

Histamina y comunicación intercelular: 99 años de historia

Judith Ramos-Jiménez¹, Belén Garduño-Torres¹, José Antonio Arias-Montaña²

¹Colegio de Ciencia y Tecnología, Universidad Autónoma de la Ciudad de México. ²Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, CINVESTAV-IPN, México

RESUMEN

Desde el reporte inicial por Dale y Laidlaw (1910) sobre el efecto de la histamina en la contracción del músculo liso intestinal y la vasodilatación, numerosas acciones adicionales han sido descritas. A nivel periférico, la histamina tiene efectos en la frecuencia y fuerza de la contracción cardíaca, la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y del sistema gastrointestinal, las respuestas alérgica e inmune y la secreción gástrica ácida. En el Sistema Nervioso Central, la histamina regula funciones diversas como el ciclo sueño-vigilia, la conducta motora, la ingestión de agua y alimento, la conducta sexual, el aprendizaje y la memoria. Los efectos de la histamina se ejercen de manera primaria mediante la activación de receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos), de los cuales se han identificado cuatro subtipos (H₁-H₄). En este trabajo se revisan los mecanismos de síntesis y degradación de la histamina, las características farmacológicas y funcionales de los receptores metabotrópicos descritos, las funciones principales mediadas por estos receptores y las evidencias de la participación de la histamina en algunos procesos patológicos.

Palabras clave: Histamina, receptores de histamina, señalización, neurotransmisores, antihistamínicos, sistema nervioso

ABSTRACT

Histamine and intercellular communication: 99 years of history

Since the description of the histamine actions on intestinal smooth muscle contraction and vasodilatation by Dale and Laidlaw (1910), numerous other effects have been added to the list of histamine-mediated actions. In the periphery, histamine participates in cardiac contraction force and beating rate, contraction of the smooth muscle in the respiratory and gastrointestinal tracts, acid gastric secretion and immune and allergic responses. In the central nervous system, histamine regulates several functions such as the sleeping-awaking cycle, motor behaviour, feeding and drinking, sexual behaviour, learning and memory. Histamine actions are mainly mediated by G protein-coupled (metabotropic) receptors, of which four of such receptors (H₁-H₄) have been identified. In this work we review the mechanisms involved in histamine synthesis and degradation, the pharmacological and functional characteristics of histamine metabotropic receptors, the main functions mediated by these receptors, and evidence for the involvement of histamine in some pathological conditions.

Key words: Histamine, histamine receptors, signalling, neurotransmitters, antihistamines, nervous system

Solicitud de sobretiros: Dr. José Antonio Arias Montaña, Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, CINVESTAV-IPN, Apartado postal 14-740, México, D.F., CP 07000. Tel. (55) 5747 3964, Fax (55) 5747 3754 E-mail: jaarias@fisio.cinvestav.mx

Recibido: el 27 de mayo de 2009. **Aceptado para publicación:** el 28 de agosto de 2009

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb092025.pdf>

Abreviaturas

AC, adenilil-ciclasa; AMPc, 3'-5'-monofosfato cíclico de adenosina; DAG, diacilglicerol; GABA, ácido γ -aminobutírico; HDC, descarboxilasa de L-histidina (*histidine decarboxylase*); IP₃, 1,4,5-trifosfato de inositol; K_D, constante de disociación; K_i, constante de inhibición; PKA, cinasa A de proteína; PKC, cinasa C de proteína; PLC, fosfolipasa C; RH₁, receptor a histamina H₁; RH₂, receptor a histamina H₂; RH₃, receptor a histamina H₃; RH₄, receptor a histamina H₄; SNC, sistema nervioso central.

INTRODUCCIÓN

La histamina modula numerosas respuestas funcionales en los mamíferos. Dale y Laidlaw (1910) fueron los primeros en extraer un compuesto del cornezuelo de centeno y describir sus efectos, mostrando 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 (1). Esta última observación permitió identificar inicialmente a la histamina como un modulador de la respuesta alérgica inmediata. En 1924, Popielski demostró que la histamina inducía secreción ácida en el estómago del perro; en ese mismo año Lewis describió la respuesta a la histamina que lleva su nombre, caracterizada por tres eventos: eritema central, edema y eritema periférico. Sin embargo, no fue hasta 1927 cuando Best y cols. aislaron la histamina del hígado y del pulmón, mostrando que era un constituyente natural de diversos tejidos y derivando así su nombre (*histos*, tejido). Esto inició un extenso campo de investigación enfocado a establecer sus funciones y al diseño y síntesis de fármacos que modularan sus efectos (2, 3).

A partir de 1937, se sintetizaron fármacos que antagonizaban los efectos de la histamina en la contracción del músculo liso y en la anafilaxia, como la fenbenzamina, la mepiramina y la difenhidramina (2). Estudios posteriores demostraron que los efectos estimulatorios de

la histamina en la secreción gástrica ácida y en la frecuencia cardiaca no eran bloqueados por dichos antagonistas (2, 4); lo que llevó a postular la existencia de, al menos, dos subtipos de receptores, denominados H₁ y H₂ (5). Por otra parte, los efectos sedantes de los antihistamínicos disponibles llevaron a inferir que este transmisor tenía una función importante en el sistema nervioso central (SNC). Con el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra la histamina y la enzima descarboxilasa de L-histidina (HDC, por sus siglas en inglés, *histidine decarboxylase*), responsable de su síntesis, se estableció la presencia de neuronas histaminérgicas en el cerebro y la distribución de sus proyecciones (6, 7).

Numerosos estudios han confirmado que la histamina tiene una función esencial como modulador de la inflamación y de la respuesta inmune, tanto en condiciones normales como patológicas (8). Se ha demostrado también una función relevante como neuromodulador, participando en la regulación del ciclo sueño-vigilia, la ingestión de agua y alimento, las conductas motora y sexual, el aprendizaje y la memoria, entre otras funciones (3, 9).

En este trabajo se revisan los mecanismos de síntesis y degradación de la histamina, las características farmacológicas y funcionales de los receptores metabotrópicos descritos, las funciones principales mediadas por estos receptores y las evidencias de su participación en algunos procesos patológicos.

METABOLISMO DE LA HISTAMINA

Síntesis

La histamina pertenece a la familia de aminas biogénicas que incluye a la dopamina, la noradrenalina y la serotonina. A nivel periférico, la histamina es sintetizada por mastocitos, linfocitos, basófilos, plaquetas y células entero-cromafines de la mucosa gástrica (10-13). Atraviesa de manera poco eficaz la barrera hemato-encefálica, por lo que la histamina presente en el SNC proviene de las neuronas histaminérgicas y, en menor proporción,

Histamina y comunicación intercelular

de los mastocitos (14). Los cuerpos celulares de estas neuronas se localizan exclusivamente en el núcleo tubero-mamilar del hipotálamo posterior, y dan origen a una extensa red de proyecciones a prácticamente todo el SNC (15).

Estructuralmente, la histamina [2-(4-imidazolil)etilamina] tiene un anillo imidazol y un grupo etilamino como cadena lateral (**Figura 1**). Es el producto de la descarboxilación del aminoácido L-histidina, una reacción catalizada por la HDC, que requiere fosfato de piridoxal como cofactor (16). La biosíntesis de histamina involucra dos pasos: el transporte de la L-histidina al interior de la célula y la subsecuente descarboxilación por la HDC (17), dependiendo por lo tanto de la actividad de la enzima y de la disponibilidad de su sustrato (18). Existen diversos inhibidores de la HDC, siendo el más empleado la S- α -fluorometilhistamina, que inhibe de manera selectiva e irreversible a la enzima (19). La HDC ha sido purificada de varios tejidos periféricos, como el hígado (20), el riñón (21) y la mucosa gástrica (22). La liberación persistente y prolongada de la histamina estimula la síntesis rápida por activación de la HDC, fenómeno observado principalmente en macrófagos y neutrófilos, produciendo la denominada histamina “inducible” (23, 24). La actividad de la HDC se encuentra aumentada en tejidos tumorales (25, 26), sugiriendo la participación de la histamina en la generación y el crecimiento de tumores. Al respecto, se han reportado efectos proliferativos de la histamina en líneas celulares derivadas de tumores colorectales, de mama, de melanoma y de astrocitoma humanos (27, 28). En células de melanoma humano, la inhibición de la expresión de la HDC por transfección de oligonucleótidos antisentido disminuye significativamente la proliferación celular, indicando que la histamina ejerce un efecto trófico paracrino (29). Antagonistas de los receptores H₂, como la cimetidina y la ranitidina, han sido utilizados con éxito diverso en el tratamiento de cáncer gástrico, de mama, colorectal, melanomas y glioblastomas (27, 30). En el

caso de los efectos positivos, éstos pueden estar relacionados con efectos mediados por dichos receptores en la proliferación celular, si bien se han reportado también efectos inmunomoduladores y de inhibición de la angiogénesis tumoral (30).

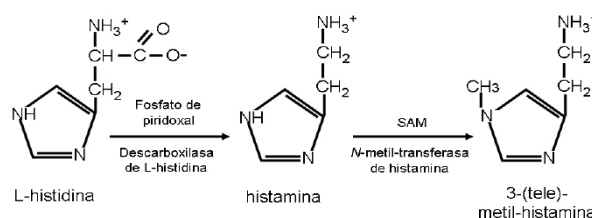


Figura 1. Síntesis y catabolismo de la histamina. La histamina es el producto de la descarboxilación del aminoácido L-histidina, reacción catalizada por la enzima descarboxilasa de histidina. Es catabolizada por la N-metiltransferasa de histamina, que la convierte en el metabolito inactivo 3-(tele)-metil-histamina. SAM: S-adenosil-metionina

Almacenamiento y liberación

Los mastocitos y los basófilos son, por excelencia, las células periféricas en las que se almacena y se libera la histamina; se encuentran en cantidades importantes en la piel y las mucosas. La histamina se almacena en gránulos y es liberada en respuesta a diversos estímulos, por un mecanismo conocido como desgranulación caracterizado por exocitosis rápida y transitoria. No se conocen completamente los mecanismos que controlan la liberación de la histamina en estas células; sin embargo, se han identificado diversas moléculas que inducen la liberación de la amina, como inmunoglobulina E (IgE), componentes del sistema del complemento, ácido araquidónico, estímulos físicos y fármacos (31, 32). Por otro lado, en las células cebadas y de origen hematopoyético el aumento en la formación del segundo mensajero 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) inhibe la liberación de la histamina (33, 34).

En el SNC, la histamina es almacenada en vesículas en las terminales nerviosas de las neuronas histaminérgicas y su liberación es inducida por despolarización, inhibiéndose en

ausencia de Ca^{2+} o por concentraciones elevadas de Mg^{2+} , lo que indica la participación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y que el mecanismo de liberación (exocitosis) es similar al descrito para los neurotransmisores (35, 36). La regulación de la síntesis y la liberación se lleva a cabo por autorreceptores del subtipo H_3 (37) y por heterorreceptores muscarínicos M_1 (38, 39), adrenoceptores α_2 (40) y GABA_B (41). Por otra parte, en el cerebro también se encuentran reservorios de histamina en los mastocitos (14).

Inactivación

La histamina liberada al plasma es rápidamente removida del mismo (tiempo medio, $t_{1/2}$, 0.5-2 min) por un sistema de captura dependiente de iones Na^+ y Cl^- , cuya presencia se ha demostrado en células endoteliales, fibroblásticas y oxínticas gástricas (42-44). La captura de la amina provee así, en los sitios donde el sistema está presente, un mecanismo para regular rápida y eficazmente su concentración en los líquidos extracelulares y, por tanto, la activación de los receptores responsables de los efectos periféricos de la histamina. A diferencia de lo que ocurre para la mayoría de los transmisores químicos, en el SNC no se ha demostrado la existencia de un sistema de recaptura de alta afinidad para la histamina en terminales nerviosas. Sin embargo, en 2006 Sakurai y cols. (45) reportaron la captura de [^3H]-histamina por terminales nerviosas aisladas (sinaptosomas) del cerebro de la rata, indicio de la presencia de dicho sistema en el SNC. Se ha descrito también la captura de la amina por astrocitos en cultivo, sugiriendo la participación de estas células en el cese de la comunicación mediada por la histamina (46, 47).

En los mamíferos, el catabolismo de la histamina ocurre básicamente por metilación u oxidación. La metilación es catalizada por la enzima N-metil-transferasa de histamina, la cual utiliza S-adenosil-metionina (SAM) como donador del grupo metilo. El producto de esta reacción es la 3-(*tele*)-metil-histamina, la cual es metabolizada

por la monoamino oxidasa tipo B (MAO_B), produciendo el ácido 3-(*tele*)-metil-imidazol-acético (48, 49). La oxidación es llevada a cabo por la enzima diamino-oxidasa, la cual transforma a la histamina en ácido imidazol-acético, el cual puede conjugarse para formar un ribósido (50). En el SNC no se ha detectado la presencia de diamino-oxidasa, indicando que el catabolismo se debe a la vía de metilación (51).

RECEPTORES DE HISTAMINA

En el ojo de insectos se han identificado receptores ionotrópicos de histamina que generan corrientes de Cl^- (52-54). Para los vertebrados se ha sugerido la existencia de este tipo de receptores en las neuronas oxitocinérgicas del núcleo supraóptico, acoplados también a una conductancia de Cl^- (55). Sin embargo, los resultados no son concluyentes y el o los receptores no han sido bien caracterizados. Así, actualmente se considera que los múltiples efectos de la histamina en los vertebrados son mediados principalmente por receptores que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos), habiéndose identificado cuatro subtipos (H_1 , H_2 , H_3 y H_4) con base en sus características farmacológicas, moleculares y funcionales (3, 56, 57), las cuales se resumen en el **Cuadro 1**.

