

Regulación por receptores H_3 a histamina de la liberación de neurotransmisores en los ganglios basales: implicaciones para la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson

Guillermo Aquino-Miranda¹, Anyansi Molina-Hernández² y José-Antonio Arias-Montaña^{1*}

¹Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav), México, D.F.;

²Departamento de Biología Celular, Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F.

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo y progresivo caracterizado por la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNc) y trastornos de la postura y el movimiento. Sin embargo, las alteraciones patológicas pueden extenderse a otros sistemas de neurotransmisores (noradrenérgico, colinérgico y serotoninérgico, principalmente). Por otra parte, en los últimos años se ha confirmado que la histamina es un importante neuromodulador del sistema nervioso central de los mamíferos. Las neuronas histaminérgicas se localizan exclusivamente en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, de donde envían axones a otras regiones del cerebro, al cerebelo y a la médula espinal. La histamina participa en la regulación de diversas funciones como el ciclo vigilia-sueño, la actividad locomotora, la circulación cerebral, la temperatura corporal, la nocicepción, la ingestión de agua y alimentos, la conducta sexual, respuestas de defensa y agresión, y la memoria y el aprendizaje. En este trabajo se revisan las características fisiopatológicas de la EP en relación con la información emergente sobre alteraciones en la transmisión histaminérgica en pacientes y modelos animales. En particular se aborda la participación de los receptores H_3 a histamina, presentes en alta densidad en los ganglios basales, en la función normal de estos núcleos y su posible implicación en la fisiopatología de la EP.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson. Dopamina. Ganglios basales. Histamina. Receptor H_3 .

Abstract

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative movement disorder that results primarily from the death of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. However, other neurotransmitter systems (noradrenergic, cholinergic and serotonergic) are also involved in the disease. On the other hand, there is increasing evidence for a role of histamine as a neuromodulator in the mammalian central nervous system. Histamine-releasing neurons are exclusively located in the tuberomammillary nucleus of the hypothalamus, project to all major areas of the brain and participate in functions such as the regulation of sleep/wakefulness, locomotor activity, autonomic and vestibular functions, feeding and drinking, analgesia, learning and memory. In this work we review the pathophysiological characteristics of Parkinson's disease and the emerging information about alterations in histaminergic transmission reported for parkinsonian patients and animal models of the disease. In particular, we focus on the role of histamine H_3 receptors, expressed at high density in the basal ganglia, in the normal function of these nuclei and their possible participation in the pathophysiology of Parkinson's disease.

KEY WORDS: Parkinson's disease. Dopamine. Basal ganglia. Histamine. H_3 receptor.

Correspondencia:

*José-Antonio Arias-Montaña
Departamento de Neurociencias
Cinvestav
Apdo. postal 14-740
C.P. 07000, México, D.F.
E-mail: jaarias@fisio.cinvestav.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 28-04-2012

Fecha de aceptación: 12-06-2012

Introducción

La EP es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta principalmente a la conducta motora, con una prevalencia de aproximadamente 1% en la población mayor de 65 años. Clínicamente, la mayoría de los pacientes presenta los signos cardinales de bradicinesia, temblor en reposo, rigidez, disminución de la velocidad de los movimientos e inestabilidad postural. Cierta número de pacientes presenta también alteraciones autonómicas, cognitivas y psiquiátricas. Los signos motores mayores de la EP son el resultado de la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la SNc, localizada en el mesencéfalo, y que forma parte de los ganglios basales, un sistema de núcleos neuronales que participa de manera importante en el control del movimiento¹. Sin embargo, las alteraciones patológicas de la EP se extienden a otras regiones y neurotransmisores, involucrando al *locus coeruleus*, la corteza cerebral, la sustancia innominada y núcleos del sistema nervioso autónomo, con pérdida de neuronas noradrenérgicas, colinérgicas y serotoninérgicas²⁻⁴.

La característica histopatológica de la EP son los cuerpos de Lewy, inclusiones eosinófilas citoplasmáticas neuronales compuestas por un núcleo de material granular y filamentos, rodeado por filamentos radiales con un diámetro de 10-15 nm. Los cuerpos de Lewy son más abundantes en las neuronas de la SNc, pero se observan también en otras neuronas monoaminérgicas, así como en neuronas de la corteza cerebral. Un componente primario de los cuerpos de Lewy es la proteína α -sinucleína, si bien también se encuentran la proteína sinfilina-1 y proteínas del proteasoma y del citoesqueleto^{5,6}.

Aunque la fisiopatología de la EP no ha sido del todo caracterizada, el descubrimiento de genes asociados a formas monogénicas y raras de la enfermedad, en conjunto con nuevos modelos experimentales, han aportado información novedosa y relevante para el estudio de los mecanismos involucrados en su desarrollo. Por ejemplo, evidencias crecientes indican que alteraciones en la función mitocondrial, el estrés oxidativo y nitrosativo, la acumulación de proteínas aberrantes o con alteraciones en su plegamiento, así como la función anómala del sistema ubiquitina-proteasoma (encargado de la destrucción de las proteínas anómalas o deterioradas) pueden representar los principales eventos responsables a nivel molecular de las formas esporádicas y familiares de la EP^{1,7}.

Como se indicó antes, además del sistema dopaminérgico, otros sistemas de neurotransmisores pueden estar afectados en la EP. Los ganglios basales reciben innervación histaminérgica y existe evidencia creciente que indica que la histamina desempeña un papel importante en la modulación de la función de dichos núcleos, principalmente a través de receptores H_3 , expresados en alta densidad en ellos. El objetivo de este trabajo es revisar la información disponible sobre la función de los receptores H_3 a histamina (RH_3) en los ganglios basales, las alteraciones en la transmisión histaminérgica en modelos animales y pacientes de EP, y la posible implicación de los RH_3 en la fisiopatología de la enfermedad.

Organización funcional de los ganglios basales

Los ganglios basales son un grupo de núcleos neuronales subcorticales que participan de manera coordinada en el control de la conducta motora. Los núcleos que se consideran parte de este sistema son el neocórtico (núcleos caudado y putamen en los primates y el humano), el globo pálido externo, el globo pálido interno (núcleo entopeduncular en roedores y el gato), el núcleo subtalámico y la sustancia negra, dividida en las partes compacta y reticulada^{8,9}. Existe una importante relación funcional de los ganglios basales con la corteza cerebral y con el tálamo, como se ilustra en la figura 1.

