



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS  
FACULTAD DE MEDICINA**

**ANÁLISIS FARMACOLÓGICO DE LOS RECEPTORES  
SEROTONÉRGICOS QUE MEDIAN LA INHIBICIÓN DEL TONO  
SIMPÁTICO CARDIOACELERADOR EN LA RATA MACHO  
DESCEREBRADA Y DESMEDULADA**

**T E S I S**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS (FARMACOLOGÍA)**

**PRESENTA:**

**M. en C. ARACELI SÁNCHEZ LÓPEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. CARLOS MIGUEL VILLALÓN HERRERA**

**COMITÉ TUTORAL:**

**DRA. CRISTINA LEMINI GUZMÁN  
DRA. MERCEDES PERUSQUÍA NAVA  
DR. CARLOS MIGUEL VILLALÓN HERRERA**

**AÑO: 2007**



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 esta 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.

**EL PRESENTE TRABAJO FUE DESARROLLADO EN EL DEPARTAMENTO DE FARMACOBIOLOGÍA DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL (CINVESTAV, SEDE SUR). BAJO LA DIRECCIÓN DEL DR. CARLOS MIGUEL VILLALÓN HERRERA, Y CON APOYO DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO DE LA UNAM.**

## DEDICATORIAS

## DEDICATORIAS

Al amor más grande de mi vida, mi hija **Tamara**, tu presencia me llena de energía y entusiasmo, dándome la fuerza suficiente para luchar contra cualquier adversidad. Te amo mi pequeña.

A mi esposo **Miguel**, gracias por no permitir que abandone mis sueños y por el gran apoyo que me brindaste durante la realización de este importante objetivo en mi vida, por la libertad y la confianza que han caracterizado nuestro matrimonio. Te amo.

A mí querido y admirado padre **Francisco**, por enseñarme que en la vida hay que alcanzar nuestros objetivos y por mostrarme con tu ejemplo que las cosas se logran con esfuerzo, coraje y dedicación. Te agradezco el gran cariño y apoyo que le brindas a mi familia, particularmente el que sientes por tu nieta **Tamy**. Te adoro.

A mí querida madre **Mary**, por su apoyo incondicional y por la preocupación que sólo una madre puede sentir por un hijo en las buenas y en las malas. Te quiero.

A mi abuelita **Crucita**, por el apoyo absoluto que siempre me mostró y la luz que le dio a mi vida. Donde quiera que te encuentres siempre estarás a mi lado. Te extraño.

A mis hermanos **Verónica, Gabriela y Francisco** por el apoyo y el saber que estarán ahí cuando los necesite. Los quiero.

A mi segunda pero no menos importante familia: **Pilar, Blanca, Adrián, Roberto**, gracias por permitirme entrar y compartir sus vidas con la mía. Por ser incondicionales y excelentes personas. Los quiero.

**GRACIAS A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE HAN CREÍDO EN MI Y QUE DE ALGUNA MANERA HAN CONTRIBUIDO EN LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS.**

## **AGRADECIMIENTOS**

## AGRADECIMIENTOS

Quiero manifestar mi más sincero agradecimiento al **Dr. Carlos M. Villalón Herrera**, mi tutor, por apoyarme incondicionalmente en la realización de este doctorado. Por enseñarme la habilidad de cómo poder llegar a ser un investigador independiente, la forma de poder interpretar y difundir resultados a nivel nacional e internacional. Por depositar su confianza en mi y ser mi padre científico.

A mi excelente comité tutorial, la **Dra. Mercedes Perusquía** y la **Dra. Cristina Lemini** por sus relevantes comentarios y contribuciones para mi formación en esta etapa de mi vida científica. Muchas gracias por la confianza que depositaron en una servidora.

A los **Jurados del Examen de Candidatura y del Examen final de grado** por su tiempo y aceptar participar en mi formación profesional.

Al **Dr. David Centurión** por su apoyo absoluto, su amistad incondicional y sus acertados consejos. Realmente me gustaría que sigamos juntos y productivos en el camino de la ciencia.

Al **Técnico Especializado Arturo Contreras Bustos** por brindarme su invaluable apoyo técnico y por la amistad que siempre nos ha unido.

Al **M. en C. Jair Lozano Cuenca**, **M. en C. Enriqueta Muñoz Islas**, **M. en C. Luis E. Cobos Puc** y **Q.F.I. Abimael González Hernández** por su amistad incondicional y apoyo profesional.

A la **Lic. Evangelina Vargas** de la UNAM, por el buen desempeño y conjunción de toda la documentación a lo largo de este gran proyecto. La eficiencia es un don divino que te pertenece. Gracias amiga.

Al **Lic. Héctor Vázquez Espinosa**, por su gran ayuda bibliográfica para la realización de esta tesis y por la amistad que nos une.

**Debe evitarse hablar a los jóvenes del éxito como si se tratase del principal objetivo en nuestra existencia. La razón más importante para trabajar en la escuela y en la vida es el placer de trabajar, el placer de su resultado y el conocimiento del valor del resultado para la comunidad.**

*Albert Einstein*



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

## LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ACh	Acetilcolina
ADP	Difosfato de adenosina
AMP <sub>c</sub>	Monofosfato cíclico de adenosina
ATP	Trifosfato de adenosina
BRL15572	(1-(3clorofenil)4-[3,3-difenil(2-(S,R)hidroxipropanil) piperazina] clorhidrato)
CGRP	Péptido relacionado con el gene de la calcitonina
CP 93,129	[3-(1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il) pirrol[3,2-b] pirid-5-ona]
5-CT	5-Carboxamidotriptamina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDRF	Factor relajante derivado del endotelio
g	Gramo
GABA	Ácido gama amino butírico
GR 127935	(clorhidrato monohidratado de -N-[4-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)[1,1-difenil]-4-carboxamida)
GTP	Trifosfato de guanidina
5-HIAA	Ácido 5-hidroxi-indol-acético
hr	Hora
5-HT	5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
IUPHAR	International Union of Pharmacology
i.v.	Intravenosa
kg	Kilogramo
LSD	Dietilamida del ácido lisérgico
LY215840	( <i>cis</i> -n-(2-hidroxiciclopentil)-6-metil-1-(1-metiletil)ergolina-8-carboxamida)
LY344864	(N-[3-(dimetilamino)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-6-il]-4-fluorobenzamida)
MAO <sub>A</sub>	Monoamino-oxidasa tipo A
mg	Miligramo

min	Minuto
ml	Mililitro
PAD	Presión arterial diastólica
P<0.05	Probabilidad menor a 0.05
PNU-142633	[(S)-(-)-3,4-dihidro-1-[2-[4-aminocarbonil]fenil]-1- iperazinil]etil]-N-metil-1H-2-benzopyran-6-carboxamido]
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucleico mensajero
SB224289	(2,3,6,7-tetrahidro-1`-metil-5-[2`-metil-1,2,4-oxadiazol-3- il)bifenil-4-carbonil] furo [2,3f] indol-3-spiro-4`-piperidina clorhidrato)
SNC	Sistema nervioso central
VIP	Péptido intestinal vasoactivo
WAY 100635	(triclóridrato de ciclohexanecarboxamida-N- <sup>1</sup> 2-[4-(2- metoxi-fenil)-1-piperazinil]etil <sup>1</sup> -N-[2-piridinil]

## ÍNDICE

# ÍNDICE

## Página

Lista de abreviaturas.....	XIV
Resumen.....	XVII
Summary.....	XX

## Capítulo 1. La serotonina

1.1	Antecedentes.....	2
1.2	Historia.....	2
1.3	Distribución, metabolismo, liberación y recaptura de la 5-HT.....	5
1.3.1	Distribución.....	5
1.3.2	Biosíntesis.....	5
1.3.3	Biodegradación.....	6
1.3.4	Recaptura.....	7
1.4	Funciones de la 5-HT.....	7

## Capítulo 2. Clasificación de los receptores a la 5-HT

2.1	Introducción.....	10
2.1.1	Historia de la clasificación de los receptores a la 5-HT.....	12
2.2	Clasificación de los receptores a la 5-HT.....	13
2.2.1	Criterios para la clasificación de receptores serotoninérgicos.....	13
2.2.1.1	Criterio operacional.....	13
2.2.1.2	Criterio transduccional.....	14
2.2.1.3	Criterio estructural.....	15
2.2.2	Receptores 5-HT <sub>1</sub> .....	19
2.2.2.1	Receptor 5-HT <sub>1A</sub> .....	19
2.2.2.2	Receptor 5-HT <sub>1B</sub> .....	21
2.2.2.3	Receptor 5-HT <sub>1D</sub> .....	23
2.2.2.4	Receptor 5-ht <sub>1E</sub> .....	25
2.2.2.5	Receptor 5-ht <sub>1F</sub> .....	26
2.2.3	Receptor 5-HT <sub>2</sub> .....	27
2.2.3.1	Receptor 5-HT <sub>2A</sub> .....	27
2.2.3.2	Receptor 5-HT <sub>2B</sub> .....	28
2.2.3.3	Receptor 5-HT <sub>2C</sub> .....	30

2.2.4	Receptor 5-HT <sub>3</sub> .....	31
2.2.5	Receptor 5-HT <sub>4</sub> .....	32
2.2.6	Receptor 5-HT <sub>5</sub> .....	35
2.2.7	Receptor 5-HT <sub>6</sub> .....	36
2.2.8	Receptor 5-HT <sub>7</sub> .....	37
2.2.9	Receptores atípicos (“Orphan” receptors).....	39
2.2.9.1	Receptores serotoninérgicos que se encuentran en el endotelio vascular.....	39
2.2.9.2	Receptores serotoninérgicos que median la despolarización de las motoneuronas de la rata.....	40
2.2.9.3	Receptores serotoninérgicos que median inhibición de la liberación de [ <sup>3</sup> H]-noradrenalina en la arteria coronaria del cerdo.....	41
2.2.9.4	Receptor 5-HT <sub>1P</sub> .....	41

### Capítulo 3. Efectos cardiovasculares de la 5-HT

3.1	El sistema cardiovascular.....	44
3.1.1	Introducción.....	44
3.1.2	Regulación fisiológica.....	44
3.1.2.1	Regulación nerviosa.....	45
3.1.2.2	Regulación humoral.....	46
3.1.2.3	Regulación local.....	47
3.2	Efectos cardiovasculares de la 5-HT y fármacos agonistas relacionados.....	48
3.2.1	Introducción.....	48
3.2.2	Respuestas reflejas cardiovasculares inducidas por la 5-HT y fármacos agonistas relacionados.....	48
3.2.2.1	Respuestas mediadas por los quimiorreceptores arteriales del cuerpo carotídeo.....	49
3.2.2.2	Respuestas mediadas por los receptores cardiopulmonares.....	49
3.2.2.3	Respuestas mediadas por los receptores pulmonares J.....	50
3.2.3	Respuestas de la presión arterial sistémica a la 5-HT y fármacos agonistas relacionados.....	50
3.2.3.1	Respuesta hipotensora inicial.....	51

3.2.3.2	Respuesta presora.....	51
3.2.3.3	Respuesta hipotensora tardía.....	52
3.3	Utilidad terapéutica potencial de los fármacos serotoninérgicos en algunas patologías cardiovasculares.....	56
3.3.1	Hipertensión arterial.....	57
3.3.2	Migraña.....	58
3.3.3	Desórdenes vasculares periféricos.....	59
3.3.4	Insuficiencia cardiaca.....	59
3.3.5	Desórdenes de la motilidad gástrica.....	60
3.3.6	Dolor.....	60

#### **Capítulo 4. Modulación de la transmisión neuroefectora**

4.1	Introducción.....	62
4.2	Papel de la automodulación.....	63
4.3	Algunos aspectos de la neurotransmisión: sus consecuencias para la neuromodulación.....	64
4.4	Modulación de la neurotransmisión noradrenérgica mediada por receptores $\alpha$ -adrenérgicos.....	66
4.5	Mecanismos que participan en la modulación de la transmisión neuroefectora simpática.....	68

#### **Capítulo 5. Ubicación, justificación y objetivos de la tesis**

5.1	Planteamiento del problema.....	71
5.2	Justificación de la tesis.....	72
5.3	Objetivos.....	73
5.3.1	Objetivo general.....	73
5.3.2	Objetivos particulares.....	73
5.4	Relevancia e impacto del anteproyecto en el área de estudio.....	74

#### **Capítulo 6. Metodología y protocolo experimental**

6.1	Estrategia experimental.....	77
-----	------------------------------	----

6.2	Método experimental.....	77
6.3	Protocolo experimental.....	78
6.4	Fármacos utilizados.....	82
6.5	Tratamiento estadístico de los datos y nivel de significación.....	83

## Capítulo 7. Resultados

7.1	Variables hemodinámicas sistémicas.....	85
7.2	Estimulación del tono simpático cardioacelerador (C <sub>7</sub> -T <sub>1</sub> ).....	85
7.3	Efecto de la solución salina, antagonistas de los receptores serotoninérgicos o el coctel de antagonistas/inhibidor sobre las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente <i>per se</i> .....	86
7.4	Efecto de la solución salina o algunos antagonistas serotoninérgicos sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por 5-HT.....	88
7.5	Efecto de algunos antagonistas serotoninérgicos sobre las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica.....	89
7.6	Efecto de algunos agonistas sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por 5-HT.....	90
7.7	Efecto de salina o algunos antagonistas serotoninérgicos sobre la Inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente por la administración de la infusión continua de 5-CT.....	93
7.8	Efecto de la infusión continua de salina o de los antagonistas de los receptores 5-HT <sub>1</sub> sobre las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica o la administración de noradrenalina exógena.....	93
7.9	Efecto de salina o de los antagonistas de los receptores 5-HT <sub>1</sub> : WAY 100635, GR 127935, SB224289 ó BRL15572 sobre las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica.....	96
7.10	Efecto de salina o de los antagonistas de los receptores 5-HT <sub>1</sub> WAY 100635, GR 127935, SB224289 ó BRL15572 sobre Sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por la administración de los agonistas de los receptores 5-HT <sub>1</sub> .....	96



<b>Capítulo 8: Discusión y conclusión</b>	<b>Página</b>
8.1 General.....	104
8.2 Cambios hemodinámicos sistémicos.....	104
8.3 Perfil farmacológico de la acción simpato-inhibitoria cardiaca de la 5-HT en la rata.....	105
8.4 Aparente orden de rango de potencia de algunos antagonistas causando inhibición de las respuestas taquicárdicas y su bloqueo por algunos antagonistas.....	106
8.5 Aparente fallo del GR 127935, la combinación de WAY 100635 + GR 127935 o el coctel de compuestos para antagonizar a la simpato-inhibición cardiaca inducida por la 5-HT.....	108
8.6 Posible involucramiento de los receptores 5-HT <sub>1B/1D</sub> y putativos 5-ht <sub>5B/5B</sub> en la simpato-inhibición cardiaca inducida por 5-HT.....	108
8.7 Evidencia adicional a favor del posible involucramiento de los receptores putativos 5-ht <sub>5A/5B</sub> .....	109
8.8 Exclusión de la participación de los receptores 5-HT <sub>6</sub> y 5-HT <sub>7</sub> .....	110
8.9 Evidencia transduccional a favor de la participación de receptores 5-HT <sub>1</sub> y 5-ht <sub>5A</sub> .....	110
8.10 Participación de los receptores simpato-inhibitorios 5-HT <sub>1B</sub> .....	111
8.11 Participación de los receptores simpato-inhibitorios 5-HT <sub>1D</sub> .....	112
8.12 Posible localización de los receptores simpato-inhibitorios 5-HT <sub>1B/1D</sub> y putativos 5-ht <sub>5A/5B</sub> .....	113
8.14 Conclusión.....	113
 <b>Capítulo 9: Referencias.....</b>	 <b>114</b>
 <b>Capítulo 10: <i>Curriculum vitae</i>.....</b>	 <b>142</b>
10.1 Acerca de la autora.....	143
10.2 Artículos originales de investigación.....	144
10.2.1 Publicaciones en revistas de alto prestigio internacional con arbitraje Estricto.....	144
10.3 Resúmenes de participación en congresos nacionales e internacionales.....	147

## **RESUMEN**

## RESUMEN

La serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) produce efectos complejos en el sistema cardiovascular que incluyen vasodilatación o vasoconstricción, bradicardia o taquicardia, hipotensión o hipertensión. La respuesta eventual depende, entre otros factores, de la especie, del lecho vascular bajo estudio, de la dosis de 5-HT administrada, del tono vascular preexistente y, de manera importante, del tipo de receptor involucrado (Saxena & Villalón, 1990; 1991). Tal complejidad de efectos ha sido explicada en términos de la capacidad de la 5-HT de interactuar con receptores específicos en el sistema nervioso central (SNC), en los ganglios autonómicos, en las terminales nerviosas postganglionares, en el músculo liso vascular, en el endotelio vascular y en los tejidos cardiacos (Saxena & Villalón, 1990; 1991; Villalón *et al.*, 1997b; Saxena *et al.*, 1998).

Con respecto a la transmisión simpática cardiaca, Villalón *et al.* (1999) analizaron la capacidad de la 5-HT, administrada como infusión intravenosa (i.v.) continua, para inhibir la taquicardia causada por la estimulación simpática preganglionar (C<sub>7</sub>-T<sub>1</sub>) en ratas descerebradas y desmeduladas. En este estudio se propone la caracterización de los receptores y/o mecanismos involucrados en el efecto inhibitorio producido por la 5-HT sobre el tono simpático cardioacelerador en ese modelo experimental (Villalón *et al.*, 1999).

La simpato-inhibición inducida por la infusión i.v. continua de 5-HT (5.6 µg/kg.min) permaneció inalterada después del tratamiento i.v. de solución salina o de los antagonistas GR 127935 (5-HT<sub>1B/1D</sub>), la combinación de WAY 100635 (5-HT<sub>1A</sub>) + GR 127935, ritanserina (5-HT<sub>2</sub>), tropisetron (5-HT<sub>3/4</sub>), LY215840 (5-HT<sub>7</sub>) o el coctel de antagonistas/inhibidor consistente de yohimbina (α<sub>2</sub>), prazosina (α<sub>1</sub>), ritanserina, GR 127935, WAY 100635 e indometacina (inhibidor de la ciclooxigenasa), pero fue abolida por metiotepina (5-HT<sub>1/2/6/7</sub> y recombinante 5-ht<sub>5A/5B</sub>). Las dosis de los compuestos antes mencionados fueron suficientemente altas para bloquear a sus respectivos receptores/mecanismos e incapaces de modificar las respuestas taquicárdicas *per se*.

La infusión i.v. continua de los agonistas 5-carboxamidotriptamina (5-CT; 5-HT<sub>1/7</sub> y recombinante 5-ht<sub>5A/5B</sub>), CP 93,129 (r5-HT<sub>1B</sub>), sumatriptán (5-HT<sub>1B/1D</sub>),

PNU-142633 (5-HT<sub>1D</sub>) y ergotamina (5-HT<sub>1/2/6/7</sub> y recombinante 5-ht<sub>5A/5B</sub>) mimetizaron el efecto inhibitorio inducido por la 5-HT. En contraste, los agonistas indorrenato (5-HT<sub>1A</sub>) y LY344664 (5-ht<sub>1F</sub>) fueron inactivos. De manera interesante la simpato-inhibición inducida por la 5-CT fue abolida por metiotepina, el coctel de antagonistas/inhibidor, GR 127935 o la combinación de SB224289 (5-HT<sub>1B</sub>) o el BRL15572 (5-HT<sub>1D</sub>), pero permaneció inalterada cuando el SB224289 o el BRL15572 se administraron por separado.

Estos resultados sugieren que la 5-HT induce inhibición del tono simpático cardioacelerador y este efecto no se relaciona con la estimulación de receptores 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>,  $\alpha_{1/2}$ -adrenérgico o síntesis de prostanoïdes, parece estar principalmente mediado por dos mecanismos: (i) receptores 5-HT<sub>1</sub> (del subtipo 5-HT<sub>1B/1D</sub>) y (ii) un mecanismo novedoso sensible a metiotepina y que posiblemente involucra a receptores del tipo 5-ht<sub>5A/5B</sub>.

## **SUMMARY**

## SUMMARY

The serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) can elicit complex effects in the cardiovascular system that include vasodilatation or vasoconstriction, bradycardia or tachycardia, hypotension or hypertension. The eventual response depends—amongst other factors—upon the species, dose, vascular segment under study and, most importantly, the nature of 5-HT receptor involved (Saxena & Villalón, 1990; 1991).

Such complexity of effects has been explained in terms of the capability of this monoamine to interact with different receptors in the central nervous system, on the autonomic ganglia and postganglionic nerve ending, on vascular smooth muscle and endothelium and on the cardiac tissue (see Saxena & Villalón, 1990; 1991; Villalón *et al.*, 1997; Saxena *et al.*, 1998).

In the particular case of the cardiac sympathetic transmission, Villalón *et al.*, (1999) analyzed the capability of the 5-HT, administered like a continuous i.v. infusion, to inhibit the tachycardia responses to selective stimulation of the preganglionic (C<sub>7</sub>-T<sub>1</sub>) in pithed rats. The present study identified the pharmacological profile of this inhibitory action of 5-HT.

The inhibition induced by intravenous (i.v.) continuous infusions of 5-HT (5.6 µg/kg. min) sympathetically-induced tachycardic responses remained unaltered after i.v. treatment with saline or the antagonists GR 127935 (5-HT<sub>1B/1D</sub>), the combination of WAY 100635 (5-HT<sub>1A</sub>) plus GR 127935, ritanserin (5-HT<sub>2</sub>), tropisetron (5-HT<sub>3/4</sub>), LY215840 (5-HT<sub>7</sub>) or a cocktail of antagonists/inhibitors consisting of yohimbine (α<sub>2</sub>), prazosin (α<sub>1</sub>), ritanserin, GR 127935, WAY 100635 and indomethacin (cyclo-oxygenase), but was abolished by methiothepin (5-HT<sub>1/2/6/7</sub> and recombinant 5-HT<sub>5A/5B</sub>). These drugs, used in doses high enough to block their respective receptors/mechanisms, did not modify the sympathetically-induced tachycardic responses *per se*.

I.v. continuous infusions of the agonists 5-carboxamidotryptamine (5-CT; 5-HT<sub>1/7</sub> and recombinant 5-HT<sub>5A/5B</sub>), CP 93,129 (5-HT<sub>1B</sub>), sumatriptan (5-HT<sub>1B/1D</sub>), PNU-142633 (5-HT<sub>1D</sub>) and ergotamine (5-HT<sub>1B/1D</sub> and recombinant 5-HT<sub>5A/5B</sub>) mimicked the above sympatho-inhibition to 5-HT. In contrast, the agonists

indorenate (5-HT<sub>1A</sub>) and LY344864 (5-HT<sub>1F</sub>) were inactive. Interestingly, 5-CT-induced cardiac sympatho-inhibition was abolished by methiothepin, the cocktail of antagonists/inhibitors, GR 127935 and the combination of SB224289 (5-HT<sub>1B</sub>) plus BRL15572 (5-HT<sub>1D</sub>), but remained unchanged when SB224289 or BRL15572 were given separately.

In conclusion, our results suggest that the 5-HT-induced cardiac sympatho-inhibition, being unrelated to 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> receptors,  $\alpha_{1/2}$ -adrenoceptors or prostaglandins synthesis, seems to be primarily mediated by: (i) 5-HT<sub>1</sub> (probably 5-HT<sub>1B/1D</sub>) receptors; and (ii) a novel mechanism antagonized by methiothepin that, most likely, involves putative 5-HT<sub>5A/5B</sub> receptors.

# **CAPÍTULO 1**

## **LA SEROTONINA**



## **1.1 Antecedentes**

La serotonina, cuyo nombre químico es 3-( $\beta$ -aminoetil)-5-hidroxiindol, mejor conocida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), es una amina biogénica con un peso molecular de 176 daltones. Se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza, tanto en el reino animal como en el reino vegetal. Se ha encontrado en moluscos, artrópodos, celenterados, frutas, nueces y hasta en algunos venenos como el del escorpión. En el ser humano desempeña múltiples funciones incluyendo la de ser un neurotransmisor en el Sistema Nervioso Central (SNC), en la regulación del peristaltismo, en la agregación plaquetaria durante la coagulación y también parece estar involucrada en ciertas patologías tales como la migraña, ansiedad, esquizofrenia y algunas enfermedades cardiovasculares como la hipertensión.

A nivel periférico la 5-HT se sintetiza en las células cromafines y se almacena en plaquetas. En el SNC las neuronas serotoninérgicas se localizan principalmente en los núcleos del raquídeo.

## **1.2 Historia**

Desde el siglo antepasado algunos investigadores identificaron y aislaron del suero sanguíneo a una sustancia vasoconstrictora de naturaleza desconocida. La existencia de esta sustancia vasoconstrictora se había sospechado por muchos años y se le relacionaba con los procesos de coagulación. En 1868 (Ludwig & Schmidt) reportaron que la perfusión de sangre desfibrinada a músculos de perro incrementaba la resistencia vascular. Un año más tarde, (Creite) en 1869 reportó algunas propiedades tóxicas del suero sanguíneo cuando lo administraba a algunos animales. Varios fisiólogos de la época confirmaron las propiedades vasoconstrictoras de la sangre coagulada cuando se administraba a una gran variedad de preparaciones de animales. De forma similar, Rummo & Bordoni (1889) y Weiss (1896) reportaron que la administración del suero sanguíneo causaba un incremento de la frecuencia

## *La serotonina*

respiratoria y la frecuencia cardiaca, así como un incremento de la presión arterial seguida de un repentino decremento (y eventualmente la muerte). En particular Weiss (1896) observó que si el suero se administra lentamente pero de forma continua a conejos, gatos o perros, llegaba a causarles la muerte, ya que en un principio la frecuencia cardiaca se incrementaba enormemente y disminuía de manera gradual y persistía hasta que la respiración cesaba; en resumen, la muerte era debida a un paro respiratorio.

Subsecuentemente, en 1900, Brodie publicó un extenso estudio en el que describía que la administración intravenosa (i.v.) del suero sanguíneo a gatos produce un reflejo vagal que consistía en bradicardia, hipotensión y paro respiratorio, mientras que la administración del plasma o suero sanguíneo hervido no producía este efecto.

En los años siguientes, la atención estuvo dirigida hacia la investigación del mecanismo de la acción vasoconstrictora del suero sanguíneo. Se propusieron dos explicaciones principales: Brodie (1903), apoyaban la idea que una sustancia nueva se formaba y se liberaba durante el proceso de coagulación; sin embargo, otros investigadores incluyendo a Meyer (1906) y Schlayer (1907) coincidían en que la vasoconstricción se debía a la presencia de noradrenalina en el suero. Para resolver esta controversia, O'Connor (1911) realizó un experimento astuto probando el suero y la noradrenalina en dos preparaciones biológicas diferentes como: preparación vascular de rana e intestino aislado de conejo. Estos experimentos revelaron que el suero produjo constricción en ambas preparaciones, mientras que la noradrenalina produjo relajación en el intestino. No se encontró ninguna evidencia que mostrará la presencia de noradrenalina en el plasma y la actividad vasoconstrictora del suero fue relacionada al proceso de coagulación (Stewart & Harvey, 1912). En congruencia con estos hallazgos, se demostró que después de desensibilizar las respuestas a noradrenalina con apocodeína, el suero aún producía vasoconstricción en el riñón perfundido de perro (Steward & Harvey, 1912) o en la oreja perfundida de conejo (Kaufmann, 1913). Posteriormente, después de probar el suero, el plasma y un

extracto de plaquetas en varias preparaciones biológicas; Stewart & Zucker (1913) relacionaron la actividad vasoconstrictora con las plaquetas.

Además, Janeway *et al.*, (1918) realizaron una serie de experimentos sobre la naturaleza química de la sustancia vasoconstrictora presente en el suero y concluyeron que: i) esta sustancia no está presente en la sangre no coagulada, leucocitos o eritrocitos, pero está presente en las plaquetas; ii) no es una proteína ni noradrenalina; iii) la sustancia vasoconstrictora es liberada al desintegrarse las plaquetas. Hirose (1918) y más tarde, Reid & Bick (1942) establecieron una relación directa entre la cantidad de plaquetas en la sangre humana y la actividad vasoconstrictora después de la coagulación. Reid (1947) demostró que la actividad vasoconstrictora es baja en pacientes con púrpura trombocitopénica.

A principios de la década de los treinta Erspamer estaba interesado en estudiar la distribución de las células enterocromafines, haciendo reaccionar el contenido celular con un reactivo para indoles, encontró altas concentraciones de indoles en la mucosa gastrointestinal, plaquetas y SNC; en ese momento el indol desconocido fue llamado enteramina (Vialli & Erspamer, 1933). Subsecuentemente, en los Estados Unidos de Norteamérica el grupo encabezado por Page comenzó a investigar, en los años 40's, una serie de agentes presores humorales para explicar la hipertensión arterial logrando ser los primeros en aislar y caracterizar químicamente a la sustancia vasoconstrictora que se liberaba de las plaquetas durante el proceso de coagulación, como un compuesto cristalino al que denominaron "**serotonina**" (Rapport *et al.*, 1948). Rapport (1949) dedujo que la porción activa de este complejo era la 5-hidroxitriptamina. La 5-HT se sintetizó en 1951 por Hamlin & Fischer y por Speeter *et al.*, (1951). Poco después, el grupo de Erspamer identificó químicamente a la enteramina como 5-HT y se estableció que la serotonina, enteramina y 5-HT eran la misma sustancia (Erspamer & Asero, 1952). Las acciones farmacológicas de la 5-HT ya sea endógena o sintética fueron idénticas: 1) la administración de 5-HT produce contracción de la arteria carótida que puede ser antagonizada por yohimbina y potenciada por cocaína; 2) contracción del yeyuno de cobayo, ratón, conejo, de útero

## *La serotonina*

de rata y conejo; 3) una respuesta trifásica de la presión arterial cuando se administra a animales anestesiados (Reid & Rand, 1952).

### **1.3 Distribución, metabolismo y recaptura de la 5-HT**

#### **1.3.1 Distribución**

La 5-HT está ampliamente distribuida en el reino animal y vegetal. En las plantas, está presente en frutas y vegetales, pero además ha sido asociada con especies venenosas. En el reino animal la 5-HT puede ser detectada en los vertebrados e invertebrados. Los depósitos más importantes de 5-HT en los mamíferos se han encontrado en las células enterocromafines de la mucosa gastrointestinal, el cerebro (que funciona como neurotransmisor en algunas neuronas, principalmente en los núcleos del rafe), la glándula pineal, donde la 5-HT sirve como precursor de la melatonina, y en las plaquetas. Las neuronas serotoninérgicas se han identificado a nivel periférico en el tracto gastrointestinal de ratón, rata y cobayo (Gershon, 1977).

Aunque se han detectado cantidades significativas de 5-HT en algunos tejidos como corazón, mastocitos, riñón, bazo, tiroides y vasos sanguíneos de diferentes especies (Verbeuren, 1992).

#### **1.3.2 Biosíntesis**

La 5-HT es sintetizada en muchos de los tejidos donde se almacena, excepto en las plaquetas, donde sólo se recaptura. La síntesis de 5-HT es por medio de una reacción química que consta de dos pasos a partir del aminoácido esencial L-triptófano. La biosíntesis de la 5-HT representa una ruta metabólica menor para el L-triptófano; ya que normalmente no más del 2% de la ingesta de triptófano es utilizada diariamente para la síntesis de 10 mg de 5-HT (Levine, 1974). La triptófano hidroxilasa es la enzima limitante en la síntesis de 5-HT; es una enzima que sólo está presente en

## *La serotonina*

células que sintetizan 5-HT. El producto que se obtiene de este primer paso es el intermediario L-5-hidroxitriptófano. La enzima que convierte al intermediario L-5-hidroxitriptófano a 5-HT es la descarboxilasa de los L-aminoácidos aromáticos; esta enzima no es específica, ya que puede catalizar la descarboxilación de todos los L-aminoácidos aromáticos incluyendo la L-3,4-dihidroxifenilalanina, el precursor de las catecolaminas.

### **1.3.3 Biodegradación**

La vía principal de catabolismo de la 5-HT es por desaminación oxidativa. Esta ruta catabólica comprende varios pasos. El paso inicial es la formación de 5-hidroxiindolacetaldehído a partir de 5-HT por la acción de la monoaminooxidasa A (MAO<sub>A</sub>), enzima que se encuentra intra y extraneuronamente. Este metabolito es oxidado a ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) por la enzima aldehído deshidrogenasa. El 5-hidroxiindolacetaldehído también puede reducirse a 5-hidroxitriptofol por medio de la enzima aldehído reductasa, un metabolito que se ha detectado en varios tejidos incluyendo el hígado (Tyce, 1985).

La 5-HT también puede ser inactivada por o-sulfatación, glucuronidación, N-acetilación, O-metilación y N-metilación (Verbeuren, 1992). En la glándula pineal, la N-acetilación de la 5-HT seguida de la O-metilación de la N-acetil-5-HT da lugar a la melatonina, una sustancia involucrada en la modulación de los ritmos circadianos (Axelrod, 1974).

El ácido 5-HIAA del cerebro y de sitios periféricos es secretado en la orina con pequeñas cantidades de 5-hidroxitriptofol sulfato o glucurónidos conjugados. La excreción urinaria usual de 5-HIAA de un adulto normal es de 2 a 10 mg diariamente.

### **1.3.4 Recaptura**

En condiciones normales, la 5-HT es recapturada por las plaquetas durante su paso por la circulación sanguínea y se almacena en gránulos densos que además contienen nucleótidos, cationes, proteínas, etc. El sitio principal donde se sintetiza la 5-HT es en las células enterocromafines, ésta es secretada hacia la sangre y de ahí a la circulación portal, donde rápidamente es recapturada y almacenada en las plaquetas. La 5-HT que no se recaptura es metabolizada por la MAO<sub>A</sub> que está presente en el hígado y en el endotelio vascular pulmonar. Los niveles plasmáticos de 5-HT libres son muy bajos (20 ng/ml) como para producir efectos cardiovasculares considerables (Crawford, 1963). La recaptura de 5-HT también se lleva a cabo en las células endoteliales de las venas del cordón umbilical humano, capilares cerebrales, aorta de rata, bobina, porcina y arteria pulmonar porcina, pero la cantidad puede variar de acuerdo al lecho vascular (Verbeuren, 1992).

Después de la recaptura, la 5-HT que aún permanece en la circulación sanguínea es degradada a 5-HIAA por un sistema enzimático que consta de dos pasos, como se mencionó anteriormente, tanto en el pulmón como en los capilares cerebrales (Gillis, 1985; Spatz *et al.*, 1981).

