

Histamina e seus recetores: Da fisiologia à patologia

Histamine and its receptors: From physiology to pathology

Data de receção / Received in: 24/11/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 23/04/2022

Rev Port Imunoalergologia 2023; 31 (1): 13-22

Sofia Couto¹ , Catarina Martins^{2,3} , Luís M. Borrego^{2,3,4} 

¹ Centro de Alergia, Hospital Cuf Descobertas, Lisboa, Portugal

² Chronic Diseases Research Centre (CEDOC), Imunologia, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Portugal

³ Comprehensive Health Research Centre (CHRC), NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Portugal

⁴ Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Luz Lisboa, Portugal

Contribuição dos autores: Todos os autores declaram que participaram na conceção e desenho, na obtenção e análise dos resultados e na redacção do manuscrito.

RESUMO

A histamina é um dos principais mediadores envolvidos na homeostasia imune, apresentando uma miríade de funções. Conhecem-se hoje quatro recetores da histamina (HR), sendo o H1 o mais bem caracterizado e reconhecido pela sua associação à fisiopatologia das doenças alérgicas. O H2, por seu lado, está mais envolvido na patologia gástrica, o H3 evidencia funções neuromoduladoras e, mais recentemente, o H4 foi envolvido igualmente na patologia alérgica, bem como na autoimunidade e no cancro. Existem diversos fármacos disponíveis no mercado que bloqueiam os recetores H1, assim como fármacos que bloqueiam os recetores H2. Recentemente foram descritos também fármacos anti-H3, com potencial terapêutico na doença neurológica. Existem diversas moléculas em estudo capazes de bloquear os H4, em monoterapia ou em combinação com o bloqueio dos H1, com potencial terapêutico na doença alérgica, em algumas neoplasias e em algumas patologias autoimunes.

Palavras-chave: Histamina, recetores de histamina 1, recetores de histamina 2, recetores de histamina 3, recetores de histamina 4, alergia.

© 2023 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2023.03.099>

ABSTRACT

Histamine is one of the main mediators involved in immune homeostasis, presenting a myriad of functions. Four histamine receptors (HR) are currently known, being H1 the best characterized and recognized for its association with allergic diseases pathophysiology. HR2 is known for its involvement in gastric pathology, HR3 for its neuromodulatory role and, more recently, HR4, considered to be involved also in allergic pathology, as well as in autoimmunity and cancer. There are several drugs available on the market that block H1 receptors, as well as H2 receptors. Recently, anti-H3 drugs have been described, with therapeutic potential in neurological diseases. There are several molecules in study, blocking HR4, in monotherapy or in combination with blocking H1, with therapeutic potential in allergic disease, in some neoplasms and autoimmune pathologies.

Keywords: Antihistamines, H1 receptors antagonists, H2-receptor antagonists, H3-receptor antagonists, H4 receptors antagonists, allergy.

© 2023 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A histamina é um dos principais mediadores envolvidos na homeostasia corporal, sendo libertada por mastócitos, basófilos e plaquetas (1). Está envolvida em várias funções em distintos órgãos-alvo do aparelho respiratório, cardiocirculatório, gastrointestinal e do sistema nervoso central (2,3,4).

Foram já descritos quatro recetores para a histamina (HR): 1, 2, 3 e 4 (5,6), estando envolvidos de modo diferencial na patofisiologia de várias doenças. Nos últimos anos têm sido descritos os mecanismos de ativação destes recetores, bem como eventuais estratégias terapêuticas com base no conhecimento destes mecanismos.

Pretende-se com o presente artigo apresentar uma revisão sobre o papel da histamina e a importância dos seus recetores na fisiopatologia da doença alérgica, bem como em algumas doenças autoimunes, neurodegenerativas e no cancro, com particular ênfase nos novos antagonistas dos HR, e na terapêutica de diferentes patologias.

MÉTODOS

Os autores procederam a uma revisão da literatura narrativa, não sistemática sobre o papel da histamina, os seus recetores e respetivas funções fisiológicas, bem como o seu papel na patologia alérgica, autoimune e neoplásica. Foi efetuada uma pesquisa de artigos publicados na base de dados Pubmed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>, com data de última consulta a 29 de Novembro de 2021. Foram utilizados os seguintes termos MESH: Antihistamines, H1 receptors antagonists; H2-receptor antagonists; H3-receptor antagonists; H4 receptors antagonists; allergy. Foram incluídos artigos de revisão, ensaios clínicos e estudos em modelo animal publicados na última década na língua inglesa. Alguns estudos adicionais referenciados na bibliografia dos mesmos foram também considerados pela sua relevância.

Histamina

A histamina é uma amina endógena produzida sobretudo por mastócitos e basófilos, que a armazenam nos

seus grânulos, mas esta molécula pode também ser secretada por plaquetas, células dendríticas ou linfócitos, e mesmo por células não imunes, como os neurónios histaminérgicos e as células da mucosa gástrica, como as células enterocromafins (ECL) (7).

