones. La activación del H_3R inhibe la actividad del intercambiador Na^+/H^+ (NHX),¹⁶ estimula la actividad de la cinasa Akt²⁰⁻²² y activa canales de K^+ rectificadores entrantes modulados por proteínas G (GIRKs).²³

Actividad constitutiva

Tanto los H_3Rs expresados en líneas celulares como los receptores nativos muestran actividad espontánea o constitutiva, debida a una secuencia de 12 aminoácidos localizada en el extremo carboxilo de la tercera asa intracelular.²⁴ En el SNC la actividad constitutiva de los autorreceptores H_3 ejerce un control tónico inhibitorio sobre la síntesis y la liberación de la histamina y sobre la actividad eléctrica de las neuronas histaminérgicas.^{6,25}

Farmacología

El H_3R tiene alta afinidad por la histamina [K_i (constante de inhibición) 10 nM], similar a la reportada para el receptor H_4 (K_i 15 nM), pero diferente de los receptores H_1 (K_i 1,260 nM)

o H_2 (K_i 1,995 nM).^{26,27} Se han sintetizado un número importante de ligandos del H_3R . Los agonistas incluyen a la N^a -metilhistamina (NAMH), la (R)- α -metilhistamina (RAMH), el imetit, el immepip, la immetridina y el metimepip. Los antagonistas clásicos del H_3R son los compuestos imidazólicos tioperamida y el clobenpropit. Otros antagonistas imidazólicos son el cipralisant y el SCH-79687. Los compuestos imidazólicos actúan sobre el citocromo P450, un efecto indeseable que ha motivado la síntesis de antagonistas no imidazólicos como el A-317920, el A-331440, el ABT-239 y el JNJ-5207852.⁷ La mayoría de los antagonistas del H_3R son también agonistas inversos y reducen los efectos del receptor cuando éste tiene actividad constitutiva.

Existen variaciones en la afinidad por agonistas y antagonistas que sugieren diferencias interespecie del H_3R , particularmente entre el humano y la rata, debidas principalmente a dos aminoácidos localizados en el tercer dominio transmembranal del receptor (alanina¹¹⁹ y valina¹²² en la rata, treonina¹¹⁹ y alanina¹²² en el humano).^{7,28}

MODULACIÓN POR H_3Rs DE LA LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISORES

Modulación de la liberación de histamina

En 1983 Arrang et al. mostraron que en rebanadas de la corteza cerebral de la rata la liberación de [3H]-histamina inducida por despolarización y dependiente de Ca^{2+} era inhibida por histamina exógena, un efecto mimetizado por la NAMH e inhibido por la impromidina y la burimamida, con potencias diferentes de las reportadas para el bloqueo de los receptores H_2 .⁸ Con base en lo anterior, se propuso que este efecto se debía a un nuevo subtipo de receptor al que se denominó H_3 . Posteriormente, se mostró que este receptor modulaba también la síntesis de la histamina.²⁹

La autoinhibición de la liberación de [3H]-histamina inducida por alto K^+ se observó también en rebanadas del neoestriado, el hipocampo, el hipotálamo y en terminales nerviosas aisladas (sinaptosomas) de la corteza cerebral de la rata.³⁰ El efecto autorregulador ha sido también observado *in vivo* mediante estudios de microdialisis. Así, la activación del H_3R reduce la liberación de histamina en el hipotálamo³¹ y en la corteza cerebral de la rata,³² mientras que el antagonista tioperamida aumenta los niveles de la amina en el hipotálamo, el núcleo *basalis magnocellularis* y la corteza cerebral.³³

Modulación de la liberación de acetilcolina (ACh)

La modulación por H_3Rs de la transmisión colinérgica fue mostrada por primera vez en el Sistema Nervioso periférico, al observarse que la histamina y la NMHA inhibían la contracción del íleo del cobayo inducida por estimulación eléctrica, sin afec-

tar la contracción inducida por ACh exógena.³⁴ En las neuronas submucosas intestinales, los potenciales postsinápticos excitadores generados por estimulación eléctrica de las fibras interganglionares fueron abolidos por la histamina y la NMHA,³⁵ y en la preparación de músculo liso longitudinal/plexo mientérico la liberación de [³H]-ACh inducida por estimulación eléctrica es inhibida por la histamina y la RAMH, donde el efecto de la primera es bloqueado por la tioperamida.⁹

