

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
UACPyP

03086
4
2ej

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

***FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES SEROTONERGICOS
EN EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA***

Tesis para optar al grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS

Presenta: M. en C. Alfredo Meneses Hernández

Tutor: Dr. Enrique Hong

Sinodales: Dr. Arturo Bouzas Riaño

Dra. Sara Cruz Morales

Dr. Victor Alemán Alemán

Dra. Sofía Y. Diaz Miranda

Dra. Carolina López Rubalcava

Dr. Jorge Aceves Ruiz

Noviembre 22, 1995.

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria:

A mi esposa Erika por ser mi apoyo, fuente de amor, claridad, firmeza, reflexión, paciencia y dedicación.

A mi hija Sofía por ser un espíritu lógico, brillante y lleno de energía, que nunca se oscurezca.

A la memoria de nuestro bebé, que conforme transcurren los años está más presente.

A la memoria de Margarita Hernández y Epigmeneo Meneses, mis padres, que siempre han estado conmigo.

A mis hermanos Arturo, Natalia y Jaime.

Agradecimientos:

La presente investigación se realizó en la Sección de Terapéutica Experimental del Depto. de Farmacología y Toxicología del CINVESTAV-IPN contando con el excelente apoyo personal y académico del Dr. Enrique Hong.

Deseo agradecer a la Dra. Sofía Díaz por el constante apoyo mostrado a lo largo del doctorado, a los Drs. Roberto Prado-Alcalá y Victor Alemán que supervisaron el desarrollo de la presente tesis, el Dr. Alemán me ha brindado su amistad y guía académica.

También agradezco a las Dras. Sara Cruz y Carolina López y al Dr. Arturo Bouzas que revisaron la versión final de la presente tesis, particularmente agradezco la amistad académica y personal que me han brindado la Dra. Cruz y el Dr. Bouzas.

Las figuras no habrían sido posibles sin la ayuda del Sr. Arturo Franco.

CONTENIDO

	página
Abstract	5
Resumen	6
INTRODUCCIÓN	7
El aprendizaje y la memoria: un problema multidimensional	8
Sistemas de neurotransmisión en el aprendizaje y la memoria	11
Evidencia de la participación del sistema serotoninérgico en el aprendizaje y la memoria	11
Neuroanatomía de las vías serotoninérgicas	12
Áreas que inervan a los núcleos del rafe	13
Áreas inervadas por los núcleos del rafe	14
Tipos y subtipos de receptores de la serotonina	15
Distribución neuroanatómica de los receptores serotoninérgicos	19
Efectos electrofisiológicos mediados por los receptores serotoninérgicos	25
Efectos conductuales mediados por los receptores serotoninérgicos	28
Posibilidad terapéutica de los efectos conductuales de los agonistas y antagonistas 5-HT	32
Alteraciones serotoninérgicas en humanos con trastornos en el aprendizaje y la memoria	36
Efectos de la serotonina y de fármacos con actividad serotoninérgica en aprendizaje y memoria en animales	37
Efectos del aumento o disminución de la actividad serotoninérgica sobre el aprendizaje y la memoria	38
Efectos de agentes 5-HT _{1A} en aprendizaje y memoria	39
Efectos de agentes 5-HT _{1B} en aprendizaje y memoria	40
Efectos de agentes 5-HT _{1D} o 5-HT _{1E} en aprendizaje y memoria	40
Efectos de agentes 5-HT _{2A} o 5-HT _{2C} en aprendizaje y memoria	41
Efectos de agentes 5-HT ₃ en el aprendizaje y memoria	41
Efectos de agentes 5-HT ₄ en el aprendizaje y memoria	42
Efectos de agentes 5-HT ₆ , 5-HT ₆ o 5-HT ₇ en aprendizaje y memoria	42
Efectos de agentes inhibidores de la recaptura de la 5-HT sobre el	

aprendizaje y la memoria	43
Función de los receptores serotoninérgicos en el aprendizaje y la memoria: una relación por establecer	44
Modelos de aprendizaje y memoria: una consideración metodológica en los experimentos de aprendizaje y memoria	44
Justificación del presente trabajo	45
Modelos	46
Antecedentes del automoldeamiento como modelo de aprendizaje	48
OBJETIVO GENERAL	50
Objetivos particulares	50
METODOLOGÍA	51
Sujetos	52
Aparatos	52
Aprendizaje	52
Entrenamiento al comedero	52
Automoldeamiento	53
Administración de fármacos	53
Análisis estadístico	54
Fármacos	54
EXPERIMENTOS	56
Efectos de la administración de la fluoxetina (un inhibidor de la recaptura de la serotonina) y de antagonistas serotoninérgicos	57
Efectos de la administración de agonistas 5-HT _{1A}	57
Efectos de la administración de antagonistas 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} y 5-HT ₃ sobre los efectos del 8-OH-DPAT o el indorrenato	58
Efectos de la administración de agonistas 5-HT _{1B}	59
Efectos de la administración de agonistas 5-HT _{2A/2C} o 5-HT _{2B/2C}	59
Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT ₃	60
Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT ₄	60
RESULTADOS	61
Efectos de la administración de la fluoxetina	62
Efectos de la administración de agonistas 5-HT _{1A}	67

Efectos de la administración de antagonistas 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} y 5-HT ₃ sobre los efectos del 8-OH-DPAT o el indorrenato	74
Efectos de la administración de agonistas 5-HT _{1B}	77
Efectos de la administración de agonistas 5-HT _{2A/2C} o 5-HT _{2B/2C}	79
Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT ₃	81
Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT ₄	85
DISCUSIÓN	88
Efectos de la administración de la fluoxetina	89
Efectos de la administración de agonistas 5-HT _{1A}	91
Efectos de la administración de antagonistas 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} y 5-HT ₃ sobre los efectos del 8-OH-DPAT o el indorrenato	94
Efectos de la administración de agonistas 5-HT _{1B}	95
Efectos de la administración de agonistas 5-HT _{2A/2C} o 5-HT _{2B/2C}	97
Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT ₃	100
Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT ₄	103
DISCUSIÓN GENERAL	105
El automoldeamiento como modelo de aprendizaje	106
Receptores serotoninérgicos en estructuras relacionadas con el aprendizaje y la memoria	107
Evidencia sobre el papel de la serotonina en el aprendizaje y la memoria	107
Sitios y mecanismos de acción involucrados en la consolidación del aprendizaje	108
Receptores serotoninérgicos: relaciones estructurales y funcionales entre sí y otros sistemas de neurotransmisión	111
Diversidad de los receptores serotoninérgicos: relevancia funcional	116
Conclusiones	119
REFERENCIAS	122
PUBLICACIONES	145
PRESENTACIONES INTERNACIONALES	145
PRESENTACIONES NACIONALES	146

Abstract

The study of the effects of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) in several fields as anxiety, hypertension, food-intake, etc., had produced an increase in the development of drugs with possible therapeutic applications to treat some of such alterations. In the present work, it was explored the role of serotonin in learning and memory processes, using serotonergic drugs on the associative learning task called autoshaping. Changes in learning were measured as percentage of conditioned response (CR). Thus, an increase or decrease in the number of CRs relative to control groups, was considered as an enhancement or impairment of learning. Selective agonists or antagonists of types and subtypes of serotonergic receptors (5-HT_{1A/1B/1D/2A/2B/2C/1DB/1E/1F}, 5-HT_{2A/2B/2C}, 5-HT₃ or 5-HT₄) were tested. Uptake inhibitors, depleters and neurotoxins also were used. As there are no drugs that display selective activity for 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇, receptors it was not possible to investigate these receptors. Once it was determined which serotonergic receptors are involved on learning, it was intended to obtain information regarding pre- or postsynaptic receptors involvement in their mechanisms of action. Results show that 8-OH-DPAT and indorenate (5-HT_{1A} agonists), DOI (5-HT_{2A/2C} agonist), ketanserin (5-HT_{2A/2C} antagonist), ritanserin (5-HT_{2A/2B/2C} agonist), ondansetron y tropisetron (both 5-HT₃ antagonist), o fluoxetine (5-HT uptake inhibitor) enhanced learning. In contrast, learning was impaired by buspirone and ipsapirone (partial 5-HT_{1A} agonist), TFMPP (5-HT_{1B/2C} agonist), mCPP (5-HT_{1B/2C/3} agonist), 1-NP (5-HT_{2B/2C} agonist), mesulergine (5-HT_{2A/2B/2C} antagonist), mCPBG (5-HT₃ agonist), BIMU1 and BIMU8 (5-HT₄ agonists). The following drugs themselves did not alter learning: WAY100135, 100635, S-UH-301 (5-HT_{1A} antagonists), 2-methyl-5-HT (5-HT₃ agonist), MDL-72222 (5-HT₃ antagonist), SDZ 205-557, GR125487D (5-HT₄ antagonists) and the neurotoxin PCA and PCPA (inhibit synthesis and deplete serotonin levels). Data suggest that the activation of 5-HT_{1A} autoreceptors, 5-HT_{2B} presynaptic receptors, 5-HT₃ heteroreceptors, 5-HT_{1B} o 5-HT_{2A} postsynaptic receptors and the stimulation of 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} and 5-HT₃ postsynaptic receptors improves learning. In contrast, the opposite effect was observed when it was activated 5-HT_{1B} presynaptic (in terminals), 5-HT_{2B} (postsynaptic), 5-HT_{2C} presynaptic, 5-HT₃ heteroreceptors or 5-HT₄ (postsynaptic receptors). Overall, the data suggest that serotonergic receptors are involved in the consolidation of learning in a complex fashion. It seems that the endogenous serotonin acts in such process, using 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-HT₃ receptors.

Key words: Serotonin, types and subtypes of 5-HT receptors, Learning, Memory, rats

RESUMEN

Existe interés en determinar la participación de la serotonina en los procesos del aprendizaje y la memoria. Con el objeto de aportar información adicional sobre este tema, en el presente trabajo se estudiaron los efectos de fármacos serotoninérgicos en una prueba de aprendizaje asociativo (automoldeamiento) en ratas. El aprendizaje se midió como el porcentaje de ensayos con una respuesta (RC) durante el estímulo condicionado. Un aumento o decremento en el número de las RC, en comparación con los grupos control, se consideró como una mejora o deterioro del aprendizaje, respectivamente. Se empleó una amplia gama de agonistas y antagonistas selectivos de los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos ($5\text{-HT}_{1A/1B/1D\alpha/1DB/1E/1F}$, $5\text{-HT}_{2A/2B/2C}$, 5-HT_3 o 5-HT_4), también se probaron potenciadores o bloqueadores de la actividad serotoninérgica. Dado que no existen fármacos con actividad selectiva sobre los receptores 5-HT_5 , 5-HT_6 y 5-HT_7 , no fue posible explorar sus efectos. Una vez que se estableció que tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos están involucrados en el aprendizaje, se intentó aportar información acerca de los sitios y mecanismos de acción. Los resultados muestran que el 8-OH-DPAT, indorrenato (agonistas 5-HT_{1A}), DOI (agonista $5\text{-HT}_{2A/2C}$), ketanserina (antagonista $5\text{-HT}_{2A/2C}$), ritanserina (antagonista $5\text{-HT}_{2A/2B/2C}$), ondansetron y tropisetron (antagonistas 5-HT_3) y fluoxetina (bloqueador de la recaptura de la serotonina) aumentaron el aprendizaje. Los fármacos que deterioraron el aprendizaje fueron: buspirona e ipsapirona (agonistas parciales 5-HT_{1A}), TFMPP (agonista $5\text{-HT}_{1B/2C}$), mCPP (agonista $5\text{-HT}_{1B/2C/3}$), 1-NP (agonista $5\text{-HT}_{2B/2C}$), mesulergina (antagonista $5\text{-HT}_{2A/2B/2C}$), mCPBG (agonista 5-HT_3), BIMU1 y BIMU8 (agonistas 5-HT_4). Los siguientes fármacos no produjeron ningún efecto *per se*: WAY100135, WAY100635, S-UH-301 (antagonistas 5-HT_{1A}), 2-metil-5-HT (agonista 5-HT_3), MDL-72222 (antagonista 5-HT_3), SDZ 205-557, GR125487D (antagonistas 5-HT_4) y las neurotoxinas PCA y PCPA (inhiben la síntesis y reducen los niveles de la serotonina). También los datos muestran que la activación de los autoreceptores 5-HT_{1A} , receptores presinápticos 5-HT_{2B} , los heteroreceptores 5-HT_3 , los receptores postsinápticos 5-HT_{1B} o 5-HT_{2A} y la activación de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} , 5-HT_{1B} , 5-HT_{2A} , 5-HT_{2B} , 5-HT_{2C} y 5-HT_3 mejoran el aprendizaje. El efecto opuesto se observó cuando se activó al receptor 5-HT_{1B} presináptico (en terminales), al 5-HT_{2B} (postsináptico), el presináptico 5-HT_{2C} , heteroreceptor 5-HT_3 o 5-HT_4 (receptor postsináptico). En conjunto, los datos sugieren que diversos receptores serotoninérgicos intervienen en forma compleja en la consolidación del aprendizaje, por medio de los receptores 5-HT_{1A} , 5-HT_{1B} , 5-HT_{2A} , 5-HT_{2C} y 5-HT_3 .

Descriptores: Serotonina, tipos y subtipos de receptores 5-HT, Aprendizaje, Memoria, ratas

INTRODUCCIÓN

EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA: UN PROBLEMA MULTIDIMENSIONAL

El aprendizaje es el resultado de una modificación de la conducta por medio de la experiencia; a la retención de dicha experiencia se le denomina memoria (Hawkins y cols., 1993). A la pérdida de información se le llama olvido, mientras que al proceso de preservación de esta, se le denomina consolidación (McGaugh, 1966; Olton y Wenk, 1990; Polster y cols., 1991). La capacidad de adquirir y retener información la poseen animales vertebrados (Farley y Alkon, 1985; Squire, 1982; Thompson y cols., 1983) e invertebrados (Carew y Sahley, 1986; Farley y Alkon, 1985; Hammer y Menzel, 1995; Kandel y Abel, 1995; Tully y cols., 1994; Woody, 1985). El aprendizaje y la memoria son procesos psicológicos y fisiológicos multidimensionales que tienen lugar en el cerebro por medio de diversos neurotransmisores y neuromoduladores (Altman y Normile, 1988; Olton y Wenk, 1990). Diversos enfoques y metodologías han sido empleadas en la investigación del aprendizaje y la memoria, dentro de ellos destacan los estudios de correlaciones neuroquímicas-conductuales (Dunn, 1980; Oscós y cols., 1991), correlaciones neuroanatómicas-conductuales usando la tomografía de positrones (Tulving y cols., 1994a; 1994b), la tecnología de animales transgénicos (Lathe y Morris, 1994), lesiones cerebrales (Eichenbaum y cols., 1995; Mishkin y Appenzeller, 1987; Zola-Morgan y Squire, 1993), manipulaciones farmacológicas (Dolmella y cols., 1994; Gold y Zornetzer, 1983; Hawkins y cols., 1993; Hock, 1995; McGaugh, 1973; 1989; McNamara y Skelton, 1993; Schofield y cols., 1990; Squire y Davis, 1981), modificaciones en las condiciones naturales del

aprendizaje (Gould, 1986; Hammer y Menzel, 1995; Kamil y Roiblat, 1985), formación de representaciones (Alkon, 1995; Johnson y Hasher, 1987), delimitaciones conceptuales (Anderson y Spellman, 1995; Eichenbaum y cols., 1994; Johnson y Hasher, 1987; Shank y John, 1994; Spear y cols., 1990; Vanderwolf y Cain, 1994), modelos computacionales de aprendizaje y memoria (Gluck y Granger, 1993), etc. Los resultados obtenidos con las diversas técnicas han permitido establecer algunos principios, siendo ejemplos los siguientes: 1. El tipo físico o sensorial (visual, olfativo, etc.) del material para ser aprendido determina como se codifica la información (Johnson y Hasher, 1987). 2. La repetición mejora la retención (Johnson y Hasher, 1987). 3. El aprendizaje y la memoria pasan por un período de labilidad dependiente del tiempo (McGaugh, 1966; Polster y cols., 1991), que se ha preservado en la escala filogenética por medio de la amnesia retrógrada (McGaugh, 1989). 4. El entrenamiento espaciado mas que el masivo, lleva a un aprendizaje mas sólido y duradero (Tully y cols., 1994). 5. El tratamiento con anestésicos, electrochoques convulsivantes o inhibidores de la síntesis de proteínas disminuyen o bloquean el aprendizaje y la memoria (Tully y cols., 1994). 6. Para la formación de la memoria a largo plazo se requiere que el cerebro sintetice de novo macromoléculas (Kovács y De Wied, 1994). Es interesante la observación de que el efecto de disminución del aprendizaje se puede apreciar una hora después de la manipulación farmacológica; en cambio el efecto de mejoría se observa una vez transcurridas entre 16 y 24 horas (Mondadori y cols., 1994). Aquí cabe mencionar que en los experimentos de aprendizaje y memoria se caracterizan por tener dos fases una de entrenamiento y la otra de prueba (Mayes,

1995; McGaugh, 1966; 1989b). La manipulación experimental (por ejemplo administración de un fármaco) se puede realizar de tres maneras: i) La administración del fármaco puede hacerse antes del entrenamiento (pre-entrenamiento). Con esta manipulación se estudia la adquisición y a los procesos motores, motivacionales, perceptuales, etc. ii) Si se inyecta el fármaco después del entrenamiento, entonces se puede estudiar la consolidación del aprendizaje. iii) Si la droga se administra antes de la prueba, entonces se puede afirmar que se está evaluando el proceso de recuperación de la información (Gower, 1992; Kovács y De Wied, 1994; McGaugh, 1966; 1989b). Aunque es necesario destacar que hasta el momento no se ha identificado un medio que mejore universalmente el aprendizaje y la memoria (Sarter y cols., 1992a; 1992b); no obstante, se ha podido establecer que existen tipos de memoria y amnesias (Lynch y Granger, 1992; Mayes, 1995; Schacter, 1992), que involucran a diversos sistemas de neurotransmisión (Decker y McGaugh, 1991; Hock, 1995; McNamara y Skelton, 1993; Schofield y cols., 1990) y estructuras neuroanatómicas (Alvarez y Squire, 1994; Eichenbaum y cols., 1994; Mishkin y Appenzeller, 1987; Zola-Morgan y Squire, 1993). Como el aprendizaje y la memoria solo se pueden estudiar indirectamente, se asume que por medio de la conducta se manifiestan los cambios que tienen lugar en regiones cerebrales específicas involucradas en el procesamiento de la información (LeDoux, 1993).

SISTEMAS DE NEUROTRANSMISION EN EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

Además de hormonas, múltiples sistemas de neurotransmisión participan en el aprendizaje y la memoria (Decker y McGaugh, 1991; Mondadori y cols., 1992; 1994; Schofield y cols., 1990), entre otros: el colinérgico (DeFeudis, 1988), GABAérgico (Brioni, 1993), glutamatérgico (Cotman y cols., 1989; Danysz y Archer, 1994), catecolaminérgico (McGaugh, 1989; Morley y cols., 1994), peptidérgica (Kovács y De Wied, 1994), etc. Parece ser que también el sistema serotoninérgico participa en los procesos cognoscitivos (Hock, 1995; Squire, 1987), sin embargo, existe poca e inconsistente información sobre los efectos de los agonistas y antagonistas de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) (véase Altman y Normile, 1988; Briley, 1990; Costall y Naylor, 1992; Gower, 1992; McEntee y Cook, 1991; Sirviö y cols., 1994).

EVIDENCIA DE LA PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA SEROTONERGICO EN EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

La información que apoya la participación de la serotonina en el aprendizaje y la memoria consiste en: I. En estructuras relacionadas con el aprendizaje y la memoria (hipocampo, septum, amígdala, etc.), se encuentra una amplia distribución neuroanatómica de las proyecciones serotoninérgicas (Squire, 1987; Schröder, 1993; Schulteis y Martínez, 1992). II. En personas con alteraciones en el aprendizaje y la

memoria se ha registrado alteraciones en los niveles de la serotonina, sus metabolitos y en el número de sus receptores (Dewar y cols., 1990; Hock, 1995; McEntee y Cook, 1991; Reynolds y cols., 1995; Wallin y Goottfries, 1990). III. Se observa un bloqueo del aprendizaje cuando se aumentan los niveles de la serotonina en el hipocampo y con la administración de algunos antagonistas serotoninérgicos (Altman y Normile, 1988; Costall y Naylor, 1992; Decker y McGaugh, 1991).

NEUROANATOMIA DE LAS VIAS SEROTONÉRGICAS

En los últimos 20 años se han producido avances técnicos que permiten estudiar con mayor precisión la organización neuroquímica del cerebro (Palacios y Dietl, 1988; Steinbusch, 1984). De esta manera se ha encontrado que el tallo cerebral es el sitio de origen de las vías serotoninérgicas. Los núcleos del rafe, que inervan casi todas las áreas del cerebro (Hensler y cols., 1994; Jacobs y Azmitia, 1992; McEntee y Crook, 1991; Steinbusch, 1984). Por el tipo de proyección que muestran los núcleos del rafe han sido divididos en ascendentes (B5-B9) y descendentes (B1-B4) (Jacobs y Azmitia, 1992).

ÁREAS QUE INERVAN A LOS NÚCLEOS DEL RAPE

Además de la serotonina liberada por las propias neuronas serotoninérgicas (autoreceptores), los núcleos del rafe reciben aferentes de diversos sistemas de neurotransmisión y localizaciones, a saber: usando norepinefrina como neurotransmisor se encuentra el locus ceruleus y subceruleus; la acetilcolina es empleada por el núcleo vestibular superior, el área tegmental; la sustancia nigra utilizan dopamina, algunos neuropéptidos están presentes en el periacueducto gris y el hipotálamo, mientras que este último también responde a histamina (Jacobs y Azmitia, 1992). Otros neurotransmisores empleados por neuronas que inervan a los núcleos del rafe son: encefalinas, β -endorfinas, neuropéptido-Y, sustancia-P, angiotensina II y sustancias relacionadas con el eje adreno-pituitario (Jacobs y Azmitia, 1992; Paris y Cunningham, 1994).

Los núcleos del rafe dorsal y medial, se encuentran rodeados por interneuronas GABAérgicas, que reciben entradas de la habénula lateral y que usa como neurotransmisores a los aminoácidos excitatorios (Jacobs y Azmitia, 1992). Estas interneuronas GABAérgicas proporcionan a las neuronas serotoninérgicas excitadas de los núcleos del rafe, un mecanismo de retroalimentación inhibitorio (Jacobs y Azmitia, 1992; Sirviö y cols., 1994); por ejemplo, la estimulación eléctrica de la habénula suprime los disparos espontáneos de las neuronas de los núcleos del rafe dorsal y

medial (Paris y Cunningham, 1994). Lo anterior ha llevado a proponer que la posición de los núcleos habenulares en el sistema límbico del cerebro medio, colocan a las neuronas serotoninérgicas en una posición ideal para recibir información relacionada con la conducta motora e influir en áreas límbicas del cerebro anterior (corteza prefrontal, la banda diagonal de Broca y el núcleo rojo) (Jacobs y Azmitia, 1992).

ÁREAS INERVADAS POR LOS NÚCLEOS DEL RAPE

Los núcleos medial y dorsal del rafe inervan las siguientes estructuras: el cuerpo estriado, la sustancia nigra, el hipocampo, el hipotálamo, el núcleo acumbens, el núcleo caudado, el putamen, el septum, la amígdala y a las cortezas frontal, parietal y occipital (Jacobs y Azmitia, 1992; Steinbusch, 1984).

Tomando en cuenta que las áreas serotoninérgicas son variadas y dado que el objetivo del presente trabajo es intentar determinar la participación de los receptores serotoninérgicos en el aprendizaje y la memoria, en los siguientes apartados se presenta la clasificación de los receptores serotoninérgicos, su localización neuroanatómica, así como los efectos fisiológicos y conductuales que median.

TIPOS Y SUBTIPOS DE RECEPTORES DE LA SEROTONINA

Actualmente los receptores serotoninérgicos se clasifican usando herramientas de la farmacología (agonistas y antagonistas), la bioquímica (radioligandos, determinación de segundos mensajeros) y la biología molecular (clonación de receptores). De esta manera se emplean criterios operacionales, transduccionales y estructurales (Bobker y Williams, 1993; Chopin y cols., 1994; Cornfield y Nelson, 1991; Eglen y cols., 1995; Göthert, 1992; Hartig y cols., 1992; Hen, 1992; Hoyer y cols., 1993; 1994; Lovenberg y cols., 1993; Peroutka, 1992; 1994a; Sanders-Bush y Canton, 1995; Saudou y Hen, 1994; Saxena, 1995; Schoffer y Waeber, 1994; To y cols., 1995). En esta clasificación se reconoce que existen múltiples tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos, en el sistema nervioso central (Hoyer y cols., 1994) y en tejidos periféricos (Martin, 1994; Saito y Yoshioka, 1994). A los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos se les ha identificado en muy diversas especies, tanto en mamíferos (Peroutka, 1994; Saudou y Hen, 1994) como en moluscos y artrópodos (Hen, 1992; Saudou y Hen, 1994; Thompson y cols., 1994). Cabe destacar que además de agonistas y antagonistas selectivos, existen fármacos serotoninérgicos disponibles que alteran la actividad serotoninérgica en una amplia gama de formas, tales como: precursores de la serotonina, inhibidores de la síntesis, la recaptura o el metabolismo de la 5-HT, neurotoxinas, depletors, etc. (Van der Kar y Brownfield, 1993).

Los receptores serotoninérgicos han sido divididos en 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇, que pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G y frecuentemente se encuentran relacionados con la adenil ciclasa o los fosfoinsítidos. No obstante, reportes recientes sugieren que probablemente los receptores 5-HT₃ y 5-HT₅ se encuentran unidos a un canal iónico (véase mas adelante). Además, se sospecha que pueden existir mas tipos y subtipos de receptores para esta monoamina (Peroutka, 1994a; 1994b).

Los receptores 5-HT₁ han sido subdivididos en 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} (en rata) o 5-HT_{1D} (en humanos), 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}. A su vez el receptor 5-HT_{1D} ha sido dividido en 5-HT_{1Dα} y 5-HT_{1DB}, cabe destacar que el receptor 5-HT_{1B} de ratón y rata tiene su equivalente en humanos en el 5-HT_{1DB}. Aunque los receptores 5-HT_{1Dα} y 5-HT_{1DB} se expresan con la farmacología de los receptores 5-HT_{1D}, no obstante difieren en su secuenciación. Los genes de los receptores 5-HT₁ carecen de intrones y pueden estar acoplados positiva o negativamente a la adenilato ciclasa. Se ha considerado que la 5-carboxamidotriptamina (5-CT) es el agonista selectivo para los receptores 5-HT_{1-like}, sin embargo mas recientemente se ha propuesto que la alta afinidad por la 5-CT no es un

criterio absoluto para la designación del receptor como perteneciente al tipo 5-HT_{1-like} (Glennon y Dukat, 1995; Hoyer y cols., 1994). Cabe destacar que se usa la expresión 5-HT_{1-like} para designar a un receptor que presenta alta afinidad por la serotonina y la farmacología de los 5-HT₁, pero se desconoce a que subtipo de tales receptores pertenece (Glennon y Dukat, 1995). Se ha reportado la existencia de los receptores 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{1P} y 5-HT_{1S}, aunque existe poca información sobre ellos (Glennon y Dukat, 1995).

En varias especies, incluida la humana, los receptores 5-HT₂ han sido divididos en tres subtipos: 5-HT_{2A} (el clásico receptor 5-HT₂), 5-HT_{2B} (antes llamado 5-HT_{2F}) y 5-HT_{2C} (previamente conocido como 5-HT_{1C}). Los receptores 5-HT_{2B} fueron clonados en el fondo de estómago de rata y solo se han identificado en el cerebro de humano y del ratón (Hoyer y cols., 1994; Kursar y cols., 1994a; 1994b). Todos los receptores 5-HT₂ activan la fosfolipasa C y sus genes tiene intrones. Desde el punto de vista farmacológico, para la designación de un receptor como 5-HT₂, no es un criterio absoluto la alta afinidad por la ketanserina. A los receptores 5-HT₃ se les ha identificado por medios farmacológicos y se expresan diferencialmente entre especies. Estos receptores han sido clonados en roedores y es posible que existan subtipos de los receptores 5-HT₃ (Jackson y Yakel, 1995); tales subtipos, al parecer solo existen en tejidos periféricos pero no en centrales (Perren y cols., 1995). Recientemente.

fueron clonados los receptores 5-HT₄, mostrando diferencias entre especies (Reynolds y cols., 1995). Desde un punto de vista funcional los receptores 5-HT₄ son diferentes a los receptores 5-HT₁, ya que se encuentran acoplados positivamente a la adenilato ciclasa; además, la clonación de este receptor reveló que existen los subtipos 5-HT_{4L} (presente en todo el cerebro de rata pero no en el cerebelo) y 5-HT_{4S} (presente solo en el estriado) (Eglen y cols., 1995) .

El grupo de los receptores 5-HT₅ presentan una farmacología semejante a aquella de los receptores 5-HT₁ (5-HT_{1-like}), pero sus genes tienen intrones (Hoyer y cols, 1994; Peroutka, 1994). Los receptores 5-HT₅ muestran afinidad por la 5-CT, la metiotepina, varias ergolinas (ej. LSD) y la metisergida, mostrando poca afinidad por los ligandos de los receptores 5-HT₄ (Glennon y Dukat, 1995; Hoyer y cols., 1994); no hay información disponible operacional o transduccional, sin embargo, han sido divididos en 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}; además, se ha propuesto que este receptor puede estar acoplado a la proteína G y/o a un canal iónico (Jackson y Yakel, 1995; Matthes y cols., 1993). En caso de los receptores 5-HT₄ y 5-HT₆ existe poca información disponible, sin embargo, es posible que estos dos receptores pertenezcan a una misma familia; pero como sucede con los receptores 5-HT₆, los ligandos de los receptores 5-HT₄ no tienen afinidad por los receptores 5-HT₆; estos últimos muestran una alta afinidad por varios antipsicóticos y antidepresivos (ej: clozapina, amitriptilina, etc.), los cuales se

comportan como antagonistas 5-HT₆ (Glennon y Dukat, 1995; Hoyer y cols., 1994; Ward y cols., 1995). Dado la homología entre los receptores 5-HT₆ y los 5-HT_{1E}, recientemente el primero ha sido renombrado como 5-HT_{1Eβ} (Glennon y Dukat, 1995). Los receptores 5-HT₇ tienen un perfil farmacológico semejante a los receptores denominados 5-HT_{1-like} (alta afinidad por 5-HT, 5-carboxamidotriptamina y la metiotepina) pero carecen de selectividad por algunas triptaminas y ergolinas (Glennon y Dukat, 1995; Hoyer y cols., 1994; To y cols., 1995). Finalmente, existe una serie de receptores que no están claramente caracterizados y hay poca información disponible transduccional o estructural sobre ellos. Ejemplos de este tipo son los receptores vasculares que han sido definidos farmacológicamente como pertenecientes al tipo 5-HT_{1-like} (Glennon y Dukat, 1995; Hoyer y cols., 1994; Martin, 1994).

DISTRIBUCIÓN NEUROANATOMICA DE LOS RECEPTORES SEROTONÉRGICOS

En el cerebro, los tipos y subtipos de receptores serotonérgicos presentan una distribución y densidad regional heterogénea (Andrade y Chaput, 1991; 1994; Eglén y cols., Hamon y cols., 1990; Glennon y Dukat, 1995; Hoyer y cols., 1994; Jacobs y Azmitia, 1992; Palacios y cols., 1991; Pazos y Palacios, 1985a; 1985b; Reynolds y cols., 1995; Saudou y Hen, 1994; Schröder, 1993; Steinbush, 1984; To y cols., 1995; Ward y cols., 1995). A continuación se presentan los sitios en el cerebro, en

donde se sintetiza la serotonina, que incluye a los núcleos del rafe y sus principales proyecciones (ilustración 1).

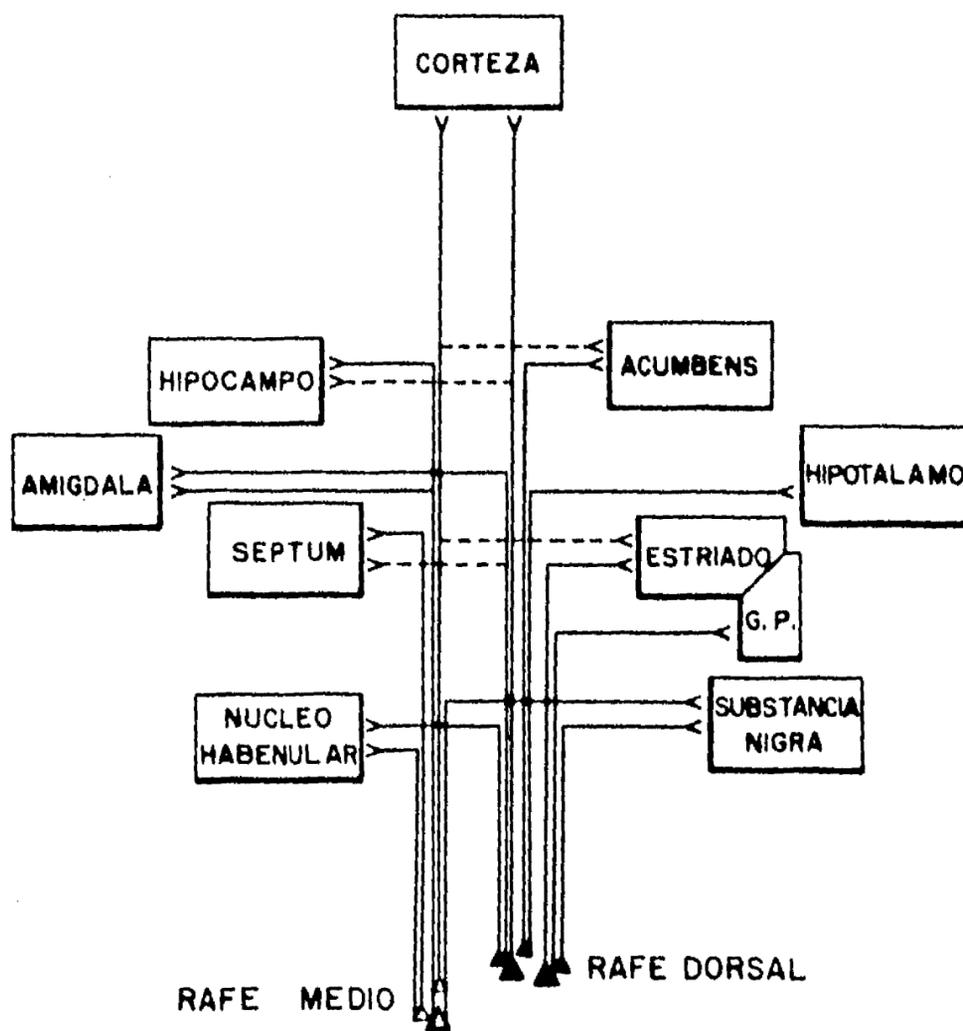
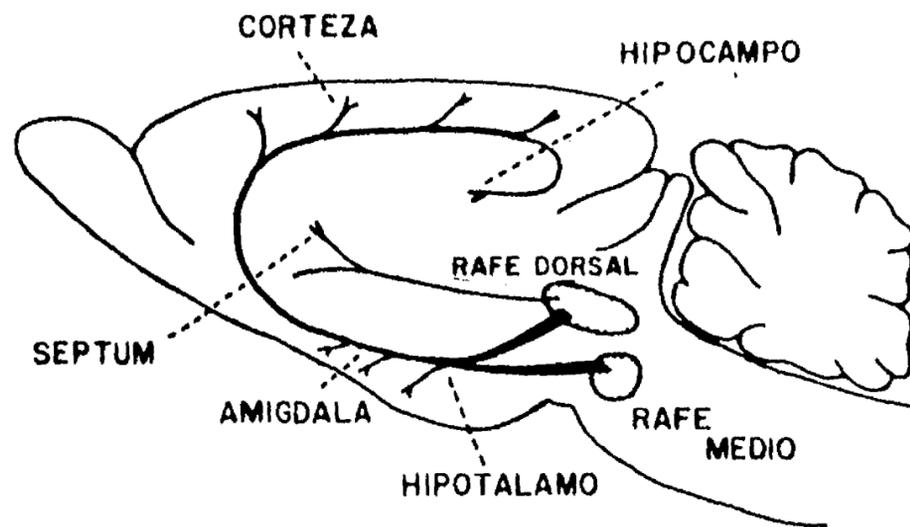


Ilustración 1. Se muestran los núcleos del rafe y sus principales proyecciones ascendentes.

De acuerdo con su ubicación en la sinapsis, a los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃ se les ha denominado intrasinápticos (ubicados directamente en la sinapsis), mientras que a aquellos que se encuentran en las terminales, como son los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D} y, posiblemente también los 5-HT₇, se les denomina como extrasinápticos (To y cols., 1995; Wallis, 1994).

Los receptores 5-HT_{1A} se encuentran preferencialmente en los núcleos del rafe, el hipocampo (giro dentado, regiones CA1 y CA3), el septum lateral, la corteza entorhinal, la corteza y la amígdala (Andrade y Chaput, 1991; Charney y cols, 1990; Palacios y Palacios, 1985a; Schröder, 1993). Los receptores 5-HT_{1B} (en ratas y ratones) han sido localizados en las terminales de las proyecciones serotoninérgicas, en regiones tales como: sustancia nigra (retícula pars), globus pallidus, núcleo pretectal de la oliva, sustancia gris (central), subículo dorsal, colículo superior (lámina superior) (Andrade y Chaput, 1991; Chopin y cols., 1994; Jacobs y Azmitia, 1992; Palacios y Palacios, 1985a; Saudou y Hen, 1994; Schröder, 1993). Los receptores 5-HT_{1D} (en todas las especies excepto en el ratón) han sido identificados en la sustancia nigra, globus pallidus, hipocampo, núcleo acumbens, caudado-putamen, corteza frontal, ganglios basales (Andrade y Chaput, 1991; Chopin y cols., 1994; Charney y cols, 1990; Lowther y cols, 1992; Peroutka, 1994; Radja y cols, 1989; Saudou y Hen, 1994; Schröder, 1993). Los receptores 5-HT_{1E} han sido localizados en el globus

pallidus, amígdala, corteza frontal, núcleo caudado, colículo superior, hipocampo, putamen, ganglios basales (en humanos) (Lowther y cols, 1992).

En humanos y otras especies, los receptores 5-HT_{2A} han sido localizados en las cortezas frontal, parietal, temporal y occipital, hipotálamo (cuerpo mamilar), claustró, amígdala (núcleo lateral), hipocampo, caudado-putamen, núcleo acumbens, núcleo motor facial, corteza piriforme (Andrade y Chaput, 1991; Charney y cols, 1990; Palacios y Palacios, 1985b; Schmidt y cols., 1995; Schröder, 1993; Zhu y cols., 1995). Los receptores 5-HT_{2B} han sido localizados en el cerebro de hombre, rata y en muy pequeñas proporciones en el ratón (Duxon y cols., 1995; Hoyer y cols., 1994), en áreas tales como la corteza, el cerebelo, cuerpo caloso, amígdala, sustancia nigra, núcleo caudado, tálamo e hipotálamo (Duxon y cols., 1995; Kursar y cols., 1994a; 1994b). La distribución de receptores 5-HT_{2C} es mas amplia que la mostrada por los receptores 5-HT_{2A} (Peroutka, 1994) encontrándose en el plexo coroideo, sustancia nigra, globus pallidus, hipocampo (CA1 y CA3), corteza cerebral (lámina III), tubérculo olfatorio (Andrade y Chaput, 1991; Charney y cols, 1990; Jacobs y Azmitia, 1992; Palacios y Palacios, 1985a; 1985b; Saudou y Hen, 1994; Schröder, 1993; Wilkinson y Dourish, 1991). Los receptores 5-HT₃ han sido identificados en amígdala, corteza olfatoria (primaria), corteza entorhinal, tallo cerebral (en la parte inferior), hipocampo, sistema nervioso simpático (ganglios simpáticos); además han sido clonados en líneas

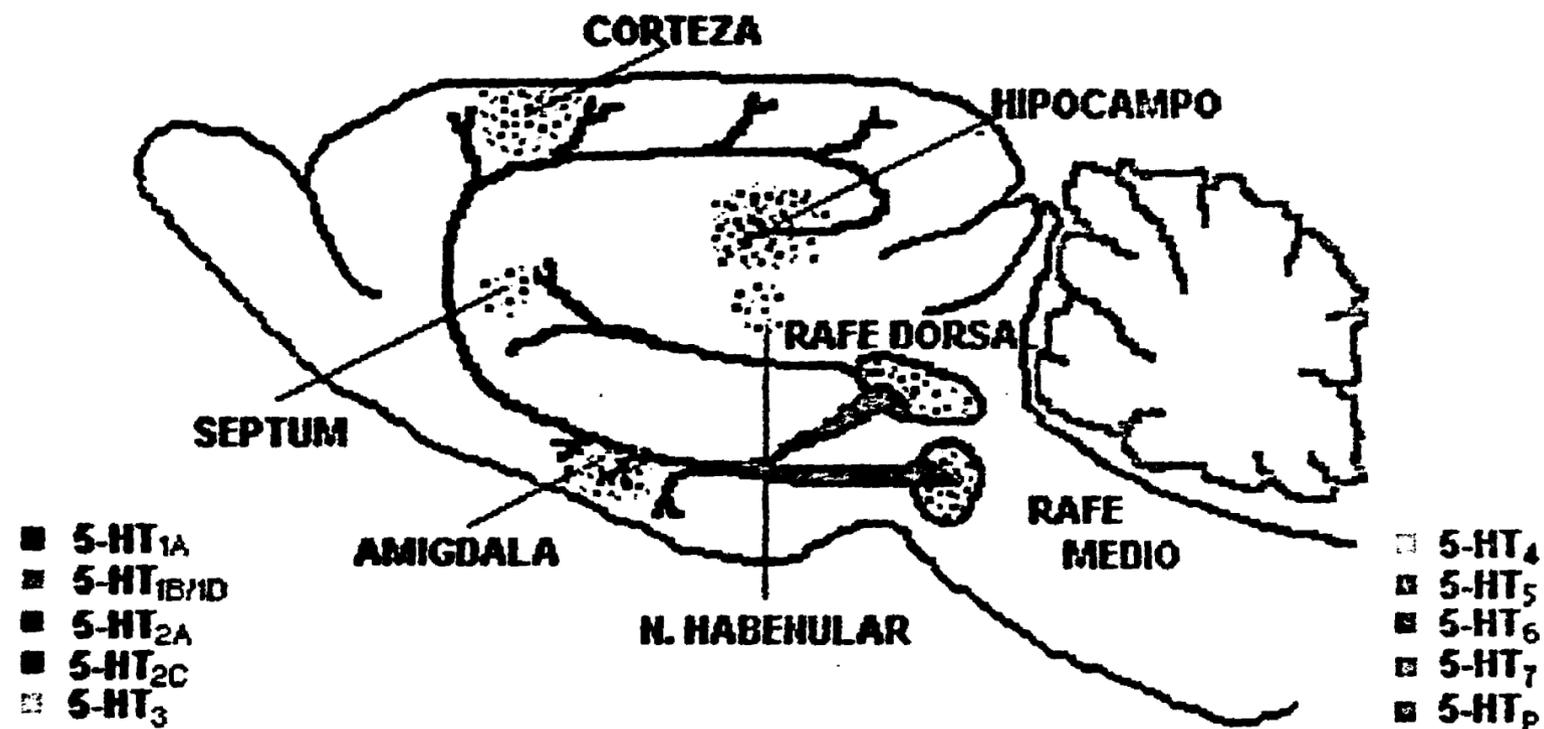
de células neuronales (neuroblastoma N1E 115, neuroblastoma-glioma NG 108-15, NCB-20) (Andrade y Chaput, 1991; Barnes y cols, 1990; Jacobs y Azmitia, 1992; Peroutka, 1994a).