Receptores de histamina H_1 (RH_1)

Estos receptores fueron los primeros en ser identificados, al estudiarse la participación de la histamina en respuestas alérgicas. Son el blanco de acción de los llamados antihistamínicos clásicos, antagonistas de los RH_1 , los cuales se utilizan ampliamente en la práctica médica. Estos receptores se expresan en una gran variedad de tejidos, incluyendo el músculo liso de los bronquios, el intestino, las vías urinarias y los vasos sanguíneos, así como las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales, las células endoteliales vasculares y los linfocitos (56, 58, 59). Tienen también una amplia distribución

Histamina y comunicación intercelular

Cuadro 1
Características de los receptores de histamina metabotrópicos

| | Receptor | | | |
|--|--|---|--|--|
| | H ₁ | H ₂ | H ₃ | H ₄ |
| Localización | Músculo liso, células endoteliales, médula de las glándulas suprarrenales, corazón y SNC (postsináptica) | Células gástricas parietales, músculo liso, células supresoras T, neutrófilos, corazón, útero y SNC (postsináptica) | SNC y nervios simpáticos y parasimpáticos del corazón y tracto gastrointestinal (presináptica) | Médula ósea, leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos y pulmón |
| Efectos principales | Respuestas alérgicas, contracción del músculo liso, liberación de hormonas, regulación del ciclo vigilia-sueño | Estimulación de la secreción de ácido gástrico, relajación del músculo liso | Inhibición de la síntesis y liberación de la histamina y otros neurotransmisores | Respuestas inmunes, quimiotaxis de eosinófilos y células mastoides, producción de citocinas y quimioquinas |
| Aminoácidos (aa) | 486 (rata) 487 (humano) 489 (ratón) | 358 (rata y ratón) 359 (canino, cobayo y humano) | 445: más abundante múltiples isoformas de 326 a 453 aa | 390 aa |
| Intrones en el gen | No | No | Sí (2-3) | Sí (2) |
| Isoformas | No | No | Sí | No |
| Acoplamiento a proteínas G | G $\alpha_{q/11}$ | G α_s | G $\alpha_{i/o}$ | G $\alpha_{i/o}$ |
| Vía de señalización | ↑ PLC → ↑ IP ₃ → ↑ Ca ²⁺ ↑ DAG → ↑ PKC | ↑ AC → ↑ AMPc → ↑ PKA | ↓ AC → ↓ AMPc → ↓ PKA G $\beta\gamma$ → ↓ gCa ²⁺ | ↓ AC → ↓ AMPc → ↓ PKA |
| Afinidad por la histamina | Micromolar | Micromolar | Nanomolar | Nanomolar |
| Agonistas | 2-piridiletilamina metilhistaprodifen 2-fenilhistamina | Dimaprit amtamina impromidina | immepip imetit VUF-8430 | 4-metilhistamina clobenpropit ^a VUF-8430 |
| Antagonistas | tripolidina mepiramina clorfeniramina | tiotidina ranitidina cimetidina | clobenpropit tioperamida iodoproxifan | VUF-6002 tioperamida |
| Radioligandos | [³ H]-mepiramina | [³ H]-tiotidina | [³ H]-NMHA [³ H]-RMHA [¹²⁵ I]-yodoproxifan | [³ H]-histamina |
| Ubicación cromosomal del gen en el humano | 3p25 | 5q35.3 | 20q13.33 | 18q11.2 |

AC, adenilil ciclasa; AMPc, 3'-5'-monofosfato cíclico de adenosina; DAG, diacilglicerol; gCa²⁺, conductancia (canal) de Ca²⁺; IP₃, 1,4,5-trifosfato de inositol; N- α -MeHa, N- α -metil-histamina; PKA, cinasa A de proteína; PKC, cinasa C de proteína; PLC, fosfolipasa C; RMHA, R- α -metilhistamina; SNC, sistema nervioso central; ↑, activación o formación; ↓, inhibición o reducción; → inducción o producción; ^a, agonista parcial

en el SNC, con expresión alta en la corteza, el hipocampo, el núcleo *accumbens*, el tálamo y el hipotálamo posterior (60, 61).

Se ha clonado el RH₁ de varias especies, como la rata (62), el cobayo (63), el ratón (64) y el humano (65), y en los roedores el RH₁ tiene un peso molecular de 56 kilodaltones (66). El gen correspondiente se encuentra en el cromosoma 3 (67) y el receptor está constituido por 486, 487 y 489 aminoácidos en la rata, el humano y el ratón, respectivamente, con siete dominios transmembranales, sitios de glicosilación en el dominio aminoterminal, una tercera asa intracelular larga y un extremo carboxilo corto.

Los RH1 se encuentran acoplados a proteínas Gα_{q/11} (**Figura 2**) y, al ser activados, inducen la hidrólisis del 4,5-bifosfato de fosfatidil-inositol (PIP₂) por acción de la fosfolipasa C (PLC_β), generando 1,4,5-trifosfato de inositol (IP₃) y diacilglicerol (DAG) como segundos mensajeros (68, 69). El IP₃ se une a receptores presentes en el retículo endoplásmico promoviendo la liberación del Ca²⁺ de los depósitos intracelulares. Además, el vaciamiento de los depósitos de Ca²⁺ genera la apertura de canales situados en la membrana celular, denominados canales activados por depósito (SOCs, del inglés *Store-Operated Channels*), lo cual produce la entrada de Ca²⁺ del medio extracelular (70). Por su parte, el DAG activa a las isoformas de la cinasa C de proteína (PKC) que dependen de Ca²⁺ y fosfolípidos, lo que resulta en fosforilación de receptores, enzimas, canales iónicos y otras proteínas, y de esta forma desencadena múltiples respuestas celulares (56, 71).

Al aumentar la concentración intracelular de Ca²⁺, los RH₁ pueden activar otras vías de señalización (**Figura 2**), como la formación de óxido nítrico por activación e incremento de la síntesis de la sintasa de óxido nítrico (72, 73), la síntesis de monofosfato cíclico de guanosa (GMPc) por activación de guanilil-ciclasas (74), la estimulación del intercambiador Na⁺/Ca²⁺ (75) y la apertura de canales de K⁺ activados por Ca²⁺ (76, 77). El influjo de Ca²⁺ acoplado al vaciamiento

de los depósitos de Ca²⁺ intracelulares estimula la formación de ácido araquidónico (78) y de AMPc (69, 79), por activación de isoformas sensibles a Ca²⁺ de la fosfolipasa A₂ y de la adenilil-ciclasa, respectivamente.

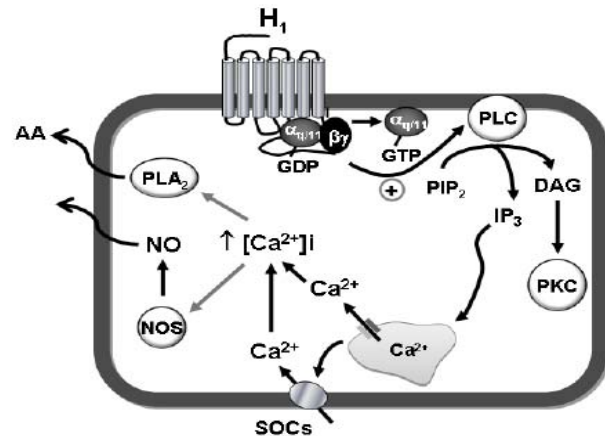


Figura 2. Señalización intracelular acoplada a la activación del receptor de histamina H₁ (RH₁). Los RH₁ se acoplan a proteínas Gα_{q/11} que al ser activadas estimulan la acción de la fosfolipasa C (PLC_β) sobre el 4,5-bifosfato de fosfatidil-inositol (PIP₂) para generar 1,4,5-trifosfato de inositol (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El IP₃ induce la liberación de Ca²⁺ de los depósitos intracelulares, y el vaciamiento de éstos el influjo de Ca²⁺, mientras que el DAG activa a la cinasa C de proteínas (PKC), dependiente de Ca²⁺ y fosfolípidos. El aumento en la concentración de Ca²⁺ debido a la activación de los RH₁ puede inducir la formación de ácido araquidónico (AA) por activación de la fosfolipasa A₂ (PLA₂), así como de óxido nítrico (NO) por estimulación de la sintasa de óxido nítrico. SOCs: canales de calcio operados por vaciamiento de los depósitos

El primer radioligando descrito para la identificación del RH₁ fue la [³H]-mepiramina (80), que sigue siendo utilizada dada su alta selectividad por estos receptores en diversos tejidos. Otro radioligando empleado para su detección por autorradiografía es la [¹²⁵I]yodobolpiramida (81). La mepiramina (o pirilamina) se ha empleado ampliamente como antagonista debido a su alta selectividad y afinidad (K_D ~1 nM). En contraste, no existen agonistas altamente selectivos para este subtipo de receptor, aunque se han sintetizado fármacos con cierta selectividad como la 2-tiazoliletilamina, la 2-metilhistamina, la

2-(3-bromofenil)-histamina y el 8R-lisuride; sin embargo, muestran baja eficacia y son considerados agonistas parciales (56, 82). Existe una gran variedad de antihistamínicos de uso clínico (clorfeniramina, difenhidramina, cetirizina, loratadina, etc.), clasificados como antagonistas de los RH_1 , si bien la mayoría de ellos actúan también como agonistas inversos (83).

Receptores de histamina H_2 (RH_2)

Los RH_2 fueron identificados al estudiar el efecto de la histamina en la secreción ácida del estómago (84); hoy día se conoce que se expresan en diversos tejidos a nivel periférico y en el SNC. A nivel periférico, los sitios de alta expresión son el músculo liso vascular y pulmonar, los hepatocitos, los condrocitos, las células endoteliales y epiteliales, los neutrófilos, los eosinófilos, los monocitos, las células dendríticas y los linfocitos T y B (58). En el SNC se encuentra abundantemente en las neuronas del hipocampo, la amígdala, los núcleos del rafe, la sustancia negra, el neocórtex y la corteza cerebral, así como en baja densidad en el cerebelo y el hipotálamo (57, 85). Con respecto a su localización celular, a semejanza de los RH_1 , los RH_2 son eminentemente postsinápticos (9).

El primer gen del RH_2 en ser clonado fue el canino (86), y la información obtenida permitió clonar posteriormente el de varias especies, entre ellas el humano (87). El gen se encuentra en el cromosoma 5 y codifica una proteína de 359 aminoácidos (canino, humano y cobayo) ó 358 aminoácidos (rata y ratón) (88, 89). A diferencia del RH_1 , la tercera asa intracelular es corta y presenta un extremo carboxilo largo.

Los RH_2 se encuentran acoplados a proteínas $G\alpha_s$, y su activación estimula a varias isoformas de la enzima adenilil-ciclasa (**Figura 3**), produciendo un incremento en la formación de AMPc (69, 87). La cascada de eventos progresa con la activación de la cinasa de proteína dependiente de AMPc (PKA): al unirse el AMPc a las subunidades reguladoras de la PKA, se liberan las subunidades catalíticas

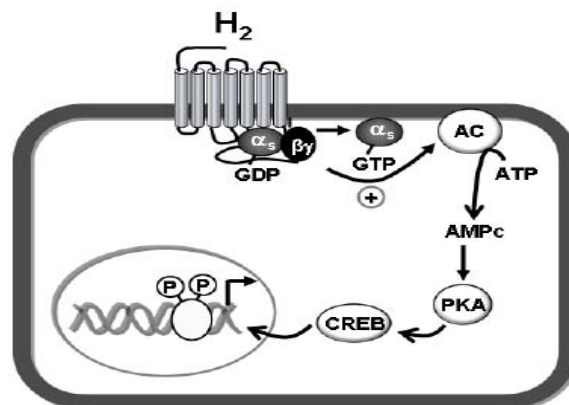


Figura 3. Señalización intracelular acoplada a la activación del receptor de histamina H_2 (RH_2). La activación de los RH_2 induce la interacción de proteínas $G\alpha_s$ con adenilil ciclasas (AC), las cuales catalizan la conversión de ATP a AMPc. El AMPc activa a la cinasa A de proteína (PKA), que fosforila a otras proteínas como la proteína de unión a CRE (CREB), una proteína nuclear que se une al elemento de respuesta al AMPc (CRE) dentro del promotor de genes que responden al AMPc activando la transcripción. ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, 3'-5'-monofosfato cíclico de adenosina

de esta cinasa, las cuales fosforilan residuos de serina y treonina de diversas proteínas, como la proteína de unión a CRE (CREB), una proteína nuclear que se une al elemento de respuesta al AMPc (CRE) dentro del promotor de genes que responden al AMPc, activando su transcripción (90, 91). Además de la vía de señalización primaria AMPc/PKA, se han reportado otros mecanismos en diversos tipos celulares. Por ejemplo, la activación de los RH_2 aumenta la concentración de Ca^{2+} en las células parietales de la mucosa gástrica (92) y disminuye la liberación de ácido araquidónico en sistemas de expresión heteróloga (93). Al ser expresado en miocitos de rata, el RH_2 puede acoplarse tanto a proteínas $G\alpha_s$ como $G\alpha_{q/11}$, dando lugar a diferentes efectos funcionales (94).

El RH_2 ha sido caracterizado farmacológicamente con varios agonistas y antagonistas selectivos; se han sintetizado radioligandos selectivos, siendo los de mayor afinidad la [3H]tiotidina (K_D 25 nM) y la [^{125}I] yodoaminopentidina (K_D 0.3 nM) (95, 96). Existen

diversos antagonistas del RH_2 , como la ranitidina (K_D 200 nM), la famotidina (K_D 17 nM), la tiotidina (K_D 15 nM) y la yodoaminopentidina (K_D 2.5 nM), uno de los más potentes antagonistas disponibles. Varios de estos antagonistas se emplean con éxito en las enfermedades ácido-pépticas, lo que confirma el papel relevante de estos receptores en el control de la secreción gástrica ácida (ver más adelante). Se han sintetizado también agonistas altamente selectivos para los RH_2 , como el dimaprit, la impromidina y la amtamina (56, 97, 98).

Receptores de histamina H_3 (RH_3)

Los receptores de histamina H_3 (RH_3) fueron identificados farmacológicamente en 1983 por Arrang y cols., como autorreceptores presinápticos que inhibían la liberación de la histamina en el cerebro de la rata (37). La mayoría de los RH_3 se encuentra en las neuronas del SNC, aunque también puede encontrarse en las terminaciones nerviosas periféricas del tracto gastrointestinal (13, 99) y del corazón (100). La expresión de estos receptores no está confinada a las neuronas histaminérgicas, y actúan también como heterorreceptores.

Se ha estudiado la distribución de los RH_3 del SNC de los roedores por autorradiografía, inmunohistoquímica e hibridación *in situ*, encontrándolos de manera abundante en el bulbo y núcleo olfatorios, la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala, el núcleo *accumbens*, la sustancia negra, el globo pálido, el neostriado, el tálamo y el hipotálamo (101-104).

El RH_3 humano fue clonado en 1999 por Lovenberg y cols. (105), mostrando que el gen se traducía en una proteína de 445 aminoácidos, con baja homología con los RH_1 y RH_2 (22% y 20%, respectivamente); lo que explicó la dificultad para clonar por vez primera el receptor, que se había intentado con sondas diseñadas con base en los receptores conocidos. El receptor presenta sitios de glicosilación en el extremo amino terminal, de fosforilación por PKA en la tercera asa intracelular y de fosforilación por PKC en varios residuos

de la primera y tercera asa intracelular, lo que sugiere que puede ser sensible a la regulación por comunicación cruzada (106).

