

# Neuromodulación e histamina: regulación de la liberación de neurotransmisores por receptores H<sub>3</sub>

Guillermo Aquino-Miranda,<sup>1,2</sup> José-Antonio Arias-Montaño<sup>1</sup>

Actualización por temas

## SUMMARY

Histamine regulates at the pre- and post-synaptic levels several functions of the mammalian Nervous System, in which three (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, and H<sub>3</sub>) out of the four G protein-coupled histamine receptors cloned so far are widely distributed. The histamine H<sub>3</sub> receptor (H<sub>3</sub>R) was first identified as an auto-receptor controlling histamine synthesis and release, but several lines of evidence have shown the H<sub>3</sub>R to regulate as a hetero-receptor the release of a number of neuroactive substances, namely acetylcholine, 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin), noradrenaline, dopamine, glutamate,  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) and the neuropeptides substance P and calcitonin gene-related peptide (CGRP). H<sub>3</sub>R-mediated regulation of the release of these neurotransmitters and neuromodulators, both in normal and pathological conditions, suggest that drugs acting at the receptor may have therapeutic use in a number of diseases such as sleep disorders, ischemia-induced cardiac arrhythmias, migraine, obesity, Alzheimer's disease and schizophrenia.

**Key words:** Histamine, H<sub>3</sub> receptor, neuromodulation, hetero-receptors, synaptic transmission, signaling.

## RESUMEN

La histamina regula a nivel pre y postsináptico diversas funciones del Sistema Nervioso de los mamíferos, el cual expresa de manera abundante tres (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>) de los cuatro receptores a histamina acoplados a proteínas G descritos a la fecha (H<sub>1</sub>-H<sub>4</sub>). El receptor a histamina H<sub>3</sub> (H<sub>3</sub>R) se identificó inicialmente como el autorreceptor responsable del control de la liberación y la síntesis de la histamina. Posteriormente se estableció que este receptor se encuentra también en las terminales axónicas de otras neuronas del Sistema Nervioso Central y periférico, donde regula como heterorreceptor la liberación de varios transmisores. En este trabajo se revisan los efectos de la activación del H<sub>3</sub>R en la liberación de histamina, acetilcolina, 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), noradrenalina, dopamina, glutamato, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y los neuropéptidos sustancia P y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP). La regulación por el receptor H<sub>3</sub> de la liberación de estos neurotransmisores y neuromoduladores, tanto en condiciones normales como patológicas, sugiere que los fármacos que actúen sobre dicho receptor pueden tener uso terapéutico en alteraciones diversas como los trastornos del sueño, las arritmias cardíacas causadas por isquemia, la migraña, la obesidad, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

**Palabras clave:** Histamina, receptor H<sub>3</sub>, neuromodulación, heterorreceptores, transmisión sináptica, señalización.

## INTRODUCCIÓN

La histamina modula numerosas respuestas funcionales en los mamíferos,<sup>1</sup> y su estudio se remonta al año 1910 cuando Dale y Laidlaw<sup>2</sup> extrajeron un compuesto del cornezuelo de centeno que inducía contracción del músculo liso intestinal y vasodilatación, acciones a las que se agregaron el inotropismo positivo, la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y el estado de choque. Esta última observación permitió identificar a la histamina como un modulador de

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

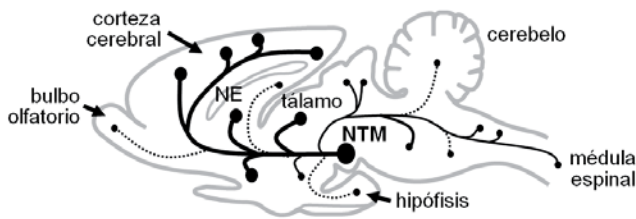
A partir de 1937 se sintetizaron fármacos que bloqueaban los efectos de la histamina en la contracción del músculo liso y

<sup>1</sup> Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Cinvestav-IPN.

<sup>2</sup> Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, IPN.