A síntese da histamina ocorre através da descarboxilação da histidina pela enzima L-histidina descarboxilase (HDC), presente em células parietais da mucosa gástrica, mastócitos e basófilos (1). A histamina é degradada por outras duas enzimas: a diamina oxidase (DAO), que degrada a histamina no epitélio intestinal, condicionando a sua absorção sistémica; e a histamina N metiltransferase (HNMT) (7,8), que se encontra ao nível do sistema nervoso central.

Esta amina tem uma miríade de funções fisiológicas em diferentes órgãos e sistemas. A nível cardiocirculatório induz vasodilatação com aumento da permeabilidade vascular e queda da resistência vascular periférica, com consequente diminuição da pressão arterial (4,5). Adicionalmente, induz a contração do músculo liso em diferentes órgãos, como pulmões, útero e estômago, estimulando também neste último a secreção de ácido gástrico (5).

Em paralelo, a histamina é um importante neurotransmissor (2), com um papel importante na regulação do ciclo do sono-vigília (9). Destaca-se ainda a sua interação com outras funções fisiológicas, já que se apresenta como um agente modulador da hematopoiese, e promove também processos de proliferação e diferenciação celular, regeneração tecidual e cicatrização, osteoclastogénese e mesmo o desenvolvimento embrionário (1,3,5,7,10).

Tipos de recetores histaminérgicos

Os efeitos biológicos da histamina são mediados pela sua ligação a quatro subtipos de recetores: os *histamine receptors* (HR)1, HR2, HR3 e HR4, que pertencem à família dos recetores acoplados à proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCRs) (5,6,11,12).

Estes recetores são ativados na presença de diferentes concentrações de histamina. No entanto, foi demons-

trado recentemente que os GPCRs podem apresentar uma ativação espontânea (13). Tal como na maioria dos GPCRs, também os HR existem em formas inativas e ativas, tendo sido descritos diferentes agonistas e antagonistas de HR (5,14).

Nos modelos funcionais dos recetores de histamina podemos considerar três estados distintos. O primeiro, que traduz o estado de repouso, descreve a isomerização do recetor entre estado ativado e inativado, em posição de equilíbrio ($R=R^*$) (15). O segundo ocorre na presença de um agonista (histamina) que tem uma afinidade preferencial para o estado ativado, estabilizando o recetor nesta conformação, causando consequentemente um desvio do equilíbrio para o estado ativado (R^*) (15). Finalmente, o terceiro estado ocorre na presença de um antagonista (anti-histamínico), que apresenta uma afinidade preferencial para o estado inativado, estabilizando o recetor nesta conformação e causando consequentemente um desvio do equilíbrio para o estado inativado (5,7,15).

O Histamine Receptor 1 (HRI)

O HRI é expresso de forma ubiqüitária no organismo, podendo ser encontrado em células imunes, como os eosinófilos e os linfócitos B, bem como no músculo liso dos vasos e do aparelho respiratório e ainda em células nervosas, endoteliais e epiteliais (5,6).

A ativação do HRI estimula as vias sinalizadoras do fosfatidil inositol, ativa a fosfolipase C e aumenta o cálcio intracelular (Ca^{2+}), com produção de inositol trifosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG). Verifica-se então uma ativação do fator de transcrição nuclear *kappa* B (NFkB) (15) com produção de mediadores inflamatórios que induzem broncoconstricção e o aumento da permeabilidade vascular (5,7). Como já referido, estes recetores são expressos em várias células e estão envolvidos principalmente nas reações de hipersensibilidade do tipo I, onde se constata a presença de sintomas cutâneos, como o eritema, o prurido e o edema (5).

O Histamine Receptor 2 (HR2)

O HR2 é expresso numa enorme variedade de células, como os linfócitos B, linfócitos T, células dendríticas, células parietais gástricas, células do músculo liso e nos tecidos cerebral e cardíaco. Entre outros efeitos, a ativação deste recetor induz produção de secreções mucosas nas vias respiratórias, aumenta a permeabilidade vascular e a secreção de ácido gástrico (5).

O reconhecimento de que as células Th1 expressam predominantemente HR1, enquanto as células Th2 expressam maioritariamente HR2 (3), é mais um elemento que suporta o papel importante da histamina na tolerância imunológica a alérgenos (3). Além do seu papel bem caracterizado, nas respostas alérgicas inflamatórias agudas, a histamina também demonstrou condicionar a inflamação crónica e regular a resposta imune (6).

Num estudo recente realizado em 29 adultos saudáveis demonstrou-se que a inibição de HR2 com a ranitidina induziu alterações substanciais e prolongadas nas populações de células B co19+ e células T CD25+, com consequente diminuição da IL-2. Assim, estes dados deverão ser tidos em conta, em contexto de vacinação e/ou estratégias imunoterapêuticas, como potenciais fatores contribuintes para respostas imunes variáveis ou modificadas (16).