Posteriormente, se clonó el RH_3 de diversas especies y los estudios moleculares han mostrado que el gen puede dar origen a diferentes isoformas del receptor por procesamiento alternativo, las cuales varían principalmente en el tamaño de su tercera asa intracelular, reportándose también diferencias en su distribución tisular. Las isoformas funcionales identificadas en la rata se han denominado (con el número de aminoácidos entre paréntesis) $rH_{3A(445)}$, $rH_{3B(413)}$ y $rH_{3C(397)}$ (103, 107), en el cobayo $H_{3L(445)}$ y $H_{3S(415)}$ (108) y en el ratón $mH_{3(445)}$, $mH_{3(413)}$ y $mH_{3(397)}$ (109). Para el mono se han reportado las isoformas $H_{3(445)}$, $H_{3(335)}$, $H_{3(413)}$ y $H_{3(410)}$ (110). El gen que codifica para el receptor humano (hH_3) se localiza en el cromosoma 20 y se han reportado, al menos, 20 isoformas, varias de ellas funcionales como $hH_{3(445)}$, $hH_{3(453)}$, $hH_{3(373)}$ y $hH_{3(365)}$ (111-114).

Los RH_3 se acoplan a proteínas $G\alpha_{i/o}$ como fue mostrado en experimentos con la toxina de *Bordetella pertussis* (115) y confirmado en sistemas de expresión heteróloga (105). La activación de las proteínas $G\alpha_{i/o}$ induce disminución en las concentraciones intracelulares de AMPc (**Figura 4**), lo que tiene como resultado la inhibición de los eventos corriente abajo de esta vía de señalización, como la disminución de la transcripción de genes activada por CREB. Los RH_3 tienen otros efectos intracelulares como inhibir la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje tipos N y P/Q (116, 117); inducir la liberación de ácido araquidónico por activación de la PLA_2 (118); inhibir el intercambiador Na^+/H^+ (119); activar la vía de cinasas de proteína activadas por mitógenos (MAPKs) (103, 115, 120); activar a la cinasa B de proteínas (PKB o Akt) (121).

Se ha reportado que los RH_3 se encuentran activos en ausencia de histamina (122, 123). Esta actividad constitutiva fue demostrada al observar que, en células transfectadas con el RH_3 , se inhibe la formación de AMPc inducida por forskolina

Histamina y comunicación intercelular

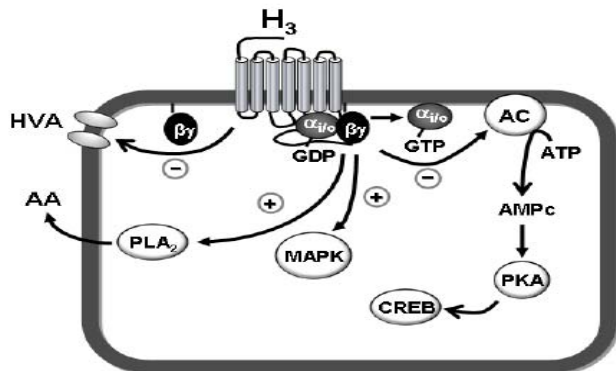


Figura 4. Señalización intracelular acoplada a la activación del receptor de histamina H_3 (RH_3). Los RH_3 activan a proteínas $G_{\alpha_{i/o}}$, cuyas subunidades $\alpha_{i/o}$ inhiben adenilil ciclasas (AC) disminuyendo la concentración intracelular de AMPc. La activación del receptor induce también la formación de ácido araquidónico (AA) por activación de la fosfolipasa A_2 (PLA_2), la inhibición de la apertura de canales de Ca^{2+} activados por voltaje de alto umbral (HVA), y la activación de cinasas de proteína activadas por mitógenos (MAPKs). ATP, trifosfato de adenosina; AMPc, 3'-5'-monofosfato cíclico de adenosina; PKA, cinasa dependiente de AMPc; CREB, proteína de unión a CRE

(123). Algunos antagonistas, como la tioperamida, el clobenpropit y el ciproxifan, revierten esta actividad constitutiva y se consideran agonistas inversos del receptor (118, 122, 123).

El RH_3 tiene alta afinidad por la histamina y la metilación de ésta generó un compuesto más activo y selectivo para los RH_3 , la R- α -metilhistamina. Este agonista es utilizado ampliamente para la caracterización farmacológica de los efectos mediados por el RH_3 (97), y en su forma trititada tiene una alta afinidad (K_D 0.3 nM) por el receptor; por lo que es empleada ampliamente como radioligando para detectar su presencia (124). Posteriormente se sintetizaron otros radioligandos, siendo el de mayor afinidad el antagonista [^{125}I] yodoproxifan (K_D 65 pM) (125). Se han sintetizado también agonistas como el immepip (K_D 10 nM) y el immetit (K_D 5 nM), ambos empleados frecuentemente en el análisis de respuestas mediadas por el RH_3 (56, 99). La tioperamida fue el primer antagonista selectivo y potente para los RH_3 (124) y actúa como antagonista competitivo

en la mayoría de los ensayos funcionales (126, 127). La incorporación de una molécula de isotioureia en la cadena lateral de la tioperamida dio como resultado la síntesis de un antagonista más potente, el clobenpropit (128). Otros de los antagonistas imidazólicos que han mostrado alta eficacia son el yodoproxifan, el ciproxifan y el GT2331. Además, se han sintetizado antagonistas no imidazólicos, entre los que se encuentran el VUF5391 y el ABT-239 (99).

Receptores de histamina H_4 (RH_4)

Los receptores de histamina H_4 (RH_4) fueron identificados por varios grupos mediante el análisis bioinformático del genoma humano y de la secuencia del RH_3 (129-134); la clonación del receptor humano fue realizada a partir del ADNc de leucocitos y de tejido fetal (129, 130). El RH_4 se encuentra principalmente en células de origen hematopoyético, como las células dendríticas, los mastocitos, los eosinófilos, los monocitos, los basófilos y las células T (8, 135); lo que indica que el receptor tiene una función importante en el sistema inmune. Por otro lado, existen niveles considerables de RH_4 en células de tejido pulmonar, lo cual los hace un atractivo blanco de estudio para enfermedades inflamatorias respiratorias (136, 137). Una moderada expresión de RH_4 se observa en el bazo, el timo, el intestino delgado, el colon y el corazón (129). En el SNC se ha identificado la presencia de estos receptores en el cerebelo y, aunque con muy baja densidad, en el hipocampo (136).

El RH_4 humano tiene 390 aminoácidos, mientras que los receptores de la rata y del ratón poseen un aminoácido más, y muestran una homología total de ~40% con el RH_3 , la que aumenta a 54% en los dominios transmembranales. En el humano, el gen que codifica para el receptor se localiza en el cromosoma 18 y tiene un arreglo genómico similar al del RH_3 , con dos intrones y tres exones (111, 136). Los RH_4 se acoplan a proteínas $G_{\alpha_{i/o}}$ (Figura 5), inhibiendo por lo tanto la formación de AMPc (129). Otras

vías de señalización descritas para los RH_4 son la activación de MAPKs en células HEK transfectadas con el receptor (132) y movilización de Ca^{2+} en mastocitos y eosinófilos, atribuida esta última a la acción sobre la fosfolipasa C de las subunidades $\beta\gamma$ de las proteínas $G\alpha_{i/o}$ (138, 139).

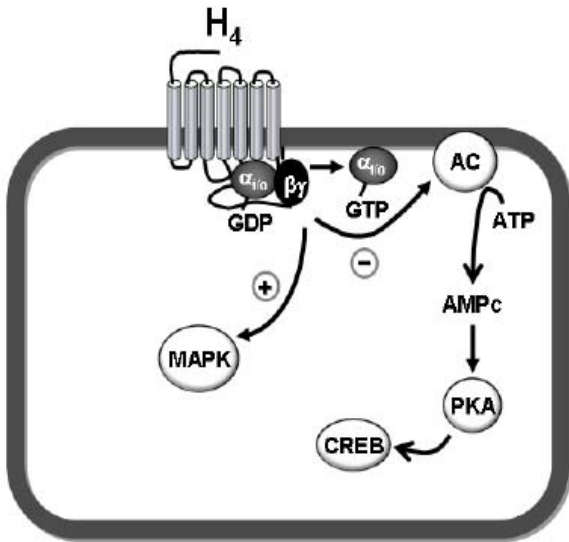


Figura 5. Señalización intracelular acoplada a la activación del receptor de histamina H_4 (RH_4). Los RH_3 activan a proteínas $G\alpha_{i/o}$, cuyas subunidades $\alpha_{i/o}$ inhiben adenilil ciclasas (AC) disminuyendo la concentración intracelular de AMPc. La activación del receptor resulta también en la estimulación de cinasas de proteína activadas por mitógenos (MAPKs). AMPc, 3'-5'-monofosfato cíclico de adenosina; PKA, cinasa dependiente de AMPc; CREB, proteína de unión a CRE

La [3H]-histamina es el radioligando de elección para el estudio de las características farmacológicas del RH_4 , si bien existen diferencias en la afinidad de los receptores de distintas especies (K_D 5-136 nM) (140). El RH_4 muestra diferencias estructurales significativas con respecto a los RH_1 y RH_2 ; por lo que los agonistas y antagonistas de estos receptores no tienen efecto sobre los RH_4 . En contraste, los ligandos para el RH_3 pueden también unirse a los RH_4 , debido a la alta homología estructural entre ellos. Así, el receptor puede unir a los ligandos imidazólicos tioperamida (Ki 27

nM) y R- α -metilhistamina (K_D 146 nM) (71, 141). Se han desarrollado antagonistas no imidazólicos del RH_4 con alta selectividad y potencia, como el JNJ7777120 (Ki 4 nM) y el VUF6002 (Ki 27 nM), los cuales actúan como antagonistas neutros (141-143). Los RH_4 del ratón y de la rata tienen afinidad similar por estos compuestos, por lo cual son empleados en el estudio de las características farmacológicas y funcionales de los receptores *in vitro* e *in vivo* (141, 144-146).

Entre los agonistas de los RH_4 se encuentran la clozapina y el clobenpropit, previamente caracterizados como antagonistas de los RH_3 , pero que actúan como agonistas de los RH_4 en ensayos funcionales (139, 147-149). Se han sintetizado agonistas más selectivos como el OUP-13 y el OUP-16, aunque también muestran cierta afinidad por los RH_3 (150). Lim y cols. (2005) reportaron que la 4-metil-histamina, agonista de los RH_2 , actúa también como agonista potente de los RH_4 (151).

FUNCIONES DE LA HISTAMINA

Cuando la histamina es liberada de los mastocitos, los basófilos, las neuronas histaminérgicas u otras células, se une a sus receptores y produce diversas respuestas que dependen del subtipo de receptor que fue activado y del tejido blanco (152). A continuación, se describen algunos de los efectos más importantes de la histamina a nivel periférico y en el SNC (Cuadro 1).

Aspectos generales

La estimulación de los RH_1 conduce a una gran variedad de acciones biológicas, entre las que se encuentra la contracción del músculo liso bronquial produciendo broncoconstricción (153, 154). En las células endoteliales vasculares, el incremento en la concentración intracelular de Ca^{2+} , que sigue a la activación de los RH_1 , aumenta la permeabilidad vascular. Este proceso involucra la reorganización del citoesqueleto y efectos directos sobre las proteínas que conforman

Histamina y comunicación intercelular

las uniones estrechas, lo cual facilita el paso de moléculas a través de la vía paracelular. A mediano plazo, disminuye también la expresión de las proteínas de la unión estrecha (155, 156). La activación de los RH_1 aumenta también la síntesis de prostaglandinas y del factor activador de plaquetas, así como la liberación de óxido nítrico y del factor de Von Willebrand (56, 78). A nivel cardíaco, la activación de los RH_1 tiene efecto inotrópico negativo (157). Los RH_1 se expresan en las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales, que forman parte del sistema nervioso simpático; la activación de los receptores induce la liberación de los transmisores adrenalina y noradrenalina (158).

Como se mencionó en la introducción, la histamina desencadena la triple respuesta de Lewis, caracterizada por eritema central, edema y eritema periférico con palidez central (2). El eritema se debe a la vasodilatación de las arteriolas, meta-arteriolas y capilares, lo que ocasiona enrojecimiento cutáneo, disminución de la resistencia periférica y descenso de la presión arterial. Esta acción es mediada por los RH_1 y, en menor medida, por los RH_2 (159, 160). La activación de los RH_1 incrementa la permeabilidad vascular, con la consiguiente extravasación de líquido y de proteínas plasmáticas, dando lugar a edema. Además, su estimulación activa las terminales nerviosas libres de fibras C no mielinizadas, produciendo prurito (161). Las reacciones mencionadas son bloqueadas por antagonistas de los RH_1 (162); por lo que se emplean para controlar condiciones alérgicas, observándose los mejores resultados en la rinitis y la conjuntivitis, así como en el alivio del prurito de la dermatitis atópica (83, 152).

Por su parte, el RH_2 actúa como un potente estimulador de la secreción ácida gástrica (163, 164), función confirmada en los ratones que carecen del gen que codifica la HDC (165) o el RH_2 (166), observándose en ambos casos una casi nula secreción ácida. La activación de los RH_2 induce también relajación del músculo

liso bronquial, vascular y uterino (56, 167), y a nivel cardíaco resulta en efectos inotrópico y cronotrópico positivos (92).

En relación con la regulación de la secreción gástrica, una de las funciones más conocidas de la histamina, ésta es producida por células neuroendocrinas semejantes a las cromafines (*enterochromaffin-like cells*) presentes en la mucosa gástrica, donde su síntesis y liberación es estimulada por la gastrina, sintetizada en las células G del antro gástrico y, en menor medida, en el intestino delgado proximal, el colon y el páncreas. La gastrina comparte con la colecistocinina un pentapéptido (Glicina-Triptófano-Metionina-Aspartato-Fenilalanina), que le permite activar receptores CCK_2 acoplados a proteínas $G\alpha_{q/11}$, induciendo un aumento en la concentración intracelular de Ca^{2+} que conduce a la exocitosis de la histamina. Otros estimuladores de la liberación de la histamina son el polipéptido hipofisario activador de la adenilil ciclase (PACAP) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP); mientras que un efecto inhibitorio es ejercido por la somatostatina, el CGRP, las prostaglandinas, el péptido YY y la galanina. Una vez liberada, la histamina activa RH_2 localizados en las células oxínticas o parietales, induciendo la estimulación de adenilil ciclasas y la formación de AMPc. Este segundo mensajero activa a la PKA, cinasa que estimula a la $ATPasa-H^+/K^+$ responsable de la liberación de ácido clorhídrico (168).

En 1975, James Black y su grupo sintetizaron la cimetidina como un antagonista de los RH_2 , utilizándose en el tratamiento de la úlcera péptica y otros trastornos de hipersecreción gástrica (169). En 1979, se introdujo la ranitidina, más potente que la cimetidina y que, a diferencia de ésta, no afecta la función del citocromo *P450* hepático. Se han sintetizado numerosos antagonistas de los RH_2 , pero sólo tres más (famotidina, nizatidina y roxatidina) han sido comercializados (2). Aunque de amplio uso terapéutico todavía, los antagonistas de los RH_2 están siendo desplazados por los inhibidores de la bomba de protones, al ser éstos

Ramos-Jiménez et al.

más efectivos en el control del pH gástrico y, por lo tanto, más eficaces en la cicatrización y prevención de las úlceras gástricas y duodenales (168).