La corteza cerebral envía axones glutamatérgicos a las neuronas GABAérgicas (espinosas medianas) que conforman ~95% del total de células neuronales del neocórtico. Estas neuronas se dividen en dos poblaciones de acuerdo con sus proyecciones. Una población proyecta directamente a la sustancia negra *pars reticulata* (SNr) formando la denominada vía directa. Una segunda población proyecta al globo pálido, cuyas neuronas GABAérgicas envían axones a las neuronas glutamatérgicas del núcleo subtalámico. A su vez, éstas establecen sinapsis con las mismas neuronas de la SNr que reciben los axones de la vía directa. Las neuronas de la SNr son GABAérgicas y proyectan al tálamo, en particular a las neuronas glutamatérgicas de relevo de los núcleos ventromedial y ventrolateral, los cuales envían proyecciones a la corteza cerebral^{8,9}.

Estos núcleos, sus proyecciones axonales y los neurotransmisores de las mismas se esquematizan en la figura 1. Cabe destacar que, con excepción de las neuronas de proyección del neocórtico, las neuronas de los otros núcleos de los ganglios basales (globo

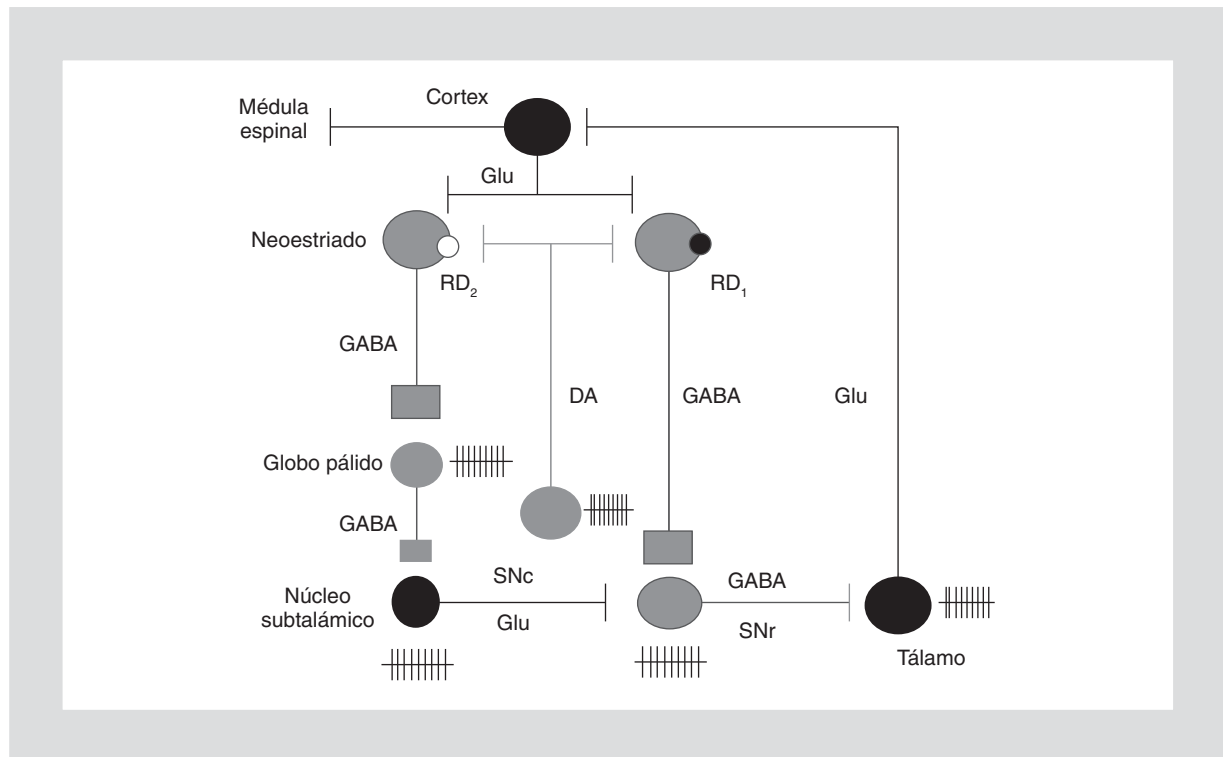


Figura 1. Representación del circuito funcional formado por la corteza cerebral, los ganglios basales y el tálamo. Se ilustran los núcleos involucrados, sus principales conexiones sinápticas, los neurotransmisores correspondientes y la localización diferencial de los receptores a DA D_1 (RD_1) y D_2 (RD_2). En negro se representan las neuronas glutamatergicas, en gris oscuro las neuronas GABAérgicas, y en gris claro las neuronas dopaminérgicas. *Córtex:* corteza cerebral; *Glu:* ácido glutámico.

pálido, núcleo subtalámico y SNr) y del tálamo tienen actividad intrínseca, es decir, generan potenciales de acción de manera automática. Un componente adicional del circuito se debe a las neuronas dopaminérgicas localizadas en la SNc, también con actividad espontánea y que proyectan principalmente al neostriado, donde establecen sinapsis con las neuronas GABAérgicas de proyección modulando su actividad, como se discute más adelante.

Cuando se activan las neuronas de la corteza motora (principalmente de la lámina V) se generan potenciales de acción que se propagan a lo largo de axones que terminan en las neuronas motoras de la médula espinal. Importantly, estos axones se ramifican y envían colaterales al neostriado, proveyendo a las neuronas GABAérgicas de proyección con información motora cortical. El neostriado constituye así el núcleo de entrada de la información sináptica a los ganglios basales. Por otra parte, la actividad intrínseca de las neuronas de la SNr (el principal núcleo de salida de los ganglios basales) inhibe tónicamente a las neuronas talámicas mediante el ácido γ -aminobutírico (GABA) liberado en sus conexiones sinápticas con las mismas. Esto último se traduce en una inhibición tóni-

ca del sistema de retroalimentación: corteza cerebral \rightarrow ganglios basales \rightarrow tálamo \rightarrow corteza cerebral⁸⁻¹⁰.