A los receptores 5-HT₄ se les ha localizado en la región CA1 del hipocampo, núcleo caudado, amígdala y en células del colículo superior (Bockaert y cols, 1992; Eglen y cols., 1995; Reynolds y cols., 1995). Existe poca información sobre la localización de los receptores 5-HT₆ pero estudios de hibridación in situ han revelado que estos se encuentran en la corteza cerebral, el hipocampo, la habenula, el bulbo olfatorio y en la lámina granular del cerebelo (Hoyer y cols., 1994). En particular los receptores 5-HT_{6B} se encuentran en la habenula, la región CA1 del hipocampo y el núcleo rafe dorsal (Hoyer y cols., 1994; Peroutka, 1994a). Los receptores 5-HT₆ están presentes en el estriado, tubérculo olfatorio, hipocampo, cortezas piriforme, prefrontal, occipital, el caudado-putamen, habénula, hipotálamo, amígdala; al parecer no existen en tejidos periféricos (Hoyer y cols., 1994; Saudou y Hen, 1994; Schoffer y Waeber, 1994; Ward y cols., 1995). Estudios de hibridación in situ revelaron que los receptores 5-HT₇ se encuentran en el hipotálamo, el tálamo, las láminas superficiales de las cortezas neo-, piriforme y retrosplenial y en la región CA3 del hipocampo y en la amígdala (Jakeman y cols., 1994; Hoyer y cols., 1994; Saudou y Hen, 1994; To y cols., 1995). Entre los receptores llamados huérfanos se ha localizado un receptor en el hipocampo

que es análogo al receptor entérico 5-HT_p (Andrade y Chaput, 1991; Hoyer y cols., 1994). En la siguiente tabla se muestra la distribución neuroanatómica de los receptores serotoninérgicos presentes en áreas relacionadas con el aprendizaje y la memoria.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN NEUROANATOMICA DE LOS RECEPTORES SEROTONERGICOS EN ESTRUCTURAS INVOLUCRADAS EN EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

AÉREAS INVOLUCRADAS EN EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA	ÁREAS Y RECEPTORES SEROTONERGICOS
<u>Cortezas:</u> frontal, parietal y temporal	5-HT _{1A} Hipocampo (giro dentado CA1, CA3), septum lateral, n. rafe dorsal, corteza entorhinal, amígdala central.
<u>Lóbulo temporal medio:</u> neocorteza, septum, amígdala, hipocampo (CA1, CA2, CA3, vía perforante, giro dentado complejo subicular), cortezas entorhinal, perihinal y parahipocampal; n. basales, fornix	5-HT _{1B} (solo rata y ratón) Globus pallidus, substancia nigra (pars reticulata) y gris, n. pretectal de la oliva, subículo dorsal, colículo superior (lámina superior)
<u>Diencefalo:</u> n. talámico anterior, medio-dorsal, lámina interna medular, tálamo media y n. talámico medio-dorsal, n. ceruleus	5-HT _{1D} (equivalente al 5-HT _{1B} en humanos y otras especie) globus pallidus, substancia nigra, caudado-putamen, n. acumbens, corteza frontal.
<u>Cerebro anterior basal:</u> n. basales, n. septal medio, banda diagonal de Broca	5-HT _{2A} Claustro, tubérculo, corteza frontal, olfatorio, neocorteza (lámina IV), n. olfatorio anterior
	5-HT _{2C} Plexo coroideo, substancia nigra, globus pallidus, tubérculo olfatorio, neocorteza (lámina III), hipocampo (CA1, CA3)
	5-HT _{2B} Corteza, amígdala, n. caudado, hipotálamo
	5-HT ₃ Amígdala (n. baso-lateral) corteza entorhinal, hipocampo
	5-HT ₄ Hipocampo (CA1), n. caudado, amígdala, colículo superior
	5-HT ₅ Hipocampo, habenula
	5-HT _{6B} Habenula, hipocampo (CA1)
	5-HT ₆ Cortezas piriforme, prefrontal, estriado, hipocampo (CA1-CA3, giro dentado), amígdala
	5-HT ₇ Hipocampo, amígdala
	5-HT _p Hipocampo



Esquema 1. Se muestra la distribución de los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos en áreas involucradas en el aprendizaje y la memoria.

Las principales áreas involucradas en el aprendizaje y la memoria son las cortezas frontal, parietal y temporal, la neocorteza, el septum, el hipocampo (CA1-CA3, vía perforante, complejo subicular); las cortezas entorhinal, perirhinal y parahipocampal, los núcleos basales, el locus ceruleus (Zola-Morgan y Squire, 1993). En la Tabla 1 se puede apreciar que en el hipocampo están presentes todos los receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D}, 5-HT_{2A/2B/2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ y 5-HT_p) y en áreas específicas del hipocampo y subyacentes a él, como son: el complejo subicular (5-HT_{1B}), giro dentado (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇), vía perforante (5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), CA1 (5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{6B}, 5-HT₆, 5-HT₇), CA2 (5-HT₆, 5-HT₇), CA3 (5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇), cortezas entorhinal, perirhinal y parahipocampal (5-HT_{1A} y 5-HT₃). También en la amígdala existen todos los receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A}, 5-HT_{2B/2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇). En otros núcleos se localizan solo algunos de ellos; por ejemplo, en los núcleos mamilar, talámico medio-dorsal, basal y septal medial (5-HT_{1A}, 5-HT₇), en el locus ceruleus (5-HT_{2C}), la banda diagonal de Broca, fornix. También en las cortezas frontal (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), parietal y temporal (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), neocorteza (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}).

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS MEDIADAS POR LOS RECEPTORES SEROTONÉRGICOS

Diferentes respuestas fisiológicas caracterizan a los tipos y subtipos de receptores

serotonérgicos (Aghajanian, 1995; Aghajanian y cols, 1988; Andrade y Chaput, 1991; Bobker y Williams, 1993; Chaouloff, 1993). La activación de los receptores 5-HT_{1A} en hipocampo (región CA1 del hipocampo, comisura colateral de Schaffer), núcleo del rafe dorsal, el septum lateral, provoca la hiperpolarización de la membrana y disminuye los disparos de las neuronas. Lo anterior ocurre a consecuencia de un aumento en la conductancia de potasio, a través de canales de potasio (sensibles a la toxina pertusis) acoplados a la proteína G (Andrade y Chaput, 1991). Existen diferencias en la respuesta que inducen los agonistas 5-HT_{1A}, por ejemplo, en los receptores pre- y postsinápticos 5-HT_{1A}, los primeros se comportan como agonistas completos pero en los segundos pueden ser agonistas completos, parciales o antagonistas (VanderMaelen y cols., 1991). Los receptores 5-HT_{1B}, también han sido asociados con la inhibición de la liberación de serotonina, por medio de la hiperpolarización de las células. Asimismo, los receptores presinápticos 5-HT_{1D} hiperpolarizan a la neurona e inhiben la liberación de la serotonina y han sido localizados postsinápticamente en el núcleo caudado, putamen y globus pallidus. Además, los receptores 5-HT_{1B} o 5-HT_{1D} interactúan con los amino ácidos excitatorios y/o sustancia P (Chopin y cols., 1994; Waeber y Palacios, 1990). Aquí cabe aclarar que el término "receptor presináptico" designa al menos a tres clases: los autoreceptores somatodendríticos (localizados en el cuerpo celular y en las dendritas de las neuronas serotonérgicas), autoreceptores terminales (en terminaciones de neuronas serotonérgicas) y heteroreceptores (localizados en neuronas no serotonérgicas) (Göthert, 1982; 1990; Hoyer y cols., 1994; Jacobs y Azmitia, 1992; Kalsner, 1990; VanderMaelen y cols., 1991). Los receptores

presinápticos regulan, local o globalmente, la actividad del neurotransmisor endógeno antes de que el mensaje llegue al receptor postsináptico; este último se encarga de activar una serie de segundos mensajeros, que a su vez, se encargarán de que el órgano efector sea activado (Kalsner, 1990).

Los efectos fisiológicos que ocurren con la activación de los receptores 5-HT_{2A} consisten en la depolarización de la membrana, potenciación de los efectos de las inervaciones excitatorias en la corteza y el núcleo motor facial (Andrade y Chaput, 1991) y en la corteza periforme, depolarizan a un grupo de interneuronas GABAérgicas (Gellman y Aghajanian, 1994; Marek y Aghajanian, 1994). No hay datos disponibles sobre los efectos fisiológicos de los receptores 5-HT_{2B}. La activación de los receptores 5-HT_{2C} provoca una depolarización, dependiente de potasio, en la corteza y el núcleo motor facial (Andrade y Chaput, 1991). Se ha encontrado que la activación de los receptores 5-HT₃ provoca una rápida depolarización, al activar directamente a un canal iónico (principalmente de Na⁺ y K⁺) y aumentar la conductancia, semejante a lo que ocurre con la activación del receptor colinérgico nicotínico (Andrade y Chaput, 1991; Bobker y Williams, 1990; Gyermek, 1995).

La activación de los receptores 5-HT₄ provoca depolarización de la membrana, cierre

de los canales de potasio y apertura de canales de Ca^{2+} , incrementando la liberación del neurotransmisor (Bockaert y cols, 1992; Eglen y cols., 1995; Torres y cols., 1994). No existe información sobre los efectos fisiológicos de la activación de los receptores 5-HT₆, 5-HT₆ o 5-HT₇ (Hoyer y cols., 1994). Sin embargo, se ha reportado que los receptores serotoninérgicos 5-HT₇ se encuentran positivamente acoplados a la adenil ciclasa y participan en el control endógeno de la actividad circádica en neuronas hipotalámicas (Lovenberg y cols., 1993; To y cols., 1995). Por su parte, los bloqueadores de la recaptura neuronal de la 5-HT, incrementan los niveles de serotonina en el espacio intersináptico, mejorando la neurotransmisión serotoninérgica, que eventualmente suprime, los disparos de estas neuronas por medio de la activación de los receptores presinápticos (Chaput y cols, 1991; Fuller y cols, 1991).

EFFECTOS CONDUCTUALES MEDIADOS POR LOS RECEPTORES SEROTONÉRGICOS

En general se sabe que la administración de compuestos serotoninérgicos produce el síndrome serotoninérgico, la respuesta potenciada de miedo y alteraciones en: conducta motora, ingesta y temperatura corporal (Barrett y Miczek, 1995; De Vry, 1995; Frazer y cols, 1988; Glennon y Lucki, 1988; Griebel, 1995; Lucki, 1999; Murphy y cols, 1991; Shapier y cols., 1995). En particular se ha encontrado que los tipos y subtipos de receptores a 5-HT provocan respuestas conductuales específicas, pero también son capaces de modificar conductas ya existentes (véase Eglen y cols., 1995; Frazer y

cols, 1988; Glennon y Lucki, 1988; Kraemer y cols., 1995; Lucki, 1990; Maes y Meltzer, 1995; Mortimer, 1994; Murphy y cols, 1991; Shapier y cols., 1995; Wilkinson y Dourish, 1991). En estas condiciones, la investigación de los efectos conductuales de la serotonina y agentes serotoninérgicos se caracteriza por dos enfoques: I) El uso de modelos para estudiar los efectos de la activación de los receptores serotoninérgicos (Glennon y Lucki, 1988), y II) El estudio de respuestas conductuales inducidas por la activación de los receptores serotoninérgicos (Barrett y Miczek, 1995; Breier, 1995; Frazer y cols, 1988). Algunos de los modelos son: los programas de condicionamiento operante (intervalo o razón fija, variable, etc.), modelos de conflicto, depresión, agresión, conducta sexual, stress, discriminación con drogas, etc; (Barrett y Miczek, 1995; Dourish, 1987; De Vry, 1995; Frazer y cols, 1988; Glennon y Lucki, 1988; Lucki, 1990; Shapier y cols., 1995; Wilkinson y Dourish, 1991).

La activación de los receptores 5-HT_{1A} provoca parte del síndrome serotoninérgico, altera la actividad exploratoria, ocasiona hipotermia, hiperfagia, evoca sacudidas de la cabeza y el cuerpo, facilita la conducta sexual masculina e inhibe la femenina. Los compuestos con alta afinidad por los receptores 5-HT_{1A} producen efectos antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos, anti-eméticos, anti-isquémicos, anti-epilépticos y analgésicos. En pruebas de discriminación con agentes 5-HT_{1A}, los

animales reconocen como semejantes solo a aquellos fármacos que específicamente tienen afinidad sobre los receptores 5-HT_{1A} y no generalizan a otros agonistas serotoninérgicos (Breier, 1995; De Vry, 1995; Evenden y Angeshby, 1990; Griebel, 1995; Lucki, y Wieland, 1990; Wilkinson y Dourish, 1991).

La activación de los receptores 5-HT_{1B} produce componentes del síndrome serotoninérgico, hiperlocomoción, hipofagia, previene la conducta de rotación, inhibe la conducta sexual masculina y altera la temperatura corporal (Wilkinson y Dourish, 1991). En pruebas de discriminación los animales entrenados con compuestos 5-HT_{1B} generalizan a otros 5-HT_{1B} pero no a otros fármacos serotoninérgicos. No existe información disponible sobre los efectos conductuales de los receptores 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}.

Los efectos conductuales que produce la activación de los receptores 5-HT_{2A} son: supresión de la conducta sexual masculina y facilitación de la femenina, respuestas de oscilaciones de la cabeza y el cuerpo, hipotermia; participan en la ocurrencia de alucinaciones y en el reflejo de sobresalto. Además, se presentan efectos antipsicóticos, anticonvulsivantes, anti-isquémicos, ansiolíticos, analgésicos, alucinógenos. En pruebas de discriminación con drogas, la estimulación eléctrica del

núcleo del rafe dorsal, reduce las respuestas ante una señal que los animales generalizaban a agentes 5-HT_{2A} como el DOI y los fármacos 5-HT_{2A} provocan una respuesta que los animales generalizan solo a agentes 5-HT_{2A}; dicho efecto lo bloquean antagonistas 5-HT_{2A} (Glennon, 1990; Mokler y cols., 1994; Griebel, 1995; Mortimer, 1994; Pierce y Peroutka, 1990; Schmidt y cols., 1995; Wilkinson y Dourish, 1991). Por otra parte, hay evidencia que la activación de los receptores 5-HT_{2B} reduce la ansiedad (Kennett y cols., 1995), mientras que la activación de los receptores 5-HT_{2C} produce hiperlocomoción, ataques migrañosos, hipofagía, efectos ansiogénicos y analgésicos. En pruebas de discriminación con drogas los animales entrenados con agentes 5-HT_{2C} reconocen a fármacos con actividad 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}, estos efectos son bloqueados por antagonistas 5-HT_{1-like}, como la metiotepina (Wilkinson y Dourish, 1991).

El bloqueo de los receptores 5-HT₃ conduce a efectos ansiolíticos, antidepresivos, analgésicos, anti-eméticos y se están explorando sus efectos para el tratamiento de personas alcohólicas y farmacodependientes (Hoyer, 1990; Costall y Naylor, 1992; Griebel, 1995). La activación de los receptores 5-HT₄ aumenta la actividad cerebral, medida por medio de electroencefalogramas (Bockaert y cols, 1992; Eglen y cols., 1995) y facilita la potenciación a largo plazo o LTP (Reynolds y cols., 1995; Rowchoudury y Anderson, 1995); posiblemente porque participan en la liberación de

la acetilcolina (Bockaert y cols, 1992). La LTP es un fenómeno fisiológico que supuestamente está relacionado con el aprendizaje y la memoria (Izquierdo, 1993). No hay información sobre los efectos conductuales de los receptores 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇.

Los efectos centrales que se presentan después de la administración de bloqueadores de la recaptura de la serotonina son antidepresivos, anoréxicos, antipsicóticos y antieméticos (Breier, 1995; Fuller y cols, 1991; Heninger, 1995; Wilkinson y Dourish, 1991; Wong y cols., 1995).

POSIBLE UTILIDAD TERAPÉUTICA DE LOS EFECTOS CONDUCTUALES DE LOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS 5-HT

Se ha reportado que la privación de comida aumenta los niveles de serotonina (Schwartz y cols, 1990a) y hay evidencia que las drogas que aumentan los niveles de serotonina (bloqueadores de la recaptura de la serotonina), presentan efectos anoréxicos (Schwartz, 1990b). La administración de agonistas 5-HT_{1A} resulta en un efecto hiperfágico en animales no privados (Aulakh y cols, 1988; Bendotti y Samanin, 1987; Bovetto y Richard, 1995; Dourish y cols, 1985) al actuar en los autoreceptores

somato-dendríticos (Angel, 1990; Blundell, 1991). Este efecto es contrarrestado con la administración de bloqueadores de la recaptura de la serotonina, los mismo que por agonistas serotoninérgicos no selectivos (quipazina), y por agonistas 5-HT_{1B/2A/2C} (TFMPP, mCPP), pero no por antagonistas 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (Glennon y Lucki, 1988; Kennett y cols, 1987). Agonistas de los receptores 5-HT_{1B} o 5-HT_{2A} pero no de los receptores 5-HT₃, producen efectos hipofágicos (Bovetto y Richard, 1995). En conjunto estos resultados sugieren que la serotonina desempeña un papel importante en la regulación de la ingesta.

En modelos de ansiedad en animales, los agonistas 5-HT_{1A}, los antagonistas 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ y, posiblemente también los 5-HT₄, producen efectos ansiolíticos (Coplan y cols., 1995; Chopin y Briley, 1987; Dourish, 1987; Eglen y cols., 1995; Griebel, 1995; Meneses y Hong, 1993; Traber y Glaser, 1987). Llama la atención que los fármacos con una acción opuesta a los mencionados arriba (antagonistas 5-HT_{1A}, agonistas 5-HT₂ o 5-HT₃) no provocan efectos ansiogénicos pero si el precursor de la serotonina 5-HTP y los agonistas 5-HT_{1B/2C} (Dourish, 1987; Tsuda y cols, 1988). En el caso del efecto ansiolítico mediado por los receptores 5-HT_{1A}, diversas evidencias sugieren que puede ser el resultado de una interacción entre los receptores serotoninérgicos localizados pre- y postsinápticamente (Coplan y cols., 1995; Glennon y cols., 1991; Griebel, 1995; Przegalinski y cols., 1994; Sommermeyer y cols., 1993).

Aunque la participación de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃ en el efecto anti-ansiedad se encuentra bien documentado en estudios pre-clínicos y clínicos (Chaouloff, 1993; Eison y Eison, 1994; Griebel, 1995; Handley, 1995), no existe una explicación para este fenómeno. Aunque se ha llegado a mencionar que es importante reducir la actividad de la serotonina en áreas relacionadas con la ansiogénesis y la ansiolisis. No obstante, recientemente se ha propuesto que en el diseño de fármacos para el tratamiento de la ansiedad patológica puede ser más eficaz la combinación de la activación de los receptores pre- y postsinápticos 5-HT_{1A} y el bloqueo de los receptores postsinápticos 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (Hamon, 1994). Otros dos casos difíciles de explicar son el efecto de hipotermia y el síndrome serotoninérgico, ambos efectos son modulados por los receptores 5-HT_{1A}, pero en el primero participan receptores presinápticos y en el segundo, postsinápticos (Scott y cols., 1994 pero véase a O'Connell y cols., 1992).

Para el tratamiento clínico de la depresión se dispone de los agonistas 5-HT_{1A} y de los bloqueadores de la recaptura de la serotonina (Charney y cols., 1990; Edwards y cols., 1991; Kennett y cols., 1987; Knegtering y cols., 1994; Maes y Meltzer, 1995; Murphy, 1990; Wong y cols., 1995). Se ha propuesto que el tratamiento con bloqueadores de la recaptura de la serotonina, además de antagonistas 5-HT_{1A} (Artigas y cols., 1994) o 5-HT_{1D} (Chopin y cols., 1994), puede abreviar el tiempo de la latencia

terapéutica antidepresiva y aumentar la potencia del efecto antidepresivo (Arborelius y cols., 1995; LePoul y cols., 1995). La disponibilidad de auténticos, selectivos y potentes antagonistas 5-HT_{1A} o 5-HT_{1D} (Artigas y cols., 1994; Cliffe y cols., 1993; Chopin y cols., 1994; Fletcher y cols., 1993) permitirá aclarar este punto. De hecho, en estudios de microdialisis se reportó que el efecto de inhibidores de la recaptura de la serotonina fue mayor cuando se usaron los antagonistas nuevos y selectivos pero sin actividad intrínseca, tales como los antagonistas 5-HT_{1A} S-UH-301, WAY100135 o WAY100635, los cuales *per se* carecen de actividad intrínseca en receptores serotoninérgicos pre- y postsinápticos (Auerbach y cols., 1995; Fletcher y cols., 1993; Hjorth y Auerbach, 1994). Otro aspecto de interés terapéutico de los fármacos serotoninérgicos, ocurre con los agonistas 5-HT_{1B} provocan ataques migrañosos, los agonistas 5-HT_{1D} los revierten y los antagonistas 5-HT_{2A} los previenen (véase Bielenberg y Burkhardt, 1990; Charney y cols, 1990; Costall y Naylor, 1992; Fozard, 1990; Lucki, 1990; Murphy y cols, 1991; Sleight y cols, 1991). Existe evidencia clínica que la administración de inhibidores de la recaptura y los agonistas 5-HT_{1A} y los antagonistas 5-HT₂ y 5-HT₃ producen efectos benéficos en pacientes esquizofrénicos (Breier, 1995). En resumen, se han identificado fármacos con actividad específica sobre uno o varios receptores serotoninérgicos, algunos con eficacia terapéutica real (y otros potencial) en el tratamiento de enfermedades. Los datos anteriores sugieren que la serotonina participa importantemente en la regulación de la ingesta, la ansiedad y, posiblemente, en la depresión. Adicionalmente, su papel en la precipitación y el tratamiento de la migraña es muy importante. Por otra parte, la existencia de tipos y

subtipos de receptores serotoninérgicos en el sistema nervioso periférico (Martin, 1994; Saito y Yoshioka, 1994) ha permitido identificar fármacos serotoninérgicos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, la migraña, el síndrome carcinoide y como anti-eméticos (Hansen, 1995; Saito y Yoshioka, 1994). Probablemente, esta versatilidad terapéutica de los fármacos serotoninérgicos se debe a que la serotonina participa en un amplio rango de respuestas de los sistemas nervioso central y periférico; a través de múltiples tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos (Fozard, 1990; Handley, 1995; Pranzatelli, 1994;), así como también a la interacción con otros sistemas de neurotransmisión (Costall y Naylor, 1992).

ALTERACIONES SEROTONÉRGICAS EN HUMANOS CON TRASTORNOS EN EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

Para establecer si la serotonina está involucrada en el aprendizaje y la memoria es necesario formular dos interrogantes: 1) ¿Se modifican el aprendizaje y la memoria por alteraciones en el sistema serotoninérgico? y 2) ¿Los compuestos serotoninérgicos pueden revertir o intensificar tales alteraciones?. En ambos casos, la evidencia disponible es afirmativa, ya que se ha reportado diversas que se presentan diversas alteraciones en la actividad serotoninérgica en personas amnésicas, pacientes con la enfermedad de Alzheimer y en ancianos (Altman y Normile, 1987; Dewar y cols, 1990; McEntee y

Crook, 1991; Wallin y Gottfries, 1990). Además, existe la propuesta que el sistema serotoninérgico puede modular el aprendizaje y la memoria (Kandel y Abel, 1995; Schulties y Martínez, 1992; Squire, 1987), pues proyecta a casi todo el cerebro (Andrade y Chaput, 1991; Dolmella y cols., 1994; Hamon y cols, 1990; Palacios y cols., 1991; Pazos y Palacios, 1985a; 1985b; Steinbush, 1984). Durante el proceso de envejecimiento disminuyen las concentraciones de la serotonina, de su principal metabolito 5-HIAA (ácido 5-hidroxi-indoleacético) y el número de receptores para esta amina (McEntee y Crook, 1991; McLoughlin y cols., 1994; Wallin y Gottfries, 1990). No obstante es necesario destacar que en algunos pacientes amnésicos con la enfermedad de Korsakoff, la administración de un inhibidor de la recaptura de la 5-HT, disminuyó las alteraciones en la memoria (McEntee y Crook, 1991) o no la afectó (knegtering y cols., 1995). Por último, algunos autores han administrado agonistas y antagonistas serotoninérgicos (Altman y Normile, 1988; Briley, 1990; McEntee y Crook, 1991; Costall y Naylor, 1992; Gower, 1992). Sin embargo, es necesario destacar que no se ha intentado estudiar sistemáticamente, el papel de los receptores serotoninérgicos en los mencionados procesos cognoscitivos (véase Altman y Normile, 1988; Gower, 1992). No obstante, a continuación se resume la información disponible, a la vez que se menciona las partes que faltan por estudiar.

EFFECTOS DE LA SEROTONINA Y DE FÁRMACOS CON ACTIVIDAD SEROTONÉRGICA EN APRENDIZAJE Y MEMORIA EN ANIMALES

Existen pocos estudios sobre los efectos de la serotonina y agentes serotonérgicos en aprendizaje y memoria (Briley, 1990; McEntee y Cook, 1991), sin embargo algunos de tales trabajos sugieren que un aumento ó decremento en la actividad serotonérgica, deteriora ó mejora respectivamente los procesos cognoscitivos (Altman y Normile, 1988; Briley, 1990; Costall y Naylor, 1992; Decker y McGaugh, 1991; McEntee y Cook, 1991).

EFFECTOS DEL AUMENTO O DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD SEROTONÉRGICA SOBRE EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

La administración del precursor de la serotonina, 5-hidroxitriptófano (5-HTP), ó la estimulación eléctrica de los núcleos del rafe da como resultado una mayor liberación de la 5-HT y un decremento en el aprendizaje (Altman y Normile, 1988; Gower, 1992; McEntee y Cook, 1991). Dado que esto representa un aumento generalizado en los niveles cerebrales de la serotonina, esta clase de estudios no permite discernir si el efecto es específico sobre el aprendizaje y no debido a alteraciones en la conducta motora, la motivación, etc. Otra forma de alterar los niveles de serotonina es reducir sus síntesis por medio de neurotoxinas como la p-cloroanfetamina (PCA), p-

clorofenilalanina (PCPA) o 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT) (Altman y Normile, 1988). La evidencia experimental en pruebas de aprendizaje y memoria, es contradictoria (Altman y Normile, 1988). Por ejemplo diversos autores han notificado que las mencionadas neurotoxinas mejoran estos procesos, los bloquean o no los modifican (Altman y Normile, 1988; Barzilai y cols., 1989; Gower, 1992; McEntee y Crook, 1991). Algunos de los resultados de estos experimentos puede ser atribuidos a efectos inespecíficos (véase mas adelante). Existe evidencia que la administración de serotonina facilita el aprendizaje a animales invertebrados como la aplisia (Barzilai y cols., 1989).

EFFECTOS DE AGENTES 5-HT_{1A} EN EL APRENDIZAJE Y MEMORIA

La evidencia experimental relacionada con los receptores 5-HT_{1A} en modelos de aprendizaje en animales es contradictoria. Por ejemplo, se ha escrito que agonistas 5-HT_{1A} como el 8-OH-DPAT [(8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralin)] (Hamon y cols., 1984) mejoran el aprendizaje (Winter y Petti, 1987), mientras que otros autores notifican que lo bloquean (Carli y Samanin, 1992; Carli y cols., 1995; Deacon, 1992; Hunter y Roberts, 1987; Klint, 1991; Nabeshima y cols, 1989; Sanger y Joly, 1989; Shurtleff y Ahlers, 1991; Winter y Petti, 1987) o no tiene efectos (Carli y Samanin, 1992; Carli y cols., 1995; Nabeshima y cols, 1989; Noda y cols, 1991). Se desconoce el efecto de antagonistas 5-HT_{1A}. Además, en los mencionados trabajos se

encontraron efectos de disminución del aprendizaje espacial pero no en el visual, con dosis del 8-OH-DPAT mayores de 0.250 mg/Kg, con administraciones previas al entrenamiento y/ó la sesión de prueba. No es posible excluir que algunos de estos resultados pueden ser atribuidos a efectos inespecíficos, ya que tanto la tarea conductual (por ejemplo la prueba de evitación o laberinto con agua) empleada y/o el protocolo de administración del fármaco pudieron determinar si el cambio observado fue sobre el aprendizaje o en factores motivacionales, motores, perceptuales, etc. Este problema se discute con mas detalle en el apartado de Modelos de aprendizaje: una consideración metodológica.

EFFECTOS DE AGENTES 5-HT_{1B} EN APRENDIZAJE Y MEMORIA

Los resultados en aprendizaje y memoria con drogas activas en los receptores 5-HT_{1B} muestran que los agonistas de tales receptores, CP 93,129 (Buhot y cols., 1994), R-24969 (Noda y cols, 1991) y TFMPP (1-[3-(trifluometil)-fenil]-piperazine) bloquean el aprendizaje y la memoria. No existen disponibles antagonistas 5-HT_{1B} selectivos (Winter y Petti, 1987) que permitan aportar las pruebas complementarias a este hallazgo.

EFFECTOS DE AGENTES 5-HT_{1D} O 5-HT_{1E} EN APRENDIZAJE Y MEMORIA

Respecto a la activación ó inhibición de los receptores 5-HT_{1D} en aprendizaje y

memoria no hay reportes disponibles, ya que no se encuentran disponibles fármacos activos en tales receptores.

EFFECTOS DE AGENTES 5-HT_{2A} O 5-HT_{2C} EN APRENDIZAJE Y MEMORIA

Existe poca información sobre los efectos de los agonistas 5-HT_{2A-2C}, aunque se ha probado un fármaco como el agonista 1-(3-m-clorofenil) piperazina (mCPP) que tiene afinidad por varios receptores serotoninérgicos, incluyendo a los receptores 5-HT_{2C/1B/3} (Hoyer y cols., 1994). Se ha reportado que el mCPP disminuyó el aprendizaje (Lawlor y cols, 1989). En cambio se ha reportado que los antagonistas 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} mejoran el aprendizaje en animales normales (Altman y Normile, 1988; Meneses y Hong, 1991) y en animales con deficits producidos farmacológicamente o por el envejecimiento (Altman y Normile, 1988). Se desconocen los mecanismos de acción de ambos efectos.

EFFECTOS DE AGENTES 5-HT₃ EN APRENDIZAJE Y MEMORIA

No se ha publicado que efectos tienen los agonistas 5-HT₃ sobre el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, existe clara evidencia experimental que los antagonistas 5-HT₃ revierten el deficit en aprendizaje provocado farmacológicamente o por el envejecimiento (Costall y Naylor, 1992) y facilitan la inducción de la potenciación a largo plazo o LTP; este último es un mecanismo fisiológico de plasticidad neuronal, el

cual supuestamente subyacente al aprendizaje y la memoria (Stäubli y Xu, 1995).

EFFECTOS DE AGENTES 5-HT₄ EN APRENDIZAJE Y MEMORIA

Existe información limitada de agentes con actividad sobre los receptores 5-HT₄ en pruebas de aprendizaje y memoria (Eglen y cols., 1995). Cabe destacar que se dispone de pocos compuestos con actividad selectiva para estos receptores. Sin embargo, se ha reportado que la administración de los agonistas 5-HT₄ BIMU1 o BIMU8 revierte el deterioro del aprendizaje después de la hipoxia o la hipercapnia en la prueba de aprendizaje de evitación pasiva (Ghelardini y cols., 1994a; 1994b), también facilitan el reconocimiento de un miembro de su propia especie en aprendizaje social (Ghelardini y cols., 1993) y existe evidencia que mejoran el LTP (Reynolds y cols., 1995; Rowchoudury y Anderson, 1995). Nuevamente, no se ha intentado determinar los mecanismos de acción.

EFFECTOS DE AGENTES 5-HT₅, 5-HT₆ Y 5-HT₇ EN APRENDIZAJE Y MEMORIA

No se ha publicado información de agentes con actividad sobre los receptores 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇ en pruebas de aprendizaje y memoria, esto se debe a que en la actualidad no existen compuestos disponibles con actividad selectiva en tales receptores (Hoyer y cols., 1994). No existen datos sobre los efectos de antagonistas

5-HT₄ y de sus posibles mecanismos de acción.

EFFECTOS DE AGENTES INHIBIDORES DE LA RECAPTURA DE LA 5-HT SOBRE EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

Existe evidencia que un aumento en las concentraciones sinápticas de la serotonina, por medio de la administración de agentes inhibidores de su recaptura, como la fluoxetina (Flood y Cherkin 1987; Introini-Collison y cols, 1992), alaproclato o zimeldina (Altman y cols, 1984) mejoran el aprendizaje o no lo alteran (Knegtering y cols., 1994). El aumento en el aprendizaje inducido por los dos últimos fármacos los bloqueó la quipazina (Altman y Normile, 1984); la cual es un agonista serotoninérgico inespecífico (Hong y cols, 1969). Por otra parte, la coadministración de dosis individualmente subefectivas de aloproclato y del agonista muscarínico oxotremorina mejoran el aprendizaje (McEntee y Crook, 1991); sugiriendo una interacción sinérgica entre los sistemas serotoninérgico y muscarínico. Sin embargo, se desconoce el mecanismo de acción de dicho sinergismo.

FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES SEROTONÉRGICOS EN EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA: UNA RELACIÓN POR ESTABLECER

Inhibidores de la recaptura de la serotonina, como la fluoxetina, carecen de afinidad

por los receptores serotoninérgicos (Beasley y cols, 1992; Wong y cols, 1983), pero al aumentar la concentración sináptica de la serotonina, cabe esperar que indirectamente actúen sobre tales receptores. Se desconocen los mecanismos que conducen a la mejora del aprendizaje después de la administración de agentes como la fluoxetina. Además, estos datos contradicen la propuesta de que una disminución en la actividad de la 5-HT, producida por la estimulación eléctrica de los núcleos del rafe o la administración intrahipocampal de serotonina, mejora el aprendizaje y la memoria (Altman y Normile, 1988; Gower, 1992); o bien a través del bloqueo de los receptores 5-HT₂ (Altman y Normile, 1988; Meneses y Hong, 1991) ó 5-HT₃ (Costall y Naylor, 1992). Aunque es necesario hacer notar que no se sabe que sucede con el conjunto de los otros receptores serotoninérgicos en los procesos cognoscitivos.

MODELOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA: UNA CONSIDERACIÓN METODOLOGICA EN LOS EXPERIMENTOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

Si el interés de la investigación es determinar si un compuesto tiene efecto sobre el aprendizaje, entonces el fármaco deberá ser administrado una vez que el animal haya tenido contacto con la situación de aprendizaje, porque la administración previa al entrenamiento no permitirá disociar los efectos del compuesto sobre los procesos cognoscitivos, de alteraciones motivacionales, motoras, etc. Por ejemplo, si el fármaco en estudio, modifica la ingesta de comida o la conducta motora, no se podrá afirmar inequívocamente que las eventuales alteraciones observados se deben a que afectó

al aprendizaje *per se*. En el caso que nos ocupa y como se mencionó ya, los compuestos serotoninérgicos producen efectos motivacionales, motores, etc.; así, en la fase inicial de determinar si un fármaco *per se* actúa directamente ó no sobre el aprendizaje, puede ser de mayor valor heurístico, administrar el fármaco después del entrenamiento. Al trabajar con este protocolo de administración, el efecto del fármaco se lleva a cabo cuando el cerebro está consolidando el aprendizaje y no cuando la información está entrando al organismo, lo cual ocurre cuando se administra el fármaco en forma previa a la sesión de entrenamiento (McGaugh, 1966; 1989). Tomando en cuenta que el principal objetivo del presente trabajo consistió en estudiar los efectos de drogas sobre el aprendizaje y la memoria, las drogas se administraron inmediatamente después de la primera sesión de aprendizaje (post-entrenamiento). De esta manera el proceso de consolidación del aprendizaje y la memoria ocurre bajo los efectos de las drogas, lo que permite excluir efectos inespecíficos.

JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO

Se ha propuesto que el sistema serotoninérgico puede ser un modulador del aprendizaje y la memoria (Schulties y Martínez, 1992; Squire, 1987), dado que presenta amplias ramificaciones en todo el cerebro (Andrade y Chaput, 1991; Dolmella y cols., 1994; Hamon y cols, 1990; Palacios y cols., 1991; Pazos y Palacios, 1985a; 1985b; Steinbush, 1984) y porque existen múltiples receptores a la 5-HT (Hoyer y cols, 1993; 1994). Además, hay evidencia que algunos compuestos serotoninérgicos mejoran el

aprendizaje (Altman y Normile, 1988; Briley, 1990; McEntee y Crook, 1991; Costall y Naylor, 1992; Gower, 1992). Sin embargo, hasta el momento no se han descrito los efectos de compuestos activos en algunos tipos y subtipos de receptores de la 5-HT en aprendizaje y memoria, como tampoco se ha intentado investigar al conjunto de receptores serotoninérgicos y su función en estos procesos. Según Mondadori y cols (1992) la investigación farmacológica del aprendizaje y la memoria se puede dividir en la búsqueda de: 1) los mecanismos que regulan estos procesos. y 2) identificación de fármacos efectivos contra desórdenes en ellos. Por lo tanto, en el presente trabajo se intenta investigar la función de diversos tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos y, por lo tanto, encontrar compuestos que mejoren el aprendizaje y la memoria (Altman y Normile, 1987; Costall y Naylor, 1992).

MODELOS

En el área de investigación de el aprendizaje y la memoria se cuenta con una amplia diversidad de pruebas conductuales. De ellas las mas frecuentemente usadas son: evitación (pasiva ó activa), laberinto radial, tanque con agua de Morris, igualación a la muestra, habituación, laberinto en T, laberinto en Y (solo ó con 14 unidades de Stone), condicionamiento instrumental, neofobia, aversión condicionada al sabor, reflejo nictitante de la membrana (en conejo), supresión condicionada, condicionamiento de preferencia ó aversión al lugar, automoldeamiento, automantenimiento, etc., (Altman y Normile, 1988; Decker y McGaugh, 1991; Costall,

Naylor, 1992; Mogensen, 1994; Peele y Vincent, 1989; Sanger y Joly, 1990; Sarter y cols, 1992a; 1992b). En la siguiente tabla se presentan varios de estos modelos de aprendizaje y memoria en animales.

TABLA 2. PRUEBAS CONDUCTUALES QUE SE EMPLEAN EN EL ESTUDIO DEL APRENDIZAJE Y DE LA MEMORIA

<ul style="list-style-type: none"> 1. Evitación pasiva a. Step-through b. Step-down. c. Otras 2. Evitación activa a. Una via. b. Dos vias, shuttle c. Tipo Sidman, operante d. Elección, laberinto en Y e. Escalamiento (Pole climb) f. Otras 3. Condicionamiento Instrumental a. Programa de reforzamiento conductuales b. Igualación a la muestra demorada, etc. c. Conteo d. Adquisición repetida e. Reversión del aprendizaje, discriminación 4. Laberintos a. Radial b. En T, en Y c. Recto (Runway) d. Tanque de agua de Morris e. Acuático (Beil water maze) f. Otros 5. Habitación a. Actividad locomotora b. Respuesta refleja de sobresalto c. Neofobia (olores, líquidos) d. Frecuencia cardíaca, respuestas autonómicas e. exploraciones (Holeboard) f. Otros 	<ul style="list-style-type: none"> 6. Sensibilización 7. Alternancia demorada a. Ensayos discretos o, laberinto en T b. Continuo, operante 7. Alternancia demorada a. Ensayos discretos , laberinto en T b. Continuo, operante 8. Aparato general de prueba de Wisconsin 9. Condicionamiento clásico a. Reflejo de la membrana nictitante b. Supresión condicionada c. Automoldeamiento/automantenimiento d. Condicionamiento aversivo al sabor e. Condicionamiento aversivo al olor f. Condicionamiento de preferencia al lugar g. Condicionamiento de la frecuencia cardíaca h. Otros 10. Otros
---	---

Algunas de las especies de animales usadas en la investigación del aprendizaje y la memoria, son: humanos, primates, rata, ratón, cobayo, aves, conejos, moscas, etc.

Se pueden estudiar los efectos de fármacos, de la estimulación de áreas del cerebro, de contaminantes, etc.

ANTECEDENTES DEL AUTOMOLDEAMIENTO COMO MODELO DE APRENDIZAJE

Como se puede apreciar en la tabla anterior, el automoldeamiento es una tarea conductual que se emplea en la investigación del aprendizaje y la memoria. No obstante cabe destacar que hasta donde sabemos, el automoldeamiento no se ha empleado para estudiar los efectos de fármacos con actividad serotoninérgica. En 1968 Brown y Jenkins reportaron que entrenaron pichones privados de comida a consumir comida de un depósito y después recibieron presentaciones periódicas de una tecla iluminada (estímulo condicionado, EC) durante varios segundos, seguida por el acceso al alimento (estímulo incondicionado, EI); pronto los animales empezaron a picar la tecla (respuesta condicionada, RC). Este fenómeno se conoce como automoldeamiento (Brown y Jenkins, 1968), ya que los animales picaron la tecla sin haber recibido previamente esta clase de entrenamiento. El automoldeamiento se ha estudiado en diversas especies que incluyen a humanos (niños), monos, peces, perros, pollos, pichones, ratas, etc. (Meneses, 1987; Wasserman, 1981).

El análisis experimental del automoldeamiento como modelo de aprendizaje asociativo, puede responder a dos preguntas relevantes, que son: ¿Que factores gobiernan la

emergencia de la primera respuesta condicionada? y ¿Porque se repite esa respuesta? (Balsam y Tomie, 1985; David y Hurwitz, 1977; Locurto y cols., 1981; Mackintosh, 1983). La primera cuestión se refiere a la adquisición (aprendizaje) y la segunda al mantenimiento (reaprendizaje) de la respuesta automoldeada. Técnicamente puede plantearse como: ¿Que papel desempeña la relación estímulo condicionado-estímulo incondicionado (EC-EI) y la relación respuesta-estímulo incondicionado (R-EI) en la adquisición y el mantenimiento de la respuesta condicionada o automoldeada? (Meneses, 1987). Los datos demostraron que, usualmente, los animales emiten la primera RC de manera exploratoria, pero posteriormente estos aprenden relaciones entre estímulos, independientemente de su propia conducta (Terrace, 1981) y tal conducta tiende a mantenerse, en la medida que ésta se relaciona con la entrega de comida o el EI (Meneses, 1987). De esta forma se establece que los animales presentan la primera RC después de aprender una relación estímulo-estímulo (E-E) y el mantenimiento de la RC se debe al aprendizaje de la relación respuesta-estímulo (R-E) (Meneses, 1987). Usando como modelo de aprendizaje la prueba de automoldeamiento, se han estudiado los efectos de las manipulaciones de los estímulos ambientales (Meneses, 1987), farmacológicas (Oscos y cols. 1988; Meneses y Hong, 1991; 1993b), neuroquímicas (Oscós y cols. 1991) y a detectar deficits en el aprendizaje debidos al envejecimiento y la hipertensión (Hong y cols., 1992).

OBJETIVO GENERAL

En el presente proyecto se intenta aportar información adicional acerca de la participación de la serotonina en el aprendizaje, por medio de los siguientes objetivos particulares:

- 1. Mediante el empleo de agonistas y antagonistas selectivos de los diversos tipos de receptores a la 5-HT, evaluar la participación relativa de estos en el aprendizaje.**
- 2. Evaluar la influencia que tiene la inhibición de la recaptura de la serotonina sobre el aprendizaje empleando con este fin a la fluoxetina.**
- 3. Determinar si los receptores serotoninérgicos que participan son pre- o postsinápticos, por medio de agentes que depleten las terminales y de inhibidores de la síntesis de la 5-HT (p-cloro-fenil-alanina, PCPA, p-cloro-anfetamina, PCA).**

METODOLOGÍA

SUJETOS

Se emplearon ratas Wistar machos de tres meses de edad, con acceso libre al alimento y al agua por espacio de dos semanas. Posteriormente se les dio acceso limitado a la comida hasta alcanzar gradualmente el 85% de su peso. Una vez logrado lo anterior se inició el entrenamiento.

APARATOS

Se emplearon cajas operantes sono-amortiguadas para ratas, cuyas dimensiones internas son 25 cm de ancho, 29 cm de longitud y 25 cm de altura. Se colocó una palanca retráctil e iluminable en el centro de la pared frontal a 4 cm del piso, que requería de una fuerza de 10 gr para accionarla. El depósito de la comida se encontró a 5 cm a la derecha de la palanca y 3 cm sobre el piso. En la esquina superior izquierda de la pared frontal se ubicó una fuente de luz general. En la esquina superior derecha se colocó una bocina que proporcionó el ruido blanco para enmascarar los ruidos externos. Para el control y el registro de los eventos conductuales y ambientales (presiones de palanca, pellets, etc.) se usaron módulos de estado sólido. Todo el equipo que se utilizó es de Coulbourn Instruments (PA, USA).

APRENDIZAJE

ENTRENAMIENTO AL COMEDERO

En cada cámara experimental se colocó una rata, a la que se le permitió explorarla hasta encontrar 45 pellets (45 mg cada una, BIO SERV) de depósito de comida.