Num estudo publicado recentemente, realizado em culturas celulares *in vitro*, verificou-se que a estimulação com IL-4 e IL-13 pode levar a um aumento dos níveis de HR2 e HR4 em macrófagos M2 humanos, células tipicamente presentes em processos de inflamação alérgica, como ocorre na dermatite atópica (DA) (17). O reconhecimento destas vias de estimulação relevante, uma vez que os macrófagos podem assumir um importante papel modulador pela libertação de citocinas e quimiocinas, após contacto dos seus HR com a histamina local, abrindo-se espaço para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (18).

A literatura parece suportar a ideia de que a ligação da histamina ao HR2 tem um efeito negativo na polarização das respostas Th1, inibindo-se a produção de citocinas como IL-2, IL-12, ou IFN-gama. Esta polarização

pode promover perfis Th2, como já se reportou em alguns estudos (19-21). Porém, a ligação da histamina ao HR2 induzirá sobretudo um aumento de IL-10, secretada por células dendríticas ou células T (18). Ativa-se assim um mecanismo contrarregulador da proliferação e da ativação celular, com um potencial de regulação negativa, quer das respostas Th1, quer das respostas Th2, como sugerem estudos mais recentes (18,21).

Contudo, a expressão de HR2 em linfócitos, e em particular nas células T reguladoras (Treg), está ainda mal compreendida, com alguns autores a considerarem a estimulação deste recetor como favorável a eventos supressores, ou, pelo contrário, a não interferir de todo na ação das células Treg (22,23). Pode acrescentar-se ainda que antagonistas do HR2, como a cimetidina, parecem degradar o fator de transcrição Fox p3, levando a uma perda da função supressora das células Treg; no entanto, não é claro de que modo este mecanismo supressor se relaciona com a histamina e o HR2 (24).

A histamina parece deste modo assumir um importante papel contrarregulador, através do HR2 e do consequente aumento da IL-10, contribuindo para a supressão de respostas inflamatórias aberrantes (6).

É reconhecida a capacidade das células Treg I suprimirem a ação das células T efetoras por intermédio da ação da IL-10 e dos H2R, potenciando a tolerância imunológica (25).

Em suma, o H2R poderá assumir um papel essencial nos mecanismos de tolerância periférica ou na supressão ativa de respostas inflamatórias; no entanto, o seu contributo neste contexto está longe de ser totalmente compreendido.

O Histamine Receptor 3 (HR3)

Este recetor encontra-se maioritariamente localizado no sistema nervoso central (SNC), com maior expressão nas áreas neuronais do córtex cerebral, dos gânglios basais, hipocampo e hipotálamo, tal como demonstrou um estudo *in vitro* recente, realizado com o enerisant, um potente antagonista dos HR3 (26,27).

O HR3, para além de regular a libertação de histamina fundamentalmente a nível central, modula igualmente a libertação de outros importantes neurotransmissores, como a acetilcolina, a dopamina, a serotonina ou o ácido gama aminobutírico (GABA) (5,6,28).

O Histamine Receptor 4 (HR4)

Este recetor é preferencialmente expresso na medula óssea e em células hematopoiéticas periféricas do sistema imune inato e adaptativo, apresentando ainda expressão fraca a moderada em células de órgãos como o timo, o baço, o intestino ou o coração (5).

A expressão deste recetor é estimulada por várias citocinas, onde se incluem IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-10 ou IL-13, levando à inibição da adenosina monofosfato cíclico (cAMP), bem como à acumulação e ativação da quinase ativada por mitogénio (MAPK) (2,5). Estudos recentemente realizados demonstraram que a ativação do HR4 conduz à acumulação de células inflamatórias por mecanismos quimiotáticos, com um aumento de secreção de IL-31 pelas células Th2 (2,5,17).

Apesar de se saber pela literatura que todos os recetores da histamina desempenham papéis importantes na nociceção, estudos recentes vieram demonstrar que os HR4 parecem assumir um papel mais rele-

vante nesta área (5). Para além deste facto, parecem também assumir relevância no desenvolvimento de doenças autoimunes, na neoplasia do cólon e da mama, bem como na patologia alérgica (6). Em estudos realizados em modelos animais, com patologia asmática, artrite, colite e prurido, os antagonistas dos recetores HR4 parecem ter um papel relevante na resposta anti-inflamatória (29-31).

A Tabela 1 resume algumas características de cada um dos subtipos recetores da histamina (15).

Recetores histaminérgicos e doença

A ativação do HRI pela histamina constituiu a pedra de toque da fisiopatologia das doenças alérgicas mais prevalentes, como a asma, a dermatite atópica e a rinite alérgica. Quer o aumento da secreção das citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, quer a inibição da produção das citocinas Th1 (IFN- γ , IL-12 e IL-2), são mediadas pela histamina, verificando-se através da sua ação uma tendência do organismo para a resposta Th2 (5,13).