Además de su expresión primaria en el SNC, donde intervienen en la regulación de diversas funciones (ver más adelante), existen RH_3 periféricos con efectos inhibitorios en la secreción gástrica ácida (13, 170) y en la liberación de neurotransmisores por las terminales simpáticas cardíacas (100). También inhiben la transmisión parasimpática en el intestino, los bronquios y la tráquea, reduciendo la movilidad intestinal y previniendo la broncoconstricción excesiva (127, 171-173).

Los RH_4 se expresan, principalmente, en células hematopoyéticas y su función se relaciona con la maduración de estas células y el control de la respuesta inmune (174). Existe una moderada expresión de los RH_4 en el bazo, el timo, los pulmones, el intestino delgado, el colon y el corazón, donde pudieran estar involucrados en respuestas inflamatorias (129, 137).

Sistema inmune

Los RH_1 , RH_2 y RH_4 participan en la inflamación y otras respuestas del sistema inmunológico; por lo tanto, la histamina puede modificar la respuesta inmune dependiendo de su concentración y del receptor activado. La estimulación de los RH_1 aumenta la adhesión y quimiotaxis de los eosinófilos y los neutrófilos (175); en los primeros induce la producción de superóxido (176) y aumenta la expresión de receptores a factores del complemento como C3b (177). Asimismo, se ha observado que la activación de los RH_1 favorece la proliferación de las células T y B (178, 179). Un hallazgo relevante es el aumento de las respuestas tipo Th1 por acción de los RH_1 (180). Las células endoteliales también expresan RH_1 y su activación incrementa la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) y la selectina P (181-183). Otros efectos de los RH_1 son la disminución de la inmunidad humoral y la

estimulación de la producción de IgE (152).

Los leucocitos expresan RH_2 (184) y la estimulación de estos receptores reduce la activación, quimiotaxis y desgranulación de los neutrófilos y eosinófilos (185). En los monocitos y las células dendríticas, la activación de RH_2 suprime la producción del factor de necrosis tumoral- α y de la interleucina-12, y aumenta la producción de la interleucina-10 (186, 187). Otro efecto importante de los RH_2 es la inhibición de las respuestas Th1 (180, 188), efecto opuesto al generado por activación de los RH_1 (ver arriba). Asimismo, se ha observado que los RH_2 inhiben la síntesis de anticuerpos en los linfocitos B, la proliferación de linfocitos T y la inmunidad celular (189, 190).

Debido a que los RH_3 son expresados principalmente en el SNC, no se ha reportado una participación importante en la función del sistema inmune. Sin embargo, se ha descrito que la activación del receptor inhibe la liberación de citocinas por macrófagos alveolares, mastocitos y células dendríticas (191).

La activación de los RH_4 promueve la quimiotaxis de los mastocitos, eosinófilos y células dendríticas por movilización de Ca^{2+} intracelular, sin efecto en la desgranulación (138, 192), así como la polimerización de la actina, cambios en la morfología celular y en la expresión de moléculas de adhesión, eventos requeridos para la migración celular (139, 148). La activación de los RH_4 induce también cambios en la localización tisular de los mastocitos, lo que explicaría la redistribución de estas células en la mucosa nasal observada en la rinitis alérgica (193, 194). Otros agentes quimiotácticos, como el CXCL12, pueden potenciar la respuesta funcional inducida por estimulación de los RH_4 (195). La activación de estos receptores puede regular la función de los linfocitos T, ya sea por acción directa o modulando otras células como las dendríticas (137), habiéndose reportado que la estimulación de los RH_4 presentes en las células T CD8+ induce la producción de interleucina-16, que actúa como agente quimiotáctico de las células T CD4+ (196).

En conjunto, estos datos permiten considerar a la histamina como un agente relevante en el funcionamiento normal del sistema inmunológico y como un blanco terapéutico en patologías del mismo.

Sistema Nervioso Central

Como se mencionó antes, las neuronas histaminérgicas se localizan en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior y dan origen a una extensa red de proyecciones a todo el SNC (101). Estas neuronas tienen actividad espontánea regular (≤ 3 Hz), que aumenta en el estado de vigilia y disminuye durante el sueño (9); presentan múltiples varicosidades y sintetizan otras sustancias neuroactivas como la adenosina, el ácido γ -aminobutírico (GABA), la sustancia P, la galanina, met-enkefalina y algunas enzimas involucradas en el catabolismo de neurotransmisores, como desaminasa de adenosina, descarboxilasa de glutamato y una variante de la acetiltransferasa de colina (197-199).

De los cuatro receptores de histamina metabotrópicos descritos, tres (H_1 , H_2 y H_3) se expresan de manera abundante en el cerebro, aunque con distintos patrones de distribución (60). Los RH_1 y los RH_2 tienen una función excitadora en la actividad neuronal, produciendo despolarización y aumento de la frecuencia de disparo de algunas poblaciones neuronales (9, 198). En contraste, la activación de los RH_3 produce inhibición de la actividad de las neuronas histaminérgicas (200) y de la liberación de diversos neurotransmisores en otras neuronas (9), como se ilustra en las Figuras 6 y 7. En el cerebro, la activación de los RH_3 inhibe de manera presináptica la liberación de glutamato (116, 201), GABA (202-204), noradrenalina (205-207), dopamina (208), acetilcolina (209, 210) y serotonina (211, 212). Además, la activación de los RH_3 inhibe la síntesis de dopamina (213). No obstante que se ha identificado la presencia de RH_4 en el cerebelo y, en muy baja densidad, en el hipocampo (136), se desconoce aún la función de estos receptores en el SNC.

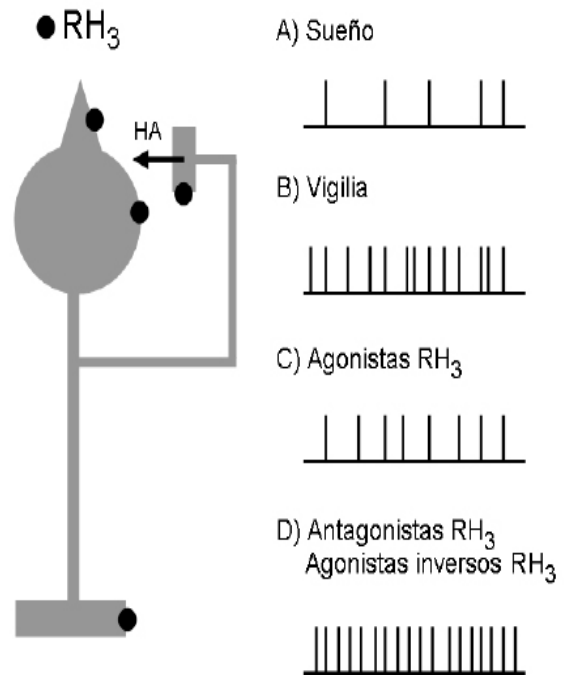


Figura 6. Regulación de la actividad de las neuronas histaminérgicas por activación de receptores H_3 (RH_3). Las neuronas histaminérgicas poseen actividad espontánea con una frecuencia de ≤ 3 Hz (A). Esta actividad aumenta en el estado de despierto (B), y la histamina liberada por colaterales de axones histaminérgicos que proyectan a otras regiones cerebrales regula la actividad de estas neuronas mediante la activación de RH_3 , presentes en el cuerpo neuronal y en las dendriticas (somato-dendríticos) y acoplados a reducción de conductancias de Ca^{2+} dependientes de voltaje (C). Los antagonistas de los RH_3 aumentan la actividad neuronal al bloquear el efecto inhibitorio de la histamina endógena (D). Dada la actividad constitutiva de los RH , los agonistas inversos aumentan también la actividad de las neuronas histaminérgicas.

Sueño y vigilia

Existen varias evidencias de la participación de la histamina en la regulación del ciclo sueño-vigilia (3). Por ejemplo, la lesión del hipotálamo posterior produce hipersomnia (214); durante el estado de vigilia las neuronas histaminérgicas generan potenciales de acción de manera tónica y con alta frecuencia, y la liberación de histamina es, por lo tanto, mayor (215, 216).

Los efectos de la histamina sobre el ciclo sueño-vigilia están mediados por los RH_1 , RH_2 y

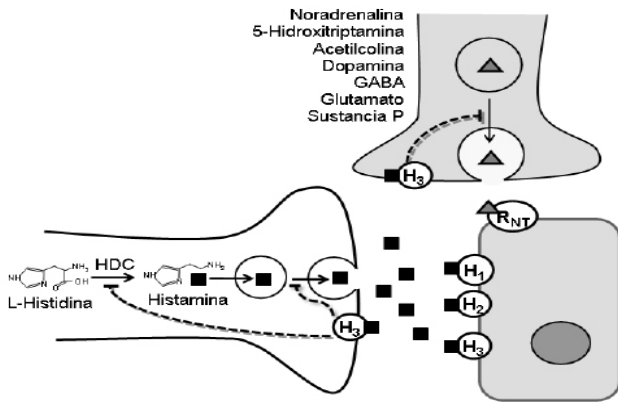


Figura 7. Transmisión histaminérgica en el sistema nervioso central (SNC). Una vez sintetizada, la histamina es almacenada en las vesículas sinápticas de las terminales histaminérgicas y liberada por exocitosis. Los efectos de la histamina se deben a la activación de receptores H₁ y H₂ (postsinápticos) y receptores H₃ (pre y postsinápticos). La activación de RH₃ presinápticos inhibe la síntesis y la liberación de la histamina, y disminuye la liberación de otros neurotransmisores. RNT: receptores a neurotransmisores. GABA: ácido γ -aminobutírico

RH₃ (217-219). La vigilia puede inducirse al potenciar la transmisión histaminérgica bloqueando los autorreceptores H₃ (220, 221). Se promueve el sueño al inhibir la actividad de la HDC, la enzima limitante en la síntesis de histamina (222), por hiperpolarización de las neuronas histaminérgicas con agonistas GABAérgicos (223), al incrementar la liberación de GABA con agonistas de los receptores de adenosina A_{2A} (224), y por inyección de antagonistas de los RH₁ (225). Diversos estudios han sustentado que la histamina induce el estado de despierto mediante acciones conjuntas de RH₁ y RH₂ en las neuronas talámicas de relevo, despolarizando a las mismas y cambiando el patrón de disparo en ráfagas a un patrón de disparo regular, en que la información sensorial es transmitida más fielmente a la corteza cerebral (226, 227).

Regulación de la homeostasis

La histamina regula el apetito, el metabolismo, la temperatura corporal, la ingesta de agua y la circulación sanguínea (228-231). La inyección intraventricular de histamina y la aplicación de L-histidina o de antagonistas de los RH₃

disminuyen la ingesta de alimentos (232-234). En contraste, la administración de un inhibidor de la HDC o de antagonistas de los RH₁ la aumentan (233, 235). La leptina, secretada por el tejido adiposo, inhibe la ingesta de alimentos al actuar en el hipotálamo y se ha sugerido que su efecto se debe a la liberación de histamina y la activación de RH₁ (236, 237). Además, los ratones que no expresan RH₃ muestran un fenotipo obeso (238), confirmando la participación de los RH₃ en el control de la ingesta de alimentos y sugiriendo que fármacos que actúen en el receptor podrían ser útiles en el tratamiento de la obesidad (239).

La histamina incrementa el consumo de agua, al ser inyectada por vía intraventricular (240, 241); la activación de los RH₁ y RH₂ aumenta la liberación de vasopresina (242) e induce la ingesta de agua en condiciones de deshidratación (243). En relación con el control de la temperatura corporal, la inyección intraventricular de la propia histamina o de agonistas de los RH₁ y RH₂ resulta en hipotermia (244, 245). Por otro lado, con el mismo tipo de inyección se incrementa la presión arterial y se produce bradicardia, efectos en los que también participan los RH₁ y RH₂ (246).

Regulación neuroendocrina

Existen diversos reportes de la participación de la histamina en la liberación de hormonas por activación de los RH₁ y los RH₂. Por ejemplo, la administración central de histamina aumenta la liberación de hormonas hipofisarias como la adrenocorticotrópica (247), la luteinizante (248), la prolactina (249), la vasopresina y la oxitocina (242). En contraste, disminuye la liberación de las hormonas de crecimiento (250) y la estimulante de tiroides (251).

Conducta motora

Los efectos de la histamina en la actividad motora dependen del sitio de inyección, dosis y especie en estudio. La administración intraventricular de histamina induce cambios de tipo bifásico en la actividad locomotora espontánea,

los cuales se han relacionado con la activación de los RH_1 y RH_2 (252). Existen discrepancias en la respuesta motora observada, que se han relacionado con la vía de administración de la histamina y la dosis; sin embargo, existe coincidencia en que la administración de antagonistas de los RH_1 inhibe la fase de hiperactividad. Además, la inhibición de la enzima que metaboliza la histamina o el bloqueo de los RH_3 aumentan la locomoción, indicando que el sistema histaminérgico participa de manera importante en el control de la actividad motora (253-255).

PATOLOGÍAS DEL SNC

Si bien ninguna enfermedad del SNC está asociada específicamente con alteraciones en la transmisión histaminérgica, se ha involucrado a la histamina en varios procesos patológicos como la esquizofrenia, las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer, la narcolepsia y la obesidad.

Epilepsia

La administración de altas dosis de antagonistas de los RH_1 puede producir convulsiones en personas sanas (256); en modelos animales de epilepsia, se ha mostrado que la activación del sistema histaminérgico disminuye las crisis convulsivas y que su inhibición tiene el efecto opuesto (257, 258). En este sentido, los antagonistas de los RH_3 disminuyen las convulsiones inducidas eléctrica y químicamente, y este efecto podría deberse a un aumento en la liberación de histamina (259-261). El tiprolisant, antagonista de los RH_3 , se encuentra en la fase clínica II para evaluar su utilidad en pacientes con epilepsia inducida por estímulos visuales (262).