En el SNC, experimentos *in vitro* mostraron que la activación del H₃R inhibía la liberación de [³H]-ACh inducida por K⁺ en rebanadas de la corteza entorrial de la rata.³⁶ Sin embargo, en sinaptosomas de la misma región³⁶ y en rebanadas del hipocampo,³⁷ la liberación de [³H]-ACh no fue afectada por la activación del H₃R, cuestionando la presencia del receptor en las terminales nerviosas colinérgicas.

Estudios *in vivo* con microdiálisis han mostrado que la activación del H₃R inhibe la liberación de ACh en la corteza fronto-parietal,³⁸ el hipocampo,³⁹ el núcleo *accumbens* o estriado ventral⁴⁰ y la amígdala basolateral⁴¹ de la rata. A semejanza de los estudios en rebanadas y sinaptosomas, los estudios *in vivo* indican que, más que una acción directa sobre receptores localizados en las terminales colinérgicas, la modulación por H₃Rs de la liberación de ACh en el SNC involucra efectos trans-sinápticos.³⁸ Por ejemplo, en el núcleo *accumbens* tanto la histamina como los agonistas y antagonistas del H₃R aumentan la liberación de ACh,⁴⁰ sugiriendo la presencia de H₃Rs que inhiben la liberación de GABA⁴² o de dopamina⁴³ (ver abajo), lo que resultaría en un aumento en la liberación de ACh.

Modulación de la liberación de noradrenalina

Existen evidencias de la regulación por H₃Rs de la liberación de noradrenalina tanto en el SNC como en el Sistema Nervioso periférico.

Se han identificado H3Rs funcionales en las terminales adrenérgicas de la arteria mesentérica⁴⁴ y del corazón del cobayo,⁴⁵ del perro⁴⁶ y del humano,⁴⁷ cuya activación reduce la liberación de noradrenalina. Este efecto es sensible a la toxina de *B. Pertussis*, indicando la acción de proteínas G_{αi/o} que inhiben canales de Ca²⁺ tipo N y la vía AMPc/PKA.^{10,48} En terminales simpáticas cardíacas, la estimulación del H₃R conduce a la transactivación de receptores a prostanoïdes, que contribuyen a la inhibición de la liberación del neurotransmisor.²¹

La activación del H₃R inhibe también la liberación de noradrenalina en modelos animales de isquemia cardiaca aguda y prolongada. En la isquemia prolongada la liberación es independiente de Ca²⁺ y se debe a la inversión de la dirección del transportador de noradrenalina (NET).^{49,50} En esta condición, el efecto de los H₃Rs probablemente involucra acciones sobre el intercambiador Na⁺/H⁺^{51,52} y canales de Na⁺ activados por voltaje.⁵³

En el SNC, la activación del H₃R disminuye la liberación de [³H]-noradrenalina inducida por estimulación eléctrica o química en la corteza cerebral,^{54,55} la médula espinal,⁵⁶ el cerebelo, el hipocampo, el hipotálamo⁵⁷ y el bulbo olfatorio⁵⁸ de los roedores, y la corteza cerebral del humano,⁵⁹ mediante proteínas G_{αi/o} que reducen la disponibilidad de Ca²⁺ en las terminales nerviosas.⁶⁰ La inhibición por los H₃Rs de la liberación de noradrenalina ha sido también observada *in vivo* en el hipocampo y en la corteza cerebral de la rata.^{61,62}

Modulación de la liberación de 5-hidroxitriptamina (5-HT)