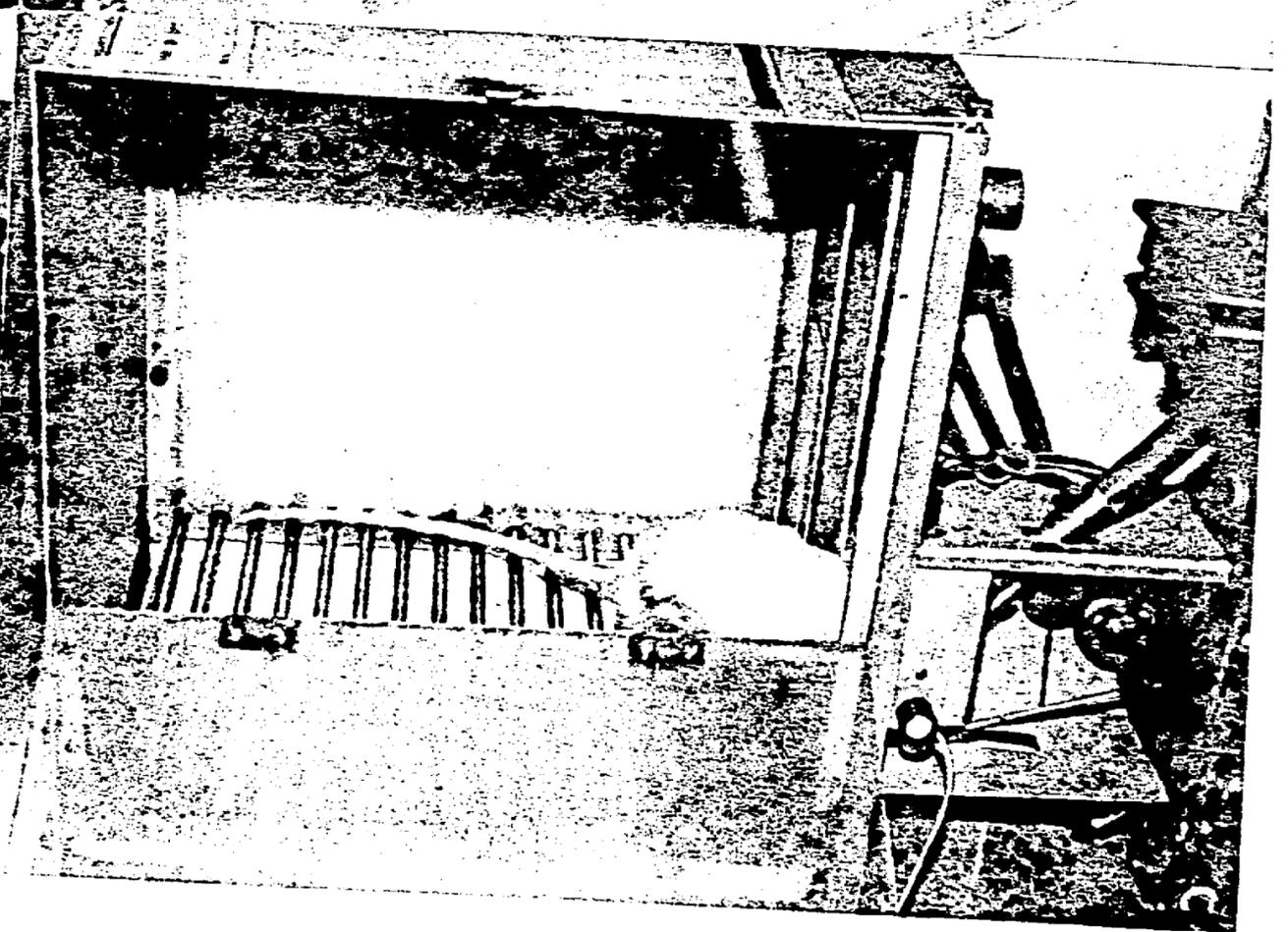
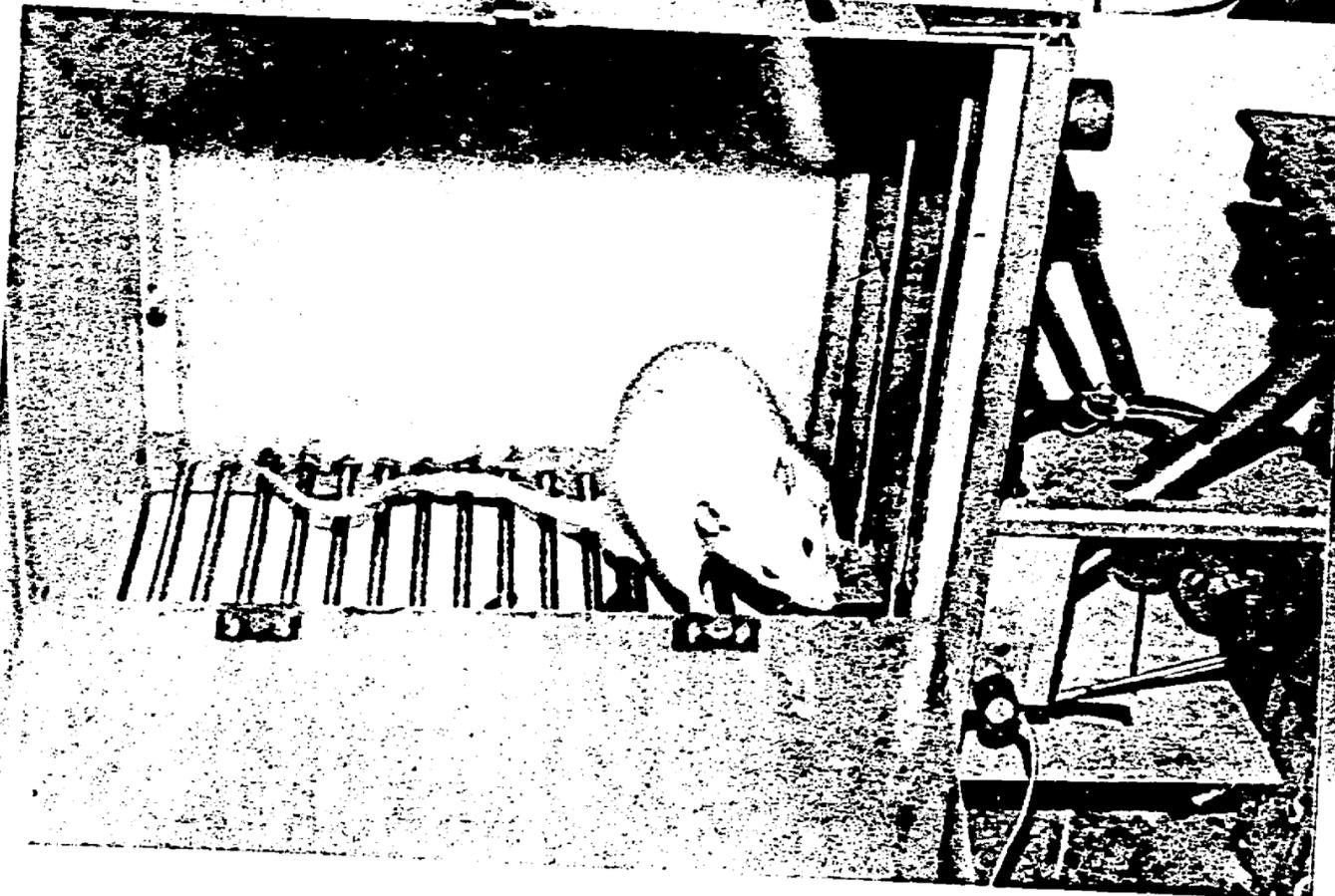
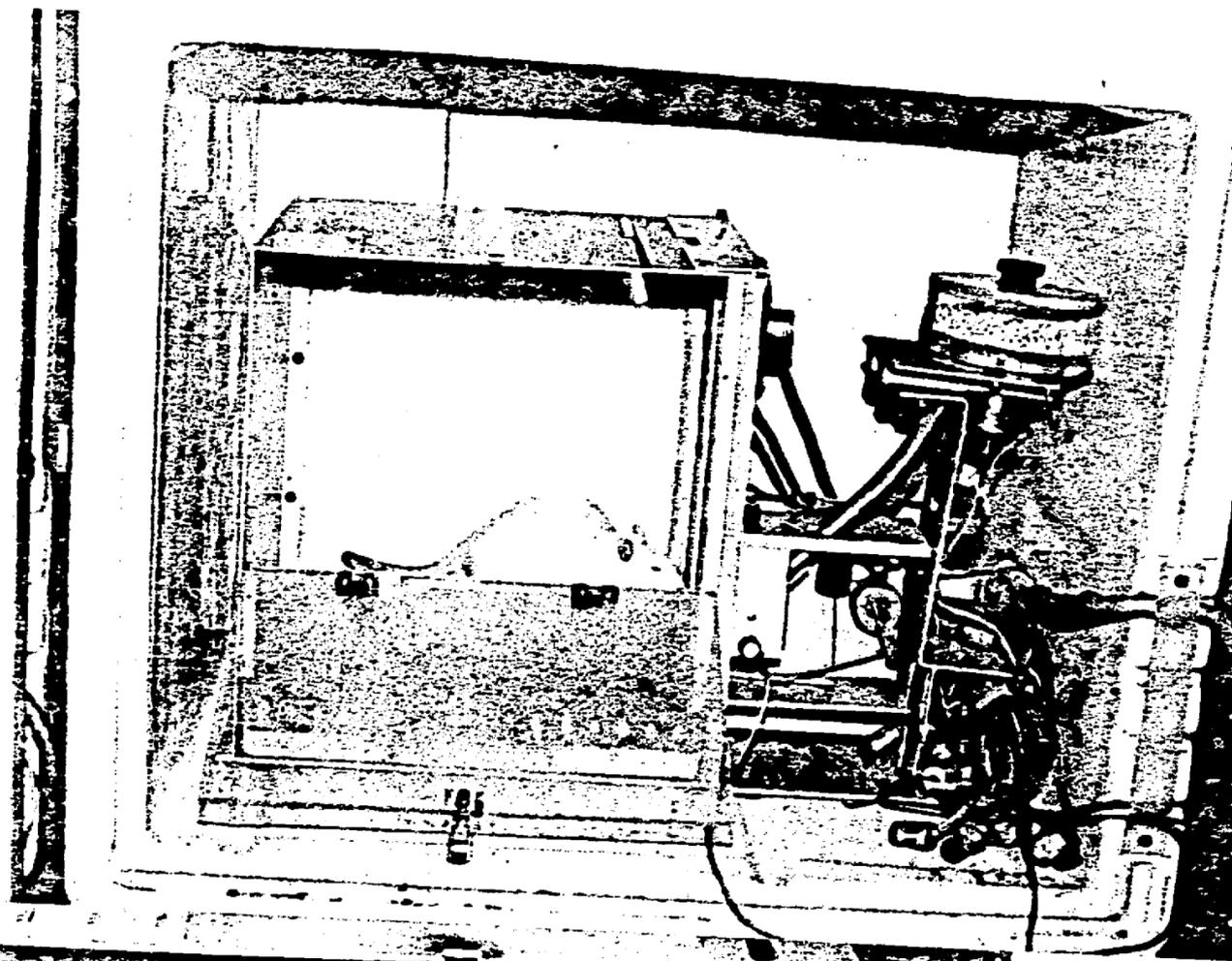
Después de esto se inició el programa de automoldeamiento.

AUTOMOLDEAMIENTO

El programa de automoldeamiento consistió en ensayos discretos. Un ensayo se definió como la presencia de una palanca iluminada por 8 seg (estímulo condicionado, EC), al término de este período, la palanca se retrajo y apagó, se entregó un pellet de comida (estímulo incondicionado, EI). Inmediatamente después dio inicio un tiempo entre ensayos (TEE) con una duración de 60 seg. La primera sesión constó de 10 ensayos y la siguiente de 20 se llevó a cabo 24 hrs después. La respuesta de presión a la palanca (RC) durante el EC, acortó la duración del ensayo y el EI se entregó inmediatamente después de ocurrida una RC. De esta forma, la rata aprendió dos relaciones, palanca-comida (EC-EI) y respuesta-comida (RC-EI) (véase las fotografías).

ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS

Los fármacos se administraron inmediatamente después de la primera sesión de aprendizaje (post-entrenamiento). En los experimentos de interacción con los antagonistas, estos se administraron inmediatamente después de la primera sesión de automoldeamiento y 10 min mas tarde se inyectó el agonista. La prueba se realizó 24 hr mas tarde. Ocasionalmente se exploran los efectos de algunos fármacos (8-OH-DPAT, BIMU1, BIMU8) con el protocolo de administración pre-entrenamiento. En la sección de discusión del fármaco correspondiente de este trabajo se discuten las



razones para proceder de esta manera.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Aprendizaje. El número de las respuesta al EC (RC) se expresa como el porcentaje total en cada sesión. Para su cómputo se empleó el análisis de varianza (ANOVA) de una o dos vías y para las comparaciones entre el grupo control y los tratados se usó la prueba t de Dunnett. La ANOVA de una vía se usó para comparar el grupo control contra los tratados y la de dos vías cuando se estudiaron conjuntos de interacciones (ej: pre- vs post-entrenamiento). Se aceptan como significativos los valores de $p < 0.05$. A menos que se señale, se presentan los datos de la segunda sesión. Se emplearon de 7-8 animales por grupo.

FÁRMACOS

Las dosis de los fármacos usados se expresan como sales y se administraron intraperitonealmente (ip). Siguiendo al nombre se presenta el valor de la pK_0 (como la potencia del fármaco para unirse al receptor o receptores según Eglen y cols., 1995; Hoyer y cols., 1994; Kursar y cols. 1994; Middlemiss y Tricklebank, 1992). Estos se disolvieron en solución salina al 0.9% de concentración ó suspendieron en meticelulosa al 0.25% de concentración. Se estudiaron los efectos de fármacos con

actividad específica en los receptores serotoninérgicos, como:

Agonistas 5-HT_{1A}: 8-hidroxi-di-nn-propilaminotetralin (8-OH-DPAT, 8.7), buspirona, ipsapirona e indorrenato.

Antagonistas 5-HT_{1A}: WAY 100135 (7.2), WAY 100635 (7.1), S-UH-301 (7.1), NAN-190 (9.2)

Agonista 5-HT_{1A/1B, 2C}: trifluor-metil-piperazina, TMFPP (6.6, 6.9, 7.3)

Antagonista 5-HT_{1A/1B}: (±)-Pindolol (7.7, 7.8), (±)-propranolol (6.8, 7.3)

Agonista 5-HT_{2A-2C}: DOI (7.7, 7.2); m-cloro-fenil-piperazina, mCPP 5-HT_{1A/1B, 2C, 3} (6.6, 6.5, 7.8, 7.3)

Antagonista 5-HT_{2B}: 1-naftil-piperazina, 1-NP (4.5)

Antagonista 5-HT_{2A/2C}: mesulergina (8.4, 8.8)

Antagonista 5-HT_{2A}: ketanserina (8.9)

Antagonista 5-HT_{2A/2B/2C}: ritanserina (9.3-8.6)

Agonistas 5-HT_{1A, 2C, 3}: 2-metil-serotonina, 2-Me-5-HT (5.6, 5.8, 7.1); 5-HT₃ m-cloro-fenil-biguanida, mCPBG (9.5)

Antagonistas 5-HT₃: MDL 72222 (7.3); ondansetron (8.5); tropisetron (8.5)

Agonistas 5-HT₄: BIMU1 (7.9); BIMU8 (7.6)

Antagonista 5-HT₄: SDZ 205-557 (7.4); GR125487D (10.4)

Para determinar si en el efecto observado intervienen receptores serotoninérgicos pre- o postsinápticos se usaron fármacos que depletan los depósitos o inhiben la síntesis de la 5-HT: p-cloro-fenilalanina (PCPA), p-cloro-anfetamina (PCA); así como la fluoxetina, un inhibidor de la recaptura de la serotonina. Además, se probaron los

antagonistas muscarínicos escopolamina y atropina y el antagonista glutamatérgico no competitivo dizocilpina.

EXPERIMENTOS

Efectos de la administración de la fluoxetina (un inhibidor de la recaptura de la serotonina) y de antagonistas serotoninérgicos

Se administró el vehículo o la fluoxetina y/o los siguientes antagonistas serotoninérgicos (\pm)-pindolol, (\pm)-propranolol (β -adrenérgicos y 5-HT_{1A/1B}), NAN-190 (5-HT_{1A}), ketanserina (5-HT_{2A}), ritanserina (5-HT_{2A-2C}), mesulergina (5-HT_{2A/2C}), MDL-72222 (5-HT₃) o SDZ 205-557 (5-HT₄); además un anticolinérgico (escopolamina) y un antagonista no competitivo NMDA glutamatérgico llamado dizocilpina. Todos los fármacos se administraron IP. Cabe destacar que de cada antagonista se probaron varias dosis, posteriormente se empleo aquella que no produjo *per se* cambios significativos sobre el aprendizaje. En otros experimentos se probaron animales pretratados con PCA que recibieron una inyección de 10 mg/Kg cada 24 hr, durante dos días consecutivos, 8 y 7 días antes de la primera sesión de entrenamiento con el automoldeamiento. Cuando se emplearon antagonistas, se administraron 10 minutos antes de la fluoxetina; ambos se inyectan después de la primera sesión de entrenamiento y 24 hr mas tarde se llevo a cabo la prueba (para un mayor detalle véase la sección de general de Métodos).

Efectos de la administración de agonistas 5-HT_{1A}

Se administró el vehículo, buspirona, ipsapirona, indorrenato o el 8-OH-DPAT inmediatamente después de la primera sesión de entrenamiento. Al día siguiente se realizó la prueba. Como el 8-OH-DPAT facilitó el aprendizaje, se trato de determinar

si tal efecto fue sobre el aprendizaje *per se* y no por aumentar la ingesta de comida o modificar la conducta exploratoria o motora; por lo tanto se usaron las dosis de 0.062 o 0.250 mg/Kg en otros experimentos para determinar su efecto en diferentes niveles de privación (con o sin alimentación libre, pre-alimentados), re-entrenamiento (con o sin privación) y el momento de la administración del fármaco (antes o después de la sesión de entrenamiento con el automoldeamiento). En los grupos re-entrenados transcurrió un mes entre la última sesión en que mostraron una tasa de 100% de la RC o cercana a el (usualmente después de 6 sesiones) mas la sesión de re-entrenamiento. En otra serie de experimentos se exploró el efecto del entrenamiento previo al comedero sobre el efecto del 8-OH-DPAT y la respuesta condicionada. Para este fin, se entrenó a varios grupos al comedero 24 hrs antes o el mismo día de la primera la sesión de entrenamiento con el autolmoldeamiento. Los grupos recibieron el 8-OH-DPAT antes o después del entrenamiento y 24 hr mas tarde se realizó la prueba. Además se exploró si en el efecto del 8-OH-DPAT (pre- o post-entrenamiento) participaban receptores pre- o postsinápticos 5-HT_{1A}. El vehículo o la PCPA (300 mg/Kg cada 24 hr) se administraron durante tres días consecutivos, la última dosis 24 hr antes de la primera sesión de automoldeamiento.

Efectos de la administración de antagonistas 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT₃ sobre los efectos del 8-OH-DPAT o el indorrenato

Se estudió el efecto de la administración post-entrenamiento de los antagonistas 5-

HT_{1A} WAY100135, WAY100635, S-UH-301. En los experimentos de interacción se estudió el efecto de los antagonistas 5-HT_{1A} (WAY100135, WAY100635, S-UH-301), el antagonista 5-HT_{2A} ketanserina y el antagonista 5-HT₃ ondansetron sobre los efectos del 8-OH-DPAT e indorrenato. Cada antagonista se inyectó inmediatamente después de la sesión de entrenamiento y 10 minutos mas tarde el 8-OH-DPAT o el indorrenato. Al día siguiente se realizó la prueba.

Efectos de la administración de agonistas 5-HT_{1B}

Se estudió el efecto de la administración post-entrenamiento del vehículo, TFMPP o mCPP. En los experimentos de interacción, se emplearon los siguientes antagonistas serotoninérgicos (±)-pindolol, (±)-propranolol, NAN-190, ketanserina, ritanserina, mesulergina y MDL 72222; así como a la PCA. Aunque el (±)-pindolol y el (±)-propranolol se conocen como antagonistas 5-HT_{1A}, dicho bloqueo no ocurre en todos los paradigmas conductuales (Hoyer y cols., 1994). Los tiempos de administración de los agonistas, los antagonistas y la PCA fueron iguales a los empleados con la fluoxetina.

Efectos de la administración de agonistas 5-HT_{2A/2C} o 5-HT_{2B/2C}

Se estudió el efecto de la administración post-entrenamiento del vehículo, DOI o 1-NP inmediatamente después de la sesión de entrenamiento y 24 hr después se realizó la

prueba. En los experimentos de interacción se probó a los antagonistas ketanserina (5-HT_{2A}), ritanserina (5-HT_{2C/2B/2A}), mesulergina (5-HT_{2C}) y PCA; así como también PCA mas DOI o 1-NP.

Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT₃

Se evaluó el efecto de la inyección del vehículo, los agonistas 2-Me-5-HT o mCPBG y los antagonistas MDL 72222, ondansetron o tropisetron. Cada fármaco se administró inmediatamente después de la sesión de entrenamiento y 24 hr después se realizó la prueba. En los experimentos de interacción se probaron los antagonistas mas el agonista y al mCPBG, ondansetron o tropisetron mas la PCA.

Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT₄

Primero se estudió el efecto de la administración pre o post-entrenamiento de los agonistas 5-HT₄ BIMU1 o BIMU8. Dado que se contó con cantidades limitadas de estos fármacos, se exploró con mas detalle la administración post-entrenamiento. Se administró el vehículo, los agonistas BIMU1, BIMU8 o los antagonistas 5-HT₄ SDZ 205-557 y GR125487D. Cada fármaco se inyectó inmediatamente después de la sesión de entrenamiento y 24 hr mas tarde se llevó a cabo la prueba. En los experimentos de interacción se administró el SDZ 205-557 o GR125487D mas el BIMU1 o el BIMU8 y al BIMU1 mas la PCA.

RESULTADOS

Efectos de la administración de la fluoxetina

Los datos en la Fig. 1 muestran que la inyección post-entrenamiento de la fluoxetina incrementó en forma dependiente de la dosis el número de RC. Este efecto alcanzó significancia en la prueba de Dunnett con las dosis de 5 y 10 mg/Kg [$F(4,39) = 6.7$, y $p > 0.005$]. El porcentaje de las RCs en los grupos control tratados con el vehículo fue muy homogéneo, con una media de $10 \pm 2\%$. En la tabla 3 se muestra que en las dosis empleadas de los antagonistas serotoninérgicos, *per se* no modificaron el porcentaje de la RC. En los experimentos de interacción o bloqueo se observó el siguiente orden relativo de decremento sobre el efecto de la fluoxetina: (\pm) -pindolol = (\pm) -propranolol = mesulergina $>$ ritanserin = MDL 72222 $>$ ketanserin $>$ NAN-190 $>$ SDZ 205-557 (Figs. 2, 3 y 4). El pretratamiento con la PCA *per se* no alteró el porcentaje de las RCs, como tampoco modificó el efecto de la fluoxetina (fig. 5). La escopolamina disminuyó significativamente la RC (4 ± 1), efecto que fue revertido por la fluoxetina (Fig. 6A). La dizocilpina no produjo ningún efecto significativo *per se* ($7 \pm 5\%$ de la RC), pero fue capaz de prevenir los efectos de la fluoxetina (Fig. 6B).

= (\pm)-propranolol = mesulergina > ritanserin = MDL 72222 > ketanserin > NAN-190 > SDZ 205-557 (Figs. 2, 3 y 4). El pretratamiento con la PCA *per se* no alteró el porcentaje de las RCs, como tampoco modificó el efecto de la fluoxetina (fig. 5). La escopolamina disminuyó significativamente la RC (4 ± 1), efecto que fue revertido por la fluoxetina (Fig. 6A). La dizocilpina no produjo ningún efecto significativo *per se* ($7 \pm 5\%$ de la RC), pero fue capaz de prevenir los efectos de la fluoxetina (Fig. 6B).

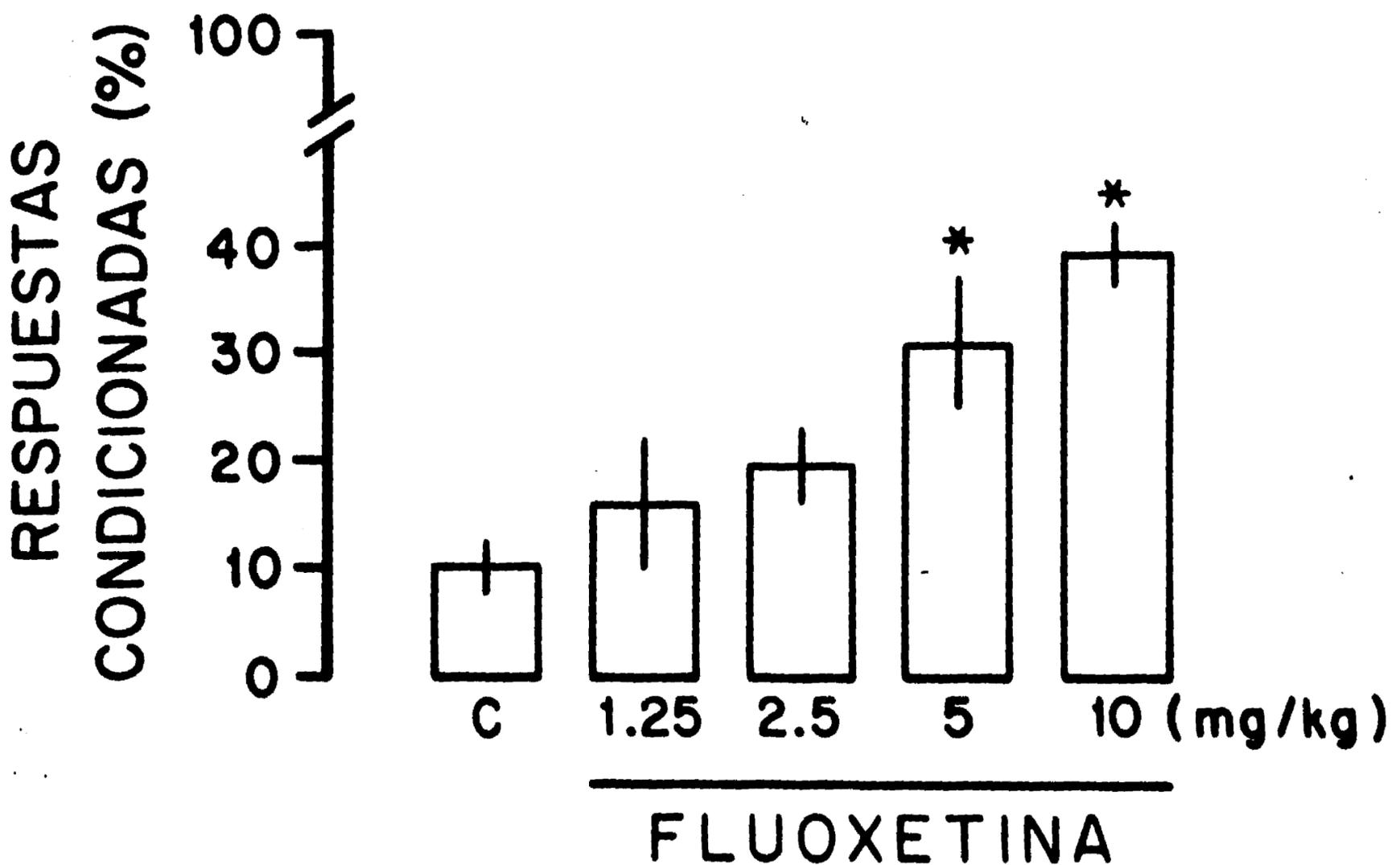


Fig. 1. Efectos de la administración post-entrenamiento (ip) de fluoxetina en la prueba de automoldeamiento. Se muestra el porcentaje de las respuestas condicionadas (RC%) de animales tratados inmediatamente después de la primera sesión de entrenamiento. Los valores representan la media \pm E.E. de la sesión de prueba. La n fue de ocho ratas por grupo. * en la prueba t de Dunnett < 0.05 vehículo vs. tratados.

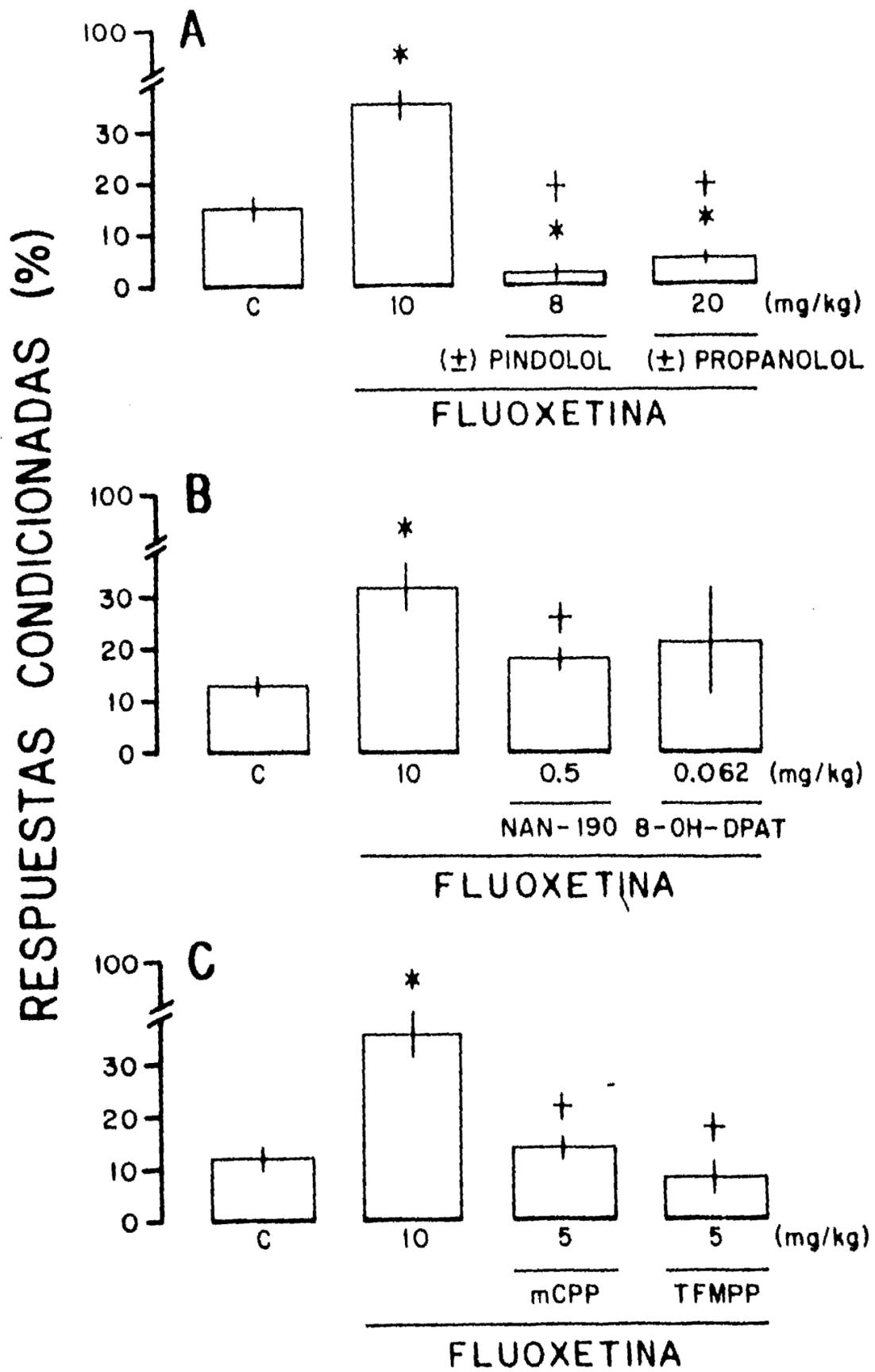


Fig. 2. Efectos de los antagonistas (±)-pindolol y (±)-propranolol ($5\text{-HT}_{1A/1B}$), NAN-190 (5-HT_{1A}) y los agonistas 8-OH-DPAT (5-HT_{1A}), TFMPP ($5\text{-HT}_{1B/2C}$) y mCPP ($5\text{-HT}_{2C/1B/3}$) sobre el aumento del aprendizaje (RC%) provocado por la inyección post-entrenamiento de la fluoxetina. Para otros detalles véase la fig. 1. * vehículo vs. tratados; + fluoxetina vs fluoxetina mas antagonista.

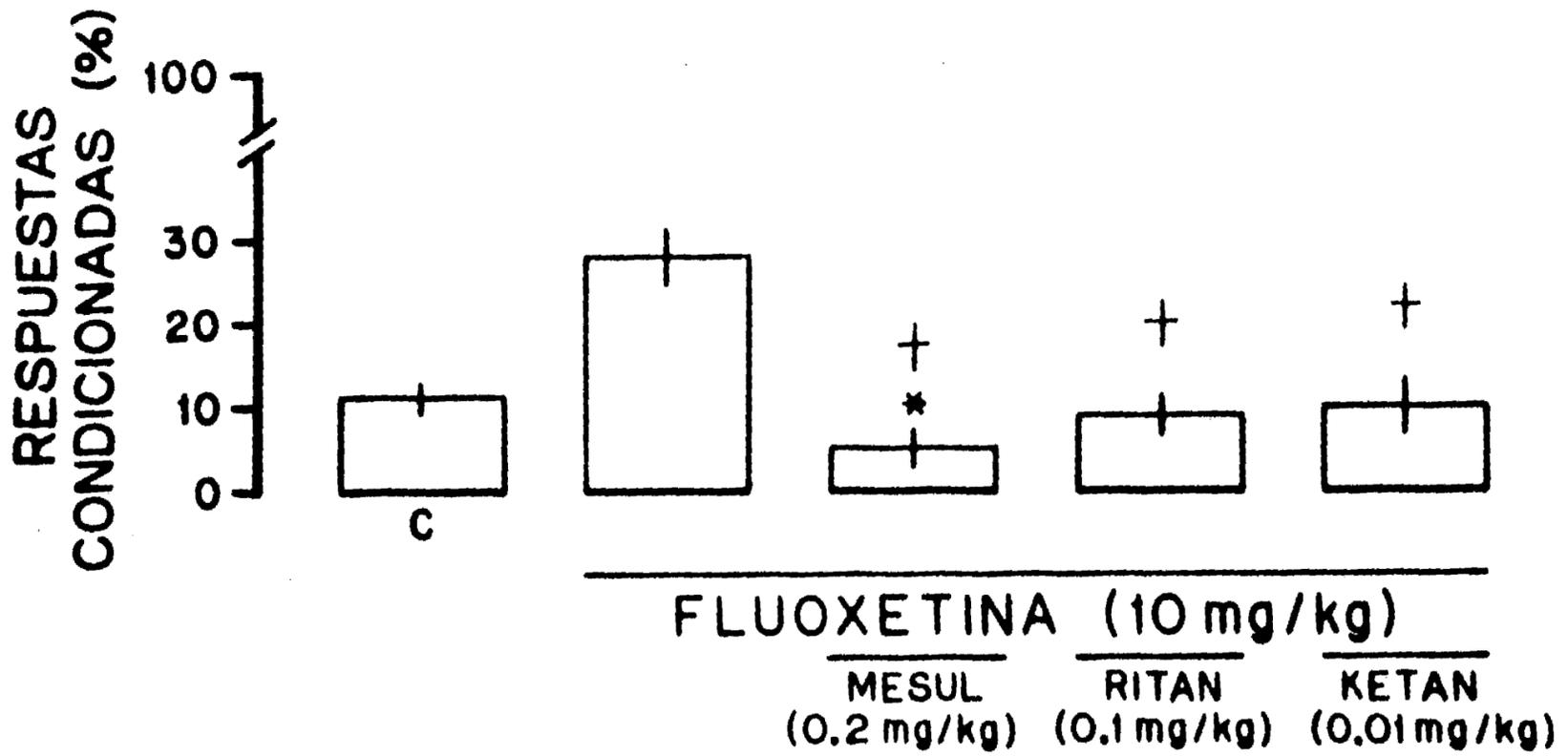


Fig. 3. Efecto de los antagonistas 5-HT_{2A/2C} ketanserina, ritanserina y mesulergina sobre el aumento del aprendizaje (RC) provocado por la inyección post-entrenamiento de la fluoxetina. Para otros detalles véase la fig. 1. * vehículo vs. tratados; + fluoxetina vs fluoxetina mas antagonista.

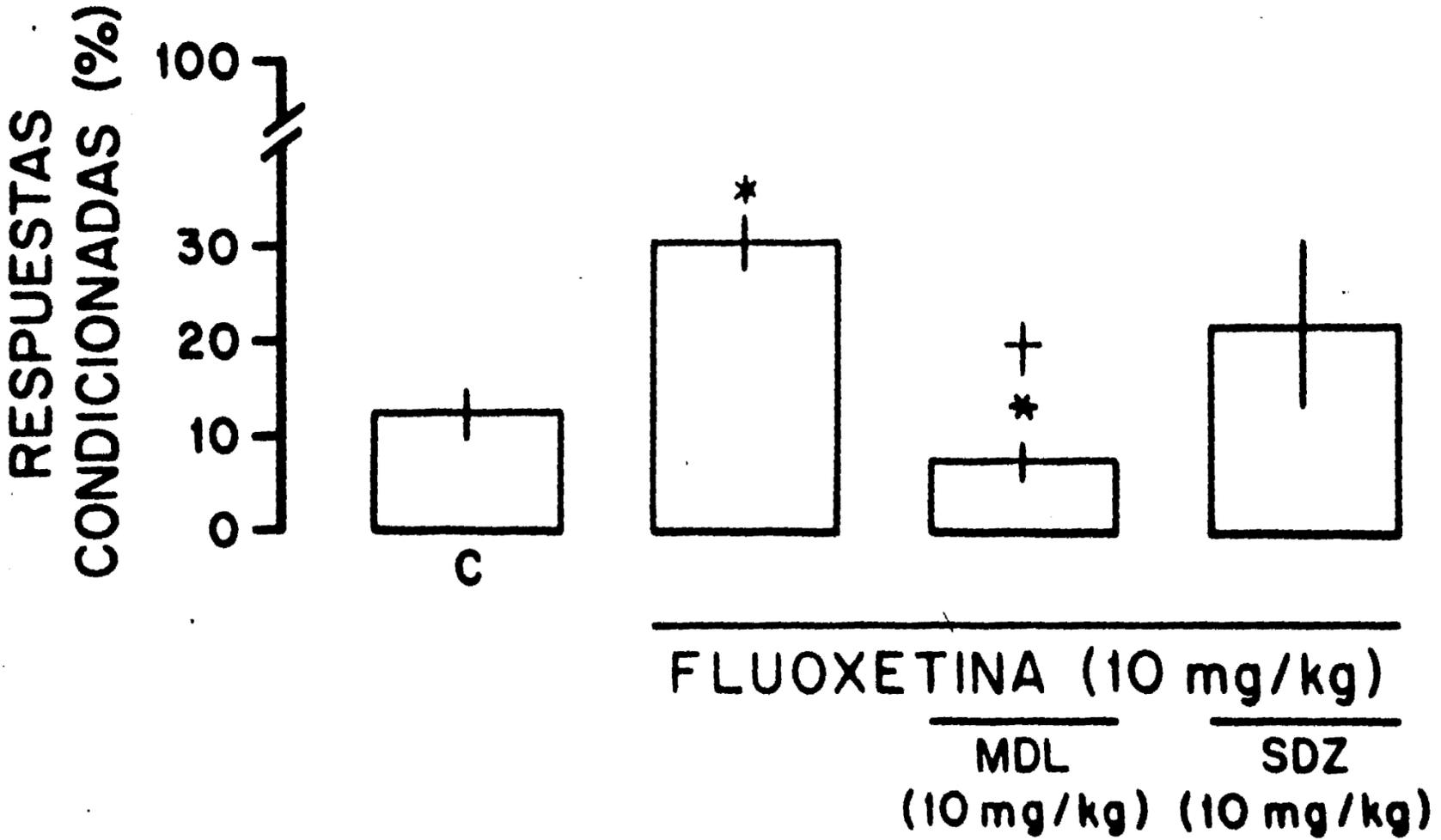


Fig. 4. Efecto del antagonista 5-HT₃ MDL-72222 y el antagonista 5-HT₂ SDZ 205-557 sobre el aumento del aprendizaje (RC) provocado por la inyección post-entrenamiento de la fluoxetina. Para otros detalles véase la fig. 1. * vehículo vs. tratados; + fluoxetina vs fluoxetina mas antagonista.

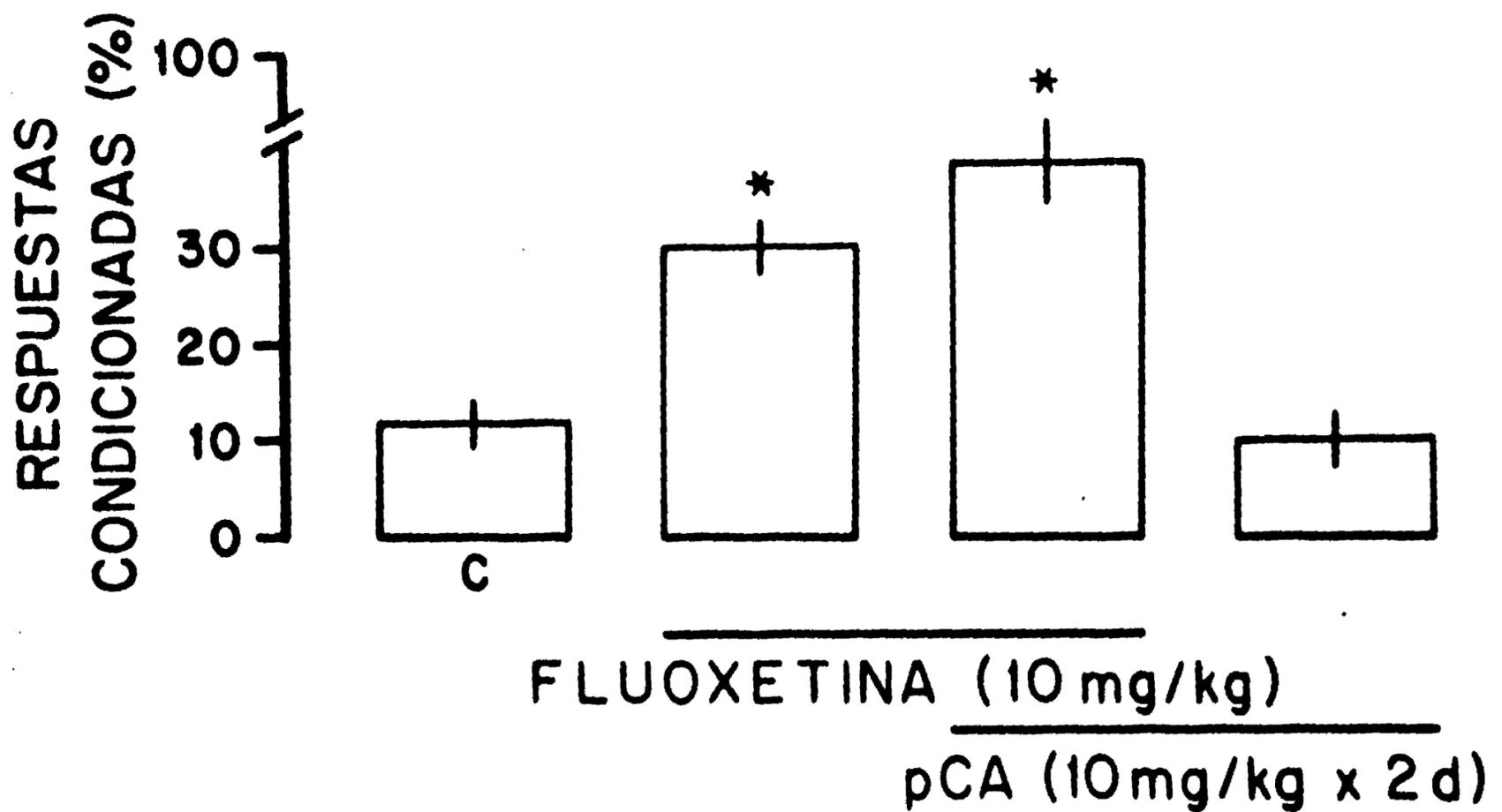


Fig. 5. Efecto de la neurotoxina PCA (10 mg/Kg durante dos días consecutivos) sobre el aumento del aprendizaje (RC) provocado por la inyección post-entrenamiento de la fluoxetina. Para otros detalles véase la fig. 1. * vehículo vs. tratados; + fluoxetina vs fluoxetina mas PCA.