Se ha demostrado que la 5-HT es recapturada, almacenada y liberada en las terminales nerviosas simpáticas (Verbeuren, 1992). En las vesículas de las fibras nerviosas simpáticas la 5-HT se encuentra junto con la noradrenalina; este hallazgo demuestra que las células nerviosas contienen más de un neurotransmisor (Langer, 1980).

## **1.4 Funciones de la 5-HT**

El papel fisiológico de la 5-HT todavía es debatible, excepto como neurotransmisor.

En términos evolutivos la 5-HT es uno de los neurotransmisores más viejos que se conocen y que ha sido implicado en la etiología de numerosas enfermedades

## *La serotonina*

incluyendo depresión, ansiedad, fobia social, esquizofrenia y desordenes obsesivos-compulsivos y pánico. Adicionalmente también participa en el SNC, aunque ya se han logrado avances para el entendimiento de su papel en ciertos mecanismos fisiopatológicos. La 5-HT ejerce una gran variedad de efectos complejos en el organismo. A pesar de que es una sustancia incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica (Lexchin *et al.*, 1977), existe una discriminación aparente de sus funciones a nivel periférico y central. En la periferia está involucrada en la contracción de las células de músculo liso, agregación plaquetaria y modulación presináptica de la transmisión simpática de las fibras autonómicas (Saxena & Villalón, 1990a). En el SNC, la 5-HT funciona como un neurotransmisor y desempeña un papel importante en la regulación de la memoria, ansiedad, conducta sexual, sueño, apetito y del sistema cardiovascular (Hoyer *et al.*, 1994; Martín, 1994; Saxena & Villalón, 1990a; 1990b).

## **CAPÍTULO 2**

### **CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES A LA 5-HT**



## CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES A LA 5-HT

### 2.1 Introducción

Actualmente es bien conocido que muchas sustancias endógenas actúan de manera selectiva sobre ciertas proteínas llamadas “receptores” embebidas en la membrana plasmática de las células. El término receptor es usado ampliamente en varios sentidos, pero para propósitos farmacológicos el término es usado específicamente y se refiere a proteínas que traducen una señal, como lo ha discutido Kenakin *et al.*, (1992). Efectivamente, un receptor debe reconocer una entidad química específica y traducir la información de dicha entidad a un lenguaje que la célula pueda leer para alterar su estado, por ejemplo, un cambio en la permeabilidad, activación de una proteína reguladora de nucleótidos de guanina, una alteración en la transcripción de DNA, etc.

Hoy en día se estima que cerca del 1 al 2% del genoma humano contiene información que codifica a los receptores de la superficie celular, lo cual se traduce en que existen aproximadamente 1000 a 2000 tipos de receptores (Hoyer & Humphrey, 1997), no obstante, que hasta la fecha sólo se han identificado entre 200 y 300 tipos de receptores. Tomando en consideración lo anterior, es deseable contar con un esquema general para la caracterización y clasificación de receptores para los diversos ligandos endógenos (Hoyer & Martin, 1997). En la actualidad parece ser una regla general que los numerosos neurotransmisores, hormonas, neuromoduladores y autacoides actúan sobre diferentes tipos y subtipos de receptores tanto en el SNC como en los tejidos periféricos (Lefkowitz *et al.*, 1989). Esta regla también es aplicable en el caso de la 5-HT, ya que actualmente el comité de clasificación de receptores serotoninérgicos de la NC-IUPHAR (“Serotonin Club”) considera que existen al menos siete tipos de receptores a la 5-HT: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>; de los cuales, los receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>5</sub>, a su vez, se dividen en subtipos (Hoyer *et al.*, 1994).

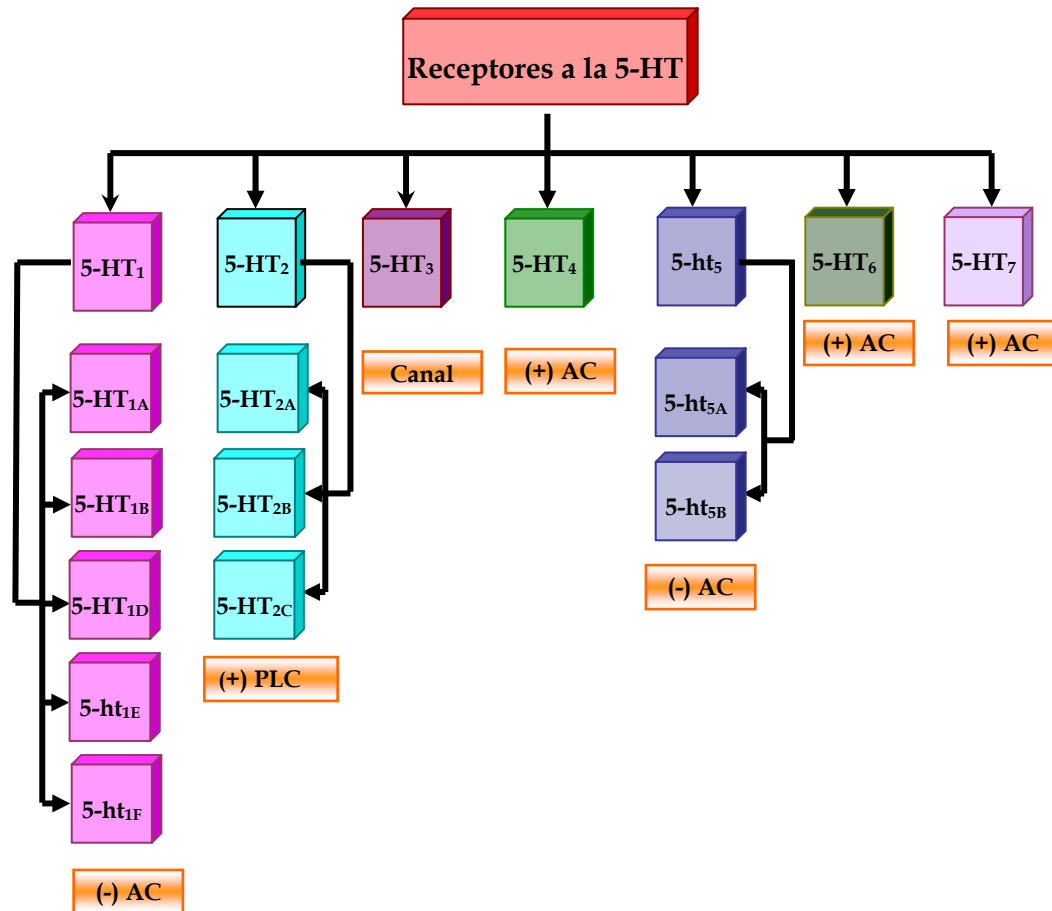


Figura. 1 Clasificación de los receptores a la 5-HT

La gran diversidad de receptores a la 5-HT parece ser explicada en términos de la teoría de la evolución, ya que estos receptores han existido durante millones de años en una gran variedad de células animales inferiores y, durante todo este período de tiempo, los genes que codifican a estos receptores en el humano han tenido la oportunidad de mutar, de tal forma que actualmente existe una gran diversidad de receptores a la 5-HT y a otros ligandos endógenos.

### **2.1.1 Historia de la clasificación de los receptores a la 5-HT**

En 1957, usando el íleo de cobayo, Gaddum & Picarelli (1957) sugirieron que la contracción inducida por la 5-HT era mediada por dos tipos de receptores: un receptor neurotrópico denominado "M" localizado en los ganglios parasimpáticos (bloqueado por morfina y atropina) y un receptor musculotrópico denominado "D" localizado en el músculo liso (efecto bloqueado por dibencilina, lisergida, 2-bromo-lisergida y dihidroergotamina). Esta clasificación fue útil durante tres décadas, aunque algunas veces se reportaba que algunos efectos inducidos por la 5-HT no eran mediados por receptores M o D, sino por receptores especiales (Saxena, 1972; Saxena *et al.*, 1971) en los cuales la metisergida se comportaba como un agonista parcial (Saxena, 1974).

En 1974 se reportó el primer estudio de unión de radioligandos para los receptores a la 5-HT usando [<sup>3</sup>H]lisergida (Bennett & Aghajanian, 1974).

Con la obtención de nuevos compuestos que actúan selectivamente sobre los receptores serotoninérgicos, así como el hecho que investigadores de la época se referían a los receptores de la 5-HT a través de varios nombres (por ejemplo: M, D, 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> y otros), un comité internacional acordó que los receptores serotoninérgicos deberían ser denominados como una serie que, si fuese necesario, se continuaría extendiendo: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, ... 5-HT<sub>n</sub> (Bradley *et al.*, 1986).

Adicionalmente, este comité acordó que los receptores que producen dilatación arteriolar e inhibición presináptica de la transmisión simpática deberían ser llamados 5-HT<sub>1</sub>, los receptores que median vasoconstricción, broncoconstricción y agregación plaquetaria deberían ser referidos como 5-HT<sub>2</sub>, y los que median estimulación ganglionar, el reflejo de von Bezold-Jarisch y la liberación de catecolaminas deberían ser llamados 5-HT<sub>3</sub> en lugar de "M".

El desarrollo de nuevos antagonistas selectivos de los receptores a la 5-HT, tales como la ketanserina (Leysen *et al.*, 1981), un antagonista 5-HT<sub>2</sub>, MDL 72222 (Fozard, 1984) e ICS 205-930 (Richardson *et al.*, 1985), antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, condujeron

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

a Bradley *et al.* (1986) a realizar una nueva clasificación bajo criterios farmacológicos de inclusión y exclusión. Esta clasificación se basa en un principio sencillo que establece que si el efecto es mediado por un tipo de receptor x, entonces los agonistas selectivos para este tipo de receptor deberán mimetizar dicho efecto, mientras que los agonistas selectivos de otros tipos de receptores no deberán mimetizar el efecto. De manera análoga, los antagonistas selectivos para el receptor x deberán antagonizar las respuestas mediadas por los agonistas selectivos del receptor x de manera específica, en tanto que los antagonistas para los demás tipos de receptores no deberán de antagonizar las respuestas inducidas por los agonistas. Tomando en cuenta estos criterios farmacológicos, los receptores a la 5-HT fueron clasificados en tres tipos: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>.

### **2.2 Clasificación de los receptores a la 5-HT**

#### **2.2.1 Criterios para la clasificación de receptores serotoninérgicos**

Durante muchos años, la farmacología clásica, basada en el uso de agonistas y antagonistas selectivos, había sido la única herramienta útil para la identificación de tipos y subtipos de receptores. Actualmente, con la aparición de nuevas técnicas para el estudio de receptores (bioquímicas y de biología molecular) se ha establecido que los receptores deberán ser clasificados de acuerdo a sus características operacionales, transduccionales y estructurales (Hoyer *et al.*, 1994).

##### **2.2.1.1 Criterio operacional**

El criterio operacional se refiere al uso de agonistas selectivos, orden de potencia de los agonistas, antagonistas selectivos o las constantes de disociación de estos ligandos obtenidos por estudios de unión de radioligandos o estudios funcionales. Aunque históricamente este criterio fue suficiente para una clasificación diferencial de los

receptores a la 5-HT (Bradley *et al.*, 1986), los subtipos de receptores a la 5-HT generalmente exhiben diferencias operacionales menos marcadas, presumiblemente por su alto grado de homología estructural. Además, es importante señalar que un alto grado de homología estructural entre los receptores no siempre es sinónimo de características operacionales similares. Un ejemplo muy claro es el receptor 5-HT<sub>1B</sub> del humano y su homólogo en la rata. Aunque estructuralmente son casi idénticos (97% de homología), estos receptores tienen características operacionales distintas (ver más adelante).

### **2.2.1.2 Criterio transduccional**

El criterio transduccional, se basa en la identificación de los sistemas transduccionales a los cuales está acoplado el receptor, es decir, si pertenece a la gran familia de receptores asociados a las proteínas G, si es una tirosina cinasa o si forma parte integral de un canal iónico. También involucra la determinación de la naturaleza de la proteína G (G<sub>i</sub>, G<sub>o</sub>, G<sub>q</sub>, etc.) a la cual está asociado, es decir, si la activación del receptor produce un aumento o una disminución de nucleótidos cíclicos, de fosfátidos de inositol o cualquier otro mecanismo asociado a proteínas G.

Aunque esta información puede ayudar a diferenciar a los receptores, su valor disminuye cuando se aplica a la diferenciación de un subtipo de receptores. Además, los receptores acoplados a proteínas G tienden a asociarse con más de una proteína G específica (Hoyer & Martin, 1997). Adicionalmente, miembros distantes de una familia de receptores pueden tener un mismo mecanismo transduccional, como el caso de los receptores 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> (ver más adelante). Por lo tanto, la información transduccional no es un criterio definitivo para la clasificación de receptores.

### **2.2.1.3 Criterio estructural**

El criterio estructural, se basa en la identificación de la secuencia de aminoácidos del receptor y su grado de homología relativa, es muy valioso para la clasificación de receptores. Sin embargo, los datos estructurales por sí solos son de valor limitado.

Por ejemplo, el grado de homología de los receptores 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub> y 5-HT<sub>7</sub> es muy bajo (entre 18-35%) con lo cual sería difícil establecer que se trata de miembros que pertenecen a una misma familia de receptores. Aunque las hélices transmembranales de los receptores a la 5-HT acoplados a proteínas G son similares, el cual sería un criterio adicional, las similitudes también ocurren entre familias de receptores y, por lo tanto, proporcionan pocas bases para su subclasificación.

Considerando lo anterior, es claro que ninguno de los tres criterios es exclusivo o predominante cuando se consideran por separado. Esto implica que para proponer de manera oficial un nuevo tipo o subtipo de receptor se deberá disponer de los tres tipos de información y tener, aún más importante, evidencias de su papel funcional. A este respecto, la clonación de un receptor *per se* no es una prueba contundente para su existencia y, de manera similar, la determinación de la secuencia de nucleótidos que codifica al receptor o de la secuencia de aminoácidos del receptor no es un criterio suficiente para determinar la familia a la cual pertenece dicho receptor (Hoyer *et al.*, 1994; Hoyer & Martin, 1997).

Con la conjunción de los tres criterios anteriores, los receptores serotoninérgicos se han clasificado en siete tipos (ver Figura 1 y Tabla 1). Ellos comprenden a los receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> (Eglen *et al.*, 1997; Hoyer *et al.*, 1994). Es importante resaltar que los receptores 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub> y 5-HT<sub>5</sub> sólo han sido clonados y aún se desconocen las respuestas funcionales que pueden estar mediando dichos receptores (Sánchez-López, *et al.*, 2003; Ullmer *et al.*, 1995).

Para la clasificación de receptores se deben tomar en cuenta dos cosas. En primer lugar, se deben usar las letras minúsculas para receptores recombinantes con características operacionales y funcionales poco conocidas y letras mayúsculas para

### *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

receptores “nativos” bien caracterizados y con un papel funcional claro (Hoyer & Humphrey, 1997; Villalón *et al.*, 1997b). En segundo lugar, en esta clasificación no todos los criterios están disponibles y, por lo tanto, no es posible obtener un esquema de clasificación completo. De este modo, es necesario que ciertos receptores que no se ajusten a dicha clasificación, sean agrupados provisionalmente como receptores atípicos (“orphan” receptors).

Tabla 1. Clasificación de los receptores a la 5-HT

Receptor	Agonistas	Antagonistas	S. Transduccional	Función
5-HT <sub>1A</sub>	8-OH-DPAT Indorrenato	WAY 100635	(-) AC	Cambios conductuales, hipotensión central,
5-HT <sub>1B</sub>	5-CT≥5-HT>Sumat.	SB224289	(-) AC	Vasoconstricción, inhibición trigeminal
r5-HT <sub>1B</sub>	CP 93,129	GR 127935, Cianopindolol	(-) AC	Vasoconstricción, auto/heteroreceptor
5-HT <sub>1D</sub>	PNU-142633, Sumat.	GR 127935, BRL15572	(-) AC	Heteroreceptor en la aurícula humana
5-ht <sub>1E</sub>	5-HT	↑ Metiotepina	(-) AC	-----
5-ht <sub>1F</sub>	Sumat., LY344864	Metisergida	(-) AC	Inhibición trigeminal
5-HT <sub>2A</sub>	α-metil-5-HT, DOI	Ketanserina, Ritanserina	(+) PLC	Vasoconstricción, agregación de plaquetas
5-HT <sub>2B</sub>	α-metil-5-HT, DOI	Rauwolscina, Ritanserina	(+) PLC	Constricción en el <i>fundus</i> del estómago de la rata; relajación
5-HT <sub>2C</sub>	Ro 60-0175	RO 60-0491, Ritanserina,	(+) PLC	Regulación del LCF; erección



*Clasificación de los receptores a la 5-HT*

		Mesulergina		
5-HT <sub>3</sub>	2-metil-5-HT, 5-MeOT inactiva	MDL 72222, Tropisetron, ICS 205-930	Canales Na <sup>+</sup> / K <sup>+</sup>	Despolarización
5-HT <sub>4</sub>	5-MeOT, renzaprida	GR 113808, ↑ Tropisetron	(+) AC	Taquicardia humana y porcina
5-HT <sub>5A/5B</sub>	5-HT, Ergotamina	LSD, 5-CT, SB-699551-A	(-) AC	----
5-HT <sub>6</sub>	5-MeOT > 5-HT > 5-CT	Ro 04-6790, SB357134, SB399885	(+) AC	Consolidación de la memoria,
5-HT <sub>7</sub>	5-CT >> 5-HT > 5-MeOT, LY215840 sumat. Inactivo	Mesulergina, Clozapina, SB258719	(+) AC	Vasorelajación, taquicardia felina

Sumat.= sumatriptán

<sup>1</sup>Modificado de De Vries (1999).

### **2.2.2 Receptores 5-HT<sub>1</sub>**

Los receptores 5-HT<sub>1</sub> son altamente heterogéneos. Mediante estudios de unión de radioligandos, éstos fueron inicialmente identificados en base a su alta afinidad a la 5-HT. Más tarde se identificaron a los subtipos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, r5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> utilizando [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT, [<sup>125</sup>I]cianopindolol y [<sup>125</sup>I]GTI (Gozlan *et al.*, 1983; Hoyer *et al.*, 1985). Los genes para todos estos tipos de receptores han sido clonados y muestran distinta secuencia de aminoácidos, variando entre 374 y 421 aminoácidos.

Los receptores 5-ht<sub>1E</sub> y 5-ht<sub>1F</sub> han sido de manera consistente identificados como sitios adicionales en preparaciones de cerebro de varias especies, pero sus características operacionales no han sido delineadas y aún no se han correlacionado con alguna función (Adham *et al.*, 1993; Leonhardt *et al.*, 1989; Sánchez-López *et al.*, 2003; Saxena *et al.*, 1998). Se ha demostrado que ambos receptores recombinantes están acoplados negativamente a la adenilil ciclasa, lo cual justifica su inclusión a la familia de receptores 5-HT<sub>1</sub> (Adham *et al.*, 1993; McAllister *et al.*, 1992).

Todos los receptores 5-HT<sub>1</sub> tienen un mecanismo transduccional común: acoplamiento negativo a la adenilil ciclasa, a través de una proteína Gi.

#### **2.2.2.1 Receptores 5-HT<sub>1A</sub>**

##### **1. Características farmacológicas**

Los agonistas que muestran selectividad para estos receptores son: 8-OH-DPAT, N,N-DP-5-CT, buspirona, ipsapirona, gepirona, 5-metil-urapidil, flesinoxan y MDL 72832 (Hoyer *et al.*, 1994). Dentro de los antagonistas selectivos destacan: NAN 190, MDL 73005, 5-F-8-OH-DPAT, BMY 7378, SDZ 216525, WAY 100135 y WAY 100635 (Fletcher *et al.*, 1993; 1996). Sin embargo, algunos de estos antagonistas pueden comportarse como agonistas parciales (Fletcher *et al.*, 1993).

**2. Estructura y mecanismo transduccional**

Estudios de clonación indican que el receptor 5-HT<sub>1A</sub> está formado por 421 aminoácidos (Hoyer *et al.*, 1994). El receptor está preferentemente acoplado negativamente a la adenilil ciclasa a través de una proteína Gi (De Vivo & Maayani, 1986).

**3. Distribución y función**

En el SNC el receptor 5-HT<sub>1A</sub> se encuentra en: hipocampo, *septum*, amígdala y núcleo del rafe, particularmente en el núcleo dorsal del rafe y regiones pertenecientes al sistema límbico (Hoyer *et al.*, 1994). De manera adicional, la presencia de una gran densidad de receptores 5-HT<sub>1A</sub> en el núcleo del rafe indica que la 5-HT puede modular la actividad de neuronas serotonérgicas (Fletcher *et al.*, 1993) y que pueden estar involucrados en algunas funciones del hipotálamo tales como la regulación de la propiocepción y funciones integrativas de la neocorteza (Hoyer *et al.*, 1994). La activación de los autoreceptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub> de neuronas serotonérgicas produce una reducción de la síntesis y liberación de 5-HT (Fletcher *et al.*, 1993); además parecen estar involucrados en la inhibición de la liberación de noradrenalina y ser responsables de la hipotensión inducida por los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> a nivel central (Doods *et al.*, 1988; Dreteler *et al.*, 1990) y también están involucrados en la modulación de la emoción, por lo que la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> induce una gran variedad de cambios conductuales (Hoyer *et al.*, 1994).

Una gran variedad de agonistas 5-HT<sub>1A</sub> tales como buspirona, gepirona, ipsapirona y tandospirona tienen efectos ansiolíticos en modelos de ansiedad (Traber & Glazer, 1987). Otros agonistas 5-HT<sub>1A</sub> tales como flesinoxan, urapidil y 5-metil-urapidil producen una disminución de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca por activación de receptores 5-HT<sub>1A</sub> del SNC (Saxena & Villalón, 1990a; 1990b).

### **2.2.2.2 Receptores 5-HT<sub>1B</sub>**

Hasta hace poco, los receptores denominados como 5-HT<sub>1B</sub> incluían sólo a los receptores 5-HT<sub>1B</sub> localizados en el cerebro de roedores. Éstos, aparte de su función como auto y heteroreceptor en el SNC, median respuestas de contracción en la arteria caudal de la rata (Craig & Martin, 1993) e inhiben la liberación de noradrenalina en terminales nerviosas de la vena cava de la rata (Göthert *et al.*, 1986a). Al mismo tiempo, Weinshank *et al.*, (1992) identificaron dos genes estructuralmente distintos que codificaban a receptores 5-HT<sub>1</sub> humanos con características farmacológicas similares a los receptores 5-HT<sub>1D</sub>. Debido a que estos dos tipos de receptores eran farmacológicamente indistinguibles, fueron denominados como receptores 5-HT<sub>1D $\alpha$</sub>  y 5-HT<sub>1D $\beta$</sub> . Pronto llegó a ser evidente que, a pesar de sus diferencias farmacológicas, los receptores 5-HT<sub>1D $\beta$</sub>  del humano eran homólogos de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> de la rata (Hoyer *et al.*, 1994). Esto originó un importante reorganización de la nomenclatura de los receptores a la 5-HT. Con lo anterior se pone de manifiesto la gran importancia del genoma humano (Hartig *et al.*, 1996). Consecuentemente, los receptores 5-HT<sub>1D $\beta$</sub>  fueron denominados como receptores 5-HT<sub>1B</sub> (junto con los receptores 5-HT<sub>1B</sub> de la rata), mientras que la nomenclatura 5-HT<sub>1D $\alpha$</sub>  fue abandonada al reconocer el hecho de que este gen codifica a los receptores 5-HT<sub>1D</sub>.

#### **1. Características farmacológicas**

a) r5-HT<sub>1B</sub>: Pocos agonistas selectivos están disponibles para el receptor 5-HT<sub>1B</sub> de roedores, entre los cuales se encuentra el CP 93,129 (Macor *et al.*, 1990). Algunos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos son potentes antagonistas 5-HT<sub>1B</sub>, entre los cuales destacan el SDZ 12009, pindolol y cianopindolol; sin embargo, su potencia es similar para los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Hoyer *et al.*, 1994). Posteriormente se demostró: (i) por estudios de unión de radioligandos que el GR 127935 tiene alta afinidad por estos

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

receptores ( $pK_i = 8.5$ ) (Pauwels, 1996; Skingle *et al.*, 1996), y (ii) por estudios funcionales se ha demostrado que este compuesto tiene alta afinidad por estos receptores (Sánchez-López *et al.*, 2003; 2004).

b) 5-HT<sub>1B</sub> de especies no roedoras: No existen agonistas selectivos para estos receptores. Se han reportado algunos antagonistas selectivos tales como el GR 127935 (Skingle *et al.*, 1996) y el SB224289 (Hagan *et al.*, 1997), aunque el primero también tiene afinidad por los receptores 5-HT<sub>1D</sub>.

### **2. Estructura y mecanismo transduccional**

Estudios de clonación sugieren que el receptor r5-HT<sub>1B</sub> es una proteína de 386 aminoácidos (Adham *et al.*, 1992), la cual tiene un 96% de homología en su área transmembranal con el receptor h5-HT<sub>1B</sub>, aunque su perfil farmacológico es diferente (Hartig *et al.*, 1996). Ambos receptores tienen la misma distribución en el cerebro de varias especies (Hoyer & Middlemiss, 1989). Estas evidencias llevaron a proponer que el receptor 5-HT<sub>1B</sub> de la rata es homólogo al receptor 5-HT<sub>1B</sub> de otras especies de mamíferos, incluyendo a los humanos (Hartig *et al.*, 1996).

El receptor h5-HT<sub>1B</sub> ha sido clonado en el cerebro humano y consta de una proteína de 390 aminoácidos que exhibe características operacionales similares a la de los receptores funcionales 5-HT<sub>1D</sub> (Branchek *et al.*, 1995).

Se ha demostrado que los receptores r5-HT<sub>1B</sub> y h5-HT<sub>1B</sub> están acoplados negativamente a la adenilil ciclasa (Hoyer *et al.*, 1994).

### **3. Distribución y función**

Se ha demostrado que los receptores r5-HT<sub>1B</sub> se encuentran en el SNC: ganglios basales, *globus pallidus* y *pars reticulada* de la *sustancia nigra*, mostrando el perfil farmacológico de los receptores r5HT<sub>1B</sub> (Palacios *et al.*, 1991).

En especies no roedoras, los receptores 5-HT<sub>1B</sub> se encuentran en la *substantia nigra*, ganglios basales y en la vía nigroestriatal (Waeber *et al.*, 1989). La distribución

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

cerebral del RNAm de los receptores  $5\text{-HT}_{1B}$  y  $5\text{-HT}_{1B}$  de otras especies no roedoras es similar (Hartig *et al.*, 1996).

Al parecer, los receptores  $5\text{-HT}_{1B}$  están localizados a nivel presináptico en fibras que inervan a la *pars reticulada* de la sustancia gris (Hamon *et al.*, 1990) y en células que controlan la actividad de los ganglios basales no ligadas a fibras dopaminérgicas (Hoyer *et al.*, 1994). Sin embargo, existe una amplia evidencia que sugiere que los receptores  $5\text{-HT}_{1B}$ , además de ser autoreceptores, funcionan como heteroreceptores terminales que controlan la liberación de otros neurotransmisores como acetilcolina, glutamato y noradrenalina (Hoyer *et al.*, 1994). Se han descrito algunas funciones de los receptores  $5\text{-HT}_{1B}$  en tejidos vasculares: en la vena safena humana (Molderings *et al.*, 1990), arteria temporal humana (Razzaque *et al.*, 1999), arteria caudal (Froldi *et al.*, 2003), venas y arterias de la cavidad torácica de rata (Wackenfors *et al.*, 2005).

### **2.2.2.3 Receptores $5\text{-HT}_{1D}$**

#### **1. Características farmacológicas.**

Como se muestra en la Tabla 1, el receptor  $5\text{-HT}_{1D}$  (previamente llamado  $5\text{-HT}_{1D\alpha}$ ) es potentemente antagonizado por el GR 127935 (Clitherow *et al.*, 1994; Skingle *et al.*, 1996) y por el antagonista selectivo BRL15572 (Hagan *et al.*, 1997; Price *et al.*, 1997).

Adicionalmente, los antagonistas de los receptores  $5\text{-HT}_2$  pueden discriminar estos receptores de los  $5\text{-HT}_{1B}$  y  $5\text{-HT}_{1F}$ , aunque es altamente dependiente de la especie (Kaumann *et al.*, 1994; Zgombick *et al.*, 1995). Efectivamente, mientras que la ketanserina muestra una selectividad por los receptores  $5\text{-HT}_{1D}$  sobre los receptores  $5\text{-HT}_{1B}$  en el conejo (Bard *et al.*, 1996) y en el humano (Zgombick *et al.*, 1995), esta selectividad está ausente en el perro (Branchek *et al.*, 1995) y en el cobayo (Zgombick *et al.*, 1997). En contraste con los receptores  $5\text{-HT}_{1B}$ , los receptores  $5\text{-HT}_{1D}$  de roedores tienen características farmacológicas similares a los receptores  $5\text{-HT}_{1D}$  de otras especies (Hartig *et al.*, 1996). El sumatriptán y triptaminas de segunda generación son

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

agonistas potentes de estos receptores aunque también interactúan con los receptores 5-HT<sub>1B</sub>. Posteriormente, se desarrollaron algunos agonistas más selectivos por los receptores 5-HT<sub>1D</sub> que incluyen el PNU-109,291 (Cutrer *et al.*, 1999), PNU-142633 (Pregenzer *et al.*, 1999) y el L-775,606 (MacLeod *et al.*, 1997).

### **2. Estructura y mecanismo transduccional**

Estudios realizados en células transfectadas con receptores 5-HT<sub>1D</sub> indican que están acoplados negativamente a la adenilil ciclasa (Hoyer *et al.*, 1994). Además, el receptor h5-HT<sub>1D</sub> está formado por 377 aminoácidos, mientras que el receptor r5-HT<sub>1D</sub> tiene 374 aminoácidos.

### **3. Distribución y función**

Se ha demostrado que el receptor 5-HT<sub>1D</sub> esta preferentemente localizado en tejido neuronal más que en el tejido vascular (Longmore *et al.*, 1997; Sgard *et al.*, 1996; Ullmer *et al.*, 1995).

Los receptores 5-HT<sub>1D</sub> fueron primeramente identificados como mediadores de la inhibición de la liberación de 5-HT en las terminales nerviosas de la corteza del cerebro de cobayo (Middlemiss *et al.*, 1988). Los receptores 5-HT<sub>1D</sub> participan inhibiendo la liberación de la noradrenalina en la aurícula humana (Schlicker *et al.*, 1997). De manera adicional, los receptores 5-HT<sub>1D</sub> parecen estar involucrados en la inhibición de la extravasación plasmática producida por la estimulación del ganglio trigeminal (Rebeck *et al.*, 1994) y en los efectos inhibitorios centrales del nervio trigeminal de algunos compuestos antimigrañosos (Goadsby, 1997). Por otro lado, los receptores 5-HT<sub>1D</sub> no están involucrados en el efecto vasoconstrictor mediado por la 5-HT y el sumatriptán en la arteria coronaria humana (Bouchelet *et al.*, 2000).

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

### **2.2.2.4 Receptores 5-ht<sub>1E</sub>**

#### **1. Características farmacológicas**

No existen agonistas ni antagonistas selectivos para los receptores 5-ht<sub>1E</sub>, aunque la 5-CT es un agonista 500 veces más débil que la 5-HT, mientras que la metiotepina es un antagonista débil (McAllister *et al.*, 1992); el sumatriptán también muestra muy baja afinidad por este tipo de receptores (Hoyer *et al.*, 1994). La 5-HT tiene alta afinidad y potencia para inhibir la actividad de la adenilil ciclasa en células transfectadas con receptores 5-ht<sub>1E</sub> (Leonhardt *et al.*, 1989).

#### **2. Estructura y mecanismo transduccional**

El receptor 5-ht<sub>1E</sub> ha sido clonado y consta de una proteína de 365 aminoácidos similar a los receptores ligados a proteínas G. Estudios de unión de radioligandos indican que el receptor está ligado a una proteína Gi (Leonhardt *et al.*, 1989) y produce inhibición de la adenilil ciclasa (McAllister *et al.*, 1992).

#### **3. Distribución y función**

Los receptores 5-ht<sub>1E</sub> fueron identificados mediante estudios de unión de radioligandos en homogenados de corteza cerebral frontal de humanos (Leonhardt *et al.*, 1989). Estos estudios revelaron que su distribución en el cerebro es similar a la de los receptores 5-HT<sub>1D</sub> (Lowther *et al.*, 1992). Los receptores 5-ht<sub>1E</sub> no están presentes en vasos sanguíneos (Ullmer *et al.*, 1995). La función de los receptores 5-ht<sub>1E</sub> es desconocida hasta la fecha y sólo se sabe que están acoplados negativamente a la adenilil ciclasa (Hoyer *et al.*, 1994; McAllister *et al.*, 1992; Villalón *et al.*, 1997b).



**2.2.2.5 Receptores 5-ht<sub>1F</sub>**

**1. Características farmacológicas**

El receptor 5-ht<sub>1F</sub> puede ser distinguido de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> usando los agonistas potentes y selectivos 5-ht<sub>1F</sub>, LY344864 (Phebus *et al.*, 1997) y LY334370 (Johnson *et al.*, 1997). Algunos fármacos tales como la oximetazolina (pK<sub>i</sub>=7.92), sumatriptán (pK<sub>i</sub>=7.64), metisergida (pK<sub>i</sub>=7.47) y lisergol (pK<sub>i</sub>=8.4) tienen afinidad por los receptores 5-ht<sub>1F</sub> (Adham *et al.*, 1993). Hasta el momento no existen antagonistas selectivos para los receptores 5-ht<sub>1F</sub>.

**2. Estructura y mecanismo transduccional**

El receptor 5-ht<sub>1F</sub> ha sido clonado en el ratón y consta de 367 aminoácidos, mientras que en el humano y en la rata es de 366 (Adham *et al.*, 1993; Lovenberg *et al.*, 1993). La homología del receptor 5-ht<sub>1F</sub> con los demás subtipos de receptores 5-HT<sub>1</sub> en la región transmembranal es: 5-HT<sub>1A</sub> (53%), 5-HT<sub>1D</sub> (63%), h5-HT<sub>1B</sub> (60%), y 5-ht<sub>1E</sub> (70%) (Hoyer *et al.*, 1994). Los receptores 5-ht<sub>1F</sub> clonados en células transfectadas inhiben la estimulación de la adenilil ciclasa (Adham *et al.*, 1993).