La información disponible se refiere sólo a estudios *in vitro*. En rebanadas y sinaptosomas de la corteza cerebral de la rata la activación del H₃R inhibe la liberación de [³H]-5-HT evocada por estimulación eléctrica o química, sensible a la tetrodotoxina y dependiente de Ca²⁺.^{63,64} En rebanadas cerebrales y utilizando voltametría cíclica rápida, se mostró que la activación de H₃Rs inhibe la liberación de 5-HT inducida por estimulación eléctrica en la SNr de la rata. Este efecto no fue modificado por antagonistas de los receptores a GABA o glutamato, lo que indica una acción directa en las terminales serotoninérgicas.⁶⁵ En contraste, en rebanadas del bulbo olfatorio de la rata, la activación del H₃R no modificó la liberación de [³H]-5-HT inducida por alto K⁺.⁵⁸

Las células enterocromafines del sistema digestivo producen y almacenan grandes cantidades de 5-HT y en estas células la activación de H₃Rs inhibe también la liberación de 5-HT.^{66,67}

Modulación de la liberación de dopamina

En rebanadas del neoestriado del ratón y de la SNr de la rata la liberación de [³H]-dopamina inducida por estimulación eléctrica o química es inhibida por la activación de H₃Rs,^{42,43} lo que sugiere la presencia del receptor en las terminales y dendritas de las neuronas dopaminérgicas nigro-estriatales. Sin embargo, la activación del H₃R no modificó la liberación de [³H]-dopamina evocada por despolarización en rebanadas o sinaptosomas del neoestriado de la rata y del conejo (referencias^{43,68} y resultados no publicados de nuestro laboratorio), lo que indica diferencias entre especies y regiones cerebrales.

Estudios de microdiálisis *in vivo* han mostrado que la administración de antagonistas del H₃R aumenta los niveles extracelulares de dopamina en la corteza prefrontal, pero no en el neoestriado de la rata.^{62,69,70} En el núcleo *accumbens*, la administración sistémica o local de antagonistas del H₃R aumenta la liberación de dopamina inducida por metaanfetamina. Sin embargo, el efecto de la perfusión local de los antagonistas fue menor al originado por la administración sistémica,⁷¹ lo que cuestiona la presencia de H₃Rs en las terminales de las neuronas del área tegmental ventral, principal fuente de inervación dopaminérgica al núcleo *accumbens*.⁷²

Modulación de la liberación de glutamato

Por medio de técnicas electrofisiológicas, Brown y Reymann mostraron que la activación de H_3 Rs presinápticos inhibe la transmisión glutamatérgica del giro dentado del hipocampo de la rata al reducir la entrada de Ca^{2+} a las terminales nerviosas.^{73,74} Estudios electrofisiológicos y bioquímicos indican que el H_3 R inhibe también la transmisión glutamatérgica en el neoestriado,⁷⁵ la amígdala basolateral,⁷⁶ el tálamo⁷⁷ y el globo pálido de la rata,⁷⁸ y en sinaptosomas del neoestriado y del tálamo de esta especie la activación del H_3 R reduce la liberación de glutamato y el aumento en la concentración de Ca^{2+} inducidos por despolarización.^{17,77}

Modulación de la liberación de GABA

En rebanadas de la SNr y del neoestriado de la rata, la liberación de [3H]-GABA inducida por K^+ es potenciada por la activación de receptores presinápticos a dopamina de la familia D₁, y este efecto es inhibido de manera selectiva por H_3 Rs que actúan sobre canales de Ca^{2+} tipo P/Q.^{42,79,80}

El efecto inhibidor de los H_3 Rs en la liberación de GABA ha sido observado *in vivo* en el núcleo vestibular medial de la rata,⁸¹ así como en neuronas corticales de la rata en cultivo primario⁸² y neuronas disociadas del núcleo ventromedial del hipotálamo de la rata.⁸³ En contraste, la activación de los H_3 Rs no tiene efecto sobre la liberación de [3H]-GABA evocada por K^+ en rebanadas y sinaptosomas del tálamo, el globo pálido y el bulbo olfatorio de la rata,^{58,77,78} lo que indica que no todas las neuronas GABAérgicas expresan H_3 Rs presinápticos.