La activación de las neuronas estriado-nigrales (vía directa) induce la liberación de GABA en la SNr y disminuye, así, mediante la estimulación de receptores $GABA_A$, la actividad de las neuronas nigrotalámicas, lo que desinhibe a las neuronas talámicas y favorece la retroalimentación glutamatergica sobre la corteza motora, facilitando el movimiento. En contraste, la activación de las neuronas que proyectan del neostriado al globo pálido (GABAérgicas) induce inhibición de las neuronas palidales (también GABAérgicas) que por su actividad espontánea inhiben de manera tónica a las neuronas del núcleo subtalámico. La desinhibición de estas últimas origina una mayor liberación de glutamato en la SNr excitando a las neuronas nigrotalámicas e induciendo, en consecuencia, una mayor inhibición de las neuronas talámicas y, por lo tanto, de las neuronas corticales, lo que se traduciría en inhibición del movimiento. Puede advertirse, así, que las vías directa e indirecta tienen acciones opuestas sobre el circuito corteza cerebral \rightarrow ganglios basales \rightarrow tálamo \rightarrow corteza cerebral, favoreciendo (vía directa) o inhibiendo (vía indirecta) la generación y el mantenimiento del movimiento^{8,10}.

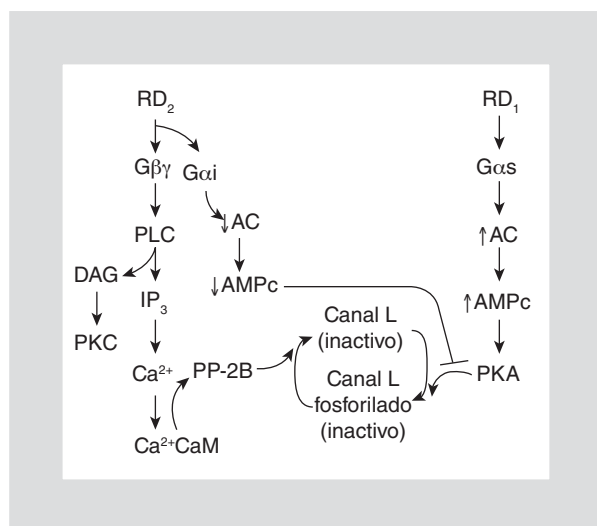


Figura 2. Señalización intracelular de los receptores a DA presentes en las neuronas estriatales de proyección. Se ilustran los eventos desencadenados por la activación de receptores a DA D_1 (RD_1 , neuronas estriadonigrales) y D_2 (RD_2 , neuronas estriadopalidales), y su efecto sobre el estado de fosforilación de los canales de Ca^{2+} activados por voltaje tipo L (Cav1.3). Ca^{2+}/CaM : complejo de Ca^{2+} y calmodulina; DAG: diacilglicerol; $G\alpha_s$: subunidad α_s de proteínas G; $G\alpha_i$: subunidad α_i de proteínas G; $G\beta\gamma$: complejo $\beta\gamma$ de proteínas $G\alpha_{i/o}$; IP_3 : 1,4,5-trifosfato de inositol; PKC: cinasa C de proteínas; PLC: fosfolipasa C; PP-2B: fosfatasa de proteínas tipo 2B (adaptado de Surmeier, et al.¹⁷).

Otro componente importante de este modelo lo conforman las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales. Los receptores a dopamina (DA) se clasifican en dos familias: D_1 (subtipos D_1 y D_5 , acoplados a proteínas $G\alpha_s$) y D_2 (subtipos D_2 , D_3 y D_4 , acoplados a proteínas $G\alpha_{i/o}$)¹¹. Aunque aún es motivo de controversia¹², existe evidencia de una localización preferencial de los receptores de la familia D_1 en las neuronas de la vía directa (estriadonigrales) y de los receptores de la familia D_2 en la vía indirecta (neuronas estriadopalidales)¹²⁻¹⁴.

La activación de los receptores de la familia D_1 resulta en la formación de 3'-5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), segundo mensajero que se une y activa a la cinasa A de proteínas (PKA), la que a su vez fosforila canales de calcio de tipo L (Cav1.3), permitiendo una mayor entrada del catión (Fig. 2). El sistema de señalización AMPc/PKA puede también aumentar las corrientes iónicas debidas a receptores a glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Además, la estimulación de los receptores D_1 inhibe la apertura de canales de calcio activados por voltaje N y Q que controlan la activación de canales de potasio dependientes de calcio (SK), que a su vez inhiben el disparo repetitivo de las neuronas estriatales de proyección. En conjunto, estos efectos facilitan la generación de potenciales

de acción en las neuronas estriadonigrales¹⁵⁻²⁰. De manera opuesta los receptores D_2 reducen la corriente de calcio debida a canales tipo L mediante un mecanismo dual: a) inhibición de la formación de AMPc, y b) activación de fosfatasas que desfosforilan a dichos canales, disminuyendo así la excitabilidad de las neuronas estriadopalidales (Fig. 2)^{17,18,21,22}. Dado que la vías directa e indirecta facilitan e inhiben, respectivamente, el movimiento de acuerdo con el esquema presentado, el efecto global de la DA sería favorecer la iniciación y la continuidad de la conducta motora.

El modelo puede aplicarse a la situación prevalente en la EP, con una pérdida significativa de las neuronas dopaminérgicas de la SNc. En esta situación, la falta de DA en el neostriado se traduciría en la pérdida tanto de la facilitación de la vía directa como de la inhibición ejercida sobre la vía indirecta, es decir, en dificultad para iniciar y mantener el movimiento, características cardinales de la enfermedad. Lo anterior se representa de manera esquemática en la figura 3, donde se compara el flujo de información del circuito que existiría en condiciones normales y en la EP.

Si bien el modelo presentado explica en buena medida el flujo sináptico de los ganglios basales, los efectos de la DA sobre el mismo y algunas predicciones como la disminución de la sintomatología motora en portadores de la EP y modelos animales después de la inactivación del núcleo subtalámico, existe información que indica que las conexiones funcionales de la corteza, los ganglios basales y el tálamo son más complejas que las representadas en el modelo. En particular, la función de una vía glutamatérgica «hiperdirecta» (de la corteza cerebral al núcleo subtalámico) ha sido postulada como muy relevante para la función global de los ganglios basales²³⁻²⁵, como también lo ha sido la participación de las interneuronas estriatales que expresan receptores a DA¹⁸. No obstante estas y otras posibles limitaciones, el modelo de inhibición-desinhibición presentado conserva utilidad para el análisis de los efectos de la histamina y de la activación por la misma de los RH_3 presentes en los ganglios basales, como se discute a continuación.