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

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



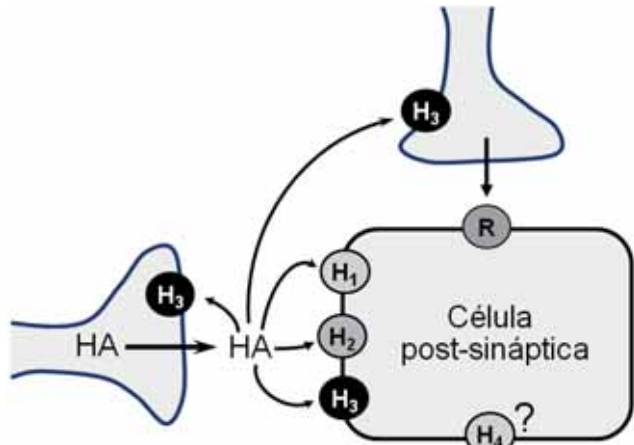
**Figura 1.** Inervación histaminérgica del sistema nervioso central de los mamíferos. Se esquematiza el Sistema Nervioso Central de la rata. NTM, núcleo tuberomamilar del hipotálamo.

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

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

El receptor a histamina  $H_3$  ( $H_3R$ ) fue identificado farmacológicamente por Arrang et al. en 1983 como un autorreceptor capaz de modular la liberación de histamina en rebanadas de la corteza cerebral de la rata.<sup>8</sup> El SNC contiene a la gran mayoría de los  $H_3R$ , pero estos receptores se encuentran también en los axones de las neuronas de los sistemas simpático y parasimpático.<sup>7,9,10</sup> En el SNC, el  $H_3R$  se expresa en alta densidad en la corteza cerebral, los ganglios basales (neostriado, globo pálido y sustancia negra reticulada: SNr), la corteza entorrinal, el núcleo *accumbens* y el complejo amigdaloides.<sup>11</sup> La comparación con la expresión del RNAm correspondiente indica que la mayoría de los  $H_3R$ s se encuentra en terminales nerviosas, pero en el neostriado, la corteza cerebral y el hipocampo el receptor se expresa también en los cuerpos neuronales y sus dendritas (figura 2).

En este trabajo se revisa la participación del  $H_3R$  en la regulación de la transmisión sináptica química mediante la modulación a nivel presináptico de la liberación de neurotransmisores, específicamente de la propia histamina, la acetilcolina, la noradrenalina, la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), la dopamina, el glutamato, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y los neuropéptidos sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (cuadro 1).



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

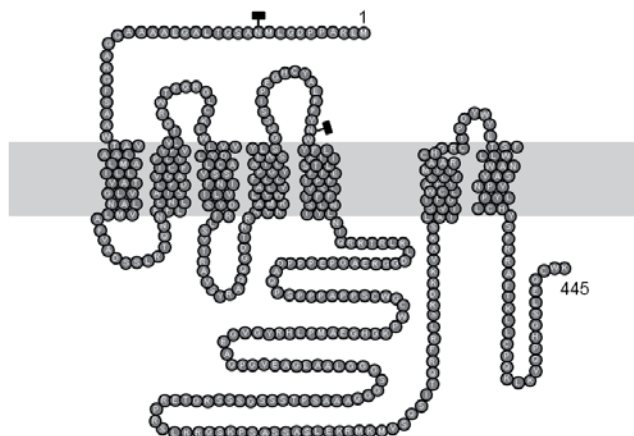
## CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL $H_3R$

El cDNA del  $H_3R$  humano fue clonado en 1999, cuando se mostró que codificaba una proteína de 445 aminoácidos (figura 3).<sup>12</sup> El gen se encuentra en el cromosoma 20 en la posición 20q13.33 y se ha sugerido que la región codificadora consiste de tres exones y dos intrones.<sup>13</sup> En el cerebro de los roedores y el humano el procesamiento alternativo en los sitios de unión exón-intrón genera al menos 20 isoformas del  $H_3R$ , si bien algunas de estas isoformas carecen de las regiones necesarias para la unión del agonista y la activación del receptor.<sup>13,14</sup>