Os recetores HR2 estão envolvidos na secreção de ácido gástrico e no aumento da permeabilidade vascular, podendo contribuir para a patologia ulcerosa gástrica. A ativação deste recetor pode ainda contribuir para a produção de secreções brônquicas na asma (5,7,15).

Tabela 1. Recetores de histamina e sinais de ativação (Adaptado de Criado *et al*, 2010) (13).

Tipo de recetor	Localização	Sinais intracelulares de ativação
HRI	Eosinófilos, linfócitos B e T. Músculo liso vascular e respiratório. Células nervosas, células endoteliais e epiteliais.	Ca ²⁺ , fosfolipase D, fosfolipase C, fosfolipase A, cGMP.
HR2	Neutrófilos, monócitos, eosinófilos, linfócitos B e T. Músculo liso vascular e respiratório, células nervosas, hepatócitos, condrócitos, células endoteliais e epiteliais,	cAMP, adenilciclase, c-Fos, c-Jun, PKC.
HR3	Eosinófilos, monócitos. Neurónios histaminérgicos, células dendríticas,	Inibição de cAMP. Aumento do Ca ²⁺ e MAPK.
HR4	Eosinófilos, linfócitos T, mastócitos. Medula óssea, baço, timo. Pulmão, intestino delgado e grosso, coração.	Aumento do Ca ²⁺ , Inibição de cAMP.

cGMPc – guanosina monofosfato cíclico; cAMP – adenosina monofosfato cíclico; PKC – proteína quinase C; MAPK – proteína quinase ativada por mitogénio

Os recetores HR3 estão envolvidos na modulação da atividade neurotransmissora do SNC (2), podendo ter um papel relevante na fisiopatologia de algumas patologias, como a doença de Alzheimer, a esquizofrenia ou a narcolepsia. A neuromodulação e o estado de alerta estão relacionados com os neurónios histamínérgicos (26,32). Recentemente foi realizado um ensaio clínico com antagonistas do HR3, que revelou o seu efeito positivo na aprendizagem e na memória. Assim, parece que a sinalização da histamina é um alvo terapêutico promissor para melhorar as deficiências cognitivas nos doentes com alterações neuropsiquiátricas, como a doença de Alzheimer (33).

Os resultados da investigação acerca do papel do HR4 indicam a sua associação com o desenvolvimento de várias patologias, desde doenças alérgicas e autoimunes, onde se consideram artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, ou esclerose múltipla, a condições como úlcera gástrica e vários tipos de cancro (34-36). No contexto das doenças autoimunes, este recetor parece estar mesmo envolvido no seu desenvolvimento e progressão. É o que acontece em doentes com AR, onde o HR4 ativado parece induzir osteoclastogénese através do seu papel quimiotático para as células mastocitárias (2,5,29).

Estudos recentes com a base de dados do *Cancer Genome Atlas* (CGA) permitiram reconhecer que o gene do HR4 é expresso numa diversidade de células neoplásicas (incluindo células de tumores de bexiga, rim, mama, gastrointestinais, pulmão, endometriais e melanoma) (30). Neste contexto, existem já diversos ligandos do HR4 a serem testados para o tratamento destas patologias, representando potenciais alvos moleculares a ter em conta no futuro (30,37). Sabe-se também que, de acordo com o tipo de neoplasia, a expressão do gene HR4 poderá ser alta (como acontece nas neoplasias do fígado, do rim e do esófago) ou baixa (observada nas neoplasias do cólon, gástricas, da bexiga, da mama e do útero) (30). Mais ainda, parece ser de extrema relevância a observação de que mesmo num tipo específico de

neoplasia os níveis de expressão de HR4 podem variar entre estádios iniciais e avançados da doença, o que sugere a sua participação no desenvolvimento da neoplasia (30). Por fim, a expressão de H4R parece ainda estar associada ao prognóstico de algumas neoplasias. De facto, alguns autores sugerem mesmo que no futuro este recetor possa ser considerado um potencial biomarcador, complementar aos exames imuno-histoquímicos realizados nestas patologias (38-40). Porém, são necessários ainda mais estudos com amostras de maior dimensão para que se possa definir, de forma mais clara e objetiva, a associação entre a expressão de HR4 e o prognóstico de diferentes neoplasias (30).

Antagonistas de recetores de histamina

Os anti-histamínicos anti-H1 bloqueiam a ligação da histamina aos recetores H1, impedindo o desencadear da cascata inflamatória e o aparecimento dos sintomas e sinais associados à doença alérgica.

Existem duas subclasses que são utilizadas, os anti-histamínicos de 1.^a geração, aprovados pela FDA em 1930 e os anti-histamínicos de 2.^a geração, introduzidos na década de 80 (41).

Os anti-histamínicos de 1.^a geração (difenidramina, prometazina, hidroxizina e clorfenidramina) atravessam a barreira hematoencefálica, causando sonolência, sedação, cansaço, fraqueza, efeitos anticolinérgicos e alterações da memória (41).