Receptores a histamina H_3 y ganglios basales

En los últimos años se ha confirmado que la histamina es un importante neuromodulador del sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos. Entre las funciones reguladas por la histamina se encuentran el ciclo vigilia-sueño, la actividad locomotora, la circulación

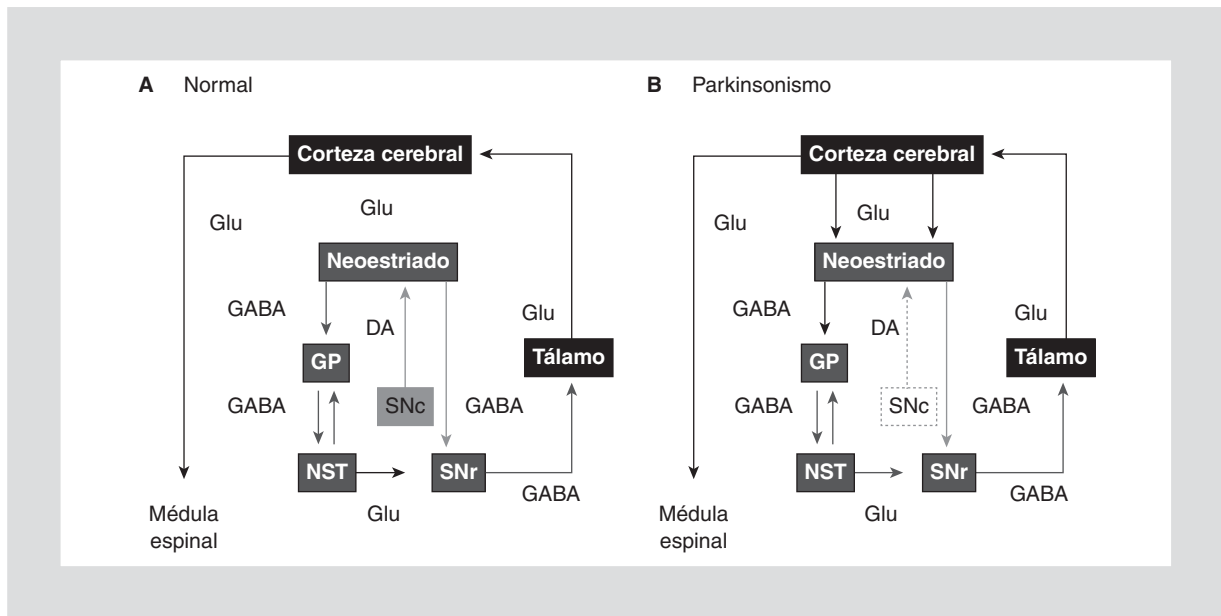


Figura 3. Comparación del flujo sináptico en los ganglios basales en condiciones normales (A) y en la EP (B). Se ilustran los núcleos involucrados, sus principales conexiones sinápticas y los neurotransmisores correspondientes. El grosor de las flechas representa la magnitud de la información sináptica y los cambios en la misma. GP: globo pálido; NST: núcleo subtalámico.

cerebral, la temperatura corporal, la nocicepción, la ingestión de agua y alimentos, la conducta sexual, respuestas de defensa y de agresión, y la memoria y el aprendizaje^{26,27}.

La inervación histaminérgica del SNC, con origen exclusivo en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, es muy heterogénea, con la mayor densidad de fibras en la corteza cerebral, los ganglios basales, el tálamo, el hipotálamo y el hipocampo²⁸. Los efectos de la histamina se ejercen mediante la activación de cuatro tipos de receptores acoplados a proteínas G (H_1 - H_4), si bien en el SNC la distribución parece estar restringida a los subtipos H_1 , H_2 y H_3 ^{26,27}. Los ganglios basales se encuentran entre los núcleos neuronales con mayor densidad de RH_3 en roedores, primates no humanos y humanos^{29,30}. Por ejemplo, en el estudio de Pillot, et al. del SNC de la rata³⁰, se clasificó la densidad de RH_3 con valores de 0 (ausencia) a 4+ (máxima densidad), determinándose para los ganglios basales los siguientes valores: neostriado, 4+; globo pálido externo, 3+; globo pálido interno, 3+; núcleo subtalámico, 1+; SNc, 1+; SNr, 4+. Para las áreas motoras de la corteza cerebral (lámina V) la densidad fue de 3+ a 4+. Estos datos sugieren que los RH_3 desempeñan un papel importante en la función del circuito corteza motora → ganglios basales → tálamo → corteza motora.

En relación con su localización, los RH_3 son eminentemente presinápticos, es decir, están presentes en las terminales axónicas de diversos tipos de neuronas,

incluyendo las histaminérgicas^{26,27}. Sin embargo, se han detectado RH_3 postsinápticos en el neostriado (en los cuerpos celulares de las neuronas GABAérgicas de proyección), en la corteza cerebral y en el hipocampo³⁰.

Los RH_3 están acoplados a proteínas $G_{\alpha_{i/o}}$ y a través de la activación de éstas pueden iniciar varias vías de señalización intracelular, como se ilustra en la figura 4³¹⁻³⁴. Los efectos que se han descrito son: a) inhibición de la formación de AMPc por acción directa sobre adenilil ciclasas (AC) de las subunidades G_{α_i} o G_{α_o} . La reducción de la formación de AMPc conlleva una actividad disminuida de la PKA, involucrada en diversas respuestas que incluyen la regulación de la expresión de genes, del crecimiento y proliferación celulares, y de la plasticidad sináptica; b) modulación de canales de iones de calcio (Ca^{2+}) activados por voltaje a través de los dímeros $G_{\beta\gamma}$ liberados por la activación de proteínas $G_{\alpha_{i/o}}$; c) inhibición del intercambiador Na^+/H^+ neuronal, cuya función es crítica para prevenir la acidificación del medio intracelular, mediante subunidades $G_{\alpha_{i/o}}$; d) modulación de canales de K^+ rectificadores entrantes (*G protein-gated inwardly rectifying channels* [GIRK]), los cuales son activados por dímeros $G_{\beta\gamma}$ liberados por proteínas $G_{\alpha_{i/o}}$; e) activación de la fosfolipasa A_2 (PLA₂), conduciendo a la formación y liberación de ácido araquidónico, ácido docosahexaenoico y lisofosfolípidos; f) activación de cinasas de proteína activadas por mitógenos (*mitogen-activated protein kinases* [MAPK]),