### Señalización intracelular

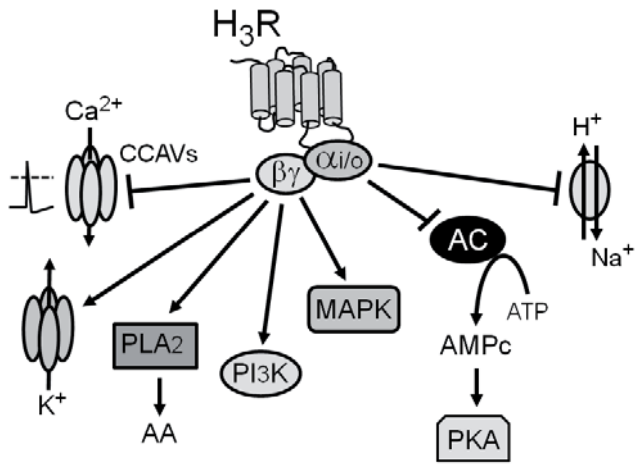
La activación del  $H_3R$  desencadena diversas vías de señalización intracelular que se ilustran en la figura 4.

*Inhibición de la formación de AMPc.* Mediante su acoplamiento a proteínas  $G_{i/o}$ , los  $H_3R$ s inhiben la actividad de las



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





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

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

**Modulación de canales de  $Ca^{2+}$  activados por voltaje.** La activación de los  $H_3R$ s reduce la entrada de  $Ca^{2+}$  inducida por despolarización,<sup>15-17</sup> efecto que muy probablemente involucra una acción directa de los dímeros  $G_{\beta\gamma}$  de las proteínas  $G_{\alpha_{i/o}}$  en los canales de  $Ca^{2+}$  activados por voltaje tipos N y P/Q.<sup>18</sup>

**Activación de cinasas de proteína activadas por mitógenos (MAPKs, mitogen-activated protein kinases).** Los dímeros  $G_{\beta\gamma}$  liberados por la activación de las proteínas  $G_{\alpha_{i/o}}$  estimulan a las MAPKs,<sup>19</sup> efecto que ha sido mostrado para los  $H_3R$ s en diversas preparaciones celulares.<sup>20-22</sup>

**Otras acciones.** La activación del  $H_3R$  inhibe la actividad del intercambiador  $Na^+/H^+$  (NHX),<sup>16</sup> estimula la actividad de la cinasa Akt<sup>20-22</sup> y activa canales de  $K^+$  rectificadores entrantes modulados por proteínas G (GIRKS).<sup>23</sup>

### Actividad constitutiva

Tanto los  $H_3R$ s expresados en líneas celulares como los receptores nativos muestran actividad espontánea o constitutiva, debida a una secuencia de 12 aminoácidos localizada en el extremo carboxilo de la tercera asa intracelular.<sup>24</sup> En el SNC la actividad constitutiva de los autorreceptores  $H_3$  ejerce un control tónico inhibitorio sobre la síntesis y la liberación de la histamina y sobre la actividad eléctrica de las neuronas histaminérgicas.<sup>6,25</sup>

### Farmacología

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

o  $H_2$  ( $K_i$  1,995 nM).<sup>26,27</sup> Se han sintetizado un número importante de ligandos del  $H_3R$ . Los agonistas incluyen a la  $N^{\alpha}$ -metilhistamina (NAMH), la (R)- $\alpha$ -metilhistamina (RAMH), el imetit, el immepip, la immetridina y el metimepip. Los antagonistas clásicos del  $H_3R$  son los compuestos imidazólicos tioperamida y el clobenpropit. Otros antagonistas imidazólicos son el cipralisant y el SCH-79687. Los compuestos imidazólicos actúan sobre el citocromo P450, un efecto indeseable que ha motivado la síntesis de antagonistas no imidazólicos como el A-317920, el A-331440, el ABT-239 y el JNJ-5207852.<sup>7</sup> La mayoría de los antagonistas del  $H_3R$  son también agonistas inversos y reducen los efectos del receptor cuando éste tiene actividad constitutiva.