**3. Distribución y función**

Como un receptor relativamente nuevo, poco se conoce acerca de su distribución y función. Sin embargo, se ha detectado RNAm que codifica a este receptor preferentemente en el cerebro, mesenterio y útero, pero no en el riñón, hígado, bazo, corazón, páncreas o testículos (Hoyer *et al.*, 1994). En los vasos sanguíneos cerebrales humanos sólo se han encontrado trazas de RNAm (Bouchelet *et al.*, 1996; Ullmer *et al.*, 1995), mientras que en las arterias coronarias existen cantidades considerables de RNAm para este receptor (Nilsson *et al.*, 1999). Sin embargo, es probable que el RNAm no se exprese ya que el LY344864 no produce vasoconstricción en estas arterias (Bouchelet *et al.*, 2000; Nilsson *et al.*, 1999); ni es capaz de mimetizar el efecto simpato-inhibitorio inducido por la 5-HT en la rata descerebrada y desmedulada

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

(Sánchez-López *et al.*, 2003). En el cerebro, el RNAm ha sido localizado en el núcleo dorsal del rafe, hipocampo y corteza (Adham *et al.*, 1993; Hoyer *et al.*, 1994; Villalón *et al.*, 1997b). El receptor 5-HT<sub>1F</sub> parece mediar la inhibición de la extravasación plasmática dural inducida por la estimulación del ganglio trigeminal (Johnson *et al.*, 1997; Phebus *et al.*, 1997).

### **2.2.3 Receptores 5-HT<sub>2</sub>**

Desde hace tiempo se conocen algunas de las funciones de los receptores 5-HT<sub>2</sub>, entre las cuales destacan la vasoconstricción y la agregación plaquetaria (para referencias, ver Saxena & Villalón, 1990b). Sin embargo, estos receptores son heterogéneos, ya que incluyen a tres subtipos de receptores: 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. Cada uno ha sido clonado y son proteínas de tamaño similar ligadas a una proteína Gq, la cual activa a la fosfolipasa C, y ésta a su vez permite la conversión de PIP<sub>2</sub> a IP<sub>3</sub> y DAG, produciendo un incremento de los niveles de Ca<sup>+2</sup> intracelular (Hoyer *et al.*, 1994) y activación de la cinasa de la proteína C.

#### **2.2.3.1 Receptores 5-HT<sub>2A</sub>**

Aún no existe un antagonista ideal con un alto grado de selectividad para los receptores 5-HT<sub>2A</sub>. Los agentes que tienen la más alta afinidad son la ketanserina y la pirenperona, aunque la ketanserina también interactúa con receptores  $\alpha_1$  y H<sub>1</sub> (Saxena & Villalón, 1990b). La espiperona es un antagonista razonablemente selectivo, ya que su afinidad es 80 veces menor para los receptores 5-HT<sub>1A</sub> con respecto a los 5-HT<sub>2A</sub> (Hoyer *et al.*, 1994). La pirenperona, ciproheptadina, MDL100907 y cinanserina son antagonistas relativamente selectivos, ya que también tienen afinidad por los receptores 5-HT<sub>2C</sub> (Hoyer *et al.*, 1994).

Hay relativamente poca información concerniente a los agonistas selectivos 5-HT<sub>2A</sub>; existen algunos como el DOI, DOM, DOB y la  $\alpha$ -metil-5-HT; sin embargo,

### *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

estos fármacos son de uso limitado debido a sus propiedades alucinógenas (Hoyer *et al.*, 1994). Los receptores 5-HT<sub>2A</sub> están ampliamente distribuidos en la periferia, donde median respuestas de contracción en muchas preparaciones de músculo liso vascular (Martin, 1994), urinario, bronquial, gastrointestinal y uterino (Hoyer *et al.*, 1994). Asimismo, participan en la agregación plaquetaria y en el incremento de la permeabilidad capilar (Hoyer *et al.*, 1994). En el SNC se encuentran en la corteza cerebral, en el sistema límbico y en los ganglios basales, donde parecen estar involucrados en el control de la conducta y en la despolarización de las neuronas (Hoyer *et al.*, 1994). Además, la liberación de noradrenalina producida por la 5-HT en la médula suprarrenal parece estar mediada por receptores 5-HT<sub>2A</sub> (Humphrey & Feniuk, 1987).

Algunos agentes antimigrañosos tienen afinidad por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> (metisergida, pizotifen, ergotamina, dihidroergotamina) (Hoyer *et al.*, 1994), pero muchos otros (ketanserina, ciproheptadina, metiotepina) no son útiles en la terapia de la migraña (Tself-Hansen & Saxena, 1993).

#### **2.2.3.2 Receptores 5-HT<sub>2B</sub>**

Con excepción del BW723C86 (Kennett *et al.*, 1996), no existen agonistas selectivos para los receptores 5-HT<sub>2B</sub>. El perfil farmacológico del receptor 5-HT<sub>2B</sub> es muy característico, siendo el orden de potencia para los agonistas el siguiente: 5-HT =  $\alpha$ -metil-5-HT > 5-MeO-T > TFMPP > 5-CT > quipazina > 2-metil-5-HT > sumatriptán > 8-OH-DPAT (Hoyer *et al.*, 1994).

El orden relativo de potencia de los antagonistas es: 1-NP = rauwolscina = yohimbina > pizotifen > propranolol > mianserina > pirenperona = cinanserina = espiperona (Hoyer *et al.*, 1994). El SB204741 es un antagonista selectivo por los receptores 5-HT<sub>2B</sub> (Baxter, 1996) y la yohimbina, aunque interactúa con otras familias

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

de receptores, tiene cierta selectividad por los receptores 5-HT<sub>2B</sub> sobre los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> (Ellis *et al.*, 1995).

Se reconoce que el receptor que media la contracción en el *fundus* del estómago de la rata es el receptor 5-HT<sub>2B</sub>, anteriormente llamado 5-HT<sub>2F</sub> (Kursar *et al.*, 1992).

Poco se conoce acerca de su distribución en la rata. No se ha encontrado al receptor 5-HT<sub>2B</sub> en el cerebro (Kursar *et al.*, 1992), pero se ha encontrado RNAm de estos receptores en varios tejidos incluyendo el fondo del estómago, intestino, corazón, riñón, pulmón y algunas áreas extensas del cerebro (Foguet *et al.*, 1992).

Funcionalmente se conoce poco del receptor 5-HT<sub>2B</sub>, excepto que en la rata produce contracción en el fondo del estómago. Sin embargo, existen receptores 5-HT<sub>2</sub> que median relajación dependiente del endotelio y se sugiere que probablemente sean del tipo 5-HT<sub>2B</sub>, porque: (i) su perfil farmacológico se correlaciona con los receptores 5-HT<sub>2B</sub> (Glusa & Pertz, 2000; Glusa & Richter, 1993, Jahnichen *et al.*, 2005) y (ii) el RNAm que codifica a los receptores 5-HT<sub>2B</sub> se encuentran en algunos vasos sanguíneos (Ullmer *et al.*, 1995).

Se ha propuesto que los receptores 5-HT<sub>2B/2C</sub> podrían estar involucrados en la iniciación de los ataques de migraña (Fozard, 1995; Fozard & Kalkman, 1994; Kalkman, 1994). Por lo tanto, el antagonismo selectivo de estos receptores, en particular de los receptores vasodilatadores endoteliales 5-HT<sub>2B</sub>, podría ser efectivo en el tratamiento profiláctico de la migraña (Fozard, 1995; Fozard & Kalkman, 1994; Kalkman, 1994; Schmuck *et al.*, 1996). El efecto de los fármacos utilizados como antimigrañosos profilácticos parece involucrar un antagonismo de los receptores 5-HT<sub>2B</sub> (Fozard, 1995). Estos fármacos no son selectivos para los receptores 5-HT<sub>2</sub>, algunos fármacos como la metisergida también interactúan con los receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. Algunos autores lo han señalado (Hamel & Saxena, 1999; Tself-Hansen & Saxena, 1993), que antagonistas 5-HT<sub>2B/2C</sub>, que incluyen a la mianserina y pizotifen, no son agentes antimigrañosos efectivos.

### **2.2.3.3      *Receptores 5-HT<sub>2C</sub>***

En general, los compuestos que son selectivos para los receptores 5-HT<sub>2A</sub> muestran una afinidad similar para los receptores 5-HT<sub>2C</sub> (Hoyer, 1988). Esto no es sorprendente ya que estos dos receptores tienen una gran similitud estructural (Hartig *et al.*, 1992). La  $\alpha$ -metil-5-HT y el DOI son agonistas 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, mientras que el TFMPP y el mCPP muestran una selectividad menor por los receptores 5-HT<sub>2C</sub> (Hoyer *et al.*, 1994). Con respecto a los antagonistas, la ritanserina, ICI 169369, ciproheptadina, LY 53857, mianserina y mesulergina son antagonistas equipotentes de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> (Hoyer, 1989). Sin embargo, ciertos antagonistas 5-HT<sub>2A</sub> muestran mayor selectividad por estos que por los 5-HT<sub>2C</sub>, tal es el caso de ketanserina, cinanserina y pirenperona (Hoyer *et al.*, 1994). Actualmente existen compuestos más selectivos para este subtipo de receptor tales como el agonista RO60-0175 (Dekeyne *et al.*, 1999; Jenck *et al.*, 1998), y los antagonistas como: RS102221 (Bonhaus *et al.*, 1997) y el SB242084 (Bromidge *et al.*, 1997; Kennett *et al.*, 1997).

En el SNC, los receptores 5-HT<sub>2C</sub> se encuentran en el plexo coroideo de todos los mamíferos investigados (Pazos *et al.*, 1984). En la pared de los ventrículos cerebrales existen terminales nerviosas serotoninérgicas, sitio donde se sintetiza el líquido cefaloraquídeo y se ha sugerido que los receptores 5-HT<sub>2C</sub> regulan la composición del líquido cefaloraquídeo (Pazos *et al.*, 1984). Igualmente se encuentran en densidades más bajas en el sistema límbico y regiones asociadas con la conducta motora (Pazos *et al.*, 1987).

Se ha sugerido que los receptores 5-HT<sub>2C</sub> desempeñan un papel importante en una variedad de procesos tales como la locomoción, hambre y anorexia, producción de líquido cefaloraquídeo, liberación de hormona adrenocorticotropica, migraña, ansiedad o desórdenes compulsivos (Hoyer *et al.*, 1994). Sin embargo, los fármacos usados en modelos animales o en voluntarios sanos no son tan selectivos por los

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

receptores 5-HT<sub>2C</sub>. Probablemente los efectos mejor caracterizados que son mediados por receptores 5-HT<sub>2C</sub> son la hipolocomoción y la hipofagia inducida por mCPP, MK 212 y TFMPP (Curzon & Kennett, 1990). Otros efectos posiblemente mediados por receptores 5-HT<sub>2C</sub> incluyen la erección, disminución de la interacción social, supresión del consumo de solución salina hipertónica y supresión de la aversión inducida por la estimulación de la sustancia gris periacueductal (Hoyer *et al.*, 1994).

### **2.2.4 Receptores 5-HT<sub>3</sub>**

Existen agonistas selectivos para estos receptores, entre los cuales se encuentran la 2-metil-5-HT, fenilbiguanida y m-clorofenilbiguanida (*mCPBG*); el orden de potencia de estos agonistas es *mCPBG* > 5-HT > 2-metil-5-HT >  $\alpha$ -fenilbiguanida (Bradley *et al.*, 1986; Hoyer *et al.*, 1994). Sin embargo, estos compuestos tienen la desventaja de comportarse como agonistas parciales (Fozard, 1990). Por lo tanto, un criterio adicional es que la 5-MeO-T debe ser inactiva en cualquier efecto mediado por receptores 5-HT<sub>3</sub> (Bradley *et al.*, 1986; Saxena & Villalón, 1990b).

Con respecto a los antagonistas, existen muchos compuestos selectivos para este tipo de receptores, entre los cuales destacan el MDL 72222, ondansetrón y granisetrón (Hoyer *et al.*, 1994).

El receptor 5-HT<sub>3</sub> es el único de los receptores serotoninérgicos que forma parte integral de un canal catiónico Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> dependiente de ligando (Saxena, 1994), el cual es análogo al receptor nicotínico de la acetilcolina (Clarke, 1992).

La activación del receptor 5-HT<sub>3</sub> produce una despolarización rápida, ya que al activarse el receptor se abre un canal que es selectivo para el Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> (Wallis & Elliot, 1991). La mayor consecuencia de la despolarización es la entrada de Ca<sup>+2</sup> a la célula a través de la apertura de canales de Ca<sup>+2</sup> dependientes de voltaje de tipo N.

Posteriormente, este incremento de Ca<sup>+2</sup> citosólico produce liberación del neurotransmisor de las neuronas centrales y periféricas (Wallis & Elliot, 1991).

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

Los receptores 5-HT<sub>3</sub> se encuentran asociados con neuronas del SNC (Waeber *et al.*, 1989; Yakel & Jackson, 1988) y de la periferia (Fozard, 1984). En el cerebro, las más altas densidades de receptores 5-HT<sub>3</sub> se encuentran en núcleos discretos (complejo dorsal del vago, núcleo trigeminal), el área postrema, el núcleo del tracto solitario y sustancia gelatinosa a nivel del cordón espinal (Hamon *et al.*, 1989). Las densidades más bajas de receptores 5-HT<sub>3</sub> se encuentran en la corteza y en áreas de la región límbica, donde desempeñan un papel importante en la regulación de la conducta (Hoyer *et al.*, 1994). En la periferia, se encuentran en las neuronas pre y postganglionares del sistema nervioso autónomo y en neuronas sensoriales del sistema nervioso entérico (Clarke, 1992).

La activación de receptores 5-HT<sub>3</sub> que se encuentran en las fibras aferentes vagales puede producir una intensa, pero corta, bradicardia e hipotensión, denominado el reflejo de von Bezold-Jarisch (Saxena & Villalón, 1990b). Asimismo, en el conejo y en el perro los receptores 5-HT<sub>3</sub> median taquicardia por aumentar la neurotransmisión simpática (Saxena & Villalón, 1991). Además, los receptores 5-HT<sub>3</sub> están involucrados en reflejos gastrointestinales como el vómito y en la regulación del tono gastrointestinal (Clarke, 1992).

Debido a que no se ha encontrado algún efecto antimigrañoso claro con algún antagonista 5-HT<sub>3</sub> (Ferrari, 1991; Ferrari *et al.*, 1991), este receptor no parece participar en la migraña.

### **2.2.5 Receptores 5-HT<sub>4</sub>**

La 5-HT es el agonista indólico más potente para los receptores 5-HT<sub>4</sub>. La 5-MeO-T y la  $\alpha$ -metil-5-HT también son agonistas potentes, mientras que la 5-CT es la menos potente y la 2-metil-5-HT es débil o inactiva (Bockaert *et al.*, 1992; Villalón *et al.*, 1991).

Aunque la 5-MeO-T no es un agonista selectivo, es útil como herramienta de caracterización, ya que no tiene afinidad por los receptores 5-HT<sub>3</sub>, los cuales coexisten

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

en el intestino junto con los 5-HT<sub>4</sub> (Hoyer *et al.*, 1994). Las benzamidas sustituidas, tales como la cisaprida, (S) y (R) zacoprida, renzaprida y metoclopramida, así como las benzimidazolonas BIMU 1 y BIMU 8 son agonistas para los receptores 5-HT<sub>4</sub> (Hoyer *et al.*, 1994). Todas las benzimidazolonas que interactúan con los receptores 5-HT<sub>4</sub> también pueden interactuar con los receptores 5-HT<sub>3</sub> (Hoyer *et al.*, 1994). El SC 53116 ha sido reportado como el primer agonista altamente selectivo para los receptores 5-HT<sub>4</sub> (Flynn *et al.*, 1992).

Algunos antagonistas están disponibles, incluyendo al SDZ 205557, DAU 6285 y RS-23597, pero el GR-113808 y SB 204070 son los más potentes y selectivos (Hoyer *et al.*, 1994). El GR 113808 no tiene actividad de antagonista con otros receptores serotoninérgicos, ya que a concentraciones 10,000 veces más alta para bloquear los receptores 5-HT<sub>4</sub> no se bloquean otros receptores serotoninérgicos (Gale *et al.*, 1994).

El receptor 5-HT<sub>4</sub> ha sido clonado y muestra dos variantes: una forma corta de 387 aminoácidos (5-ht<sub>4S</sub>) y una forma larga de 407 aminoácidos (5-ht<sub>4L</sub>) (Gerald *et al.*, 1995), ambos farmacológicamente indistinguibles. Hay datos que describen su mecanismo transduccional. A este respecto, la estimulación de la adenilil ciclasa y la elevación de AMPc parecen mediar la respuesta celular después de la estimulación del receptor 5-HT<sub>4</sub> (Hoyer *et al.*, 1994). Este mecanismo es consistente con los efectos de la estimulación de los receptores 5-HT<sub>4</sub>, tales como aumento en la liberación de acetilcolina en el intestino (Kilbinger & Wolf, 1992), así como cronotropismo positivo en la aurícula cardíaca humana (Kaumann, 1990) y porcina (Villalón *et al.*, 1991; 1990).

Los receptores 5-HT<sub>4</sub> fueron primeramente descritos en el cerebro de ratón (Bockaert *et al.*, 1992) y de cobayo (Dumuis *et al.*, 1988); posteriormente se encontró en el íleo de cobayo (Craig & Clarke, 1990), corazón humano (Kaumann *et al.*, 1990) y corazón porcino (Kaumann, 1990; Villalón *et al.*, 1991; 1990).

El receptor 5-HT<sub>4</sub> se ha identificado en el SNC: áreas límbicas tales como el tubérculo olfatorio, núcleo acumbens, cuerpo estriado, *globus pallidus*, *sustancia nigra* (Grossman *et al.*, 1993) y en la corteza cerebral. Esta distribución sugiere que el



### *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

receptor participa en los desórdenes afectivos, psicosis, coordinación motora, percepción visual, aprendizaje y memoria (Hoyer *et al.*, 1994).

En el tracto gastrointestinal, el receptor 5-HT<sub>4</sub> se ha identificado en neuronas, células musculares lisas del esófago de la rata y células secretoras (Hoyer *et al.*, 1994).

Existen evidencias que indican que los receptores 5-HT<sub>4</sub> en el aparato gastrointestinal están involucrados en la producción del vómito y del peristaltismo, este último modulado neuronalmente por liberación de acetilcolina en el músculo liso circular (Clarke, 1992). La facilitación del reflejo peristáltico producido por la metoclopramida y otros agentes gastrocinéticos puede ser explicada por la estimulación de receptores 5-HT<sub>4</sub> (Clarke, 1992).

En el corazón, la activación de receptores 5-HT<sub>4</sub> en la aurícula derecha aislada del cerdo produce taquicardia (Kaumann, 1990) y un efecto inotrópico positivo en la aurícula izquierda (Hoyer *et al.*, 1994). Estos resultados se complementan con las respuestas taquicárdicas inducidas por la activación de receptores 5-HT<sub>4</sub> en cerdos anestesiados con vagosimpatectomía bilateral (Villalón *et al.*, 1991; Villalón *et al.*, 1990) y en monos (Wood *et al.*, 1991) anestesiados. Debido a que la activación de estos receptores puede inducir arritmias en la aurícula humana aislada, se ha propuesto que antagonistas de los 5-HT<sub>4</sub> podrían ser útiles en el tratamiento de las arritmias cardíacas (Kaumann, 1994). Sin embargo, el papel que desempeña la 5-HT en las arritmias cardíacas no está bien establecido. Aunque el RNAm de los receptores 5-HT<sub>4</sub> se ha aislado del endotelio de algunos vasos sanguíneos (Ullmer *et al.*, 1995), no se ha descrito algún receptor 5-HT<sub>4</sub> que medie relajación dependiente del endotelio, excepto en la vena pulmonar aislada bovina (Cocks & Arnold, 1992).

### **2.2.6 Receptores 5-ht<sub>5</sub>**

Se ha reportado la clonación de dos genes de receptores denominados 5-ht<sub>5A</sub> y 5-ht<sub>5B</sub> (Plassat *et al.*, 1992), que son farmacológicamente similares. El gen para los receptores 5-ht<sub>5A</sub> se ha encontrado en la rata (Erlander *et al.*, 1993) el ratón (Plassat *et al.*, 1992) y humanos (Rees *et al.*, 1994) mientras que el receptor 5-ht<sub>5B</sub> sólo está presente en la rata y el ratón. Hasta el momento, no existe una correlación funcional de estos receptores (Villalón *et al.*, 1997b) y por esta razón, los receptores son escritos en minúsculas.

Existen discrepancias con respecto al mecanismo transduccional al cual están acoplados los receptores 5-ht<sub>5</sub>. Algunas evidencias sugieren que los receptores 5-ht<sub>5A</sub> de la rata están acoplados negativamente a la adenilil ciclasa (Carson *et al.*, 1996; Nelson, 2004), aunque los receptores 5-ht<sub>5</sub> de ratón no inhiben a la adenilil ciclasa (Plassat *et al.*, 1992).

Ambos receptores muestran moderada afinidad por la 5-CT, metiotepina, y una variedad de derivados del ergot, incluyendo al LSD, ergotamina y metisergida, pero hay varias razones para creer que estos receptores no son del tipo 5-HT<sub>1</sub>: i) sus características estructurales son diferentes a los receptores 5-HT<sub>1</sub>; y ii) de acuerdo a su perfil farmacológico, los receptores 5-ht<sub>5A</sub> y 5-ht<sub>5B</sub> son diferentes con respecto a los receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> (Hoyer *et al.*, 1994; Villalón *et al.*, 1997b; Sánchez-López *et al.*, 2003).

Su localización es poco conocida. Sin embargo, el RNAm que codifica al receptor 5-ht<sub>5A</sub> se ha encontrado en la corteza cerebral, sistema límbico y en la capa granular del cerebelo (Plassat *et al.*, 1992). La distribución de los receptores 5-ht<sub>5A</sub> es limitada en el SNC, aunque estos receptores se han encontrado sobre neuronas y células tipo neuronas en el cuerpo carotídeo (Nelson, 2004).

### **2.2.7 Receptores 5-HT<sub>6</sub>**

Los receptores 5-HT<sub>6</sub> han sido clonados en la rata (Ruat *et al.*, 1993a) y en el humano (Kohen *et al.*, 1996). La proteína tiene 448 aminoácidos (en el humano) y presenta un 41% y 36% de homología con los receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, respectivamente.

Los receptores 5-HT<sub>6</sub> se pueden distinguir farmacológicamente de los receptores 5-HT<sub>1</sub> así como de los receptores 5-HT<sub>5</sub> y 5-HT<sub>7</sub> por su baja afinidad por la 5-CT comparada con la 5-HT. Los receptores 5-HT<sub>6</sub> son resistentes al bloqueo por antagonistas de receptores 5-HT<sub>2</sub> (ketanserina), 5-HT<sub>3</sub> (MDL72222) y 5-HT<sub>4</sub> (tropisetron). Además, la mesulergina, un antagonista 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>7</sub>, no interactúa con los receptores 5-HT<sub>6</sub> (Hoyer *et al.*, 1994).

El receptor 5-HT<sub>6</sub>, el cual está acoplado positivamente a la adenilil ciclasa, parece ser diferente de otros receptores clonados en base a su homología de secuencia y a su perfil operacional único. En este sentido, los receptores 5-HT<sub>6</sub> tiene afinidad por una variedad de fármacos cuyo orden de potencia es: 5-MeO-T > 5-HT > 5-CT > TMPP > mCPP. El orden de potencia de los antagonistas es: LSD > metiotepina > lisurida > clozapina > metergolina > ritanserina > mianserina (Hoyer *et al.*, 1994).

El reciente desarrollo de los antagonistas selectivos de este tipo de receptores, que incluyen al RO046790 y al RO630563 (Sleight *et al.*, 1998) ha sugerido la posible participación de los receptores 5-HT<sub>6</sub> en algunas conductas de la rata tales como estiramiento, bostezo, masticación y la actividad locomotora (Sleight *et al.*, 1998). La distribución de los receptores 5-HT<sub>6</sub> es desconocida; sin embargo, el RNAm correspondiente parece estar exclusivamente en el cerebro: striatum, tubérculo olfatorio, corteza cerebral, hipocampo. No hay evidencia de su presencia en tejidos periféricos (Hoyer *et al.*, 1994; Ullmer *et al.*, 1995; Villalón *et al.*, 1997b). Recientemente se ha sugerido que los receptores 5-HT<sub>6</sub> desempeñan un papel importante en la consolidación de la memoria (Perez-García & Meneses, 2005).

### **2.2.8 Receptores 5-HT<sub>7</sub>**

#### **1. Características operacionales**

Estos receptores tienen afinidad por una variedad de fármacos, exhibiendo el siguiente orden de potencia para los agonistas: 5-CT >> 5-HT = 5-MeO-T > RU 24969 > bufotenina > 8-OH-DPAT (Hoyer *et al.*, 1994). Aunque el orden de potencia de las triptaminas (5-CT>5-HT≥5-MeO-T) es similar al de los receptores 5-HT<sub>1</sub> (ver atrás), existen dos características farmacológicas que ayudan a diferenciarlos de los receptores 5-HT<sub>1</sub>: i) el sumatriptán y el GR 127935, agonista y antagonista 5-HT<sub>1B/1D</sub>, respectivamente, tienen baja afinidad por los receptores 5-HT<sub>7</sub> (Saxena *et al.*, 1998) y no bloquean respuestas funcionales mediadas por receptores 5-HT<sub>7</sub>; y ii) la mesulergina, a bajas dosis, es un fármaco que no interactúa con los receptores 5-HT<sub>1</sub>, y que bloquea receptores 5-HT<sub>7</sub> (Saxena *et al.*, 1998). El orden de potencia para los antagonistas es el siguiente: metiotepina = metisergida = mesulergina = metergolina = butaclamol = clozapina = ergotamina > espiperona (Hoyer *et al.*, 1994; Terrón, 1996; Villalón *et al.*, 1997a); el propranolol y el pindolol son inactivos a una concentración de 10 µM (Plassat *et al.*, 1993). Recientemente se ha propuesto que el SB258719 (Forbes *et al.*, 1998; Thomas *et al.*, 1999) y el SB269970 (Hagan *et al.*, 2000; Thomas *et al.*, 2000) son antagonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>7</sub>.

#### **2. Estructura y mecanismo transduccional**

El receptor 5-HT<sub>7</sub> ha sido clonado en algunas especies, incluyendo al humano (Bard *et al.*, 1993), la rata (Lovenberg *et al.*, 1993; Ruat *et al.*, 1993b; Shen *et al.*, 1993), el ratón (Plassat *et al.*, 1993) y el cobayo (Tsou *et al.*, 1994). Los receptores 5-HT<sub>7</sub>, al igual que los receptores 5-HT<sub>6</sub>, están acoplados positivamente a la adenilil ciclasa (Ruat *et al.*, 1993b).

### **3. Distribución y función**

En el SNC, el receptor 5-HT<sub>7</sub> predomina en el hipotálamo y tálamo de la rata, estando menos extendidos en otras regiones (Lovenberg *et al.*, 1993). No se han encontrado señales de este receptor en el cerebelo, hígado, riñón, glándulas adrenales, testículos u ovarios o células pituitarias (Bard *et al.*, 1993; Eglen *et al.*, 1997). En contraste, se ha demostrado la existencia de RNAm de este receptor en el cerebelo del ratón (Plassat *et al.*, 1993) y en ciertos vasos sanguíneos (Ullmer *et al.*, 1995). La presencia de RNAm del receptor 5-HT<sub>7</sub> en el núcleo supraquiasmático condujo a Lovenberg *et al.* (1993) a sugerir que este receptor probablemente participa en la regulación de los ritmos circadianos, el cual había sido atribuido a los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Actualmente numerosos estudios proveen evidencia preliminar del papel de los receptores 5-HT<sub>7</sub> en la función de los ritmos circadianos (Thomas & Hagan, 2004).

El receptor 5-HT<sub>7</sub> se ha detectado a nivel periférico en el músculo liso vascular y no vascular mediando relajación en: el íleo de cobayo (Carter *et al.*, 1995), la vena femoral del conejo (Martin & Wilson, 1995), la arteria coronaria del perro (Terrón, 1996), la vena yugular aislada del mono (Leung *et al.*, 1996), la arteria basilar del perro (Terrón & Falcón-Neri, 1999), la arteria pulmonar del conejo (Morecroft & MacLean, 1998) y el lecho arterial carotídeo externo e interno del perro (Centurión *et al.*, 2001).

Además, algunos efectos de la 5-HT que habían sido atribuidos a los receptores 5-HT<sub>1</sub>-like ahora se sabe que son mediados por los receptores 5-HT<sub>7</sub>, incluyendo la respuesta hipotensora inducida por la 5-HT en la rata (De Vries *et al.*, 1997) y en el gato (Villalón *et al.*, 2000), así como el efecto taquicárdico de la 5-HT en el gato con sección espinal (Villalón *et al.*, 1997a). Estos efectos son congruentes con el mecanismo transduccional de los receptores 5-HT<sub>7</sub>, ya que un incremento de los niveles intracelulares de AMPc desencadena estos efectos (Eglen *et al.*, 1997; Lincoln & Cornwell, 1991; Villalón *et al.*, 1997a).

Por otra parte, los receptores 5-HT<sub>7</sub> han sido localizados en vasos sanguíneos craneales y pueden desempeñar un papel importante en la vasodilatación craneal

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

que ocurre en la migraña. A favor de esta sugerencia, algunos agentes antimigrañosos profilácticos tienen afinidad por los receptores 5-HT<sub>7</sub>, incluyendo lisurida, metisergida, amitriptilina y mianserina (Hoyer *et al.*, 1994). Por otra parte, nuestro grupo de investigación sugiere que el utilizar antagonistas selectivos de estos receptores como SB269970, SB258719 podrían ser útiles como alternativas antimigrañosas, bloqueando mecanismos vasodilatadores (e.g. antagonistas a los receptores de CGRP).

### **2.2.9 Receptores Atípicos (“Orphan” receptors)**

Existe un número considerable de receptores serotoninérgicos que han sido descritos y que no cumplen con los criterios de clasificación anteriormente mencionados. Estos receptores han sido denominados atípicos u “orphan” receptors e incluyen a los siguientes receptores:

#### **2.2.9.1 Receptores serotoninérgicos que se encuentran en el endotelio vascular**

En muchos casos, la 5-HT produce relajación dependiente de la integridad del endotelio. En la mayoría de ellos, el perfil operacional de los receptores involucrados no cumple con los criterios de clasificación actuales. Estos receptores se encuentran en varios lechos vasculares: vena yugular del pollo (Imaizumi *et al.*, 1984), del conejo (Leff *et al.*, 1987; Martin *et al.*, 1987), y de la rata (Bodelsson *et al.*, 1993), en la vena cava (Sumner, 1991), arteria pulmonar (Glusa & Richter, 1993) y arteria coronaria del cerdo (Schoeffter & Hoyer, 1990a; Schoeffter & Hoyer, 1989b), arteria coronaria del perro (Houston & Vanhoutte, 1988). En todos los casos, las relajaciones producidas por la 5-HT se obtuvieron por previa contracción de los vasos y fue consistente con la hipótesis de que se trataba de un receptor que inducía la liberación de factor relajante derivado del endotelio. Sin embargo, en pocos tejidos (vena yugular del conejo, vena cava y arteria pulmonar del cerdo) la relajación es inhibida por algún análogo de la

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

L-arginina, sugiriendo que el receptor involucra la vía del óxido nítrico (Hoyer *et al.*, 1994). Al parecer son dos los receptores que están involucrados. En el caso de la arteria coronaria del perro, el receptor tiene una similitud operacional con los receptores 5-HT<sub>1</sub>, ya que esta respuesta es antagonizada por metiotepina, pero no por ketanserina o MDL72222. Un perfil farmacológico similar se ha observado en la arteria coronaria del cerdo (Schoeffter & Hoyer, 1989a) y en la vena yugular del cobayo (Gupta, 1992), donde el sumatriptán es un agonista activo, sugiriendo la participación de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>.

En la vena yugular del conejo (Leff *et al.*, 1987) así como en la vena cava del cerdo (Sumner, 1991) el receptor endotelial comparte características farmacológicas con los receptores 5-HT<sub>2B/2C</sub>, ya que es sensible a agonistas tales como la ( $\pm$ ) $\alpha$ -metil-5-HT, DOI, mCPP y TFMPP. Además la ketaserina y el MDL72222 fueron inactivos, mientras que la metiotepina y la metisergida actuaron como antagonistas. Un perfil farmacológico similar se ha demostrado en la vena jugular de la rata (Bodelsson *et al.*, 1993) y la arteria pulmonar del cerdo (Glusa & Pertz, 2000; Glusa & Richter, 1993). La localización de RNAm de los receptores 5-HT<sub>2B</sub> en algunos vasos sanguíneos sugiere que estos receptores están involucrados (Ellis *et al.*, 1995; Glusa & Roos, 1996; Ullmer *et al.*, 1995).

### ***2.2.9.2 Receptores serotoninérgicos que median despolarización de las motoneuronas de la rata***

En muchos sistemas de neuronas centrales o periféricas estudiados se conoce que los receptores que producen inhibición neuronal son del tipo 5-HT<sub>1</sub>, mientras que los receptores 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub> están asociados con respuestas excitatorias. Sin embargo, en motoneuronas espinales y faciales de la rata existe un receptor serotoninérgico atípico que produce despolarización (Wallis & Elliot, 1991). Su perfil farmacológico es: insensible al bloqueo por metiotepina (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>), MDL 72222 (5-HT<sub>3</sub>) o tropisetron (5-HT<sub>4</sub>) y a los agonistas 2-metil-5-HT,

## *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

8-OH-DPAT, RU 24969, mCPP y TFMPP y es antagonizado por ciproheptadina, metergolina, mesulergina o metisergida, mientras que el antagonismo con la ritanserina o ketanserina es variable (Hoyer *et al.*, 1994).

### **2.2.9.3 Receptores serotoninérgicos que median inhibición de la liberación de [<sup>3</sup>H]-NA en la arteria coronaria del cerdo**

Los receptores serotoninérgicos que median inhibición de la liberación de noradrenalina en muchas neuronas periféricas son predominantemente 5-HT<sub>1</sub> (Hoyer *et al.*, 1994). Sin embargo, el receptor de las terminales nerviosas simpáticas que inervan a la arteria coronaria del cerdo parece ser una excepción. Este efecto no es bloqueado por metiotepina, ketanserina o tropisetron a concentraciones suficientes para antagonizar a los receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub> (Molderings *et al.*, 1989).

Tampoco es antagonizado por mesulergina, (±)propranolol o yohimbina. Sin embargo, es mimetizado por bufotenina, 5-aminotriptamina, RU 24969 y triptamina y es insensible a la 5-CT, (±)α-metil-5-HT, 5-MeO-T y 8-OH-DPAT (Hoyer *et al.*, 1994).

Este perfil farmacológico parece ser único.