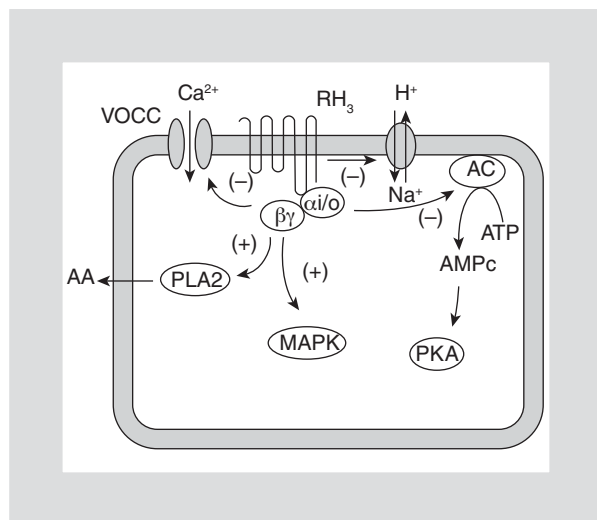


Figura 4. Principales vías de señalización intracelular del RH_3 . (+): estimulación; (-): inhibición; AA: ácido araquidónico; VOCC: canales de Ca^{2+} activados por voltaje tipos N y P/Q.

con efectos sobre el crecimiento, diferenciación y sobrevivencia celulares, así como sobre la plasticidad neuronal y la memoria, y g) activación de la vía 3 cinasa de fosfatidil inositol (PI3K)/cinasa B de proteínas (AKT-PKB).

En relación con la liberación de neurotransmisores, ésta puede ser inhibida por los RH_3 mediante dos mecanismos, ambos debidos a los complejos $G_{\beta\gamma}$: a) cierre de canales de Ca^{2+} activados por voltaje (tipos N y P/Q), y b) apertura de canales de K^+ (GIRK). Mientras el primer efecto inhibe directamente la liberación de neurotransmisores al reducir la entrada de Ca^{2+} inducida por la despolarización de la terminal sináptica, la apertura de canales de K^+ hiperpolariza la membrana, y de esta manera dificultaría que se alcance el nivel de despolarización necesario para la activación de los canales de Ca^{2+} y, por lo tanto, para la exocitosis de los neurotransmisores.

Efectos de la activación de los receptores H_3 a histamina en los ganglios basales

Los efectos descritos para la activación de RH_3 presentes en los diferentes núcleos de los ganglios basales son los siguientes:

- Neoestriado. En este núcleo los RH_3 inhiben la liberación³⁵ y la síntesis³⁶ de DA en las terminales nigroestriales, así como la liberación de ácido glutámico de las terminales corticoestriales^{37,38}. Las neuronas GABAérgicas de proyección tienen colaterales axónicas que permanecen en el neoestriado y que poseen receptores a DA D_1 . La activación de estos receptores facilita la liberación de

GABA en las colaterales, y esta acción es antagonizada funcionalmente por la activación de RH_3 ³⁹, por un efecto aparentemente directo sobre canales de Ca^{2+} tipo P/Q⁴⁰. Un reporte reciente basado en estudios electrofisiológicos⁴¹ mostró también que los RH_3 modulan la liberación de GABA en las colaterales axónicas intrínsecas al neoestriado de las neuronas GABAérgicas de proyección.

En relación con la inhibición de glutamato por activación de RH_3 , este efecto ha sido evidenciado por estudios electrofisiológicos y bioquímicos^{37,38}, y datos recientes indican que la modulación se ejerce sobre las aferentes glutamatérgicas originadas en la corteza cerebral y el tálamo⁴¹.

Como se señaló con anterioridad, las neuronas de proyección del neoestriado poseen RH_3 post-sinápticos, y estudios preliminares de nuestro laboratorio muestran que su activación reduce la generación de potenciales de acción inducida por la DA a través de receptores D_1 , por lo que puede inferirse que el efecto se ejerce primariamente en las neuronas de la vía directa. En este efecto podría estar involucrada la inhibición por RH_3 de la formación de AMPc inducida por receptores D_1 observada en rebanadas del neoestriado⁴².

Las neuronas de la vía indirecta (estriadopalidales) expresan también RH_3 , y se ha reportado que un antagonista/agonista inverso de los RH_3 (ciproxifán) potencia la expresión del ARN mensajero (ARNm) de encefalinas (predominante en las neuronas estriadopalidales), así como la hipoactividad motora y la catalepsia inducidas por haloperidol, un antagonista dopaminérgico⁴³. Estos efectos sugieren que los RH_3 y los receptores D_2 interactúan funcionalmente para inhibir la actividad de las neuronas de la vía estriadopalidal. Además, estudios en membranas de células HEK-293 transfectadas con receptores D_2 y H_3 , y en membranas del neoestriado de bovino, indican que existe una interacción proteína-proteína entre ambos receptores por la cual la activación de los RH_3 disminuye la afinidad de los receptores D_2 por la DA. Esta interacción parece tener efectos funcionales significativos, ya que la activación de los RH_3 reduce la actividad locomotora inducida por la activación de los receptores D_1 o D_2 , indicando una modulación negativa por los RH_3 de la función de los receptores D_2 ^{44,45}. En conjunto, las observaciones descritas en este apartado indican que, mediante la activación de

RH₃, la histamina ejerce un importante control sobre las vías sinápticas directa e indirecta originadas en el neostriado.

- Globo pálido. Resultados de nuestro laboratorio indican la presencia de RH₃ en las terminales sinápticas aferentes al globo pálido de la rata, y en rebanadas del núcleo la activación del RH₃ inhibe la liberación de [³H]-D-aspartato, utilizado como indicador de la liberación de glutamato. Además, la administración de un agonista del RH₃ en el globo pálido de ratas anestesiadas disminuyó la actividad neuronal, presumiblemente por inhibición de la liberación del neurotransmisor en las aferentes glutamatérgicas provenientes del núcleo subtalámico y la corteza cerebral⁴⁶. Dada la importante función del globo pálido en los circuitos sinápticos del globo pálido⁴⁷, la regulación por RH₃ de la liberación de glutamato podría tener consecuencias relevantes tanto para la función normal del núcleo como en condiciones patológicas, como la EP.
- Núcleo subtalámico. La densidad de RH₃ en este núcleo es baja y no existen reportes sobre su función.
- Sustancia negra. En la SNr los RH₃ inhiben la liberación de GABA^{48,49} y de serotonina⁵⁰. Para la SNc no existe información; sin embargo, dada la evidencia de su presencia en las dendritas de las neuronas dopaminérgicas⁴⁸, los receptores RH₃ podrían modular la actividad de estas células, como lo hacen en el caso de las propias neuronas histaminérgicas^{26,27}.
- Tálamo. Aunque estrictamente el tálamo no forma parte de los ganglios basales, su vinculación funcional con los mismos hace interesante el efecto de la histamina en la liberación de neurotransmisores en dicho núcleo, y nuestro grupo mostró que los RH₃ inhiben la liberación de glutamato, pero no la de GABA, en terminales nerviosas aisladas (sinaptosomas) y rebanadas del tálamo de la rata⁵¹.