Existen variaciones en la afinidad por agonistas y antagonistas que sugieren diferencias interespecie del  $H_3R$ , particularmente entre el humano y la rata, debidas principalmente a dos aminoácidos localizados en el tercer dominio transmembranal del receptor (alanina<sup>119</sup> y valina<sup>122</sup> en la rata, treonina<sup>119</sup> y alanina<sup>122</sup> en el humano).<sup>7,28</sup>

## MODULACIÓN POR $H_3R$ S DE LA LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISORES

### Modulación de la liberación de histamina

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

La autoinhibición de la liberación de [ $^3H$ ]-histamina inducida por alto  $K^+$  se observó también en rebanadas del neocórtico, el hipocampo, el hipotálamo y en terminales nerviosas aisladas (sinaptosomas) de la corteza cerebral de la rata.<sup>30</sup> El efecto autorregulatorio ha sido también observado *in vivo* mediante estudios de microdiálisis. Así, la activación del  $H_3R$  reduce la liberación de histamina en el hipotálamo<sup>31</sup> y en la corteza cerebral de la rata,<sup>32</sup> mientras que el antagonista tioperamida aumenta los niveles de la amina en el hipotálamo, el núcleo *basalis magnocellularis* y la corteza cerebral.<sup>33</sup>

### Modulación de la liberación de acetilcolina (ACh)

La modulación por  $H_3R$ s de la transmisión colinérgica fue mostrada por primera vez en el Sistema Nervioso periférico, al observarse que la histamina y la NMHA inhibían la contracción del íleo del cobayo inducida por estimulación eléctrica, sin afec-



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

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

Estudios *in vivo* con microdiálisis han mostrado que la activación del H<sub>3</sub>R inhibe la liberación de ACh en la corteza fronto-parietal,<sup>38</sup> el hipocampo,<sup>39</sup> el núcleo *accumbens* o estriado ventral<sup>40</sup> y la amígdala basolateral<sup>41</sup> de la rata. A semejanza de los estudios en rebanadas y sinaptosomas, los estudios *in vivo* indican que, más que una acción directa sobre receptores localizados en las terminales colinérgicas, la modulación por H<sub>3</sub>Rs de la liberación de ACh en el SNC involucra efectos trans-sinápticos.<sup>38</sup> Por ejemplo, en el núcleo *accumbens* tanto la histamina como los agonistas y antagonistas del H<sub>3</sub>R aumentan la liberación de ACh,<sup>40</sup> sugiriendo la presencia de H<sub>3</sub>Rs que inhiben la liberación de GABA<sup>42</sup> o de dopamina<sup>43</sup> (ver abajo), lo que resultaría en un aumento en la liberación de ACh.

### Modulación de la liberación de noradrenalina

Existen evidencias de la regulación por H<sub>3</sub>Rs de la liberación de noradrenalina tanto en el SNC como en el Sistema Nervioso periférico.

Se han identificado H<sub>3</sub>Rs funcionales en las terminales adrenérgicas de la arteria mesentérica<sup>44</sup> y del corazón del cobayo,<sup>45</sup> del perro<sup>46</sup> y del humano,<sup>47</sup> cuya activación reduce la liberación de noradrenalina. Este efecto es sensible a la toxina de *B. Pertussis*, indicando la acción de proteínas G $\alpha_{i/o}$  que inhiben canales de Ca<sup>2+</sup> tipo N y la vía AMPc/PKA.<sup>10,48</sup> En terminales simpáticas cardíacas, la estimulación del H<sub>3</sub>R conduce a la transactivación de receptores a prostanoides, que contribuyen a la inhibición de la liberación del neurotransmisor.<sup>21</sup>

La activación del H<sub>3</sub>R inhibe también la liberación de noradrenalina en modelos animales de isquemia cardíaca aguda y prolongada. En la isquemia prolongada la liberación es independiente de Ca<sup>2+</sup> y se debe a la inversión de la dirección del transportador de noradrenalina (NET).<sup>49,50</sup> En esta condición, el efecto de los H<sub>3</sub>Rs probablemente involucra acciones sobre el intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup><sup>51,52</sup> y canales de Na<sup>+</sup> activados por voltaje.<sup>53</sup>