Os anti-histamínicos de 2.^a geração têm sido desenvolvidos nos últimos 40 anos. Alguns deles derivam de anti-histamínicos de 1.^a geração, mas oferecem claras vantagens em relação a estes, uma vez que apresentam pouca ou nenhuma atividade anticolinérgica e pouco ou nenhum efeito sedativo (41). Estes fármacos atuam ao nível da glicoproteína P (gP), que está presente em vários tipos de células, como as endoteliais capilares ou as epiteliais intestinais, entre outras (15). É precisamente por atuar ao nível da gP que esta classe de anti-histamínicos não atravessa a barreira hematoencefálica, já

que esta não permite a sua passagem para o SNC (15). Não deve ser igualmente esquecido que a sua menor capacidade de passagem através da barreira hematoencefálica decorre igualmente da sua menor lipofilicidade (15,41). Contudo, também têm alguns efeitos adversos e alguns deles interagem com outros fármacos, mas após uma extensa pesquisa realizada ao longo dos últimos anos pode afirmar-se que são seguros e que os seus efeitos secundários são mais ténues ou inexistentes em relação aos anti-histamínicos de 1ª geração (41). São exemplos de anti-histamínicos de 2ª geração algumas moléculas, como a fexofenadina, loratadina, cetirizina, ebastina, desloratadina, bilastina, rupatadina e levocetirizina (15).

Um estudo recente avaliou um antagonista do HR3, a tioperamida, em modelo animal, onde mostrou apresentar efeito regulador do ciclo sono-vigília e do défice cognitivo, podendo ser um potencial fármaco na doença de Alzheimer (42). O pitolisant é o único antagonista/agonista inverso dos recetores H3, que se encontra aprovado pelas autoridades europeias/EUA para a manutenção dos estados de alerta em doentes com narcolepsia (43). A identificação de outros alvos histaminérgicos e noradrenérgicos poderá revestir-se da maior importância no estudo do ciclo sono-vigília (26, 32).

Tendo em conta o que se referiu sobre o HR4, os seus antagonistas poderão ser eficazes no controlo do prurido de diferentes patologias, como na DA, urticária aguda, rinite alérgica e conjuntivite alérgica (31).

Num estudo recente, onde se pretendeu avaliar a eficácia da quercetina no influxo de cálcio induzido pela histamina no queratinócito humano, constatou-se que esta pode diminuir o influxo de cálcio induzido pelo HR4 através do canal TRPV1, apresentando uma ação eficaz antiprurido (em ratinhos BALB/c) e anti-inflamatória (44). Encontra-se em fase experimental, o tratamento com um antagonista de HR4 (composto 48 - pyrido[2,3- e] tetrazolo[1,5-a]pyrazine) para atenuação de prurido e inflamação na DA, prevendo-se que o seu efeito inibitório seja bastante eficaz no tratamento da doença (34).

Esta nova classe de antagonistas HR4, testada já em diversos modelos animais, apresenta elevada seletividade para estes recetores, assim como um perfil farmacocinético favorável, pelo que parece ser um candidato promissor para o tratamento da DA (34). Existem ainda diversos estudos recentes, efetuados também em modelos animais, que utilizaram uma combinação de antagonistas H1 (mepiramina) e HR4 (JNJ-39758979). Os seus resultados parecem revelar um efeito sinérgico anti-inflamatório importante também no tratamento da DA (45). A conjugação de antagonistas HR4 com agonistas de HR2 permitiu ainda reduzir a inflamação em modelo animal de psoríase, o que reforça a necessidade de explorar a ação imunomoduladora combinada dos diferentes recetores (46).

Tendo em conta o seu padrão de expressão e a sua ação, os HR4 parecem também ser um alvo terapêutico interessante no tratamento da asma (28), visto que a asma é uma patologia tipicamente caracterizada pelo envolvimento de eosinófilos e mastócitos (28). Numa publicação recente observou-se que em ratinhos sem o gene HR4 ocorreu uma redução significativa da reação alérgica causada pela administração da proteína ovalbumina (47). Foi também demonstrado que a quimiotaxia dos eosinófilos é bloqueada por antagonistas seletivos do HR4 (JNJ777120, JNJ39758979) em modelos animais de inflamação alérgica cutânea, devido à ativação das células T (48-50). Alguns antagonistas seletivos do HR4 demonstraram, também em modelo animal, um efeito benéfico na mediação da função pulmonar e da inflamação (51). Nestes casos, os antagonistas do HR4 poderão atuar diretamente pela redução do número de células T no local da inflamação, ou de forma indireta quando envolvidos na função das células dendríticas, que poderão estar implicadas na modulação da resposta imune na asma (51).