Modificaciones en la transmisión histaminérgica en la enfermedad de Parkinson y en modelos animales de la enfermedad

Un modelo animal de parkinsonismo ampliamente utilizado se basa en la inducción de la muerte de las neuronas dopaminérgicas presentes en la SNc de un hemisferio cerebral. La lesión se obtiene mediante la

inyección local de 6-hidroxidopamina, la cual es captada por el transportador de dopamina (DAT) expresado por las células neuronales de la SNc.

En este modelo se ha reportado un aumento en la densidad de RH₃ tanto en el neostriado como en la SNr ipsilaterales a la SNc lesionada, así como un aumento en el ARNm del RH₃ en el neostriado^{52,53}. El aumento en la densidad de RH₃ puede ser revertido por la administración sistémica de un agonista de los receptores D₁⁵⁴. En conjunto, estos datos indican que la innervación dopaminérgica de los ganglios basales controla la expresión de los RH₃ mediante la activación tónica de receptores D₁, y que en circunstancias de déficit de DA (hemiparkinsonismo experimental o EP) dicho control se pierde, con el aumento consecuente en la expresión de RH₃. En estas condiciones la histamina activaría a un mayor número de RH₃, como ha sido evidenciado por el aumento en la unión de [³⁵S]-GTPγS inducido por agonistas de los RH₃ en el neostriado y la SNr de ratas con hemiparkinsonismo⁵³.

El análisis *post mortem* del cerebro de pacientes de la EP ha mostrado un aumento del número de fibras histaminérgicas que inervan la sustancia negra, así como varicosidades más grandes en dichas fibras⁵⁵. En línea con este hallazgo, en portadores de la EP se encontró un aumento significativo en los niveles tisulares de histamina en los núcleos caudado, putamen, sustancia negra, globo pálido interno y globo pálido externo en comparación con sujetos sin enfermedades neurodegenerativas o pacientes con atrofia sistémica múltiple⁵⁶. Además, se ha descrito un aumento en la densidad de RH₃ en la SNr de pacientes con EP, así como en la expresión del ARNm correspondiente en el globo pálido externo⁵⁷.

Efectos de la activación de receptores H₃ en modelos animales de parkinsonismo

En el modelo de hemiparkinsonismo de la rata, la lesión unilateral de la vía dopaminérgica nigroestriatal produce hipersensibilidad de los receptores a DA D₁ presentes en el hemisferio lesionado. Aparentemente, este fenómeno no se debe a cambios en los propios receptores, sino en sus mecanismos de señalización, en particular en los niveles de las proteínas Gα_s (Gα_{olf}) y, por lo tanto, en la formación de AMPc y activación de la PKA⁵⁸. Una vez desarrollada la hipersensibilidad dopaminérgica, la administración sistémica de apomorfina (agonista dopaminérgico general) produce conducta de giro contralateral al hemisferio afectado, fenómeno ampliamente utilizado para evaluar el efecto

de fármacos diversos. Nuestro laboratorio ha mostrado que la inyección directa en la SNr de un agonista de los RH₃ (imnepip) revierte la conducta de giro inducida por apomorfina, y que este efecto es prevenido por la administración de tioperamida, un antagonista de los RH₃. En ratas no lesionadas la aplicación directa de imnepip en la SNr induce conducta de giro ipsilateral prevenida también por el antagonista tioperamida⁵⁹.

En el mismo modelo de lesión dopaminérgica, la conducta de giro inducida por apomorfina fue reducida por la administración sistémica (intraperitoneal) de L-histidina (precursor de la síntesis de histamina), y el efecto opuesto fue observado después de inhibir la síntesis de la histamina con α -fluorometil-histidina⁶⁰. De manera semejante a nuestros resultados, en este estudio la administración del agonista de los RH₃ imnepip por vía sistémica redujo la conducta de giro inducida por apomorfina.

En conjunto, estos datos confirman que los RH₃ presentes en los ganglios basales ejercen un importante control sobre la información sináptica originada en los mismos y dirigida al tálamo.

La terapia de reemplazo dopaminérgico ha dominado el manejo de las alteraciones motoras de la EP desde su introducción en la década de 1960. A pesar de la disponibilidad de agonistas y antagonistas selectivos para los diferentes subtipos de receptores a DA, ninguno ha producido efectos mejores que los observados con la L-DOPA², misma que es transformada a DA en el SNC. Sin embargo, la administración crónica de L-DOPA produce diversos efectos colaterales, siendo uno de los más severos la aparición de discinesias, relacionadas con un exceso de la señalización intracelular de los receptores D₁ a DA⁶¹. En este sentido, un reporte⁶² muestra que, en monos con parkinsonismo inducido por la administración de MPTP*, la inyección subcutánea de un agonista de los RH₃ (imnepip) exacerbó las alteraciones motoras en monos que no recibían L-DOPA, pero redujo significativamente las discinesias totales producidas por el tratamiento con el precursor dopaminérgico, sin afectar a su efecto antiparkinsoniano. Cuando las discinesias fueron evaluadas separadamente como distonías y movimientos, el análisis mostró que el efecto de los agonistas de los RH₃ se ejerce sobre el primer componente.

*A semejanza de la 6-hidroxidopamina, el fármaco 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) induce degeneración de las neuronas dopaminérgicas, si bien los mecanismos parecen ser diferentes.