En el SNC, la activación del H<sub>3</sub>R disminuye la liberación de [<sup>3</sup>H]-noradrenalina inducida por estimulación eléctrica o química en la corteza cerebral,<sup>54,55</sup> la médula espinal,<sup>56</sup> el cerebelo, el hipocampo, el hipotálamo<sup>57</sup> y el bulbo olfatorio<sup>58</sup> de los roedores, y la corteza cerebral del humano,<sup>59</sup> mediante proteínas G $\alpha_{i/o}$  que reducen la disponibilidad de Ca<sup>2+</sup> en las terminales nerviosas.<sup>60</sup> La inhibición por los H<sub>3</sub>Rs de la liberación de noradrenalina ha sido también observada *in vivo* en el hipocampo y en la corteza cerebral de la rata.<sup>61,62</sup>

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

La información disponible se refiere sólo a estudios *in vitro*. En rebanadas y sinaptosomas de la corteza cerebral de la rata la activación del H<sub>3</sub>R inhibe la liberación de [<sup>3</sup>H]-5-HT evocada por estimulación eléctrica o química, sensible a la tetrodotoxina y dependiente de Ca<sup>2+</sup>.<sup>63,64</sup> En rebanadas cerebrales y utilizando voltametría cíclica rápida, se mostró que la activación de H<sub>3</sub>Rs inhibe la liberación de 5-HT inducida por estimulación eléctrica en la SNr de la rata. Este efecto no fue modificado por antagonistas de los receptores a GABA o glutamato, lo que indica una acción directa en las terminales serotoninérgicas.<sup>65</sup> En contraste, en rebanadas del bulbo olfatorio de la rata, la activación del H<sub>3</sub>R no modificó la liberación de [<sup>3</sup>H]-5-HT inducida por alto K<sup>+</sup>.<sup>58</sup>

Las células enterocromafines del sistema digestivo producen y almacenan grandes cantidades de 5-HT y en estas células la activación de H<sub>3</sub>Rs inhibe también la liberación de 5-HT.<sup>66,67</sup>

### Modulación de la liberación de dopamina

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

Estudios de microdiálisis *in vivo* han mostrado que la administración de antagonistas del H<sub>3</sub>R aumenta los niveles extracelulares de dopamina en la corteza prefrontal, pero no en el neostriado de la rata.<sup>62,69,70</sup> En el núcleo *accumbens*, la administración sistémica o local de antagonistas del H<sub>3</sub>R aumenta la liberación de dopamina inducida por metaanfetamina. Sin embargo, el efecto de la perfusión local de los antagonistas fue menor al originado por la administración sistémica,<sup>71</sup> lo que cuestiona la presencia de H<sub>3</sub>Rs en las terminales de las neuronas del área tegmental ventral, principal fuente de inervación dopaminérgica al núcleo *accumbens*.<sup>72</sup>

## Modulación de la liberación de glutamato

Por medio de técnicas electrofisiológicas, Brown y Reymann mostraron que la activación de H<sub>3</sub>Rs presinápticos inhibe la transmisión glutamatérgica del giro dentado del hipocampo de la rata al reducir la entrada de Ca<sup>2+</sup> a las terminales nerviosas.<sup>73,74</sup> Estudios electrofisiológicos y bioquímicos indican que el H<sub>3</sub>R inhibe también la transmisión glutamatérgica en el neocórtex,<sup>75</sup> la amígdala basolateral,<sup>76</sup> el tálamo<sup>77</sup> y el globo pálido de la rata,<sup>78</sup> y en sinaptosomas del neocórtex y del tálamo de esta especie la activación del H<sub>3</sub>R reduce la liberación de glutamato y el aumento en la concentración de Ca<sup>2+</sup> inducidos por despolarización.<sup>17,77</sup>

## Modulación de la liberación de GABA

En rebanadas de la SNr y del neocórtex de la rata, la liberación de [<sup>3</sup>H]-GABA inducida por K<sup>+</sup> es potenciada por la activación de receptores presinápticos a dopamina de la familia D<sub>1</sub>, y este efecto es inhibido de manera selectiva por H<sub>3</sub>Rs que actúan sobre canales de Ca<sup>2+</sup> tipo P/Q.<sup>42,79,80</sup>

El efecto inhibitorio de los H<sub>3</sub>Rs en la liberación de GABA ha sido observado *in vivo* en el núcleo vestibular medial de la rata,<sup>81</sup> así como en neuronas corticales de la rata en cultivo primario<sup>82</sup> y neuronas disociadas del núcleo ventromedial del hipotálamo de la rata.<sup>83</sup> En contraste, la activación de los H<sub>3</sub>Rs no tiene efecto sobre la liberación de [<sup>3</sup>H]-GABA evocada por K<sup>+</sup> en rebanadas y sinaptosomas del tálamo, el globo pálido y el bulbo olfatorio de la rata,<sup>58,77,78</sup> lo que indica que no todas las neuronas GABAérgicas expresan H<sub>3</sub>Rs presinápticos.