Modulación de la liberación de neuropéptidos

Los experimentos de Ichinose et al.⁸⁴ y de Taylor et al.⁸⁵ indicaron que en el músculo liso bronquial e intestinal la histamina inhibía la constrictión no adrenérgica/no colinérgica y que este efecto podía estar mediado por H_3 Rs que redujeran la liberación de neuropéptidos, en particular de la sustancia P, en las terminales nerviosas sensoriales. En acuerdo con lo anterior, la activación de los H_3 Rs reduce la liberación de la sustancia P inducida con estimulación eléctrica antidiáfrica del nervio ciático en la almohadilla de la pata trasera de la rata⁸⁶ o por capsaicina en el pulmón del conejo.⁸⁷

En la arteria mesentérica de la rata, la activación del H_3 R inhibe la respuesta vasodilatadora inducida por estimulación eléctrica de los nervios pariarteriales sin modificar la respuesta a la administración del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*),⁸⁸ lo que sugiere que H_3 Rs presinápticos localizados en las terminaciones nerviosas pariarteriales controlan la liberación de este péptido.

CONCLUSIONES

Existe cada vez más evidencia de la participación de la histamina en la modulación de la función del Sistema Nervioso mediante la activación de H_3 Rs que controlan la liberación de varios neurotransmisores tanto en condiciones normales como patológicas. Ello ha conducido al diseño y evaluación de fármacos que actúan en el receptor y diversas compañías farmacéuticas se encuentran activas en este campo. Los agonistas del H_3 R pueden tener uso terapéutico en alteraciones del sueño, alivio del dolor, prevención y tratamiento de arritmias cardíacas causadas por isquemia y en los procesos inflamatorios neurogénicos involucrados en la migraña, mientras que los antagonistas pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad, del sueño y de alteraciones cognitivas.^{7,89-91} En particular, el uso potencial en los trastornos cognitivos se basa en la capacidad de los antagonistas de los H_3 Rs de aumentar la liberación de histamina, acetilcolina, noradrenalina y dopamina, lo que tendría relevancia para el tratamiento del déficit de atención/hiperactividad, la enfermedad de Alzheimer⁹² y la esquizofrenia. En conjunto, lo anterior sustenta la pertinencia de estudios adicionales que amplíen nuestra comprensión de la función del H_3 R.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo de investigación de los autores es apoyado por el Cinvestav y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt, donativos). G. Aquino-Miranda es becario de investigación del Conacyt.

REFERENCIAS

1. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev* 2008;88:1183-241.
2. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of β -iminazolylethylamine. *J Physiol* 1910;41:318-344.
3. Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol* 2006;147(Supl 1):S127-S135.
4. Panula P, Yang HY, Costa E. Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:2572-2576.
5. Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S, Tanaka J et al. Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats; a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res* 1984;295:13-25.
6. Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:121-130.
7. Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, de Esch IJ. The histamine H_3 receptor: from gene cloning to H_3 receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:107-120.
8. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H_3) of histamine receptor. *Nature* 1983;302:832-837.
9. Poli E, Coruzzi G, Bertaccini G. Histamine H_3 receptors regulate acetylcholine release from the guinea pig ileum myenteric plexus. *Life Sci* 1991;48:PL63-PL68.
10. Silver RB, Poonwasi KS, Seyed N, Wilson SJ et al. Decreased intracellular calcium mediates the histamine H_3 -receptor-induced attenuation of norepinephrine exocytosis from cardiac sympathetic nerve endings. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:501-506.