Conclusiones

Existe un número creciente de evidencias que indican que la histamina regula de manera importante la transmisión sináptica en los ganglios basales, mediante la activación de RH₃. Estudios en modelos animales de parkinsonismo y *post mortem* en pacientes con EP muestran una mayor innervación histaminérgica en ciertos núcleos de los ganglios basales, a la par de aumento en los niveles del transmisor y en la densidad de RH₃. Lo anterior permite proponer que la fisiopatología de la EP involucra alteraciones en la transmisión histaminérgica, y que la administración de antagonistas H₃ podría ser útil en las fases iniciales de la enfermedad y, de manera alternativa, los agonistas de los RH₃ podrían ser de utilidad en el manejo de las discinesias tardías inducidas por la administración crónica de L-DOPA.

Agradecimientos

La investigación realizada en el laboratorio de JAAM es apoyada por el Cinvestav y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt, México).

Bibliografía

1. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Ann Rev Neurosci*. 2005;28:57-87.
2. Schapira AH, Bezard E, Brotchie J, et al. Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease. *Nature Reviews Drug Discov*. 2006;5:845-54.
3. Schapira AH. Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30:41-7.
4. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:1049-55.
5. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nature Medicine*. 2004;14:384-9.
6. Imai Y, Takahashi R. How do Parkin mutations result in neurodegeneration? *Curr Opin Neurobiol*. 2004;14:384-9.
7. Martin I, Dawson VL, Dawson TM. Recent advances in the genetics of Parkinson's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2011;12:301-25.
8. Bolam JP, Hanley JJ, Booth PAC, Bevan MD. Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat (Lond)*. 2000;196:527-42.
9. Wichmann T, Dostrovsky JO. Pathological basal ganglia activity in movement disorders. *Neuroscience*. 2011;198:232-44.
10. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. 1990;13:266-71.
11. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. Guide to receptors and channels. 5th ed. *Br J Pharmacol* 2011;164 Suppl 1:44. www.bjpharmacol.org/view/0/GRAC.html.
12. Bertrán-González J, Hervé D, Girault JA, Valjent E. What is the degree of segregation between striatonigral and striatopallidal projections? *Front Neuroanat*. 2010;4(pii):136.
13. Bertrán-González J, Bosch C, Maroteaux M, et al. Opposing patterns of signaling activation in dopamine D₁ and D₂ receptor-expressing striatal neurons in response to cocaine and haloperidol. *J Neurosci*. 2008;28:5671-85.
14. Humpries MD, Stewart RD, Gurney KN. A physiologically plausible model of action, selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *J Neurosci*. 2006;26:12921-42.
15. Surmeier DJ, Bargas J, Hemmings HC, Nairn AC, Greengard P. Modulation of Ca²⁺ currents by a D₁ dopaminergic protein kinase/phosphatase cascade in rat neostriatal neurons. *Neuron*. 1995;14:385-97.