## Modulación de la liberación de neuropéptidos

Los experimentos de Ichinose et al.<sup>84</sup> y de Taylor et al.<sup>85</sup> indicaron que en el músculo liso bronquial e intestinal la histamina inhibía la constricción no adrenérgica/no colinérgica y que este efecto podía estar mediado por H<sub>3</sub>Rs que redujeran la liberación de neuropéptidos, en particular de la sustancia P, en las terminales nerviosas sensoriales. En acuerdo con lo anterior, la activación de los H<sub>3</sub>Rs reduce la liberación de la sustancia P inducida con estimulación eléctrica antidrómica del nervio ciático en la almohadilla de la pata trasera de la rata<sup>86</sup> o por capsaicina en el pulmón del conejo.<sup>87</sup>

En la arteria mesentérica de la rata, la activación del H<sub>3</sub>R inhibe la respuesta vasodilatadora inducida por estimulación eléctrica de los nervios pariarteriales sin modificar la respuesta a la administración del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*),<sup>88</sup> lo que sugiere que H<sub>3</sub>Rs presinápticos localizados en las terminaciones nerviosas pariarteriales controlan la liberación de este péptido.

## CONCLUSIONES

Existe cada vez más evidencia de la participación de la histamina en la modulación de la función del Sistema Nervioso mediante la activación de H<sub>3</sub>Rs que controlan la liberación de varios neurotransmisores tanto en condiciones normales como patológicas. Ello ha conducido al diseño y evaluación de fármacos que actúan en el receptor y diversas compañías farmacéuticas se encuentran activas en este campo. Los agonistas del H<sub>3</sub>R pueden tener uso terapéutico en alteraciones del sueño, alivio del dolor, prevención y tratamiento de arritmias cardíacas causadas por isquemia y en los procesos inflamatorios neurogénicos involucrados en la migraña, mientras que los antagonistas pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad, del sueño y de alteraciones cognitivas.<sup>7,89-91</sup> En particular, el uso potencial en los trastornos cognitivos se basa en la capacidad de los antagonistas de los H<sub>3</sub>Rs de aumentar la liberación de histamina, acetilcolina, noradrenalina y dopamina, lo que tendría relevancia para el tratamiento del déficit de atención/hiperactividad, la enfermedad de Alzheimer<sup>92</sup> y la esquizofrenia. En conjunto, lo anterior sustenta la pertinencia de estudios adicionales que amplíen nuestra comprensión de la función del H<sub>3</sub>R.