Por fim, o HR4 medeia a expressão do ligando do recetor ativador do fator nuclear κ B (RANKL) e a diferenciação osteoclástica, induzida pela ação da histamina.

mina e das citocinas da resposta Th17. Assim, o bloqueio deste recetor com um antagonista de HR4 (JNJ7777120) poderá constituir um novo alvo terapêutico para a prevenção da destruição óssea associada à AR (29,36).

CONCLUSÃO

A histamina é uma amina endógena com um papel fundamental na homeostasia, assumindo uma miríade de funções.

São atualmente conhecidos 4 recetores para a histamina, com funções primordiais homeostáticas no organismo e com uma importante implicação também na fisiopatologia de diversas doenças. O H1 e o H2 já se encontram bem caracterizados pela comunidade científica e apresentam fármacos disponíveis no mercado. O H3 tem revelado em estudos *in vitro* um papel neuromodulador promissor e ainda o H4 que, também em estudos *in vitro*, parece estar envolvido em patologias tão prevalentes a nível global como as alérgicas, autoimunidade e cancro.

Existem diversos fármacos disponíveis no mercado que bloqueiam os recetores H1 (anti-histamínicos de 1.ª e de 2.ª geração) e ainda os que bloqueiam os recetores H2, como a cimetidina e a famotidina. Recentemente foram descritos anti-H3 com potencial terapêutico na doença neurológica. Em modelos animais, antagonistas H4 demonstraram igualmente eficácia e segurança e estão a ser estudados em ensaios clínicos, quer em monoterapia quer em combinação com bloqueio dos H1, na doença alérgica, na doença autoimune e em algumas neoplasias.

Em suma, parece fundamental continuar a explorar no futuro os potenciais benefícios farmacológicos destas novas subclasses de anti-histamínicos, em paralelo com os atualmente em uso clínico, visto que alguns dados mais recentes indicam que outros recetores da histamina poderão ter um papel relevante em patologia humana e serem alvos terapêuticos promissores no futuro.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Sofia Couto  0000-0003-2513-9693

Catarina Martins  0000-0003-0353-0421

Luís Miguel Borrego  0000-0003-4708-438X

Autora correspondente:

Sofia Couto

Centro de Alergia, Hospital Cuf Descobertas

E-mail: sofia.couto.gp@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Punt J, Stranford S, Jones P, Owen JA. Kuby Immunology. 8th Edition. New York: W.H. Freeman & Co Ltd; 2019.
2. Nuutinen S, Panula P. Histamine in neurotransmission and brain diseases. *Adv Exp Med Bio* 2010;709:95-107. DOI: 10.1007/978-1-4419-8056-4 10.
3. Branco ACCC, Yoshikawa FSY, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of histamine in modulating the Immune response and Inflammation. *Mediators of Inflammation* 2018: 1-10. DOI: 10.1155/2018/9524075
4. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32(4):489-98. DOI: 10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x
5. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and Inflammation: The hunt for new therapeutic targets. *Front Immunol* 2018;9:1873. doi:10.3389/fimmu.2018.01873.
6. Akdis CA, Simons FE. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol* 2006;533(1-3):69-76. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.12.044.
7. O'Mahony L, Akdis M, Akdis C. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(6):1153-62. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.051.
8. Yoshikawa T, Naganuma F, Lida T, Nakamura T, Harada R, Mohsen AS, et al. Molecular mechanism of histamine clearance by primary human astrocytes. *Glia* 2013;61(6):905-16. doi: 10.1002/glia.22484
9. Naganuma F, Nakamura T, Yoshikawa T, Lida T, Miura Y, Karpanti A, et al. Histamine N-methyltransferase regulates aggression