### **2.2.9.4 Receptores 5-HT<sub>1P</sub>**

Los receptores 5-HT<sub>1P</sub> (periféricos) producen una ligera despolarización de las neuronas mientéricas por disminuir la conductancia de K<sup>+</sup> mediada por Ca<sup>+2</sup> (Takaki *et al.*, 1985). Estos receptores también inhiben la liberación de ACh (Takaki *et al.*, 1985). El orden de potencia de agonistas para los receptores 5-HT<sub>1P</sub> es: 5-HT = 5-OHIP > 6-OHIP > bufotenina ≤ 2-metil-5-HT, en tanto que 5-MeO-T, 5-CT y 5-aminotriptamina son inactivos. También son inactivos ciertos ligandos para receptores 5-HT<sub>1</sub> (8-OH-DPAT, metiotepina, espiperona y metisergida), 5-HT<sub>2</sub> (ketanserina) 5-HT<sub>3</sub> (tropisetron, MDL 72222, quipazina) o 5-HT<sub>4</sub> (tropisetron, 5-MeO-T). Los receptores 5-HT<sub>1P</sub> se han encontrado en el intestino: en la capa



### *Clasificación de los receptores a la 5-HT*

submucosa, en el ganglio mientérico y en el plexo mientérico epitelial, así como en el páncreas, tejido cardíaco y la piel (Hoyer *et al.*, 1994).

## **CAPÍTULO 3**

### **EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA 5-HT**

## **EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA 5-HT**

### **3.1 El sistema cardiovascular**

#### **3.1.1 Introducción**

En términos generales, el papel primario del sistema cardiovascular es asegurar en cada momento la supervivencia de todas las células del cuerpo. Para tal propósito, debe existir un flujo continuo de las sustancias nutritivas y de oxígeno desde el mundo exterior hacia el espacio intracelular. De igual forma, debe existir un flujo continuo de los productos de desecho desde las células hacia el exterior. Por lo tanto, el organismo necesita de tejidos especializados de intercambio (pulmones, intestinos y riñones) y de transporte (la sangre, los vasos sanguíneos y el corazón) para asociar estos tejidos con las células individuales.

#### **3.1.2 Regulación fisiológica**

Los mecanismos involucrados en el control de las funciones del sistema cardiovascular se encuentran bajo regulación nerviosa, humoral y/ó local. Todos ellos en conjunto ajustan la resistencia periférica total y el gasto cardíaco de manera que se mantenga el gradiente requerido de presión sanguínea para el flujo adecuado a través del sistema vascular. Así, el SNC unifica la información acumulada a partir de diferentes sensores dentro del sistema cardiovascular y modula la función de sus componentes por medio del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) (Lefkowitz *et al.*, 1996) y ciertas glándulas endocrinas. En resumen, la regulación del sistema cardiovascular se lleva a cabo a diferentes niveles los cuales analizaremos a continuación.

### **3.1.2.1 Regulación nerviosa**

Existen en la literatura numerosas evidencias que demuestran la existencia de una alta heterogeneidad de receptores a nivel periférico; algunos de estos receptores tienen la función de sensar la distensión de la pared vascular debida a los cambios en la presión sanguínea (mecanorreceptores) ó variaciones en la composición química de la sangre (quimiorreceptores). Los centros localizados en el tallo cerebral, controlan la función del corazón y de los vasos sanguíneos al modificar la actividad de los nervios noradrenérgicos y colinérgicos (Vanhoutte *et al.*, 1981). La actividad espinal refleja, afecta la presión arterial, pero el principal control de ésta es ejercido por grupos de neuronas en el bulbo raquídeo que se conocen a veces, como, el área vasomotora o el centro vasomotor. Las neuronas que participan en el aumento de la descarga simpática a los vasos sanguíneos y al corazón, se proyectan directamente a neuronas simpáticas preganglionares en la columna gris intermediolateral de la médula espinal. A cada lado, los cuerpos celulares de estas neuronas están situados cerca de la superficie de la pía madre del bulbo raquídeo, en el bulbo raquídeo rostral ventrolateral. Sus axones tienen un trayecto dorsomedial y luego descienden en el cordón lateral de la médula espinal a la intermediolateral. El transmisor excitador que secreta no es adrenalina, si no glutamato.

Los impulsos que llegan al bulbo raquídeo también afectan a la frecuencia cardiaca a través de la descarga vagal al corazón. Las neuronas de las cuales surgen estas fibras vagales están situadas en los núcleos motores dorsales del vago y el núcleo ambiguo. Cuando aumenta la descarga vasoconstrictora, hay un aumento en la constricción arteriolar y una elevación de la presión arterial. La frecuencia cardiaca y el volumen sistólico están aumentados debido a la actividad de los nervios simpáticos sobre el corazón y el gasto cardiaco esta aumentado. Comúnmente hay una disminución asociada con la actividad de las fibras vagales del corazón. Por el contrario, una disminución en al frecuencia de descarga vasomotora produce vasodilatación, un descenso de la presión arterial. Por otro lado, hay una disminución

### *Efectos cardiovasculares de la serotonina*

concomitante de la frecuencia cardiaca, pero ésta se debe principalmente a la estimulación de la inervación vagal del corazón.

Cuando se incrementa la actividad simpática, el neurotransmisor noradrenalina es liberado, estimulando el corazón (receptores  $\beta_1$  adrenérgicos) y provocando constricción de los vasos sanguíneos (receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos).

Cuando se estimula el sistema parasimpático, la ACh que se libera deprime al corazón (receptores  $M_2$  muscarínicos) y produce una relajación de los vasos sanguíneos (receptores  $M_3$  muscarínicos) (Lefkowitz *et al.*, 1996). De manera adicional, ciertos cambios cardiovasculares pueden iniciar ajustes reflejos compensadores, tales como el reflejo barorreceptor, el reflejo cardiopulmonar (por ejemplo, el reflejo de von Bezold-Jarisch), quimiorreflejos y reflejos espinales. La activación de cada uno de estos reflejos resulta en cambios de la actividad simpática y/o parasimpática que modifican la función cardiovascular.

#### **3.1.2.2 Regulación humoral**

La actividad del corazón y de los vasos sanguíneos también es modulada por sustancias liberadas de las glándulas endocrinas a la circulación, que producen vasodilatación o vasoconstricción y otros efectos. Un ejemplo es la adrenalina, la cual una vez liberada de la médula adrenal produce, entre otros efectos: i) aumento de la frecuencia y fuerza de contracción del corazón; ii) constricción de la mayor parte de los vasos sistémicos de resistencia; y iii) dilatación de los vasos de resistencia del músculo esquelético. La angiotensina II es un octapéptido que es sintetizado a partir del angiotensinógeno por acción de la renina. La angiotensina II es un poderoso agente vasoconstrictor que actúa sobre las arteriolas del sistema cardiovascular aumentando la resistencia periférica y, por lo tanto, aumentando la presión arterial. La vasopresina u hormona antidiurética es un agente vasoconstrictor muy potente que se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. La endotelina, que se forma en el endotelio de los vasos sanguíneos, se libera cuando hay algún

estímulo de daño en el endotelio, produciendo vasoconstricción. Dentro de los agentes que producen vasodilatación se encuentran la bradicinina, histamina y prostaglandinas (Vanhoutte *et al.*, 1981).

### **3.1.2.3 Regulación local**

En los tejidos, los productos del metabolismo celular ( $H^+$ ,  $HCO_3^-$ , ADP y adenosina, entre otros) regulan el flujo sanguíneo local de acuerdo a las necesidades de los mismos. El control local del flujo sanguíneo se puede dividir en control agudo y control a largo plazo. El control agudo se logra mediante variaciones rápidas del grado de constricción de las arteriolas, metarteriolas y esfínteres precapilares en cuestión de minutos o segundos, en tanto que el control a largo plazo se logra en días o meses. De manera adicional, los autacoides (prostaglandinas, cininas, angiotensina, histamina, ó 5-HT) pueden inducir por sí mismos vasoconstricción y/ó vasodilatación (Vanhoutte *et al.*, 1981) y podrían también modificar la función cardiaca (Saxena & Villalón, 1991). Igualmente, debe destacarse que ciertos metabolitos y algunos autacoides (notablemente la 5-HT), pueden también modular la actividad de los nervios simpáticos y/ó parasimpáticos a nivel central, ya sea estimulando ó inhibiendo la liberación de sus respectivos neurotransmisores (Langer, 1980), y consecuentemente, modificando la función cardiovascular. Dentro de este contexto, es interesante notar que la 5-HT puede interactuar en una variedad de formas con todos los componentes del sistema cardiovascular (Saxena, 1986; Saxena & Villalón, 1990; 1991; Saxena *et al.*, 1998).

### **3.2 Efectos cardiovasculares de la 5-HT y fármacos agonistas relacionados**

#### **3.2.1 Introducción**

La serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) se ha reconocido por muchos años como un efector sobre varios tipos de músculo liso; subsecuentemente, como un agente que produce agregación plaquetaria y como un neurotransmisor en el SNC (Saxena & Villalón, 1990; 1991). La 5-HT se sintetiza en células enterocromafines del tracto gastrointestinal, en plaquetas y en regiones específicas del SNC. Aunque, se le ha implicado en la regulación de diversos procesos fisiológicos y patológicos, el sitio exacto y modo de acción de la 5-HT aún no es totalmente claro (Saxena *et al.*, 1998).

Con el reciente descubrimiento de una amplia variedad de fármacos con acción selectiva sobre los receptores a la 5-HT, ahora es claro que los efectos cardiovasculares, y ciertamente otros, producidos por la 5-HT, parecen estar mediados por los diversos tipos de receptores a la 5-HT mencionados anteriormente (capítulo 2) u otros mecanismos.

De este modo, la 5-HT y los fármacos agonistas relacionados activan los diferentes receptores serotoninérgicos localizados en el SNC, en las terminales nerviosas autonómicas, en diversos músculos lisos, endotelio y en el tejido cardíaco para producir efectos complejos entre los que destacan: bradicardia, taquicardia, hipotensión, hipertensión, vasodilatación o vasoconstricción (Saxena, 1986; Saxena & Villalón, 1990; 1991; Saxena *et al.*, 1998)

#### **3.2.2 Respuestas reflejas cardiovasculares inducidas por la 5-HT y fármacos agonistas relacionados**

Se sabe desde hace mucho tiempo que la 5-HT produce una variedad de reflejos cardiovasculares al actuar principalmente sobre los quimiorreceptores arteriales del cuerpo carotídeo, los receptores cardiopulmonares y los receptores pulmonares J (de

## *Efectos cardiovasculares de la serotonina*

desinflamamiento) (McQueen, 1990). Obviamente, estas respuestas reflejas pueden contribuir al efecto global de la 5-HT como se describe a continuación:

### ***3.2.2.1 Respuestas mediadas por los quimiorreceptores arteriales del cuerpo carotídeo***

La estimulación de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo dan como resultado bradicardia e hipotensión seguida de taquicardia, hipertensión e hiperventilación.

Esta acción es muy marcada en el perro, pero débil en el gato (Ginzler, 1958). Debido a que la 1-fenilbiguanida y la 2-metil-5-HT mimetizan los efectos de la 5-HT, y que el MDL 72222 y el tropisetron antagonizan cada una de estas respuestas reflejas, se deduce que el receptor involucrado es del tipo 5-HT<sub>3</sub> (McQueen, 1990).

### ***3.2.2.2 Respuestas mediadas por los receptores cardiopulmonares***

La estimulación de receptores sensoriales en el corazón y en los pulmones por 5-HT produce respuestas reflejas que dan lugar a bradicardia, hipotensión, taquipnea y náuseas. Comúnmente, uno de tales reflejos (el reflejo de von Bezold-Jarisch), producido principalmente por la estimulación de los receptores cardíacos (de presión ventricular izquierda y derecha, tipo A y B de la aurícula izquierda y tipo A de la aurícula derecha y receptores epicárdicos) en las fibras C aferentes, resulta en bradicardia pronunciada, hipotensión y apnea (Thoren, 1979). Este reflejo es mediado principalmente por el nervio vago y, en el caso de la 5-HT y fármacos relacionados, involucra receptores 5-HT<sub>3</sub> (McQueen, 1990).

### ***3.2.2.3 Respuestas mediadas por los receptores pulmonares J***



La 5-HT y la 1-fenilbiguanida pueden incrementar la actividad de las fibras vagales por estimulación de receptores de tipo J (Paintal, 1977), las cuales son terminales nerviosas de fibras aferentes que se encuentran a un lado de los capilares del pulmón. La inyección de estos fármacos en la aurícula derecha y el embolismo pulmonar inducido en conejos anestesiados resulta en bradicardia, hipotensión y respiración moderadamente rápida, respuestas típicas de la estimulación del receptor J vía receptores 5-HT<sub>3</sub> (Paintal, 1997).

### **3.2.3 Respuestas de la presión arterial sistémica a la 5-HT y fármacos agonistas relacionados**

La administración de 5-HT a un organismo, con el SNC y los nervios vagos intactos, induce un efecto trifásico sobre la presión arterial. Dicho efecto comprende una respuesta hipotensora inicial intensa, pero de corta duración, seguida de una hipertensión moderada y, finalmente, una hipotensión de larga duración (Kalkman *et al.*, 1984; Page & McCubbin, 1953) (como se explicará posteriormente).

Generalmente, la 5-HT es mucho más potente para producir la fase hipotensora de larga duración que para producir la fase hipotensora inicial o la respuesta presora (Saxena & Lawang, 1985). La fase hipertensiva varía cuantitativamente dependiendo de la especie y de las condiciones experimentales; por ejemplo, el conejo, el gato y el cerdo exhiben una fase hipertensiva pobre, mientras que la observada en el perro es potente, particularmente después de bloqueo ganglionar. Estas diferencias podrían ser debidas al tipo de receptor involucrado y su distribución en las diferentes especies.

#### **3.2.3.1 Respuesta hipotensora inicial**

La respuesta hipotensora inicial producida por la administración i.v. de 5-HT es debida a una bradicardia abrupta de corta duración (y el consecuente decremento en el gasto cardiaco); este efecto es sensible a bloqueo por vagotomía o MDL 72222, lo que sugiere que es debido a la estimulación de receptores 5-HT<sub>3</sub> localizados en las terminaciones vagales aferentes cardíacas (Saxena & Villalón, 1990).

### **3.2.3.2 Respuesta presora**

El componente presor, sensible a bloqueo por fármacos del tipo de la ketanserina, es debido a la activación de receptores 5-HT<sub>2</sub> localizados principalmente en los vasos sanguíneos de resistencia. Tal es el caso de, por ejemplo, la rata (Dalton *et al.*, 1986; Kalkman *et al.*, 1984; Saxena & Lawang, 1985) y el gato (Connor *et al.*, 1986); en el perro, sin embargo, dichos receptores se encuentran en la médula adrenal donde median la liberación de catecolaminas (Feniuk *et al.*, 1981).

Los efectos contráctiles sobre las arterias y venas son mediados generalmente por receptores 5-HT<sub>2</sub> (Chang & Owman, 1989; Cohen *et al.*, 1981; Lemberger *et al.*, 1984). En ensayos de unión de radioligandos a sitios 5-HT<sub>2</sub> (Bradley *et al.*, 1986) los fármacos como la ketanserina, la ciproheptadina, el pizotifen y la metisergida demostraron ser antagonistas competitivos con valores de pA<sub>2</sub> similares a sus valores de pK<sub>D</sub>. No obstante, se debe remarcar que en los vasos sanguíneos cerebrales de diferentes especies, incluyendo a los humanos, así como en la vena safena del perro, la carótida externa canina y en la arteria coronaria humana, los receptores 5-HT<sub>1</sub> (aparentemente del tipo 5-HT<sub>1B</sub>) median las respuestas vasoconstrictoras (Connor *et al.*, 1989; Kauman *et al.*, 1993; Valdivia *et al.*, 2004). En algunos casos, tanto los receptores 5-HT<sub>1</sub> como los 5-HT<sub>2</sub> parecen mediar los efectos contráctiles en el mismo vaso, por ejemplo, en la arteria basilar del perro (Connor *et al.*, 1989; Müller-schweinitzer & Engel, 1983; Peroutka *et al.*, 1983; Van Nueten *et al.*, 1984), del mono (Connor *et al.*, 1989), del humano (Parsons *et al.*, 1989) y, quizá en menor grado,

en las anastomosis arteriovenosas carotídeas del cerdo (Saxena & Verdouw, 1984; De Vries *et al.*, 1996), en la arteria coronaria humana (Kaumann *et al.*, 1993) y en la arteria carótida externa del perro (Valdivia *et al.*, 2004).

En raras ocasiones, en algunos lechos vasculares de conejo sorprendentemente la 5-HT puede actuar directamente sobre los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos (Black *et al.*, 1981).

Podría también señalarse aquí que la 5-HT tiene, además de un efecto vasodepresor central, un efecto excitador de la actividad simpática preganglionar a través de fibras nerviosas serotoninérgicas ponto-medulares y por receptores 5-HT<sub>2</sub> (Mir & Fozard, 1990). Estos nervios, sin embargo, no parecen ejercer una influencia tónica y, por otra parte, los receptores 5-HT<sub>2</sub> espinales pueden también incrementar la actividad nerviosa simpática (Mir & Fozard, 1990).

Finalmente, el incremento de la actividad nerviosa simpática inducido por la 5-HT podría también involucrar un receptor 5-HT<sub>1</sub>, ya que tal efecto es mimetizado por la administración intratecal de 5-CT (pero no de 8-OH-DPAT), y no es afectado por la ketanserina, el MDL 72222 ó el tropisetron (Yusof & Coote, 1988).

### **3.2.3.3 Respuesta hipotensora tardía**

El efecto hipotensor tardío inducido por la 5-HT en la rata anestesiada, el cual es potentemente mimetizado por la 5-CT, no es afectado por antagonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>2</sub> o 5-HT<sub>3</sub>, pero es antagonizado por la metisergida o la metiotepina. Estos resultados sugirieron en un principio que los receptores 5-HT<sub>1</sub> son los responsables de este efecto (Saxena & Villalón, 1990). Se ha demostrado que dicho efecto hipotensor es mimetizado en orden de potencia por la 5-CT >> 5-HT > 5-MeO-T, pero no por el sumatriptán. Puesto que estos efectos son bloqueados por mesulergina y clozapina (además de metiotepina) se concluyó que el receptor involucrado es del tipo 5-HT<sub>7</sub> (De Vries *et al.*, 1997b; Villalón *et al.*, 1997a). Sin embargo, no se descarta que otros mecanismos hipotensores estén contribuyendo a la respuesta hipotensora

tardía en diferentes grados. Los mecanismos vasodilatadores se describen a continuación:

*a) Inhibición vasomotora central.*

Se ha reportado que la inyección de 5-HT en el SNC causa respuestas depresoras, presoras ó bifásicas (Mir & Fozard, 1990; Yusof & Coote, 1988). La magnitud y naturaleza de tales respuestas a la 5-HT administrada centralmente depende, en gran medida, del sitio exacto de aplicación, la dosis empleada, de la especie o de si se utilizan animales conscientes ó anestesiados, normotensos ó hipertensos (Mir & Fozard, 1990; Sukamoto *et al.*, 1984; Wolf *et al.*, 1985). Las discrepancias relacionadas con el sitio de administración podrían deberse a que las neuronas serotoninérgicas en diferentes áreas del cerebro tienen efectos divergentes; esto es, las áreas del rafé medio y dorsal, del hipotálamo anterior y del rafé bulbar ventrolateral parecen estar asociadas con efectos presores, mientras que el núcleo del rafé bulbar de la línea media produce ya sea efectos presores o depresores (Ramage *et al.*, 1988; Wolf *et al.*, 1985). Estos efectos centrales de la 5-HT parecen estar mediados por diferentes receptores serotoninérgicos en el SNC (Mir & Fozard, 1990).

Se ha encontrado que varios agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> como el 8-OH-DPAT (Mir & Fozard, 1990; Ramage & Fozard, 1987), el flexinoxan (Dreteler *et al.*, 1989), la N,N-dipropil-5-CT (Mir & Fozard, 1990), el urapidil y el indorrenato (Saxena & Villalón, 1990; 1990b) disminuyen la presión arterial y la frecuencia cardiaca en diferentes especies animales. Aunque el urapidil también posee propiedades de antagonista de los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, la actividad agonista 5-HT<sub>1A</sub> contribuye a la acción del fármaco (Kolassa *et al.*, 1989; Sanders *et al.*, 1988).

La participación del SNC en las respuestas cardiovasculares a los agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> es apoyada por varias observaciones. En primer lugar, en el gato la administración (vía ya sea las arterias vertebrales o tópicamente en la superficie ventral del bulbo) de 8-OH-DPAT, flexinoxan, urapidil e indorrenato en el SNC disminuye la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca, y su potencia aumenta

considerablemente en comparación con la administración i.v. (Mir & Fozard, 1990). Asimismo, las respuestas cardiovasculares a estos fármacos son bloqueadas efectivamente por la administración central de antagonistas del receptor putativo 5-HT<sub>1A</sub> tales como el 8-MeO-CIEPAT, la espiroxatrina, la metiotepina y/ó el (-)-pindolol (Doods *et al.*, 1988; Fozard *et al.*, 1987; Mir & Fozard, 1990). En este contexto, también ha sido demostrado que la administración directa de 5-HT en el cuarto ventrículo del gato produce caída de la presión arterial sistémica, bradicardia y un decremento de la actividad nerviosa en el riñón (Wolf *et al.*, 1985), efectos que se observan tras el incremento, inducido a nivel central, del tono vagal en la rata. Finalmente, una vía adicional mediante la cual la 5-HT interfiere con la actividad nerviosa simpática está representada por los efectos de la monoamina a nivel espinal; en este sentido, los receptores 5-HT<sub>2</sub> podrían estar involucrados en el efecto de inhibición, porque tal efecto es mimetizado por la administración intratecal de  $\alpha$ -metil-5-HT, es antagonizado por la ketanserina, y no es afectado por la prazosina, el MDL 72222 o el tropisetron (Yusof & Coote, 1988).

**b) *Inhibición de las neuronas noradrenérgicas***

La 5-HT tiene una acción dual sobre las neuronas simpáticas postganglionares en la vena safena aislada del perro; concentraciones bajas inhiben la liberación de noradrenalina en respuesta a la estimulación transmural, mientras que concentraciones altas provocan la liberación de noradrenalina por una acción de tipo tiramina (McGrath, 1977). La acción inhibidora de la 5-HT y fármacos relacionados sobre la liberación del transmisor de los nervios simpáticos postganglionares ha sido ahora confirmada en varios vasos sanguíneos y órganos de diferentes especies, tales como la vena safena canina (Humphrey *et al.*, 1988; McGrath, 1977) y humana (Göthert *et al.*, 1986a; 1990; Molderings *et al.*, 1990), las arterias coronarias (Cohen, 1985) y carótida del perro (Villalón & Terrón, 1994), el riñón (Charlton *et al.*, 1986), la vena cava (Molderings *et al.*, 1987) y el corazón de la rata (Göthert *et al.*, 1986b), aurícula humana (Göthert *et al.*, 1996), como la arteria coronaria del cerdo

(Molderings *et al.*, 1989), la vasculatura sistémica (Villalón *et al.*, 1998) y el tono simpático cardioacelerador (Villalón *et al.*, 1999; Sánchez-López *et al.*, 2003; Sánchez-López *et al.*, 2004 ).

*c) Respuestas del músculo liso vascular*

La relajación vascular producida por la 5-HT en varios vasos sanguíneos de preparaciones *in vitro* como la vena safena del gato (Feniuk *et al.*, 1983), la arteria coronaria del perro (Terrón, 1996) y la vena cava del cerdo (Sumner & Humphrey, 1989) o en las preparaciones *in vivo* de la vena femoral del perro (Blackshear *et al.*, 1985) y de las arteriolas carotídeas del cerdo (Saxena & Verdouw, 1984), se pensaba que eran mediados exclusivamente por receptores anteriormente denominados como 5-HT<sub>1</sub>-like (Hoyer *et al.*, 1994). En la actualidad, estos receptores son clasificados como receptores 5-HT<sub>7</sub> (estimulados potentemente por la 5-CT pero no por el sumatriptán; bloqueados por mesulergina, pero no por el GR 127935) (Eglen *et al.*, 1997; Saxena *et al.*, 1998; Villalón *et al.*, 1997a). En estas preparaciones la 5-HT y la 5-CT mimetizan los efectos hipotensores; la metisergida y la metiotepina bloquean el efecto hipotensor, mientras que la ketanserina no tiene efecto.

En los vasos sanguíneos, donde los receptores 5-HT<sub>7</sub> y 5-HT<sub>2</sub> están presentes y median efectos opuestos (relajación por receptores 5-HT<sub>7</sub> y contracción por los 5-HT<sub>2</sub>), la respuesta final a la 5-HT depende del tono vascular preexistente, de la dosis empleada, y de las proporciones en las cuales los dos tipos de receptores se encuentran distribuidos. Estudios *in vivo* han demostrado que el número de receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> y 5-HT<sub>2</sub> varía en los diferentes segmentos de un lecho vascular determinado (Saxena & Verdouw, 1984). El receptor 5-HT<sub>7</sub> (vasodilatador) se encuentra localizado principalmente en los vasos de resistencia (arteriolas), el(los) receptor(s) 5-HT<sub>1B/1D</sub> (vasoconstrictor[es]) vascular(es) se localiza(n) en vasos de la fracción no nutriente (anastomosis arteriovenosas), mientras que el receptor 5-HT<sub>2</sub> (vasoconstrictor) está presente principalmente en los vasos de gran calibre. Por lo tanto, la 5-HT redistribuye el flujo sanguíneo arterial de tal forma que, a pesar de un

decremento en el flujo sanguíneo total, el componente arteriolar, particularmente en la piel, aumenta (Saxena & Verdouw, 1982; 1984; 1985a; 1985b). La distribución segmental de los receptores a la 5-HT es también, al menos parcialmente, responsable del hecho de que en estudios *in vitro* realizados principalmente con vasos de gran calibre, generalmente se observe una respuesta contráctil mediada por el receptor 5-HT<sub>2</sub>. En condiciones *in vivo*, donde los efectos reflejos y presinápticos de la 5-HT pueden modificar las respuestas vasculares, la amina causa vasodilatación en algunos lechos vasculares y vasoconstricción en otros (Saxena & Villalón, 1990).

*d) Liberación del factor relajante derivado del endotelio (FRDE)*

En ausencia de endotelio en arterias coronarias y otros vasos sanguíneos de cerdo, perro, pollo y conejo, el efecto relajante de la 5-HT es atenuado, mientras que el efecto contráctil de la amina es aumentado (Houston & Vanhoutte, 1988; Martin *et al.*, 1987). Estos hallazgos sugieren que la 5-HT puede liberar FRDE, que produce un efecto de relajación en diferentes lechos vasculares; este efecto es mediado por receptores 5-HT<sub>1B</sub> y receptores 5-HT<sub>2B</sub> (Ullmer *et al.*, 1995).

### **3.3 Utilidad terapéutica potencial de los fármacos serotoninérgicos en algunas patologías cardiovasculares**

La farmacología cardiovascular de la 5-HT sugiere que aquellos compuestos capaces de interactuar con los receptores a la 5-HT pueden ser utilizados en el tratamiento de algunas patologías cardiovasculares tales como la hipertensión arterial (Saxena & Villalón, 1990b), la migraña (Saxena, 1989) y las enfermedades vasculares periféricas como se describe a continuación.

#### **3.3.1 Hipertensión arterial**

**Agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>:** El único fármaco de este tipo clínicamente disponible en la actualidad es el urapidil, el cual tiene una acción doble: antagonismo de los receptores  $\alpha_1$  periféricos e interacción agonista con los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en el SNC (Gillis *et al.*, 1988; Kolassa *et al.*, 1989). Este perfil farmacológico puede explicar la vasodilatación y falta de activación simpática significativa que se observa durante el tratamiento con urapidil. La experiencia clínica sugiere que el fármaco es efectivo (Schook *et al.*, 1989); sin embargo, aún se desconoce la magnitud exacta con la que el efecto agonista central 5-HT<sub>1A</sub> contribuye a la ya conocida propiedad antagonista  $\alpha_1$  del urapidil para bajar la presión arterial (Van Zwieten, 1989).

Otro agonista 5-HT<sub>1A</sub> es el flexinoxan, el cual no antagoniza a los receptores  $\alpha_1$ . Algunos estudios realizados demuestran que el flexinoxan administrado a sujetos hipertensos baja la presión arterial y la frecuencia cardíaca (De Voogd, 1990; Saxena & Villalón, 1990; 1990b).

Finalmente, consideramos que el desarrollo de agonistas selectivos para los receptores 5-HT<sub>1</sub> que inhiben el tono simpático vasopresor pueden tener un uso potencial en el desarrollo de fármacos antihipertensivos; estos compuestos pueden tener ventaja sobre otros agentes antihipertensivos que producen su efecto hipotensor a nivel de SNC, debido a que no tienen que atravesar la barrera hematoencefálica para disminuir la presión arterial. Algo similar sucedería con los agonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>7</sub> que se localizan sobre músculo liso de diferentes especies y cuya activación produce vasodilatación (Eglen *et al.*, 1997; Villalón *et al.*, 1997a; Centurión *et al.*, 2004).

**Antagonistas del receptor 5-HT<sub>2</sub>:** Se ha demostrado que la ketanserina es efectiva en el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, existe confusión acerca de si el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2</sub> es el responsable de su efecto antihipertensivo (Vanhoutte *et al.*, 1988) puesto que el fármaco tiene otras propiedades tales como el bloqueo de receptores  $\alpha_1$  (Bolt & Saxena, 1985), inhibición simpática central (Phillips



*et al.*, 1985; Dhasmana *et al.*, 1989) y vasodilatación directa (Bolt & Saxena, 1985). De manera adicional, otros antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub> (ritanserina) no bajan la presión arterial (Vanhoutte *et al.*, 1988). Puesto que teniendo efectos antihipertensivos similares, la ketanserina podría ser más débil que la prazosina como antagonista  $\alpha_1$ , y considerando que la ritanserina no tiene propiedades antihipertensivas (Hosie *et al.*, 1987), se ha sugerido que es necesaria una combinación del bloqueo del receptor 5-HT<sub>2</sub> (responsable de la potenciación de la vasoconstricción inducida por la noradrenalina) y del receptor  $\alpha_1$ , para la acción antihipertensiva de la ketanserina (Van Nueten *et al.*, 1986).

El 5-metil-urapidil (agonista 5-HT<sub>1A</sub>) y la ketanserina (antagonista 5-HT<sub>2</sub>) han sido aprobados para el tratamiento de la hipertensión. Se ha demostrado que el 5-metil-urapidil disminuye la presión arterial por estimulación de receptores 5-HT<sub>1A</sub> que se localizan en el núcleo del tracto solitario y la ketanserina por antagonismo de receptores 5-HT<sub>2A</sub> periféricos que producen contracción, sus propiedades de antagonista de los receptores  $\alpha_1$  explican perfectamente su efecto antihipertensivo (Saxena & Villalón, 1990b).

### **3.3.2 Migraña**

Se ha implicado a la 5-HT en la fisiopatología de la migraña debido a diferentes observaciones (Sicuteri *et al.*, 1961). En un ataque de migraña se incrementa la excreción urinaria del ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), que es el principal metabolito de la 5-HT (Curran *et al.*, 1965). La velocidad de excreción de 5-HIAA varía considerablemente entre individuos, posiblemente esto está influenciado por el grado de actividad gastrointestinal y la subsecuente liberación de 5-HT de las células enterocromafínes. Este hecho puede explicar porque no todas las personas que sufren de migraña muestran un incremento en la excreción urinaria del 5-HIAA (Curzon *et al.*, 1969). Curran *et al.*, (1965) demostró que en un ataque de migraña la cantidad de 5-HT de las plaquetas disminuye en un 40% aproximadamente. Otra evidencia usada

para implicar a la 5-HT en la etiología de la migraña, es el hecho que algunos fármacos antimigrañosos interactúan con receptores serotoninérgicos (Humphrey *et al.*, 1990). La ergotamina y dihidroergotamina, por ejemplo, estimulan receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos (Badia *et al.*, 1988; Villalón *et al.*, 2004). La metisergida, un antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub> con actividad de agonista parcial sobre los receptores 5-HT<sub>1</sub> (Saxena & Villalón, 1990), es usada en la tratamiento profiláctico de la migraña. El sumatriptán un agonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> que producen vasoconstricción, es efectivo en el tratamiento de la migraña (Hoyer *et al.*, 1994; Villalón *et al.*, 1997a; Arulmani *et al.*, 2004). Todo lo anterior pone de manifiesto la participación de los receptores serotoninérgicos en la etiología de la migraña.

### **3.3.3 Desórdenes vasculares periféricos**

Finalmente, uno de los efectos cardiovasculares prominentes de la 5-HT es el incremento del flujo sanguíneo arteriolar (fracción nutriente) vía la estimulación de receptores 5-HT<sub>7</sub> (Saxena *et al.*, 1998; Villalón *et al.*, 1997a). Por lo tanto, es de esperarse que los agonistas selectivos de estos receptores podrían aumentar el flujo sanguíneo capilar y ser útiles en el tratamiento de padecimientos vasculares periféricos, incluyendo las úlceras tróficas de la piel (Villalón *et al.*, 1997a).

### **3.3.4 Insuficiencia cardiaca**

Existen en la literatura numerosas evidencias que sugieren que, al igual que en el corazón del cerdo (Villalón *et al.*, 1991), los receptores cardioestimuladores 5-HT<sub>4</sub> están presentes en el miocardio humano (Kaumann *et al.*, 1994). Por los hallazgos anteriores se podría intentar desarrollar fármacos con uso terapéutico potencial para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Asimismo, la vasodilatación mediada por la 5-HT podría también ser evaluada en este padecimiento.

### **3.3.5 Desórdenes de la motilidad gástrica**

Es bien conocido que existen altas concentraciones de 5-HT en el tracto gastrointestinal, donde parece desempeñar un papel muy importante en los movimientos peristálticos (Gershon *et al.*, 1990). A pesar de que se han realizado algunos estudios para dilucidar la naturaleza y función de los receptores serotoninérgicos en algunas especies animales, poco se conoce en el ser humano. Sin embargo, algunos agonistas 5-HT<sub>4</sub> (cisaprida, renzaprida) parecen tener efectos procinéticos, por lo que se ha sugerido su uso en el reflujo esofágico y en la gastroparesis diabética e idiopática.

Los fármacos como el ondansetrón (antagonista 5-HT<sub>3</sub>) se recomienda generalmente como terapia de primera línea en los pacientes con cáncer avanzado que sufren náuseas y vómito debido a la radioterapia o quimioterapia a la que son sometidos (Marty *et al.*, 1990).

### **3.3.6 Dolor**

Estudios preclínicos han sugerido que la 5-HT puede estar involucrada en la producción de dolor; sin embargo, tiene efectos múltiples y opuestos, los cuales dependen de la localización y tipo de receptor involucrado (Fozard, 1990).