TABLA 3. EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE ANTAGONISTAS SEROTONÉRGICOS, COLINÉRGICOS Y GLUTAMATERGICOS EN AUTOMOLDEAMIENTO

dosis (mg/Kg)	n	Respuesta Condicionada (%)
Control-vehículo	72	10±2
(±)-Propranolol (20)	8	13±3
(±)-Pindolol (8)	8	13±2
NAN-190 (0.5)	8	15±5
Mesulergina (0.5)	8	14±2
Ritanserin (1)	8	15±2
Ketanserin (0.01)	8	16±6
MDL-72222 (10)	8	11±2
SDZ 205-557 (10)	8	11±3
PCA (10 X 2 d)	32	9±2
Dizocilpina (0.25)	8	7±5
Escopolamina (0.17)	8	4±1 *

n designa al número de animales por grupo; * p < 0.05 en la prueba de Dunnett

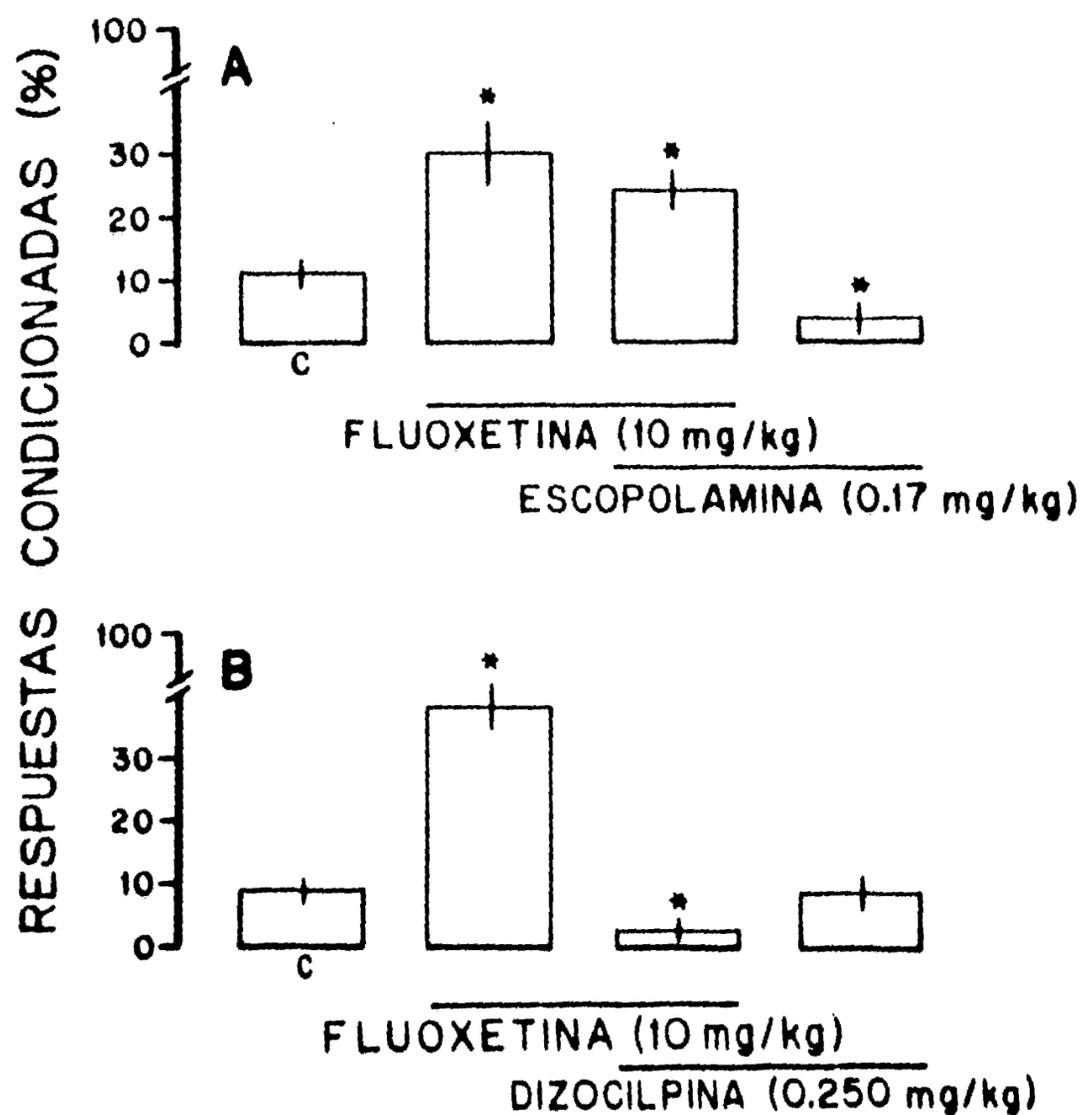


Fig. 6. Efecto del antagonista muscarínico escopolamina (A) o el antagonista glutamatérgico no competitivo dizocilpina (B) sobre el aumento del aprendizaje (RC) provocado por la inyección post-entrenamiento de la fluoxetina. Para otros detalles véase la fig. 1. * vehículo vs. tratados; + fluoxetina vs fluoxetina mas antagonista.

Efectos de la administración de agonistas 5-HT_{1A}

La administración post-entrenamiento de buspirona e ipsapirona decrementó el número de la RC (Fig. 7), en cambio se observó un aumento significativo con el indorrenato y el 8-OH-DPAT [$F(4,35) = 3.1, p < 0.5$, Fig. 8). Dados los conocidos efectos hiperfágicos del 8-OH-DPAT, estos se estudiaron con mayor detalle. Por ejemplo, la curva temporal mostró que la administración pre-entrenamiento del 8-OH-DPAT (0.062 o 0.250 mg/Kg) disminuyó el número de RC, mientras que la inyección post-

entrenamiento lo aumentó (Fig. 9). En ratas no privadas, la administración pre- o post-entrenamiento no alteró significativamente el número de la RC [$F(1,14) = 1.09, p > 0.5$, Fig. 10]. La inyección post- pero no pre-entrenamiento del 8-OH-DPAT disminuyó el número de las RCs en animales pre-alimentados durante 45 min antes de la sesión de entrenamiento (Fig. 11), no se observaron diferencias significativas entre ambos momentos de administración [$F(1,14) = 0.30, p > 0.5$]. En animales privados durante 24 hr la inyección post- pero no pre-entrenamiento del 8-OH-DPAT disminuyó el número de RC (Fig. 12). En los grupos re-entrenados y privados de comida, la inyección pre- o post-entrenamiento del 8-OH-DPAT no modificó el número de RC (Fig. 13), pero si lo aumentó la dosis de 0.250 mg/Kg en animales sin privación de comida (Fig. 14); entre estos últimos grupos, al comparar a las ratas control y las tratadas con la administración pre- o post-entrenamiento se encontró una diferencia significativa [$F(1,12) = 13.13, p < 0.01$]. La inyección de la PCPA per se no alteró el número de la RC y revirtió los efectos de la administración pre- o postentrenamiento del 8-OH-DPAT (Tabla 4).

TABLA 4. EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DEL 8-OH-DPAT EN AUTOMOLDEAMIENTO SOBRE LA RC (%) EN RATAS TRATADAS CON EL VEHÍCULO O PCPA

	8-OH-DPAT (mg/Kg)	
	Pre-entrenamiento	Post-entrenamiento
Control	10 ± 1	14 ± 3
8-OH-DPAT (0.062 mg/Kg)	2 ± 1 [▲]	33 ± 5 [▲]
PCPA (300 mg/Kg X 3 días)	8 ± 2	9 ± 3
+ 8-OH-DPAT (0.062 mg/Kg)	16 ± 4 [▲]	8 ± 2 [▲]

▲ p < 0.05 en la prueba de Dunnett

Para determinar si la modificación en el número de RC inducida con la administración pre- o post-entrenamiento del 8-OH-DPAT se podía eliminar por medio de alguna manipulación conductual previa a la administración del fármaco, se compararon grupos tratados con diversas manipulaciones conductuales y ambientales. Los resultados de estos experimentos indican que se presentaron diferencias significativas entre los grupos control y tratados [$F(2,42) = 10.5, p < 0.05$] y en la interacción entre los grupos tratados antes o después del entrenamiento [$F(2,42) = 23.8, p < 0.05$]. Cuando se comparó a los grupos con o sin intervalo entre el pre-entrenamiento al comedero y la primera sesión de entrenamiento con el automoldeamiento, se observaron diferencias significativas entre los grupos control y los tratados [$F(2,42) = 10.5, p < 0.05$] pero no hubo diferencias entre los grupos pre- vs post-entrenamiento [$F(1,42) = 2.4, p > 0.05$]. Sin embargo, se presentaron diferencias entre los grupos con o sin intervalo y tratados antes o después con 8-OH-DPAT. En los grupos tratados en la primera sesión de automoldeamiento y con entrenamiento al comedero 24 hr antes de la primera sesión de automoldeamiento, el número de las RCs no se alteró (grupo pre-entrenamiento) o aumentó (grupo post-entrenamiento); mientras que en los animales que recibieron el pre-entrenamiento al comedero y la primera sesión de automoldeamiento el mismo día, se observó que la administración del 8-OH-DPAT, antes o después del entrenamiento, produjo una disminución en el porcentaje de la RC (Tabla 5).

TABLA 5. EFECTO DEL ENTRENAMIENTO AL COMEDERO Y EL 8-OH-DPAT EN AUTOMOLDEAMIENTO SOBRE LA RC (%) EN RATAS TRATADAS ANTES Y DESPUÉS DE LA PRIMERA SESIÓN DE ENTRENAMIENTO

	8-OH-DPAT (mg/Kg)			
	Pre-entrenamiento		Post-entrenamiento	
	Con	Sin	Con	Sin [§]
Control	2 ± 1	1 ± 1	11 ± 1	0
0.062 mg/Kg	13 ± 2 [▲]	1 ± 1	34 ± 5 [▲]	0
0.250 mg/Kg	16 ± 3 [▲]	1 ± 1	33 ± 6 [▲]	1 ± 1

▲ p < 0.05 en la prueba de Dunnett. § Con o sin intervalo.

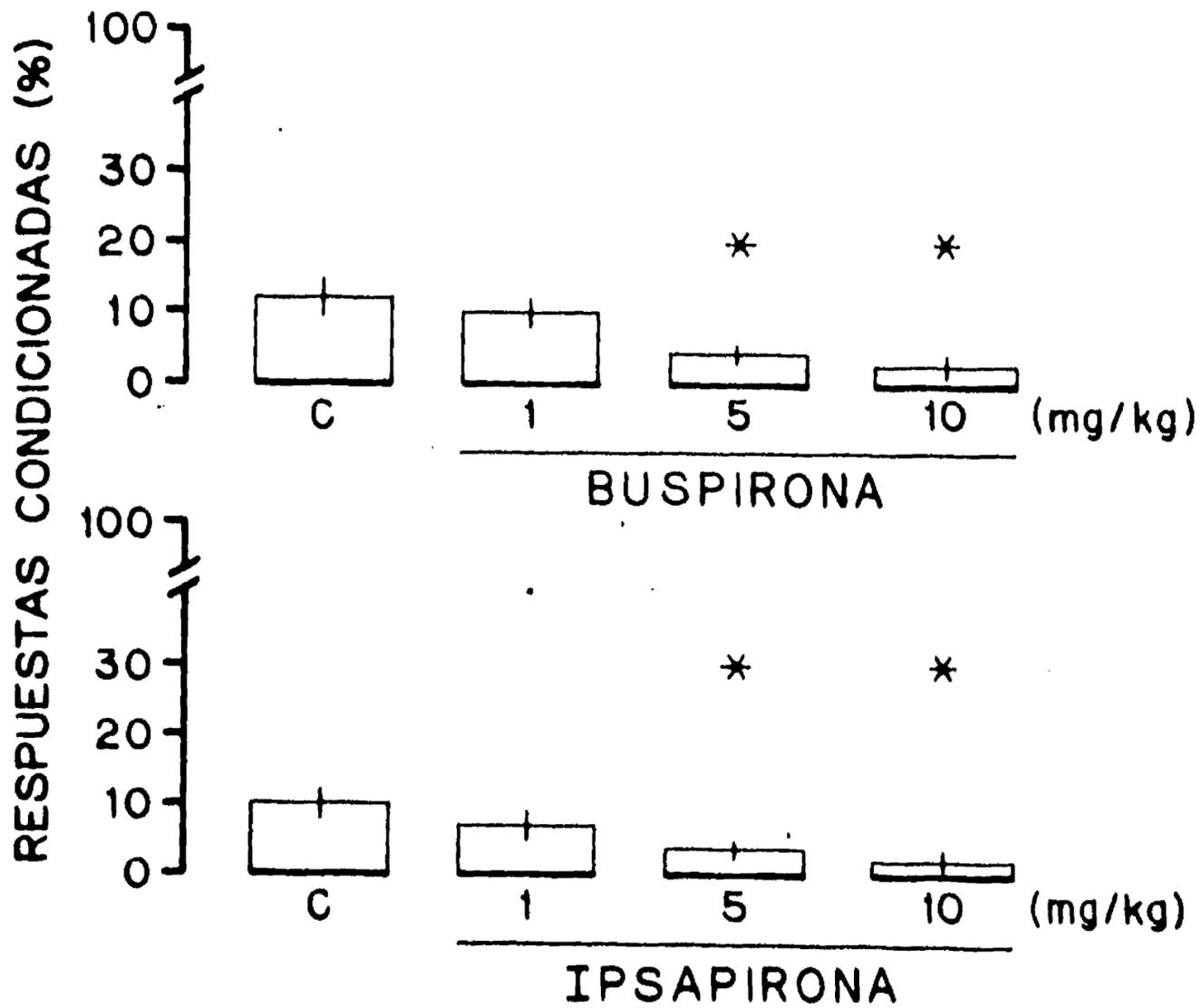


Fig. 7. Efecto de la administración postentrenamiento de los agonistas 5-HT_{1A} buspirona e ipsapirona sobre el aprendizaje (RC). Para otros detalles véase la fig. 1. * vehículo vs. tratados

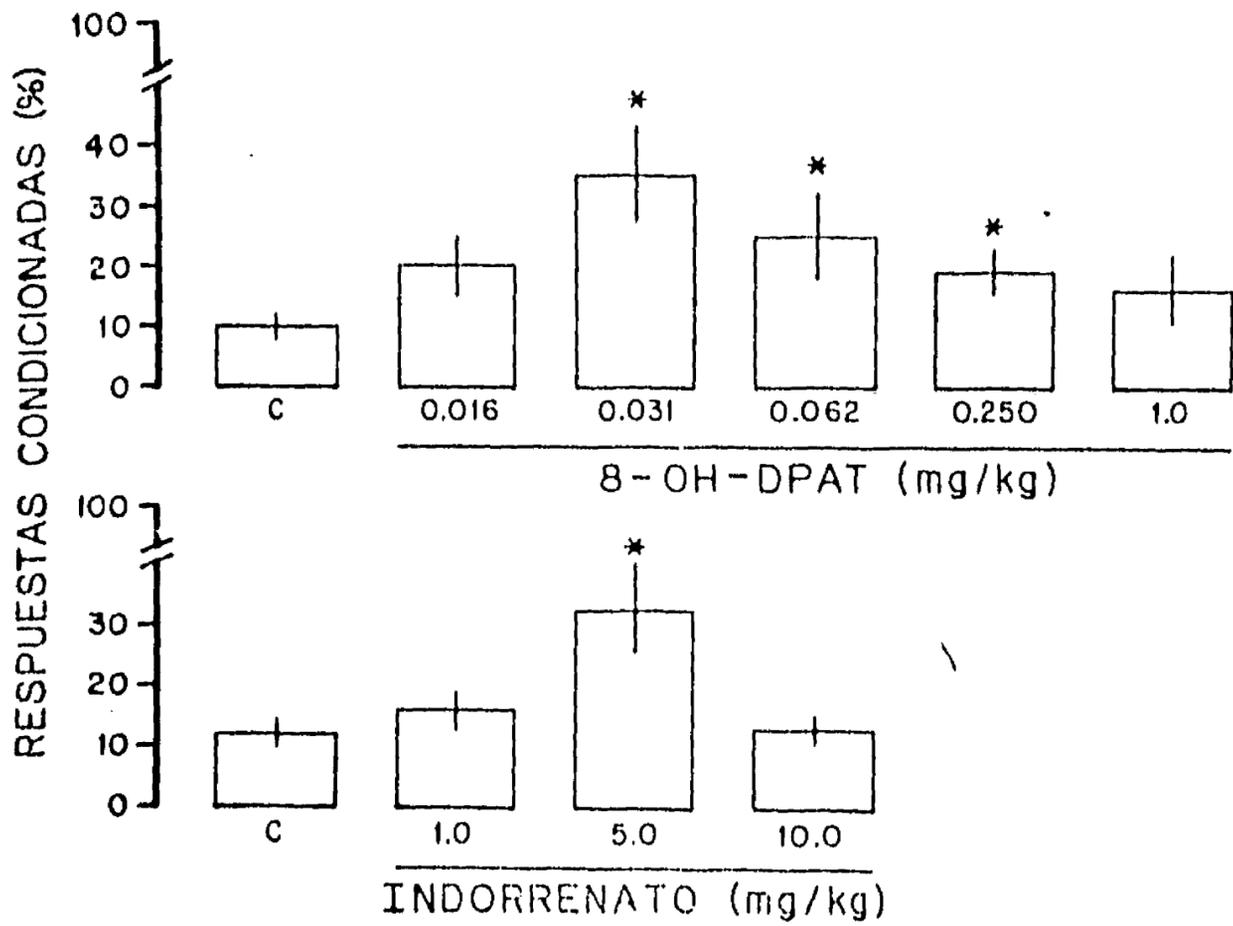


Fig. 8. Efectos de la inyección postentrenamiento de los agonistas 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT e indorrenato en automoldeamiento. * vehículo vs. tratados, otros detalles ver fig. 1.

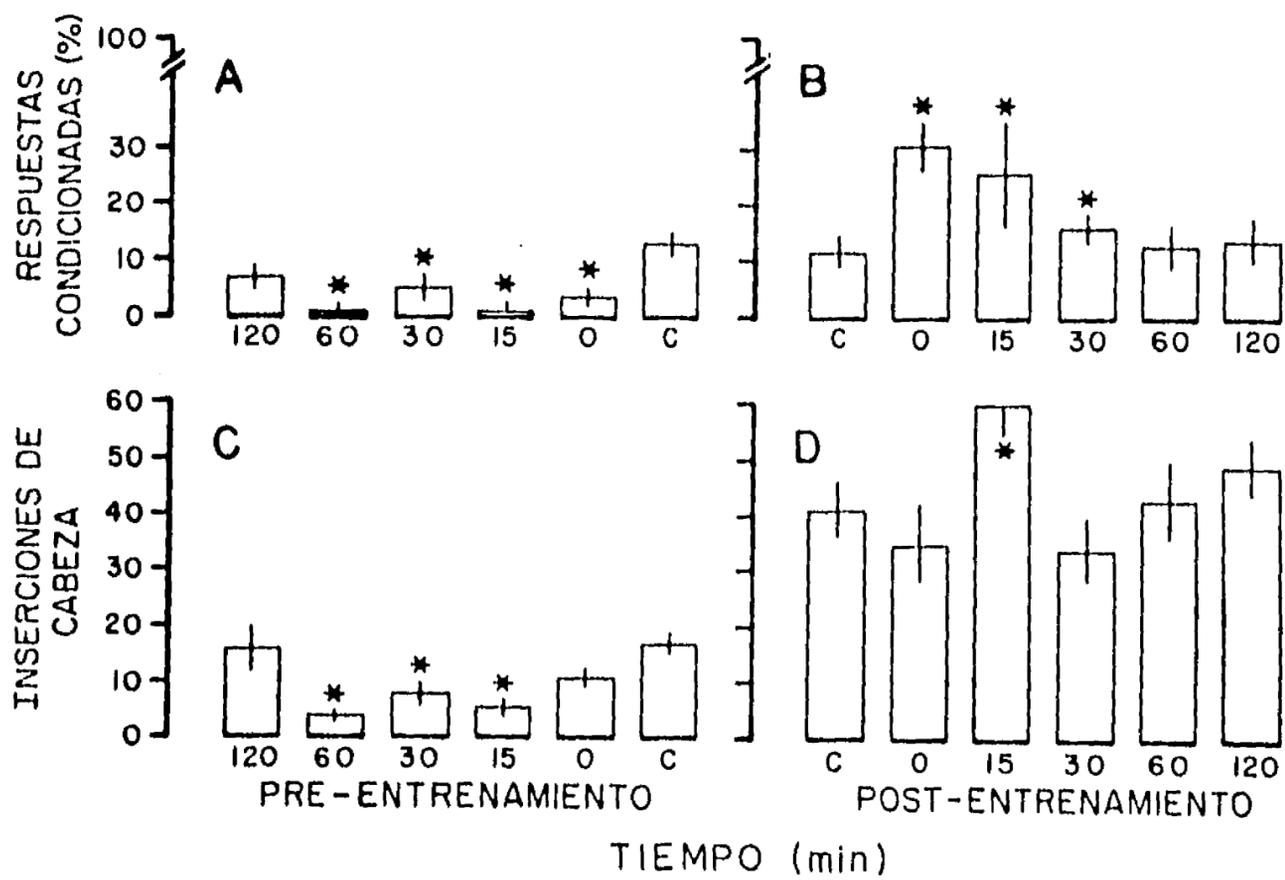


Fig. 9. Curva temporal del 8-OH-DPAT (0.062 mg/Kg). Se muestra el porcentaje de la RC y el número de inserciones de la cabeza. * vehículo vs. tratados, otros detalles ver fig. 1.

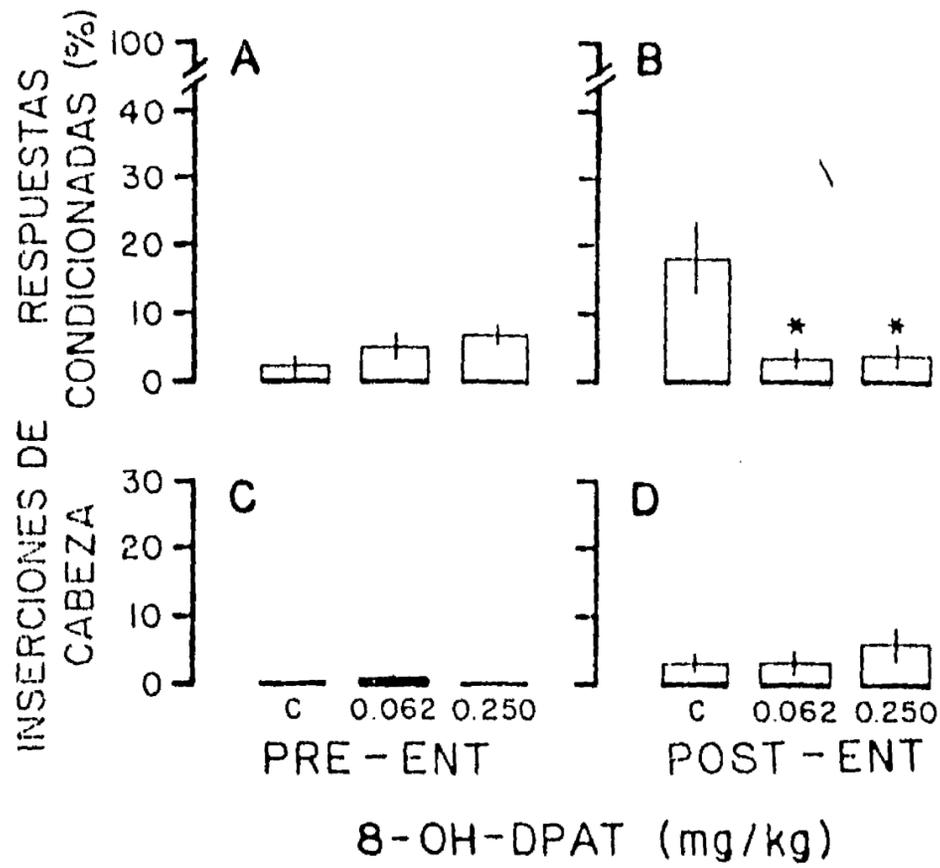


Fig. 10. Efectos del 8-OH-DPAT en ratas privadas de comida por 24 horas. Se muestran las RCs y las inserciones de la cabeza al comedero. Otros detalles ver fig. 1. * vehículo vs. tratados.

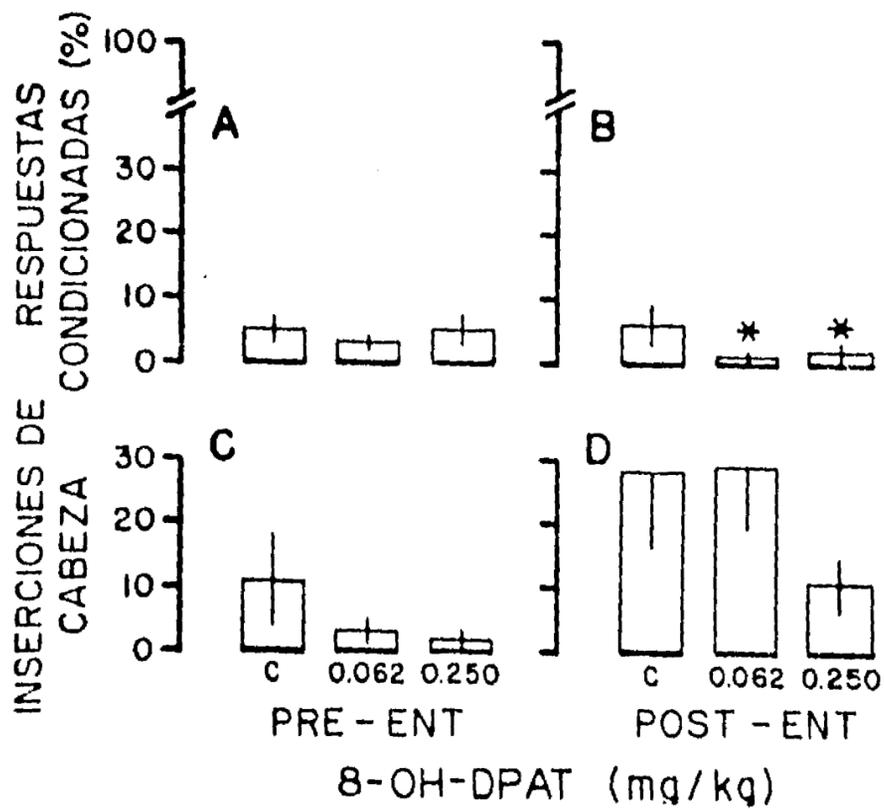


Fig. 11. Efectos del 8-OH-DPAT en animales simprivados. Los animales fueron privados al 85% de su peso *ad libitum* y antes de la sesión de automoldeamiento tuvieron acceso al alimento durante 45 min. Se muestran las RCs y las inserciones de la cabeza al comedero. Otros detalles ver fig. 1. * vehículo vs. tratados.

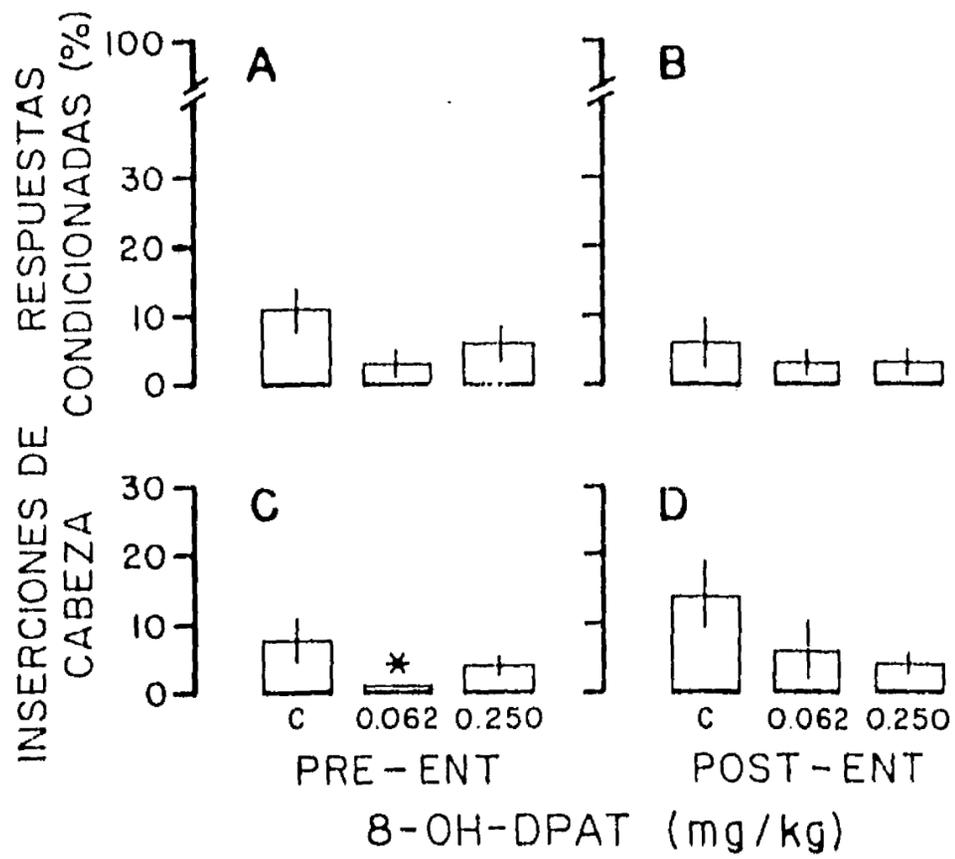


Fig. 12. Efectos del 8-OH-DPAT en animales sin privación de comida. Se muestran las RCs y las inserciones de la cabeza al comedero. * vehículo vs. tratados.

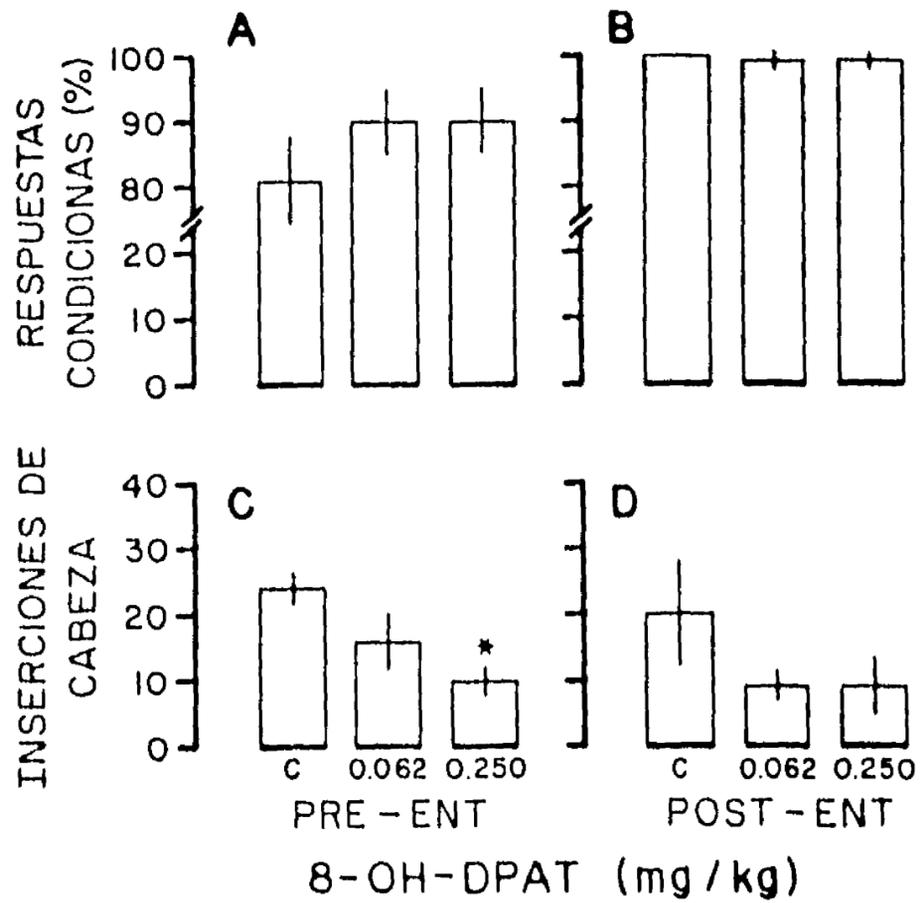


Fig. 13. Efectos del 8-OH-DPAT en ratas re-entrenadas y privados de alimento al 85% de su peso. Se muestran las RCs y las inserciones de la cabeza al comedero. * vehículo vs. tratados

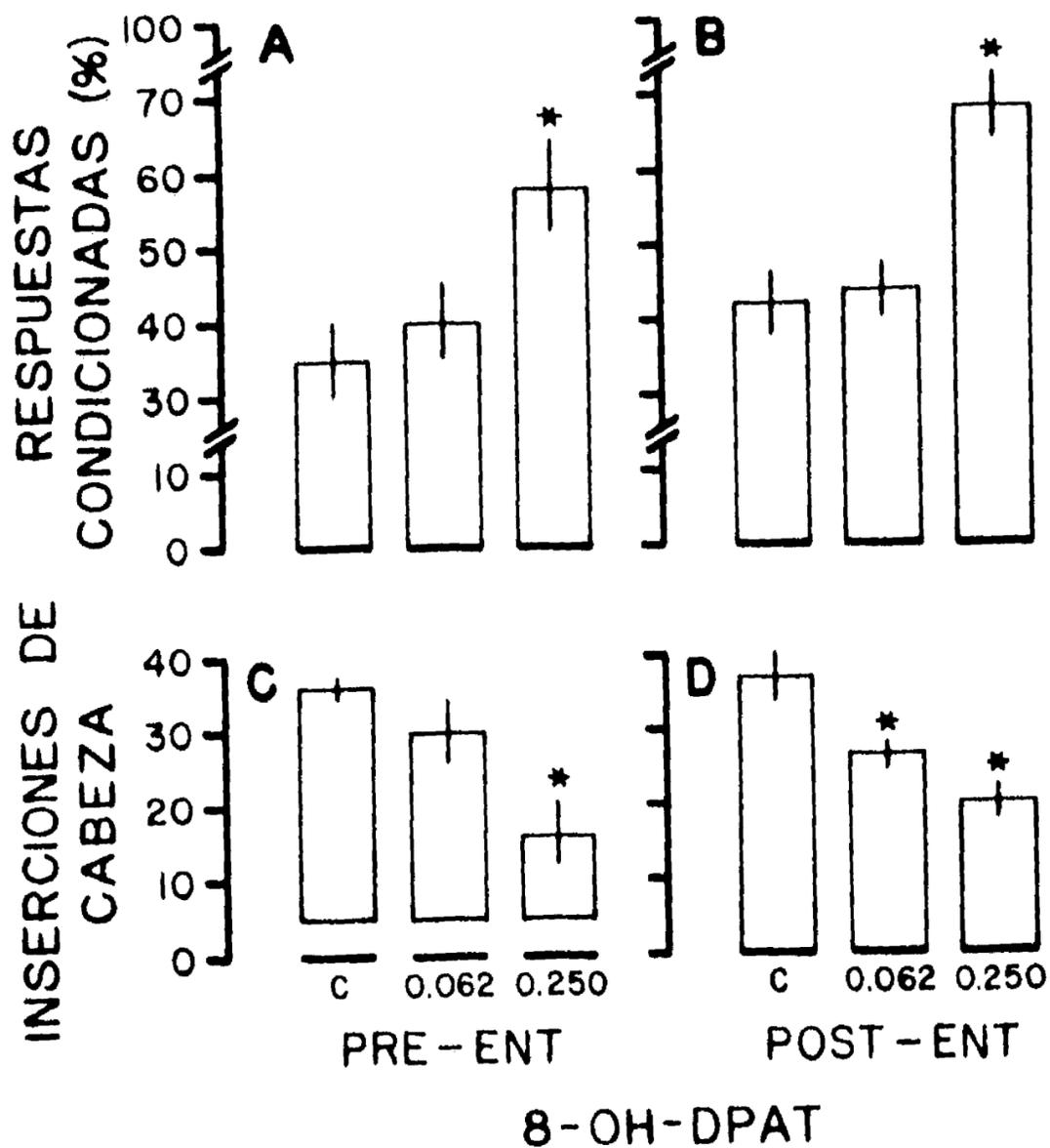


Fig. 14. Efectos del 8-OH-DPAT sobre el re-entrenamiento en animales sin privación de alimento. Se inyectó el agonista 5-HT_{1A} pre- o post-entrenamiento en el re-entrenamiento en la prueba de automoldeamiento. Se muestra el porcentaje de las RCs y el número de inserciones de la cabeza al comedero. Para otros detalles véase la fig. 1. * vehículo vs. tratados.

Efectos de la administración de antagonistas 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT₃ sobre los efectos del 8-OH-DPAT o el indorrenato

Los antagonistas 5-HT_{1A} WAY100135, WAY100635 o S-UH-301 per se no modificaron el número de RC (Fig. 15); sin embargo, inhibieron los efectos del 8-OH-DPAT y el indorrenato (Fig. 16A). Un aspecto interesante es que la actividad de dichos

agonistas también la bloquearon la ketanserina, ondansetron y PCA (Figs. 16A y 16B).

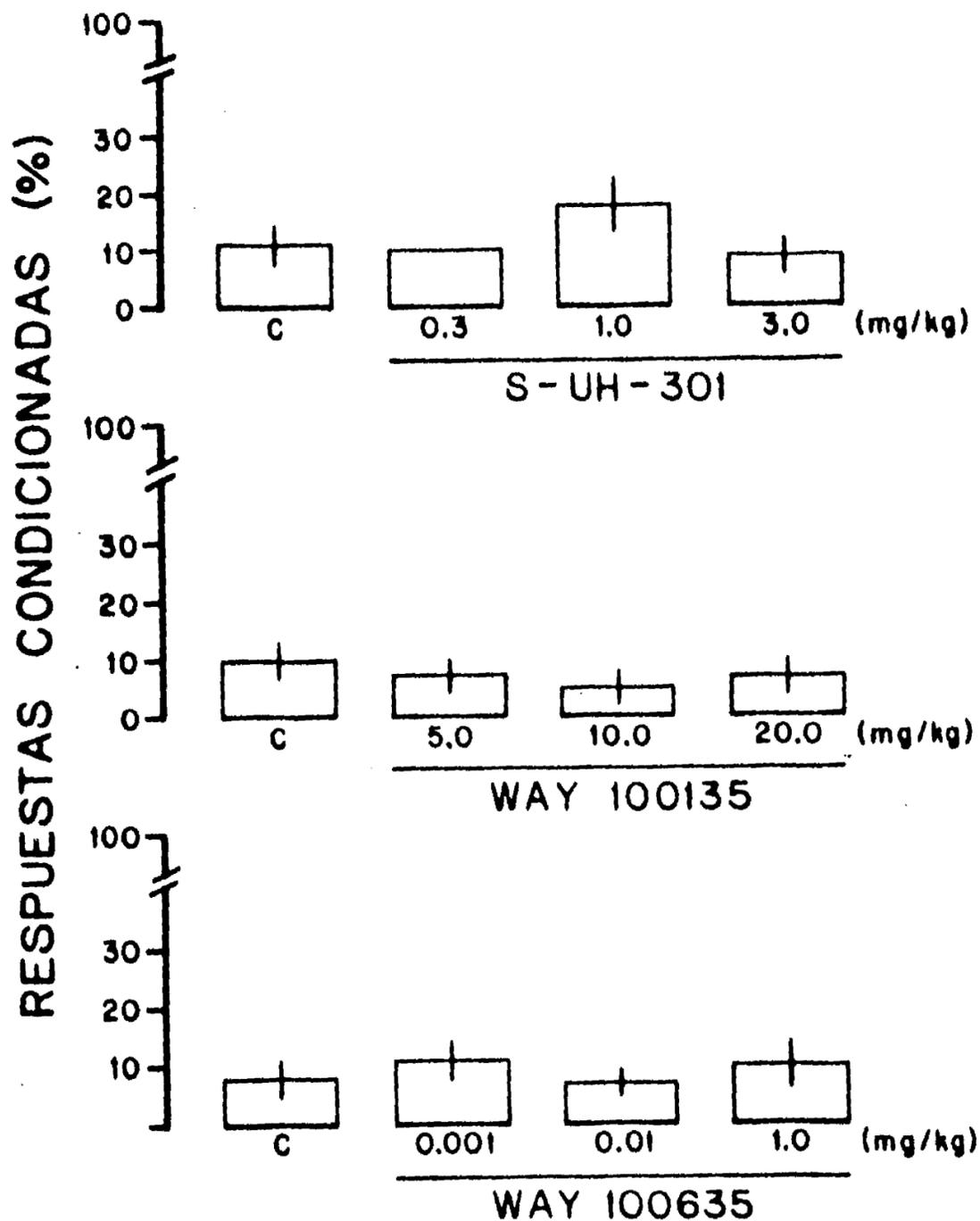


Fig. 15. Efectos de la administración postentrenamiento de los antagonistas 5-HT_{1A} S-UH-301, WAY 100135 (WAY135) o WAY 100635 (WAY635) en automoldeamiento. Se utilizaron animales privados de alimento al 85% de su peso y se les el antagonista respectivo inmediatamente después de la primera sesión de entrenamiento. Al día siguiente se realizó la prueba. Para otros detalles véase la fig. 1. * vehículo vs. tratados.

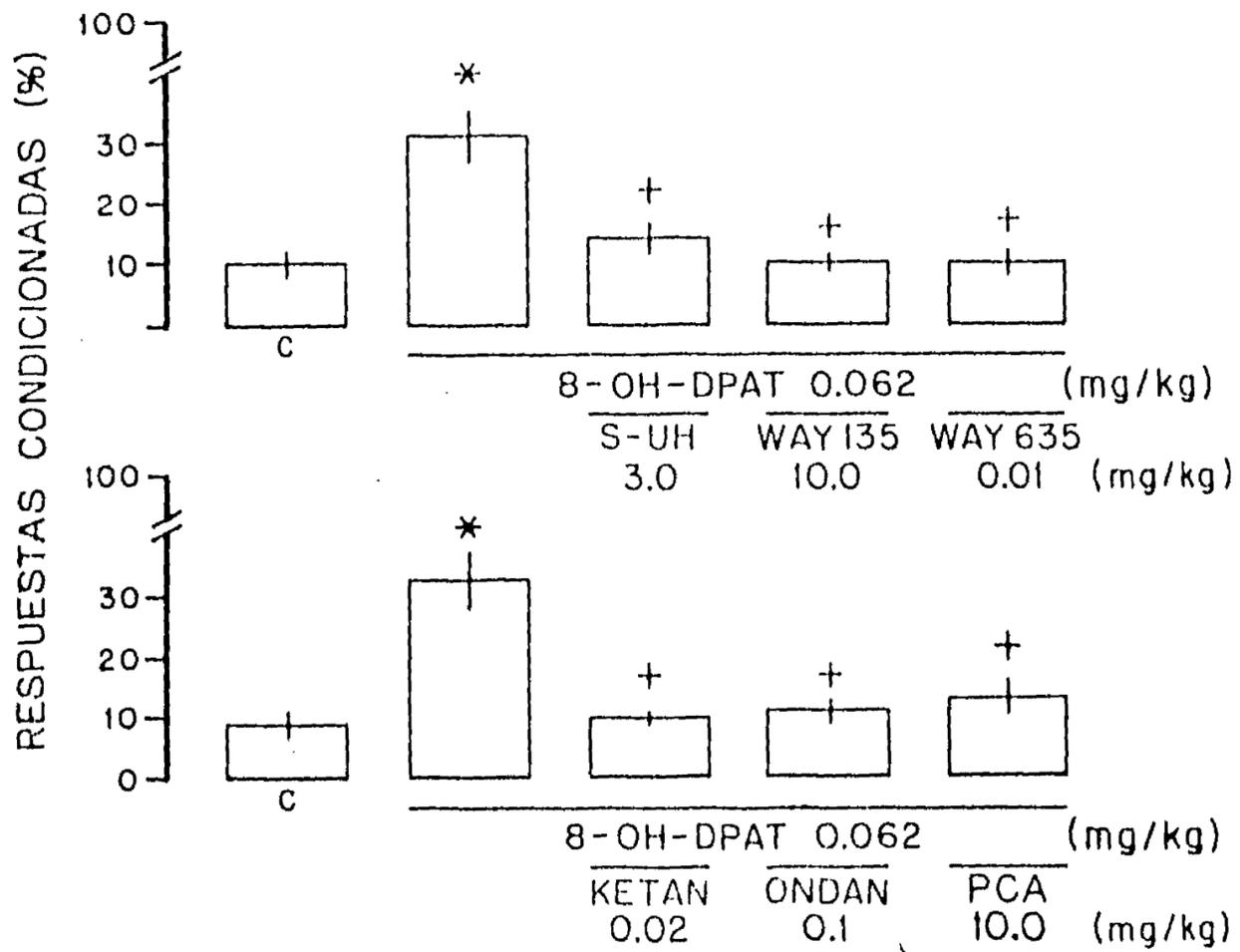


Fig. 16A. Efectos de la inyección post-entrenamiento del 8-OH-DPAT y antagonistas. * salina vs. 8-OH-DPAT vs + 8-OH-DPAT mas antagonista.