11. Pillot C, Heron A, Cochois V, Tardivel-Lacome J et al. A detailed mapping of the histamine H₃ receptor and its gene transcripts in rat brain. *Neuroscience* 2002;114:173-193.
12. Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, Jiang X et al. Cloning and functional expression of the human histamine H₃ receptor. *Mol Pharmacol* 1999;55:1101-1107.
13. Bongers G, Bakker RA, Leurs R. Molecular aspects of the histamine H₃ receptor. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1195-1204.
14. Bakker RA. Histamine H₃-receptor isoforms. *Inflamm Res* 2004;53:509-516.
15. Takeshita Y, Watanabe T, Sakata T, Munakata M et al. Histamine modulates high-voltage-activated calcium channels in neurons dissociated from the rat tuberomammillary nucleus. *Neuroscience* 1998;87:797-805.
16. Silver RB, Mackins CJ, Smith NC, Koritchneva IL et al. Coupling of histamine H₃ receptors to neuronal Na⁺/H⁺ exchange: a novel protective mechanism in myocardial ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2855-2859.
17. Molina-Hernandez A, Nunez A, Sierra JJ, Arias-Montano JA. Histamine H₃ receptor activation inhibits glutamate release from rat striatal synaptosomes. *Neuropharmacology* 2001;41:928-934.
18. Tedford HW, Zamponi GW. Direct G protein modulation of Ca_{v2} calcium channels. *Pharmacol Rev* 2006;58:837-862.
19. Marinissen MJ, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and signaling networks: emerging paradigms. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:368-376.
20. Bongers G, Sallmen T, Passani MB, Mariottini C et al. The Akt/GSK-3 β axis as a new signaling pathway of the histamine H₃ receptor. *J Neurochem* 2007;103:248-258.
21. Levi R, Seyed N, Schaefer U, Estephan R et al. Histamine H₃ receptor signaling in cardiac sympathetic nerves: Identification of a novel MAPK-PLA2-COX-PGE2-EP3R pathway. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1146-1156.
22. Mariottini C, Scartabelli T, Bongers G, Arrigucci S et al. Activation of the histaminergic H₃ receptor induces phosphorylation of the Akt/GSK-3 β pathway in cultured cortical neurons and protects against neurotoxic insults. *J Neurochem* 2009;110:1469-1478.
23. Sahlinholm K, Nilsson J, Marcellino D, Fuxé K et al. The human histamine H₃ receptor couples to GIRK channels in Xenopus oocytes. *Eur J Pharmacol* 2007;567:206-210.
24. Arrang JM, Morisset S, Gbahou F. Constitutive activity of the histamine H₃ receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:350-357.
25. Morisset S, Rouleau A, Ligneau X, Gbahou F et al. High constitutive activity of native H₃ receptors regulates histamine neurons in brain. *Nature* 2000;408:860-864.
26. Leurs R, Smit MJ, Menge WM, Timmerman H. Pharmacological characterization of the human histamine H₂ receptor stably expressed in Chinese hamster ovary cells. *Br J Pharmacol* 1994;112:847-854.
27. Gillard M, Van Der Perren C, Moguilevsky N, Massingham R et al. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H(1) histamine receptors: contribution of Lys¹⁹¹ and Thr¹⁹⁴. *Mol Pharmacol* 2002;61:391-399.
28. Sander K, Kottke T, Stark H. Histamine H₃ receptor antagonists go to clinics. *Biol Pharm Bull* 2008;31:2163-2181.
29. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Autoinhibition of histamine synthesis mediated by presynaptic H₃-receptors. *Neuroscience* 1987;23:149-157.
30. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Autoregulation of histamine release in brain by presynaptic H₃-receptors. *Neuroscience* 1985;15:553-562.
31. Jansen FP, Mochizuki T, Yamamoto Y, Timmerman H et al. In vivo modulation of rat hypothalamic histamine release by the histamine H₃ receptor ligands, immezipip and clobenpropit. Effects of intrahypothalamic and peripheral application. *Eur J Pharmacol* 1998;362:149-155.
32. Lamberty Y, Margineanu DG, Dassesse D, Klitgaard H. H₃ agonist immezipip markedly reduces cortical histamine release, but only weakly promotes sleep in the rat. *Pharmacol Res* 2003;48:193-198.
33. Giannoni P, Passani MB, Nosi D, Chazot PL et al. Heterogeneity of histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus of the rat. *Eur J Neurosci* 2009;29:2363-2374.