En la corteza del asta dorsal de la médula espinal se han encontrado bandas densas de receptores 5-HT<sub>3</sub>. Estos receptores median un efecto antinociceptivo contra la aplicación intratecal de sustancia P, y N-metil-D-aspartato, probablemente a través de la liberación de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (Alheider *et al.*, 1991). En contraste, existen receptores periféricos 5-HT<sub>3</sub> que tienen una respuesta algésica después de la aplicación tópica de 5-HT (Fozard, 1990).

## **CAPÍTULO 4**

# **MODULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN NEUROEFECTORA**

## MODULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN NEUROEFECTORA

### 4.1 Introducción

El sistema cardiovascular y otros efectores autonómicos están bajo el control total del SNC, que ejerce su principal función integrativa en la homeóstasis, operando a través de conexiones directas como son los nervios y, más difusamente, a través del sistema endocrino. Sin embargo, hay por lo menos otros dos sistemas de control: sinápsis ganglionares periféricas (y los plexos mientéricos y submucosos en el caso del sistema nervioso entérico) y las terminales nerviosas postganglionares. Este capítulo está enfocado a el control local de la transmisión en las uniones neuroefectoras con particular referencia a los efectos vasculares y cardíacos.

La liberación de un neurotransmisor puede ser afectada por sustancias que tienen una acción local sobre las terminales nerviosas (ver tabla 2). Los mecanismos por los que algunas sustancias ejercen sus efectos son bien entendidos, por lo menos a nivel fenomenológico, y son frecuentemente útiles como herramientas para la investigación de la neurotransmisión de varios tipos.

La más completa y extensa investigación acerca del control de un proceso fisiológico como la liberación del neurotransmisor es la acción de retroalimentación de la noradrenalina sobre los receptores  $\alpha$ -presinápticos, estos receptores funcionan como autorreceptores en las terminales nerviosas noradrenérgicas produciendo una inhibición de la liberación del neurotransmisor. El descubrimiento de este fenómeno resultó de estudios diseñados para dilucidar el mecanismo responsable del dramático incremento en la liberación de noradrenalina que es producida por la fenoxibenzamina y otros antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos no selectivos (Rand *et al.*, 1975; Gillespie, 1980). La autoinhibición de la transmisión noradrenérgica es ahora generalmente aceptada (Starke, 1977; Rand *et al.*, 1980). Algunos avances importantes han surgido de estudios sobre la autoinhibición de la transmisión noradrenérgica.

Uno de éstos es el reconocimiento de la automodulación inhibidora como un

fenómeno general razonable, que ocurre no sólo en las terminales nerviosas noradrenérgicas, sino también en las terminales nerviosas colinérgicas parasimpáticas, en donde la autoinhibición es mediada por la ACh. Este fenómeno también se ha demostrado en terminales nerviosas dopaminérgicas, serotoninérgicas, gabaérgicas y glicinérgicas (Langer, 1980; Rand *et al.*, 1975).

El término autorreceptor fue establecido por Carlsson (1975) para describir al receptor sobre la terminal nerviosa en la cual el neurotransmisor liberado ejerce su acción autoinhibidora. Un desarrollo más fue el reconocimiento de receptores presinápticos para otras sustancias endógenas diferentes al neurotransmisor liberado por esa terminal nerviosa; estos receptores se denominaron heterorreceptores.

La presencia de heterorreceptores sugiere que la neurotransmisión puede ser modulada localmente por otros transmisores, autacoides u hormonas. En las terminales nerviosas noradrenérgicas se ha demostrado la presencia de heterorreceptores colinérgicos, gabaérgicos, dopaminérgicos, a la adenosina, histaminérgicos, etc (Rand *et al.*, 1975; Langer, 1980).

#### **4.2 Papel de la automodulación.**

La automodulación, en casi todos los sistemas de transmisión en los que ha sido estudiado, es inhibitoria. Se han realizado algunas sugerencias acerca de la posible función fisiológica que podría cumplir la autoinhibición sobre la liberación del transmisor (Rand *et al.*, 1987).

Una función que podría desempeñar la autoinhibición es limitar el incremento exagerado en la liberación del transmisor que ocurre cuando un tren de impulsos nerviosos llega a la terminal. Es generalmente aceptado que un incremento de la concentración intracelular de iones  $Ca^{2+}$  es requerido para la liberación del transmisor, la liberación del transmisor puede ser inducida por inyección de  $Ca^{2+}$  directamente dentro de la terminal (Llinás *et al.*, 1983). Un segundo impulso llega

a la terminal dentro de un período limitado de tiempo evocando la liberación de una mayor cantidad de transmisor que en el primer impulso y lo mismo sucede con impulsos subsecuentes, hasta que se alcanza un nivel de meseta.

### 4.3 Algunos aspectos de la neurotransmisión: sus consecuencias para la neuromodulación

Por algunos años, los únicos transmisores reconocidos en las uniones autonómicas neuroefectoras eran la ACh y la noradrenalina. A fines de los 60' Burnstock y colaboradores demostraron que no sólo existían neuronas noradrenérgicas y colinérgicas en las uniones autonómicas (Burnstock, 1972; 1976; 1986).

TABLA 2. Mecanismos que alteran la liberación del transmisor
Inhibición de la síntesis del transmisor
Vaciamiento de los almacenes del transmisor
Cambios en la composición del transmisor (falso transmisor)
Bloqueo de los canales iónicos o del sistema transportador
Tetrodotoxina y anestésicos locales
4-aminopiridina, tetraetilamonio (TEA)
Glucósidos cardíacos
Factores intracelulares involucrados en la liberación del transmisor
[Ca <sup>2+</sup> ]
AMPc
Toxinas y venenos
Toxina botulínica
β-bungarotoxina
Veneno de la araña viuda negra
Veneno de la araña rojinegra
Bloqueadores de las neuronas adrenérgicas
Reserpina
Activación de receptores presinápticos

Tomado de Rand *et al.*, 1987

Originalmente, Burnstock sugirió que las neuronas autonómicas eran purinérgicas (Burnstock, 1972); él uso un compuesto purinérgico [probablemente adenosin trifosfato (ATP)] como el transmisor. Recientemente, se ha incrementado el número de sustancias identificadas en las neuronas periféricas, y pueden funcionar como transmisores o cotransmisores (ver Tabla 3) (Burnstock, 1986).

La idea de la cotransmisión es que más de una sustancia media la transmisión y puede ser liberada por la terminal de una sola neurona; esto primero fue propuesto por Burnstock (1976) y ahora es ampliamente aceptado. Los cotransmisores pueden ser aminas de diferentes tipos, una amina y un péptido o péptidos de diferentes tipos. Los cotransmisores peptídicos en neuronas noradrenérgicas incluyen a la somatostatina, encefalinas y al neuropéptido Y (Hökfelt *et al.*, 1977; Schultzberg *et al.*, 1979).

**TABLA 3. Transmisores presentes en neuronas periféricas**

**AMINAS:**

ACh, ATP, dopamina, GABA, 5-HT, noradrenalina

**PÉPTIDOS:**

ACTH, angiotensina II, bombesina/CCK/gastrina, CGRP, encefalinas, galanina, LHRH, neurotensina, NPY/somatostatina, sustancia P, VIP.

Tomado de Rand *et al.*, 1987.

Algunas sustancias farmacológicamente activas en las neuronas periféricas que son probablemente transmisores (Tabla 3) son abundantes en los nervios perivasculares y se considera que desempeñan un papel importante en el control del centro vasomotor (Burnstock, 1986). Tales sustancias incluyen no sólo el transmisor clásico noradrenalina, sino además ATP, péptido relacionado al gene de la calcitonina (CGRP), 5-HT, neuropéptido Y (NPY), sustancia P y péptido intestinal vasoactivo (VIP). Algunas de estas (CGRP, sustancia P y VIP) son vasodilatadoras, y



otras sustancias que están enlistadas en la Tabla 3 incluyen ACh y ATP.

Algunas sustancias vasodilatadoras actúan indirectamente promoviendo la liberación de factor relajante derivado del endotelio (EDRF), como en el caso de ACh, ATP, bradicinina, histamina y sustancia P (Furchgott, 1983).

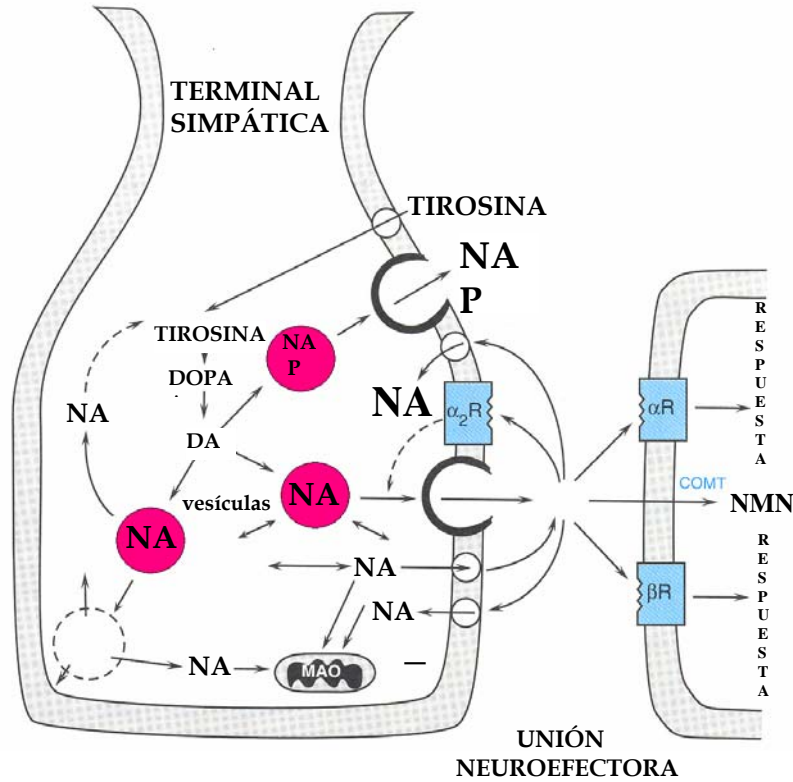
#### **4.4 Modulación de la neurotransmisión noradrenérgica mediada por receptores $\alpha$ -adrenérgicos**

Está bien establecido que la noradrenalina al liberarse en respuesta a un impulso nervioso interactúa con receptores específicos (receptores  $\alpha$  o  $\beta$ ) que están localizados en las membranas de las células postsinápticas produciendo una respuesta fisiológica en el órgano efector (ver Figura 1).

Anteriormente, se pensaba que las terminales noradrenérgicas estaban solamente relacionadas con la síntesis, almacenamiento, liberación e inactivación de la noradrenalina, pero no se sabía qué receptores específicos podían estar presentes sobre la superficie de la membrana de las terminales nerviosas.

En este sentido, Brown & Gillespie (1957) reportaron que la fenoxibenzamina (un antagonista  $\alpha$ -adrenérgico) produce un aumento en la liberación de noradrenalina por estimulación nerviosa en el bazo perfundido de el gato. En un principio, se consideró que este efecto era debido al bloqueo de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos en el órgano efector; posteriormente se postuló que el incremento en la liberación del transmisor es debido al bloqueo de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos localizados en la membrana de la célula presináptica los cuales inhiben la liberación de noradrenalina (Hertting, 1965; Iversen, 1965).

Como se mencionó anteriormente, en la Figura 1 se muestra la participación de los receptores  $\alpha$ -presinápticos en el mecanismo de retroalimentación negativa para la autorregulación de la liberación de noradrenalina durante la estimulación nerviosa.



**Figura 1.** Se muestra a los receptores  $\alpha$  presinápticos y  $\beta$  pre y postsinápticos sobre una terminal nerviosa noradrenérgica. Los receptores  $\alpha$  presinápticos inhiben la liberación de noradrenalina. Esta monoamina se puede liberar con algunos cotransmisores como ciertos péptidos (P; NPY, sustancia P, etc.) También se muestran los receptores postsinápticos involucrados en las respuestas del órgano efector, así como las enzimas que participan en la degradación de las monoaminas como: Monoaminaoxidasa (MAO) y la catecol-o-metil-transferasa (COMT) (Langer, 1980).

#### 4.5 Mecanismos que participan en la modulación de la transmisión neuroefectora simpática

Los mecanismos locales que regulan la liberación del neurotransmisor en las uniones neuroefectoras autonómicas se clasifican en cuatro tipos (Rand *et al.*, 1987; Lefkowitz *et al.*, 1996), como se describe a continuación.

a) **Automodulación:** Involucra un efecto de retroalimentación del neurotransmisor liberado sobre receptores localizados sobre las terminales postganglionares, dando como resultado la inhibición de la liberación del transmisor; que ocurre cuando un tren de impulsos nerviosos llega a la terminal autonómica. Los cambios en la composición del contenido vesicular como la presencia de adrenalina como un cotransmisor junto con la noradrenalina puede resultar en un aumento en la liberación del neurotransmisor.

b) **Modulación Transneuronal:** Involucra un efecto de la liberación del neurotransmisor de las terminales de un tipo (i.e. parasimpáticas) sobre terminales adyacentes de otro tipo (i.e. simpáticas). En este sentido, la liberación de noradrenalina es inhibida por la liberación de ACh de las terminales nerviosas colinérgicas adyacentes a las terminales noradrenérgicas.

c) **Modulación Transináptica:** Involucra un efecto de retroalimentación sobre las terminales nerviosas por uno o más factores liberados de los efectores autonómicos cuando éstos son estimulados. Entre estas sustancias se incluyen compuestos adenilados (adenosina, ATP, etc.) y metabolitos del ácido araquidónico.

d) **Modulación hormonal.** Como su nombre lo indica, involucra la acción de hormonas liberadas al torrente circulatorio, o bien, generadas localmente sobre las terminales presinápticas.

Tomando en consideración todo lo anterior, es razonable pensar que algunas de las sustancias involucradas en la neuromodulación pueden actuar en más de una vía; de esta manera, los opioides pueden funcionar como cotransmisores o como hormonas, y los compuestos adenilados (adenosina, ATP, etc.) pueden desempeñar papeles

## Modulación de la transmisión neuroefectora

como cotransmisores o bien pueden ser liberados de las células efectoras. De manera adicional, debemos considerar que los efectos de los fármacos de origen exógeno, sobre las sustancias que participan en la modulación de la neurotransmisión y sobre los receptores presinápticos para estas sustancias, podrían explicar muchas de las acciones “anómalas” de los fármacos empleados en la terapéutica.

## **CAPITULO 5**

### **PLANTEAMIENTO, JUSTIFICACIÓN, OBJETIVO DE LA TESIS Y RELEVANCIA DEL PROYECTO**

## PLANTEAMIENTO, JUSTIFICACIÓN, OBJETIVO DE LA TESIS Y RELEVANCIA DEL PROYECTO

### 5.1 Planteamiento del problema

La 5-HT es capaz de interferir con la transmisión simpática, a través de receptores 5-HT<sub>1</sub> localizados a nivel presináptico, inhibiendo las respuestas a la estimulación nerviosa simpática en una amplia variedad de vasos sanguíneos y otros órganos; entre éstos, destacan la vena safena humana y canina (Humphrey *et al.*, 1988; Göthert *et al.*, 1990), las arterias: carótida externa canina (Villalón *et al.*, 1993; 1994), coronaria porcina (Molderings *et al.*, 1989) y femoral canina (Feniuk *et al.*, 1981), vena cava de rata (Molderings *et al.*, 1987) y vasculatura sistémica de la rata (Villalón *et al.*, 1995a; 1995b; 1998).

No obstante, en el caso particular de la transmisión simpática cardiaca en ratas descerebradas y desmeduladas, el análisis potencial de las acciones simpato-inhedoras de esta monoamina ha sido obstaculizada por el hecho de que la administración de 5-HT en bolo i.v. produce taquicardia *per se* (Kristic & Katicic, 1982; Götert *et al.*, 1986; Docherty, 1988). Debido a estos obstáculos experimentales, la mayoría de los estudios realizados, en este contexto, han demostrado la simpato-inhibición inducida por la 5-HT a sólo una frecuencia de estimulación (Kristic & Katicic, 1982; Götert *et al.*, 1986; Docherty, 1988). Por lo tanto, con estas limitaciones experimentales, la caracterización de los mecanismos/receptores involucrados en los efectos simpato-inhedoros cardiacos producidos por la 5-HT no ha sido abordada de manera satisfactoria.

Por tal motivo, Villalón *et al.* (1999) se propusieron encontrar las condiciones experimentales adecuadas para resolver los problemas antes descritos. De esta manera, se analizó la capacidad potencial de la 5-HT, administrada como infusión i.v. continua, para inhibir la taquicardia causada por estimulación simpática preganglionar (C<sub>7</sub>-T<sub>1</sub>) en ratas descerebradas y desmeduladas. La cardioestimulación simpática (0.01-3.0 Hz) dió como resultado un incremento en la frecuencia cardiaca, el cual fue dependiente de la

frecuencia de estimulación eléctrica; esta respuesta fue potenciada significativamente después de la administración de desipramina (50 µg/kg, i.v.), un inhibidor de la recaptura neuronal de monoaminas. Adicionalmente, durante la infusión continua de 5-HT (3.1-10 µg/kg.min, i.v.), pero no de salina, los efectos taquicárdicos inducidos por estimulación eléctrica se inhibieron de manera dependiente de la dosis en ambos grupos de ratas, control y pretratadas con desipramina (Villalón *et al.*, 1999). Este efecto inhibitorio de la 5-HT fue significativamente más pronunciado a bajas frecuencias de estimulación como previamente ha sido reportado (Langer, 1980; Villalón *et al.*, 1995a; 1995b; 1998; 1999). En marcado contraste, la infusión de 5-HT no inhibió la taquicardia inducida por bolos i.v. de noradrenalina exógena en ambos grupos de ratas, control y pretratadas con desipramina (Villalón *et al.*, 1999).

Con estas condiciones experimentales se pudo determinar que la 5-HT es capaz de inducir inhibición del tono simpático cardioacelerador en la rata, a través de la estimulación de receptores simpato-inhibitorios posiblemente localizados a nivel de la terminal simpática. Este efecto simpato-inhibitorio no se acompañó de taquicardia, sobre un amplio intervalo de frecuencias de estimulación (Villalón *et al.*, 1999).

Sin embargo, el perfil farmacológico de los receptores y/o mecanismos involucrados en este efecto inhibitorio de la 5-HT no se ha caracterizado hasta la fecha. Es posible que pueda correlacionarse con los receptores 5-HT<sub>1</sub> (particularmente con los subtipos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>), 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>.

## 5.2 Justificación de la Tesis

No se ha publicado, hasta la fecha, un estudio sistemático funcional que identifique el (los) subtipo(s) específico(s) de el(los) receptor(es) 5-HT<sub>1</sub> (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>) involucrados en la inhibición del tono simpático cardioacelerador en la rata descerebrada y desmedulada.

## 5.3 Objetivos

### 5.3.1 *Objetivo General*

El presente estudio se propuso establecer el perfil farmacológico de los receptores serotoninérgicos presinápticos involucrados en la inhibición del tono simpático cardioacelerador inducido por la 5-HT en ratas descerebradas y desmeduladas, evaluando la posible participación de los tipos 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>. Se puso un énfasis particular en evaluar la posible participación de los subtipos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>. Para este propósito, se consideraron los esquemas de clasificación propuestos por el subcomité de la NC-IUPHAR sobre los receptores a la 5-HT (Hoyer *et al.*, 1994; Saxena *et al.*, 1998).

### 5.3.2 *Objetivos Particulares*

- 1) Establecer el efecto *per se* de la solución salina o los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>/5-HT<sub>5A/5B</sub> (metiotepina), 5-HT<sub>2</sub> (ritanserina), 5-HT<sub>3</sub> (tropisetron), 5-HT<sub>4</sub> (tropisetron, a altas dosis), 5-HT<sub>7</sub> (LY215840) y el coctel ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , 5-HT<sub>1A/1B/1D</sub>, inhibidor de la ciclooxigenasa) sobre las respuestas taquicárdicas inducidas por estimulación eléctrica.
- 2) Analizar el efecto de la solución salina ó los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>/5-HT<sub>5A/5B</sub> (metiotepina), 5-HT<sub>2</sub> (ritanserina), 5-HT<sub>3</sub> (tropisetron), 5-HT<sub>4</sub> (tropisetron, a altas dosis), 5-HT<sub>7</sub> (LY215840), WAY 100635 (5-HT<sub>1A</sub>), GR 127935 (5-HT<sub>1B/1D</sub>) o el coctel ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , 5-HT<sub>1A/1B/1D</sub>, inhibidor de la ciclooxigenasa) sobre los efectos simpato-inhibitorios cardiacos inducidos por la 5-HT.
- 3) Establecer el efecto de la solución salina o los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-carboxamidotriptamina (5-HT<sub>1/7</sub>; 5-CT), indorrenato (5-HT<sub>1A</sub>),



CP-93,129 (r5-HT<sub>1B</sub>), sumatriptán (5-HT<sub>1B/1D</sub>), PNU-142633 (5-HT<sub>1D</sub>) y LY344864 (5-HT<sub>1F</sub>) y ergotamina (5-HT<sub>1B/1D</sub> y 5-HT<sub>5A/5B</sub>) sobre las respuestas cardioaceleradoras inducidas eléctricamente o por la administración de bolos i.v. de noradrenalina exógena.

- 4) Analizar el efecto *per se* de la solución salina o los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>, WAY 100635 (5-HT<sub>1A</sub>), GR 127935 (5-HT<sub>1B/1D</sub>), SB224289 (5-HT<sub>1B</sub>), BRL15572 (5-HT<sub>1D</sub>) sobre las respuestas cardioaceleradoras inducidas eléctricamente.
- 5) Analizar el efecto de la solución salina o los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>, WAY 100635 (5-HT<sub>1A</sub>), GR 127935 (5-HT<sub>1B/1D</sub>), SB224289 (5-HT<sub>1B</sub>), BRL15572 (5-HT<sub>1D</sub>), sobre los efectos simpato-inhíbitorios cardiacos inducidos por los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>: CP 93,129 (r5-HT<sub>1B</sub>), sumatriptán (5-HT<sub>1B/1D</sub>) y PNU-142633 (5-HT<sub>1D</sub>).

#### 5.4 Relevancia e impacto del proyecto en el área de estudio

Alrededor de 17 millones de personas mueren cada año por enfermedad cardiovascular. Se estima que cada 4 segundos ocurre un síndrome coronario agudo y cada 5 segundos un accidente vascular cerebral (Murray y López, 1997). Así las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbilidad y mortalidad del paciente adulto en todo el mundo y México no escapa a estas circunstancias (Secretaría de Salud, 2000). Una de las enfermedades cardiovasculares más comunes son las arritmias cardiacas, pueden ocurrir arritmias cardiacas en una gran variedad de circunstancias en las que los pacientes carecen de pruebas de cardiopatía. Con fines descriptivos se han clasificado los trastornos del ritmo en: a) arritmias supraventriculares (auriculares o de la unión auriculo-ventricular) y 2) arritmias ventriculares. Los antecedentes ordinarios de arritmias cardiacas consisten en inicio súbito de palpitaciones que el paciente puede describir como regulares o irregulares,

aunque quizá no sea posible tipificarlas siempre de una u otra manera. Algunas arritmias duran de segundos a minutos, en tanto que otras, como la fibrilación auricular pueden durar, días o un tiempo indefinido. En las arritmias de mayor duración puede haber deterioro progresivo del funcionamiento cardiaco con alteraciones del riego en los órganos vitales a causa de la disminución del gasto cardiaco. Durante las arritmias cardiacas se debe tener sumo cuidado con la frecuencia cardiaca, ya que durante una arritmia la frecuencia cardiaca se eleva a tal grado que puede disminuir el gasto cardiaco y por consiguiente el riego a órganos tan importantes como el cerebro y riñón, así como, alteraciones de la presión arterial, la propia hemodinámica del corazón, el riego coronario y la función del ventrículo izquierdo.

La frecuencia cardiaca está controlada primordialmente por la inervación del corazón, incrementando la estimulación simpática (liberación de catecolaminas, principalmente noradrenalina a nivel presináptico) y disminuyéndola por la estimulación parasimpática.

En síntesis, la actividad simpática cardiaca influye directamente sobre la frecuencia cardiaca y el control de este parámetro hemodinámico es de suma importancia en algunas enfermedades cardiovasculares (estenosis mitral mixta, arritmias supraventriculares, síndrome del seno enfermo, etc). Se ha observado que la 5-HT es capaz de interferir con la actividad simpática cardiaca, en la rata (Villalón *et al.*, 1999), comportándose como un neuromodulador de la liberación de noradrenalina a nivel de la terminal nerviosa simpática. Por lo tanto, es importante el estudio de la 5-HT y los agonistas relacionados que mimeticen este efecto, para poder abordar el control de este parámetro hemodinámico desde otra perspectiva diferente a lo ya establecido y posiblemente ayudar proporcionando las bases farmacológicas para el desarrollo potencial de nuevos fármacos que ayuden en estas enfermedades cardiovasculares.

## **CAPÍTULO 6**

# **METODOLOGÍA Y PROTOCOLO EXPERIMENTAL**

## METODOLOGÍA Y PROTOCOLO EXPERIMENTAL

### 6.1 Estrategia Experimental

En el presente estudio se propuso la caracterización de los receptores y/o mecanismos involucrados en el efecto inhibitorio producido por la 5-HT sobre el tono simpático cardioacelerador de la rata descerebrada y desmedulada (Villalón *et al.*, 1999). Para tal propósito, se contempló la utilización de algunos compuestos (agonistas y/o antagonistas) con alta selectividad por los tipos 5-HT<sub>1</sub> (particularmente los subtipos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> y 5-ht<sub>1F</sub>), 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-ht<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> 5-HT<sub>7</sub>, en un amplio rango de frecuencias de estimulación.

### 6.2 Método Experimental

Se utilizaron ratas macho Wistar normotensas (250-280 g). Los animales, bajo condiciones de anestesia con éter etílico y traqueotomía, se sometieron a descerebración y desmedulación por inserción de un estilete de acero inoxidable a través de la órbita ocular y el *foramen magnum*, hasta el *foramen* vertebral (Shipley & Tilden, 1947). Inmediatamente después, los animales fueron asistidos con respiración artificial usando una bomba Ugo Basile (56 respiraciones/min; volumen: 20 ml/kg). Posteriormente, el estilete se reemplazó por un electrodo de estimulación, esmaltado excepto por 1 cm de longitud localizado a 7 cm de la punta, de tal forma que el segmento no aislado se sitúe a nivel de las vértebras C<sub>7</sub>-T<sub>1</sub> de la médula espinal para estimular selectivamente el tono simpático cardioacelerador (Gillespie *et al.*, 1970).

Después se realizó una vagotomía bilateral a nivel cervical, se canularon las venas femoral izquierda y derecha, para la infusión del agonista y para la administración del antagonista, respectivamente, y la arteria carótida izquierda, la cual se conectó a un transductor de presión Grass (P23XL), para el registro de la presión arterial sanguínea.

## Metodología y protocolo experimental

La frecuencia cardiaca se determinó mediante un tacógrafo (7P4F, Grass Instruments Co., Quincy, MA, U.S.A.) que mide el intervalo entre dos ondas consecutivas de la presión arterial sistólica. Previo a la estimulación eléctrica, los animales recibieron galamina (25 mg/kg, i.v.) para evitar los espasmos musculares que resultan de la estimulación de las fibras motoras en las raíces ventrales (Villalón *et al.*, 1995a; 1995b; 1998; 1999).

En virtud de que los efectos simpato-inhibitorios producidos por la 5-HT son particularmente más pronunciados a bajas frecuencias de estimulación, todos los animales fueron pretratados sistemáticamente con desipramina (50 µg/kg, i.v.) para inhibir la recaptura neuronal de noradrenalina antes de comenzar cada curva estímulo-respuesta (Villalón *et al.*, 1999). Bajo estas condiciones, como previamente se ha observado, las respuestas cardioaceleradoras son mayores en magnitud a bajas frecuencias de estimulación en comparación con las respuestas obtenidas en ratas sin desipramina (Villalón *et al.*, 1999). La temperatura de cada animal se mantuvo a 37 °C por medio de una lámpara y monitoreada con un termómetro rectal.

### 6.3 Protocolo Experimental

Después de que los animales alcanzaron una estabilidad hemodinámica de por lo menos 30 min, se registraron los valores basales de la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Posteriormente se estimuló el tono simpático cardioacelerador para producir las respuestas taquicárdicas aplicando trenes de descarga de 10 s (pulsos rectangulares monofásicos de 2 ms de duración y 50 V) e incrementos de frecuencia de estimulación (0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 y 3 Hz).

Cuando la frecuencia cardiaca había retornado a los niveles basales, se aplicó la próxima frecuencia de estimulación; esto se realizó sistemáticamente hasta completar la curva estímulo-respuesta. Las respuestas taquicárdicas inducidas por estimulación eléctrica o por la administración de bolos i.v. de noradrenalina exógena curvas dosis-respuesta se completaron en aproximadamente en 30 min. En la estimulación simpática cardiaca, así como

## Metodología y protocolo experimental

también por la administración de noradrenalina exógena se usó un esquema de administración secuencial en incrementos de 0.5 unidades logarítmicas a intervalos de 3-5 min. En este punto los animales (286 en total) fueron divididos en 7 grupos.

El primer grupo (n=33) fue dividido en seis subgrupos que recibieron un bolo i.v. de: (i) solución salina (control; 1ml/kg; n=5) o de los antagonistas de los receptores a 5-HT: (ii) metiotepina (receptores 5-HT<sub>1/2/6/7</sub> y recombinante 5-ht<sub>5A/5B</sub>; 300 µg/kg; n=6); (iii) ritanserina (5-HT<sub>2</sub>; 100 µg/kg; n=5); (iv) tropisetron (5-HT<sub>3/4</sub>; 3000 µg/kg; n=5); (v) LY215840 (5-HT<sub>7</sub>; 1000 µg/kg; n=6) o el coctel de antagonistas/inhibidor (n=6) consistente de yohimbina ( $\alpha_2$ -adrenérgico; 1000 µg/kg), prazosina ( $\alpha_1$ -adrenérgico; 100 µg/kg), ritanserina (5-HT<sub>2</sub>; 100 µg/kg), GR 127935 (5-HT<sub>1B/1D</sub>; 300 µg/kg), WAY 100635 (5-HT<sub>1A</sub>; 30 µg/kg) e indometacina (inhibidor de la ciclooxigenasa; 5000 µg/kg). Este coctel fue usado en un esfuerzo para cubrir en la medida de lo posible el espectro de bloqueo de la metiotepina (excepto el bloqueo del receptor putativo 5-ht<sub>5A/5B</sub>), un compuesto no selectivo que: (i) muestra una alta afinidad por una amplia variedad de receptores que incluyen  $\alpha_{1/2}$ -adrenérgico, 5-HT<sub>1A/1B/1D</sub> y 5-HT<sub>2</sub> (Leysen, 1985; Hoyer, 1988; Saxena & Villalón, 1990a; 1991; Hoyer *et al.*, 1994; Villalón *et al.*, 1995a; 1997b) y (ii) Inhibe la ciclooxigenasa (ver Leysen, 1985; Martin, 1994). 10 min después de la administración de los compuestos anteriores se realizó nuevamente una curva estímulo-respuesta como se describió anteriormente, para analizar sus efectos *per se* sobre las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente.

El segundo grupo (n=27) fue dividido en cinco subgrupos que recibieron un bolo i.v. de: (i) solución salina (1 ml/kg; n=5); (ii) metiotepina (300 µg/kg; n=6); (iii) ritanserina (100 µg/kg; n=6); (iv) tropisetron (3000 µg/kg; n=5); o (v) LY215840 (1000 µg/kg; n=5). 10 después de administrar la dosis de salina o de los correspondientes antagonistas, todos los subgrupos recibieron una infusión continua de 5-HT (5.6 µg/kg.min). 20 min después de comenzar la infusión se realizó nuevamente la curva estímulo-respuesta. Una vez terminada la curva estímulo-respuesta, la infusión fue detenida.

## Metodología y protocolo experimental

El tercer grupo (n=42) fue dividido en ocho subgrupos que recibieron respectivamente una infusión i.v. continua de: (i) solución salina (control; 0.02 ml/min; n=4; en dos ocasiones); así como también de los agonistas (ver tabla 1); (ii) 5-CT (5-HT<sub>1/7</sub> y recombinante 5-ht<sub>5A/5B</sub>; 0.1 y 0.3 µg/kg.min; n=4); (iii) indorrenato (5-HT<sub>1A</sub>; 30 y 100 µg/kg.min; n=6); (iv) CP 93,129 (r5-HT<sub>1B</sub>; 30 y 100 µg/kg.min; n=7); sumatriptán (5-HT<sub>1B/1D</sub>; 30 y 100 µg/kg.min; n=6); (vi) PNU-142633 (5-HT<sub>1D</sub>; 30 y 100 µg/kg.min; n=5); (vii) LY344864 (5-ht<sub>1F</sub>; 30 y 100 µg/kg.min; n=5) o (viii) ergotamina (5-HT<sub>1B/1D</sub> y recombinante 5-ht<sub>5A/5B</sub>; 1 y 1.8 µg/kg.min; n=5). 20 min después de comenzar la infusión se realizó nuevamente la curva estímulo-respuesta, como se describió anteriormente, durante la infusión del compuesto correspondiente.

El cuarto grupo (n=16) fue dividido en tres subgrupos que recibieron, respectivamente, la administración de un bolo i.v. de los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub> (ver tabla 1): (i) GR 127935 (5-HT<sub>1B/1D</sub>; 300 µg/kg; n=5); (ii) la combinación de WAY 100635 (5-HT<sub>1A</sub>; 30 µg/kg) + GR 127935 (5-HT<sub>1B/1D</sub>; 300 µg/kg) (n=5); o (iii) el coctel de compuestos previamente descritos (n=6; ver el protocolo experimental del primer grupo). A 10 min después de los antagonistas, los tres subgrupos recibieron una infusión i.v. continua de 5-HT (5.6 µg/kg.min) como se describió anteriormente. A los 20 min después de comenzar la infusión, una curva estímulo-respuesta se realizó nuevamente, durante la infusión de 5-HT.