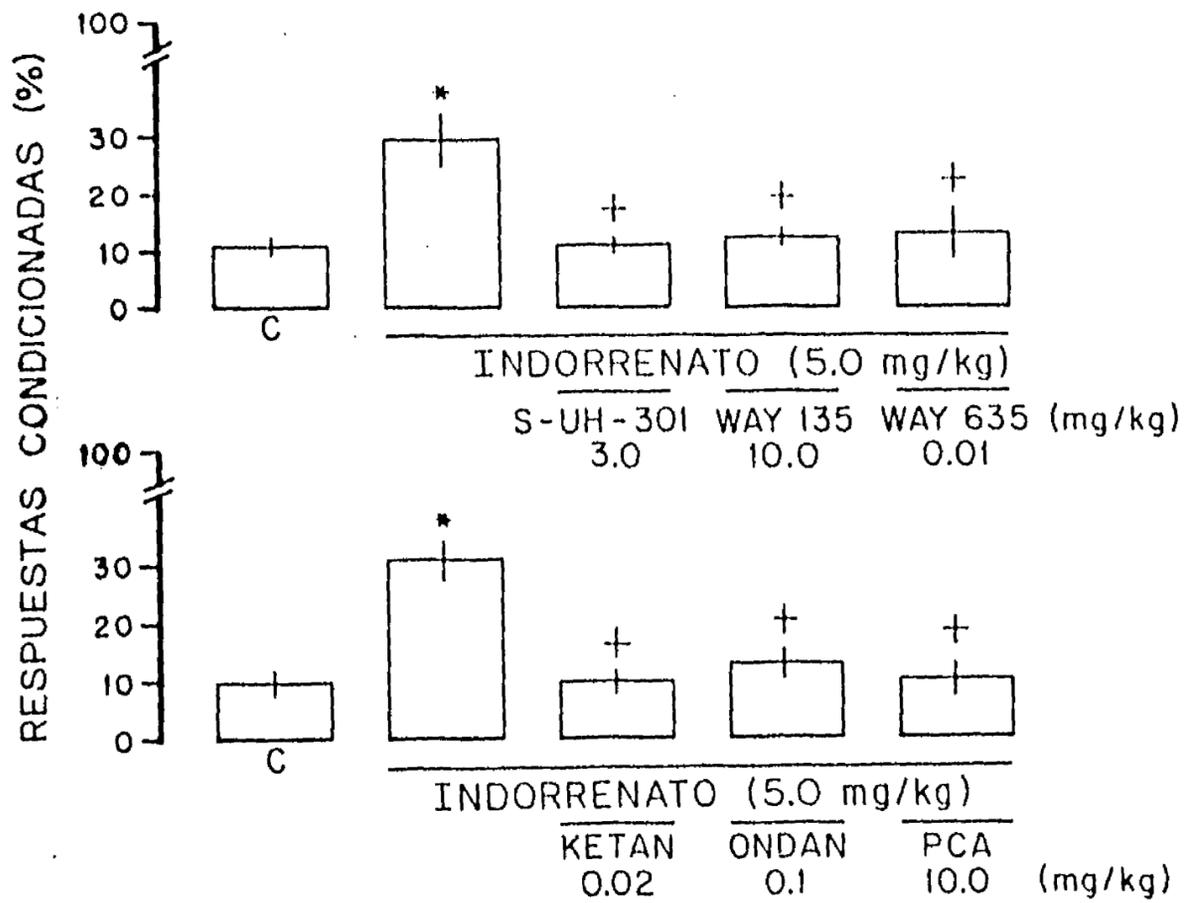


Fig. 16B. Efectos de la inyección post-entrenamiento del indorrenato y antagonistas. * salina vs. indorrenato vs + indorrenato mas antagonista.

Efectos de la administración de agonistas 5-HT_{1B}

La administración *per se* de TFMPP o mCPP disminuyó significativamente el número de RC [F(1,31) = 7.5, p < 0.05] y [F(1,31) = 9.3, p < 0.05], respectivamente (Fig. 17); las dosis de 5 y 10 mg/Kg de ambos fármacos alcanzaron efectos significativos. Los experimentos de interacción revelaron que el decremento en las RCs provocado por el TFMPP fue completamente revertido por (±)-pindolol, ketanserina, ritanserina y la neurotoxina PCA (Figs. 18-20); tal decremento no fue modificado por la administración de NAN-190, mesulergina o MDL-72222 (Figs. 18 y 19). En cuanto al decremento inducido por el mCPP, dicho efecto fue contrarrestado por (±)-propranolol, ketanserina, ritanserina y MDL-72222 (Figs. 18 y 19); pero no por NAN-190, mesulergina o PCA (Figs. 18-20).

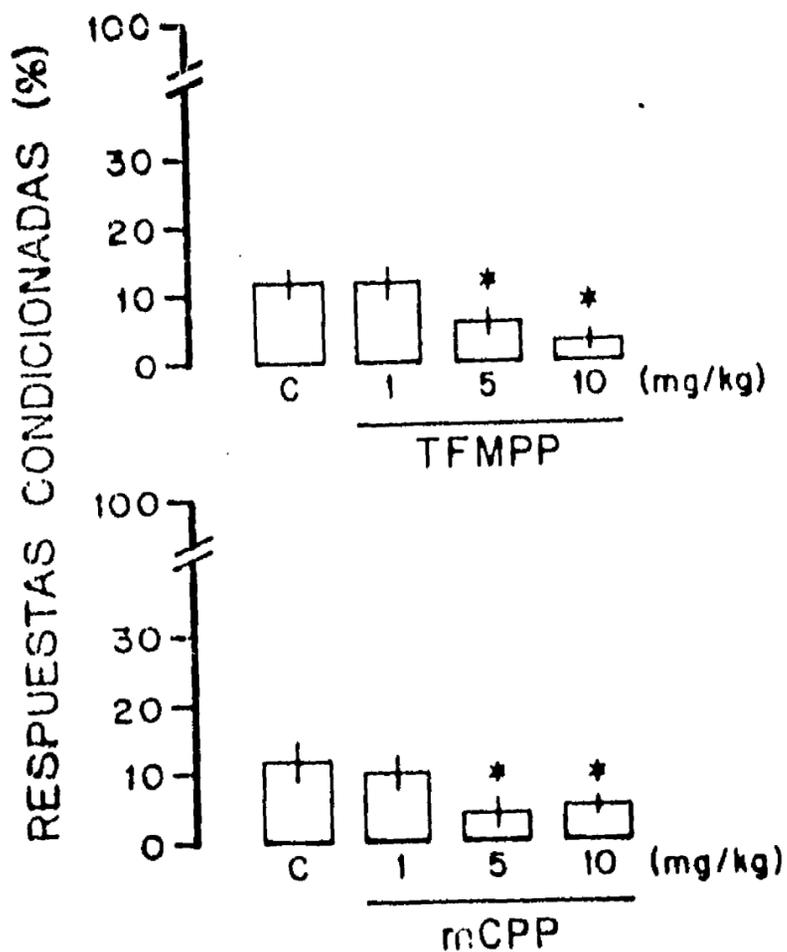


Fig. 17. Efectos de la administración post-entrenamiento de los agonistas TFMPP y mCPP. Otros detalles ver fig. 1. * vehículo vs. tratados.

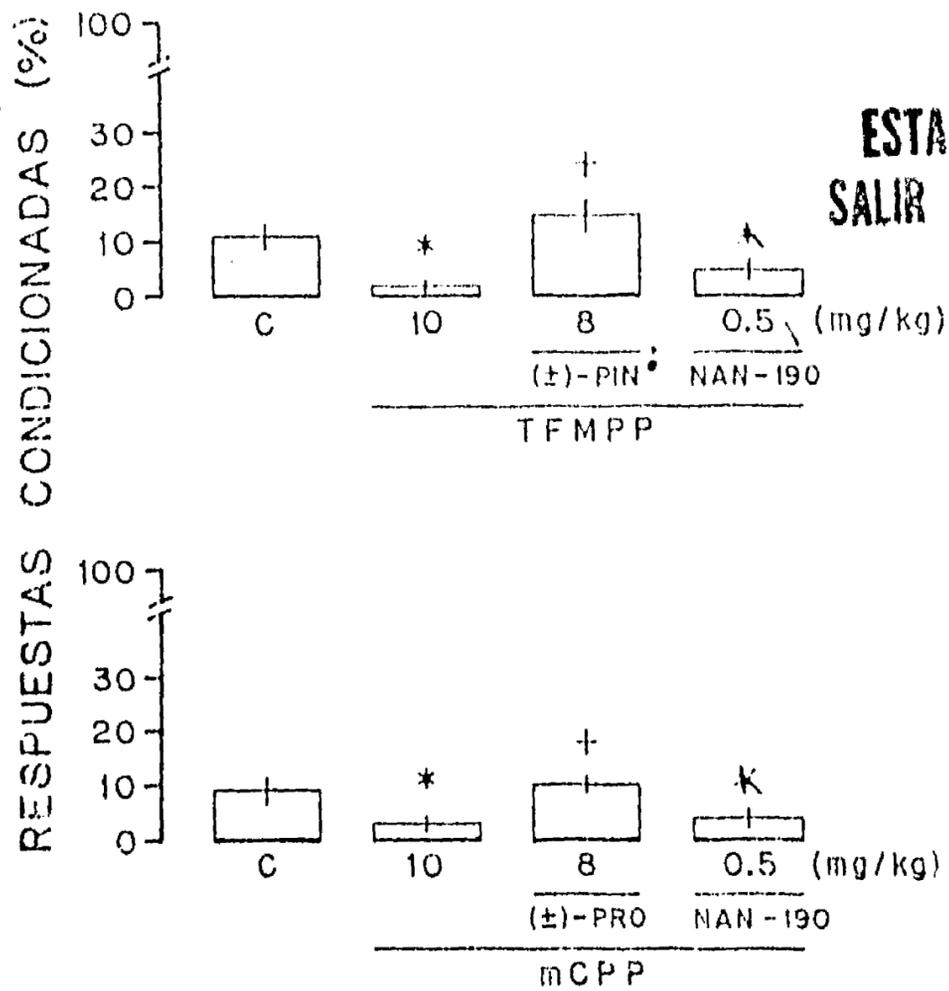


Fig. 18. Efectos de 5-HT_{1A/1B} (±)-pindolol, (±)-propranolol y NAN-190 sobre la disminución la RC provocado por TFMPP o mCPP. Otros detalles ver fig. 1. * vehículo vs tratados con fármaco o + vs fármacos.

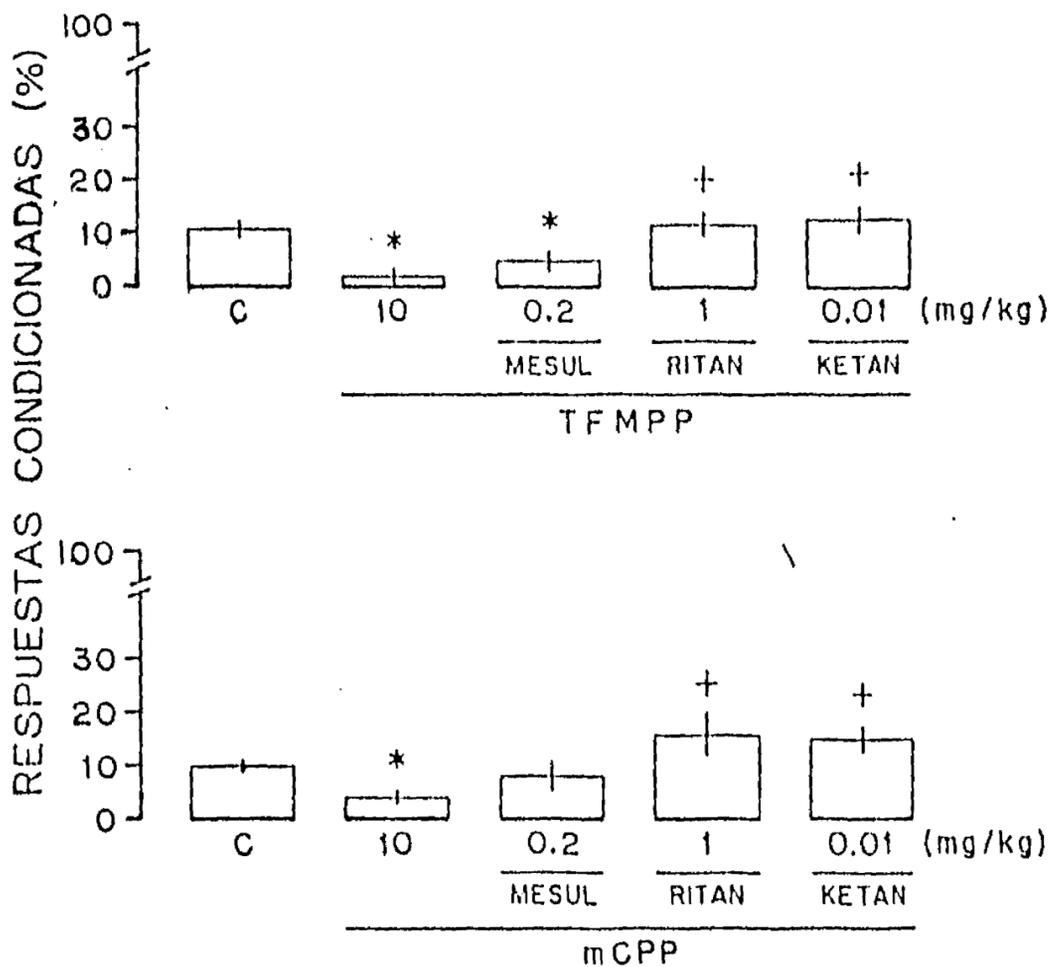


Fig. 19. Efectos de ketanserina, ritanserina y mesulergina sobre la disminución provocado por TFMPP o mCPP. Otros detalles ver fig. 1. * vehículo vs * vehículo vs tratados con fármaco o + vs fármacos..

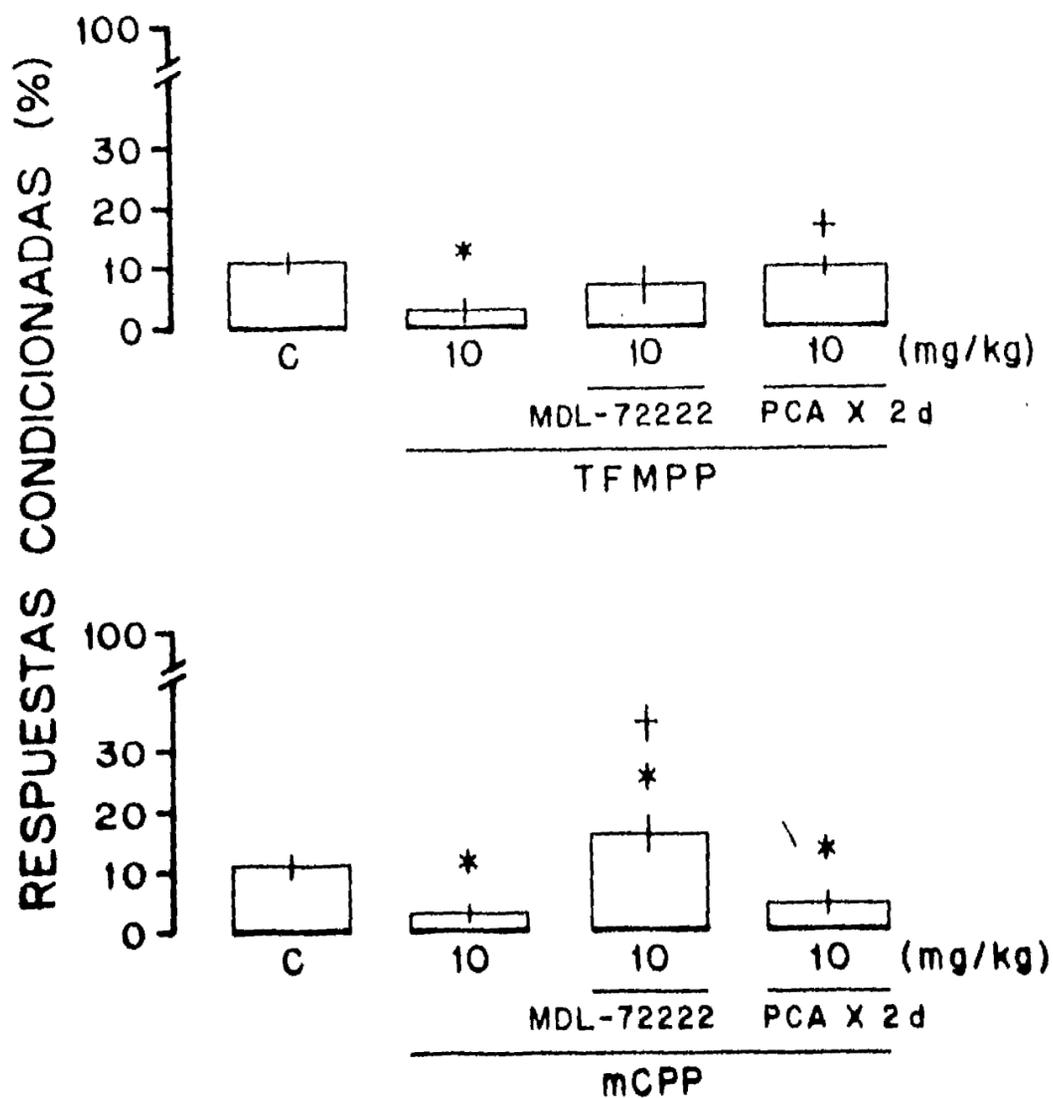


Fig. 20. Efectos de MDL-72222 y la neurotoxina PCA (10 mg/Kg durante dos días consecutivos) sobre la disminución del aprendizaje (RC) provocado por TFMPP o mCPP. Otros detalles ver fig. 1. * vehículo vs TFMPP o mCPP vs + TFMPP o mCPP mas antagonista.

Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT_{2A/2C} o 5-HT_{2B/2C}

La administración del DOI incrementó significativamente [$F(1,31) = 12.7, p < 0.05$] el número de RCs (Fig. 22), observándose el máximo incremento con la dosis de 0.1 mg/Kg ($43 \pm 10\%$). También ketanserina y ritanserina aumentaron las RC (Fig. 22); en cambio, la mesulergina la disminuyó (Fig. 21). Los experimentos de interacción muestran que el efecto del DOI fue revertido por la ritanserina, en parte por la mesulergina y potenciado por la ketanserina (Fig. 22). La PCA bloqueó significativamente el incremento de la RC inducido por el DOI (Fig. 21). Por otro lado, la inyección del 1-naftil piperazina (1-NP) decrementó significativamente [$F(1,31) =$

21.8, $p < 0.05$] el número de RCs (Fig. 22), obteniéndose la máxima disminución con la dosis de 1.0 mg/Kg ($2 \pm 1\%$). Los experimentos de interacción muestran que el efecto del 1-NP fue revertido por la ketanserina, en parte por la ritanserina, y no por la mesulergina (Fig. 21). La PCA efecto inducido por el 1-NP (Fig. 22).

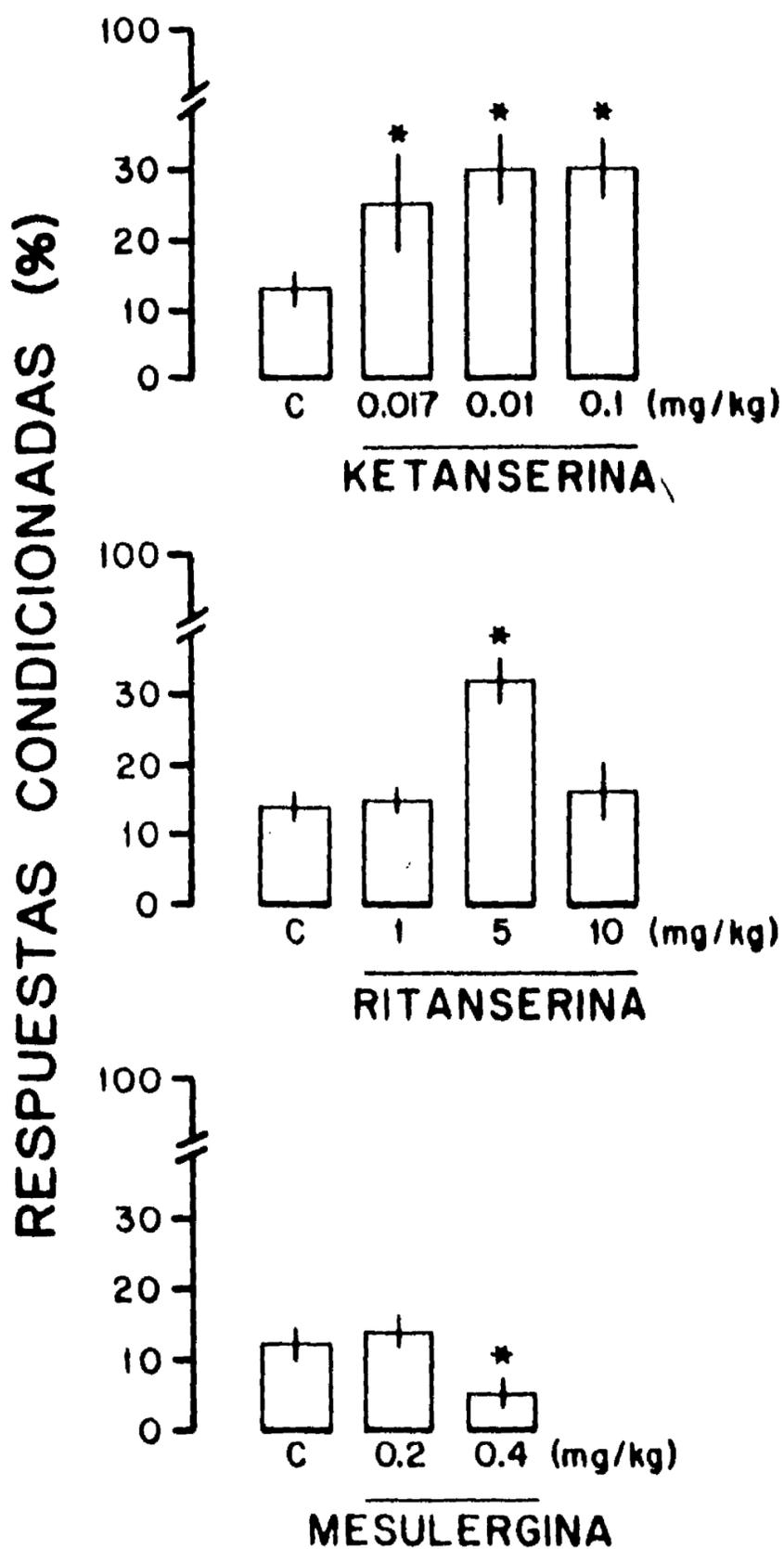


Fig. 21. Efectos de la administración post-entrenamiento de ketanserina, ritanserina y mesulergina sobre las RC. * vehículo vs. tratados. Otros detalles ver fig. 1.

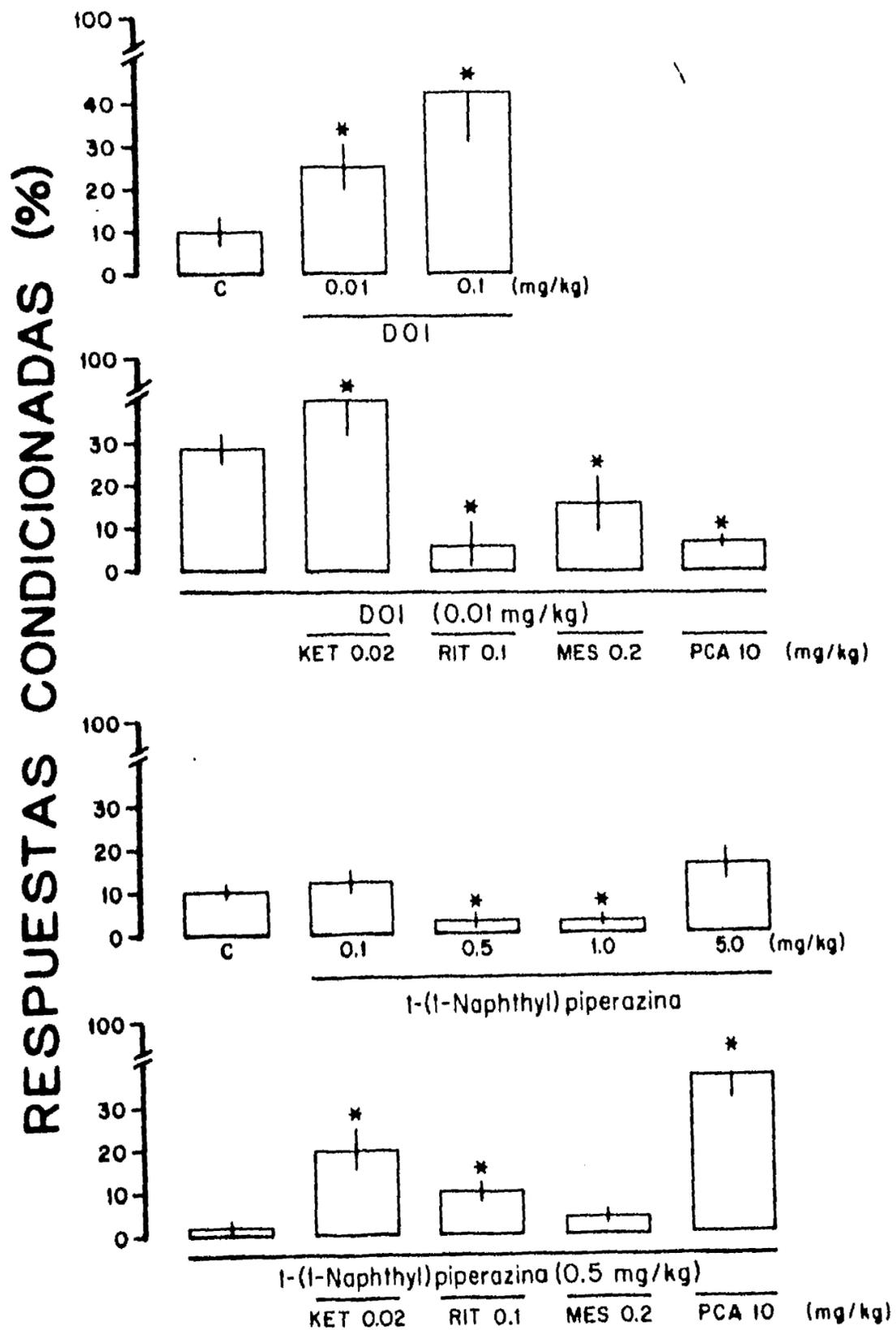


Fig. 22. Efectos de la administración post-entrenamiento del agonista 5-HT_{2A} DOI y el agonista 5-HT_{2B/2C} 1-NP y los antagonistas ketanserina (5-HT_{2A}), ritanserina (5-HT_{2C/2A}) y la neurotoxina PCA. Los animales fueron tratados inmediatamente después de la primera sesión de entrenamiento con los antagonistas y 10 minutos más tarde con el agonista. * en la prueba t de Dunnett < 0.05 vehículo vs. tratados.

Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT₃

El número de RC del grupo vehículo fue de 10 ± 2% y del tratado con 2-Me-5-HT fue

de $9 \pm 2\%$ (Fig. 23). En cambio, la administración de mCPBG decrementó significativamente [$F(2,23) = 5.1, p < 0.05$] el número de las RCs (Fig. 24). En el caso de los antagonistas 5-HT_3 , se observó que MDL 72222 no modificó la RC (Fig. 23). Por otra parte, ondansetron (Fig. 24) o tropisetron (Fig. 24) aumentaron significativamente las RCs [$F(3,31) = 4.2, p < 0.05$] y [$F(4,39) = 3.6, p < 0.05$], respectivamente. Los experimentos de interacción revelaron que el decremento en la RC provocado por el mCPBG, fue bloqueado por ondansetron o tropisetron (Fig. 25). La administración de la PCA *per se* no modificó la RC pero eliminó el efecto del mCPBG, ondansetron o tropisetron (Fig. 25).

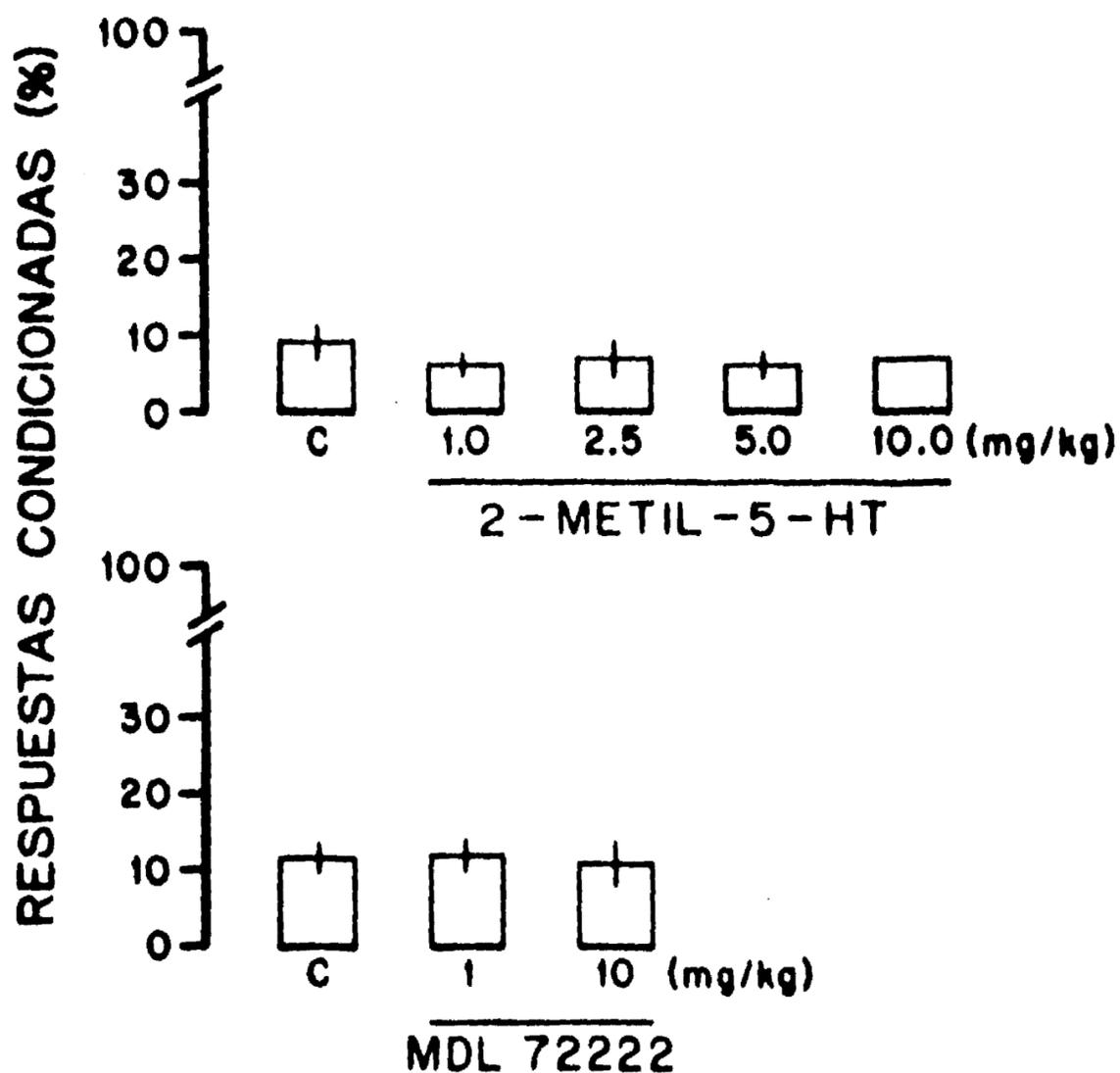


Fig. 23. Efectos de la inyección post-entrenamiento de 2-metil-5-HT (agonista 5-HT_3) y MDL-72222 (antagonista 5-HT_3). * en la prueba t de Dunnett < 0.05 vehículo vs. tratados.

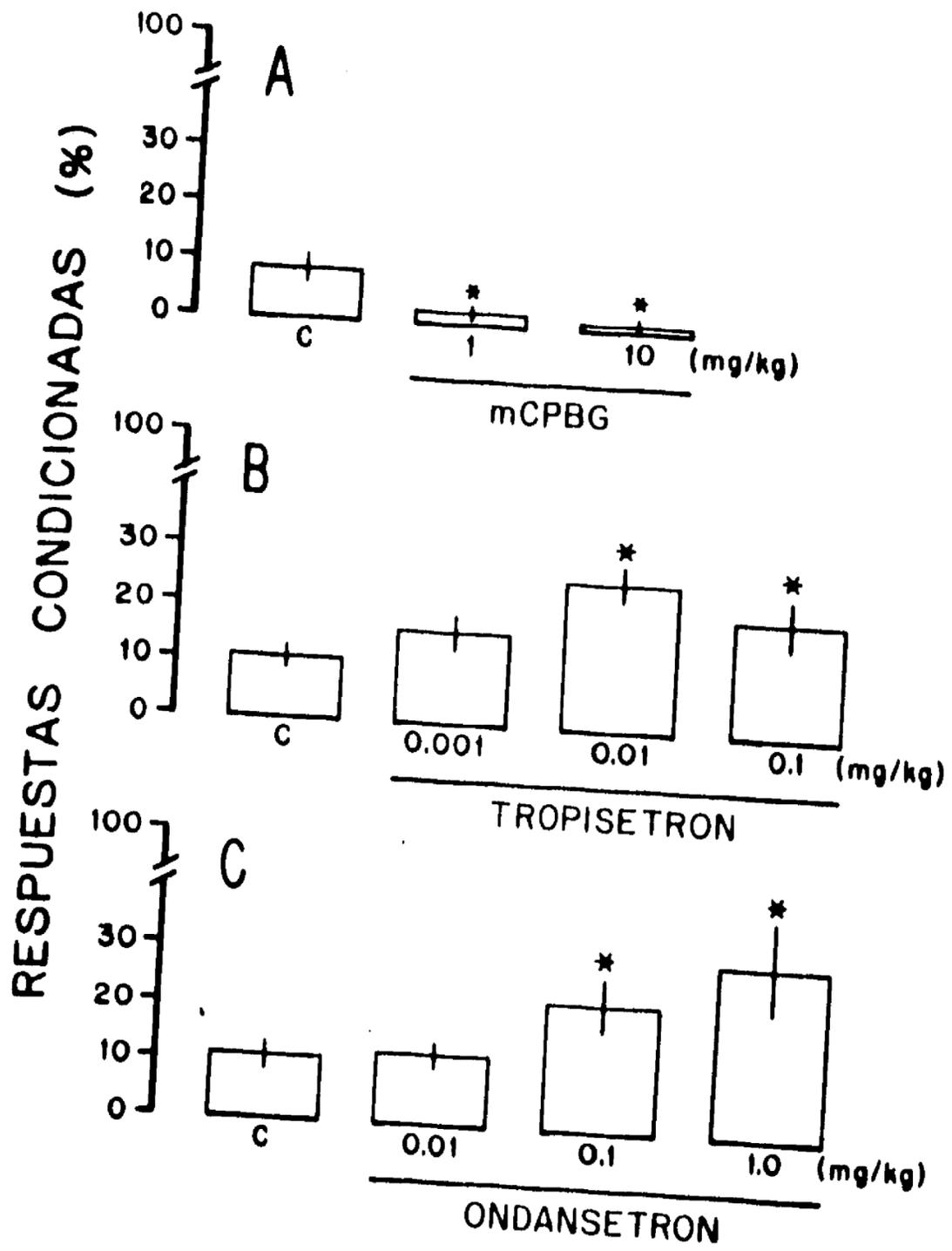


Fig. 24. Efectos de la administración post-entrenamiento (ip) del agonista 5-HT₃ mCPBG y los antagonistas 5-HT₃ tropisetron y ondansetron. * en la prueba t de Dunnett < 0.05 vehículo vs. tratados.

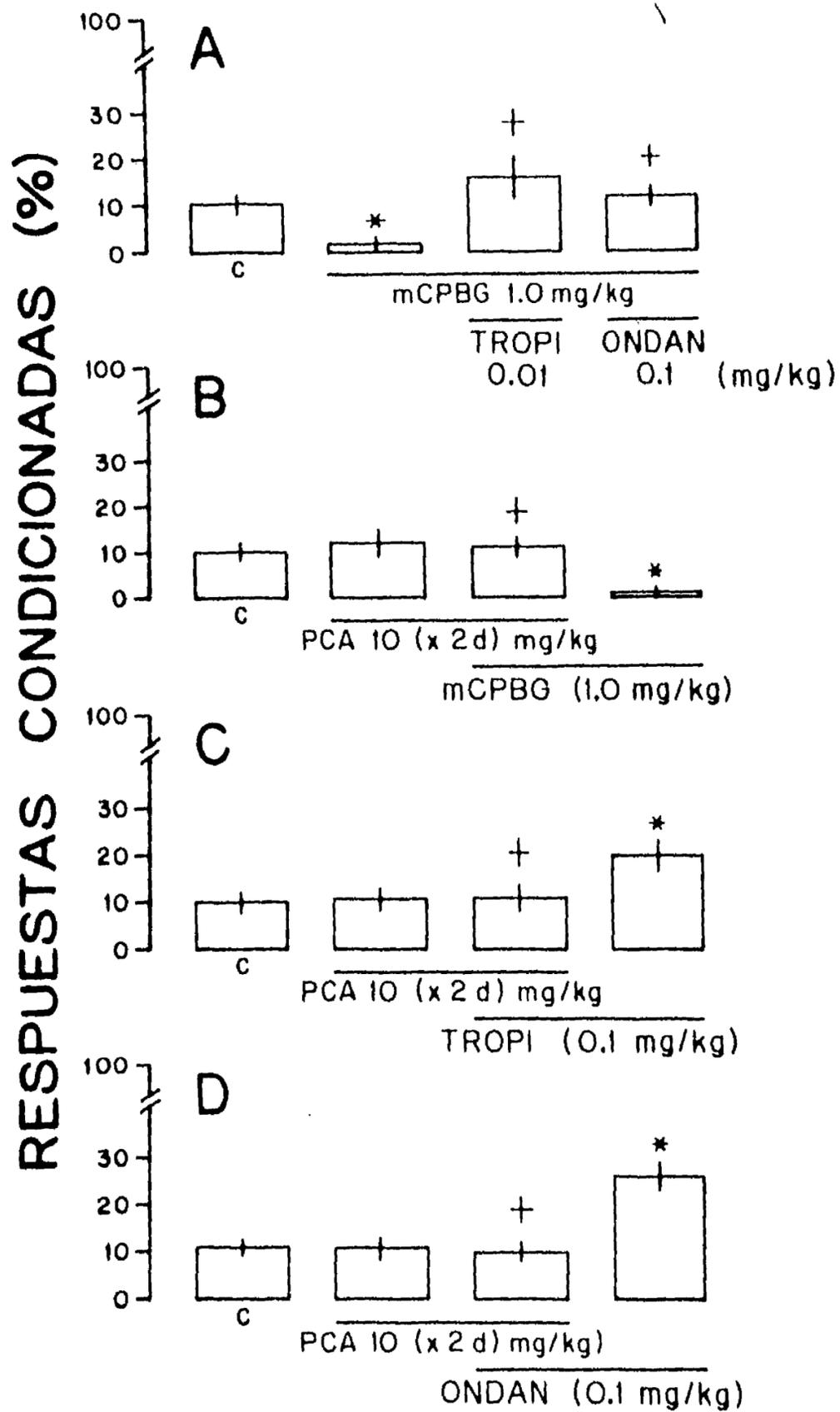


Fig. 25. Efectos de la administración post-entrenamiento de mCPBG y tropisetron o ondansetron (3). También se muestran los efectos del pretratamiento con la PCA y mCPBG (3), tropisetron (3) u ondansetron (3). * vehículo vs tratados vs + PCA mas mCPBG, tropisetron u ondansetron.

Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT₄

Los resultados muestran que los grupos control presentaron $10 \pm 1\%$ de la RC, mientras que la inyección antes de entrenamiento de BIMU1 (Fig. 26) o BIMU8 (Fig. 26) la incrementó; en cambio, la administración post-entrenamiento de BIMU1 o BIMU8 decrementó la RC (Fig. 26). Por otro lado, la administración post-entrenamiento de SDZ 205-557 o GR125487D *per se* no alteró el número de RC (Fig. 28). En los experimentos de interacción revelaron que el decremento en la RC provocado por el BIMU1 o BIMU8 fue bloqueado por el SDZ 205-557 y GR125487D pero no por la PCA (Fig. 30).

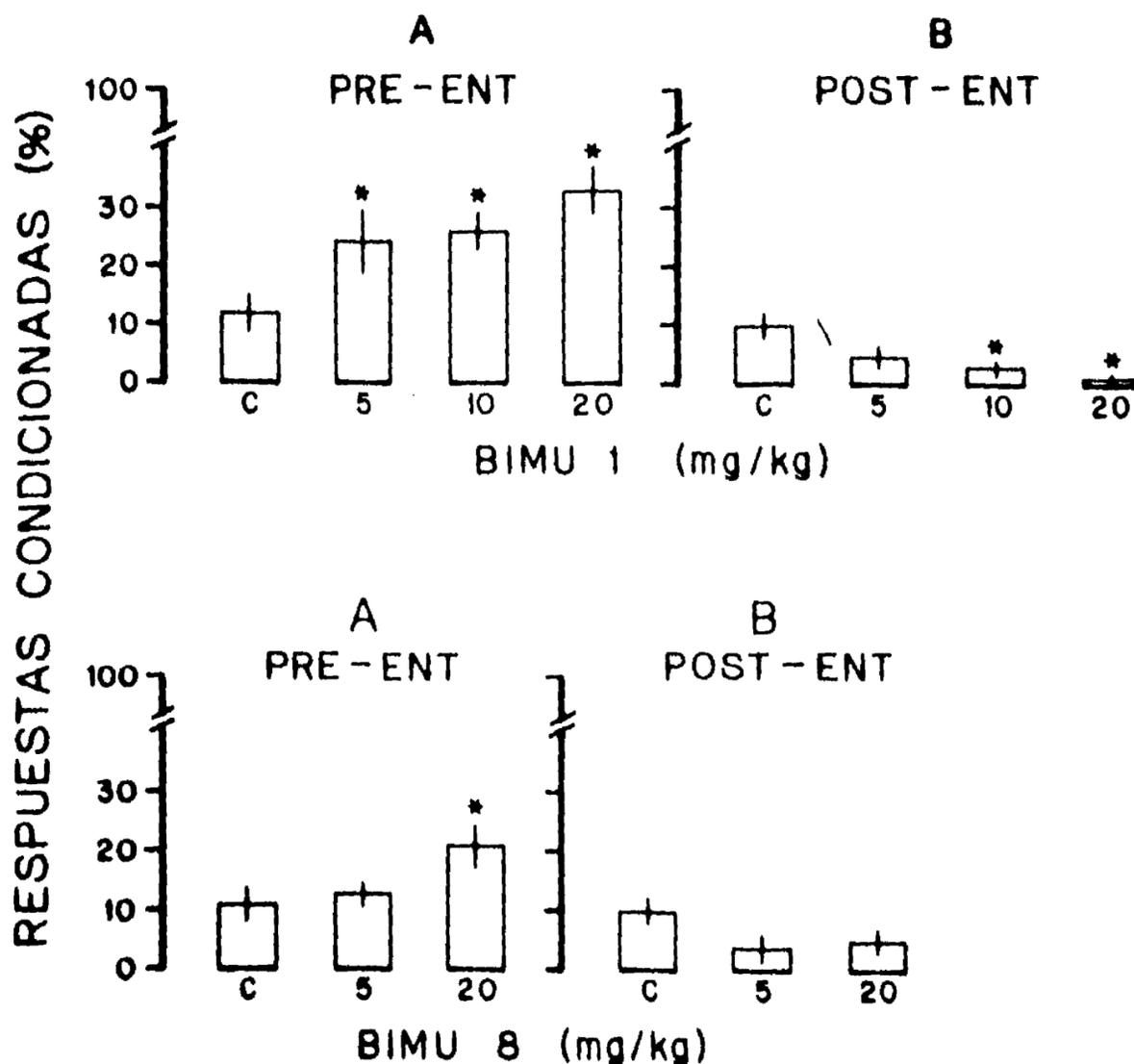


Fig. 26. Efectos de la inyección pre- o postentrenamiento de los agonistas 5-HT₄ BIMU1 y BIMU8 en la prueba de automoldeamiento. Otros detalles ver fig. 1. * vehículo vs. tratados.