Enfermedad de Parkinson

En el modelo de hemiparkinsonismo inducido por 6-hidroxidopamina en la rata, se advierte una mayor densidad de RH_3 en el neocórtex y en la sustancia negra reticulada (SNr) (263). El análisis *post-mortem* del cerebro de pacientes mostró aumento de la innervación histaminérgica

a la sustancia negra (264), aumento de los niveles tisulares de histamina en los núcleos caudado, putamen, sustancia negra, globo pálido interno y globo pálido externo (265), y aumento de la densidad de RH_3 en la SNr (266). Lo anterior sugiere que la enfermedad de Parkinson cursa con un aumento de la transmisión histaminérgica mediada por RH_3 en los ganglios basales. Por otra parte, la terapia de reemplazo dopaminérgico con L-DOPA sigue siendo una opción importante para los pacientes portadores de la enfermedad (267). Sin embargo, la administración crónica del fármaco produce efectos colaterales; en particular, la aparición de discinesias relacionadas con un exceso de la señalización intracelular de los receptores D_1 de dopamina (268). En monos con parkinsonismo inducido por la administración de MPTP, la inyección subcutánea de un agonista de los RH_3 (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 su efecto antiparkinsoniano (269). Lo anterior indica que fármacos que actúen sobre el RH_3 pueden ser útiles como adyuvantes en la terapia farmacológica de la enfermedad.

Alteraciones del ciclo vigilia-sueño

Como se señaló antes, la histamina induce el estado despierto mediante acciones conjuntas de RH_1 y RH_2 en las neuronas talámicas de relevo (57, 226, 270); por lo que los agonistas de los RH_1 son utilizados en el tratamiento de la hipersomnia y, de manera opuesta, los antagonistas del receptor son útiles en el manejo del insomnio (262). La narcolepsia es una alteración del sueño relacionada con disminución o pérdida de la función de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo (3). Los antagonistas/agonistas inversos del RH_3 , como la tioperamida, promueven el estado despierto, y fármacos con acción similar (tiprolisant y JNJ-10181457) se encuentran en la fase clínica de evaluación para el tratamiento de la narcolepsia (262).

Obesidad

Los ratones que, por modificación genética, carecen de la enzima responsable de la síntesis de la histamina (HDC) o bien de RH_1 y RH_2 muestran hiperfagia y cambios en los ritmos de alimentación; además, desarrollan obesidad, hiperglucemia, hiperlipidemias e hiperinsulinemia, características del denominado síndrome metabólico (239, 271). El bloqueo de los RH_3 produce disminución de la ingestión de alimentos, del peso corporal y de la concentración plasmática de triglicéridos, lo que sugeriría un uso potencial en el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, ha habido reportes contradictorios y se requieren, en consecuencia, estudios adicionales (262, 272).

Esquizofrenia

Las neuronas histaminérgicas inervan áreas cerebrales que han sido asociadas con el desarrollo de la enfermedad; en los pacientes psicóticos se ha encontrado aumento en los niveles del metabolito de la histamina, *N*-(tele)-metilhistamina (262). La expresión de RH_1 se encuentra disminuida en la corteza cerebral de pacientes con este trastorno (273). En modelos animales de la enfermedad, los antagonistas de los RH_3 tioperamida y ciproxifan reducen alteraciones sensorimotoras y reducen la hiperactividad motora inducida por anfetamina (262). Por otra parte, la famotidina, un antagonista de los RH_2 , reduce los síntomas negativos de la enfermedad en los pacientes (274, 275).

Enfermedad de Alzheimer

Dados los efectos adversos de la activación de los RH_3 en los procesos cognitivos, particularmente por inhibición de la liberación de acetilcolina en diversas áreas cerebrales, se ha planteado que los antagonistas de dichos receptores tendrían efectos procognitivos, como ha sido mostrado en modelos animales (262, 276). Una estrategia complementaria es el diseño de fármacos con acción dual, antagonista de los RH_3 e inhibidora de la acción de colinesterasas (277), que en conjunto aumentarían más eficazmente los niveles de acetilcolina en los tejidos cerebrales.

Migraña

El grupo mexicano encabezado por Rebeca Millán-Guerrero ha mostrado que la inyección subcutánea de la histamina (1-10 μ g, dos veces a la semana por dos semanas) reduce la frecuencia, la duración y la intensidad de los episodios de migraña (278, 279). La activación de RH_3 presinápticos inhibe la liberación de sustancia P y otros neurotransmisores liberados por neuronas sensoriales primarias, lo que sería relevante para los efectos descritos (280).

CONCLUSIÓN

La lista de acciones de la histamina ha aumentado significativamente desde la descripción inicial de efectos hace 99 años; no existe un sistema en que no ejerza alguna acción, en condiciones normales o patológicas. El cuarto receptor metabotrópico de la histamina fue clonado en fecha relativamente reciente (2001); es factible que en el futuro cercano puedan identificarse otros receptores y funciones, contribuyendo a la complejidad de las acciones biológicas de la histamina en los seres vivos.

REFERENCIAS

1. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-iminazolyethylamine. *J Physiol* 1910; 41:318-44.
2. Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol* 2006; 147 (Suppl 1):S127-35.
3. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev* 2008; 88:1183-241.
4. Ashford CA, Heller H, Smart GA. The action of histamine on hydrochloric acid and pepsin secretion in man. *Br J Pharmacol Chemother* 1949; 4:153-6.
5. Ash AS, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol Chemother* 1966; 27:427-39.
6. Panula P, Yang HY, Costa E. Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81:2572-6.
7. Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S, Tanaka J, Kubota H, Terano Y, *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.

Histamina y comunicación intercelular

8. **Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ.** The role of histamine H₁ and H₄ receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7:41-53.
9. **Haas H, Panula P.** The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:121-30.
10. **Masini E, Di Bello MG, Raspanti S, Fomusi Ndisang J, Baronti R, Cappugi P, et al.** The role of histamine in platelet aggregation by physiological and immunological stimuli. *Inflamm Res* 1998; 47:211-20.
11. **Zwadlo-Klarwasser G, Vogts M, Hamann W, Belke K, Baron J, Schmutzler W.** Generation and subcellular distribution of histamine in human blood monocytes and monocyte subsets. *Inflamm Res* 1998; 47:434-9.
12. **Kubo Y, Nakano K.** Regulation of histamine synthesis in mouse CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes. *Inflamm Res* 1999; 48:149-53.
13. **Coruzzi G, Morini G, Adami M, Grandi D.** Role of histamine H₃ receptors in the regulation of gastric functions. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52:539-53.
14. **Garbarg M, Barbin G, Bischoff S, Pollard H, Schwartz JC.** Dual localization of histamine in an ascending neuronal pathway and in non-neuronal cells evidenced by lesions in the lateral hypothalamic area. *Brain Res* 1976; 106:333-48.
15. **Wada H, Inagaki N, Itowi N, Yamatodani A.** Histaminergic neuron system: morphological features and possible functions. *Agents Actions (Suppl)* 1991; 33:11-27.
16. **Palacios JM, Mengod G, Grau M, Picatoste F, Blanco I.** Pyridoxal-5'-phosphate as a cofactor for rat brain histidine decarboxylase. *J Neurochem* 1978; 30:213-6.
17. **Schwartz JC, Arrang JM, Garbarg M, Pollard H, Ruat M.** Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol Rev* 1991; 71:1-51.
18. **Schwartz JC, Lampart C, Rose C.** Histamine formation in rat brain in vivo: effects of histidine loads. *J Neurochem* 1972; 19:801-10.
19. **Prell GD, Hough LB, Khandelwal J, Green JP.** Lack of a precursor-product relationship between histamine and its metabolites in brain after histidine loading. *J Neurochem* 1996; 67:1938-44.
20. **Tran VT, Snyder SH.** Histidine decarboxylase. Purification from fetal rat liver, immunologic properties, and histochemical localization in brain and stomach. *J Biol Chem* 1981; 256:680-6.
21. **Martin SA, Bishop JO.** Purification and characterization of histidine decarboxylase from mouse kidney. *Biochem J* 1986; 234:349-54.
22. **Savany A, Cronenberger L.** Isolation and properties of multiple forms of histidine decarboxylase from rat gastric mucosa. *Biochem J* 1982; 205:405-12.
23. **Takamatsu S, Nakashima I, Nakano K.** Modulation of endotoxin-induced histamine synthesis by cytokines in mouse bone marrow-derived macrophages. *J Immunol* 1996; 156:778-85.
24. **Tanaka S, Deai K, Konomi A, Takahashi K, Yamane H, Sugimoto Y, et al.** Expression of L-histidine decarboxylase in granules of elicited mouse polymorphonuclear leukocytes. *Eur J Immunol* 2004; 34:1472-82.
25. **Panula P, Lintunen M, Karlstedt K.** Histamine in brain development and tumors. *Semin Cancer Biol* 2000; 10:11-4.
26. **Sieja K, Stanosz S, von Mach-Szczypinski J, Olewniczak S, Stanosz M.** Concentration of histamine in serum and tissues of the primary ductal breast cancers in women. *Breast* 2005; 14:236-41.
27. **Bolton E, King J, Morris DL.** H₂-antagonists in the treatment of colon and breast cancer. *Semin Cancer Biol* 2000; 10:3-10.
28. **Hernandez-Angeles A, Soria-Jasso LE, Ortega A, Arias-Montano JA.** Histamine H₁ receptor activation stimulates mitogenesis in human astrocytoma U373 MG cells. *J Neurooncol* 2001; 55:81-9.
29. **Hegyesi H, Somlai B, Varga VL, Toth G, Kovacs P, Molnar EL, et al.** Suppression of melanoma cell proliferation by histidine decarboxylase specific antisense oligonucleotides. *J Invest Dermatol* 2001; 117:151-3.
30. **Lefranc F, Yeaton P, Brotchi J, Kiss R.** Cimetidine, an unexpected anti-tumor agent, and its potential for the treatment of glioblastoma. *Int J Oncol* 2006; 28:1021-30.
31. **Stephan V, Kuhr J, Urbanek R.** Anti-IgE- and complement-induced histamine release from peripheral leukocytes in normals and atopics. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 90:326-30.
32. **Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA.** Mast cells. *Physiol Rev* 1997; 77:1033-79.
33. **Tung RS, Lichtenstein LM.** Cyclic AMP agonist inhibition increases at low levels of histamine release from human basophils. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218:642-6.
34. **Alfonso A, Cabado AG, Vieytes MR, Botana LM.** Functional compartments in rat mast cells for cAMP and calcium on histamine release. *Cell Signal* 2000; 12:343-50.
35. **Verdiere M, Rose C, Schwartz JC.** Synthesis and release of histamine studied on slices from rat hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 1975; 34:157-68.
36. **Van der Werf JF, Bast A, Bijloo GJ, Van der Vliet A, Timmerman H.** HA autoreceptor assay with superfused slices of rat brain cortex and electrical stimulation. *Eur J Pharmacol* 1987; 138:199-206.
37. **Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC.** Auto-inhibi-

- tion of brain histamine release mediated by a novel class (H_3) of histamine receptor. *Nature* 1983; 302:832-7.
38. **Reinheimer T, Baumgartner D, Hohle KD, Racke K, Wessler I.** Acetylcholine via muscarinic receptors inhibits histamine release from human isolated bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:389-95.
 39. **Reinheimer T, Mohlig T, Zimmermann S, Hohle KD, Wessler I.** Muscarinic control of histamine release from airways. Inhibitory M1-receptors in human bronchi but absence in rat trachea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:534-8.
 40. **Gulat-Marnay C, Lafitte A, Arrang JM, Schwartz JC.** Modulation of histamine release and synthesis in the brain mediated by α_2 -adrenoceptors. *J Neurochem* 1989; 53:513-8.
 41. **Okakura-Mochizuki K, Mochizuki T, Yamamoto Y, Horii A, Yamatodani A.** Endogenous GABA modulates histamine release from the anterior hypothalamus of the rat. *J Neurochem* 1996; 67:171-6.
 42. **Wollin A.** Histamine uptake and its methylation by isolated oxyntic cells. *Clin Invest Med* 1987; 10:136-9.
 43. **Loiselle J, Wollin A.** Mucosal histamine elimination and its effect on acid secretion in rabbit gastric mucosa. *Gastroenterology* 1993; 104:1013-20.
 44. **Haddock RC, Mack P, Leal S, Baenziger NL.** The histamine degradative uptake pathway in human vascular endothelial cells and skin fibroblasts is dependent on extracellular Na^+ and Cl^- . *J Biol Chem* 1990; 265:14395-401.
 45. **Sakurai E, Orelund L, Nishiyama S, Kato M, Watanabe T, Yanai K.** Evidence for the presence of histamine uptake into the synaptosomes of rat brain. *Pharmacology* 2006; 78:72-80.
 46. **Husztai Z.** Carrier-mediated high affinity uptake system for histamine in astroglial and cerebral endothelial cells. *J Neurosci Res* 1998; 51:551-8.
 47. **Osredkar D, Burnik-Papler T, Pecavar B, Kralj-Iglic V, Krzan M.** Kinetic and pharmacological properties of [3H]-histamine transport into cultured type 1 astrocytes from neonatal rats. *Inflamm Res* 2009; 58:94-102.
 48. **Schayer RW.** Catabolism of physiological quantities of histamine in vivo. *Physiol Rev* 1959; 39:116-26.
 49. **Ogasawara M, Yamauchi K, Satoh Y, Yamaji R, Inui K, Jonker JW, et al.** Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: organic cation transporters as a histamine transporter and histamine metabolism. *J Pharmacol Sci* 2006; 101:24-30.
 50. **Reilly MA, Schayer RW.** In vivo studies on histamine catabolism and its inhibition. *Br J Pharmacol* 1970; 38:478-89.
 51. **Burkard WP, Gey KF, Pletscher A.** Diamine oxidase in the brain of vertebrates. *J Neurochem* 1963; 10:183-6.
 52. **Gengs C, Leung HT, Skingsley DR, Iovchev MI, Yin Z, Semenov EP, et al.** The target of Drosophila photoreceptor synaptic transmission is a histamine-gated chloride channel encoded by ort (hclA). *J Biol Chem* 2002; 277:42113-20.
 53. **Hardie RC.** A histamine-activated chloride channel involved in neurotransmission at a photoreceptor synapse. *Nature* 1989; 339:704-6.
 54. **Roeder T.** Metabotropic histamine receptors--nothing for invertebrates? *Eur J Pharmacol* 2003; 466:85-90.
 55. **Hatton GI, Yang QZ.** Ionotropic histamine receptors and H_2 receptors modulate supraoptic oxytocin neuronal excitability and dye coupling. *J Neurosci* 2001; 21:2974-82.
 56. **Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, et al.** International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1997; 49:253-78.
 57. **Faucard R, Schwartz JC.** Neuropharmacology of histamine in brain. In: Sibley DR, Hanin I, Kuhar M, Skolnick P, eds. *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*: John Wiley & Sons, Inc.; 2007:299-363.
 58. **Hill SJ.** Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1990; 42:45-83.
 59. **Arrang JM, Drutel G, Garbarg M, Ruat M, Traffort E, Schwartz JC.** Molecular and functional diversity of histamine receptor subtypes. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 757:314-23.
 60. **Martinez-Mir MI, Pollard H, Moreau J, Arrang JM, Ruat M, Traffort E, et al.** Three histamine receptors (H_1 , H_2 and H_3) visualized in the brain of human and non-human primates. *Brain Res* 1990; 526:322-7.
 61. **Yanai K, Watanabe T, Yokoyama H, Hatazawa J, Iwata R, Ishiwata K, et al.** Mapping of histamine H_1 receptors in the human brain using [^{11}C]pyrilamine and positron emission tomography. *J Neurochem* 1992; 59:128-36.
 62. **Fujimoto K, Horio Y, Sugama K, Ito S, Liu YQ, Fukui H.** Genomic cloning of the rat histamine H_1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 190:294-301.
 63. **Horio Y, Mori Y, Higuchi I, Fujimoto K, Ito S, Fukui H.** Molecular cloning of the guinea-pig histamine H_1 receptor gene. *J Biochem* 1993; 114:408-14.
 64. **Inoue I, Taniuchi I, Kitamura D, Jenkins NA, Gilbert DJ, Copeland NG, et al.** Characteristics of the mouse genomic histamine H_1 receptor gene. *Genomics* 1996; 36:178-81.
 65. **De Backer MD, Gommeren W, Moereels H, Nobels G, Van Gompel P, Leysen JE, et al.** Genomic cloning, heterologous expression and pharmacological characterization of a human histamine H_1 receptor. *Biochem*