El quinto grupo (n=33) fue dividido en siete subgrupos que recibieron la administración de un bolo i.v. de : (i) solución salina (1 ml/kg; n=5), o de los antagonistas: (ii) metiotepina (300 µg/kg; n=5); (iii) el coctel de compuestos previamente descritos (n=4; ver protocolo experimental del primer grupo); (iv) GR 127935 (5-HT<sub>1B/1D</sub>; 300 µg/kg; n=4); SB224289 (selectivo 5-HT<sub>1B</sub>; 300 µg/kg; n=5); (vi) BRL15572 (selectivo 5-HT<sub>1D</sub>; 300 µg/kg; n=5); o (vii) la combinación de SB224289 + BRL15572 (300 µg/kg de cada uno; n=5). A 10 min después de la administración de salina o de los correspondientes antagonistas, todos los subgrupos recibieron una infusión i.v. continua de 5-CT (0.1 µg/kg.min), como se describió anteriormente. 20 min después de comenzar la infusión, se realizó

## Metodología y protocolo experimental

nuevamente una curva estímulo-respuesta, durante la infusión de 5-CT, y terminado este procedimiento se detuvo la infusión.

El sexto grupo (n=119) fue dividido en seis subgrupos que comprenden la administración de bolos i.v. de: (i) ningún compuesto (grupo control; n=16); solución salina (1 ml/kg; n=22); (iii) WAY 100635 (10 µg/kg; n=19); (iv) GR 127935 (100 µg/kg; n=21); (v) SB224289 (300 µg/kg; n=21) o (vi) BRL15572 (300 µg/kg; n=20). 10 min después de la administración de estos compuestos, cada uno de los seis grupos fueron subdivididos en 4 grupos que recibieron una infusión i.v. continua de solución salina (0.02 ml/kg), CP 93,129 (30 µg/kg.min), sumatriptán (30 µg/kg.min) o PNU-142633 (30 µg/kg.min) por medio de una bomba. A los 20 min después de comenzar esta infusión, se realizó nuevamente una curva estímulo-respuesta, durante la infusión de salina o de los agonistas correspondientes.

El séptimo grupo (n=16) fue diferente ya que en este caso se realizó una curva dosis-respuesta de noradrenalina exógena control (como se mencionó anteriormente). Este grupo fue dividido en cuatro subgrupos (n=4; en cada caso) recibiendo una infusión i.v. continua de solución salina (0.02 ml/min). CP 93,129 (30 µg/kg.min), sumatriptán (30 µg/kg.min) o PNU-142633 (30 µg/kg.min). 20 minutos después de comenzar la infusión, se realizó nuevamente una curva dosis-respuesta de noradrenalina exógena durante la infusión de salina o los agonistas correspondientes.

Las dosis de estos compuestos fueron seleccionadas con base en estudios previos donde los efectos inhibitorios fueron consistentes y reproducibles sobre las curvas estímulo-respuesta y donde no se observaron cambios en los valores basales de presión arterial o frecuencia cardiaca (Villalón *et al.*, 1999; Sánchez-López, *et al.*, 2003; 2004). La administración de todos los compuestos fue secuencial.

El Comité de Ética del CINVESTAV-IPN (CICUAL) responsable del uso y manejo de animales de laboratorio en experimentos científicos aprobó los protocolos experimentales de la presente investigación.



### 6.4 Fármacos utilizados

Aparte del anestésico (éter etílico), los compuestos usados en el presente estudio (obtenidos de las fuentes indicadas) fueron los siguientes: birtrato de (-)-noradrenalina, creatinin sulfato de 5-hidroxitriptamina, triyodo de galamina, ritanserina, clorhidrato de yohimbina y WAY 100635 (N-{2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}-N-(2-piridinil)ciclohexano carboxamida trihidrocloridrato) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A.); indometacina, clorhidrato de desipramina y clorhidrato de prazosina (Research Biochemicals Int., Natick, MA, U.S.A.); maleato de metiotepina (donado por: Hoffman-La Roche Ltd., Basel, Switzerland); tropisetron (ICS 205-930: 3 $\alpha$ -tropanil)-1H-indol-3-ester del ácido carboxílico) (donado por: Sandoz A.C., Basel, Switzerland); maleato de 5-carboxamidotriptamina, succinato de sumatriptán y GR 127935 (N-[4-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) [1,1,-bifenil]-4-carboxamido clorhidrato monohidratado) (donado por: GlaxoSmithKline, Stevenage, Hertfordshire, UK); indorrenato (5-metoxitriptamina- $\beta$ -metilcarboxilato clorhidrato; obsequiado: por el Prof. Enrique Hong, CINVESTAV-IPN, México D.F.); CP 93,129 ([3-(1,2,5,6-tetrahidropirid-4-il)pirrolo[3,2-b]pirid-5-ona]) (donado por: Pfizer Inc., Groton, U.S.A.); tartrato de ergotamina (donado por: Sandoz de México, México D.F.); LY344864 (N-[3-(dimetilamino)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-6-il]-4-fluorobenzamida) y LY215840 (*cis*-n-(2-hidroxiciclopentil)-6-metil-1-(1-metiletil)ergolina-8-carboxamida) (ambos donados por: Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN, U.S.A.); PNU-142633 [(S)-(-)-3,4-dihidro-1-[2-[4-aminocarbonil]fenil]-1-piperazinil]etil]-N-metil-1H-2-benzopyran-6-carboxamido] (donado por: Dr. R.B. McCall, Pharmacia & Upjohn, Kalamazoo, MI, U.S.A.); y SB224289 (2,3,6,7-tetrahidro-1'-metil-5-[2'-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-carbonil] furo [2,3f] indol-3-spiro-4'-piperidina clorhidrato) y BRL15572 (1-(3clorofenil)-4-[3,3-difenil (2-(S,R)hidroxi propanil) piperazina] clorhidrato) (ambos donados por: Dr. A.A. Parsons, GlaxoSmithKline, Harlow, Essex, U.K.).

## Metodología y protocolo experimental

Todos los compuestos fueron disueltos en solución salina, excepto: (i) GR 127935, quien se disolvió de acuerdo a las instrucciones del proveedor, adicionando en agua destilada caliente (70°C) y (ii) ergotamina, quien se disuelve inicialmente en 10% de propilenglicol. Cuando fue necesario, algunas gotas de DMSO y 20% de propilenglicol fueron usados para disolver, respectivamente, SB224289 y BRL15572 entonces, las solución resultante finalmente se aforo con solución salina. Los vehículos utilizados no afectan los valores basales de presión arterial y frecuencia cardiaca. Se prepararon soluciones frescas para cada experimento. Las dosis mencionadas en el texto se refieren a la sal de las sustancias excepto en el caso de 5-HT, 5-CT, indorrenato, CP 93,129, PNU-142633, sumatriptán, LY334864 y ergotamina, en este caso se utilizó la base libre de estos compuestos.

### 6.5 Tratamiento estadístico de los datos y nivel de significación

Todos los datos en el texto y las figuras representan las medias $\pm$ error estándar. Se determinaron los cambios máximos de la frecuencia cardiaca producidos por la estimulación eléctrica en los animales a los que se les infundió solución salina y los agonistas correspondientes.

Las diferencias entre los cambios de la presión arterial diastólica dentro de un subgrupo de animales se evaluó con la prueba de Studen-Newman-Keuls, una vez que el análisis de varianza de dos vías y de medidas repetidas (diseño de bloques aleatorios) revelaron que las muestras representan poblaciones diferentes (Steel & Torrie, 1980). Un valor de  $P < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## **CAPÍTULO 7**

### **RESULTADOS**

# RESULTADOS

## 7.1 Variables hemodinámicas sistémicas

Los valores basales de la presión arterial distólica y frecuencia cardiaca de 286 ratas fueron:  $55 \pm 2$  mmHg y  $299 \pm 4$  latidos/min respectivamente. Después de la primera administración de desipramina ( $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) los valores antes mencionados aumentaron de manera significativa a  $60 \pm 2$  mmHg y  $305 \pm 4$  latidos/min respectivamente. Los tratamientos subsecuentes con desipramina no modificaron los valores basales de la presión arterial diastólica o la frecuencia cardiaca.

En los diferentes grupos de ratas pretratados con desipramina, los valores basales de presión arterial diastólica y frecuencia cardiaca no se modificaron significativamente por: (i) los bolos i.v. de salina, metiotepina, ritanserina, tropisetron, LY215840, GR 127935, la combinación de WAY 100635 + GR 127935, SB224289, BRL15572, la combinación de SB224289 + BRL15572 o el coctel de compuestos previamente descritos, (ii) la infusión continua de solución salina, 5-HT o los agonistas indorrenato, CP 93,129, PNU-142633, sumatriptán, o LY344864. Sólo la 5-CT y ergotamina produjeron, respectivamente, decrementos moderados e incrementos en la presión arterial sin cambios en la frecuencia cardiaca o (iii) la subsecuente administración de desipramina antes de cada curva dosis-respuesta de noradrenalina exógena.

## 7.2 Estimulación del tono simpático cardioacelerador (C<sub>7</sub>-T<sub>1</sub>)

El conjunto de respuestas inducidas por la estimulación (0.01-3.0 Hz) de los nervios simpáticos preganglionares (C<sub>7</sub>-T<sub>1</sub>) o la administración de noradrenalina exógena (0.03-3.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) fue inmediata y resultó en incrementos de la frecuencia cardiaca, las cuales fueron dependientes de la frecuencia de estimulación o las dosis de noradrenalina exógena. Sin embargo, como se esperaba la administración

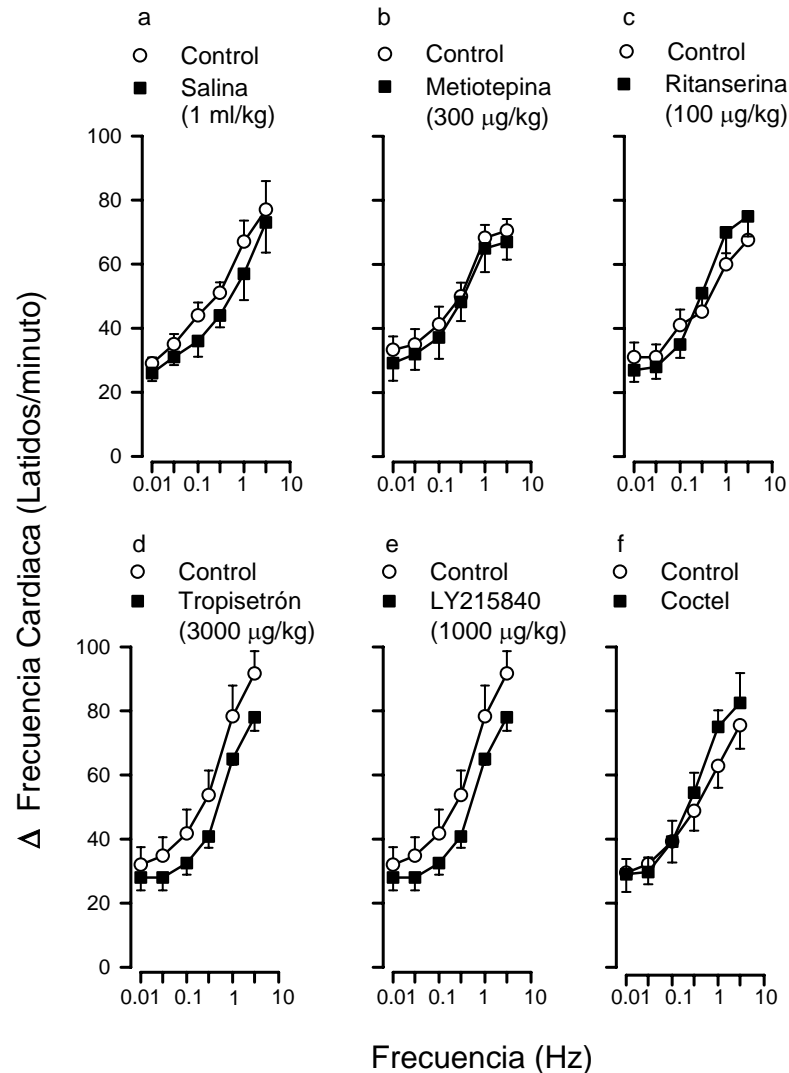
## Resultados

de noradrenalina también produjo incrementos de la presión arterial de manera dependiente de la dosis. Se debe enfatizar que, **en todos los casos** estos incrementos de la frecuencia cardíaca producidos por la estimulación eléctrica o la administración de noradrenalina exógena fueron estadísticamente significativos cuando los comparamos con los valores basales. Con respecto a la estimulación eléctrica, estas respuestas taquicárdicas son debidas a la cardioestimulación selectiva, ya que se observaron ilegibles e inconsistentes incrementos de la presión arterial diastólica, como previamente se había demostrado (Gillespie *et al.*, 1970; Villalón *et al.*, 1999; Sánchez-López *et al.* 2003, 2004).

### **7.3 Efecto de la solución salina, antagonistas de los receptores serotoninérgicos o el coctel de antagonistas/inhibidor sobre las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente *per se***

La Figura 1 muestra los incrementos de las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente antes (curva control estímulo-respuesta) y después de la administración i.v. de salina (1 ml/kg), metiotepina (300 µg/kg), ritanserina (100 µg/kg), tropisetron (3000 µg/kg), LY215840 (1000 µg/kg) o el coctel de antagonistas/inhibidor formado por: yohimbina (1000 µg/kg), prazosina (100 µg/kg), ritanserina (100 µg/kg), GR 127935 (300 µg/kg), WAY 100635 (30 µg/kg) e indometacina (5000 µg/kg). Como se puede observar, las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente permanecieron sin cambios significativos después de la administración i.v. de salina (Figura 1a), metiotepina (Figura 1b), ritanserina (Figura 1c), tropisetron (Figura 1d), LY215840 (Figura 1e) o el coctel de compuestos (Figura 1f). Estos resultados indican que los antagonistas antes mencionados fueron incapaces de modificar *per se* las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente.

## Resultados



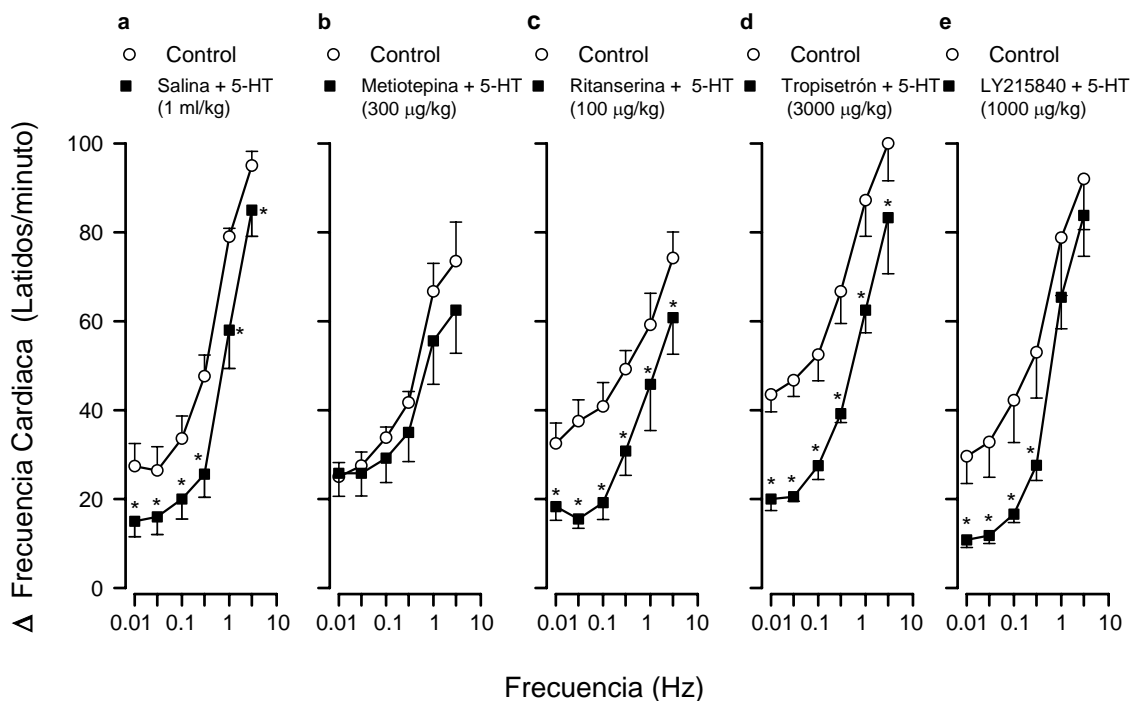
**Figura 1** Efecto de la administración de bolos i.v. de: (a) solución salina (n=5), (b) metiotepina (n=6), (c) ritanserina (n=5), (d) tropicetrón (n=5), (e) LY215840 (n=6) o (f) el coctel de antagonistas/inhibidores (consistente de yohimbina, 1000 µg/kg; prazosina, 100 µg/kg; ritanserina, 100 µg/kg; GR 127935, 300 µg/kg; WAY 100635, 30 µg/kg e indometacina, 5000 µg/kg; n=6) *per se* sobre los incrementos de la frecuencia cardíaca producidos por estimulación del tono simpático cardioacelerador (curvas estímulo-respuesta). Note que no hay diferencias significativas ( $P>0.05$ ) en las curvas estímulo-respuesta obtenidas antes (control) y después de la administración de los diferentes compuestos.

## Resultados

### 7.4 Efecto de la solución salina o algunos antagonistas serotoninérgicos sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por 5-HT

La Figura 2 ilustra los incrementos de las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente antes (curva estímulo-respuesta control) y después de la administración i.v. de salina, metiotepina, ritanserina, tropisetron o LY215840 (a las dosis antes mencionadas), respectivamente, seguida de la infusión de 5-HT (5.6  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ , i.v.). Consistente con hallazgos previos en ratas descerebradas y desmeduladas (Villalón *et al.*, 1999) la administración de la infusión continua de 5-HT produce una inhibición reproducible de las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente en animales que se les administró bolos i.v. de salina (Figura 2a). Este efecto inhibitorio inducido por la infusión de 5-HT fue completamente antagonizado por la metiotepina (Figura 2b), pero permaneció inalterado después de la administración de ritanserina (Figura 2c), tropisetron (Figura 2d) o LY215840 (Figura 2e) en dosis lo suficientemente altas para antagonizar a sus respectivos receptores (Villalón *et al.*, 1996; Centurión *et al.*, 2002).

## Resultados



**Figura 2** Efecto de la administración de bolos i.v. de: (a) solución salina (n=5), (b) metiotepina (n=6), (c) ritanserina (n=6), (d) tropisetron (n=5) o (e) LY215840 (n=5) sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por 5-HT (5.6 µg/kg.min, i.v.). Los compuestos anteriores fueron inyectados, 10 min antes de comenzar la infusión de 5-HT. \*P<0.05 vs control de la respuesta.

### 7.5 Efecto de algunos agonistas serotoninérgicos sobre las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica

En contraste con la infusión continua i.v. de salina (0.02 ml/min, repetida en 2 ocasiones; Figura 3a), la infusión continua de los agonistas, 5-CT (0.1 y 0.3 µg/kg.min; Figura 3b), CP 93,129 (30 y 100 µg/kg.min; Figura 3d), sumatriptán (30 y 100 µg/kg.min; Figura 3e), PNU-142633 (30 y 100 µg/kg.min; Figura 3f) y ergotamina (1 y 1.8 µg/kg.min; Figura 3h) mimetizaron el efecto de la 5-HT al producir una inhibición significativa de las respuestas taquicárdicas inducidas por



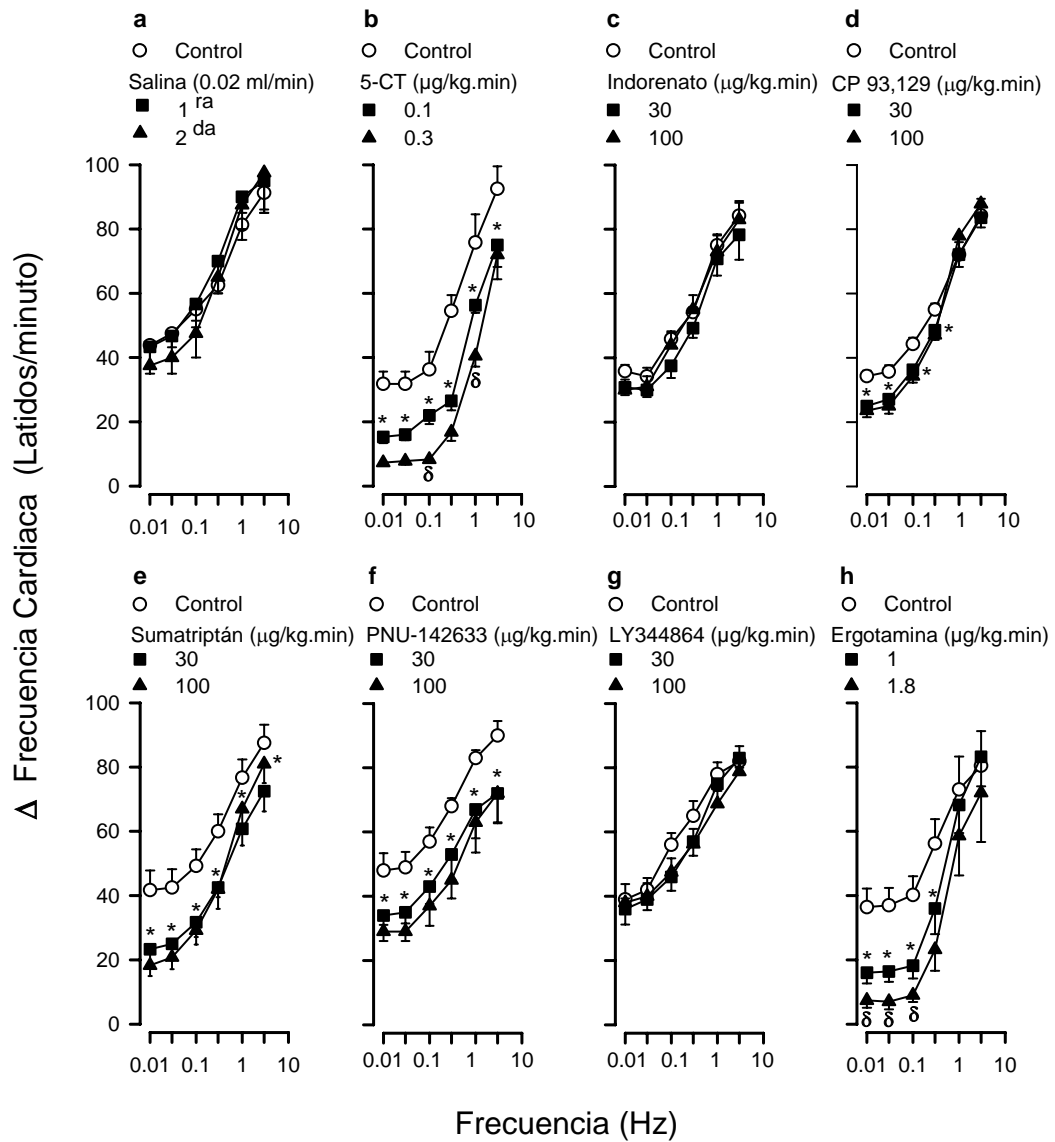
## Resultados

la estimulación eléctrica. El rango aparente de orden de potencia de los agonistas fue 5-CT  $\geq$  ergotamina > 5-HT > sumatriptán = PNU-142633  $\geq$  CP 93,129, siendo la 5-CT y ergotamina aproximadamente 2 unidades logarítmicas más potentes que el resto de los agonistas. Los efectos simpato-inhibitorios fueron particularmente más pronunciados a bajas frecuencias de estimulación (0.01-0.3 Hz). En contraste, la infusión continua de indorrenato (Figura 3c) y LY344864 (Figura 3g) (30 y 100  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ , cada uno) resultaron inactivos.

### 7.6 Efecto de algunos antagonistas sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por 5-HT

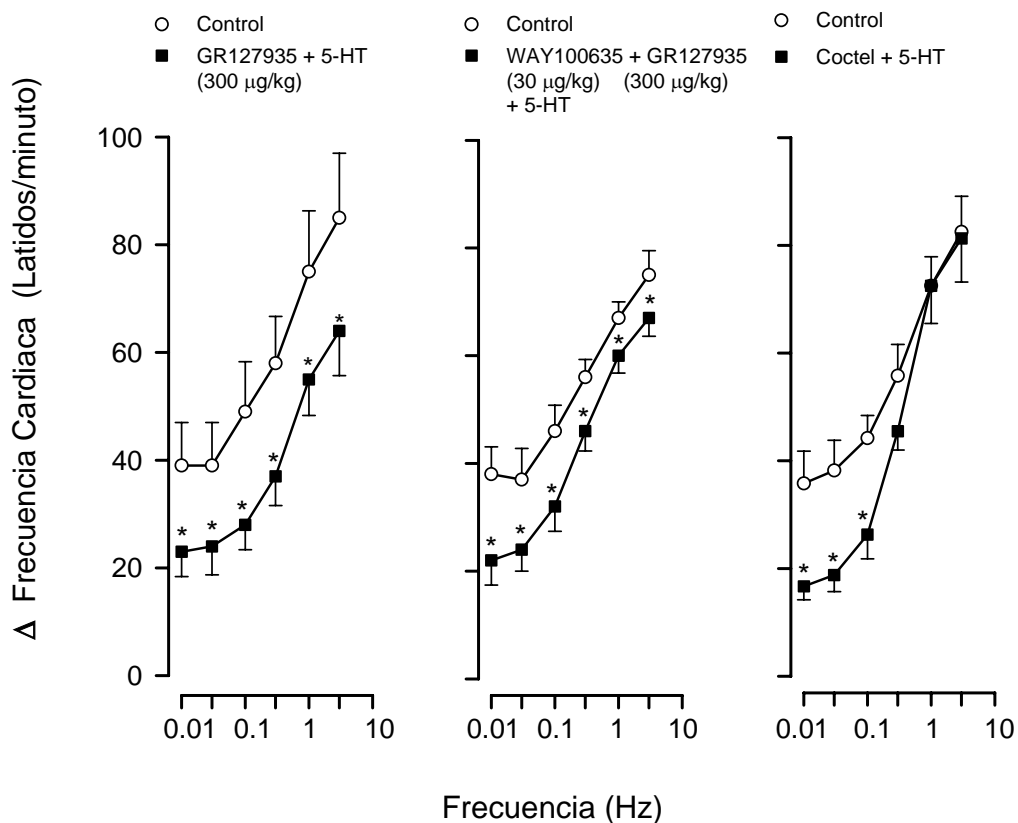
La Figura 4 muestra los incrementos de las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente antes (curva estímulo-respuesta control) y después de la administración i.v. de GR 127935 (300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), la combinación de WAY 100635 (30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) + GR 127935 (300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) o de el coctel de antagonistas/inhibidor (Figura 4c), respectivamente, seguido por la infusión continua de 5-HT (5.6  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ , i.v.). Interesantemente, bajo estas condiciones experimentales, la 5-HT produce inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente y la cual fue resistente al antagonismo por GR 127935 (Figura 4a), WAY 100635 + GR 127935 (Figura 4b) o el coctel de antagonistas/inhibidor (Figura 4c). Es importante mencionar que las dosis de los compuestos antes mencionados fueron suficientemente altas para bloquear a sus respectivos receptores/mecanismos (Rosenblum & Nelson, 1988; Villalón *et al.*, 1995a; 1995b; 1998; 1999).

## Resultados



**Figura 3** Incrementos de la presión arterial inducidos por la estimulación del tono simpático cardioacelerador (curvas estímulo-respuesta) antes (control) y durante infusiones i.v. continuas de: (a) solución salina (n=4), (b) 5-CT (n=4), (c) indorrenato (n=6), (d) CP 93,129 (n=7), (e) sumatriptán (n=6), (f) PNU-142633 (n=5), (g) LY344864 (n=5) o (h) ergotamina (n=5). \*P<0.05 vs la respuesta control; en todas las gráficas después del asterisco (\*) las respuestas son estadísticamente significativas con respecto a la respuesta control. δ, P<0.05 vs la respuesta producida por la infusión previa de 5-CT (0.1 μg/kg.min) o ergotamina (1 μg/kg.min).

## Resultados



**Figura 4** Efectos de la administración de bolos i.v. de: (a) GR 127935 (n=5). (b) la combinación de WAY 100635 + GR 127935 (n=5) o (c) el coctel de antagonistas/inhibidores (consistente de yohimbina, 1000 μg/kg; prazosina, 100 μg/kg; ritanserina, 100 μg/kg; GR 127935, 300 μg/kg; WAY 100635, 30 μg/kg e indometacina, 5000 μg/kg; n=6) sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por 5-HT (5.6 μg/kg.min, i.v.). Los compuestos antes mencionados fueron administrados después de concluir la curva estímulo-respuesta control, 10 min antes de comenzar la infusión de 5-HT. \*P<0.05 vs la curva control.

## Resultados

### **7.7 Efecto de salina o algunos antagonistas serotoninérgicos sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente por la administración de la infusión continua de 5-CT**

La Figura 5 muestra los incrementos de las respuestas taquicárdicas inducidas eléctricamente antes (curva estímulo-respuesta control) y después de la administración i.v. de salina (1 ml/kg), metiotepina (300 µg/kg), el coctel de antagonistas/inhibidor, GR 127935 (300 µg/kg), SB224289 (300 µg/kg), BRL15572 (300 µg/kg) o la combinación de SB224289 + BRL15572 (300 µg/kg, cada uno) respectivamente, seguida de la infusión de 5-CT (0.1 µg/kg.min, i.v.). Así las respuestas simpato-inhedoras inducidas por la 5-CT, permanecieron inalteradas después de la administración de salina (Figura 5a), fueron: (i) abolidas después del tratamiento con metiotepina (Figura 5b), coctel de antagonistas/inhedoros (Figura 5c), GR 127935 (Figura 5d) o la combinación de SB224289 + BRL15572 (Figura 5g) a las mismas dosis previamente usadas con la 5-HT y (ii) resistente al bloqueo después del tratamiento con SB224289 (Figura 5e) o BRL15572 (Figura 5f) a dosis suficientemente altas para bloquear respectivamente a los subtipos de receptor 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> los cuales producen simpato-inhibición.

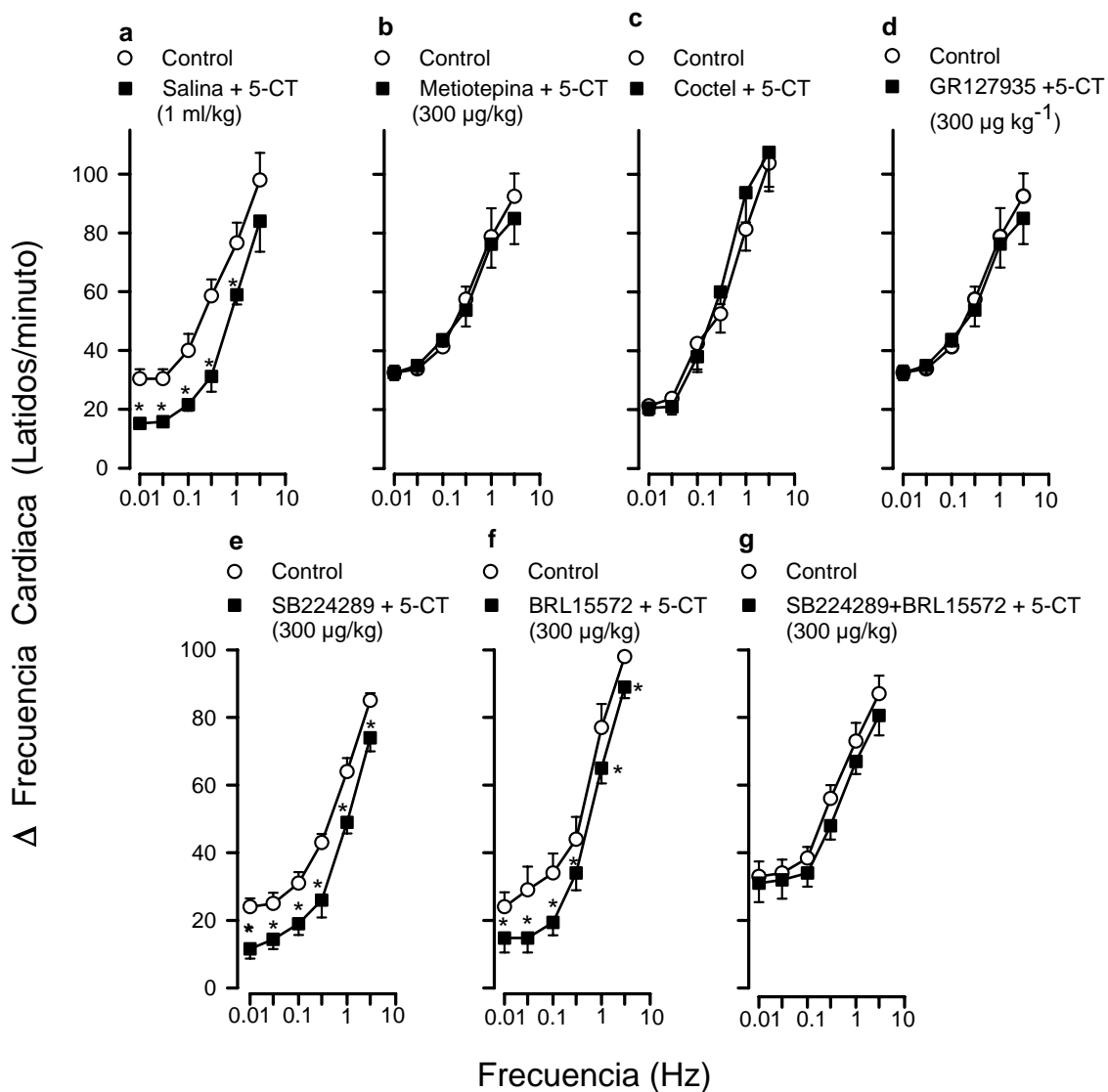
### **7.8 Efecto de la infusión continua de salina o de los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub> sobre las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica o la administración de NA exógena**

En la Figura 6 se muestra las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación del tono simpático cardioacelerador (curvas estímulo-respuesta; panel superior) o la administración de noradrenalina exógena (curvas dosis-respuesta; panel inferior) antes (control) y durante la infusión continua i.v de solución salina (0.02 ml/min) o los agonistas del receptor 5-HT<sub>1</sub> CP 93,129 (5-HT<sub>1B</sub>), sumatriptán (5-HT<sub>1B/1D</sub>) o PNU-142633 (5-HT<sub>1D</sub>) (30 µg/kg.min, en cada

## Resultados

caso). Las respuestas taquicárdicas inducidas tanto por la estimulación eléctrica (Figura 6a) como por la administración de noradrenalina exógena (Figura 6e) no se modificaron después de la infusión continua con salina. Sin embargo, la infusión continua i.v de los agonistas CP 93,129 (Figura 6b), sumatriptán (Figura 6c) o PNU-142633 (Figura 6c) produce, primero, una inhibición significativa de las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica, una respuesta que fue producida a todas las frecuencias de estimulación (0.01-3.0 Hz) excepto en el caso del CP 93,129, que fue pronunciada solo a bajas frecuencias de estimulación (0.01-0.3 Hz) y, segundo, estas mismas infusiones no modificaron los efectos taquicárdicos inducidos por la administración de noradrenalina exógena (Figuras 6f, 6g, 6h, respectivamente).