34. Trzeciakowski JP. Inhibition of guinea pig ileum contractions mediated by a class of histamine receptor resembling the H₃ subtype. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;243:874-880.
35. Frieling T, Cooke HJ, Wood JD. Histamine receptors on submucous neurons in guinea pig colon. *Am J Physiol* 1993;264:G74-G80.
36. Arrang JM, Drutel G, Schwartz JC. Characterization of histamine H₃ receptors regulating acetylcholine release in rat entorhinal cortex. *Br J Pharmacol* 1995;114:1518-1522.
37. Alves-Rodrigues A, Timmerman H, Willems E, Lemstra S et al. Pharmacological characterisation of the histamine H₃ receptor in the rat hippocampus. *Brain Res* 1998;788:179-186.
38. Blandina P, Giorgetti M, Cecchi M, Leurs R et al. Histamine H₃ receptor inhibition of K⁺-evoked release of acetylcholine from rat cortex in vivo. *Inflamm Res* 1996;45(Supl 1):S54-S55.
39. Bacciottini L, Passani MB, Giovannelli L, Cangioli I et al. Endogenous histamine in the medial septum-diagonal band complex increases the release of acetylcholine from the hippocampus: a dual-probe microdialysis study in the freely moving rat. *Eur J Neurosci* 2002;15:1669-1680.
40. Prast H, Tran MH, Fischer H, Kraus M et al. Histaminergic neurons modulate acetylcholine release in the ventral striatum: role of H₃ histamine receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999;360:558-564.
41. Passani MB, Cangioli I, Baldi E, Bucherelli C et al. Histamine H₃ receptor-mediated impairment of contextual fear conditioning and in-vivo inhibition of cholinergic transmission in the rat basolateral amygdala. *Eur J Neurosci* 2001;14:1522-1532.
42. Garcia M, Floran B, Arias-Montano JA, Young JM et al. Histamine H₃ receptor activation selectively inhibits dopamine D1 receptor-dependent [³H]GABA release from depolarization-stimulated slices of rat substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience* 1997;80:241-249.
43. Schlicker E, Fink K, Detzner M, Goertert M. Histamine inhibits dopamine release in the mouse striatum via presynaptic H₃ receptors. *J Neural Transm Gen Sect* 1993;93:1-10.
44. Ishikawa S, Sperelakis N. A novel class (H₄) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. *Nature* 1987;327:158-160.
45. Endou M, Poli E, Levi R. Histamine H₃-receptor signaling in the heart: possible involvement of Gi/Go proteins and N-type Ca⁺⁺ channels. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:221-229.
46. Mazenot C, Ribout C, Durand A, Joulin Y et al. In vivo demonstration of H₃-histaminergic inhibition of cardiac sympathetic stimulation by R-alpha-methyl-histamine and its prodrug BP 2.94 in the dog. *Br J Pharmacol* 1999;126:264-268.
47. Imamura M, Seyed N, Lander HM, Levi R. Functional identification of histamine H₃-receptors in the human heart. *Circ Res* 1995;77:206-210.
48. Seyed N, Mackins CJ, Machida T, Reid AC, Silver RB et al. Histamine H₃-receptor-induced attenuation of norepinephrine exocytosis: a decreased protein kinase activity mediates a reduction in intracellular calcium. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312:272-280.
49. Schomig A. Catecholamines in myocardial ischemia. Systemic and cardiac release. *Circulation* 1990;82:II13-22.
50. Du XJ, Dart AM. Mechanisms of noradrenaline release in the anoxic heart of the rat. *Cardiovasc Res* 1993;27:2011-2015.
51. Imamura M, Lander HM, Levi R. Activation of histamine H₃-receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release during protracted myocardial ischemia. Comparison with adenosine A1-receptors and α₂-adrenoceptors. *Circ Res* 1996;78:475-481.
52. Leineweber K, Heusch G, Schulz R. Regulation and role of the presynaptic and myocardial Na⁺/H⁺ exchanger NHE1: effects on the sympathetic nervous system in heart failure. *Cardiovasc Drug Rev* 2007;25:123-131.
53. Hatta E, Yasuda K, Levi R. Activation of histamine H₃ receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:494-500.
54. Schlicker E, Fink K, Hinterthaler M, Goertert M. Inhibition of nora-