- Biophys Res Commun 1993; 197:1601-8.
66. **Ruat M, Schwartz JC.** Photoaffinity labeling and electrophoretic identification of the H₁-receptor: comparison of several brain regions and animal species. *J Neurochem* 1989; 53:335-9.
 67. **Fukui H, Fujimoto K, Mizuguchi H, Sakamoto K, Horio Y, Takai S, et al.** Molecular cloning of the human histamine H₁ receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201:894-901.
 68. **Donaldson J, Hill SJ.** Histamine-induced hydrolysis of polyphosphoinositides in guinea-pig ileum and brain. *Eur J Pharmacol* 1986; 124:255-65.
 69. **Esbenshade TA, Kang CH, Krueger KM, Miller TR, Witte DG, Roch JM, et al.** Differential activation of dual signaling responses by human H₁ and H₂ histamine receptors. *J Recept Signal Transduct Res* 2003; 23:17-31.
 70. **Zerbes M, Bunn SJ, Powis DA.** Histamine causes Ca²⁺ entry via both a store-operated and a store-independent pathway in bovine adrenal chromaffin cells. *Cell Calcium* 1998; 23:379-86.
 71. **Hough LB.** Genomics meets histamine receptors: new subtypes, new receptors. *Mol Pharmacol* 2001; 59:415-9.
 72. **Lantoine F, Iouzalén L, Devynck MA, Millanvoeye-Van Brussel E, David-Duflho M.** Nitric oxide production in human endothelial cells stimulated by histamine requires Ca²⁺ influx. *Biochem J* 1998; 330 (Pt 2):695-9.
 73. **Li H, Burkhardt C, Heinrich UR, Brausch I, Xia N, Forstermann U.** Histamine upregulates gene expression of endothelial nitric oxide synthase in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2003; 107:2348-54.
 74. **Richelson E.** Histamine H₁ receptor-mediated guanosine 3',5'-monophosphate formation by cultured mouse neuroblastoma cells. *Science* 1978; 201:69-71.
 75. **Smith BN, Armstrong WE.** The ionic dependence of the histamine-induced depolarization of vasopressin neurones in the rat supraoptic nucleus. *J Physiol* 1996; 495 (Pt 2):465-78.
 76. **Weiger T, Stevens DR, Wunder L, Haas HL.** Histamine H₁ receptors in C6 glial cells are coupled to calcium-dependent potassium channels via release of calcium from internal stores. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1997; 355:559-65.
 77. **Selbach O, Brown RE, Haas HL.** Long-term increase of hippocampal excitability by histamine and cyclic AMP. *Neuropharmacology* 1997; 36:1539-48.
 78. **Leurs R, Traiffort E, Arrang JM, Tardivel-Lacombe J, Ruat M, Schwartz JC.** Guinea pig histamine H₁ receptor. II. Stable expression in Chinese hamster ovary cells reveals the interaction with three major signal transduction pathways. *J Neurochem* 1994; 62:519-27.
 79. **Garbarg M, Schwartz JC.** Synergism between histamine H₁- and H₂-receptors in the cAMP response in guinea pig brain slices: effects of phorbol esters and calcium. *Mol Pharmacol* 1988; 33:38-43.
 80. **Hill SJ, Young JM, Marrian DH.** Specific binding of ³H-mepyramine to histamine H₁ receptors in intestinal smooth muscle. *Nature* 1977; 270:361-3.
 81. **Bouthenet ML, Ruat M, Sales N, Garbarg M, Schwartz JC.** A detailed mapping of histamine H₁-receptors in guinea-pig central nervous system established by autoradiography with [¹²⁵I]iodobolpyramine. *Neuroscience* 1988; 26:553-600.
 82. **Bakker RA, Nicholas MW, Smith TT, Burstein ES, Hacksell U, Timmerman H, et al.** In vitro pharmacology of clinically used central nervous system-active drugs as inverse H₁ receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322:172-9.
 83. **Simons FE.** Advances in H¹-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351:2203-17.
 84. **Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM.** Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 1972; 236:385-90.
 85. **Traiffort E, Pollard H, Moreau J, Ruat M, Schwartz JC, Martinez-Mir MI, et al.** Pharmacological characterization and autoradiographic localization of histamine H₂ receptors in human brain identified with [¹²⁵I]iodoaminopotentidine. *J Neurochem* 1992; 59:290-9.
 86. **Gantz I, Schaffer M, DelValle J, Logsdon C, Campbell V, Uhler M, et al.** Molecular cloning of a gene encoding the histamine H₂ receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:429-33.
 87. **Gantz I, Munzert G, Tashiro T, Schaffer M, Wang L, DelValle J, et al.** Molecular cloning of the human histamine H₂ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 178:1386-92.
 88. **Ruat M, Traiffort E, Arrang JM, Leurs R, Schwartz JC.** Cloning and tissue expression of a rat histamine H₂-receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179:1470-8.
 89. **Traiffort E, Vizuete ML, Tardivel-Lacombe J, Souil E, Schwartz JC, Ruat M.** The guinea pig histamine H₂ receptor: gene cloning, tissue expression and chromosomal localization of its human counterpart. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 211:570-7.
 90. **Montminy MR, Gonzalez GA, Yamamoto KK.** Regulation of cAMP-inducible genes by CREB. *Trends Neurosci* 1990; 13:184-8.
 91. **Montminy M.** Transcriptional regulation by cyclic AMP. *Annu Rev Biochem* 1997; 66:807-22.
 92. **Delvalle J, Tsunoda Y, Williams JA, Yamada T.** Regulation of [Ca²⁺]_i by secretagogue stimulation

- of canine gastric parietal cells. *Am J Physiol* 1992; 262:G420-6.
93. **Traiffort E, Ruat M, Arrang JM, Leurs R, Piomelli D, Schwartz JC.** Expression of a cloned rat histamine H₂ receptor mediating inhibition of arachidonate release and activation of cAMP accumulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:2649-53.
 94. **Wellner-Kienitz MC, Bender K, Meyer T, Pott L.** Coupling to G_s and G_{q/11} of histamine H₂ receptors heterologously expressed in adult rat atrial myocytes. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1642:67-77.
 95. **Gajtkowski GA, Norris DB, Rising TJ, Wood TP.** Specific binding of ³H-tiotidine to histamine H₂ receptors in guinea pig cerebral cortex. *Nature* 1983; 304:65-7.
 96. **Ruat M, Traiffort E, Bouthenet ML, Schwartz JC, Hirschfeld J, Buschauer A, et al.** Reversible and irreversible labeling and autoradiographic localization of the cerebral histamine H₂ receptor using [¹²⁵I]iodinated probes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:1658-62.
 97. **Leurs R, Smit MJ, Timmerman H.** Molecular pharmacological aspects of histamine receptors. *Pharmacol Ther* 1995; 66:413-63.
 98. **Alexander SP, Mathie A, Peters JA.** Guide to Receptors and Channels (GRAC), 3rd edition. *Br J Pharmacol* 2008; 153 (Suppl 2):S1-209.
 99. **Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, de Esch IJ.** The histamine H₃ receptor: from gene cloning to H₃ receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4:107-20.
 100. **Imamura M, Seyedi N, Lander HM, Levi R.** Functional identification of histamine H₃-receptors in the human heart. *Circ Res* 1995; 77:206-10.
 101. **Wada H, Inagaki N, Itowi N, Yamatodani A.** Histaminergic neuron system in the brain: distribution and possible functions. *Brain Res Bull* 1991; 27:367-70.
 102. **Pollard H, Moreau J, Arrang JM, Schwartz JC.** A detailed autoradiographic mapping of histamine H₃ receptors in rat brain areas. *Neuroscience* 1993; 52:169-89.
 103. **Drutel G, Peitsaro N, Karlstedt K, Wieland K, Smit MJ, Timmerman H, et al.** Identification of rat H₃ receptor isoforms with different brain expression and signaling properties. *Mol Pharmacol* 2001; 59:1-8.
 104. **Pillot C, Heron A, Cochois V, Tardivel-Lacombe J, Ligneau X, Schwartz JC, et al.** A detailed mapping of the histamine H₃ receptor and its gene transcripts in rat brain. *Neuroscience* 2002; 114:173-93.
 105. **Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, Jiang X, Pyati J, Huvar A, et al.** Cloning and functional expression of the human histamine H₃ receptor. *Mol Pharmacol* 1999; 55:1101-7.
 106. **Leurs R, Hoffmann M, Wieland K, Timmerman H.** H₃ receptor gene is cloned at last. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21:11-2.
 107. **Morisset S, Sasse A, Gbahou F, Heron A, Ligneau X, Tardivel-Lacombe J, et al.** The rat H₃ receptor: gene organization and multiple isoforms. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280:75-80.
 108. **Tardivel-Lacombe J, Rouleau A, Heron A, Morisset S, Pillot C, Cochois V, et al.** Cloning and cerebral expression of the guinea pig histamine H₃ receptor: evidence for two isoforms. *Neuroreport* 2000; 11:755-9.
 109. **Rouleau A, Heron A, Cochois V, Pillot C, Schwartz JC, Arrang JM.** Cloning and expression of the mouse histamine H₃ receptor: evidence for multiple isoforms. *J Neurochem* 2004; 90:1331-8.
 110. **Strakhova MI, Fox GB, Carr TL, Witte DG, Vorthers TA, Manelli AM, et al.** Cloning and characterization of the monkey histamine H₃ receptor isoforms. *Eur J Pharmacol* 2008; 601:8-15.
 111. **Tardivel-Lacombe J, Morisset S, Gbahou F, Schwartz JC, Arrang JM.** Chromosomal mapping and organization of the human histamine H₃ receptor gene. *Neuroreport* 2001; 12:321-4.
 112. **Coge F, Guenin SP, Audinot V, Renouard-Try A, Beauverger P, Macia C, et al.** Genomic organization and characterization of splice variants of the human histamine H₃ receptor. *Biochem J* 2001; 355:279-88.
 113. **Wellendorph P, Goodman MW, Burstein ES, Nash NR, Brann MR, Weiner DM.** Molecular cloning and pharmacology of functionally distinct isoforms of the human histamine H₃ receptor. *Neuropharmacology* 2002; 42:929-40.
 114. **Bongers G, Bakker RA, Leurs R.** Molecular aspects of the histamine H₃ receptor. *Biochem Pharmacol* 2007; 73:1195-204.
 115. **Clark MA, Korte A, Egan RW.** Guanine nucleotides and pertussis toxin reduce the affinity of histamine H₃ receptors on AtT-20 cells. *Agents Actions* 1993; 40:129-34.
 116. **Molina-Hernandez A, Nunez A, Sierra JJ, Arias-Montano JA.** Histamine H₃ receptor activation inhibits glutamate release from rat striatal synaptosomes. *Neuropharmacology* 2001; 41:928-34.
 117. **Silver RB, Poonwasi KS, Seyedi N, Wilson SJ, Lovenberg TW, Levi R.** Decreased intracellular calcium mediates the histamine H₃-receptor-induced attenuation of norepinephrine exocytosis from cardiac sympathetic nerve endings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:501-6.
 118. **Rouleau A, Ligneau X, Tardivel-Lacombe J, Morisset S, Gbahou F, Schwartz JC, et al.** Histamine H₃-receptor-mediated [³⁵S]GTP gamma[S] binding: evidence for constitutive activity of the recombinant and native rat and human H₃ receptors. *Br J Pharmacol* 2002; 135:383-92.