- and the sleep wake cycle. *Sei Rep* 2017;7(1):15899. doi: 10.1038/s41598-017-16019-8.
10. Bioso-Duplan M, Baroukh B, Dy M, de Vernejoul MC, Saffar JL. Histamine promotes osteoclastogenesis through the differential expression of histamine receptors on osteoclasts and osteoblasts. *The American Journal of Pathology* 2009;174(4):1426-34. doi: 10.2353/ajpath.2009.080871.
 11. Seibel-Ehlert U, Planck N, Inoue A, Bernhardt G, Strasser A. Label-free Investigations on the G protein dependent Signaling pathways of histamine receptors. *Int J Mal Sei* 2021 Sep 9;22(18):9739. doi:10.3390/ijms22189739.
 12. Ma X, Verweij EW, Siderius M, Leurs R, Vischer H. Identification of TSPAN4 as novel histamine H4 receptor Interactor. *Biomolecules* 2021 Jul 30;11(8):1127. doi: 10.3390/biom11081127.
 13. Jutel M, Bblaser K, Akdis CA. Histamine in chronic allergic responses. *J Invest Allergy Clin Immunol* 2005; 15:1-8.
 14. Ohtsu H., Seike M. Histamine and histamine receptors in allergic dermatitis, *Handbook of Experimental Pharmacology* 2017; vol. 241:333-45.
 15. Criado PR, Maruta CW, Criado RF, Filho CA. Histamine, histamine receptors and antihistamines: New concepts. *An Bras Dermatol* 2010;85(2): 195-210. doi: 10.1590/s0365-05962010000200010.
 16. Meghmem D *et al.* Histamine receptor 2 blockade selectively impacts B and T cells in healthy subjects. *Sei Rep.* 2021 Apr 30;11(1):9405. doi: 10.1038/s41598-021-88829-w.
 17. Mommert S *et al.* Expression of histamine receptors H2R and H4R are predominantly regulated via the IL-4/IL-13 receptor type II on human M2 macrophages. *Allergy* 2021 Sep;76(9):2886-90. doi: 10.1111/all.14979. Epub 2021 Jul 3.
 18. Borro M, Negrini S, Long A, Chinthrajah S, Murdaca G. H2- antagonist in IgE-mediated Type I hypersensitivity reactions: What literature says so far? *Clin Mal Allergy* 2021 Apr 13;19(1):4. doi: 10.1186/s12948-021- 00143-y.
 19. Gersende C, Delneste Y, Roelandts E, Duez C, Bonnefoy J, Pestel J *et al.* Histamine polarizes human dendritic cells into Th2 cell-promoting effector dendritic cells. *J Immunol* October 1, 2001, 167 (7) 3682-6. DOI: 10.4049/jimmunol.167.7.3682.
 20. Mazzoni A, Young H, Spitzer J, Visintin A, Segai D. Histamine regulates cytokine production in maturing dendritic cells, resulting in altered T cell polarization. *J Clin Invest* 2001;108(12):1865-73. doi: 10.1172/JCI13930.
 21. Frei R, Ferstl R, Konieczna P, Ziegler M, Simon T, Rugeles T, et al. Histamine receptor 2 modifies dendritic cell responses to microbial ligands. *JACI* 2013; 132: 194-204. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.013.
 22. Forward, NA, Furlong SJ, Yang Y, Lin TJ, Hoskin DW. Mast cells down regulate CD4+CD25+ T regulatory cell suppressor function via histamine H1 receptor. *Interaction. J Immunol* 2009; 3014-22 doi: 10.4049/jimmunol.0802509.
 23. Ciebada M, Kasztalska K, Gorska-Ciebada M, Górski P. Histamine type 2 receptor expression on peripheral blood regulatory lymphocytes in patients with allergic rhinitis treated with specific immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy* May-Jun 2014;28(3):e130-5. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4048.
 24. Zhang Y, Chen Z, Luo X, Wu B, Li B, Wang B. Cimetidine down regulates stability of Foxp3 protein via Stabl1 in Treg cells. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016, 12:10: 2512-18. doi: 10.1080/21645515.2016.1191719.
 25. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Ruckert B, Akdis CA, Akdis M. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med* 2008;205(12):2887-98. doi: 10.1084/jem.20080193.
 26. Gemkow M, Davenport AJ, Harich S, Ellenbroek BA, Cesura A, Hallett D. The histamine H3 receptor as a therapeutic drug target for CNS disorders. *Drug Discovery Today* 2009;14(9-10):509-15. DOI: 10.1016/j.drudis.2009.02.011.
 27. Kimura Y *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of histamine H(3) receptor occupancy by enrisant: a human PET study with a novel H(3) binding ligand, [(11)C]TASP457. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022 Mar;49(4):1127-35. doi: 10.1007/s00259-021-05571-1.
 28. Panula P, Chazot P, Cowart M. International Union of Basic and Clinical Pharmacology - Histamine Receptors. *Pharmacol Rev* July 2015; 67:601-55. doi: 10.1124/pr.114.010249.
 29. Kim KW, Kim BM, Lee KA, Lee SH, Firestein GS, Kim HR. Histamine and histamine H4 receptor promotes osteoelastogenesis in reumatoid arthritis. *Sci Rep* 2017;7(1):1197. DOI:10.1038/s41598-017-01101-y.
 30. Nicoud MB, Formoso K, Medina VA. Pathophysiological role of histamine H4 receptor in cancer: Therapeutic implications. *Front Pharmacol* 2019; 10:556. doi: 10.3389/fphar.2019.00556.
 31. Mehta P, Miszta P, Rzodkiewicz P, Miehalak O, Krzeezyński P, Filipek S. Enigmatie histamine reeceptor H4 for potential treatment of multiple Inflammatory, autoimmune, and related diseases. *Life (Base)* 2020;10:50. doi: 10.3390/life10040050.
 32. Ledneczki I, Tapolcsányi P, Gábor E, Éles J, Greiner I, Schmidt E, *et al.* Discovery of novel steroidal histamine H3 reeceptor antagonists/inverse agonists. *Biorg Med Chem Lett* 2017;27(19):4525-30. Doi:10.1016/j.bmel.2017.08.060.
 33. Nomura H *et al.* Histamine: A key neuromodulator of memory consolidation and retrieval. *Curr Top Behav Neurosci* 2021 Aug 26. doi: 10.1007/7854 2021 253. Online ahead of print.
 34. Ko K, Kim HJ, Ho PS, Lee SO, Lee JE, Min CR, *et al.* Discovery of a novel highly selective histamine H4 receptor antagonist for the treatment of atopie dermatitis. *J Med Chem* 2018;61(7):2949-61. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01855.
 35. Keller AG, Girolamo DG. Antihistamines: Past answers and present questions. *Curr Drug Saf* 2010;5(1):58-64. doi: 10.2174/157488610789869201.