- drenaline release in the rat brain cortex via presynaptic H₃ receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1989;340:633-638.
55. Schlicker E, Behling A, Lummen G, Gothert M. Histamine H_{3A} receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in the mouse brain cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992;345:489-493.
56. Celuch SM. Possible participation of histamine H₃ receptors in the modulation of noradrenaline release from rat spinal cord slices. *Eur J Pharmacol* 1995;287:127-133.
57. Timm J, Marr I, Werthwein S, Elz S et al. H₂ receptor-mediated facilitation and H₃ receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in the guinea-pig brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998;357:232-239.
58. Aquino-Miranda G, Osorio-Espinoza A, Escamilla-Sánchez J, González-Pantoja R et al. Histamine H₃ receptors modulate depolarization-evoked [³H]-noradrenaline release from rat olfactory bulb slices. *Neuropharmacology* 2011.
59. Schlicker E, Werthwein S, Zentner J. Histamine H₃ receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in the human brain. *Fundam Clin Pharmacol* 1999;13:120-122.
60. Schlicker E, Kathmann M, Detzner M, Exner HJ et al. H₃ receptor-mediated inhibition of noradrenaline release: an investigation into the involvement of Ca²⁺ and K⁺ ions, G protein and adenylate cyclase. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994;350:34-41.
61. Di Carlo G, Ghi P, Orsetti M. Effect of R-(+)- α -methylhistamine and thioperamide on in vivo release of norepinephrine in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:275-284.
62. Medhurst AD, Atkins AR, Beresford IJ, Brackenborough K et al. GSK189254, a novel H₃ receptor antagonist that binds to histamine H₃ receptors in Alzheimer's disease brain and improves cognitive performance in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:1032-1045.
63. Schlicker E, Betz R, Gothert M. Histamine H3 receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1988;337:588-590.
64. Fink K, Schlicker E, Neise A, Gothert M. Involvement of presynaptic H₃ receptors in the inhibitory effect of histamine on serotonin release in the rat brain cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1990;342:513-519.
65. Threlfell S, Cragg SJ, Kallo I, Turi GF et al. Histamine H₃ receptors inhibit serotonin release in substantia nigra pars reticulata. *J Neurosci* 2004;24:8704-710.
66. Bertrand PP, Bertrand RL. Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci* 2010;153:47-57.
67. Rake K, Reimann A, Schworer H, Kilbinger H. Regulation of 5-HT release from enterochromaffin cells. *Behav Brain Res* 1996;73:83-87.
68. Smits RP, Mulder AH. Inhibitory effects of histamine on the release of serotonin and noradrenaline from rat brain slices. *Neurochem Int* 1991;18:215-220.
69. Fox GB, Esbenshade TA, Pan JB, Radek RJ et al. Pharmacological properties of ABT-239 [4-(2-[2-(2-Methylpyrrolidinyl]ethyl)-benzofuran-5-yl]benzonitrile]: II. Neurophysiological characterization and broad preclinical efficacy in cognition and schizophrenia of a potent and selective histamine H₃ receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:176-190.
70. Ligneau X, Perrin D, Landais L, Camelin JC et al. BF2.649 [1-[3-[3-(4-Chlorophenyl)propoxy]propyl]piperidine, hydrochloride], a nonimidazole inverse agonist/antagonist at the human histamine H₃ receptor: Preclinical pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:365-375.
71. Munzar P, Tanda G, Justinova Z, Goldberg SR. Histamine H₃ receptor antagonists potentiate methamphetamine self-administration and methamphetamine-induced accumbal dopamine release. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:705-717.
72. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:483-494.