16. Surmeier DJ, Song WJ, Yan Z. Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal spiny neurons. *J Neurosci*. 1996;16:6579-91.
17. Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W. D₁ and D₂ dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;30:228-35.
18. Surmeier DJ, Carrillo-Reid L, Bargas J. Dopaminergic modulation of striatal neurons, circuits, and assemblies. *Neuroscience*. 2011;198:3-18.
19. Hernández-López S, Bargas J, Surmeier DJ, Reyes A, Galarraga E. D₂ receptor activation enhances evoked discharge in neostriatal medium spiny neurons by modulating an L-type Ca²⁺ conductance. *J Neurosci*. 1997;17:3334-42.
20. Vilchis C, Bargas J, Ayala GX, Galván E, Galarraga E. Ca²⁺ channels that activate Ca²⁺-dependent K⁺ currents in neostriatal neurons. *Neuroscience*. 2000;95:745-52.
21. Hernández-López S, Tkatch T, Pérez-García E, et al. D₂ dopamine receptors in striatal medium spiny neurons reduce L-type Ca²⁺ currents and excitability via a novel PLCβ1-IP₃-calcineurin-signaling cascade. *J Neurosci*. 2000;20:8987-95.
22. Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:441-66.
23. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Arbizu JM, Giménez-Amaya JM. The basal ganglia and disorders of movement: pathophysiological mechanisms. *News Physiol Sci*. 2002;17:51-5.
24. Rivlin-Etzion M, Marmor O, Hheimer G, Raz A, Nini A, Bergman H. Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16:629-37.
25. Israel Z, Bergman H. Pathophysiology of the basal ganglia and movement disorders: from animal models to human clinical applications. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32:367-77.
26. Haas HL, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nature Rev Neurosci*. 2003;4:121-30.
27. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev*. 2008;88:1183-241.
28. Wada H, Inagaki N, Yamatodani A, Watanabe T. Is the histaminergic neuron system a regulatory center for whole-brain activity? *Trends Neurosci*. 1991;14:415-8.
29. Martínez-Mir MI, Pollard H, Moreau J, et al. Three histamine receptors (H₁, H₂ and H₃) visualized in the brain of human and non-human primates. *Brain Res*. 1990;526:322-7.
30. Pillot C, Heron A, Cochois V, et al. A detailed mapping of the histamine H₃ receptor and its gene transcripts in rat brain. *Neuroscience*. 2002;114:173-93.
31. Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, De Esch JP. The histamine H₃ receptor: from gene cloning to H₃ receptor drugs. *Nature Rev Drug Discov*. 2005;4:107-20.
32. Bongers G, Bakker RA, Leurs R. Molecular aspects of the histamine H₃ receptor. *Biochem Pharmacol*. 2007;73:1195-204.
33. Bongers G, Sallmen T, Passani MB, et al. The Akt/GSK-3β axis as a new signaling pathway of the histamine H₃ receptor. *J Neurochem*. 2007;103:248-58.
34. Sahlholm K, Nilsson J, Marcellino D, Fuxe K, Arhem P. The human histamine H₃ receptor couples to GIRK channels in *Xenopus* oocytes. *Eur J Pharmacol*. 2007;567:206-10.
35. Schlicker E, Fink K, Detzner M, Gothert M. Histamine inhibits dopamine release in the mouse striatum via presynaptic H₃ receptors. *J Neural Transm Gen Sect*. 1993;93:1-10.
36. Molina-Hernández A, Sierra JJ, Arias-Montaña JA. Histamine H₃-receptor activation inhibits dopamine synthesis in rat striatum. *NeuroReport*. 2000;17:163-6.
37. Doreulee N, Yanovsky Y, Flagmeyer I, Stevens DR, Haas HL, Brown RE. Histamine H₃ receptors depress synaptic transmission in the corticostriatal pathway. *Neuropharmacology*. 2001;40:106-13.
38. Molina-Hernández A, Sierra JJ, Arias-Montaña JA. Histamine H₃ receptor activation inhibits glutamate release from rat striatal synaptosomes. *Neuropharmacology*. 2001;41:928-34.
39. Arias-Montaña JA, Florán B, García M, Aceves J, Young JM. Histamine H₃ receptor-mediated inhibition of depolarisation-induced, dopamine D₁ receptor-dependent release of [³H]-g-aminobutyric acid in rat striatum. *Br J Pharmacol*. 2001;133:165-71.
40. Arias-Montaña JA, Florán B, Florán L, Aceves J, Young JM. Dopamine D₁ receptor facilitation of depolarisation-induced release of γ-aminobutyric acid (GABA) in rat striatum is mediated by the cAMP/PKA pathway and involves P/Q-type calcium channels. *Synapse*. 2007; 61:310-9.
41. Ellender TJ, Huerta-Ocampo I, Deisseroth K, Capogna M, Bolam JP. Differential modulation of excitatory and inhibitory striatal synaptic transmission by histamine. *J Neurosci*. 2011;31:15340-51.
42. Sánchez-Lemus LE, Arias-Montaña JA. Histamine H₃ receptor-mediated inhibition of dopamine D₁ receptor-induced cAMP formation in rat striatum. *Neurosci Lett*. 2004;364:179-84.
43. Pillot C, Ortiz J, Heron A, Ridray S, Schwartz JC, Arrang JM. Ciproxifan, a histamine H₃-receptor antagonist/inverse agonist, potentiates neurochemical and behavioral effects of haloperidol in the rat. *J Neurosci*. 2002;22:7272-80.
44. Ferrada C, Ferré S, Casadó V, et al. Interactions between histamine H₃ and dopamine D₂ receptors and the implications for striatal function. *Neuropharmacology*. 2008;55:190-7.
45. Ferrada C, Moreno E, Casadó V, et al. Marked changes in signal transduction upon heteromerization of dopamine D₁ and histamine H₃ receptors. *Br J Pharmacol*. 2009;157:64-75.
46. Osorio-Espinoza A, Alatorre A, Ramos-Jiménez J, et al. Pre-synaptic histamine H₃ receptors modulate glutamatergic transmission in rat globus pallidus. *Neuroscience*. 2011;176:20-31.
47. Jaeger D, Kita H. Functional connectivity and integrative properties of globus pallidus neurons. *Neuroscience*. 2011;198:44-53.
48. García M, Florán B, Florán L, Arias-Montaña JA, Young JM, Aceves J. Histamine H₃ receptor activation selectively inhibits dopamine D₁ receptor-dependent [³H]-GABA release from depolarisation-stimulated slices of rat *substantia nigra pars reticulata*. *Neuroscience*. 1997;80:241-9.
49. Threlfell S, Cragg SJ, Kallo I, Turi GF, Coen CW, Greenfield SA. Histamine H₃ receptors inhibit serotonin release in *substantia nigra pars reticulata*. *J Neurosci*. 2004;24:8704-10.
50. Zhou FW, Xu JJ, Zhao Y, LeDoux MS, Zhou FM. Opposite functions of histamine H₁ and H₂ receptors and H₃ receptor in *substantia nigra pars reticulata*. *J Neurophysiol*. 2006;96:1581-91.
51. Garduño-Torres B, Treviño M, Gutiérrez R, Arias-Montaña JA. Histamine H₃ receptor activation inhibits glutamate, but not GABA release from rat thalamus synaptosomes. *Neuropharmacology*. 2007;52:527-35.
52. Ryu JH, Yanai K, Watanabe T. Marked increase in histamine H₃ receptors in the striatum and *substantia nigra* after 6-hydroxydopamine-induced denervation of dopaminergic neurons: an autoradiographic study. *Neurosci Lett*. 1994;178:19-22.
53. Anichtchik OV, Huotari M, Peitsaro N, Haycock JW, Mannisto PT, Panula P. Modulation of histamine H₃ receptors in the brain of 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Eur J Neurosci*. 2000;12:3823-32.
54. Ryu JH, Yanai K, Zhao XL, Watanabe T. The effect of dopamine D₁ receptor stimulation on the up-regulation of histamine H₃-receptors following destruction of the ascending dopaminergic neurones. *Br J Pharmacol*. 1996;118:585-92.
55. Anichtchik OV, Rinne JO, Kalimo H, Panula P. An altered histaminergic innervation of the *substantia nigra* in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2000;163:20-30.
56. Rinne JO, Anichtchik OV, Eriksson KS, et al. Increased brain histamine levels in Parkinson's disease but not in multiple system atrophy. *J Neurochem*. 2002;81:954-60.
57. Anichtchik OV, Peitsaro N, Rinne JO, Kalimo H, Panula P. Distribution and modulation of histamine H₃ receptors in basal ganglia and frontal cortex of healthy controls and patients with Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2001;8:707-16.
58. Corvol JC, Muriel MP, Valjent E, et al. Persistent increase in olfactory type G-protein α subunit levels may underlie D₁ receptor functional hypersensitivity in Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2004;24:7007-14.
59. García-Ramírez M, Aceves J, Arias-Montaña JA. Intrastriatal injection of the H₃ agonist imipexin and systemic apomorphine elicit ipsilateral turning behaviour in naive rats, but reduce contralateral turning in hemiparkinsonian rats. *Behav Brain Res*. 2004;154:409-15.
60. Liu CQ, Hu DN, Liu FX, Chen Z, Luo JH. Apomorphine-induced turning behavior in 6-hydroxydopamine lesioned rats is increased by histidine and decreased by histidine decarboxylase, histamine H₁ and H₂ receptor antagonists, and an H₃ receptor agonist. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;90:325-30.
61. Santini E, Valjent E, Usiello A, et al. Critical involvement of cAMP/DARPP-32 and extracellular signal-regulated protein kinase signaling in L-DOPA induced dyskinesia. *J Neurosci*. 2007;27:6995-7005.
62. Gómez-Ramírez J, Johnston TH, Visanji NP, Fox SH, Brotchie JM. Histamine H₃ receptor agonists reduce L-DOPA-induced chorea, but not dystonia, in the MPTP-lesioned nonhuman primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:839-46.