## AGRADECIMIENTOS

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

## REFERENCIAS

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

11. Pillot C, Heron A, Cochois V, Tardivel-Lacombe J et al. A detailed mapping of the histamine H<sub>3</sub> receptor and its gene transcripts in rat brain. *Neuroscience* 2002;114:173-193.
12. Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, Jiang X et al. Cloning and functional expression of the human histamine H<sub>3</sub> receptor. *Mol Pharmacol* 1999;55:1101-1107.
13. Bongers G, Bakker RA, Leurs R. Molecular aspects of the histamine H<sub>3</sub> receptor. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1195-1204.
14. Bakker RA. Histamine H<sub>3</sub>-receptor isoforms. *Inflamm Res* 2004;53:509-516.
15. Takeshita Y, Watanabe T, Sakata T, Munakata M et al. Histamine modulates high-voltage-activated calcium channels in neurons dissociated from the rat tuberomammillary nucleus. *Neuroscience* 1998;87:797-805.
16. Silver RB, Mackins CJ, Smith NC, Koritchneva IL et al. Coupling of histamine H<sub>3</sub> receptors to neuronal Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange: a novel protective mechanism in myocardial ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2855-2859.
17. Molina-Hernandez A, Nunez A, Sierra JJ, Arias-Montano JA. Histamine H<sup>3</sup> receptor activation inhibits glutamate release from rat striatal synaptosomes. *Neuropharmacology* 2001;41:928-934.
18. Tedford HW, Zamponi GW. Direct G protein modulation of Ca<sub>v2</sub> calcium channels. *Pharmacol Rev* 2006;58:837-862.
19. Marinissen MJ, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and signaling networks: emerging paradigms. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:368-376.
20. Bongers G, Sallmen T, Passani MB, Mariottini C et al. The Akt/GSK-3beta axis as a new signaling pathway of the histamine H<sub>3</sub> receptor. *J Neurochem* 2007;103:248-258.
21. Levi R, Seyedi N, Schaefer U, Estephan R et al. Histamine H<sub>3</sub>-receptor signaling in cardiac sympathetic nerves: Identification of a novel MAPK-PLA2-COX-PGE2-EP3R pathway. *Biochem Pharmacol* 2007;73:1146-1156.
22. Mariottini C, Scartabelli T, Bongers G, Arrigucci S et al. Activation of the histaminergic H<sub>3</sub> receptor induces phosphorylation of the Akt/GSK-3β pathway in cultured cortical neurons and protects against neurotoxic insults. *J Neurochem* 2009;110:1469-1478.
23. Sahlholm K, Nilsson J, Marcellino D, Fuxe K et al. The human histamine H<sub>3</sub> receptor couples to GIRK channels in *Xenopus* oocytes. *Eur J Pharmacol* 2007;567:206-210.
24. Arrang JM, Morisset S, Gbahou F. Constitutive activity of the histamine H<sub>3</sub> receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:350-357.
25. Morisset S, Rouleau A, Ligneau X, Gbahou F et al. High constitutive activity of native H<sub>3</sub> receptors regulates histamine neurons in brain. *Nature* 2000;408:860-864.
26. Leurs R, Smit MJ, Menge WM, Timmerman H. Pharmacological characterization of the human histamine H<sub>3</sub> receptor stably expressed in Chinese hamster ovary cells. *Br J Pharmacol* 1994;112:847-854.
27. Gillard M, Van Der Perren C, Moguevsky N, Massingham R et al. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H(1) histamine receptors: contribution of Lys<sup>191</sup> and Thr<sup>194</sup>. *Mol Pharmacol* 2002;61:391-399.
28. Sander K, Kottke T, Stark H. Histamine H<sup>3</sup> receptor antagonists go to clinics. *Biol Pharm Bull* 2008;31:2163-2181.
29. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Autoinhibition of histamine synthesis mediated by presynaptic H<sub>3</sub>-receptors. *Neuroscience* 1987;23:149-157.
30. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Autoregulation of histamine release in brain by presynaptic H<sub>3</sub>-receptors. *Neuroscience* 1985;15:553-562.
31. Jansen FP, Mochizuki T, Yamamoto Y, Timmerman H et al. In vivo modulation of rat hypothalamic histamine release by the histamine H<sub>3</sub> receptor ligands, immapip and clobenpropit. Effects of intrahypothalamic and peripheral application. *Eur J Pharmacol* 1998;362:149-155.
32. Lamberty Y, Margineanu DG, Dassesse D, Klitgaard H. H<sub>3</sub> agonist immapip markedly reduces cortical histamine release, but only weakly promotes sleep in the rat. *Pharmacol Res* 2003;48:193-198.