73. Brown RE, Reymann KG. Histamine H₃ receptor-mediated depression of synaptic transmission in the dentate gyrus of the rat in vitro. *J Physiol* 1996;496:175-184.
74. Brown RE, Haas HL. On the mechanism of histaminergic inhibition of glutamate release in the rat dentate gyrus. *J Physiol* 1999;515:777-786.
75. Doreulee N, Yanovsky Y, Flagmeyer I, Stevens DR et al. Histamine H₃ receptors depress synaptic transmission in the corticostriatal pathway. *Neuropharmacology* 2001;40:106-113.
76. Jiang X, Chen A, Li H. Histaminergic modulation of excitatory synaptic transmission in the rat basolateral amygdala. *Neuroscience* 2005;131:691-703.
77. Garduno-Torres B, Trevino M, Gutierrez R, Arias-Montano JA. Pre-synaptic histamine H₃ receptors regulate glutamate, but not GABA release in rat thalamus. *Neuropharmacology* 2007;52:527-535.
78. Osorio-Espinoza A, Alatorre A, Ramos-Jimenez J, Garduno-Torres B et al. Pre-synaptic histamine H₃ receptors modulate glutamatergic transmission in rat globus pallidus. *Neuroscience* 2011;176:20-31.
79. Arias-Montano JA, Floran B, Garcia M, Aceves J, Young JM. Histamine H₃ receptor-mediated inhibition of depolarization-induced, dopamine D₁ receptor-dependent release of [³H]-gamma-aminobutyric acid from rat striatal slices. *Br J Pharmacol* 2001;133:165-171.
80. Arias-Montano JA, Floran B, Floran L, Aceves J et al. Dopamine D1 receptor facilitation of depolarization-induced release of gamma-aminobutyric acid in rat striatum is mediated by the cAMP/PKA pathway and involves P/Q-type calcium channels. *Synapse* 2007;61:310-319.
81. Bergquist F, Ruthven A, Ludwig M, Dutia MB. Histaminergic and glycinergic modulation of GABA release in the vestibular nuclei of normal and labyrinthectomised rats. *J Physiol* 2006;577:857-868.
82. Dai H, Fu Q, Shen Y, Hu W et al. The histamine H₃ receptor antagonist clobenpropit enhances GABA release to protect against NMDA-induced excitotoxicity through the cAMP/protein kinase A pathway in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 2007;563:117-123.
83. Jang IS, Rhee JS, Watanabe T, Akaike N. Histaminergic modulation of GABAergic transmission in rat ventromedial hypothalamic neurones. *J Physiol* 2001;534:791-803.
84. Ichinose M, Barnes PJ. Histamine H₃-receptors modulate nonadrenergic noncholinergic neural bronchoconstriction in guinea-pig in vivo. *Eur J Pharmacol* 1989;174:49-55.
85. Taylor SJ, Kilpatrick GJ. Characterization of histamine H₃ receptors controlling non-adrenergic non-cholinergic contractions of the guinea-pig isolated ileum. *Br J Pharmacol* 1992;105:667-674.
86. Ohkubo T, Shibata M, Inoue M, Kaya H et al. Regulation of substance P release mediated via prejunctional histamine H₃ receptors. *Eur J Pharmacol* 1995;273:83-88.
87. Nemmar A, Delaunois A, Beckers JF, Sulon J et al. Modulatory effect of imetit, a histamine H₃ receptor agonist, on C-fibers, cholinergic fibers and mast cells in rabbit lungs in vitro. *Eur J Pharmacol* 1999;371:23-30.
88. Sun P, Takatori S, Jin X, Koyama T et al. Histamine H₃ receptor-mediated modulation of perivascular nerve transmission in rat mesenteric arteries. *Eur J Pharmacol* 2011;655:67-73.
89. Esbenshade TA, Brownman KE, Bitner RS, Strakhova M et al. The histamine H₃ receptor: an attractive target for the treatment of cognitive disorders. *Br J Pharmacol* 2008;154:1166-1181.
90. Schwartz JC. The histamine H₃ receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br J Pharmacol* 2011;163:713-721.
91. Passani MB, Blandina P. Histamine receptors in the CNS as targets for therapeutic intervention. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32:242-249.
92. Wallace TL, Ballard TM, Pouzet B, Riedel WJ et al. Drug targets for cognitive enhancement in neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;99:130-145.