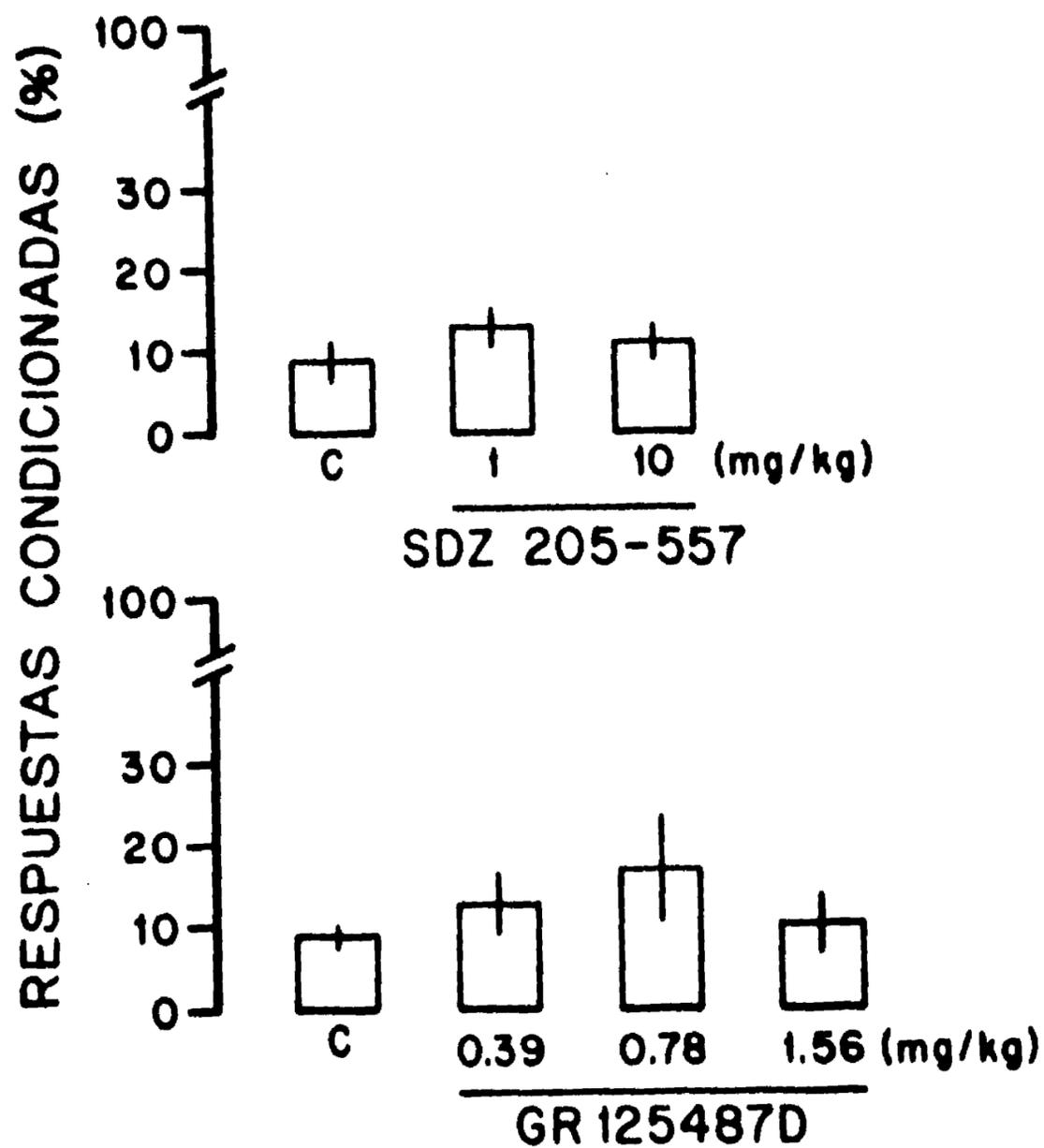


Fig. 27. Efectos de la inyección post-entrenamiento de los antagonistas 5-HT₄ SDZ 205-557 y GR 125487D. Otros detalles ver fig. 1. * vehículo vs. tratados.

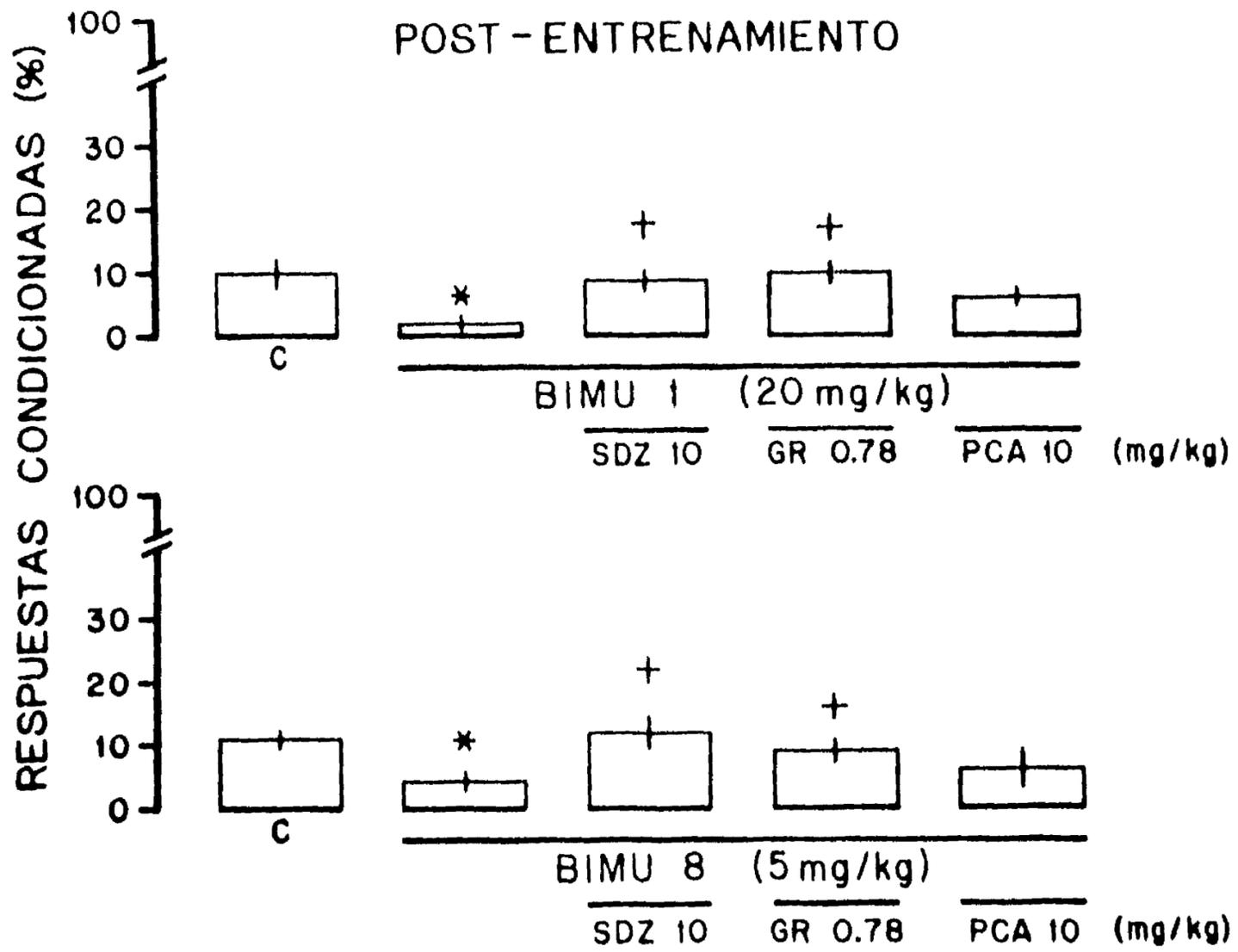


Fig. 28. Efectos de la administración post-entrenamiento BIMU1 o BIMU8 con SDZ 205-557, GR125487D o la PCA. En la prueba t de Dunnett < 0.05 * vehículo vs. tratados, + PCA vs. PCA y el agonista.

DISCUSIÓN

Efectos de la administración de la fluoxetina

Varios autores han reportado que la fluoxetina (Flood y Cherkin, 1987; Introni-Collison y cols, 1992), así como otros inhibidores de la recaptura de la serotonina mejoran el aprendizaje (Altman y cols., 1984; McEntee y Cook, 1991), este efecto no es compartido por los inhibidores de la recaptura de las catecolaminas del tipo de la imipramina (Andrews y cols., 1994). Es necesario mencionar que la administración pre-entrenamiento de fluoxetina ha producido resultados inconsistentes en la memoria a corto plazo, en un caso no la modificó (Jansen y Andrews, 1994; Knegtering y cols., 1994), y en otro la aumentó (Cole y cols., 1994). Aunque estos resultados contradictorios pueden ser atribuidos a diferencias metodológicas, parte de la variabilidad en los resultados se puede deber a que la serotonina ejerce sus efectos por medio de múltiples tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos (Hoyer y cols., 1994; Jacobs y Azmitia, 1992; Steinbush, 1984). Estos, por su localización neuroanatómica, pueden ser autoreceptores, receptores en terminales, heteroreceptores y receptores postsinápticos (Lesch y cols., 1993). De acuerdo con la presente serie de experimentos, la fluoxetina mejoró la consolidación de la RC. En las dosis usadas los antagonistas *per se* no alteraron la RC y con excepción del antagonista 5-HT₄, SDZ 205-557 y la PCA, todos los otros antagonistas bloquearon, en diferentes grados, el efecto de la fluoxetina. Como la fluoxetina carece de afinidad por los receptores serotoninérgicos (Beasle y cols., 1992; Wong y cols., 1983) se puede plantear que la fluoxetina activa, en diferentes grados, a los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-

HT_{2B}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃, pero no al 5-HT₄. Es posible que tales receptores serotoninérgicos pueden encontrarse postsinápticamente en diversas áreas de proyección serotoninérgica. Cabe destacar que se ha reportado que el aprendizaje disminuye con la estimulación eléctrica de los núcleos del rafe (Fibiger y cols., 1978), al aumentar la liberación de la serotonina, activando a los receptores serotoninérgicos pre- y postsinápticos (Beer y cols., 1992; Crespi, 1990); en forma similar, la administración de serotonina en el hipocampo disminuye el aprendizaje al activar a los receptores serotoninérgicos postsinápticos localizados en esta región (Altman y cols., 1990; Wetzel y cols., 1980). Aparentemente, los resultados de la fluoxetina contradicen estos datos, aunque es necesario destacar que este fármaco aumenta las concentraciones sinápticas de serotonina en los núcleos del rafe, el hipotálamo, el tálamo, el estriado, el hipocampo y la corteza (Fuller, 1993). Por lo tanto, la fluoxetina ejerce un efecto mas amplio en áreas cerebrales implicadas en el aprendizaje y la memoria (véase la Tabla 1 del presente trabajo; Zola-Morgan y Squire, 1993) en el que participan, de acuerdo con nuestros resultados, casi todos los receptores serotoninérgicos postsinápticos. Además, la fluoxetina parece interactuar con los sistemas colinérgico y glutamatérgico. De esta manera, los datos mostraron que la disminución del aprendizaje inducido por la escopolamina fue revertido por la fluoxetina y el efecto de aumento del aprendizaje provocado por la fluoxetina fue antagonizado por la dizocilpina. La escopolamina es un conocido bloqueador del aprendizaje (Sarter y cols., 1992a; 1992b); también la dizocilpina disminuye el aprendizaje al actuar como un antagonista no competitivo en los receptores NMDA, los cuales participan en la LTP (Auer y cols., 1991; Edmonds

y cols., 1995; Izquierdo, 1993; Spangler y cols., 1991).

Efectos de la administración de agonistas 5-HT_{1A}

Los resultados obtenidos con agonistas 5-HT_{1A} han sido diversos. Por ejemplo, algunos autores indican que los agonistas 5-HT_{1A} **disminuyen el aprendizaje** (Bass y cols., 1992; Carli y Samanin, 1992; Carli y cols., 1995; Hunter y Roberts, 1987; Klint, 1991; Lister, 1991; Mendlson y cols., 1993; Meneses y Hong, 1991; 1994a; Nabeshima y cols., 1989; Riekkinen, 1994; Riekkinen y cols., 1994; Sanger y Joly, 1989; Shurleff y Ahlers, 1991; Tyers y Barnes, 1994; Winter y Petti, 1987), otros mencionan que lo **incrementan** (Karasawa y cols., 1992; Meneses y Hong, 1994a; Winter y Petti, 1987) y finalmente existen investigadores que afirman que **no lo afectan** (Carli y Samanin, 1992; Carli y cols., 1995; Jansen y Andrews, 1994; Harvey, 1994; Lucki, 1992; Minkin y cols., 1993; Nabeshima y cols., 1989; Riekkinen, 1994). Hasta el momento no existen explicaciones para estas divergencias. En el presente trabajo, la administración postentrenamiento de buspirona o ipsapirona disminuyó el aprendizaje; en cambio, el indorrenato y el 8-OH-DPAT lo aumentaron. Cabe destacar que el indorrenato es un agonista 5-HT_{1A} (Hong y cols., 1983; Safdy y cols., 1982) que muestra una actividad farmacológica semejante pero no idéntica a la mostrada por el 8-OH-DPAT; a su vez ambos fármacos difieren del perfil que presentan la buspirona y la ipsapirona. Por ejemplo, mientras que el 8-OH-DPAT e indorrenato producen efecto antihipertensivos, en cambio la ipsapirona y la buspirona no alteran la presión

arterial (Saxena, 1995). La administración post- o pre-entrenamiento del 8-OH-DPAT aumentó o disminuyó el aprendizaje, respectivamente; ambos efectos fueron dependientes del tiempo y los eliminó la inyección de la PCPA o PCA. Esto indica que los receptores 5-HT_{1A} presinápticos median dichos efectos; ya que cuando se elimina la actividad presináptica y se activan los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} postsinápticos, antes del entrenamiento con la administración del 8-OH-DPAT, tiende a mejorar el aprendizaje y no lo afecta la inyección post-entrenamiento (Tabla 4). En la Tabla 5 se puede observar que el entrenamiento al comedero y la posterior inyección del 8-OH-DPAT, antes o después de la primera sesión de entrenamiento, ya no alteró o aumentó el aprendizaje. Esto indica que una vez que el animal es capaz de recolectar los pellets y posteriormente, cuando la palanca señala la entrega del pellet, éste puede aprender la asociación palanca-pellet (EC-EI). En los experimentos en que el fármaco y entrenamiento al comedero ocurrieron en el mismo día, el animal presentó un aprendizaje deficiente (en ambas condiciones de administración, Tabla 5). Esto sugiere que si el animal no tiene experiencia sobre donde se encuentra la comida y es tratado con el 8-OH-DPAT, la rata ya no explora la cámara experimental. Por lo tanto, es probable que este agonista 5-HT_{1A} disminuya la actividad exploratoria o la motivación pero no el aprendizaje per se (Tablas 4 y 5). Es necesario destacar que en la prueba de automoldeamiento, el entrenamiento previo sobre el sitio en que se entrega el estímulo incondicionado (EI), es fundamental para que el animal logre asociar el estímulo condicionado con el estímulo incondicionado (Del Guante y cols., 1993). Algunos estudios de autoradiografía y electrofisiología han revelado que los receptores

presinápticos 5-HT_{1A} se encuentran en los núcleos del rafe; sugieren la posibilidad de que tales receptores estén involucrados en los efectos observados en este trabajo. Sin embargo, cabe destacar que la administración de PCPA o PCA no elimina todas las inervaciones serotoninérgicas (Hensler y cols., 1994), por lo que no se puede excluir que también estén involucrados receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} postsinápticos; por ejemplo, en el hipocampo (giro dentado, CA1, CA3), el septum lateral, la corteza entorhinal o la amígdala central. La activación de los receptores 5-HT_{1A} presinápticos disminuye la actividad serotoninérgica (disparos de las neuronas y la liberación de serotonina), mientras que la activación de los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos produce hiperpolarización (Hoyer y cols., 1994; O'Connell y cols., 1992). Se ha reportado que la administración del 8-OH-DPAT en el área CA1 del hipocampo y el septum disminuyó el aprendizaje (Carli y Samanin, 1992; Riekkinen, 1994). Cabe mencionar que existe un mayor número de receptores 5-HT_{1A} en la CA1 que en la CA3, pero se presenta una mayor hiperpolarización en esta última área (Beck y cols., 1994); no existe información disponible que permita explicar este fenómeno. Es necesario mencionar que el hipocampo consiste de circuitos intrínsecamente interconectados y reverberantes (Amaral y Witter; Buzsaki, 1989; Eichenbaum y cols., 1994). Por tanto estudios como el de Carli y Samanin (1992) solo ha explorado una parte de la función de los receptores 5-HT_{1A} en el hipocampo. Diversos datos involucran al sistema serotoninérgico en el funcionamiento fisiológico de otros sistemas de neurotransmisión, por ejemplo, por medio de receptores presinápticos 5-HT_{1A} o los receptores 5-HT₄, la serotonina facilita la liberación de la acetilcolina en condiciones

fisiológicas y la inhibe la activación de los receptores 5-HT₃ (Bianchi y cols., 1990; Chugh y cols., 1991; Consolo y cols., 1993; Ghelardini y cols., 1993; 1994a; 1994b; Normile y cols., 1994). Además, los receptores 5-HT_{1A} inhiben la acción hiperpolarizante tónica de la serotonina endógena, sobre neuronas piramidales glutamatérgicas (Bowen y cols., 1992); al parecer esta modulación serotoninérgica no es directa, sino ocurre a través de interneuronas (Bianchi y cols., 1990). Por lo tanto, no es posible excluir que en la facilitación en el aprendizaje observada tras la activación de los receptores 5-HT_{1A} presinápticos intervengan los sistemas colinérgico y glutamatérgico. Existe evidencia que los receptores 5-HT_{1A}, localizados en terminales glutamatérgicas, actuando como heteroreceptores afectan esta clase de neurotransmisión excitatoria (Raiteri y cols., 1991).

Efectos de la administración de antagonistas 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT₃ sobre los efectos del 8-OH-DPAT o el indorrenato

Recientemente se han identificado antagonistas potentes y selectivos para los receptores 5-HT_{1A} (Launay y cols., 1994; Fletcher y cols., 1993), los cuales carecen de actividad intrínseca en los receptores pre- y postsinápticos 5-HT_{1A} (Cliffe y cols., 1993). Varios grupos de investigadores han reportado que antagonistas 5-HT_{1A}, tales como el S-UH-301 (Bowen y cols., 1992), el WAY-100635 (Carli y cols., 1995;

Stanhope y cols., 1994) o el S15535-1 (Screiber, 1994) revierten los efectos inespecíficos del 8-OH-DPAT en pruebas de aprendizaje. Los resultados presentes muestran que la administración post-entrenamiento per se de los antagonistas 5-HT_{1A} WAY100135, WAY100635 o S-UH-301 no modificó la consolidación del aprendizaje. Cabe destacar que en estudios de microdialisis se encontró que el WAY-100135 no alteró las respuestas de los receptores 5-HT_{1A}, localizados pre- y postsinápticamente, pero si cuando se encontraban activados por el 8-OH-DPAT (Voigt y cols., 1995). En este trabajo el aumento en el aprendizaje observado con el 8-OH-DPAT y el indorrenato fue eliminado por los tres antagonistas 5-HT_{1A}. Estos datos confirman que los receptores 5-HT_{1A} median el incremento en aprendizaje producido por el 8-OH-DPAT y el indorrenato. Como también la ketanserina y el ondansetron provocaron un efecto similar, es posible sugerir que los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃ son necesarios para que el 8-OH-DPAT y el indorrenato faciliten el aprendizaje. Los datos obtenidos con el 8-OH-DPAT son relevantes ya que desde 1983 es el fármaco prototipo y de mayor selectividad para los receptores 5-HT_{1A} (Launay y cols., 1994 Hoyer y cols., 1994).

Efectos de la administración de agonistas 5-HT_{1B}

Diversos autores han proporcionado evidencia de que los compuestos que muestran afinidad por los receptores 5-HT_{1B}, tales como el CP 93,129 (Buhot y cols., 1994), RU 24696 (Noda y cols., 1991), TFMPP (Strek y cols., 1989; Winter y Petti, 1987) y

mCPP (Lawlor y cols., 1989; Nabeshima y cols., 1989) disminuyen el aprendizaje. El hecho de que estos compuestos no actúen exclusivamente sobre receptores 5-HT_{1B} dificulta la interpretación de sus mecanismos de acción y cuales receptores serotoninérgicos participan realmente. Así, el TFMPP tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{2C} y el mCPP por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A/2C} y 5-HT₃ (Hoyer y cols., 1994). Cabe destacar que, un agonista parcial como la metisergida tiene afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C} (Hoyer y cols., 1994) pero no altera el aprendizaje (Sakurai y Wenk, 1990) pero es capaz de revertir el deterioro inducido por la escopolamina (Gower, 1992); estos datos sugieren que la afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C} no necesariamente determina que un fármaco con tal perfil de actividad unión-ligando, deteriore el aprendizaje. En estudios bioquímicos y conductuales el mCPP y el TFMPP han sido clasificados como antagonistas 5-HT_{2A} y agonistas 5-HT_{2C} (Grotewiel y cols., 1994). Los datos presentes revelaron que el decremento en las RCs provocado por el TFMPP fue completamente revertido por (±)-pindolol, ketanserina, ritanserina o por la neurotoxina PCA y no lo modificó la administración de NAN-190, mesulergina o el MDL-72222. En el caso del mCPP, su efecto fue contrarrestado por (±)-propranolol, ketanserina, ritanserina o MDL-72222 pero no por NAN-190, mesulergina y la PCA. Estos datos sugieren que en la disminución del aprendizaje inducido por el TFMPP participaron los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B} y 5-HT_{2A} pero no los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃. Por otra parte, el mCPP disminuyó el aprendizaje por medio de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A/2C} y 5-HT₃ pero no de los receptores 5-

HT_{1A}. Como la PCA bloqueó el efecto del TFMPP pero no el inducido por el mCPP, se puede afirmar que en el pobre aprendizaje inducido por el primer fármaco, participa un mecanismo serotoninérgico presináptico, mientras que el efecto del segundo se produce por un mecanismo serotoninérgico postsináptico. Por lo tanto, la disminución en el aprendizaje inducido por el TFMPP, probablemente se debe a que actúa como un agonista parcial sobre los receptores presinápticos 5-HT_{1B} y 5-HT_{2A}; mientras que en el caso del mCPP, su acción se puede atribuir a una acción sobre los receptores postsinápticos 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃. Cabe destacar que se ha propuesto que los estímulos internos que provoca el mCPP se deben a que este fármaco actúa como un agonista 5-HT_{2C} y un antagonista 5-HT_{2A} en receptores postsinápticos (Fiorella y cols., 1995).

Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT_{2A/2C} o 5-HT_{2B/2C}

Recientemente se ha subdividido a los receptores 5-HT₂ en 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, y se ha podido establecer que conformacionalmente existen subtipos de los receptores 5-HT_{2A} (Peroutka, 1994). Los fármacos disponibles para el estudio de los receptores 5-HT₂ no son selectivos para un tipo específico de estos (Hoyer y cols., 1994), ya que dependiendo del bioensayo, la mayor parte de fármacos con afinidad para los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, se comportan como agonista, antagonistas inversos o antagonistas neutrales (Aulakh y cols., 1994; Fiorella y cols., 1995;

Glennon y cols., 1991; Hoyer y cols., 1994; Launay y col., 1994; McKearney, 1989; Moret y Briley, 1995; Smith y cols., 1994). Los datos presentes, mostraron que el DOI facilitó el aprendizaje por medio de la activación de los receptores 5-HT_{2A}; dicho efecto fue eliminado por la PCA. Esto indica que la estimulación de los receptores 5-HT_{2A} facilita el aprendizaje por medio de un mecanismo presináptico. En un trabajo anterior se encontró que la administración postentrenamiento de los antagonistas 5-HT_{2A} ketanserina y 5-HT_{2C/2A} ritanserina facilitó el aprendizaje (Meneses y Hong, 1991). Como la ketanserina o el DOI mejoraron el aprendizaje y la administración de ambos fármacos potenció el efecto de cada uno, es posible sugerir que estos dos fármacos pueden actuar sobre el mismo tipo de receptor; sin descartar que el DOI o la ketanserina también podrían estar involucrando a otro receptor serotoninérgico. Es posible que el DOI y la ketanserina se comporten como agonistas parciales (Glennon y Dukat, 1995; Hoyer y cols., 1994). Cabe mencionar que la metiotepina y la ketanserina se comportan como agonistas inversos en los receptores 5-HT_{1D α} , 5-HT_{1D β} y 5-HT_{2A} (Milligan y cols., 1995). En estudios electrofisiológicos se ha encontrado que la serotonina por medio de los receptores 5-HT₂, presenta dos efectos, uno inhibitorio y otro excitatorio; la ketanserina potencia este efecto inhibitorio y el efecto excitatorio, lo bloquea un antagonista 5-HT_{1A/1B/1D/2A} como la espiperona (Andrade y Chaput, 1991; Hoyer y cols., 1994; Peroutka, 1994). Además, la activación de los receptores 5-HT_{2A} estimula a un grupo de interneuronas GABAérgicas corticales, produciendo un efecto excitatorio (Aghajanian y Marek, 1994; Gellman y Aghajanian, 1994; Marek y Aghajanian, 1994; Mokler y cols., 1994). En ambos casos participan receptores

presinápticos 5-HT_{2A}, posiblemente actuando como heteroreceptores (Andrade y Chaput, 1991; Hoyer y cols., 1994). Los receptores 5-HT_{2A} han sido localizados en trabajos de autoradiografía en el claustró, el tubérculo olfatorio, la neocorteza y el núcleo olfatorio anterior; los cuales podrían ser los sitios de acción de la ketanserina y la ritanserina.

El 1-NP es un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A/1B/1D}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, el cual disminuyó el aprendizaje por medio de un mecanismo serotoninérgico presináptico, similar al observado con el TFMPP (agonista 5-HT_{2C}); este efecto puede ser atribuido a la estimulación de los receptores presinápticos 5-HT_{2C}, posiblemente localizados en la amígdala, plexo coroideo, sustancia nigra, el tubérculo. Tomando en cuenta los estudios de unión-ligando (Moret y Briley, 1995), no se puede excluir que el efecto del 1-NP involucre a los receptores presinápticos 5-HT_{1A/1B/1D} (McKearney, 1989). Como se recordará, otros fármacos que se comportan como agonistas 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C}, como el TFMPP y el mCPP, también disminuyeron el aprendizaje (véase mas arriba).

Los resultados con TFMPP, mCPP, ketanserina y ritanserina son consistentes con los reportados por otros (Altman Normile, 1988; Lawlor y cols., 1989; Nabeshima y cols., 1989; Noda y cols., 1991; Strek y cols., 1989; Winter y Petti, 1987). A pesar de la

poca selectividad de los fármacos activos en los receptores 5-HT₂, recientemente se ha propuesto que, en condiciones normales, la serotonina endógena por medio de la activación de tales receptores modula el aprendizaje (Harvey, 1994). Esta propuesta se basa en la evidencia que los agonistas con mayor afinidad por los receptores 5-HT_{2C} (LSD, DOM, MDA y el MDMA) mejoran el aprendizaje y lo bloquean los antagonistas inversos 5-HT_{2A/2C}, como el MDL 11,939, la ritanserina y el LY53857 (Harvey, 1994) o la ketanserina (Smith y cols., 1994). Los presentes datos solo concuerdan en parte con esta propuesta, sin embargo, son necesarios mas estudios con fármacos específicos de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{2B} (Aulakh y cols., 1994; Marek y Aghajanian, 1994; Kennett y cols., 1994).

Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT₃

Los resultados muestran que la activación de los receptores 5-HT₃ inducida por el mCPBG disminuyó el aprendizaje, mientras que el bloqueo de esos receptores lo facilitó. La ausencia de efecto con 2-Me-5-HT o MDL 72222 puede estar relacionada con una baja potencia de estos fármacos (Hoyer y cols., 1994). Estudios *in vivo* han revelado que la administración en hipocampo de 2-metil-5-HT (agonista 5-HT₃) inhibió la liberación de 5-HT, un efecto que fue revertido por MDL 72222 (antagonista 5-HT₃). La falta de actividad del MDL 72222 en ausencia del agonista exógeno sugiere que los receptores 5-HT₃ no se encuentran tónicamente activados en condiciones basales

(Martin y cols., 1992). Además, como lo demostraron los experimentos con la fluoxetina, una vez que se hallan estimulados los receptores 5-HT₃, el MDL 72222 los puede bloquear. Diversos autores han reportado que en múltiples condiciones y tareas conductuales, los antagonistas 5-HT₃, ondansetron y tropisetron mejoran el aprendizaje (Barnes y cols., 1992; Costall y Naylor, 1992; Greenshaw, 1992; Sarter, 1991; Tyers y Barnes, 1994) y también facilitan la inducción de la potenciación a largo plazo (Stäubli y Xu, 1995), fenómeno fisiológico subyacente al aprendizaje y la memoria (Izquierdo, 1993). Estudios autoradiográficos han revelado que el número de los receptores 5-HT₃ localizados en la amígdala, el hipocampo y la corteza entorrhinal disminuye cuando la neurotoxina serotoninérgica 5,7-DHT se administra en el núcleo del rafe dorsal (Jackson y Yakel, 1995; Kidd y cols., 1993). Estos datos sugieren que los receptores 5-HT₃ pueden tener una localización presináptica. En forma congruente con la presente serie de experimentos, el efecto del mCPBG, ondansetron o tropisetron fue revertido por la PCA. La PCA actúa selectivamente sobre las terminales serotoninérgicas y parcialmente daña las inervaciones serotoninérgicas en el en el hipocampo, la amígdala, el caudado-putamen, el tálamo, el hipotálamo y las cortezas frontal parietal, piriforme y entorrhinal (Hensler y cols., 1994; Jacobs y Azmitia, 1992; Jackson y Yakel., 1995; Normile y cols., 1990). No se han detectado receptores 5-HT₃ en los núcleos del rafe (Barnes y cols., 1992); por lo tanto, es posible que los efectos producidos en el presente trabajo tras la administración de mCPBG, ondansetron y tropisetron puedan estar mediados por receptores 5-HT₃ ubicados presinápticamente. Basándose en los datos de la Tabla 1 del presente trabajo, posiblemente estos

receptores 5-HT₃ se encuentran en la amígdala o la corteza entorhinal (Higgins y cols., 1991; Tyers y Barnes, 1994). En la amígdala, además de los receptores 5-HT₃, existen otros receptores serotoninérgicos, tales como los 5-HT_{1A} y 5-HT₄, así como otros sistemas de neurotransmisión (McGaugh y col, 1993), por lo que su contribución en estos procesos cognoscitivos no se puede excluir. Algunos de los efectos observados después de la administración intra-amígdala, pero no en el núcleo del rafe dorsal, de antagonistas 5-HT₃ incluye una disminución de la ansiedad, facilitación del aprendizaje, etc (Costall y Naylor, 1992; Higgins y cols., 1991). Cabe destacar que la administración de fluoxetina en la amígdala, no altera el aprendizaje (Introni-Collison y cols., 1992). Esta ausencia de efecto se puede explicar porque la fluoxetina carece de afinidad por los receptores serotoninérgicos (Beasley y cols., 1992; Wong y cols., 1995) y porque los sitios de transporte encargados de la recaptura de la serotonina se localizan en la corteza frontal, el hipocampo y el neocórtex pero no en las perikarias (Owens y Nemeroff, 1994; Peroutka, 1994a). Otro aspecto relevante que tiene que mencionarse se refiere a que la serotonina modula la actividad de varios sistemas de neurotransmisión (Kidd y cols., 1993; Martin y cols., 1992) por medio de heteroreceptores 5-HT₃, localizados en el septum, el hipocampo, el núcleo magnocelular y en la corteza (Barnes y cols., 1992; Galzin y Langer, 1991). El hipocampo es una estructura fundamental para la consolidación del aprendizaje (Eichenbaum y cols., 1994; Zola-Morgan y Squire, 1993) y la activación de los receptores 5-HT₃ en esta área, suprime la actividad glutamatérgica y los potenciales excitatorios e inhibitorios (Staubli y Taky, 1994; Ziese y Wag, 1994). En conjunto, la

información anterior sugiere que los heteroreceptores 5-HT₃, están involucrados en los procesos de aprendizaje y memoria.

Efectos de la administración de agonistas y antagonistas 5-HT₄

Los datos indican que la activación de los receptores 5-HT₄ decrementa la consolidación del aprendizaje (administración post-entrenamiento) pero facilita la adquisición (administración pre-entrenamiento). El bloqueo de los receptores 5-HT₄ no alteró la respuesta condicionada, lo cual sugiere que en condiciones normales, los receptores 5-HT₄ no participan en el aprendizaje. Como la PCA no alteró el efecto de la administración después del aprendizaje, factiblemente tal acción podría llevarse a cabo en la región postsináptica. Hay evidencia de que estos receptores 5-HT₄, al menos, existen en la región CA1 del hipocampo, la habenula y en células del colículo superior (Bockaert y cols, 1992; Eglén y cols., 1995; Hoyer y cols., 1994; Jacobs y Azmitia, 1992). Otros investigadores han reportado que la inyección de BIMU1 o BIMUB antes de la prueba, facilitó el aprendizaje en la prueba de evitación pasiva, en animales sometidos a la hipoxia o hipercapnia (Ghelardini y cols., 1994a; 1994b), también facilitan el reconocimiento de un miembro de su propia especie en aprendizaje social (Ghelardini y cols., 1993). Se ha reportado que la estimulación de los receptores 5-HT₄ facilita la potenciación a largo plazo (o LTP) en la región CA1 del hipocampo (Reynolds y cols., 1995; Rowchoudury y Anderson, 1995); la LTP es un mecanismo

fisiológico supuestamente relacionado con el aprendizaje (Izquierdo, 1993). Por otro lado, recientemente se reportó que la estimulación de los receptores 5-HT₄ facilita la liberación de acetilcolina por medio de receptores presinápticos localizados en terminales de interneuronas colinérgicas (Kilbinger y cols., 1995). Tanto en los trabajos de Ghelardi y cols, como en el presente, la administración pre-entrenamiento de los agonistas 5-HT₄ aumentó el aprendizaje. Cabe mencionar que tanto BIMU1, BIMU8 y el SDZ 205-557 muestran alguna actividad 5-HT₃ (Ghelardini y cols., 1994a; Gale y cols., 1994); por lo tanto, es posible que sus efectos también ocurran por la participación de estos receptores. Al parecer, en condiciones fisiológicas los receptores 5-HT₄ no participan en la consolidación del aprendizaje pero si durante su adquisición. Agentes mas selectivos, como el antagonista 5-HT₄ GR 113808 (Gale y cols., 1994) ayudarán a precisar el papel de estos receptores.

DISCUSIÓN GENERAL

El automoldeamiento como modelo de aprendizaje

Algunas de las principales ventajas que ofrece la prueba conductual de aprendizaje empleada en el presente trabajo son: a) Un aprendizaje asociativo entre la palanca y la entrega de comida; lo cual permite establecer un aprendizaje de tipo clásico o pavloviano y un aprendizaje operante. b) Permite estudiar por separado los efectos de los fármacos sobre el aprendizaje, la ingesta y la conducta motora; por ejemplo, la serie de experimentos con el 8-OH-DPAT permitió establecer que este fármaco alteró la conducta exploratoria y la ingesta pero no el aprendizaje *per se*. c) Sus resultados son altamente reproducibles, sensible a la facilitación y/o al bloqueo del aprendizaje inducido por medio farmacológicos, ambientales o naturales (por ejemplo: envejecimiento). d) No requiere estimulación aversiva. e) Requiere de una manipulación mínima del animal. Por otro lado, en relación al momento en que se somete al animal a un evento que modifique el aprendizaje y la memoria, históricamente se ha considerado que un fármaco administrado antes del entrenamiento altera la adquisición, mientras que la administración después del aprendizaje actúa sobre la consolidación (Danysz y Archer, 1994; Gower, 1992; McGaugh, 1989b). Como los datos presentes se obtuvieron con una administración sistémica (IP) posterior al entrenamiento de los fármacos, es posible concluir que los fármacos ejercieron sus efectos sobre la consolidación de la respuesta condicionada o automoldeada. Es necesario destacar que hay evidencia que el hipocampo, las cortezas entorhinal, perirhinal y parahipocampal, así como también la neocorteza y la amígdala participan en la consolidación del aprendizaje (Alvarez y Squire, 1994; Eichenbaum y cols., 1995;

McGaugh, 1989b; Shen y cols., 1994; Zola-Morgan y Squire, 1993).

Receptores serotoninérgicos en estructuras relacionadas con el aprendizaje y la memoria

Los receptores serotoninérgicos presentan concentraciones elevadas en áreas involucradas en el aprendizaje (véase la Tabla y el esquema 1). En el hipocampo y la amígdala existen todos los receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A-1D}, 5-HT_{2A-2C}, 5-HT₃₋₇ y 5-HT_p). En áreas inmediatamente próximas al hipocampo como son: el complejo subicular (5-HT_{1B}), giro dentado (5-HT_{1A-1D}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆₋₇), vía perforante (5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆), CA1 (5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT_{5B-7}), CA3 (5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆₋₇), cortezas entorrhinal, perirrhinal y parahipocampal (5-HT_{1A}, 5-HT₃). En los núcleos mamilar, talámico medio-dorsal, basal y septal medial (5-HT_{1A}, 5-HT₇), en el locus ceruleus (5-HT_{2C}). En las cortezas frontal (5-HT_{1A-1D}, 5-HT_{2A/2B/2C}, 5-HT₆), parietal y temporal (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆) y la neocorteza (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A-2C}) (Andrade y Chaput, 1991; Ashby y cols., 1994; Eglen y cols., 1995; Glennon y Dukat, 1995; Gonzalo-Ruiz y cols., 1995; Hamon y cols., 1990; Hensler y cols., 1994; Hoyer y cols., 1994; Jacobs y Azmitia, 1992; Jackson y Yakel., 1995; Jakeman y cols., 1994; Kraemer y cols., 1995; Kursar y cols., 1994a; 1994b; Palacios y cols., 1991; Pazos y Palacios, 1985a; 1985b; Saudou y Hen, 1994; Schröder, 1993; Steinbush, 1984; To y cols., 1995; Wrad y cols., 1995).

Antecedentes del papel de la serotonina en el aprendizaje y la memoria

Aunque es limitada, fragmentaria e inconsistente la evidencia experimental disponible

acerca del papel de la serotonina en el aprendizaje (Altman y Normile, 1988; Gower, 1992; Sirviö y cols., 1994), se ha propuesto que un aumento en la actividad serotoninérgica disminuye el aprendizaje y lo mejora dicho una disminución (Altman y Normile, 1988). Mas recientemente se ha sugerido que la estimulación en la actividad serotoninérgica por medio de un agonista directo, dificulta el aprendizaje y la memoria (Gower, 1992), mientras que los antagonistas serotoninérgicos podrían ser útiles en la terapéutica (McLoughlin y cols., 1994). En cambio, basándose en la evidencia que agonistas 5-HT_{2C} facilitan el aprendizaje y lo bloquean agonistas inversos 5-HT_{2A/2C} (Harvey, 1994; Smith y cols., 1994); se ha sugerido que la activación de los receptores 5-HT₂, la serotonina endógena normalmente modula el aprendizaje (Harvey, 1994). Otros autores proponen que la administración de agonistas 5-HT_{1A} o de inhibidores de la recaptura de la serotonina, podría restablecer la plasticidad neuronal en individuos deficientes en el aprendizaje (Whitaker-Azmitia y Azmitia, 1994). El presente trabajo confirmó solo en parte estas propuestas como lo muestran sus resultados. Por otra parte, hay evidencia indicando que la serotonina participa en la potenciación a largo plazo o LTP (por sus siglas en inglés), la cual es un mecanismo fisiológico de facilitación que, supuestamente ocurre durante el aprendizaje y la memoria (Auer y cols., 1991; Izquierdo, 1993; Richter-Levin y cols., 1995; Shen y cols., 1994). Los antagonistas 5-HT₃ y los agonistas 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT₄ facilitan la LTP (Haas y cols., 1995; Reynolds y cols., 1995; Rowchoudury y Anderson, 1995; Stäubli y Xu, 1995), pero la bloquea la activación de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C} (Acsády y cols., 1993; Boeijinga y cols., 1994; Neuman y Rahman, 1994; Piguet y

Galvan, 1994a; 1994b; Renyi y Jimenez, 1994; Segu y cols., 1994; Thellung y cols., 1993). Los resultados del presente trabajo son consistentes con esta evidencia fisiológica.

Sitios y mecanismos de acción involucrados en la consolidación del aprendizaje

La facilitación del aprendizaje que se observó con la administración post-entrenamiento de la fluoxetina involucró a varios receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A/1B}, 5-HT_{2A/2B/2C} y 5-HT₃) localizados postsinápticamente, probablemente ubicadas en áreas inervadas por proyecciones serotoninérgicas, tales como: el hipocampo, la neocorteza, el septum, la corteza entorhinal, el plexo coroideo, etc (véase la tabla 1 del presente trabajo). La inyección post-entrenamiento del 8-OH-DPAT e indorrenato aumentó el aprendizaje, tal ese efecto lo revirtieron los antagonistas silenciosos 5-HT_{1A}, la PCA y la PCPA. Estos datos sugieren que participan los autoreceptores somatodendríticos 5-HT_{1A}, localizados en los núcleos del rafe dorsal y medial; probablemente también participan en este mecanismo receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} postsinápticos ubicados en hipocampo (giro dentado, CA1, CA3), el septum lateral, la corteza entorhinal y la amígdala central. Con la administración del TFMPP se activaron los autoreceptores 5-HT_{1B} localizados en las terminales, resultando en un aprendizaje casi nulo, pero cuando se interrumpió la actividad presináptica (con la administración de la PCA), el TFMPP ya no alteró el aprendizaje. Probablemente esto último ocurrió porque se activaron los receptores 5-HT_{1B} localizados en el hipocampo y la corteza frontal. Cabe destacar que se han identificado heteroreceptores 5-HT_{1B} en el hipocampo (Buhot y cols., 1994).

La mayor parte de fármacos con afinidad para los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, son agonistas parciales, antagonistas inversos o antagonistas neutrales (Ashby y cols., 1994; Fiorella, y cols., 1995; Hoyer y cols., 1994; Launay y col., 1994; McKearney, 1989; Moret y Briley, 1995; Smith y cols., 1994), como el DOI y la ketanserina per se mejoraron el aprendizaje y la administración de ambos potenció sus efectos, es posible que, uno de estos o los dos fármacos actúen como agonistas parciales sobre los receptores 5-HT_{2A} por medio de un mecanismo presináptico; actuando como heteroreceptor y probablemente localizado en amígdala, claustró, el tubérculo olfatorio, la neocorteza y el núcleo olfatorio anterior. El aprendizaje disminuyó con el 1-NP, un agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A/1B/1D}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, dicho efecto es atribuible a un mecanismo serotoninérgico presináptico. También lo decrementó el agonista 5-HT_{2C} mCPP pero estimulando a los receptores postsinápticos 5-HT_{2C}, posiblemente localizado en plexo coroideo, la sustancia nigra, el tubérculo olfatorio, la amígdala, la neocorteza e hipocampo (regiones CA1 y CA3). Para determinar con precisión el papel de dichos receptores serán de gran utilidad fármacos mas selectivos para los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{2B} (Marek y Aghajanian, 1994; Kennett y cols., 1994). En el caso de los receptores 5-HT₃, se encontró que el agonista mCPBG disminuyó el aprendizaje mientras que los antagonistas ondansetron y tropisetron lo facilitaron; ambos efectos pueden ser atribuidos a un mecanismo serotoninérgico presináptico, probablemente ubicado en la amígdala (núcleo baso-lateral) y corteza entorhinal. No es posible excluir la participación de un mecanismo serotoninérgico 5-HT₃ postsináptico en el hipocampo, la amígdala y/o el septum. En cuanto a los receptores

5-HT₄, el efecto de disminución del aprendizaje registrado con los agonistas 5-HT₄ (BIMU1 o BIMU8), puede ser atribuido a un mecanismo serotoninérgico postsináptico, localizado en el hipocampo, la amígdala y la habenula. Una vez más, no se puede excluir que hayan participado los receptores 5-HT₃, ya que los fármacos usados en este trabajo no son completamente selectivos para los receptores 5-HT₄ (Eglen y cols., 1995; Gale y cols., 1994).

En conjunto, los datos presentes muestran que los receptores serotoninérgicos tienen una función compleja, múltiples mecanismos y sitios de acción en la consolidación del aprendizaje y la memoria. Además, la evidencia experimental disponible y los resultados presentes sugieren que esta función depende del tipo de intervención farmacológica, la tarea de aprendizaje usada y la conducta que se registra (Barrett y Miczek, 1995; Gower, 1992; Normile y cols., 1990; Sirviö y cols., 1994; Van der Kar y Brownfield, 1993). Como se muestra en la tabla 6, por medio de la inhibición de la recaptura de la serotonina se produce una activación generalizada y simultánea de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A/1B}, 5-HT_{2C/2B/2C} y 5-HT₃, lo cual mejoró la consolidación del aprendizaje. Un efecto similar produjo la activación de los receptores presinápticos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} o el bloqueo de los receptores presinápticos 5-HT₃. Tales acciones se ejercieron fueron de naturaleza presinápticas e involucraron una hiperpolarización presináptica mediada por los receptores 5-HT_{1A} (aunado a una disminución en los niveles el AMP cíclico) y el bloqueo de la depolarización mediada

por los receptores 5-HT_{2A} (aumento en la generación del IP₃ y DG) o 5-HT₃ (bloqueo del canal iónico asociado a este receptor). En cambio, disminuyó el aprendizaje la activación de los receptores presinápticos 5-HT_{1B} (involucrando una disminución en el AMPc), 5-HT_{2B/2C} (disminución en la generación del IP₃ y del DG) y 5-HT₃ (activación del canal iónico); el bloqueo de los receptores postsinápticos 5-HT_{2C} (disminución en la generación del IP₃ y del DG) y la estimulación de los receptores postsinápticos 5-HT₄ (involucrando un aumento en el AMPc); además, mostrando que disminuye la consolidación del aprendizaje la hiperpolarización mediada por los receptores 5-HT_{1B}, el bloqueo de la depolarización mediada por los receptores 5-HT_{2C} y la depolarización involucrando a los receptores 5-HT₃ o 5-HT₄. En cambio, no modificó el aprendizaje la estimulación de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A/1B} (involucrando una disminución en el AMPc), el bloqueo de los receptores 5-HT₄ (involucrando un incremento en el AMPc), así como tampoco la inhibición de la síntesis y la depleción de la serotonina. Estos datos indican que no participan en la consolidación del aprendizaje la hiperpolarización postsináptica involucrando a los receptores 5-HT_{1A} o 5-HT_{1B}, el bloqueo de la depolarización mediada por los receptores 5-HT₄ o una disminución presináptica del tono serotoninérgico en algunas áreas de proyección. En conjunto, los resultados sugieren que los fármacos usados en este trabajo provocaron cambios metabólicos duraderas en la actividad serotoninérgica durante la consolidación del aprendizaje.