119. Silver RB, Mackins CJ, Smith NC, Koritchneva IL, Lefkowitz K, Lovenberg TW, *et al.* Coupling of histamine H₃ receptors to neuronal Na⁺/H⁺ exchange: a novel protective mechanism in myocardial ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:2855-9.
120. Oike M, Kitamura K, Kuriyama H. Histamine H₃-receptor activation augments voltage-dependent Ca²⁺ current via GTP hydrolysis in rabbit saphenous artery. *J Physiol* 1992; 448:133-52.
121. Bongers G, Sallmen T, Passani MB, Mariottini C, Wendelin D, Lozada A, *et al.* The Akt/GSK-3beta axis as a new signaling pathway of the histamine H₃ receptor. *J Neurochem* 2007; 103:248-58.
122. Morisset S, Rouleau A, Ligneau X, Gbahou F, Tardivel-Lacombe J, Stark H, *et al.* High constitutive activity of native H₃ receptors regulates histamine neurons in brain. *Nature* 2000; 408:860-4.
123. Wieland K, Bongers G, Yamamoto Y, Hashimoto T, Yamatodani A, Menge WM, *et al.* Constitutive activity of histamine H₃ receptors stably expressed in SK-N-MC cells: display of agonism and inverse agonism by H₃ antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299:908-14.
124. Arrang JM, Garbarg M, Lancelot JC, Lecomte JM, Pollard H, Robba M, *et al.* Highly potent and selective ligands for histamine H₃-receptors. *Nature* 1987; 327:117-23.
125. Ligneau X, Garbarg M, Vizuete ML, Diaz J, Purand K, Stark H, *et al.* [¹²⁵I]iodoproxyfan, a new antagonist to label and visualize cerebral histamine H₃ receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:452-9.
126. Hew RW, Hodgkinson CR, Hill SJ. Characterization of histamine H₃-receptors in guinea-pig ileum with H₃-selective ligands. *Br J Pharmacol* 1990; 101:621-4.
127. Menkveld GJ, Timmerman H. Inhibition of electrically evoked contractions of guinea-pig ileum preparations mediated by the histamine H₃ receptor. *Eur J Pharmacol* 1990; 186:343-7.
128. Kathmann M, Schlicker E, Detzner M, Timmerman H. Nordimaprit, homodimaprit, clobenpropit and imetit: affinities for H₃ binding sites and potencies in a functional H₃ receptor model. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1993; 348:498-503.
129. Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, Ohta M, Tanaka K. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH₄R. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279:615-20.
130. 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.
131. Liu C, Ma X, Jiang X, Wilson SJ, Hofstra CL, Blevitt J, *et al.* Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor (H₄) expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol* 2001; 59:420-6.
132. Morse KL, Behan J, Laz TM, West RE, Jr., Greenfeder SA, Anthes JC, *et al.* Cloning and characterization of a novel human histamine receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296:1058-66.
133. Nguyen T, Shapiro DA, George SR, Setola V, Lee DK, Cheng R, *et al.* Discovery of a novel member of the histamine receptor family. *Mol Pharmacol* 2001; 59:427-33.
134. Zhu Y, Michalovich D, Wu H, Tan KB, Dytko GM, Mannan IJ, *et al.* Cloning, expression, and pharmacological characterization of a novel human histamine receptor. *Mol Pharmacol* 2001; 59:434-41.
135. O'Reilly M, Alpert R, Jenkinson S, Gladue RP, Foo S, Trim S, *et al.* Identification of a histamine H₄ receptor on human eosinophils--role in eosinophil chemotaxis. *J Recept Signal Transduct Res* 2002; 22:431-48.
136. Coge F, Guenin SP, Rique H, Boutin JA, Galizzi JP. Structure and expression of the human histamine H₄-receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284:301-9.
137. Dunford PJ, O'Donnell N, Riley JP, Williams KN, Karlsson L, Thurmond RL. The histamine H₄ receptor mediates allergic airway inflammation by regulating the activation of CD4+ T cells. *J Immunol* 2006; 176:7062-70.
138. Hofstra CL, Desai PJ, Thurmond RL, Fung-Leung WP. Histamine H₄ receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305:1212-21.
139. Buckland KE, Williams TJ, Conroy DM. Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H₄ receptor. *Br J Pharmacol* 2003; 140:1117-27.
140. Liu C, Wilson SJ, Kuei C, Lovenberg TW. Comparison of human, mouse, rat, and guinea pig histamine H₄ receptors reveals substantial pharmacological species variation. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299:121-30.
141. Jablonowski JA, Grice CA, Chai W, Dvorak CA, Venable JD, Kwok AK, *et al.* The first potent and selective non-imidazole human histamine H₄ receptor antagonists. *J Med Chem* 2003; 46:3957-60.
142. Terzioglu N, van Rijn RM, Bakker RA, De Esch IJ, Leurs R. Synthesis and structure-activity relationships of indole and benzimidazole piperazines as histamine H₄ receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14:5251-6.
143. Venable JD, Cai H, Chai W, Dvorak CA, Grice CA, Jablonowski JA, *et al.* Preparation and biological evaluation of indole, benzimidazole, and thienopyrrole piperazine carboxamides: potent human histamine H₄ antagonists. *J Med Chem* 2005; 48:8289-98.
144. Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, Fung-Leung WP, Hofstra CL, Jiang W, *et al.* A potent and selective

- histamine H₄ receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309:404-13.
145. **Varga C, Horvath K, Berko A, Thurmond RL, Dunford PJ, Whittle BJ.** Inhibitory effects of histamine H₄ receptor antagonists on experimental colitis in the rat. *Eur J Pharmacol* 2005; 522:130-8.
 146. **Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ, Karlsson L, McQueen D, Thurmond RL.** Histamine H₄ receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:176-83.
 147. **Bell JK, McQueen DS, Rees JL.** Involvement of histamine H₄ and H₁ receptors in scratching induced by histamine receptor agonists in Balb C mice. *Br J Pharmacol* 2004; 142:374-80.
 148. **Ling P, Ngo K, Nguyen S, Thurmond RL, Edwards JP, Karlsson L, et al.** Histamine H₄ receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation. *Br J Pharmacol* 2004; 142:161-71.
 149. **Smits RA, Lim HD, Stegink B, Bakker RA, de Esch IJ, Leurs R.** Characterization of the histamine H₄ receptor binding site. Part 1. Synthesis and pharmacological evaluation of dibenzodiazepine derivatives. *J Med Chem* 2006; 49:4512-6.
 150. **Hashimoto T, Harusawa S, Araki L, Zuiderveld OP, Smit MJ, Imazu T, et al.** A selective human H₄-receptor agonist: (-)-2-cyano-1-methyl-3-[(2R,5R)-5-[1H-imidazol-4(5)-yl]tetrahydrofuran-2-yl] methylguanidine. *J Med Chem* 2003; 46:3162-5.
 151. **Lim HD, van Rijn RM, Ling P, Bakker RA, Thurmond RL, Leurs R.** Evaluation of histamine H₁-, H₂-, and H₃-receptor ligands at the human histamine H₄ receptor: identification of 4-methylhistamine as the first potent and selective H₄ receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314:1310-21.
 152. **Akdis CA, Simons FE.** Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol* 2006; 533:69-76.
 153. **Kotlikoff MI, Murray RK, Reynolds EE.** Histamine-induced calcium release and phorbol antagonism in cultured airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1987; 253:C561-6.
 154. **Knight DA, Stewart GA, Thompson PJ.** Histamine-induced contraction of human isolated bronchus is enhanced by endogenous prostaglandin F₂α and activation of TP receptors. *Eur J Pharmacol* 1997; 319:261-7.
 155. **Gardner TW, Leshner T, Khin S, Vu C, Barber AJ, Brennan WA, Jr.** Histamine reduces ZO-1 tight-junction protein expression in cultured retinal microvascular endothelial cells. *Biochem J* 1996; 320 (Pt 3):717-21.
 156. **Tiruppathi C, Minshall RD, Paria BC, Vogel SM, Malik AB.** Role of Ca²⁺ signaling in the regulation of endothelial permeability. *Vascul Pharmacol* 2002; 39:173-85.
 157. **Guo ZG, Levi R, Graver LM, Robertson DA, Gay WA, Jr.** Inotropic effects of histamine in human myocardium: differentiation between positive and negative components. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6:1210-5.
 158. **Noble EP, Bommer M, Liebisch D, Herz A.** H₁-histaminergic activation of catecholamine release by chromaffin cells. *Biochem Pharmacol* 1988; 37:221-8.
 159. **Holzer P.** Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. *Gen Pharmacol* 1998; 30:5-11.
 160. **Marshall I.** Characterization and distribution of histamine H₁- and H₂-receptors in precapillary vessels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6 (Suppl 4):S587-97.
 161. **Stander S, Steinhoff M.** Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol* 2002; 11:12-24.
 162. **Lovell P, Vender RB.** Management and treatment of pruritus. *Skin Therapy Lett* 2007; 12:1-6.
 163. **Furutani K, Aihara T, Nakamura E, Tanaka S, Ichikawa A, Ohtsu H, et al.** Crucial role of histamine for regulation of gastric acid secretion ascertained by histidine decarboxylase-knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307:331-8.
 164. **Chen D, Aihara T, Zhao CM, Hakanson R, Okabe S.** Differentiation of the gastric mucosa. I. Role of histamine in control of function and integrity of oxyntic mucosa: understanding gastric physiology through disruption of targeted genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291:G539-44.
 165. **Tanaka S, Konomi A, Takahashi K, Ichikawa A.** Histamine synthesis in mouse polymorphonuclear neutrophils. *Inflamm Res* 2002; 51 (Suppl 1):S17-8.
 166. **Kobayashi T, Tonai S, Ishihara Y, Koga R, Okabe S, Watanabe T.** Abnormal functional and morphological regulation of the gastric mucosa in histamine H₂ receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 2000; 105:1741-9.
 167. **Monge L, Garcia-Villalon AL, Fernandez N, Garcia JL, Gomez B, Dieguez G.** In vitro relaxation of dog cerebral veins in response to histamine is mediated by histamine H₂ receptors. *Eur J Pharmacol* 1997; 338:135-41.
 168. **Schubert ML, Peura DA.** Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008; 134:1842-60.
 169. **Brimblecombe RW, Duncan WA, Durant GJ, Ganelin CR, Parsons ME, Black JW.** The pharmacology of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 1975; 53:435P-6P.
 170. **Dembinski A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Brzozo-**

Histamina y comunicación intercelular

- wski T, Dembinski M, Konturek SJ, *et al.* Role of capsaicin-sensitive nerves and histamine H₁, H₂, and H₃ receptors in the gastroprotective effect of histamine against stress ulcers in rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 508:211-21.
171. Trzeciakowski JP. Inhibition of guinea pig ileum contractions mediated by a class of histamine receptor resembling the H₃ subtype. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243:874-80.
172. Ichinose M, Barnes PJ. Inhibitory histamine H₃-receptors on cholinergic nerves in human airways. *Eur J Pharmacol* 1989; 163:383-6.
173. Obuchowicz R, Pawlik MW, Brzozowski T, Konturek SJ, Pawlik WW. Involvement of central and peripheral histamine H₃ receptors in the control of the vascular tone and oxygen uptake in the mesenteric circulation of the rat. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55:255-67.
174. Zhang M, Thurmond RL, Dunford PJ. The histamine H₄ receptor: a novel modulator of inflammatory and immune disorders. *Pharmacol Ther* 2007; 113:594-606.
175. Tanaka S, Ichikawa A. Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: immune regulatory roles of histamine produced by leukocytes. *J Pharmacol Sci* 2006; 101:19-23.
176. Pincus SH, DiNapoli AM, Schooley WR. Superoxide production by eosinophils: activation by histamine. *J Invest Dermatol* 1982; 79:53-7.
177. Anwar AR, Kay AB. H₁-receptor dependence of histamine-induced enhancement of human eosinophil C3b rosettes. *Clin Exp Immunol* 1980; 42:196-9.
178. Nakane H, Sonobe Y, Watanabe T, Nakano K. Histamine: its novel role as an endogenous regulator of Con A-dependent T cell proliferation. *Inflamm Res* 2004; 53:324-8.
179. Banu Y, Watanabe T. Augmentation of antigen receptor-mediated responses by histamine H₁ receptor signaling. *J Exp Med* 1999; 189:673-82.
180. Jutel M, Klunker S, Akdis M, Malolepszy J, Thomet OA, Zak-Nejmark T, *et al.* Histamine upregulates Th1 and downregulates Th2 responses due to different patterns of surface histamine 1 and 2 receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124:190-2.
181. Kubes P, Kanwar S. Histamine induces leukocyte rolling in post-capillary venules. A P-selectin-mediated event. *J Immunol* 1994; 152:3570-7.
182. Lo WW, Fan TP. Histamine stimulates inositol phosphate accumulation via the H₁-receptor in cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148:47-53.
183. Yamaki K, Thorlacius H, Xie X, Lindbom L, Hedqvist P, Raud J. Characteristics of histamine-induced leukocyte rolling in the undisturbed microcirculation of the rat mesentery. *Br J Pharmacol* 1998; 123:390-9.
184. Kleine-Tebbe J, Buschauer A, Friese A, Schunack W, Kunkel G. Modulation of IgE-mediated histamine release from human leukocytes by a new class of histamine H₂-agonists. *Agents Actions* 1992; 35:185-91.
185. Seligmann BE, Fletcher MP, Gallin JI. Histamine modulation of human neutrophil oxidative metabolism, locomotion, degranulation, and membrane potential changes. *J Immunol* 1983; 130:1902-9.
186. Jutel M, Watanabe T, Klunker S, Akdis M, Thomet OA, Malolepszy J, *et al.* Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H₁ and H₂ receptors. *Nature* 2001; 413:420-5.
187. Idzko M, la Sala A, Ferrari D, Panther E, Herouy Y, Dichmann S, *et al.* Expression and function of histamine receptors in human monocyte-derived dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:839-46.
188. Elenkov IJ, Webster E, Papanicolaou DA, Fleisher TA, Chrousos GP, Wilder RL. Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H₂ receptors. *J Immunol* 1998; 161:2586-93.
189. Sansoni P, Silverman ED, Khan MM, Melmon KL, Engleman EG. Immunoregulatory T cells in man. Histamine-induced suppressor T cells are derived from a Leu 2+ (T8+) subpopulation distinct from that which gives rise to cytotoxic T cells. *J Clin Invest* 1985; 75:650-6.
190. Fujimoto M, Kimata H. Histamine inhibits immunoglobulin production via histamine H₂ receptors without affecting cell growth in human B cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 73:96-102.
191. Bissonnette EY. Histamine inhibits tumor necrosis factor alpha release by mast cells through H₂ and H₃ receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14:620-6.
192. Gutzmer R, Diestel C, Mommert S, Kother B, Stark H, Wittmann M, *et al.* Histamine H₄ receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2005; 174:5224-32.
193. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Mulder PG, Vroom TM, *et al.* Dynamics of mast cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and non-allergic controls: a biopsy study. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:701-10.
194. Slater A, Smallman LA, Drake-Lee AB. Increase in epithelial mast cell numbers in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *J Laryngol Otol* 1996; 110:929-33.
195. Godot V, Arock M, Garcia G, Capel F, Flys C, Dy M, *et al.* H₄ histamine receptor mediates optimal migration of mast cell precursors to CXCL12. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:827-34.
196. Gantner F, Sakai K, Tusche MW, Cruikshank WW,