## Resultados



**Figura 5** Efecto de la administración i.v. de: (a) solución salina (n=5), (b) metiotepina (n=5), (c) el coctel de antagonistas/inhibidor (n=4), (d) GR 127935 (n=4), (e) SB224289 (n=5), (f) BRL15572 (n=5) o la combinación de SB224289 + BRL15572 sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por 5-CT (0.1  $\mu$ g/kg.min, i.v.). Los compuestos anteriores fueron inyectados después de concluir la curva estímulo-respuesta control, 10 min antes de comenzar la infusión de 5-CT. \* $P < 0.05$  vs la curva control.

## Resultados

### **7.9 Efecto de salina o de los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>: WAY 100635, GR 127935, SB224289 ó BRL15572 sobre las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica**

La figura 7 muestra que las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica antes (curva estímulo-respuesta control) y después del tratamiento con solución salina (1ml/kg) o de los antagonistas WAY 100635 (5-HT<sub>1A</sub>; 10 µg/kg) GR 127935 (5-HT<sub>1B/1D</sub>; 100 µg/kg), SB224289 (5-HT<sub>1B</sub>; 300 µg/kg) o BRL15572 (5-HT<sub>1D</sub>; 300 µg/kg). Las respuestas cardioaceleradoras prácticamente no sufrieron ninguna modificación después de la administración i.v. de solución salina (Figura 7a), WAY 100635 (excepto a 3 Hz; Figura 7b), GR 127935 (figura 7c), SB224289 (Figura 7d) o BRL15572 (Figura 2e). Estos hallazgos indican que los compuestos antes mencionados a las dosis indicadas son incapaces de interferir con la transmisión simpática *per se*.

### **7.10 Efecto de salina o de los antagonistas WAY 100635, GR 127935, SB224289 o BRL15572 sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por la administración de los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>**

En las Figuras 8, 9 y 10 se muestra el efecto después de la administración i.v. de solución salina (1 ml/kg), WAY 100635 (10 µg/kg), GR 127935 (100 µg/kg), SB224289 (300 µg/kg) o BRL15572 (300 µg/kg) sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por CP 93,129 (Figura 8), sumatriptán (Figura 9) o PNU-142633 (Figura 10). Consistente con hallazgos previos (Sánchez-López *et al.*, 2003), la infusión continua de CP 93,129, sumatriptán o PNU-142633 produjeron una simpato-inhibición que fue reproducible en los animales tratados con bolos i.v. de solución salina (Figuras 8a, 9a y 10a).

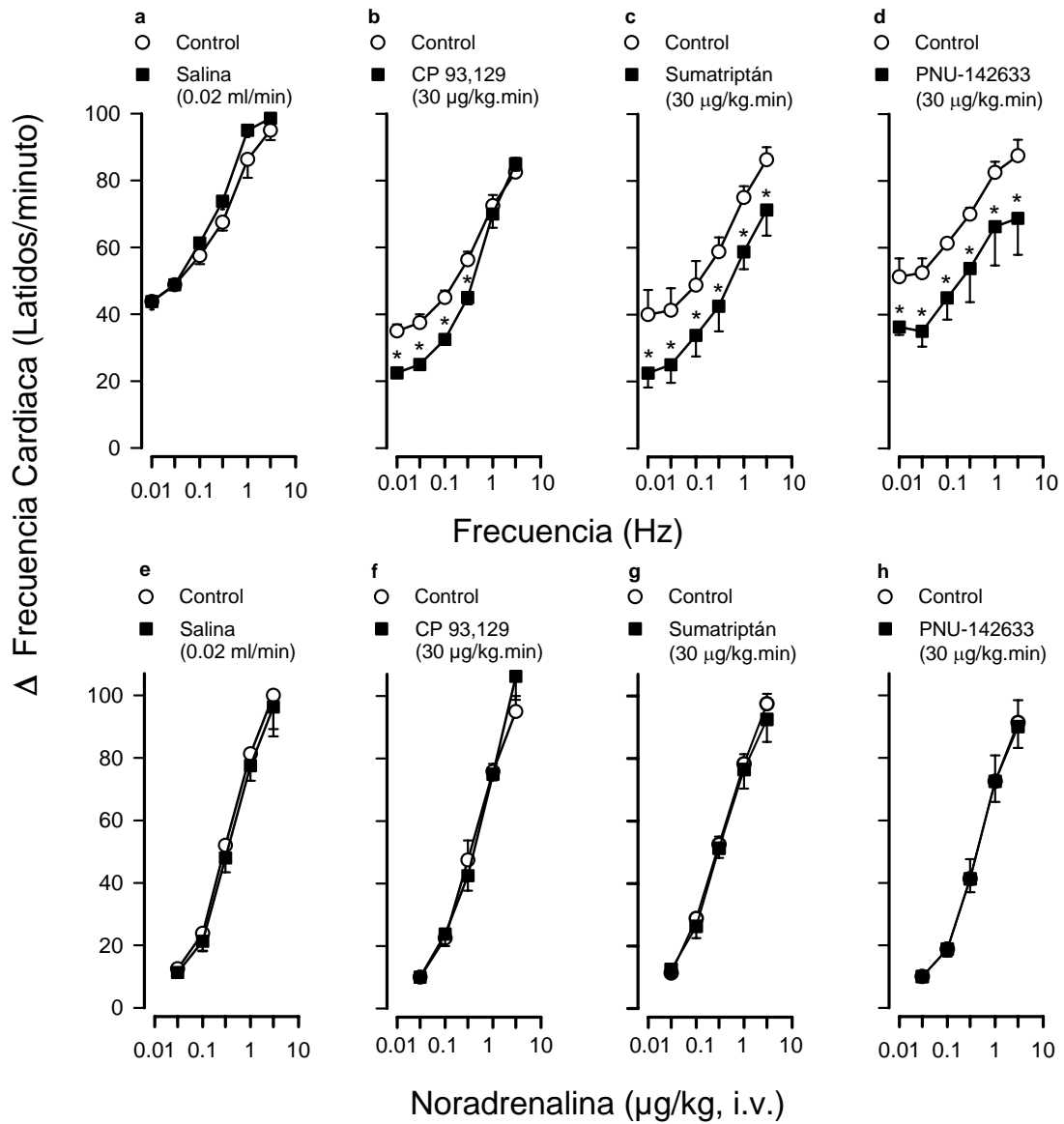
Cuando los efectos de los antagonistas fueron analizados diferentes efectos fueron observados sobre la simpato-inhibición producida por cada agonista. Así, las respuestas simpato-inhedoras inducidas por CP 93,129 (Figura 8), fue

## Resultados

inalterada por la administración del WAY 100635 (Figura 8b) o BRL15572 (Figura 8e) pero fue abolida por la administración del GR 127935 (Figura 8c) o SB224289 (Figura 8d). Sin embargo, las respuestas simpato-inhedoras a sumatriptán (Figura 9), no se modificaron después de la administración de WAY 100635 (Figura 9b) o SB224289 (Figura 9d), pero fueron abolidas por la administración de GR 127935 (Figura 9c) o significativamente atenuadas por la administración de BRL15572 (Figura 9e, excepto a 0.01 y 0.03 Hz). En contraste, las respuestas simpato-inhedoras a PNU-142633 (Figura 10), fue prácticamente inalterada después de la administración de WAY 100635 (Figura 10b) o BRL15572 (Figura 10d), pero fueron completamente antagonizadas por la administración de GR 127935 (Figura 10c) o por BRL15572 (Figura 10e).

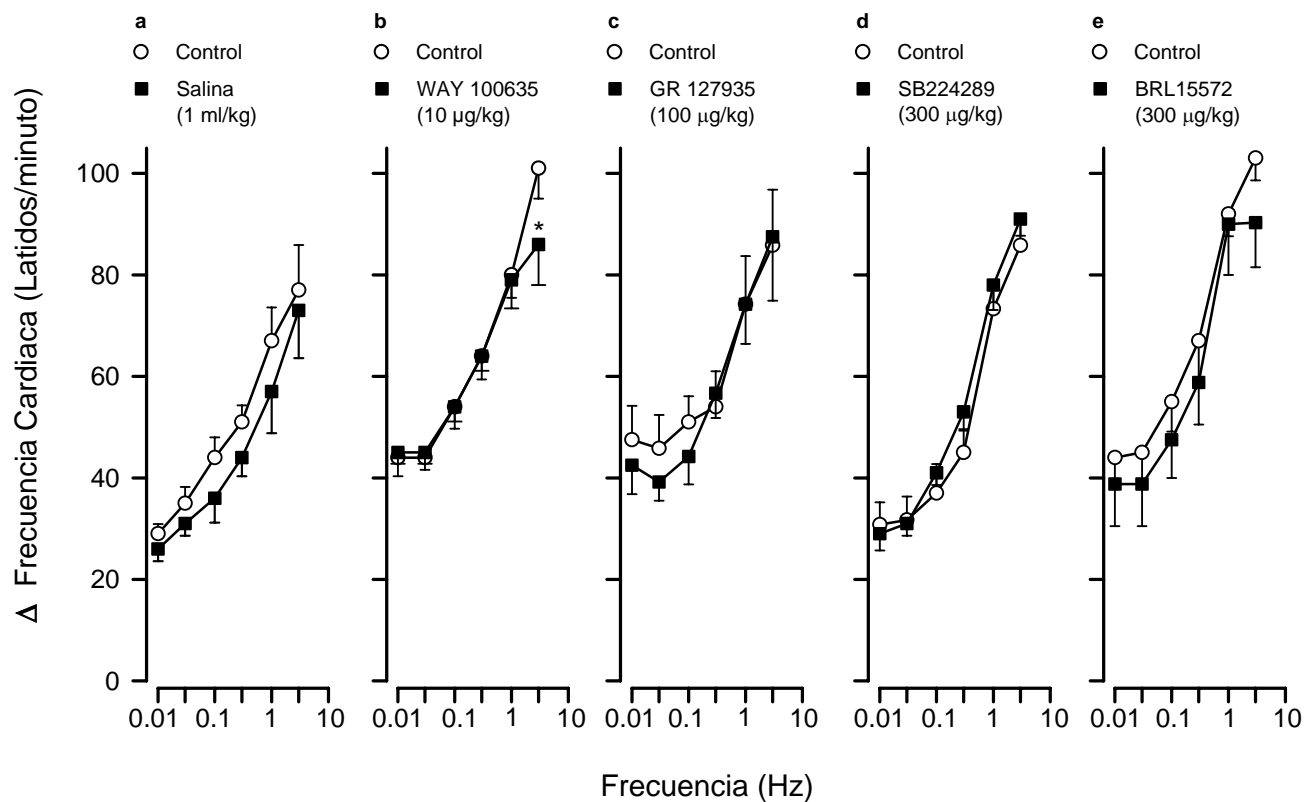


## Resultados



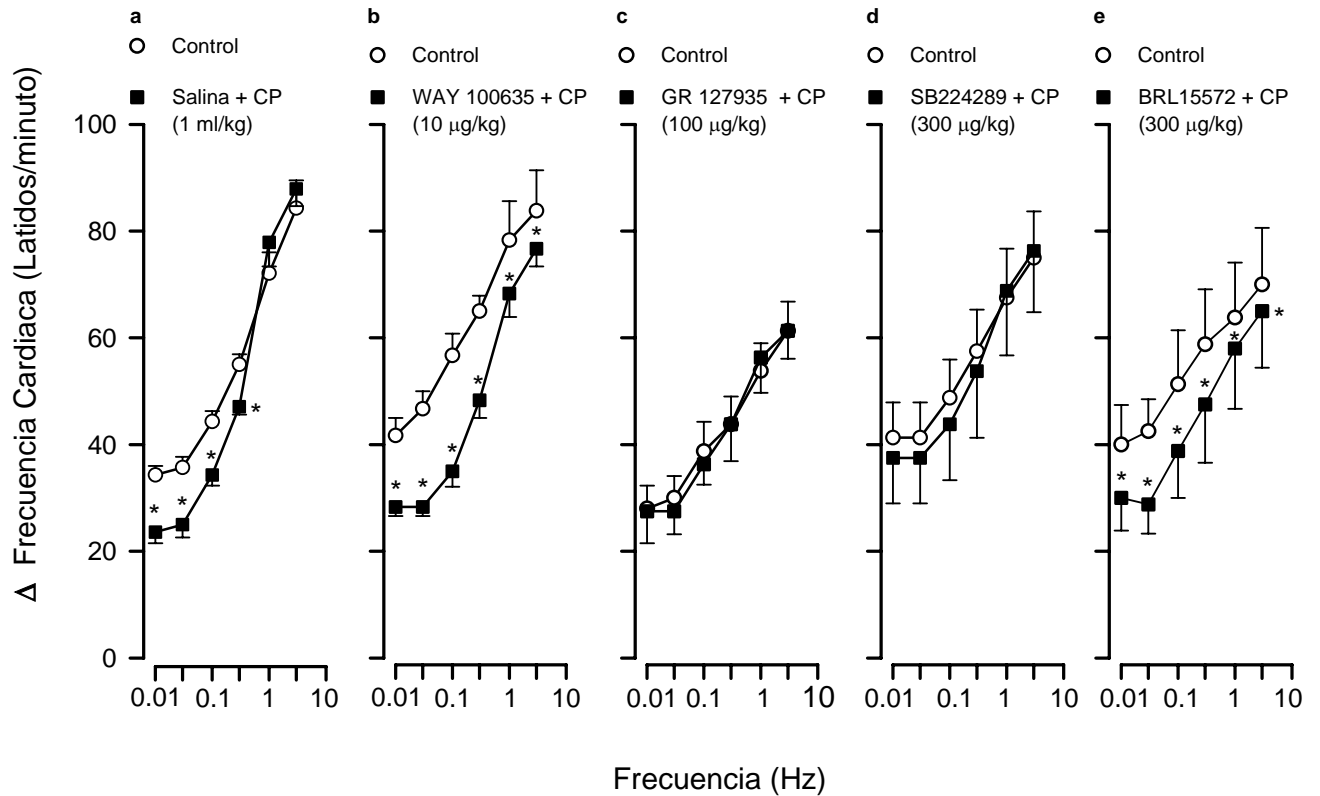
**Figura 6** Incrementos de la frecuencia cardiaca inducidos por la estimulación del tono simpático cardioacelerador (curvas estímulo-respuesta, panel superior o curvas dosis-respuesta a noradrenalina exógena, panel inferior) antes (control) y durante la infusión continua i.v. de solución salina (0.02 ml/min, n=4; en cada gráfica) o los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>: CP 93,129 (b,f), sumatriptán (c,g) o PNU-142633 (d,h) (30  $\mu\text{g/kg.min}$ , n=4; en cada caso) \* $P < 0.05$  vs. control

## Resultados



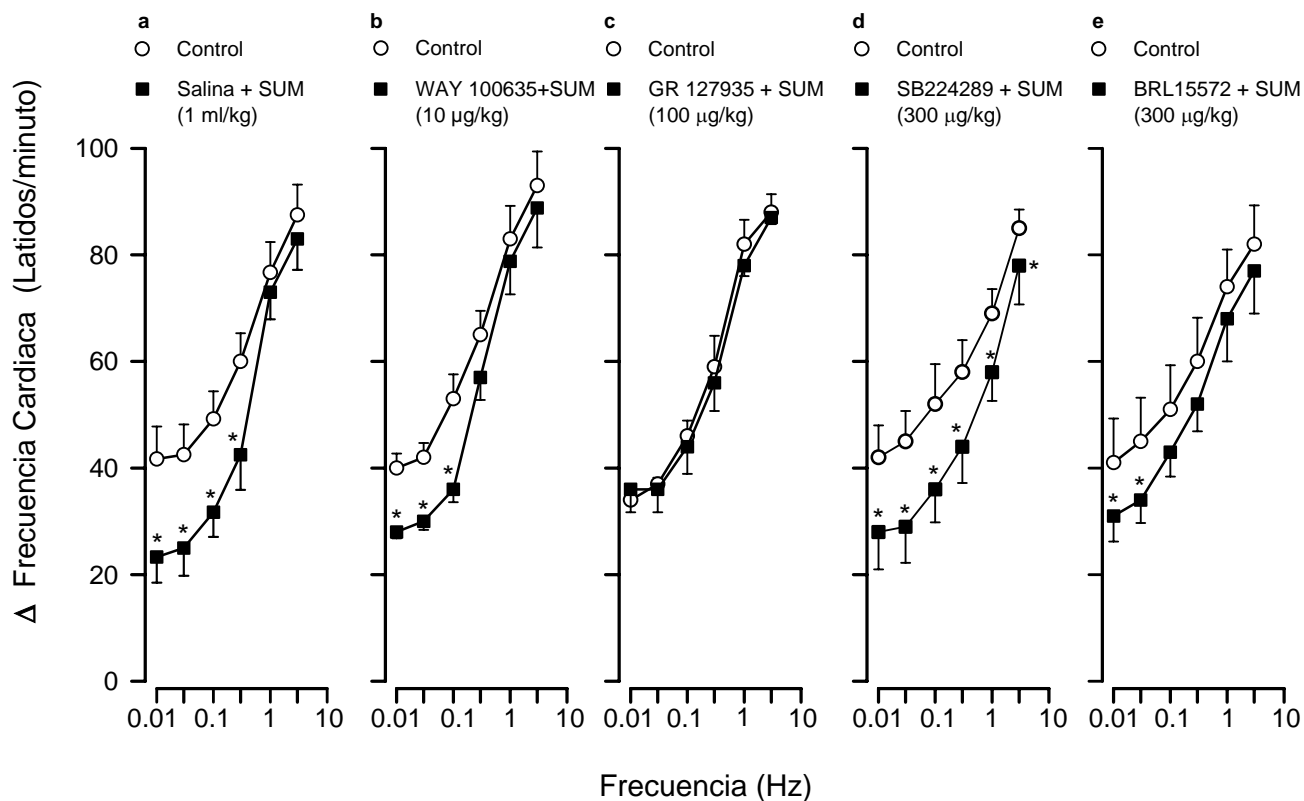
**Figura 7** Efecto de la administración de bolos i.v. de solución salina (a, n=5), WAY 100635 (b, n=5), GR 127935 (c, n=6), SB224289 (d, n=6) o BRL15572 (e, n=5) sobre los incrementos de la frecuencia cardiaca inducidos por la estimulación del tono simpático cardioacelerador. \* $P < 0.05$  vs. control

## Resultados



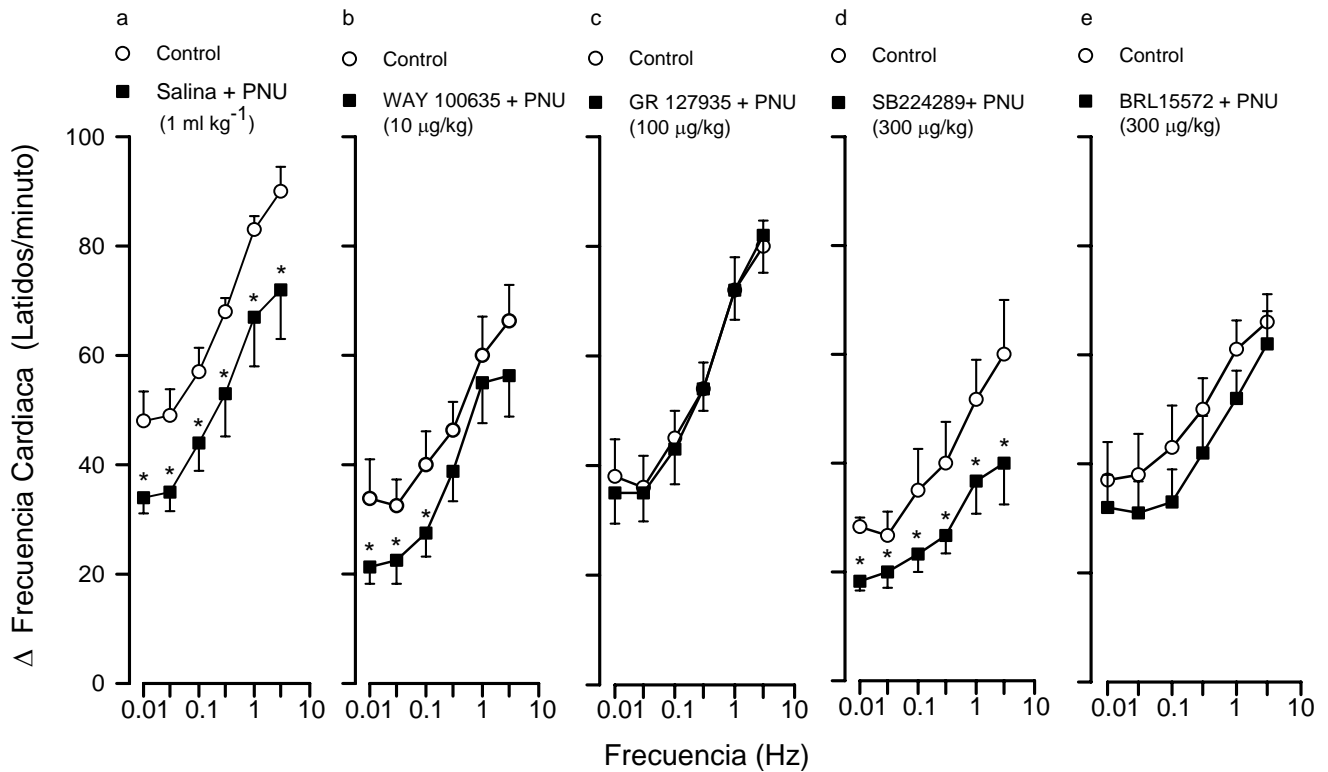
**Figura 8** Efecto de la administración de bolos i.v. de solución salina (a, n=6), WAY 100635 (b, n=5), GR 127935 (c, n=5), SB224289 (d, n=5) o BRL15572 (e, n=4) sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por la administración de CP 93,129 (CP; 30 µg/kg.min; i.v.). Los círculos abiertos representan el control (curva estímulo-respuesta); los compuestos anteriores fueron administrados después de concluir la curva estímulo-respuesta control, 10 min antes de comenzar la infusión de CP 93,129. \* $P < 0.05$  vs. control

## Resultados



**Figura 9** Efecto de la administración de bolos i.v. de solución salina (a, n=6), WAY 100635 (b, n=5), GR 127935 (c, n=5), SB224289 (d, n=5) o BRL15572 (e, n=5) sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por la administración de sumatriptán (SUM; 30  $\mu$ g/kg.min; i.v.). Los círculos abiertos representan el control (curva estímulo-respuesta); los compuestos anteriores fueron administrados después de concluir la curva estímulo-respuesta control, 10 min antes de comenzar la infusión de sumatriptán. \* $P < 0.05$  vs. control

## Resultados



**Figura 10** Efecto de la administración de bolos i.v. de solución salina (a, n=5), WAY 100635 (b, n=4), GR 127935 (c, n=5), SB224289 (d, n=5) o BRL15572 (e, n=6) sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por la administración de PNU-142633 (PNU; 30  $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$ ; i.v.). Los círculos abiertos representan el control (curva estímulo-respuesta); los compuestos anteriores fueron administrados después de concluir la curva estímulo-respuesta control, 10 min antes de comenzar la infusión de PNU-142633. \* $P < 0.05$  vs. control

## **CAPITULO 8**

## **DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

### 8.1 General

Aparte de las implicaciones discutidas posteriormente, nuestro estudio muestra que la inhibición del tono simpático cardioacelerador inducido por la 5-HT en ratas descerebradas y desmeduladas es muy probablemente mediado por dos mecanismos principales: (i) receptores 5-HT<sub>1</sub> (del subtipo 5-HT<sub>1B/1D</sub>) y (ii) un mecanismo novedoso que involucra a los receptores putativos 5-HT<sub>5A/5B</sub>.

Es importante mencionar que no medimos la actividad simpática cardíaca directamente, pero la liberación de neurotransmisores inducidos eléctricamente en el nodo sinoauricular podría ser estimada indirectamente al medir las respuestas taquicárdicas producidas.

### 8.2 Cambios hemodinámicos sistémicos

El hecho que la presión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca fueron incrementadas significativamente después de desipramina puede ser atribuida a la inhibición de la recaptura de noradrenalina (Bechtel *et al.*, 1986). Sin embargo la potenciación de la respuesta taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica después de desipramina (para comparación ver Villalón *et al.*, 1995a; 1995b; 1999) tiene relevancia para el propósito de este estudio. Así, los efectos simpato-inhibitorios cardíacos de la 5-HT (Ver figura 2a) y agonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub> (Figura 3) fueron, consistentemente, más pronunciados a bajas frecuencias de estimulación (ver Langer, 1980). No obstante, alternativamente se puede argumentar que la acción simpato-inhibitoria de la 5-HT (Figura 2) y los agonistas relacionados (Figura 3) puede ser debido a taquifilaxia de las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica. Sin embargo, esto es improbable ya que tales respuestas permanecieron inalteradas después de la administración i.v. de solución salina

## Discusión

(Figura 1a y 3a); una conclusión adicional que se desprende de este estudio es que no ocurrieron cambios dependientes del tiempo en nuestros experimentos.

El hecho que las respuestas taquicárdicas permanecieron esencialmente sin cambio después de la administración i.v. de salina, metiotepina, ritanserina, tropisetron, LY215840, el coctel de compuestos (ver Figura 1), WAY 100635, GR 127935, SB224289 o BRL15572 (Ver Figura 7) indican que estos compuestos por si mismos son incapaces de modificar las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica. Estos hallazgos, complementado con la falta de efecto de los compuestos antes mencionados sobre los valores basales de presión arterial y la frecuencias cardiaca (datos no mostrados), sugieren que cualquier efecto producido sobre la inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por la 5-HT o los agonistas relacionados es debido a una interacción directa de los antagonistas sobre su respectivo receptor en las terminales nerviosas cardiacas.

### **8.3 Perfil farmacológico de la acción simpato-inhibitoria cardiaca de la 5-HT en la rata**

Tomando en consideración, que nuestros hallazgos apoyan la noción que los receptores 5-HT<sub>1</sub> (pero no los 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>) pueden mediar, al menos en parte, la acción simpato-inhibitoria cardiaca de la 5-HT, ya que esta respuesta fue: (i) resistente al bloqueo por ritanserina, tropisetron y LY215840 (ver Figura 2) a dosis que son suficientes para antagonizar, respectivamente, 5-HT<sub>2</sub> (Centurión *et al.*, 2002), 5-HT<sub>3/4</sub> (Villalón *et al.*, 1990; 1991) y 5-HT<sub>7</sub> (Centurión *et al.*, 2000) receptores que median respuestas cardiovasculares y (ii) antagonizadas por metiotepina (Figura 2b) a dosis que son suficientes para antagonizar a receptores 5-HT<sub>1</sub> (Saxena & Villalón, 1990a; 1990b; 1991; Villalón *et al.*, 1995b). No obstante, basados en el esquema actual de clasificación de receptores a la 5-HT (ver Hoyer *et al.*, 1994; Saxena *et al.*, 1998), la noción anterior apoya que la participación de los receptores 5-HT<sub>1</sub> sensibles a metiotepina es ciertamente débil, ya que: (i) la familia de receptores 5-HT<sub>1</sub> es



## Discusión

altamente heterogénea e incluye a los subtipos de receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-ht<sub>1E</sub> y 5-ht<sub>1F</sub> y (ii) la metiotepina bloquea, adicionalmente a todos los subtipos de receptores 5-HT<sub>1</sub> y receptores putativos 5-ht<sub>5A/5B</sub>. Evidentemente el uso de agonistas y antagonistas selectivos para los diferentes subtipos de receptores 5-HT<sub>1</sub> es crucial para confirmar la noción anterior.

### **8.4 Aparente orden de rango de potencia de algunos agonistas causando inhibición de las respuestas taquicárdicas y su bloqueo por algunos antagonistas**

Nuestros resultados muestran que la 5-HT induce simpato-inhibición cardiaca la cual no es: (i) mimetizada por indorrenato o LY344864 (ver Figura 3), agonistas para los subtipos, 5-HT<sub>1A</sub> (Domper *et al.*, 1985) y 5-ht<sub>1F</sub> (Phebus *et al.*, 1997) respectivamente y (ii) bloqueado por WAY 100635 (ver Figura 4b y c), un potente antagonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Fletcher *et al.*, 1996) a dosis suficientes para antagonizar a este receptor (Villalón *et al.*, 1998). Por lo tanto, estos resultados indican que los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-ht<sub>1F</sub> no están involucrados.

En contraste, los agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-CT, ergotamina (para ambos tipos de receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> y recombinantes 5-ht<sub>5A/5B</sub>; Hoyer *et al.*, 1994). CP 93,129 (r5-HT<sub>1B</sub>; Macor *et al.*, 1990), sumatriptán (5-HT<sub>1B/1D</sub>; Hoyer *et al.*, 1994) y PNU-142633 (5-HT<sub>1D</sub>; Pregenzer *et al.*, 1999), quienes fallaron para modificar las respuestas taquicárdicas inducidas por noradrenalina exógena (datos mostrados sólo en el caso de CP 93,129, sumatriptán y PNU-142633, ver Figura 6), mimetizaron las respuestas simpato-inhedoras de la 5-HT con un orden de potencia aparente de agonistas de 5-CT ≥ ergotamina > 5-HT > sumatriptán = PNU-142633 ≥ CP 93,129.

Varias explicaciones se pueden argumentar para la diferencia en la potencia de los agonistas: (i) el uso de segundos mensajeros y respuestas funcionales (simpato-inhibición cardiaca); (ii) factores dependientes del tejido tales como densidad de receptores y eficacia del acoplamiento y/o (iii) factores

## Discusión

dependientes del compuesto tales como la afinidad de la 5-HT y agonistas relacionados para cada uno de estos receptores (i.e. 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>5A/5B</sub>; ver tabla 1).

El posible involucramiento de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> gana peso por el hecho que la 5-CT induce simpato-inhibición la cual fue abolida por: (i) el antagonista del receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub> GR 127935 (Skingle *et al.*, 1996) (ver Figura 5c y d) a dosis que antagonizan a los receptores simpato-inhibitorios 5-HT<sub>1B/1D</sub> (Villalón *et al.*, 1998) y (ii) la combinación de SB224289 + BRL15572 (ver Figura 5g), quienes son antagonistas selectivos a los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> respectivamente (Hagan *et al.*, 1997) a dosis que completamente bloquean a los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> *in vivo* (De Vries *et al.*, 1998). Interesantemente, el hecho de que el SB224289 sólo aparentemente falló para bloquear las respuestas a 5-CT (ver Figura 5e) puede ser explicada por la capacidad adicional de la 5-CT para estimular a los receptores 5-HT<sub>1D</sub> (y probablemente a los receptores 5-HT<sub>5A/5B</sub>); esto puede enmascarar el antagonismo selectivo del SB224289 sobre los receptores 5-HT<sub>1B</sub>. La misma línea de razonamiento se puede aplicar para el antagonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>1D</sub> cuando se administra sólo (y no en combinación; Figura 5f). Esto nos permitió suponer que si las respuestas simpato-inhedoras a la 5-CT involucra la estimulación de dos (o tres) receptores, el antagonismo de al menos dos de ellos (con GR 127935 o la combinación de SB224289 + BRL15572) podría ser esencial para producir un bloqueo. Esta visión es reforzada por el hecho que: (i) la metiotepina (quien antagoniza a los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> y receptores recombinantes 5-HT<sub>5A/5B</sub>) abolió las respuestas a la 5-CT (ver Figura 5b) y (ii) la inhibición de las respuestas cardioaceleradoras inducidas por el agonista selectivo CP 93,129 (5-HT<sub>1B</sub>) y PNU-142633 (5-HT<sub>1D</sub>) son completa y específicamente bloqueadas por el SB224289 (5-HT<sub>1B</sub>) y el BRL15572 (5-HT<sub>1D</sub>) respectivamente (Villalón *et al.*, 2000). No obstante, la 5-HT muestra alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>1E</sub> (y 5-HT<sub>1F</sub>); a pesar de eso, su involucramiento parece improbable ya que la 5-CT muestra muy baja afinidad por los receptores 5-HT<sub>1E</sub> (y 5-HT<sub>1F</sub>) (Adham *et al.*, 1993).

## Discusión

### **8.5 Aparente fallo del GR 127935, la combinación de WAY 100635 + GR 127935 o el coctel de compuestos para antagonizar a la simpato-inhibición cardiaca inducida por la 5-HT**

Para confirmar la sugerencia previa del involucramiento de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> sensibles a GR 127935 con 5-HT, decidimos analizar, en un principio, el efecto del GR 127935 sobre la simpato-inhibición cardiaca inducida por el GR 127935. Inesperadamente y contrastante con metiotepina (Figura 2b), GR 127935 administrado sólo (Figura 4a) o en combinación con el WAY 100635 (Figura 4b) fallaron para antagonizar las respuestas a 5-HT a dosis suficientemente altas para antagonizar por completo a los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> y receptores 5-HT<sub>1A</sub> respectivamente (Villalón *et al.*, 1998). En vista de la falta de bloqueo del GR 127935, consideramos innecesario analizar el bloqueo de la simpato-inhibición inducida por la 5-HT por SB224289 y/o BRL15572. Aunque la simple interpretación de estos hallazgos podrían aparentemente sugerir que los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> no están involucrados, debe tenerse en mente que la 5-HT, en su carácter de ligando endógeno, puede estimular una amplia variedad de receptores conocidos (5-HT<sub>1</sub>, etc) y desconocidos (nuevos, no clasificados, etc). Por lo tanto, es razonable asumir que, además de, los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> la 5-HT induce simpato-inhibición por un mecanismo adicional novedoso que enmascara el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> con GR 127935. Este nuevo mecanismo, como se discutirá más adelante, aparentemente muestra la participación de los receptores putativos 5-ht<sub>5A/5B</sub>.

### **8.6 Posible coinvolucramiento de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> y putativos 5-ht<sub>5A/5B</sub> en la simpato-inhibición cardiaca inducida por 5-HT**

Nuestra sugerencia que la simpato-inhibición inducida por la 5-HT involucra la participación adicional de un mecanismo novedoso (probablemente similar a los receptores putativos 5-ht<sub>5A/5B</sub>) se refuerza cuando consideramos que: (i) la metiotepina que muestra alta afinidad por los receptores recombinantes

## Discusión

5-ht<sub>5A/5B</sub> y 5-HT<sub>1B/1D</sub> (ver tabla 1), fue el único antagonista que abolió el efecto simpato-inhibitorio inducido por la 5-HT (comparar Figura 2 y 4); (ii) el GR 127935 que muestra alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>, pero baja afinidad por los receptores recombinantes 5-ht<sub>5A</sub> (ver tabla 1) abolió el efecto simpato-inhibitorio inducido por la 5-CT, pero no el de la 5-HT; (iii) la 5-CT, metiotepina y ergotamina muestran relativamente alta afinidad por los receptores recombinantes 5-ht<sub>5A</sub> y 5-ht<sub>5B</sub> además de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> (ver tabla 1). Consistente con estos hallazgos, la Figura 3 revela que la potencia simpato-inhibitoria de la 5-CT y la ergotamina (ambos con alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> y recombinantes 5-ht<sub>5A/5B</sub>) fueron aproximadamente 2 unidades logarítmicas más altas que el CP 93,129, sumatriptán o PNU-142633 (antagonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>1</sub>) quienes muestran baja afinidad por los receptores 5-ht<sub>5A/5B</sub> (ver tabla 1).