Relaciones estructurales y funcionales entre los receptores serotoninérgicos y otros sistemas de neurotransmisión

Por su ubicación los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃ son intrasinápticos (ubicados directamente en la sinapsis), mientras que los receptores 5-HT_{1A/1B/1D} y 5-HT₇ son extrasinápticos (Srkalovic y cols., 1994; To y cols., 1995; Wallis, 1994). En los núcleos del rafe, los receptores 5-HT_{1A/1B/1D} funcionan como autoreceptores controlando la liberación de la serotonina (Davidson y Stamford, 1995; Sirviö y col., 1994). En el hipocampo los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B/1D} disminuyen la actividad serotoninérgica, mientras que la facilitan los receptores 5-HT_{2A/2C} y 5-HT₃ (Davidson y Stamford, 1995; Galzin y Langer, 1991; Hamon, 1994; Martin y cols, 1992; Sirviö y cols., 1994). La estimulación de los receptores 5-HT_{1A} inhibe a un grupo de interneuronas inhibitorias en el hipocampo, produciendo una inhibición postsináptica lenta (Sirviö y cols., 1994). La serotonina por medio de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} hiperpolarizan a las células granulares y a interneuronas GABAérgicas por medio de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ ubicados en las mencionadas interneuronas, produciendo un efecto excitatorio (Aghajanian, 1995; Aghajanian y Marek, 1994; Andrade y Chaput, 1991; Chiang y Aston-Jones, 1993; Gellman y Aghajanian, 1994; Hoyer y cols., 1994; Marek y Aghajanian, 1994; Piguet y Galvan, 1994a; 1994b; Roychowdhury y cols., 1994; Staubli y Otaky, 1994; Thellung y cols., 1993; Ziese y Wang, 1994). Además, la actividad de las neuronas de los núcleos del rafe dorsal y medial es regulada por interneuronas GABAérgicas intrínsecas y extrínsecamente, por una vía excitatoria aferente desde la corteza frontal, con un componente

noradrenérgico del locus coeruleus y subcoeruleus y de los núcleos habenulares (Paris y Cunningham, 1994). Cabe destacar que la mayor parte de las interneuronas en el hipocampo son GABAérgicas (McBain y cols., 1994) y tales neuronas a su vez proporcionan a las neuronas serotonérgicas excitadas, un mecanismo de retroalimentación inhibitorio (Jacobs y Azmitia, 1992) y un efecto hiperpolarizante mediado por los receptores 5-HT_{1A} o 5-HT₇ (Aghajanian, 1995; Kawahara y cols., 1995). La serotonina al actuar a través de los receptores 5-HT₃ y 5-HT₇, suprime las descargas inducida por los receptores NMDA, resultando en una reducción de la neurotransmisión glutamatérgica, de los potenciales excitatorios e inhibitorios pre- o postsinápticos, evocados por la estimulación de las células colaterales de Schaffer (Piguet y Galvan, 1994; Srkalovic y cols., 1994; Staubli y Otaky, 1994; Ziese y Wang, 1994). Los receptores 5-HT₃ actuando presinápticamente modulan la actividad de varios sistemas de neurotransmisión en el septum, hipocampo, núcleo magnocelular y corteza (Galzin y Langer, 1991; Jacobs y Azmitia, 1992; Jackson y Yakel., 1995; Kidd y cols., 1993; Piguet y Galvan, 1994b). Además, la estimulación de receptores 5-HT₄ en interneuronas colinérgicas, facilita la liberación de ACh (Kilbinger y cols., 1994). Los núcleos habenulares en el sistema límbico del cerebro medio, pueden ser uno de los sitios en que las neuronas serotonérgicas de los núcleos del rafe sean influenciadas e influyan áreas límbicas del cerebro anterior (corteza prefrontal, la banda diagonal de Broca y el núcleo rojo) (Jacobs y Azmitia, 1992).

Es posible que un balance alterado entre los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄ y los sitios de recaptura de la serotonina al interactuar con, al menos, los sistemas glutamatérgico y GABAérgico, en áreas como los núcleos del rafe, el hipocampo y la neocorteza, podría llevar a una preponderancia del efecto hiperpolarizante; de este modo, mejorando la hipoactividad y contribuyendo a deficiencias en el aprendizaje y la memoria (Burnet y cols., 1994; Chen y cols., 1994; Lejeune y cols., 1994; Neuman y Rahman, 1994; Piguet y Galvan, 1994a; 1994b; Segu y cols., 1994). Dado que la respuesta glutamatérgica es mas rápida que la serotonérgica, la interacción serotonérgica/glutamatérgica evocaría excitación seguida por la inhibición o una combinación secuencial o en paralelo de ambas (Johnson, 1994; Lejeune y cols., 1994). Por otra parte, se desconoce si durante el aprendizaje ocurre una interacción entre la serotonina y la acetilcolina (Ach) en condiciones fisiológicas, aunque existen datos mostrando que la lesión del núcleo del rafe dorsal aumenta el recambio colinérgico; sugiriendo que existe una influencia inhibitoria serotonérgica sobre la Ach en el hipocampo, la corteza y el estriado (Eglen y cols., 1995; Murtha y Pappas, 1994; Sirviö y cols., 1994). La estimulación de los autoreceptores 5-HT_{1A} o los receptores 5-HT₄ desinhibe la liberación de Ach, pero la inhibe la activación de los receptores 5-HT_{1B} o 5-HT₃ (Bianchi y cols., 1990; Chugh y cols., 1991; Consolo y cols., 1993; Eglen y cols., 1995; Ghelardini y cols., 1993; 1994a; 1994b; Kilbinger y cols., 1995; Normile y cols., 1994; Sirviö y cols., 1994); también, se ha reportado que el bloqueo de los receptores muscarínicos en la región CA1 del hipocampo, disminuye el aprendizaje en el paradigma de evitación pasiva

(Riekkinen, 1994) y en aprendizaje espacial, este último efecto lo revierte el WAY 100135 (antagonista 5-HT_{1A}) y el ondansetron (antagonista 5-HT₃) (Carli y cols., 1995; Samanin y cols., 1994). La serotonina tiene un papel inhibitorio/facilitador sobre la neurotransmisión colinérgica en regiones como la corteza, el hipocampo, el estriado, en el cerebro anterior basal (Eglen y cols., 1995; Kraemer y cols., 1995; Normile y cols., 1990; Riekkinen y Riekkinen, 1994; Sirviö y cols., 1994). Al parecer la modulación serotoninérgica no es directa, esto ocurre a través de interneuronas (Bianchi y cols., 1990; Sirviö y cols., 1994). La recuperación de la memoria se asocia con un aumento en la actividad colinérgica en el hipocampo y con su inhibición, la formación de un nuevo evento en la memoria, posiblemente al incrementar la activación del receptor NMDA (Ljeune y cols., 1994; Popik y cols., 1994). Múltiples sistemas de neurotransmisión participan en los procesos del aprendizaje y la memoria, entre otros: el adrenérgico, el opioide peptidérgico, el GABAérgico, el colinérgico, el serotoninérgico, etc (Decker y McGaugh, 1991; Schofield y cols., 1990). Como lo sugieren los resultados con la fluoxetina, el aumento en el aprendizaje observado con este fármaco se debió a una interacción serotoninérgica-colinérgica-glutamatérgica. Diversos datos apoyan esta idea, por ejemplo, un aumento en la neurotransmisión GABAérgica, bloquea la LTP y el aprendizaje, mientras que facilitación glutamatérgica mejora ambos fenómenos (Staubli y cols., 1994a); aunque cabe destacar que una excesiva actividad glutamatérgica es neurotóxica (Olney, 1989). Desde un punto de vista conductual, durante la consolidación del aprendizaje asociativo, se observa un aumento en la liberación glutamatérgica en: la vía perforante, el giro dentado, las áreas CA1 y CA3

y en las cortezas entorhinal, perirhinal y parahipocampal (Eichenbaum y cols., 1994; Doyère y cols., 1993; Laroche y cols., 1990). La serotonina puede influir en la inhibición GABAérgica ejercida sobre la transmisión glutamatérgica, modulando la LTP y/o la excitabilidad recurrente sináptica en el hipocampo (Acsady y cols., 1993; Freund y cols., 1990; Ljeune y cols., 1994; Piguet y Galvan, 1994a; 1994; Raiteri y cols., 1991; Sirviö y cols., 1994). Como potenciales moduladores de la transmisión glutamatérgica, GABAérgica y colinérgica, se encuentran los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A/1B/1D}, 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₄ y los sitios de recaptura de la serotonina. Cabe destacar, que de todos los receptores serotoninérgicos, los 5-HT₃ se asemejan fisiológica y molecularmente más al receptor glutamatérgico que al no NMDA/kaínico (Rothe y cols., 1994); aunque posiblemente los receptores 5-HT_{1A} al actuar presinápticamente como heteroreceptores, modulan la liberación glutamatérgica (Raiteri y cols., 1991).

Diversidad de los receptores serotoninérgicos: relevancia funcional

Es frecuente que se formule la pregunta de por qué la naturaleza necesita tantos receptores para un mismo ligando endógeno. Si se asume que ninguno de los receptores serotoninérgicos es redundante (Elliott y cols., 1994), entonces la respuesta más obvia es que los tiene porque los necesita (Beer y cols., 1994; Elliott y cols., 1994; Saudou y Hen, 1994). La diferencia en la secuencia de tan solo un aminoácido (por ejemplo, leucina en lugar de triptofano) entre dos receptores, no cambia la

afinidad por el ligando endógeno pero si modifica completamente el perfil farmacológico de un receptor a otro y de una especie a otra (Martin, 1994; Peroutka, 1994a). La heterogeneidad de los tipos y subtipos de receptores representa una característica común para la recepción de señales eléctricas y químicas, ya que dicho mecanismo permite a un solo neurotransmisor una mayor variedad de respuestas fisiológicas, intervenir diferencialmente en diferentes circuitos, en etapas del desarrollo, etc (Gerskowitch y cols., 1994; Glennon y Dukat, 1995; Kraemer y cols., 1995; Saudou y He, 1994; Schofield y cols., 1994). Por ejemplo, una depolarización rápida es mediada por los receptores 5-HT₃, mientras que una menos rápida involucra a los receptores 5-HT_{2A/2C} y 5-HT₄, esta última siendo de mayor duración; en cambio, los receptores 5-HT_{1A/1B/1D} median una hiperpolarización con velocidad intermedia (Andrade y Chaput, 1991b; Elliott y cols., 1994; Jackson y Yakel, 1995). Como los tipos y subtipos de receptores de un sistema de neurotransmisión o de varios, pueden localizarse en una misma área cerebral (por ejemplo, en el hipocampo), en distintas neuronas o diversas regiones de la misma neurona; también ocurre que, el neurotransmisor puede activar diferentes sistemas efectores o estar unido a un canal iónico específico, también puede activar diferentes subtipos de receptores o participar en la cotransmisión de señales nerviosas, aumentando así la capacidad diferencial de las neuronas para transducir información (Aghajanian, 1995; Elliott y cols., 1994; Glennon y Dukat, 1995; Gonzalo-Ruiz y cols., 1995; Kraemer y cols., 1995; Saudou y Hen, 1994; Schofield y cols., 1990; To y cols., 1995). Coexisten en la misma célula nerviosa los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄ y 5-HT₇ (Andrade, 1991;

Aghajanian, 1995; Milligan y cols., 1995; To y cols., 1995; Wright y cols., 1995). En el hipocampo la serotonina produce una fuerte inhibición (mediada por los receptores 5-HT_{1A}) y una excitación de larga duración (provocada por la activación de los receptores 5-HT₄ y posiblemente también de los 5-HT₇) (Eglen y cols., 1995; Haas y cols., 1995; To y cols., 1995). La activación de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₄ ocurre cuando se alcanzan altas concentraciones de la monoamina en las zonas de coexistencia de ambos receptores (Martin, 1994; Roychowdhury y cols., 1994). En la corteza prefrontal se colocan en la misma célula los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}; el primero hiperpolariza la membrana y el segundo, la depolariza (Ashby y cols., 1994). La depolarización inducida por la estimulación de los receptores 5-HT_{2A}, contrarresta la hiperpolarización provocada por la activación de los receptores 5-HT_{1A}, mientras que el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} potencia la inhibición mediada por los receptores 5-HT_{1A} (Ashby y cols., 1994). Estos datos indican la complejidad del sistema serotoninérgico, por lo que no puede ser conceptualizado simplemente como un neurotransmisor inhibitorio o excitador (Aghajanian, 1995). Por otro lado, el desarrollo de diversos tipos y subtipos de receptores en una misma especie y de análogos entre especies, así como también si los genes de estos poseen o no intrones, sugiere el valor y carácter evolutivo de tal diversidad (Beer y cols., 1993; Elliott y cols., 1994; Peroutka, 1994a; 1994b). Como lo ilustra la literatura entre los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos, existen diferencias en la distribución y densidad regionales; así como también entre las respuestas fisiológicas y conductuales. Estas divergencias se expresan en las múltiples aplicaciones terapéuticas, por ejemplo es posible que bajo

condiciones de hipoactividad serotoninérgica en la enfermedad de Alzheimer (McLoughlin y cols., 1994; Saphier y cols., 1995; Whitaker-Azmitia y Azmitia, 1994), esta podría ser restablecida con la administración de antagonistas 5-HT_{1A} y/o 5-HT₃. En cambio, en condiciones normales podrían ser útiles los inhibidores de la recaptura de la serotonina, los agonistas 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D} y/o 5-HT₄. Como en el trabajo presente, el aprendizaje disminuyó con la activación de los receptores presinápticos 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B/2C} y 5-HT₃, con el bloqueo de los receptores postsinápticos 5-HT_{2C} y la estimulación de los receptores postsinápticos 5-HT₄. Por lo tanto, es posible que algunos de estos receptores representen un mecanismo de selección del momento y de la información en que debe ser retenida. Por lo tanto, se puede concluir que el sistema serotoninérgico participa en el aprendizaje y la memoria, porque: 1. La manipulación de varios receptores serotoninérgicos modifica el aprendizaje y la consolidación de la memoria. 2. La distribución de los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos en áreas relacionadas con el aprendizaje y la memoria.

CONCLUSIONES

Con el objeto de integrar la información y reducir la complejidad en su interpretación, en la tabla 6 se intenta resumir los resultados obtenidos mostrando el efecto que se registró en el aprendizaje, el receptor implicado, su mecanismo de acción (pre- o postsináptico) y el fármaco empleado; al mismo tiempo, permitirá establecer que las propuestas acerca del papel de serotonina y sus receptores, en los procesos del aprendizaje y la memoria, fueron parcialmente confirmados. Además, se presentan dos

ilustraciones de la distribución sináptica de los tipos y subtipos de receptores serotoninérgicos.

TABLA 6. EFECTO DE AGONISTAS Y ANTAGONISTAS SEROTONÉRGICOS EN APRENDIZAJE (RC%)

AUMENTADO	NORMAL	DISMINUIDO
ESTIMULACIÓN PRESINÁPTICA 5-HT _{1A} (8-OH-DPAT)	ESTIMULACIÓN POSTSINÁPTICA 5-HT _{1A} (8-OH-DPAT) BLOQUEO PRE- O POSTSINÁPTICO 5-HT _{1A} (WAY 100135, WAY100635, S-UH-301)	
	ESTIMULACIÓN POSTSINÁPTICA 5-HT _{1B} (TFMPP)	ESTIMULACIÓN PRESINÁPTICA 5-HT _{1B} (TFMPP)
ESTIMULACIÓN PRESINÁPTICA 5-HT _{2C/2A} (DOI)		ESTIMULACIÓN POSTSINÁPTICA 5-HT _{2C} (mCPP)
BLOQUEO PRESINÁPTICO 5-HT _{2A} (Ketanserina)		BLOQUEO POSTSINÁPTICO 5-HT _{2B/2C} (1-NP)
BLOQUEO PRESINÁPTICO 5-HT ₃ (Tropisetron, Ondansetron)	BLOQUEO POSTSINÁPTICO 5-HT ₃ (Tropisetron, Ondansetron)	ESTIMULACIÓN PRESINÁPTICA 5-HT ₃ (mCPBG)
	BLOQUEO POSTSINÁPTICO 5-HT ₄ (SDZ 205-557, GR125487D)	ESTIMULACIÓN POSTSINÁPTICA 5-HT ₄ (BIMU1, BIMU8)
INHIBICIÓN DE RECAPTURA 5-HT POR ESTIMULACIÓN POSTSINÁPTICA 5-HT _{1A/1B} , 5-HT _{2A-2C} Y 5-HT ₃ (Fluoxetina)		

5-HT_{1A} autoreceptores somatodendríticos
(inhiben disparos)

Región terminal e. g. hipocampo,
amígdala, corteza, hipotálamo

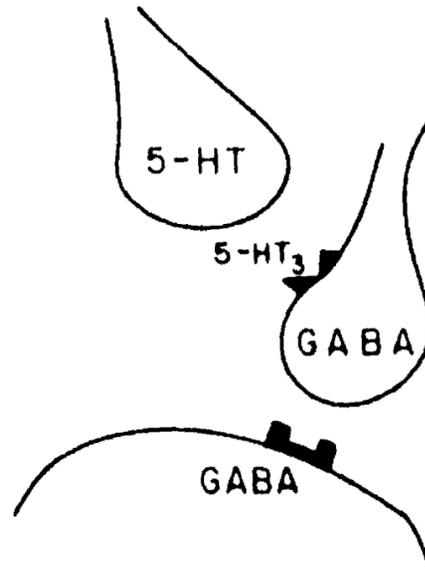
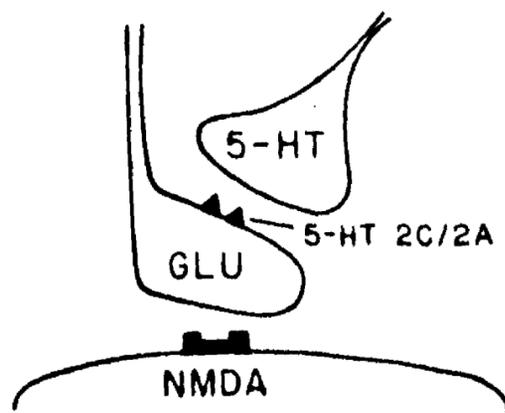
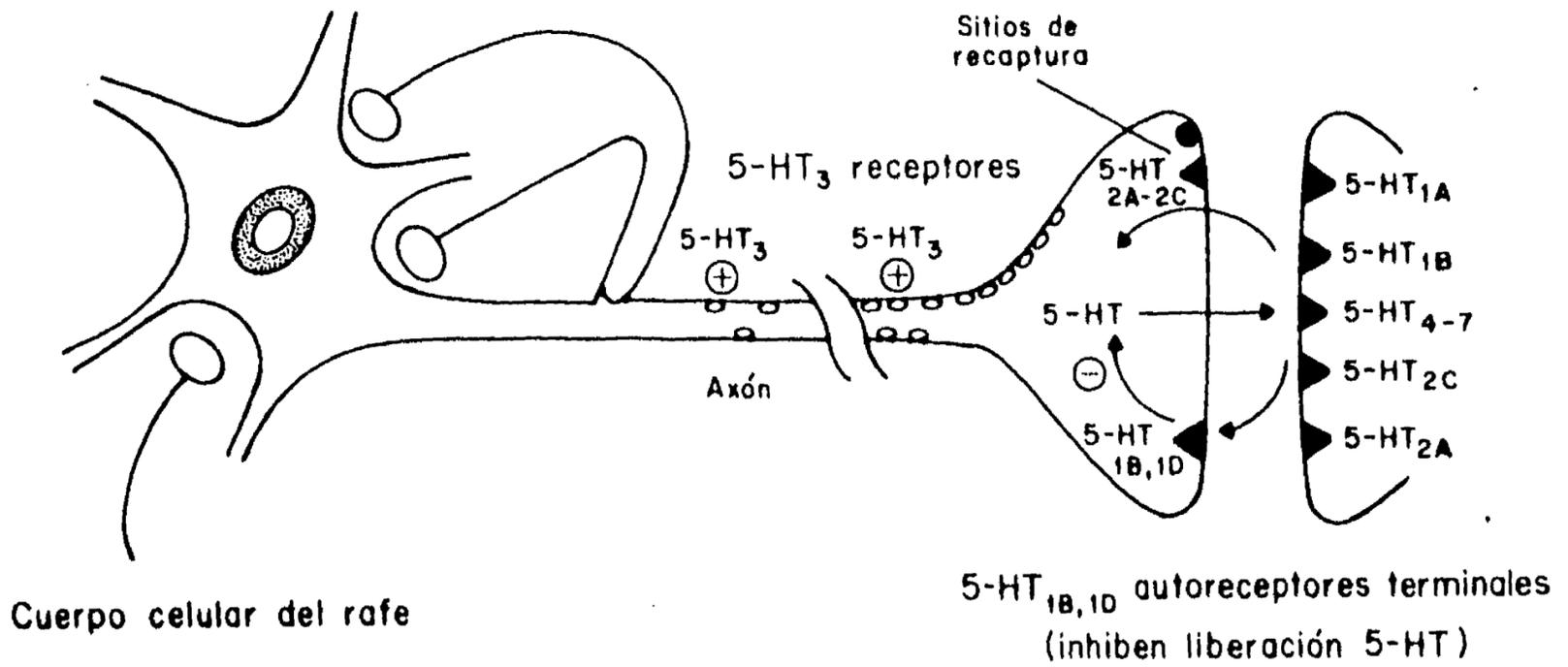


Ilustración 2. De acuerdo con literatura reciente y los datos del presente trabajo se muestra el diagrama de la neurotransmisión serotoninérgica, como también los elementos pre- y post-sinápticos. Además, se ilustran dos tipos de heteroreceptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃.

REFERENCIAS

- Acsady, L.,** Halasy, K. y Freund, TF. (1993). Calretinin is present in non-pyramidal cells of the rat hippocampus-III. Their inputs from the median raphe and medial septal nuclei. *Neurosci* 52:829-841.
- Aghajanian, GK.** (1995). Electrophysiology of serotonin receptor subtypes and signal transduction pathways. En: EF Bloom, DJ Kupfer (eds.). *Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd., New York; pp:451-460.
- Aghajanian, GK.** y Marek, GJ. (1994). Serotonin-activated cortical interneurons: physiology and pharmacology. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30-August 3. Chicago, IL., p: 47.
- Aghajanian, GK.,** Sprouse, JS. y Rasmussen, K. (1988). Electrophysiology of central serotonin receptor subtypes. En: E. Sanders-Bush (ed). *The Serotonin Receptor*. The Human Press, New Jersey, p:225-252.
- Alkon, DL.** (1995). Molecular mechanisms of associative memory and their clinical implications. *Behav Brain Res* 66:151-160.
- Altman, H.J.,** Nordy, D.A. y Ogren, S.O. (1984). Role of serotonin in memory: Facilitation by alaproclate and zimeldine. *Psychopharmacol* 84:496-502.
- Altman, HJ.,** Normile, HJ., Galloway, MP., Ramirez, A. y Azmitia, EC. (1990). Enhanced spatial discrimination learning in rats following 5,7-DHT-induced serotonergic deafferentation of the hippocampus. *Brain Res* 518:61-66.
- Altman, H.J.** y Normile, H.J. (1988). What is the nature of the role of the serotonergic nervous system in learning and memory: Prospects for development of an effective treatment strategy for senile dementia. *Neurobiol Aging* 9:627-638.
- Alvarez, P.** y Squire, LR. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:7041-7045.
- Amaral, DG.** y Witter, MP. (1989). The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neurosci* 31:571-591.
- Anderson, MC.** y Spellman, BA. (1995). On the status of inhibitory mechanisms in cognition: memory retrieval as a model case. *Psychol Rev* 102:68-100.
- Andrade, R.** y Chaput, Y. (1991a). 5-hydroxytryptamine₄-like receptors mediate the slow excitatory response to serotonin in the rat hippocampus *J Pharmacol Exp Ther* 257:930-937.
- Andrade, R.** y Chaput, Y. (1991b). The electrophysiology of serotonin receptor subtypes. En: S.J. Peroutka (ed). *Serotonin receptor subtypes: Basic and Clinical Aspects*. Wiley-Liss, New York, pp:103-124.

Andrade, R. (1992). Electrophysiology of 5-HT_{1A} receptors in the rat hippocampus and cortex. *Drug Dev Res* 26:275-286.

Andrews, JS., Jansen, JHM., Linders, S., Princen, A., Drinkenburg, HIM., Coenders, CJH. y Vossen, JHM. (1994). Effects of imipramine and mirtazapine on operant performance in rats. *Drug Dev Res* 32:58-66.

Angel, I. (1990). Central receptors and recognition sites mediating the effects of monoamines and anorectic drugs on feeding behavior. *Clin Neuropharmacol* 13:361-391.

Arborelius, L., Nimikos, GG., Grillner, P., Hertel, P., Höök, BB., Hacksell, U. y Svensson, TH. (1995). 5-HT_{1A} receptor antagonists increase the activity of serotonergic cells in the dorsal raphe nucleus in rats treated acutely or chronically with citalopram. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 352:157-165.

Artigas, F., Perez, P. y Alvarez, E. (1994). Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arc Gen Psychiat* 51:248-251.

Ashby, CR., Edwards, E. y Wang, R. (1994). Electrophysiological evidence for a functional interaction between 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the rat medial prefrontal cortex: an iontophoretic study. *Synapse* 17:173-181.

Auer, RN., Rod, MR. y Whishaw, IQ. (1991). MK-801 (dizocilpine): efficacy and limitations in cerebral ischemia. En: BS Meldrum, F Moroni, RP Simon, JH Woods (eds.). Raven Press, New York, pp:703-709.

Auerbach, SB., Lundberg, JF. y Hjorth, S. (1995). Differential inhibition of serotonin release by 5-HT and NA reuptake blockers after systemic administration. *Neuropharmacol* 00:00-00. (En prensa).

Aulakh, CS., Mazzola, P., Hill, JL. y Murphy, DL. (1994). Role of various 5-HT receptor subtypes in mediating neuroendocrine effects of 1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane (DOM) in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 271:143-148.

Aulakh, CS., Wosniak, K.M., Haas, M., Hill, J.L., Zohar, J. y Murphy, D.L. (1988). Food intake, neuroendocrine and temperature effects of 8-OHDPAT in the rat. *Eur J Pharmacol* 146:253-259.

Balsam, PD. y Tomie, A. (1985). *Context and learning*. Hillsdale, New Jersey; Erlbaum.

Barnes, JM., Barnes, NM. y Cooper, SJ. (1992). Behavioral pharmacology of 5-HT₃ receptor ligands *Neurosci Biobehav Rev* 16:107-113.

Barnes, M., Barnes, NM., Champaneria, S., Costall, B. y Naylor, R.J. (1990). Characterization and autoradiographic localization of 5-HT₃ recognition sites identified with [³H]-(s)-zacopride in the forebrain of the rat. *Neuropharmacol* 29:1037-1045.

Barrett, JE. y Miczek, KA. (1995). *Behavioral techniques in preclinical neuropsychopharmacology*

research. En: EF Bloom, DJ Kupfer (eds.). Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress. Raven Press Ltd., New York; pp:65-73.

Barzilai, A., Kennedy, TE., Sweatt, JD. y Kandel, ER. (1989). 5-HT modulates protein synthesis and the expression of specific proteins during long-term facilitation in aplysia sensory neurons. *Neuron* 2:1577-1586.

Beasley, C.M., Masica, D.M. y Potvin, J.H. (1992). Fluoxetine: A review of receptor and functional effects and their clinical implications. *Psychopharmacol* 107:1-10.

Beck, SG., Okuhara, DY., Choi, KC. y List, TJ. (1994). 5-HT_{1A} mediated response differs in hippocampal subfields. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 8.

Beer, MS., Middlemiss, DN. y McAllister, G. (1993). 5-HT₁-like receptors: six down and still counting. *TIPS* 14:228-231.

Bendotti, C. y Samanin, R. (1987). The role of putative 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the control of feeding in rats. *Life Sci* 41:635-642.

Bianchi, C., Siniscalchini, A. y Beani, L. (1991). 5-HT_{1A} agonists increase and 5-HT₃ agonists decrease acetylcholine efflux from the cerebral cortex of freely-moving guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 101:448-452.

Bielenberg, G.W. y Burkhardt, M. (1990). 5-hydroxytryptamine_{1A} agonists a new therapeutic principle for stroke treatment. *Stroke* 21(Supple IV):161-163.

Blundell, J. (1991). Pharmacological approaches to appetite suppression. *TIPS* 12:147-157.

Bobker, DH. y Williams, JT. (1993). Receptors for 5-hydroxytryptamine. En: F Hucho (ed.). *Neurotransmitters receptors*. Elsevier, Amsterdam, pp:221-250.

Bobker, DH. y Williams, JT. (1990). Ion conductances affected by 5-HT receptor subtypes in mammalian neurons. *TIPS* 5:169-173.

Bockaert, J., Fozard, J.R., Dumuis, A. y Clarke, D.E. (1992). The 5-HT₄ receptor: a place in the sun. *TIPS* 13:141-145.

Boeljinga, PH., Meigel, I., Limonta, S. y Boddeke, HWGM. (1994). Different effects of 5-HT_{1B} receptors on slow and fast synaptic activation in rat subicular cortex. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 155.

Bovetto, S. y Richard, D. (1995). Functional assessment of the 5-HT 1A-, 1B-, 2A/2C, and 3-receptor subtypes on food intake and metabolic rate in rats. *Am J Physiol* 268(Reg Integ Com Physiol) 37: R14-R20.

Bowen, DW., Francis, PT., Pangalos, MN., Sthephens, PH. y Procter, AW. (1992). Treatment

strategies for Alzheimer's disease. *The Lancet* 339:132-133.

Breier, A. (1995). Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schizophrenia Res* 14:187-202.

Briley, M. (1990). Biochemical strategies in the search for cognition enhancers. *Pharmacopsychiat* 23 (Supple 1):75-80.

Brioni, J.D. (1993). Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Develop Res* 28:3-27.

Buhot, MC., Patra, SK. y Naili, S. (1994). Changes in locomotor, exploratory and memory functions following intra-hippocampal micro-injections of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonists in the rat. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 58.

Burnet, PWJ., Mead, A., Eastwood, SL., Sharp, TS. y Harrison, PJ. (1994). The effects of electro-convulsive shock (CS) on 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor binding site densities abundances in rat brain. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 73.

Buzsaki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states. *Neurosci* 31:551-570.

Carli, M. y Samanin, R. (1992). 8-Hydroxy-2-(di-n-propilamino) tetralin impairs spatial learning in a water maze: role of postsynaptic 5-HT_{1A}. *Br J Pharmacol* 105:720-726.

Carli, M., Luschi, R., Garofalo, P. y Samanin, R. (1995). 8-OH-DPAT impairs spatial but not visual learning in a water maze by stimulating 5-HT_{1A} receptors in the hippocampus. *Behav Brain Res* 67:67-74.

Chaouloff, F. (1993). Physiopharmacological interaction between stress hormones and central serotonergic systems. *Brain Res Rev* 18:1-32.

Chaput, Y., de Montigny, C. Blier, P. (1991). Presynaptic and postsynaptic modifications of the serotonin system by long-term administration of antidepressant treatments. *Neuropsychopharmacol* 5:219-229.

Charney, D.S., Krystal, J.H., Delgado, P.L. y Heninger, G.R. (1990). Serotonin-specific drugs for anxiety and depressive disorders. *Ann Rev Med* 4:437-446.

Chen, CPLH., Alder, JT., Hope, RA., McDonald, B., Francis, PT., Esiri, MM. y Bowen, DM. (1994). Neocortical 5-HT_{1A} receptors are preserved in Alzheimer's disease and may be a target for therapy. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 98.

Chiang, C. y Aston-Jones, G. (1993). A 5-hydroxytryptamine₂ agonist augments γ -aminobutyric acid and excitatory acid inputs to noradrenergic locus coeruleus neurons. *Neurosci* 54:409-420.

Chopin, P., Moter, C. y Briley, M. (1994). Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine_{1B/D} receptor ligands. *Pharmac Ther* 62:385-405.

Chopin, P. y Briley, M. (1987). Animals models of anxiety: the effect of compounds that modify 5-HT neurotransmission. *TIPS* 8:383-388.

Chugh, Y., Saha N., Sankaranarayanan, A. y Datta, H. (1990). Enhancement of memory retrieval and attenuation of scopolamine-induced amnesia following administration of 5-HT₃ antagonists ICS 205-930. *Pharmacol Toxicol* 69:105-106.

Cliffe, I., Fletcher, A. y Dourish, CT. (1993). The evolution of selective, silent 5-HT_{1A} receptor antagonists. *Current Drugs: Serotonin*, pp:99-124.

Cole, BJ., Jones, GH. y Turner, JD. (1994). 5-HT_{1A} receptor agonists improve the performance of normal and scopolamine-impaired rats in an operant delayed matching to position task. *Psychopharmacol* 116:135-142.

Connell, MTO., Sarna, GS. y Curzon, G. (1992). Evidence for postsynaptic mediation of the hypothermic effect of 5-HT_{1A} receptor activation. *Br J Pharmacol* 106:603-609.

Consolo, S., Bertorelli, R., Russi, G., Zambelli, M. y Ladinsky, H. (1994). Serotonergic facilitation of acetylcholine release in vivo from rat dorsal hippocampus via serotonin 5-HT₃ receptors. *J Neurochem* 62:2254-2261.

Coplan, JD., Wolk, SI. y Klein, D. (1995). Anxiety and serotonin_{1A} receptor. En: EF Bloom, DJ Kupfer (eds.). *Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd., New York; pp:1301-1310.

Cornfield, L.J. y Nelson, D.L. (1991). Biochemistry of 5-hydroxytryptamine receptor subtypes: Coupling to second messenger systems. En: SJ Peroutka (ed). *Serotonin receptor subtypes: Basic and Clinical Aspects*. Wiley-Liss, New York, p:81-102.

Costall, B., Naylor, R.J. y Tyrer, M.B. (1990). The psychopharmacology of 5-HT₃ receptors. *Pharmacol Ther* 47:181-202.

Costall, B. y Naylor, R.J. (1992). The psychopharmacology of 5-HT₃ receptors. *Pharmacol Toxicol* 71:401-415.

Cotman, C.W., Monaghan, D.T. y Geddes, J.W. (1989). N-methyl-d-aspartate receptors, synaptic plasticity, and Alzheimer's disease. *Drug Develop Res* 17:331-338.

Danysz, W. y Archer, T. (1994). Glutamate, learning and dementia-selection of evidence. *Amino Acids* 7:147-163.

Davis, H. y Hurwitz, H.M.B. (1977). *Operant-pavlovian interactions*. LEA, Hillsdale, New Jersey.

Davidson, C. y Stamford, JA. (1995). Evidence that 5-hydroxytryptamine in rat dorsal raphe nucleus is controlled by 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} autoreceptors. *Br J Pharmacol* 114:1107-1109.

- Deacon, R.M.J.** (1991). Pharmacological studies of a rat delayed nonmatch task as an animal model of dementia. *Drug Dev Res* 24:67-79.
- Decker, M.W.** y **McGaugh, J.L.** (1991). The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse* 7:151-168.
- DeFeudis, F.V.** (1988). Cholinergic systems and Alzheimer's disease. *Drug Develop Res* 14:95-109.
- De Vry, J.** (1995). 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacol* 121:1-26.
- Dewar, D.,** **Graham, D.I.** y **McCulloch, J.** (1990). 5-HT₂ receptors in dementia of the Alzheimer's type: a quantitative autoradiographic study of frontal cortex and hippocampus. *J Neural Transm (P-D Sect)* 2:129-137.
- Diaz del Guante, MA.,** **Carbonell H. C.,** **Quirarte, G.,** **Cruz-Morales, SE.,** **Rivas-Arancibias, S.** **Prado-Alcalá, R.** (1993). Intrastratial injection of choline accelerates the acquisition of positively of reward behaviors. *Brain Res Bull* 30:671-675.
- Dourish, C.T.,** **Hutson, P.H.** y **Curzon, G.** (1985). Low doses of the putative serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) elicit feeding in the rat. *Psychopharmacol* 86:197-204.9
- Dourish, C.T.** (1987). Brain 5-HT_{1A} receptors and anxiety. En: **CT Dourish, S Ahlenius, PH Hutson** (eds). *Brain 5-HT_{1A}: Behavioral and Neurochemical Pharmacology*. Chichester, Ellis Horwood, p:261-277.
- Doyere, V.,** **Burette, F.,** **Rédini-delNegro, C.** y **Laroche, S.** (1993). Long-term potentiation of hippocampal afferents and efferents to prefrontal cortex: implications for associative learning. *Neuropsychol* 31:1031-1053.
- Duxon, MS.,** **Reavely, AC.,** **Flanigan, TP.,** **Baxter, G.,** **Blackburn, TP.** y **Fone, KCF.** (1995). Expression of the 5-HT_{2B} receptor protein in the rat brain. *Br J Pharmacol* 115:(Suppl):105.
- Edmonds, B.,** **Gibb, AJ.** y **Colquhoun, D.** (1995). Mechanisms of activation of glutamate receptors and the time course of excitatory synaptic currents. *Ann Rev Physiol* 57:495-519.
- Edwards, E.,** **Wright, K.H.G.** y **Henn, F.A.** (1991). 5-HT_{1a} receptors in an animal model of depression. *Neuropharmacol* 30:101-105.
- Eichenbaum, H.,** **Otto, T.** y **Cohen, NJ.** (1994). Two functional components of the hippocampal memory system *Behav Brain Sci* 17:449-518.
- Eison, AS.** y **Eison, MS.** (1994). Serotonergic mechanisms in anxiety. *Pro Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 18:47-62.

- Eglen, RM.,** Wong, EH., Dumuis, A. y Bockaert, J. (1995). Central 5-HT₄ receptors. TIPS 16:391-398.
- Elliot, JM.,** Flanigan, TP., Newberry, NR., Zetterström, T. y Leslie, RA. (1994). 5-HT receptor subtypes: aspects of their regulation and function. Neurochem Int 25:537-543.
- Evenden, J.L. y** Angeby, K. (1990). Effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propilamino)-tetralin (8-OH-DPAT) on locomotor activity and rearing of mice and rats. Psychopharmacol 102:485-491.
- Farley, J. y** Alkon, D.L. (1985). Cellular mechanisms of learning, memory, and information storage. Ann Rev Psychol 36:419-494.
- Fibiger, HC.,** Lepiane, FG. y Phillips, AG. (1978). Disruption of memory produced by stimulating of the dorsal raphe nucleus: mediation by serotonin. Brain Res 155:380-386.
- Fiorella, D.,** Rabin, RA. y Winter, JC. (1995). The role of the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the stimulus effects of m-chlorophenylpiperazine. Psychopharmacol 119:222-230.
- Fletcher, A.,** Cliffe, IA. y Dourish, CT. (1993). Silent 5-HT_{1A} receptor antagonists: utility as research tools and therapeutic agents. TIPS 14:441-448.
- Fozard, J.** (1990). 5-HT role in the aetiology of migraine. Supplé MIMS Magazine 15 Sept, p:4-5.
- Frazer, A.,** Offord, S.J. y Lucki, I. (1988). Regulation of serotonin receptors and responsiveness in the brain. En: The serotonin receptors. E Sanders-Bush (ed). The Human Press, New Jersey, p:319-362.
- Freund, TF.,** Gulyás, Al., Acsády, L., Görcs, T. y Tóth, K. (1990). Serotonergic control of the hippocampus via local inhibitory interneurons. Proc Natl Acad Sci USA 87:8501-8505.
- Fuller, R.W.,** Wong, D.T. y Robertson, D.W. (1991). Fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake. Medicinal Res Rev 11:17-34.
- Fuller, R.W.** Microdialysis studies with 5-HT reuptake inhibitors. TIPS 14:397-398.
- Gale, JD.,** Grossman, CJ., Whitehead JWF., Oxford, AW., Bunce, KT. y Humphrey, PPA. (1994). GR113808: a novel, selective antagonist with high affinity at the 5-HT₄ receptor. Br J Pharmacol 111:332-338.
- Galzin, AM. y** Langer, SZ. (1991). Modulation of 5-HT release by presynaptic inhibitory and facilitatory 5-HT receptors in brain slices. In: SZ Langer, AM Galzin, J Costentin (eds.). Presynaptic receptors and neuronal transporters. Pergamon Press, Oxford, pp:59-62.
- Gellman, RL. y** Aghajanian, GK. (1994). Serotonin₂ receptor-mediated excitation of interneurons in piriform cortex: antagonism by atypical antipsychotic drugs. Neurosci 58:515-525.
- Gerald., C.,** Adham, N., Kao, HT., Schechter, LE., Olsen, MA., Bard, JA., Laz, TM., Vaysse, PJJ.,

Branchek, TA. y Weinshank, RL (1994). The 5-HT₄ receptor: molecular cloning of two splice variants. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 82.

Ghelardini, C., Malmberg-Aiello, O., Bartolini, A. y Rizzi, CA. (1994b). Protective effect of BIMU-1 and BIMU-8 on amnesia induced by hypercapnia. 10th Congress of Eur Soc for Neurochem. Jerusalem. Agosto 14-19.

Ghelardini, C., Meoni, P., Galeotti, N., Malmberg-Aiello, O., Rizzi, CA. y Bartolini, A. (1994a). Effect of the two benzimidazolone derivates: BIMU-1 and BIMU-8 on a model of hypoxia-induced amnesia i the mouse. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 55.

Ghelardini, C., Galeotti, N., Meoni, P., Giotti, A., Rizzi, CA. y Bartolini, A. (1993). Effect of 5-HT₄ agonists: BIMU1 and BIMU8 on the social learning test in rats. CINP Congress. Washington, DC. Junio 27- Julio 1.

Glennon, R.A. y Lucki, I. (1988). Behavioral models of serotonin activation. En: The serotonin receptors. E Sanders-Bush (ed). The Human Press, New Jersey, p:253-316.

Glennon, R.A. (1990). Do classical hallucinogens act as 5-HT₂ agonists or antagonists. *Neuropsychopharmacol* 3:509-517.

Glennon, RA. y Dukat, M. (1995). Serotonin receptor subtypes. En: EF Bloom, DJ Kupfer (eds.). *Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd., New York; pp:415-429.

Glennon, RA., Darmani, NA. y Martin, BR. (1991). Multiple Population of serotonin receptors may modulate the behavioral effects of serotonergic agents. *Life Sci* 48:2493-2498.

Gluck, M.A. y Granger, R. (1993). Computational models of the neural bases of learning and memory. *Ann Rev Neurosci* 16:667-706.

Gold, P.E. y Zornetzer, S.F. (1983). The Mnemon and its juices: Neuromodulation of memory processes. *Behav Neural Biol* 38:151-189.

Gonzalo-Ruiz, A., Lieberman, AR. y Sanz-Anqela, JM. (1995). Organization of serotonergic projections from the raphe nuclei to the anterior thalamic nuclei in the rat: a combined retrograde tracing and 5-HT immunohistochemical study. *J Chem Neuroanat* 8:103-115.

Göthert, M. (1992). 5-Hydroxytryptamine receptors. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res* 42:238-246.

Göthert, M. (1982). Modulation of serotonin release in the brain via presynaptic receptors. *TIPS* :437-440.

Göthert, M. (1990). Presynaptic serotonin receptors in the central nervous system. En: Kalsner S. Westfall TC (eds.). *Presynaptic receptors and question of autoregulation of neurotransmitter*

release. *Annals New York Acad Sci* 604:103-112.

Gould, J.L. (1986). The biology of learning. *Ann Rev Psychol* 37:163-192.

Gower, A.J. (1992). 5-HT receptors and Cognitive function. En: *Central serotonin receptors and psychotropic drugs*. CA Marsden y DJ Heal (eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford p:239-259.

Greenshaw, A.J. (1993). Behavioral pharmacology of 5-HT₃ receptor antagonists: a critical update on therapeutic potential. *TIPS* 14:265-270.

Griebel, G. (1995). 5-Hydroxytryptamine-interacting drugs in animal models of anxiety disorders: more than 30 years of research. *Pharmac Ther* 65:319-395.