- Center DM, Bacon KB.** Histamine H₄ and H₂ receptors control histamine-induced interleukin-16 release from human CD8(+) T cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303:300-7.
197. **Airaksinen MS, Alanen S, Szabat E, Visser TJ, Panula P.** Multiple neurotransmitters in the tuberomammillary nucleus: comparison of rat, mouse, and guinea pig. *J Comp Neurol* 1992; 323:103-16.
198. **Brown RE, Stevens DR, Haas HL.** The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol* 2001; 63:637-72.
199. **Kanayama H, Yasuhara O, Matsuo A, Tooyama I, Aimi Y, Bellier JP, et al.** Expression of a splice variant of choline acetyltransferase in magnocellular neurons of the tuberomammillary nucleus of rat. *Neuroscience* 2003; 118:243-51.
200. **Takeshita Y, Watanabe T, Sakata T, Munakata M, Ishibashi H, Akaike N.** Histamine modulates high-voltage-activated calcium channels in neurons dissociated from the rat tuberomammillary nucleus. *Neuroscience* 1998; 87:797-805.
201. **Brown RE, Haas HL.** On the mechanism of histaminergic inhibition of glutamate release in the rat dentate gyrus. *J Physiol* 1999; 515 (Pt 3):777-86.
202. **Garcia M, Floran B, Arias-Montano JA, Young JM, Aceves J.** 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; 80:241-9.
203. **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; 133:165-71.
204. **Arias-Montano JA, Floran B, Floran L, Aceves J, Young JM.** 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; 61:310-9.
205. **Schlicker E, Werthwein S, Zentner J.** Histamine H₃ receptor-mediated inhibition of noradrenaline release in the human brain. *Fundam Clin Pharmacol* 1999; 13:120-2.
206. **Schlicker E, Fink K, Hinterthaler M, Gothert M.** Inhibition of noradrenaline release in the rat brain cortex via presynaptic H₃ receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1989; 340:633-8.
207. **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; 345:489-93.
208. **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.
209. **Blandina P, Giorgetti M, Cecchi M, Leurs R, Timmerman H, Giovannini MG.** Histamine H₃ receptor inhibition of K⁺-evoked release of acetylcholine from rat cortex in vivo. *Inflamm Res* 1996; 45 (Suppl 1):S54-5.
210. **Prast H, Tran MH, Fischer H, Kraus M, Lambertini C, Grass K, et al.** Histaminergic neurons modulate acetylcholine release in the ventral striatum: role of H₃ histamine receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999; 360:558-64.
211. **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; 342:513-9.
212. **Threlfell S, Cragg SJ, Kalló I, Turi GF, Coen CW, Greenfield SA.** Histamine H₃ receptors inhibit serotonin release in substantia nigra pars reticulata. *J Neurosci* 2004; 24:8704-10.
213. **Molina-Hernandez A, Nuñez A, Arias-Montano JA.** Histamine H₃-receptor activation inhibits dopamine synthesis in rat striatum. *Neuroreport* 2000; 11:163-6.
214. **Lin JS, Sakai K, Vanni-Mercier G, Jouvet M.** A critical role of the posterior hypothalamus in the mechanisms of wakefulness determined by microinjection of muscimol in freely moving cats. *Brain Res* 1989; 479:225-40.
215. **Vanni-Mercier G, Gigout S, Debilly G, Lin JS.** Waking selective neurons in the posterior hypothalamus and their response to histamine H₃-receptor ligands: an electrophysiological study in freely moving cats. *Behav Brain Res* 2003; 144:227-41.
216. **Chu M, Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, Yao MH, Urade Y.** Extracellular histamine level in the frontal cortex is positively correlated with the amount of wakefulness in rats. *Neurosci Res* 2004; 49:417-20.
217. **Huang ZL, Mochizuki T, Qu WM, Hong ZY, Watanabe T, Urade Y, et al.** Altered sleep-wake characteristics and lack of arousal response to H₃ receptor antagonist in histamine H₁ receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:4687-92.
218. **Barbier AJ, Bradbury MJ.** Histaminergic control of sleep-wake cycles: recent therapeutic advances for sleep and wake disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6:31-43.
219. **Parmentier R, Anacleto C, Guhenec C, Brousseau E, Bricout D, Giboulot T, et al.** The brain H₃-receptor as a novel therapeutic target for vigilance and sleep-wake disorders. *Biochem Pharmacol* 2007; 73:1157-71.
220. **Lin JS, Sakai K, Vanni-Mercier G, Arrang JM,**

Histamina y comunicación intercelular

- Garbarg M, Schwartz JC, et al.** Involvement of histaminergic neurons in arousal mechanisms demonstrated with H₃-receptor ligands in the cat. *Brain Res* 1990; 523:325-30.
- 221. Huang ZL, Qu WM, Li WD, Mochizuki T, Eguchi N, Watanabe T, et al.** Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:9965-70.
- 222. Parmentier R, Ohtsu H, Djebbara-Hannas Z, Valatx JL, Watanabe T, Lin JS.** Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J Neurosci* 2002; 22:7695-711.
- 223. Nelson LE, Guo TZ, Lu J, Saper CB, Franks NP, Maze M.** The sedative component of anesthesia is mediated by GABA_A receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat Neurosci* 2002; 5:979-84.
- 224. Hong ZY, Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, Urade Y, Hayaishi O.** An adenosine A receptor agonist induces sleep by increasing GABA release in the tuberomammillary nucleus to inhibit histaminergic systems in rats. *J Neurochem* 2005; 92:1542-9.
- 225. Lin JS, Sakai K, Jouvet M.** Hypothalamo-preoptic histaminergic projections in sleep-wake control in the cat. *Eur J Neurosci* 1994; 6:618-25.
- 226. McCormick DA, Bal T.** Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci* 1997; 20:185-215.
- 227. McCormick DA.** Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9:212-23.
- 228. 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.
- 229. Doi T, Sakata T, Yoshimatsu H, Machidori H, Kurokawa M, Jayasekara LA, et al.** Hypothalamic neuronal histamine regulates feeding circadian rhythm in rats. *Brain Res* 1994; 641:311-8.
- 230. Sakata T, Yoshimatsu H, Kurokawa M.** Hypothalamic neuronal histamine: implications of its homeostatic control of energy metabolism. *Nutrition* 1997; 13:403-11.
- 231. Sakata T, Yoshimatsu H, Kurokawa M.** Thermoregulation modulated by hypothalamic histamine in rats. *Inflamm Res* 1997; 46 (Suppl 1):S35-6.
- 232. Ookuma K, Sakata T, Fukagawa K, Yoshimatsu H, Kurokawa M, Machidori H, et al.** Neuronal histamine in the hypothalamus suppresses food intake in rats. *Brain Res* 1993; 628:235-42.
- 233. Yoshimatsu H, Chiba S, Tajima D, Akehi Y, Sakata T.** Histidine suppresses food intake through its conversion into neuronal histamine. *Exp Biol Med* (Maywood) 2002; 227:63-8.
- 234. Malmlof K, Zaragoza F, Golozoubova V, Refsgaard HH, Cremers T, Raun K, et al.** Influence of a selective histamine H₃ receptor antagonist on hypothalamic neural activity, food intake and body weight. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:1402-12.
- 235. Fukagawa K, Sakata T, Shiraishi T, Yoshimatsu H, Fujimoto K, Ookuma K, et al.** Neuronal histamine modulates feeding behavior through H₁-receptor in rat hypothalamus. *Am J Physiol* 1989; 256:R605-11.
- 236. Morimoto T, Yamamoto Y, Yamatodani A.** Leptin facilitates histamine release from the hypothalamus in rats. *Brain Res* 2000; 868:367-9.
- 237. Morimoto T, Yamamoto Y, Mobarakeh JI, Yanai K, Watanabe T, Yamatodani A.** Involvement of the histaminergic system in leptin-induced suppression of food intake. *Physiol Behav* 1999; 67:679-83.
- 238. Takahashi K, Suwa H, Ishikawa T, Kotani H.** Targeted disruption of H₃ receptors results in changes in brain histamine tone leading to an obese phenotype. *J Clin Invest* 2002; 110:1791-9.
- 239. Tokita S, Takahashi K, Kotani H.** Recent advances in molecular pharmacology of the histamine systems: physiology and pharmacology of histamine H₃ receptor: roles in feeding regulation and therapeutic potential for metabolic disorders. *J Pharmacol Sci* 2006; 101:12-8.
- 240. Leibowitz SF.** Histamine: a stimulatory effect on drinking behavior in the rat. *Brain Res* 1973; 63:440-4.
- 241. Lecklin A, Etu-Seppala P, Stark H, Tuomisto L.** Effects of intracerebroventricularly infused histamine and selective H₁, H₂ and H₃ agonists on food and water intake and urine flow in Wistar rats. *Brain Res* 1998; 793:279-88.
- 242. Knigge U, Willems E, Kjaer A, Jorgensen H, Warberg J.** Histaminergic and catecholaminergic interactions in the central regulation of vasopressin and oxytocin secretion. *Endocrinology* 1999; 140:3713-9.
- 243. Magrani J, de Castro ESE, Athanzio R, Improta L, Fregoneze JB.** Involvement of central H₁ and H₂ receptors in water intake induced by hyperosmolarity, hypovolemia and central cholinergic stimulation. *Physiol Behav* 2006; 89:241-9.
- 244. Clark WG, Lipton JM.** Changes in body temperature after administration of acetylcholine, histamine, morphine, prostaglandins and related agents: II. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9:479-552.
- 245. Chen Z, Sugimoto Y, Kamei C.** Effects of intracerebroventricular injection of histamine and its related compounds on rectal temperature in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17:669-75.
- 246. Poulakos JJ, Gertner SB.** Studies on the cardiovascular actions of central histamine H₁ and H₂ receptors.

- J Pharmacol Exp Ther 1989; 250:500-7.
247. **Kjaer A, Knigge U, Plotsky PM, Bach FW, Warberg J.** Histamine H₁ and H₂ receptor activation stimulates ACTH and β-endorphin secretion by increasing corticotropin-releasing hormone in the hypophyseal portal blood. *Neuroendocrinology* 1992; 56:851-5.
 248. **Miyake A, Ohtsuka S, Nishizaki T, Tasaka K, Aono T, Tanizawa O, et al.** Involvement of H₁ histamine receptor in basal and estrogen-stimulated luteinizing hormone-releasing hormone secretion in rats in vitro. *Neuroendocrinology* 1987; 45:191-6.
 249. **Knigge U, Matzen S, Warberg J.** Histaminergic stimulation of prolactin secretion mediated via H₁- or H₂-receptors: dependence on routes of administration. *Neuroendocrinology* 1986; 44:41-8.
 250. **Netti C, Guidobono F, Olgiati VR, Sibilia V, Pagani F, Pecile A.** Influence of brain histaminergic system on episodic growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 1982; 35:43-7.
 251. **Mitsuma T, Nogimori T, Sun DH, Chaya M.** Effects of histamine and related compounds on thyrotropin secretion in rats. *Horm Res* 1986; 23:99-105.
 252. **Onodera K, Yamatodani A, Watanabe T, Wada H.** Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders. *Prog Neurobiol* 1994; 42:685-702.
 253. **Bristow LJ, Bennett GW.** Biphasic effects of intracumbens histamine administration on spontaneous motor activity in the rat; a role for central histamine receptors. *Br J Pharmacol* 1988; 95:1292-302.
 254. **Chiavegatto S, Nasello AG, Bernardi MM.** Histamine and spontaneous motor activity: biphasic changes, receptors involved and participation of the striatal dopamine system. *Life Sci* 1998; 62:1875-88.
 255. **Sakai N, Onodera K, Maeyama K, Yanai K, Watanabe T.** Effects of (S)-α-fluoromethylhistidine and metoprine on locomotor activity and brain histamine content in mice. *Life Sci* 1992; 51:397-405.
 256. **Yokoyama H, Iinuma K, Yanai K, Watanabe T, Sakurai E, Onodera K.** Proconvulsant effect of ketotifen, a histamine H₁ antagonist, confirmed by the use of d-chlorpheniramine with monitoring electroencephalography. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 15:183-8.
 257. **Yokoyama H, Onodera K, Maeyama K, Yanai K, Iinuma K, Tuomisto L, et al.** Histamine levels and clonic convulsions of electrically-induced seizure in mice: the effects of alpha-fluoromethylhistidine and metoprine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992; 346:40-5.
 258. **Scherkl R, Hashem A, Frey HH.** Histamine in brain-its role in regulation of seizure susceptibility. *Epilepsy Res* 1991; 10:111-8.
 259. **Yokoyama H, Onodera K, Iinuma K, Watanabe T.** Effect of thioperamide, a histamine H₃ receptor antagonist, on electrically induced convulsions in mice. *Eur J Pharmacol* 1993; 234:129-33.
 260. **Yokoyama H, Onodera K, Maeyama K, Sakurai E, Iinuma K, Leurs R, et al.** Clobenpropit (VUF-9153), a new histamine H₃ receptor antagonist, inhibits electrically induced convulsions in mice. *Eur J Pharmacol* 1994; 260:23-8.
 261. **Murakami K, Yokoyama H, Onodera K, Iinuma K, Watanabe T.** AQ-0145, a newly developed histamine H₃ antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17 (Suppl C):70-3.
 262. **Sander K, Kottke T, Stark H.** Histamine H₃ receptor antagonists go to clinics. *Biol Pharm Bull* 2008; 31:2163-81.
 263. **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.
 264. **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.
 265. **Rinne JO, Anichtchik OV, Eriksson KS, Kaslin J, Tuomisto L, Kalimo H, et al.** Increased brain histamine levels in Parkinson's disease but not in multiple system atrophy. *J Neurochem* 2002; 81:954-60.
 266. **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.
 267. **Schapira AH, Bezard E, Brotchie J, Calon F, Collingridge GL, Ferger B, et al.** Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:845-54.
 268. **Santini E, Valjent E, Usiello A, Carta M, Borgkvist A, Girault JA, 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.
 269. **Gomez-Ramirez 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.
 270. **McCormick DA.** Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Prog Neurobiol* 1992; 39:337-88.
 271. **Yoshimatsu H.** Hypothalamic neuronal histamine regu-

Histamina y comunicación intercelular

- lates body weight through the modulation of diurnal feeding rhythm. *Nutrition* 2008; 24:827-31.
- 272. Yoshimoto R, Miyamoto Y, Shimamura K, Ishihara A, Takahashi K, Kotani H, et al.** Therapeutic potential of histamine H₃ receptor agonist for the treatment of obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:13866-71.
- 273. Nakai T, Kitamura N, Hashimoto T, Kajimoto Y, Nishino N, Mita T, et al.** Decreased histamine H₁ receptors in the frontal cortex of brains from patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 30:349-56.
- 274. Deutsch SI, Rosse RB, Kendrick KA, Fay-McCarthy M, Collins JP, Jr., Wyatt RJ.** Famotidine adjunctive pharmacotherapy for schizophrenia: preliminary data. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16:518-24.
- 275. Martinez MC.** Famotidine in the management of schizophrenia. *Ann Pharmacother* 1999; 33:742-7.
- 276. Esbenshade TA, Browman KE, Bitner RS, Strakhova M, Cowart MD, Brioni JD.** The histamine H₃ receptor: an attractive target for the treatment of cognitive disorders. *Br J Pharmacol* 2008; 154:1166-81.
- 277. Bertoni S, Ballabeni V, Flammini L, Saccani F, Domenichini G, Morini G, et al.** *In vitro* and *in vivo* pharmacological analysis of imidazole-free histamine H₃ receptor antagonists: promising results for a brain-penetrating H₃ blocker with weak anticholinesterase activity. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 378:335-43.
- 278. Millan-Guerrero RO, Isais-Millan R, Barreto-Vizcaino S, Gutierrez I, Rivera-Castano L, Trujillo-Hernandez B, et al.** Subcutaneous histamine versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind study. *Eur Neurol* 2008; 59:237-42.
- 279. Millan-Guerrero RO, Isais-Millan R.** New therapeutic alternatives in migraine prophylaxis using histamine H₃ receptor agonists. *Gac Med Mex* 2008; 144:291-5.
- 280. Feuerstein TJ.** Presynaptic receptors for dopamine, histamine, and serotonin. *Handb Exp Pharmacol* 2008:289-338.