33. Giannoni P, Passani MB, Nosi D, Chazot PL et al. Heterogeneity of histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus of the rat. *Eur J Neurosci* 2009;29:2363-2374.
34. Trzeciakowski JP. Inhibition of guinea pig ileum contractions mediated by a class of histamine receptor resembling the H<sub>3</sub> subtype. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;243:874-880.
35. Frieling T, Cooke HJ, Wood JD. Histamine receptors on submucous neurons in guinea pig colon. *Am J Physiol* 1993;264:G74-G80.
36. Arrang JM, Drutel G, Schwartz JC. Characterization of histamine H<sub>3</sub> receptors regulating acetylcholine release in rat entorhinal cortex. *Br J Pharmacol* 1995;114:1518-1522.
37. Alves-Rodrigues A, Timmerman H, Willems E, Lemstra S et al. Pharmacological characterisation of the histamine H<sub>3</sub> receptor in the rat hippocampus. *Brain Res* 1998;788:179-186.
38. Blandina P, Giorgetti M, Cecchi M, Leurs R et al. Histamine H<sub>3</sub> receptor inhibition of K<sup>+</sup>-evoked release of acetylcholine from rat cortex in vivo. *Inflamm Res* 1996;45(Supl 1):S54-S55.
39. Bacciottini L, Passani MB, Giovannelli L, Cangioli I et al. Endogenous histamine in the medial septum-diagonal band complex increases the release of acetylcholine from the hippocampus: a dual-probe microdialysis study in the freely moving rat. *Eur J Neurosci* 2002;15:1669-1680.
40. Prast H, Tran MH, Fischer H, Kraus M et al. Histaminergic neurons modulate acetylcholine release in the ventral striatum: role of H<sub>3</sub> histamine receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999;360:558-564.
41. Passani MB, Cangioli I, Baldi E, Bucherelli C et al. Histamine H<sub>3</sub> receptor-mediated impairment of contextual fear conditioning and in-vivo inhibition of cholinergic transmission in the rat basolateral amygdala. *Eur J Neurosci* 2001;14:1522-1532.
42. Garcia M, Floran B, Arias-Montano JA, Young JM et al. Histamine H<sub>3</sub> receptor activation selectively inhibits dopamine D1 receptor-dependent [<sup>3</sup>H]GABA release from depolarization-stimulated slices of rat substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience* 1997;80:241-249.
43. Schlicker E, Fink K, Detzner M, Gothert M. Histamine inhibits dopamine release in the mouse striatum via presynaptic H<sub>3</sub> receptors. *J Neural Transm Gen Sect* 1993;93:1-10.
44. Ishikawa S, Sperelakis N. A novel class (H<sub>3</sub>) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. *Nature* 1987;327:158-160.
45. Endou M, Poli E, Levi R. Histamine H<sub>3</sub>-receptor signaling in the heart: possible involvement of Gi/Go proteins and N-type Ca<sup>++</sup> channels. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:221-229.
46. Mazonot C, Ribuoat C, Durand A, Joulin Y et al. In vivo demonstration of H<sub>3</sub>-histaminergic inhibition of cardiac sympathetic stimulation by R-alpha-methyl-histamine and its prodrug BP 2.94 in the dog. *Br J Pharmacol* 1999;126:264-268.
47. Imamura M, Seyedi N, Lander HM, Levi R. Functional identification of histamine H<sub>3</sub>-receptors in the human heart. *Circ Res* 1995;77:206-210.
48. Seyedi N, Mackins CJ, Machida T, Reid AC, Silver RB et al. Histamine H<sub>3</sub>-receptor-induced attenuation of norepinephrine exocytosis: a decreased protein kinase a activity mediates a reduction in intracellular calcium. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312:272-280.
49. Schomig A. Catecholamines in myocardial ischemia. Systemic and cardiac release. *Circulation* 1990;82:II13-22.
50. Du XJ, Dart AM. Mechanisms of noradrenaline release in the anoxic heart of the rat. *Cardiovasc Res* 1993;27:2011-2015.
51. Imamura M, Lander HM, Levi R. Activation of histamine H<sub>3</sub>-receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release during protracted myocardial ischemia. Comparison with adenosine A1-receptors and α2-adrenoceptors. *Circ Res* 1996;78:475-481.
52. Leineweber K, Heusch G, Schulz R. Regulation and role of the presynaptic and myocardial Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE1: effects on the sympathetic nervous system in heart failure. *Cardiovasc Drug Rev* 2007;25:123-131.
53. Hatta E, Yasuda K, Levi R. Activation of histamine H<sub>3</sub> receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:494-500.
54. Schlicker E, Fink K, Hinterthaler M, Gothert M. Inhibition of nora-



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