Grotewiel, MS., Chi, H. y Sanders-Bush, E. (1994). m-Chlorophenylpiperazine and m-trifluoromethyl phenyl piperazine are partial agonists at cloned 5-HT_{2A} receptors expressed in fibroblast. *J Pharmacol Exp Ther* 271:1122-1126.

Gyermek, L. (1995). 5-HT₃ receptors: pharmacologic and therapeutic aspects. *J Clin Pharmacol* 35:845-855.

Haas, HL., Sergueeva, OA., Vorobjev VS. y Sharonova, IN. (1995). Subcortical modulation of synaptic plasticity in the hippocampus. *Behav Brain Res* 66:41-44.

Haddjeri, N. y Blier, P. (1995). Pre. and postsynaptic effects of the 5-HT₃ agonist 2-methyl-5-HT on the 5-HT system in the rat brain *Synapse* 20:54-67.

Hammer, M. y Menzel, R. (1995). Learning and memory. *J Neurosci* 15:1617-1630.

Hamon, M. (1994). Neuropharmacology of anxiety: perspectives and prospects. *TIPS* 15:36-39.

Hamon, M., Bougoin, S., Gozlan, H., Hall, M.D., Goetz, S., Artaud, F. y Horn, A.S. (1984). Biochemical evidence for the 5-HT agonist of PAT (8-hydroxy-2-di-N-propilamino)-tetralin in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 100:263-270.

Hamon, M., Lanfumey, L., El Mestikawy, S., Boni, C., Miquel, M.C., Bolaños, F., Schechter, L. y Gozlan, H. (1990). The main features of central 5-HT₁ receptors. *Neuropsychopharmacol* 3:349-360.

Handley, SL. (1995). 5-Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment. *Pharmac Ther* 66:103-148.

Hansen, MB. (1995). Serotonin an intestinal secretagogue. *Pharma Toxicol* 77 (Suppl 1):5-39.

Hartig, PR., Branchek, TA. y Weinshank, RL. (1992). A subfamily of 5-HT_{1D} receptor genes. *TIPS* 13:152-159.

Harvey, JA. (1994). Serotonergic function in cognition. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 8.

Hawkins, R.D., Kandel, E.R. y Siegelbaum, S.A. (1993). Learning modulate transmitter release: Themes and variations in synaptic plasticity. *Ann Rev Neurosci* 16:625-665.

Hen, R. (1992). Of mice and flies: commonalities among 5-HT receptors. *TIPS* 13:160-165.

Heninger, GR. (1995). Indolamines: the role of serotonin in clinical disorders. En: EF Bloom, DJ Kupfer (eds.). *Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd., New York; pp:471-482.

Hensler, JG., Ferry, RC., Labow, DM., Kovachichi, GB. y Frazer, A. (1994). Quantitative autoradiography of the serotonin transporter to asses the distribution of serotonergic projections from the dorsal raphe nucleus. *Synapse* 7:1-15.

Higgins, GA., Jones, BJ., Oakley, NR. y Tyers, MB. (1991). Evidence that the amygdala is involved in the disinhibitory effects of 5-HT₃ receptor antagonists. *Psychopharmacol* 104:545-551.

Hjorth, S. y Auerbach, SB. (1994). Further evidence for importance of 5-HT_{1A} autoreceptors in the activation of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur J Pharmacol* 260:251-255.

Hock, FJ. (1995). Therapeutic approaches for memory impairments. *Behav Brain Res* 66:143-150.

Hong, F., Sancilio, L.F., Vargas, R. y Pardo, E. (1969). Similarities between the pharmacological actions of quipazine and serotonin. *Eur J Pharmacol* 6:274-280.

Hong, E., Ibarra, M., Meneses, A., Ransanz, V. y Castillo, C. (1992). Effects of hypertension and ageing on vascular reactivity and associative learning. *Proc West Pharmacol Soc* 35:183-185.

Hong, E., Ri6n, R. y Vidrio, H. (1983). Stimulation of central serotonin receptors as a novel mechanisms of antihypertensive activity. En: JA Bevan et al (eds). *Vascular neuroeffector mechanisms. 4th International Symposium*, New York: Raven Press, p:273-277.

Hoyer, D., Hartig, P.R. y Humphrey, P.P.A. (1993). A new nomenclature for 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacol* 347 (Supple):R124.

Hoyer, D., Hartig, P.R. y Humphrey, P.P.A. (1994). International Union of Pharmacology classification for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 46:157-203.

Hoyer, D. (1990). Serotonin 5-HT₃, 5-HT₄, and 5-HT-M receptors. *Neuropsychopharmacol* 3:371-383.

Hunter, A.J. y Roberts, F.F. (1987). The effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propilamino)tetralin (8-OH-DPAT) on spatial learning in the Morris water maze. En: CT Dourish, S Ahlenius, PH Hutson (eds). *Brain 5-HT1A: Behavioral and Neurochemical Pharmacology*. Chichester, Ellis Horwood,

p:278-285.

Introni-Collison, I., To, S. and McGaugh, JL. (1992). Fluoxetine effects on retention of inhibitory avoidance: enhancement by systemic but not intra-amygdala injections. *Psychobiol* 20:28-32.

Izquierdo, I. (1993). Long-term potentiation and the mechanisms of memory. *Drug Develop Res* 30:1-17.

Jackson, MB. y Yakel, JL. (1995). The 5-HT₃ receptor channel. *Ann Rev Physiol* 57:447-468.

Jacobs, B.R. y Azmitia, E.C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72:165-229.

Jakeman, LB., To, ZP., Bonhaus, DW. y Eglen, RM. (1994). Pharmacological characterization of an endogenous 5-HT₇ receptor in guinea pig cerebral cortex radioligand binding. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 87.

Jansen, JHM. y Andrews, JS. (1994). The effects of serotonergic drugs on short-term memory in rats. *J Pharmacol* 8:157-163.

Johnson, MD. (1994). Synaptic glutamate release by postnatal rat serotonergic neurons in microculture. *Neuron* 12:433-442.

Kalsner, S. (1990). Heteroreceptors, autoreceptors, and other terminals sites. En: Kalsner S. Westfall TC (eds.). Presynaptic receptors and question of autoregulation of neurotransmitter release. *Annals New York Acad Sci* 604:1-6.

Kamil, A.C. y Roiblat, H.L. (1985). The ecology of foraging behavior: Implications for animal learning and memory. *Ann Rev Psychol* 36:141-169.

Kandel, E. y Abel, T. (1995). Neuropeptides, adenyl cyclase and memory storage. *Sci* 268:825-826.

Kawahara, F., Saito, H. y Katsuki, H. (1994). Inhibition by 5-HT₇ receptor stimulation of GABA_A receptor-activated current in cultured rat suprachiasmatic neurones. *J Physiol* 478:76-

Kennett, G.A., Wood, MD., Glen, A., Grewal, S., Forbes, I., Gadre, A. y Blackburn, TP. (1994). In vivo properties of SB 200646A, a 5-HT_{2C/2B} receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 111:797-802.

Kennett, G.A., Bailey, F., Piper, DC. y Blackburn, TP. (1995). Effect of SB 200646A, a 5-HT_{2C/2B}, in two conflict models of anxiety. *Psychopharmacol* 118:178-182.

Kennett, G.A., Dourish, C.T. y Curzon, G. (1987). Antidepressant and antianorexic properties of 5-HT_{1A} agonists and other drug in animal models. En: CT Dourish, S Ahlenius, PH Hutson (eds). *Brain 5-HT_{1A}: Behavioral and Neurochemical Pharmacology*. Chichester, Ellis Horwood, p:243-260.

Kidd, E.J., Laporte, AM., Langlois, X., Fataccini, CM., Doyen, C., Lombard, MC., Gozlan, H. y Hamon, M. (1993). 5-HT₃ receptors in the central nervous system are mainly located on nerve fibers and terminals. *Brain Res* 612:289-298.

Kilbinger, H., Gebauer, A., Haas, J. y Ladinsky, H. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 351:229-236.

Klint, T. (1991). Effects of 8-OH-DPAT in a passive avoidance test and in an elevated plus-maze test in rats. *Behav Biochem Pharmacol* 2:481-489.

Knegterig, H., Eijck, M. y Huijsman, A. (1994). Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. *Drugs Aging* 5:192-199.

Kovács, GL. y De Wied, D. (1994). Peptidergic modulation of learning and memory processes. *Pharmacol Rev* 46:269-291.

Kraemer, M., Zilles, K., Schleicher, A., Gebhard, R., Robbins, TW., Everitt, BJ. y Divac, I. (1995). Quantitative receptor autoradiography of eight different transmitter-binding sites in the hippocampus of the common marmoset, *Callithrix jacchus*. *Anat Embryol* 191:213-225.

Kursar, JD., Nelson, DL., Wainscott, DB. y Baez, M. (1994b). Molecular cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the human 5-hydroxytryptamine_{2B} receptor. *Mol Pharmacol* 46:227-234.

Kursar, JD., Wainscott, DB., Nelson, DLG. y Baez, M. (1994a). Cloning and expression of the human 5-HT_{2B} receptor. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 76.

Laroche, S., Redini-delNegro, C., Clements, MP. y Lynch, MA. (1990). Long-term activation of phosphoinositide turnover associated with increased release of amino acids in the dentate gyrus and hippocampus following classical conditioning in the rat. *Eur J Neurosci* 2:34-543.

Lathe, R. y Morris, RGM. (1994). Analyzing brain function and dysfunction in transgenic animals. *Neuropathol Applied Neurobiol* 20:350-358.

Launay, JM., Callebert, J., Bondoux, D., Loric, S. y Maroteaux, L. (1994). Serotonin receptors and therapeutic. *Cell Mol Biol* 40:327-336.

Lawlor, B.A., Sunderland, T., Mellow, A.M., Hill, J.L., Molcha, S.E. y Murphy, D.L. (1989). Hyperresponsivity to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiat* 46:542-549.

LeDoux, P. (1993). Emotional memory: in search of systems and synapses. *Brain mechanism. Annals New York Academy Sci* 17:149-157.

Lejeune, F., Gobert, A., Rivet, JM. y Millan, MJ. (1994). Blockade of transmission at NMDA receptors facilitates the electrical and synthetic activity of ascending serotonergic neurones. *Brain*

Res 656:427-431.

LePoul, E., Laaris, N., Doucet, E., Laporte, AM. y Lanfumey, L. (1995). Early desensitization of somato-dendritic 5-HT_{1A} autoreceptors in rats treated with fluoxetine or paroxetine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 352:141-148.

Lesh, KP., Aulakh, CS. y Murphy, DL. (1993). Serotonin receptor heterogeneity and subsystem complexity: implications for clinical neuropsychopharmacology. *Neurol, Psychiatric Brain Res* 1:163-172.

Lister, RG. (1991). The effects of benzodiazepines and 5-HT_{1A} agonists on learning and memory. En: 5-HT_{1A} agonists, 5-HT₃ antagonists and benzodiazepines: their comparative behavioural pharmacology. RJ Rodgers, SJ Cooper (eds). John Wiley, Chichester, pp:267-280.

Lovenberg, TW., Erlander, MG., Baron, BM. y Sutcliffe, JG. (1993). Cloning of new 5-HT receptors. *Int Clin Psychopharmacol* 8 (Suppl 2):19-23.

Lowther, S., De Paermentier, F., Crompton, M.R. y Horton, R.W. (1992). The distribution of 5-HT_{1D} y 5-HT_{1E} binding sites in human brain. *Eur J Pharmacol* 222:137-142.

Lucki, I. y Wieland, S. (1990). 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptors and behavioral responses. *Neuropsychopharmacol* 3:481-493.

Lucki, I. (1990). Behavioral responses associate with serotonin receptors. En: J.E. Barrett, T. Thompson, P.B. Dews (eds.). *Advances in Behavioral Pharmacology*. Vol. 7. Lawrence Erlbaum, New Jersey, pp:119-148.

Lynch, G. Granger, R. (1992). Variations in synaptic plasticity and types of memory in corticohippocampal networks. *J Cogni Neurosci* 4:189-199.

Mackintosh, N.J. (1983). *Conditioning and associative learning*. Oxford University Press.

Maes, M. Meltzer, HY. (1995). The serotonin hypothesis of major depression. En: EF Bloom, DJ Kupfer (eds.). *Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd., New York; pp:933-944.

Marek, GJ. y Aghajanian, GK. (1994). Excitation of interneurons in piriform cortex by 5-hydroxytryptamine: blockade by MDL 100,907, a highly selective 5-HT_{2A} receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 259:137-141.

Martin, GR. (1994). Vascular receptors for 5-hydroxytryptamine: distribution, function and classification. *Pharmac Ther* 62:283-324.

Martin, K.F., Hannon, S., Phillips, I. y Heal, D.J. (1992). Opposing roles for 5-HT_{1B} and 5-HT₃ receptors in the control of 5-HT release in the rat hippocampus in vivo. *Br J Pharmacol* 106:139-142.

Matthes, H., Boschert, U., Amlaiky, N., Grailhe, R., Plassat, J.L., Muscatelli, F., Mettei, M.G., y Hen, R. (1993). Mouse 5-hydroxytryptamine_{5A} and 5-hydroxytryptamine_{5B} receptors define a new family of serotonin receptors: cloning, functional expression, and chromosomal localization. *Mol Pharmacol* 43:313-319.

Mayes, A.R. (1995). Memory and amnesia. *Behav Brain Res* 66:2936.

McBain, C.J., DiChiara, T.J. y Kauer, J.A. (1994). Activation of metabotropic glutamate receptors differentially affects two classes of hippocampal interneurons and potentiates excitatory synaptic transmission. *J Neurosci* 14:4433-4445.

McEntee, W.J. y Cook, T.H. (1991). Serotonin, memory, and the aging brain. *Psychopharmacol* 103:143-149.2

McGaugh, J.L., Introni-Collison, I., Cahil, L.F., Castellano, C., Dalmaz, C., Parent, M.B. y Williams, C.L. (1993). Neuromodulatory systems and memory storage: role of the amygdala. *Behav Brain Res* 58:81-90.

McGaugh, J.L. (1973). Drug facilitation of learning and memory. *Ann Rev Pharmacol* 13:229-241.

McGaugh, J.L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. *Science* 153:1351-1358.

McGaugh, J.L. (1989b). Dissociating learning and performance: drug and hormones enhancement of memory storage. *Brain Res Bull* 23:339.

McGaugh, J.L. (1989a). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Ann Rev Neurosci* 12:255-287.

McKearney, J.W. (1989). Serotonin-antagonist effects of 1-(1-naphthyl)piperazine on operant behavior of squirrel monkeys. *Neuropharmacol* 28:817-821.

McLoughlin, D.M., Lucey, J.V. Dinan, T.G. (1994). Central serotonergic hyperresponsivity in late-onset Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 151:1701-1703.

McNamara, R.K. y Skelton, R.W. (1993). The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze. *Brain Res Rev* 18:33-49.

Meneses, A. y Hong, E. (1991). Effects of serotonergic compounds on associative learning. *Proc West Pharmacol Soc* 34:461-464.

Meneses, A. y Hong, E. (1993a). Modification of the anxiolytic effects of 5-HT_{1A} agonists by shock intensity. *Pharmacol Biochem Behav* 46:569-573.

Meneses, A. (1987). El efecto de bloqueo en automoldeamiento positivo. Tesis de licenciatura presentado en la Facultad de Psicología, UNAM.

Meneses, A. y Hong, E. (1994b). Mechanism of action of 8-hydroxy-2-(di-n-propilamino)tetralin

on learning and memory. *Pharmacol Biochem Behav* 49:1083-1086.

Meneses, A. y Hong, E. (1994a). Modification of 8-OH-DPAT effects on learning by manipulation of the assay conditions. *Behav Neural Biol* 61:29-35.

Milligan, G., Bond, RA. y Lee, M. (1995). Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy?. *TIPS* 16:10-13.

Mishkin, M. y Appenzeller, T. (1987). The Anatomy of Memory. *Scientific American* 256:62-71.

Mogensen, J. (1994). Animal models in Neuroscience. En: P Svendsen, J Hau (eds.). *Handbook of Laboratory Animal Science: Animal Models*. Boca Raton, FA, pp:125-136.

Mokler, DJ., Dixon, M. y Stambaugh, L. (1994). Electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus as a discriminative stimulus: generalization to (\pm)-DOI. *Pharmacol Biochem Behav* 48:1041-1045.

Mondadori, C., Gentsch, C., Hengerer, B., Ducret, T., Borkowski, J., Racine, A., Lederer, R. y Haeusler, A. (1992). Pretreatment with aldosterone or corticosterone blocks the memory-enhancing effects of nimodipine, captopril, CGP 37 849, and strychnine in mice. *Psychopharmacol* 109:383-389.

Mondadori, C. y Etienne, P. (1990). Nootropic effects of ACE inhibitors in mice. *Psychopharmacol* 100:301-307.

Mondadori, C., Hengerer, B., Ducret, T. y Borkowski, J. (1994). Delayed emergence of effects of memory-enhancing drugs: implications for the dynamics of long-term memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:2041-2045.

Moret, C. y Briley, M. (1995). In vitro and in vivo activity of 1-(1-naphthyl)piperazine at terminal 5-HT autoreceptors in guinea-pig brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 351:337-384.

Morley, JE., Flood, JF., Silver, AJ. y Kaiser, FE. (1994). Effects of peripherally secreted hormones on behavior. *Neurobiol Aging* 15:573-577.

Mortimer, AM. (1994). Newer and older antipsychotic. *CNS Drugs* 2:381-396.

Murphy, D.L., Lesch, K.P., Aulakh, C.S. y Pigott, T.A. (1991). III. Serotonin-selective arylpiperazines with neuroendocrine, behavioral, temperature, and cardiovascular effects in humans. *Pharmacol Rev* 43:527-561.

Murphy, D.L. (1991). Neuropsychiatric disorders and the multiple human brain serotonin receptor subtypes and subsystems. *Neuropsychopharmacol* 3:457-471.

Murtha, SJE. y Pappas, BA. (1994). Neurochemical, histopathological and mnemonic effects of combined lesions of the medial septal and serotonin afferents to hippocampus. *Brain Res* 651:16-26.

- Nabeshima, T.K.**, Itoh, K., Kawashima, K. y Kameyama, T. (1989). Effects of 5-HT₂ receptor antagonist on cicloheximide-induced amnesia in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 32:787-790.
- Neuman, RS.** y Rahman, S. (1994). 5-HT induced facilitation of n-methyl-d-aspartate (NMDA) depolarization: role of CA²⁺. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 144.
- Noda, Y.**, Ochi, Y., Shimada, E. y Oka, M. (1991). Involvement of central cholinergic mechanism in RU-24969-induced behavioral deficits. *Pharmacol Biochem Behav* 38:441-446.
- Normile, HJ.**, Jenden, DJ., Kuhn, DM., Wolf, WA. y Altman, HJ. (1990). Effects of combined serotonin depletion and lesions of the nucleus basalis magnocellularis on acquisition of a complex spatial discrimination task in the rat. *Brain Res* 536:245-250.
- O'Connell, MT.**, Sarna, GS. y Curzon, G. (1992). Evidence for postsynaptic mediating of the hypothermic effect of 5-HT_{1A} receptor activation. *Br J. Pharmacol* 106:603-609.
- Olney, JW.** (1989). Excitotoxicity and N-methyl-D-aspartate receptors. *Drug Develop Res* 17:299-319.
- Olton, D.S.** y Wenk, L. (1990). The development of behavioral tests to assess the effects of cognitive enhancers. *Pharmacopsychiat* 23 (Supple):65-69.
- Oscós, A.**, Meneses, A., Alemán, V., Camacho, J.L. y Ortega, A. (1991). Neuroquímica del aprendizaje y la memoria: Un enfoque molecular. En: V. Colotla (ed). *La investigación del comportamiento en México*. UNAM, pp:13-36.
- Oscós, A.**, Martinez, J.L. y McGaugh, J.L. (1988). Effects of post-training d-amphetamine on acquisition of an appetitive autoshaped lever press response in rats. *Psychopharmacol* 95:132-134.
- Owens, MJ.** y Nemeroff, CB. (1994). Role of serotonin in the pathology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 40:288-295.
- Palacios, J.M.** y Dietl, M.M. (1988). Autoradiographic studies of serotonin receptors. En: E Sanders-Bush (ed). *The serotonin receptors*. The Human Press, New Jersey, p:89-138.
- Palacios, J.M.**, Waeber, C., Mengod, G. y Hoyer, D. (1991). Autoradiography of 5-HT receptors: A critical appraisal. *Neurochem Int* 18:17-25.
- Paris, JM.** y Cunningham, KA. (1994). Habenula lesions decrease the responsiveness of dorsal raphe serotonin neurons to cocaine. *Pharmacol Biochem Behav* 49:555-560.
- Pazos, A.** y Palacios, J.M. (1985a). Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res* 346:205-230.
- Pazos, A.**, Cortés, R. y Palacios, J.M. (1985b). Quantitative autoradiographic mapping of

serotonin receptors in the rat brain II. Serotonin-2 receptors. *Brain Res* 346:231-249.

Peroutka, S.J. (1991). The molecular pharmacology of 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. En: S.J. Peroutka (ed). *Serotonin receptor subtypes: Basic and Clinical Aspects*. Wiley-Liss, New York, p:65-80.

Peroutka, S.J. (1994a). Molecular biology of serotonin (5-HT) receptors. *Synapse* 18:241-260.

Peroutka, S.J. (1994b). 5-Hydroxytryptamine receptors in vertebrates and invertebrates: why are there so many. *Neurochem Int* 25:533-536.

Peroutka, S.J. (1987). Serotonin receptors. En: H.Y. Meltzer (ed). *Psychopharmacology the third generation of Progress*, Raven Press, New York, p:303-311.

Perren, M.J., Rogers, H., Mason, G.S., Bull, D.R. y Kilpatrick, G.J. A pharmacological comparison of [³H]-granisetron binding sites in brain and peripheral tissues of the mouse. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 351:221-228.

Pierce, P.A. y Peroutka, S.J. (1990). Antagonists properties of d-LSD at 5-hydroxytryptamine₂ receptors. *Neuropsychopharmacol* 3:503-508.

Piguet, P. y Galvan, M. (1994b). Transient and long-lasting actions of 5-HT on rat dentate gyrus neurons *in vitro*. *J Physiol* 481:629-639.

Piguet, P. y Galvan, M. (1994a). Excitation of GABAergic interneurons in the rat dentate gyrus mediated via 5-HT_{2A} and 5-HT₃ receptors. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 153.

Polster, M.R., Nadel, L. y Schacter, D.L. (1991). Cognitive neuroscience analysis of memory: a historical perspective. *J Cogni Neurosci* 3:95-166.

Popik, P., Nalepa, I., Mamczarz, J. y Vetulani, J. (1994). Retrieval associated cholinergic activity and its inhibition by memory updating. *Life Sci* 54:1251-1257.

Pranzatelli, M.R. (1994). Serotonin and human myoclonus: Rationale for the use of serotonin receptor agonists and antagonists. *Arch Neurol* 51:605-617.

Przegalinski, E., Tatarczynska, E., Klodzinka, A. y ChojnackaWojcik, E. (1994). The role of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors in the anticonflict effect of ipsapirone. *Neuropharmacol* 33:1109-1115.

Raiteri, M., Maura, G. y Barzizza, A. (1991). Activation of presynaptic 5-hydroxytryptamine₁-like receptors on glutamatergic terminals inhibits N-methyl-D-aspartate-induced cyclic GMP production in rat cerebellar slices. *J Pharmacol Exp Ther* 257:1184-1188.

Renyi, L. y Jimenez, P. (1994). The noncompetitive NMDA receptor antagonist dizocilpine (MK-

801) induces intensive wet-dog shakes in rats. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 113.

Reynolds, GP., Mason, SL. Meldrum, A., de Keizer, S., Parnes, H., Eglen, RM. y Wong, EHF. (1995). 5-Hydroxytryptamine (5-HT₄) receptors in post mortem human brain tissue: distribution, pharmacology and effects of neurodegenerative diseases. *Br J Pharmacol* 114:449-518.

Richter-Levin, G., Canevari, L. y Bliss, TVP. (1995). Long-term potentiation and glutamate release in the dentate gyrus: links to spatial learning. *Behav Brain Res* 66:37-40.

Riekkinen, M., Tolonen, R. y Riekkinen, P. (1994). Interaction between 5-HT_{1A} and nicotinic cholinergic receptors in the regulation of water maze navigation behavior. *Brain Res* 649:174-180.

Riekkinen, M. y Riekkinen, P. (1994). Effects of THA and physostigmine on spatial navigation and avoidance performance in mecamylamine and PCPA-treated rats. *Exp Neurol* 125:111-118.

Riekkinen, P. (1994). 5-HT_{1A} and muscarinic acetylcholine receptors jointly regulate passive avoidance behavior. *Eur J Pharmacol* 262:77-90

Rocha, B., Rigo, M., DiScala, G., Sander, G. y Hoyer, D. (1994). Chronic mianserin or eltopazine treatment in rats: effects on the elevated plus-maze test and on limbic 5-HT_{2C} receptor levels. *Eur J Pharmacol* 262:125-131.

Rothe, B., Guldner, J., Hohfeldt, E., Lauer, CJ., Polmacher, T., Holsboer, F. y Steiger, A. (1994). Effects of 5-HT₃ receptor antagonism by tropisetron on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion. *Neuropsychopharmacol* 11:101-106.

Roychowdhury, SM., Haas, H. y Anderson, EG. (1994). 5-HT_{1A} and 5-HT₄ receptor colocalization on hippocampal pyramidal cells. *Neuropharmacol* 33:551-557.

Roychowdhury, SM. y Anderson, EG. (1995). Serotonin facilitates long term potentiation in area CA1 of rat hippocampus via 5-HT₄ receptors. *J Neurosci* (en prensa).

Safdy, M.E., Kurchacova, E., Schut, R.N., Vidrio, H. y Hong, E. (1982). Tryptophan analogues. 1. Synthesis and antihypertensive activity of positional isomers. *J Med Chem* 25:723-230.

Saito, H. y Yoshioka, M. (1994). Role of serotonin receptors in the peripheral nervous system. *Biogenic Amines* 10:181-194.

Sakuri, Y. y Wenk, GL. (1990). The interaction of cholinergic and serotonergic neural systems on performance in a continuous non-matching to sample task. *Brain Res* 519:118-121.

Samanin, R., Luschi, R., Vezzani, A. y Carli, M. (1994). Impairment of spatial learning induced by intra-hippocampal scopolamine: its reversal by arecoline, ondansetron and intrahippocampal (+)-WAY 100135. *Soc Neurosci Abstr* 20:149.

Sanders-Bush, E. y Canton, H (1995). Serotonin receptors: Signal transduction pathways. *En:*

EF Bloom, DJ Kupfer (eds.). Psychopharmacology: The fourth Generation of Progress. Raven Press Ltd., New York; pp:431-441.

Sanger, D.J. y Joly, D. (1990). Psychopharmacology strategies in the search for cognition enhancer. *Pharmacopsychiatr* 23 (Supple):70-74.

Sanger, D.J. y Joly, D. (1989). Performance of a passive avoidance response is disrupted by compounds acting at 5-HT_{1A} receptors. *Behav Pharmacol* 1:235-240.

Saphier, D., Farrar, GE. y Welch JE. (1995). Differential inhibition of stress-induced adrenocortical responses by 5-HT_{1A} agonists and by 5-HT₂ and 5-HT₃. *Psychoneuroendocrinol* 20:239-257.

Sarter, M., Hagan, J. y Dudchenko, P. (1992b). Behavioral screening for cognition enhancers: from indiscriminate to valid testing: Part II. *Psychopharmacol* 107:461-470.

Sarter, M., Hagan, J. y Dudchenko, P. (1992a). Behavioral screening for cognition enhancers: from indiscriminate to valid testing: Part I. *Psychopharmacol* 107:144-159.

Sarter, M. (1991). Taking stock of cognition enhancers. *TIPS* 112:456-461.

Saudou, F. y Hen, R. (1994). 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes in vertebrates and invertebrates. *Neurochem Int* 25:503-532.

Saxena, PR. (1995). Serotonin receptors: subtypes, functional responses and therapeutic relevance. *Pharmac Ther* 66:339-368.

Schacter, DL. (1992). Priming and multiple memory systems: perceptual mechanisms of implicit memory. *J Cogni Neurosci* 4:244-256.

Schmidt, C.J., Sorensen, SM., Kehne, JH., Carr, AA. y Palfreyman, MG. (1995). The role of 5-HT_{2A} receptors in antipsychotic activity. *Life Sci* 56:2209-2222.

Schoeffer, P. y Weber, C. (1994). 5-hydroxytryptamine receptors with a 5-HT₆ receptor-like profile stimulating adenyl cyclase in pig caudate membranes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 350:356-360.

Schofield, P.R., Shivers, B.D. y Seeburg, P.H. (1990). The role of receptor subtype diversity in the CNS. *TINS* 13:8-11.

Schreiber, R. (1995). Comunicación escrita personal.

Schröder, H. (1993). Cellular and subcellular distribution of receptors in the entorhinal-hippocampal system: Morphologic and biochemical aspects. *Hippocampus* 3 Special issue:139-148.

Schulties, G. y Martinez, J.L. (1992). Peripheral modulation of learning and memory:

enkephalins as a model system. *Psychopharmacol* 109:347-364.

Schwartz, D.H., Hernandez, L. y Hoebel, B.G. (1990a). Tryptophan increases extracellular serotonin in the lateral hypothalamus of food-deprived rats. *Brain Res Bull* 25:803-807.

Schwartz, D.H., Hernandez, L. y Hoebel, B.G. (1990b). Serotonin release in the lateral and medial hypothalamus during feeding and its anticipation. *Brain Res Bull* 25:797-800.

Scott, PA., Chou, J., Tang, H. y Frazer, A. (1994). Differential induction of 5-HT_{1A} mediated responses in vivo by three chemically dissimilar 5-HT_{1A}. *J Pharmacol Exp Ther* 270:198-208.

Segu, L., Ait-amara, D., Naili, S. y Buhot, MC. (1994). Preterminal location of serotonin 1B receptors on the subicular afferents of CA1 hippocampal neurons of the rat. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 104.

Shanks, DR. y John, MFS. (1994). Characteristics of dissociable human learning systems. *Behav Brain Sci* 17:367-447.

Shen, Y., Specht, SM., Ghislain IDS. y Li, R. (1994). The hippocampus: a biological model for studying learning and memory. *Progress Neurobiol* 44:485-496.

Shurleff, D. y Ahlers, S.T. (1991). The effects of 8-hydroxy-(di-n-propilamino)-tetralin (8-OH-DPAT) on delayed matching-to-sample performance in rats. *Soc Neurosci Abstr* 17:1387.

Sirviö, J., Riekkinen, P.Jr., Jäkälä, P. y Riekkinen, PJ (1994). Experimental studies on the rôle of serotonin in cognition. *Progress Neurobiol* 43:363-379.

Sleight, A.J., Pierce, P.A., Schmidt, A.W., Hekmatpanah, C.R. y Peroutka, S.J. (1991). The clinical utility of serotonin receptor active agents in neuropsychiatric disease. En: Peroutka, SJ. (ed). *Serotonin receptor subtypes: Basic and Clinical Aspects*. Wiley-Liss, New York, p:211-227.

Smith, RL., Barrett, RJ., Grotewil, MS. y Sanders-Bush, E. (1994). Behavioral evidence for functionally distinct classes of serotonin 5-HT_{2A} antagonists. 5-HT Third IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. July 30- August 3. Chicago, IL., p: 71.

Sommermeier, H., Scheuber R., Greuel JM., De Vry J. y Glaser T.(1993). Anxiolytic effects of the 5-HT_{1A} receptor agonists ipsapirone in the rat: neurobiological correlates. *Eur J Pharmacol* 240:29-37.

Spangler, EL., Bresnahan, EL., Garofalo, P., Muth, NJ., Heller, B. y Ingram, DK. (1991). NMDA receptor channel antagonism by dizocilpine (MK-801) impairs performance of rats in aversively motivated complex maze tasks. *Pharmacol Biochem Behav* 40:949-958.

Spear, N.E., Miller, J.S. and Jagielo, J.A. Animal memory and learning. *Ann Rev Psychol* 41:169-211.

Squire, L.R. y Davis, H.P. (1981). The pharmacology of memory: A neurobiological perspective.

Ann Rev Pharmacol Toxicol 21:323-356.

Squire, L.R. (1982). The neuropsychology of human memory. Ann Rev Neurosci 5:241-273.

Squire, I.R. (1987). Memory and brain. Oxford University Press. New York.

Srkalovic, G., Selim, M., Rea, MA. y Glass, JD. (1994). Serotonergic inhibition of extracellular glutamate in the suprachiasmatic nuclear region assessed using in vivo brain microdialysis. Brain Res 656:302-308.

Stanhope, KJ., McLenach, AP., Choules, L. y Dourish, CT. (1994). Effects of the 5-HT_{1A}, 8-hydroxy-2-(di-n-propilamino)tetralin and the silent 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY-100635 in two tests of working memory in the rat. Soc Neurosci Abstr 20:154.

Stäubli, U. y Xu, B. (1995). Effects of 5-HT₃ receptor antagonism on hippocampal theta rhythm, memory, and LTP induction in the freely moving rat. J Neurosci 15:2445-2452.

Stäubli, U. y Otaky, N. (1994b). Serotonin controls the magnitude of LTP induced by theta bursts via an action on NMDA-receptor-mediated responses. Brain Res 643:10-16.

Stäubli, U., Rogers, y Lynch, G. (1994a). Facilitation of glutamate receptors enhances memory. Proc Natl Acad USA 91:777-781.

Steinbush, H.W.M. (1984). Serotonin-immunoreactive neurons and their projections in the CNS. En: A. Bjorklund, T. Hokfelt, M.J. Kuhar (eds). Handbook of chemical neuroanatomy, Vol. 3: Classical Transmitter and Transmitter receptors in the CNS, Part III. Elsevier, New Jersey, p:68-125.

Terrace, H.S. (1981). Introduction: Autoshaping and two-factor learning theory. En: C.M. Locurto, H.S. Terrace, J. Gibbon (eds). Autoshaping and conditioning theory. Academic Press, New York, pp:1-18.

Thellung, S., Barzizza, A., Maura, G. y Raiteri, M. (1993). Serotonergic inhibition of the mossy fibre-granule cell glutamate transmission in rat cerebellar slices. Naunyn-Schmiedeber's Arch Pharmacol 348:347-351.

Thompson, R.F., Berger, T.W. y Madden, J. (1983). Cellular processes of learning and memory in the mammalian CNS. Ann Rev Neurosci 6:447-491.

Thompson, KSJ., Zeidler, MP. y Bacon, JP. (1994). Comparative anatomy of serotonin-like immunoreactive neurons in isopods: putative homologues in several species. J Compare Neurol 347:553-569.

To, ZP., Bonhaus, DW., Eglen RM. y Jakeman, LB. (1995). Characterization and distribution of putative 5-HT₇ receptors in guinea-pig brain. Br J Pharmacol 115:107-116.

Torres, GE., Holt, IL. y Andrade, R. (1994). Antagonists of 5-HT₄ receptor-mediated responses

in adult hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 271:255-261.

Traber, J. y Glaser, T. (1987). 5-HT_{1A} receptor-related anxiolytic. *TIPS* 8:432-437.

Tsuda, A., Ida, Y. y Tanaka, M. (1988). The contrasting effects of diazepam and yohimbine on conditioned defensive burying in rats. *Psychobiology* 6:213-217.

Tully, T., Preat, T., Boynton, SC. y del Vecchio, M. (1994). Genetic dissection of consolidated memory in drosophila. *Cell* 79:35-47.

Tulving, E., Kapur, S., Craik, FI., Markowitsch, HJ. y Houle, S. (1994b). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci-USA* 91:2016-2020.

Tulving, E., Kapur, S., Markowitsch, HJ. Craik, FI. Habib, R. y Houle, S. (1994a). Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: auditory sentence recognition. *Proc Natl Acad Sci-USA* 91:2012-2015.

Tyers, MB. y Barnes, JC. (1994). 5-HT and memory. *Canadian J Physiol Pharmacol* 72: 63.

Vander Kar, L.D. y Brownfield, MS. (1993). Serotonergic neurons and neuroendocrine function. *NIPS* 8:202-207.

VanderMaelen, CP., Wilderman, RC. y Gehlbach, G. (1991). Electrophysiological studies of the effects of buspirone on serotonergic neurons. En: *Buspirone: mechanisms and clinical aspects*. Academic Press, pp:215-230.

Vanderwolf, CH. y Cain, DF. (1994). The behavioral neurobiology of learning and memory: conceptual reorientation *Brain Res Rev* 19: 264-297.

Voigt, JP., Fink, H y Marsden, CA. (1995). Evidence for the involvement of the 5-HT_{1A} receptor in CCK induced satiety in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 351:217-220.

Waeber, C. y Palacios, JM (1990). 5-HT₁ receptor binding sites in the guinea pig superior colliculus are predominantly of the class 5-HT_{1A} and are presynaptically located on primary retinal afferents. *Brain Res* 528:207-211.

Wallin, A. y Gottfries, C.G. (1990). Biochemical substrates in normal aging and Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiat* 23:37-43.

Wallis, DI. (1994). 5-HT receptor involved in initiation or modulation of motor patterns: opportunities for drug development. *TIPS* 15:288-292.

Ward, RP., Hamblin, MW., Lachowicz, JE., Hoffman, BJ., Sibley, DR. y Dorsa, DM. (1995). Localization of serotonin subtype 6 receptor messenger RNA in the rat brain by *in situ* hybridization histochemistry. *Neurosci* 64:1105-1111.

Wasserman, E.A. (1981). Response evocation in autoshaping: Contribution of cognitive and comparative-evolutionary analysis to an understanding of directed action. En: C.M. Locurto, H.S. Terrace, J. Gibbon (eds). *Autoshaping and conditioning theory*. Academic Press, New York, pp:21-54.

Westzel, W., Getsova, VM., Jork, R y Matthies, H. (1980). Effect of serotonin on Y-maze retention and hippocampal protein synthesis in rat. *Pharmacol Biochem Behav* 12:319-322.

Whitaker-Azmitia, PM. y Azmitia, EC. (1994). Astroglial 5-HT_{1A} receptors and S-100B in development and plasticity. *Perspectives Dev Neurobiol* 2:233-238.

Wilkinson, L.O. y C.T. Dourish. (1991). Serotonin and animal behavior. En: SJ Peroutka (ed). *Serotonin receptor subtypes: Basic and Clinical Aspects*. Wiley-Liss, New York, p:147-210.

Winter, J.C. y Petti, D.T. (1987). The effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin and other serotonergic agonists on performance in a radial maze: A possible role for 5-HT_{1A} receptors in memory. *Pharmacol Biochem Behav* 27:625-628.

Wong, D.T., Bymaster, F.P. y Engleman, EA. (1995). Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sci* 57:411-441.

Wong, D.T., Bymaster, F.P., Reid, L.R. y Threlked, P.G. (1983). Fluoxetine and two other serotonin uptake inhibitors without affinity for neuronal receptors. *Biochem Pharmacol* 32:1287-1293.

Woody, C.D. (1985). Understanding the cellular basis of memory and learning. *Ann Rev Psychol* 37:433-493.

Wright, DE., Seroogy, KB., Lundgren, KH., Davis, BM. y Jennes, L. (1995). Comparative localization of serotonin_{1A, 1C} and ₂ receptor subtype mRNAs in rat brain. *J Comp Neurol* 351:357-373.

Zhu, Q., Chen, K. y Shih, C. (1995). Characterization of the human 5-HT_{2A} receptor gene promoter. *J Neurosci* 15:4885-4895.

Ziese, ML. y Wang, RY. (1994). The 5-HT₃ receptor agonist 2-methyl-5-HT reduces postsynaptic potentials in rat CA1 pyramidal neurons of the hippocampus in vitro. *Brain Res* 651:337-341.

Zola-Morgan, S. y Squire, L.R. (1993). *Neuroanatomy of memory*. *Ann Rev Neurosci* 16:547-563.

Partes del presente trabajo se han publicado en:

1. Meneses, A. and Hong, E. Effects of serotonergic compounds on associative learning. *Proc West Pharmacol Soc* 34:461-464, 1991.
2. Hong, E., Ibarra, M., Meneses, A., Ransanz, V. and Castillo, C. Effects of hypertension and ageing on vascular reactivity and associative learning. *Proc West Pharmacol Soc* 35:183-185, 1992.
3. Meneses, A. and Hong, E. Modification of 8-OH-DPAT on learning by manipulation of the assay conditions. *Behav Neural Biol* 61:29-35, 1994.
4. Meneses, A. and Hong, E. Mechanism of action of 8-OH-DPAT on learning and memory. *Pharmacol Biochem Behav* 49:1083-1086, 1994.
5. Hong, E. and Meneses, A. The activation of 5-HT_{1A} presynaptic receptors or an enhancement 5-HT postsynaptic activity increase learning. *Proc West Pharmacol Soc* 38:85-86, 1995.
6. Meneses, A. and Hong, E. Effect of fluoxetine on learning and memory involves 5-HT systems. *Pharmacol Biochem Behav* 52:341-346, 1995.
7. Hong, E. and Meneses, A. Systemic injection of p-chloroamphetamine eliminates the effect of the 5-HT₃ compounds on learning. *Pharmacol Biochem Behav* (en prensa) 1995.
8. Meneses, A., Castillo, C., Ibarra, I. and Hong, E. Effects of aging and hypertension on learning, memory and activity in rats. *Physiol Behav* (en prensa) 1995.
9. Meneses, A. and Hong, E. Effects of 5-HT₄ receptor agonists and antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* (enviado) 1995.
10. Meneses, A. and Hong, E. Role of 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in learning. *Pharmacol Biochem Behav* (enviado) 1995.

Presentaciones en congresos internacionales:

1. Effects of 5-HT_{1A}, 5-HT_{1A} or serotonin uptake blocker on learning task. 5th Conference on the Neurobiology of learning and memory. Octubre 22-24, 1992. Irvine, CA., USA.
- 2 Evidence of pre or post-training acute administration of 8-OH-DPAT in associative learning. 22nd Annual Meeting Society for Neuroscience. Octubre 25-30, 1992. Anaheim, CA., USA.
3. Decrease in associative learning in older spontaneous hypertensive rats. 22nd Annual Meeting Society for Neuroscience. Octubre 25-30, 1992. Anaheim, CA., USA.
4. Effects of fluoxetine on learning: Interaction with serotonin receptors. 23rd Annual Meeting Society for Neuroscience. Noviembre 7-12, 1993.
5. Effects of piperazine derivates, TFMPP or mCPP on learning. 23rd Annual Meeting Society for Neuroscience. Noviembre 7-12, 1993.
6. Effects of 5-HT₃ agonist and antagonists on learning. 3rd IUPHAR Satellite Meeting on Serotonin. Julio 30- Agosto 3, 1994. Chicago, Il., USA.
7. Effects of 5-HT_{2A/2B/2C} agonists and antagonists on learning. 24th Annual Meeting

Society for Neuroscience. Noviembre 13-18, 1994. Miami Beach, Fl., USA.

8. Effects of 5-HT₄ agonists and antagonist on learning. 24th Annual Meeting Society for Neuroscience. Noviembre 13-18, 1994. Miami Beach, Fl., USA.

9. Effects of the activation of 5-HT_{1A} receptors or 5-HT uptake inhibition on learning task. 38th Annual Meeting. Enero 22-27, 1995. Hawaii, USA.

10. Correlation between blockade of 5-HT₃ presynaptic receptors and learning. Symposium: Presynaptic mechanisms of neurotransmission. San Diego, CA., USA Noviembre 9-11, 1995.

11. Pharmacological analysis of serotonergic receptors: activation or blockade on learning. 25th Annual Meeting Society for Neuroscience. Noviembre 11-16, 1995. San Diego, CA., USA.

12. The increase in learning induced by indorenate and 8-OH-DPAT was blocked by silent 5-HT_{1A} antagonists. 25th Annual Meeting Society for Neuroscience. Noviembre 11-16, 1995. San Diego, CA., USA.

Presentaciones en congresos nacionales:

1. Efectos de la activación de los receptores de la serotonina en aprendizaje asociativo. Noviembre 8-11, 1992. San Miguel de Allende, Gto.

2. Efectos del 8-OH-DPAT (agonista 5-HT_{1A}) y de PCPA (inhibidor de la síntesis 5-HT) en aprendizaje. XXXVI Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Acapulco, Gro. Agosto 11-14, 1993.

3. Efectos de agonistas y antagonistas 5-HT₃ y 5-HT₄ en aprendizaje. XXXVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Mérida, Yuc. Septiembre 25-29, 1994.

4. Influencia de la eliminación de la actividad presináptica sobre los efectos de agonistas y antagonistas 5-HT_{2A/2B/2C} en aprendizaje. XVII Congreso Nacional de Farmacología. Morelia, Mich. Octubre 23-27, 1994.

5. El agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT facilita el aprendizaje: Efecto revertido por los antagonistas WAY 100135, WAY 100635 y S-UH-301. XVIII Congreso Nacional de Farmacología. San Luis Potosí. Julio 12-14, 1995.