36. Ma RZ, Gao J, Meeker ND, Fillmore PD, Tung KS, Watanabe T, et al. Identification of Bphs, an autoimmune disease locus, as histamine receptor H1. *Science* 2002; 297(5581):620-3. doi: 10.1126/science.1072810.
37. Martinel-Lamas D, Rivera E, Medina V. Histamine H4 receptor: insights into a potential therapeutic target in breast cancer. *Front Biosci (Schol Ed)* 2015;7:1-9. doi: 10.2741/S420.
38. Salem A, Almahmoudi R, Listyarifah D, Siponen M, Maaninka K, Al Samadi A, et al. Histamine H 4 receptor signalling in tongue cancer and its potential role in oral carcinogenesis – a short report. *Cell Oncol (Dordr)* 2017;40(6):621-30. DOI: 10.1007/s13402-017-0336-6.
39. Sterle H, Nicoud M, Massari N, Tàquez-Delgado M, Herrero-Ducloux M, Cremaschi G, et al. Immunomodulatory role of histamine H4 receptor in breast cancer. *Br J Cancer* 2019;120(1):128-38. doi: 10.1038/s41416-018-0173-z.
40. Nicoud M, Sterle H, Massari N, Tàquez-Delgado M, Formoso K, Herrero Ducloux M, et al. Study of the antitumour effects and the modulation of immune response by histamine in breast cancer. *Br J Cancer* 2020;122(3):348-60. doi: 10.1038/s41416-019-0636-x.
41. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-50. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.005.
42. Masini D, Lopes-Aguiar C, Bonito-Oliva A, Papadia A, Andersson R, Fisahn A, et al. The histamine H3 receptor antagonist thioperamide rescues circadian rhythm and memory function in experimental parkinsonism. *Transl Psychiatry* 2017;7(4):e1088. DOI: 10.1038/tp.2017.58.
43. Kollb-Sielecka M, Demolis P, Emmerich J, Markey G, Salmonson T, Haas M. The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Sleep Med* 2017;33:125-29. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.01.002.
44. Yang CC et al. Quercetin inhibits histamine-induced calcium influx in human keratinocyte via histamine H4 receptors. *Int Immunopharmacol* 2021 Jul;96:107620. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107620
45. Kochling H, Schaper K, Wilzopolsy J, Gutzmer R, Werfel T, Baumer W, et al. Combined treatment with HRI and HR4 receptor antagonists reduces inflammation in a mouse model of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2017;87:130-7. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.04.004.
46. Rossbach K, Wahle K, Bruer G, Brehm R, Langeheine M, Rode K, et al. Histamine 2 receptor agonism and histamine 4 receptor antagonism ameliorate Inflammation in a model of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2020;100(19):adv00342. DOI: 10.2340/00015555-3674.
47. Hartwig C, Munder A, Glage S, Wedekind D, Schenk H, Seifert R, Neumann, D. The histamine H4-receptor (H4R) regulates eosinophilic inflammation in ovalbumin-induced experimental allergic asthma in mice. *Eur. J. Immunol.* 2015, 45, 1129-1140. DOI: 10.1002/eji.201445179
48. Rosa AC, Pini A, Lucarini L, Lanzi C, Veglia E, Thurmond RL, Stark H, Masini E. Prevention of bleomycin-induced lung inflammation and fibrosis in mice by naproxen and JNJ777120 treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014, 351, 308-16. DOI: 10.1124/jpet.114.215152.
49. Thurmond RL, Chen B, Dunford PJ, Greenspan AJ, Karlsson L, La D, Ward P, Xu XL. Clinical and preclinical characterization of the histamine H(4) receptor antagonist JNJ-39758979. *J Pharmacol Exp Ther* 2014, 349, 176-84. DOI: 10.1124/jpet.113.211714.
50. Mahapatra S, Albrecht M, Behrens B, Jirmo A, Behrens G, Hartwig C, Neumann D, Raap U, Bahre H, Herrick C, et al. Delineating the role of histamine-1- and -4-receptors in a mouse model of Th2-dependent antigen-specific skin inflammation. *PLoS ONE* 2014;9:e87296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087296>.
51. Thurmond, R.L. The histamine H4 receptor: From orphan to the clinic. *Front Pharmacol* 2015; 6:1-11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00065>.