### 8.7 Evidencia adicional a favor del posible involucramiento de los receptores putativos 5-ht<sub>5A/5B</sub>

Como se puntualizó, la metiotepina es un compuesto no selectivo, al tratar de cubrir en la medida de lo posible su espectro de bloqueo (excepto el bloqueo de los receptores putativos 5-ht<sub>5A/5B</sub>), se estudio el efecto de un coctel de compuestos (ver protocolo experimental) sobre la simpato-inhibición cardiaca inducida por la 5-HT. No obstante esta respuesta permaneció inalterada después de la administración del coctel (Figura 4c), un hallazgo que demuestra que el antagonismo/inhibición simultanea de los receptores/mecanismos anteriores no desempeñan un papel en al antagonismo producido por la metiotepina (Figura 2b). El hecho que este coctel abolió las respuestas simpato-inhedoras inducidas por 5-CT (Figura 5c) es atribuible a la magnitud de la dosis de GR 127935 usada. Es importante mencionar que las dosis de los compuestos incluidos en el coctel fueron suficientemente altas para antagonizar/inhibir, a los receptores  $\alpha_{1/2}$ -adrenérgicos (Willems *et al.*, 2001a; 2001b), receptor 5-HT<sub>1A</sub> (Villalón *et al.*, 1998), receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> (Villalón *et*

## Discusión

*al.*, 1996; 1998), receptores 5-HT<sub>2</sub> (Centurión *et al.*, 2002) y ciclooxigenasa (Roseblum & Nelson, 1988). En consecuencia, estos hallazgos excluyen el involucramiento de los receptores  $\alpha_{1/2}$ -adrenérgicos (Rand *et al.*, 1987; Boehm & Kubista 2002) y la liberación de prostanoïdes (Kokkas & Boeynaems, 1988) en nuestro modelo experimental.

### 8.8 Exclusión de la participación de los receptores 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub>

A pesar de la evidencia farmacológica anteriores, se puede argumentar que los receptores 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> podrían estar involucrados, en el efecto inhibitorio de la metiotepina (quien abolió la simpato-inhibición inducida por la 5-HT y la 5-CT) ya que muestra alta afinidad por ambos receptores (Plassat *et al.*, 1993).

Sin embargo esto parece poco probable, basado en: (i) la inactividad del sumatriptán, CP 93,129 y PNU-142633 (como agonistas o antagonistas) a los receptores 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> y (ii) el orden de rango aparente de potencia de los agonistas de la 5-HT y 5-CT hacia los receptores 5-HT<sub>6</sub> (5-HT>5-CT) y 5-HT<sub>7</sub> (5-CT>>5-HT) (ver Hoyer *et al.*, 1994; Villalón *et al.*, 1997a).

### 8.9 Evidencia transduccional en favor de la participación de receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-ht<sub>5A</sub>

Realmente, nuestro estudio no proporciona evidencia directa que la simpato-inhibición a la 5-HT y el resto de los agonistas involucra la inhibición de la adenilil ciclasa. No obstante, vale la pena notar que los receptores 5-HT<sub>1</sub> (Hoyer *et al.*, 1994) como también los receptores 5-ht<sub>5A</sub> (Carson *et al.*, 1996; Grailhe *et al.*, 2001) están acoplados negativamente a la adenilil ciclasa y/o positivamente a un canal rectificador de K<sup>+</sup>; estos son sistemas transduccionales usualmente asociados con simpato-inhibición (Langer, 1980; Rand *et al.*, 1987; Boehm & Kubista, 2002). En marcado contraste, los receptores 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> son, por definición, positivamente acoplados a la adenilil ciclasa (Plassat *et al.*, 1993; Hoyer *et al.*, 1994), y esto es asociado con simpato-excitación

## Discusión

(Langer, 1980; Rand *et al.*, 1987; Boehm & Kubista, 2002). De manera similar, la activación de receptores 5-HT<sub>2</sub> (positivamente acoplados a la fosfolipasa C) y 5-HT<sub>3</sub> (canales Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> operados por ligando produciendo una rápida despolarización neuronal) están asociados con un incremento de la concentración citosólica de Ca<sup>2+</sup>, y como consecuencia estimulación (en vez de inhibición) de la liberación de neurotransmisores (Rand *et al.*, 1987; Boehm & Kubista, 2002).

### 8.10 Participación de los receptores simpato-inhibitorios 5-HT<sub>1B</sub>

Una evidencia directa de la participación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> en nuestro estudio se origina de la capacidad del SB224289, un antagonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> (Figura 8d; Hagan *et al.*, 1997), para bloquear la simpato-inhibición inducida por el agonista del receptor r5-HT<sub>1B</sub>, CP 93,129 (Macor *et al.*, 1990). De manera adicional, el hecho que la respuesta a CP 93,129 fue resistente al bloqueo del WAY 100635 (Figura 8b) y BRL15572 (Figura 8e) a dosis suficientemente altas para bloquear, respectivamente a receptores, 5-HT<sub>1A</sub> (Villalón *et al.*, 1998) y 5-HT<sub>1D</sub> (Villalón *et al.*, 2001), confirman la alta selectividad de estos compuestos. Un hallazgo relevante fue que la simpato-inhibición inducida por el CP 93,129 fue bloqueada por el GR 127935 (Figura 8c), desde ahora este compuesto se puede considerar como antagonista de receptores 5-HT<sub>1B</sub> que no pertenecen a roedor (Hagan *et al.*, 1997; Villalón *et al.*, 1997b). No obstante, estudios posteriores de unión de radioligandos muestran que el GR 127935 tiene afinidad similar por los receptores 5-HT<sub>1D</sub> de especies no roedoras (pKi=8.9), 5-HT<sub>1B</sub> de especies no roedoras (pKi=9.9) y 5-HT<sub>1B</sub> de especies roedoras (pKi=8.5) (Skingle *et al.*, 1996). Así, una simple interpretación de este hallazgo es que el bloqueo de la simpato-inhibición inducida por el CP 93,129 por el GR 127935 es debido a la alta afinidad de este compuesto por el receptor 5-HT<sub>1B</sub> de especies roedoras.

## Discusión

### 8.11 Participación de los receptores simpato-inhibitorios 5-HT<sub>1D</sub>

Considerando el criterio de clasificación para los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> en especies roedoras y no roedoras (Hartig *et al.*, 1996), nuestros resultados indican que el sumatriptán (agonista de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>) fue bloqueado por el GR 127935, confirmando la existencia de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>, como previamente lo documentó Shephard *et al.* (1997). De acuerdo con esta sugerencia, la simpato-inhibición inducida por sumatriptán (Figura 9), es reproducible después de la administración de salina, fue resistente al bloqueo por el antagonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub> WAY 100635 (Villalón *et al.*, 1998), a pesar que el sumatriptán muestra moderada afinidad por este receptor (Hoyer *et al.*, 1994). Como previamente se había discutido el GR 127935 no discrimina entre los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>, con el advenimiento del SB224289 y BRL15572 antagonistas selectivos para los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> respectivamente (Hagan *et al.*, 1997) se puede evidenciar la participación de uno u otro receptor en alguna respuesta dada. Así, el hecho que el BRL15572 antagonizó la simpato-inhibición inducida por el sumatriptán (excepto a 0.01 y 0.03 Hz; Figura 9e), sugiere que esta respuesta es mediada predominantemente por receptores 5-HT<sub>1D</sub> ya que el BRL15572 no bloqueó esta respuesta (Figura 9d). Una evidencia adicional de la participación de los receptores 5-HT<sub>1D</sub> es dada por el perfil de bloqueo de los antagonistas anteriores sobre la simpato-inhibición inducida por el PNU-142633 (Figura 10), un agonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>1D</sub> (Ennis *et al.*, 1998; Pregenzer *et al.*, 1999). Así, el hecho que las respuestas a PNU-142633 fueran bloqueadas por los antagonistas BRL15572 (5-HT<sub>1D</sub>) o GR 127935 (5-HT<sub>1B/1D</sub>), pero no por el WAY 100635 (5-HT<sub>1A</sub>) o SB224289 (5-HT<sub>1B</sub>) (Figura 5) refuerzan la participación de los receptores 5-HT<sub>1D</sub> y confirman la selectividad de los compuestos anteriores.

## Discusión

### 8.12 Posible localización de los receptores simpato-inhibitorios 5-HT<sub>1B/1D</sub> y putativos 5-ht<sub>5A/5B</sub>

Aunque el mecanismo central no es operativo en nuestro modelo experimental por el uso de ratas decerebradas y desmeduladas, no podemos excluir la acción de la 5-HT y los agonistas relacionados en los ganglios simpáticos (ver Fozart, 1984) y en neuronas simpáticas postganglionares (ver Saxena & Villalón, 1990a; 1991) ya que tienen receptores serotoninérgicos moduladores. Verdaderamente, los receptores 5-HT<sub>1</sub> pueden inhibir la transmisión simpática ganglionar en ratas (el subtipo 5-HT<sub>1A</sub>; Ireland & Jordan, 1987) o gatos (los subtipos 5-HT<sub>1B/1D</sub>; Jones *et al.*, 1995). Con respecto a las neuronas simpáticas postganglionares, los receptores 5-HT<sub>1D</sub> preunionales median la inhibición de la liberación de noradrenalina en la aurícula humana (Molderings *et al.*, 1996); en contraste, los receptores 5-HT<sub>1B</sub> median esta respuesta en la vena cava de la rata (Molderins *et al.*, 1987). Ciertamente se requiere de más estudios en ratas para tener la certeza del papel funcional de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> y receptores putativos 5-ht<sub>5A/5B</sub> sobre neuronas simpáticas ganglionares y postganglionares.

### 8.13 Conclusión

La conclusión de este trabajo es que la 5-HT induce inhibición de las respuestas taquicárdicas inducidas por la estimulación eléctrica en ratas decerebradas y desmeduladas y este efecto es mediado por dos mecanismos principalmente: (i) receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> sensibles a GR 127935 y (ii) un mecanismo novedoso (sensible a metiotepina pero resistente a GR 127935) y que probablemente involucre a receptores 5-ht<sub>5A/5B</sub>.



## **CAPÍTULO 9**

## **REFERENCIAS**

## REFERENCIAS

- Adham N, Romanienko P, Hartig P, Weinshank RL, Branchek T. The rat 5-hydroxytryptamine<sub>1B</sub> receptor is the species homologue of the human 5-hydroxytryptamine<sub>1D</sub> beta receptor *Mol. Pharmacol.* 1992; **41**: 1-7.
- Adham N, Kao HT, Schechter LE *et al.* Cloning of another human serotonin receptor (5-HT<sub>1F</sub>): a fifth 5-HT<sub>1</sub> receptor subtype coupled to the inhibition of adenylate cyclase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993; **90**: 408-412.
- Alhaider AA, Lei SZ, Wilcox GL. Spinal 5-HT<sub>3</sub> receptor-mediated antinociception: possible release of GABA<sub>1</sub>. *J. Neurosci.* 1991; **11**: 1881-1888.
- Arulmani U, Heiligers JPC, Garrelds IM *et al.* Effects of sumatriptan on capsaicin-induced carotid haemodynamic changes and CGRP release in anaesthetized pigs. *Cephalalgia* 2004; **24**: 717-727.
- Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* 1974; **184**: 1341-1348.
- Badia A, Moron A, Cuffi L, Vila E. Effects of ergotamine on cardiovascular catecholamine receptors in the pithed rat. *Gen. Pharmacol.* 1988; **19**: 475-481.
- Bard JA, Zgombick J, Adham N, Vaysse P, Branchek TA, Weinshank RL. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT<sub>7</sub>) positively linked to adenylate cyclase. *J. Biol. Chem.* 1993; **268**: 23422-23426.
- Bard JA, Kucharewicz SA, Zgombick JM, Weinshank RL, Branchek TA, Cohen ML. Differences in ligand binding profiles between cloned rabbit and human 5-HT<sub>1D</sub> alpha and 5-HT<sub>1D</sub> beta receptors: ketanserin and methiothepin distinguish rabbit 5-HT<sub>1D</sub> receptor subtypes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996; **354**: 237-244.
- Baxter GS. Novel discriminatory ligands for 5-HT<sub>2B</sub> receptors. *Behav. Brain Res.* 1996; **73**: 149-152.
- Bechtel WD, Mierau J, Pelzer H. Biochemical pharmacology of pirenzepine. Similarities with tricyclic antidepressants in antimuscarinic effects only. *Arzneimittelforschung.* 1986; **36**: 793-796.
- Bennett JP, Aghajanian GK. d-LSD binding to brain homogenates: possible relationship to serotonin receptors. *Life Sci.* 1974; **15**: 1935-1944.

## Referencias

- Black JL, French RJ, Mylecharane EJ. Receptor mechanisms for 5-hydroxytryptamine in rabbit arteries. *Br. J. Pharmacol.* 1981; **74**: 619-626.
- Blackshear JL, Orlandi C, Garnic JD, Hollenberg NK. Differential large and small vessel responses to serotonin in the dog hindlimb in vivo: role of the 5HT<sub>2</sub> receptor. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1985; **7**: 42-49.
- Bockaert J, Fozard JR, Dumuis A, Clarke DE. The 5-HT<sub>4</sub> receptor: a place in the sun. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992; **13**: 141-145.
- Bodelsson M, Tornebrandt K, rneklo-Nobin B. Endothelial relaxing 5-hydroxytryptamine receptors in the rat jugular vein: similarity with the 5-hydroxytryptamine<sub>1C</sub> receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; **264**: 709-716.
- Boehm S, Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. *Pharmacol. Rev.* 2002; **54**: 43-99.
- Bolt GR, Saxena PR. Cardiovascular profile and hypotensive mechanism of ketanserin in the rabbit. *Hypertension* 1985; **7**: 499-506.
- Bonhaus DW, Weinhardt KK, Taylor M *et al.* RS-102221: a novel high affinity and selective, 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1997; **36**: 621-629.
- Bouchelet I, Cohen Z, Case B, Seguela P, Hamel E. Differential expression of sumatriptan-sensitive 5-hydroxytryptamine receptors in human trigeminal ganglia and cerebral blood vessels. *Mol. Pharmacol.* 1996; **50**: 219-223.
- Bouchelet I, Case B, Olivier A, Hamel E. No contractile effect for 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists in human and bovine cerebral arteries: similarity with human coronary artery. *Br. J. Pharmacol.* 2000; **129**: 501-508.
- Bradley PB, Engel G, Feniuk W *et al.* Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology* 1986; **25**: 563-576.
- Brancheck T.A., Bard J.A., Kucharewicz S., Zgombick J.M., Weinshank R.L. & Cohen M.L. (1995). Relationship to cloned canine and human 5-HT<sub>1D</sub> receptors. In *Experimental Headache Models*. eds. Olesen J., Moskowitz M.A. 125-134. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers
- Brodie TG. The immediate action of a intravenous injection of blood-serum. *J. Physiol.* 1900; **26**: 48-71.
- Brodie TG. The perfusion of surviving organs. *J. Physiol.* 1903; **29**: 266-275.

## Referencias

- Bromidge SM, Duckworth M, Forbes IT *et al.* 6-Chloro-5-methyl-1-[[2-[(2-methyl-3-pyridyl)oxy]-5-pyridyl]carbamoyl]- indoline (SB-242084): the first selective and brain penetrant 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist. *J. Med. Chem.* 1997; **40** : 3494-3496.
- Brown GL, Gillespie JS. The output of sympathetic transmitter from the spleen of the cat. *J. Physiol* 1957; **138**: 81-102.
- Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol. Rev* 1972; **24**: 509-581.
- Burnstock G. Do some nerve cells release more than one transmitter? *Neuroscience* 1976; **1** : 239-248.
- Burnstock G. Autonomic neuromuscular junctions: current developments and future directions. *J. Anat.* 1986; **146**: 1-30.
- Carlsson A. (1975). Dopaminergic autoreceptors. In *Chemical tools in catecholamine research*. eds. Almgren O., Carlsson A., Eglen J. 219-225. Amsterdam: North-Holland
- Carson MJ, Thomas EA, Danielson PE, Sutcliffe JG. The 5ht-<sub>5A</sub> serotonin receptor is expressed predominantly by astrocytes in which it inhibits cAMP accumulation: a mechanism for neuronal suppression of reactive astrocytes. *Glia* 1996; **17**: 317-326.
- Carter D, Champney M, Hwang B, Eglen RM. Characterization of a postjunctional 5-HT receptor mediating relaxation of guinea-pig isolated ileum. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; **280**: 243-250.
- Centurión D, Sánchez-López A, Ortiz MI, De Vries P, Saxena PR, Villalón CM. Mediation of 5-HT-induced internal carotid vasodilatation in GR127935- and ritanserin-pretreated dogs by 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2000; **362**: 169-176.
- Centurión D, Sánchez-López A, De Vries P, Saxena PR, Villalón CM. The GR127935-sensitive 5-HT<sub>1</sub> receptors mediating canine internal carotid vasoconstriction: resemblance to the 5-HT<sub>1B</sub>, but not to the 5-HT<sub>1D</sub> or 5-HT<sub>1F</sub>, receptor subtype. *Br. J. Pharmacol.* 2001; **132**: 991-998.
- Centurión D, Ortiz MI, Saxena PR, Villalón CM. The atypical 5-HT<sub>2</sub> receptor mediating tachycardia in pithed rats: pharmacological correlation with the 5-HT<sub>2A</sub> receptor subtype. *Br. J. Pharmacol.* 2002; **135**: 1531-1539.
- Centurión D, Glusa E, Sánchez-López A, Valdivia LF, Saxena PR, Villalón CM. 5-HT<sub>7</sub>, but not 5-HT<sub>2B</sub>, receptors mediate hypotension in vagosympathectomized rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; **502**: 239-242.

## Referencias

- Chang JY, Owman C. Cerebrovascular serotonergic receptors mediating vasoconstriction: further evidence for the existence of 5-HT<sub>2</sub> receptors in rat and 5-HT<sub>1</sub>-like receptors in guinea-pig basilar arteries. *Acta Physiol. Scand.* 1989; **136**: 59-67.
- Charlton KG, Bond RA, Clarke DE. An inhibitory prejunctional 5-HT<sub>1</sub>-like receptor in the isolated perfused rat kidney. Apparent distinction from the 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1C</sub> subtypes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1986; **332**: 8-15.
- Clarke D.E. (1992). A synopsis of pharmacology of clinically used drugs at 5-HT receptors and uptake sides. In *5-hydroxytryptamine mechanisms in primary headaches*. eds. Olesen J., Saxena P.R. 118-128. Rave Press Ltd.
- Clitherow JW, Scopes DI, Skingle M *et al.* Evolution of a novel series of [(N,N-dimethylamino)propyl]- and piperazinylbenzanilides as the first selective 5-HT<sub>1D</sub> antagonists. *J. Med. Chem.* 1994; **37**: 2253-2257.
- Cocks TM, Arnold PJ. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) mediates potent relaxation in the sheep isolated pulmonary vein via activation of 5-HT<sub>4</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* 1992; **107**: 591-596.
- Cohen ML, Fuller RW, Wiley KS. Evidence for 5-HT<sub>2</sub> receptors mediating contraction in vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981; **218**: 421-425.
- Cohen RA. Serotonergic prejunctional inhibition of canine coronary adrenergic nerves. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985; **235**: 76-80.
- Connor HE, Feniuk W, Humphrey PP, Perren MJ. 5-Carboxamidotryptamine is a selective agonist at 5-hydroxytryptamine receptors mediating vasodilatation and tachycardia in anaesthetized cats. *Br. J. Pharmacol.* 1986; **87**: 417-426.
- Connor HE, Feniuk W, Humphrey PP. Characterization of 5-HT receptors mediating contraction of canine and primate basilar artery by use of GR43175, a selective 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonist. *Br. J. Pharmacol.* 1989; **96**: 379-387.
- Craig DA, Clarke DE. Pharmacological characterization of a neuronal receptor for 5-hydroxytryptamine in guinea pig ileum with properties similar to the 5-hydroxytryptamine receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; **252**: 1378-1386.
- Craig DA, Martin GR. 5-HT<sub>1B</sub> receptors mediate potent contractile responses to 5-HT in rat caudal artery. *Br. J. Pharmacol.* 1993; **109**: 609-611.
- Crawford N. Plasma free serotonin (5 hydroxytryptamine). *Clin. Chim. Acta* 1963; **8**: 39-45.
- Creite A. Versuche über die Wirkung des Serumeiweisses nach Injection in das Blut. *Zeitschrift für rationelle Medicin* 1869; **B.36**: 90.

## Referencias

- Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. *Brain* 1965; **88**: 997-1010.
- Curzon G, Barrie M, Wilkinson MI. Relationships between headache and amine changes after administration of reserpine to migrainous patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1969; **32**: 555-561.
- Curzon G, Kennett GA. m-CPP: A tool for studying behavioural responses associated with 5-HT<sub>1C</sub> receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990; **11**: 181-182.
- Cutrer FM, Yu XJ, Ayata G, Moskowitz MA, Waeber C. Effects of PNU-109,291, a selective 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonist, on electrically induced dural plasma extravasation and capsaicin-evoked c- fos immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis. *Neuropharmacology* 1999; **38**: 1043-1053.
- Dalton DW, Feniuk W, Humphrey PP. An investigation into the mechanisms of the cardiovascular effects of 5-hydroxytryptamine in conscious normotensive and DOCA-salt hypertensive rats. *J. Auton. Pharmacol.* 1986; **6**: 219-228.
- De Voog J.M. (1990). Early clinical experiences with flexinoxan, a new selective 5-HT<sub>1A</sub> agonist. In *Cardiovascular pharmacology of 5-hydroxytryptamine, prospective therapeutic applications*. eds. Saxena P.R., Wallis D.I., Wouters W., Bevan P. 355-359. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher
- De Vries P, Villalón CM, Heiligers JP, Saxena PR. Nature of 5-HT<sub>1</sub>-like receptors mediating depressor responses in vagosympathectomized rats; close resemblance to the cloned 5-HT<sub>7</sub> receptor. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997; **356**: 90-99.
- De Vries P, Sánchez-López A, Centurión D, Heiligers JP, Saxena PR, Villalón CM. The canine external carotid vasoconstrictor 5-HT<sub>1</sub> receptor: blockade by 5-HT<sub>1B</sub> (SB224289), but not by 5-HT<sub>1D</sub> (BRL15572) receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; **362**: 69-72.
- De Vries P. 5-hydroxytryptamine receptors mediating carotid and systemic hemodynamic effects: the relation to acute antimigraine therapy. Tesis Doctoral. 1999 .P. 304. Rotterdam, Holland: Erasmus University Rotterdam.
- De Vries M, Maayani S. Characterization of the 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor-mediated inhibition of forskolin-stimulated adenylate cyclase activity in guinea pig and rat hippocampal membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; **238**: 248-253.

## Referencias

- De Vries P, Heiligers JP, Villalón CM, Saxena PR. Blockade of porcine carotid vascular response to sumatriptan by GR 127935, a selective 5-HT<sub>1D</sub> receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 1996; **118**: 85-92.
- Dekeyne A, Girardon S, Millan MJ. Discriminative stimulus properties of the novel serotonin (5-HT)<sub>2C</sub> receptor agonist, RO 60-0175: a pharmacological analysis. *Neuropharmacology* 1999; **38**: 415-423.
- Dhasmana KM, Banerjee AK, Saxena PR. Hypotension and bradycardia after intrathecal ketanserin and phentolamine in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; **168**:257-260.
- Docherty JR. Investigations of cardiovascular 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1988; **337**: 1-8.
- Dompert WU, Glaser T, Traber J. 3H-TVX Q 7821: identification of 5-HT<sub>1</sub> binding sites as target for a novel putative anxiolytic. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1985; **328**: 467-470.
- Doods HN, Boddeke HW, Kalkman HO, Hoyer D, Mathy MJ, van Zwieten PA. Central 5-HT<sub>1A</sub> receptors and the mechanism of the central hypotensive effect of (+)8-OH-DPAT, DP-5-CT, R28935, and urapidil. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1988; **11**: 432-437.
- Dreteler GH, Wouters W, Saxena PR. Systemic and regional hemodynamic effects of the putative 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist flesinoxan in the cat. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989; **14**: 770-776.
- Dreteler GH, Wouters W, Saxena PR. Comparison of the cardiovascular effects of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist flesinoxan with that of 8-OH-DPAT in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1990; **180**: 339-349.
- Dumuis A, Bouhelal R, Sebben M, Cory R, Bockaert J. A nonclassical 5-hydroxytryptamine receptor positively coupled with adenylate cyclase in the central nervous system. *Mol. Pharmacol.* 1988; **34**: 880-887.
- Eglen RM, Jasper JR, Chang DJ, Martin GR. The 5-HT<sub>7</sub> receptor: orphan found. *Trends Pharmacol. Sci.* 1997; **18**: 104-107.
- Ellis ES, Byrne C, Murphy OE, Tilford NS, Baxter GS. Mediation by 5-hydroxytryptamine<sub>2B</sub> receptors of endothelium-dependent relaxation in rat jugular vein. *Br. J. Pharmacol.* 1995; **114**: 400-404.
- Ennis MD, Ghazal NB, Hoffman RL *et al.* Isochroman-6-carboxamides as highly selective 5-HT<sub>1D</sub> agonists: potential new treatment for migraine without cardiovascular side effects. *J. Med. Chem.* 1998; **41**: 2180-2183.

## Referencias

- Erlander MG, Lovenberg TW, Baron BM *et al.* Two members of a distinct subfamily of 5-hydroxytryptamine receptors differentially expressed in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993; **90**: 3452-3456.
- Erspamer V, Asero B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* 1952; **169**: 800-801.
- Feniuk W, Hare J, Humphrey PP. An analysis of the mechanism of 5-hydroxytryptamine-induced vasopressor responses in ganglion-blocked anaesthetized dogs. *J. Pharm. Pharmacol.* 1981; **33**: 155-160.
- Feniuk W, Humphrey PP, Watts AD. 5-Hydroxytryptamine-induced relaxation of isolated mammalian smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 1983; **96**: 71-78.
- Ferrari MD. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists and migraine therapy. *J. Neurol.* 1991; **238 Suppl 1**: S53-S56.
- Ferrari MD, Wilkinson M, Hirt D, Lataste X, Notter M. Efficacy of ICS 205-930, a novel 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) receptor antagonist, in the prevention of migraine attacks. A complex answer to a simple question. ICS 205-930 Migraine Study Group. *Pain* 1991; **45**: 283-291.
- Fletcher A, Cliffe IA, Dourish CT. Silent 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonists: utility as research tools and therapeutic agents. *Trends Pharmacol. Sci.* 1993; **14**: 41-48.
- Fletcher A, Forster EA, Bill DJ *et al.* Electrophysiological, biochemical, neurohormonal and behavioural studies with WAY-100635, a potent, selective and silent 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist. *Behav. Brain Res.* 1996; **73**: 337-353.
- Flynn DL, Zabrowski DL, Becker DP *et al.* SC-53116: the first selective agonist at the newly identified serotonin 5-HT<sub>4</sub> receptor subtype. *J. Med. Chem.* 1992; **35**: 1486-1489.
- Foguet M, Hoyer D, Pardo LA *et al.* Cloning and functional characterization of the rat stomach fundus serotonin receptor. *EMBO J.* 1992; **11**: 3481-3487.
- Forbes IT, Dabbs S, Duckworth DM *et al.* (R)-3,N-dimethyl-N-[1-methyl-3-(4-methylpiperidin-1-yl) propyl]benzenesulfonamide: the first selective 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist. *J. Med. Chem.* 1998; **41**: 655-657.
- Fozard JR. MDL 72222: a potent and highly selective antagonist at neuronal 5-hydroxytryptamine receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1984; **326**: 36-44.



## Referencias

- Fozard JR, Mir AK, Middlemiss DN. Cardiovascular response to 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) in the rat: site of action and pharmacological analysis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; **9**: 328-347.
- Fozard J.R. (1990). Agonists and antagonists 5-HT<sub>3</sub> receptors. In *Cardiovascular pharmacology of 5-hydroxytryptamine*. eds. Saxena P.R., Wallis D.I., Wouters W., Bevan P. 101-116. The Netherlands: Kluwer Dordrecht
- Fozard JR, Kalkman HO. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) and the initiation of migraine: new perspectives. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1994; **350**: 225-229.
- Fozard JR. The 5-hydroxytryptamine-nitric oxide connection: the key link in the initiation of migraine?. *Arch Int. Pharmacodyn. Ther.* 1995; **329**: 111-119.
- Froldi G, Nicoletti P, Caparrotta L, Ragazzi E. 5-HT receptors mediating contraction in the rat-tail artery. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003; **527**: 665-670.
- Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ. Res.* 1983; **53**: 557-573.
- Gaddum JH, Picarelli ZP. Two kinds of tryptamine receptor. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 1957; **12**: 323-328.
- Gale JD, Grossman CJ, Whitehead JW, Oxford AW, Bunce KT, Humphrey PP. GR113808: a novel, selective antagonist with high affinity at the 5-HT<sub>4</sub> receptor. *Br. J. Pharmacol.* 1994; **111**: 332-338.
- Gerald C, Adham N, Kao HT *et al.* The 5-HT<sub>4</sub> receptor: molecular cloning and pharmacological characterization of two splice variants. *EMBO J.* 1995; **14**: 2806-2815.
- Gershon M.D. (1977). Biochemistry and physiology of serotonergic transmission. In *Handbook of physiology, Seccion I: The nervous system*. eds. J.M. Brookhart, V.B. Mountcastle 573-623. Bethesda, MD: American Physiology Society
- Gershon M.D., Mawe G.M. & Branchek T.A. (1990). 5-hydroxytryptamine neurotransmission in the gut. In *Cardiovascular pharmacology of 5-hydroxytryptamine: prospective therapeutic applications*. eds. Saxena P.R., Wallis D.I., Wouters W., Bevan P. 191-210. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers
- Gillespie JS, MacLaren A, Pollock D. A method of stimulating different segments of the autonomic outflow from the spinal column to various organs in the pithed cat and rat. *Br. J. Pharmacol.* 1970; **40**: 257-267.

## Referencias

- Gillespie S.J. (1980). Presynaptic receptors in the autonomic nervous system. In *Adrenergic activators and inhibitors: Handbook of experimental pharmacology*. ed. Szekeres L. 353-425. Berlin: Springer
- Gillis C.N. (1985). Peripheral metabolism of serotonin. In *Serotonin and the cardiovascular system*. ed. Vanhoutte P.M. 27-36. New York: Raven Press
- Gillis RA, Kellar KJ, Quest JA *et al.* Experimental studies on the neurocardiovascular effects of urapidil. *Drugs* 1988; **35 Suppl 6**: 20-33.
- Ginzel K.H. (1958). The effects of 5-hydroxytryptamine on peripheral receptors of cardiovascular and respiratory reflexes. In *5-hydroxytryptamine*. ed. Lewis G.P. 131-135. London: Pergamon
- Glusa E, Richter M. Endothelium-dependent relaxation of porcine pulmonary arteries via 5-HT<sub>1C</sub>-like receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1993; **347**: 471-477.
- Glusa E, Roos A. Endothelial 5-HT receptors mediate relaxation of porcine pulmonary arteries in response to ergotamine and dihydroergotamine. *Br. J. Pharmacol.* 1996; **119**: 330-334.
- Glusa E, Pertz HH. Further evidence that 5-HT-induced relaxation of pig pulmonary artery is mediated by endothelial 5-HT<sub>(2B)</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2000; **130**: 692-698.
- Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol. Clin.* 1997; **15**: 27-42.
- Göthert M, Kollecker P, Rohm N, Zerkowski HR. Inhibitory presynaptic 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors on the sympathetic nerves of the human saphenous vein. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1986a; **332**: 317-323.
- Göthert M., Fink K., Molderings G.J. & Schlicker E. (1990). 5-hydroxytryptamine and related drugs and transmitter release from autonomic nerves in the cardiovascular system. In *Cardiovascular pharmacology of 5-hydroxytryptamine: prospective therapeutic applications*. eds. Saxena P.R., Wallis D.I., Wouters W., Bevan P. 285-294. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers
- Gozlan H, El MS, Pichat L, Glowinski J, Hamon M. Identification of presynaptic serotonin autoreceptors using a new ligand: 3H-PAT. *Nature* 1983; **305**: 140-142.
- Göthert M, Schlicker E, Kollecker P. Receptor-mediated effects of serotonin and 5-methoxytryptamine on noradrenaline release in the rat vena cava and in the heart of the pithed rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1986b; **332**: 124-130.

## Referencias

- Göthert M, Fink K, Frolich D *et al.* Presynaptic 5-HT auto- and heteroreceptors in the human central and peripheral nervous system. *Behav. Brain Res.* 1996; **73**: 89-92.
- Grailhe R, Grabtree GW, Hen R. Human 5-HT(5) receptors: the 5-HT(5A) receptor is functional but the 5-HT(5B) receptor was lost during mammalian evolution. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; **418**: 157-167.
- Grossman CJ, Kilpatrick GJ, Bunce KT. Development of a radioligand binding assay for 5-HT<sub>4</sub> receptors in guinea-pig and rat brain. *Br. J. Pharmacol.* 1993; **109**: 618-624.
- Gupta P. An endothelial 5-HT receptor that mediates relaxation in guinea-pig isolated jugular vein resembles the 5-HT<sub>1D</sub> subtype. *Br. J. Pharmacol.* 1992; **106**: 703-709.
- Hagan JJ, Slade PD, Gaster L, Jeffrey P, Hatcher JP, Middlemiss DN. Stimulation of 5-HT<sub>1B</sub> receptors causes hypothermia in the guinea pig. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; **331**: 169-174.
- Hagan JJ, Price GW, Jeffrey P *et al.* Characterization of SB-269970-A, a selective 5-HT(7) receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 2000; **130**: 539-548.
- Hamel E. & Saxena P.R. (1999). 5-hydroxytryptamine involvement in migraine. In *The headaches*. ed. Olesen J. Lippincott, Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Company
- Hamlin KE, Fisher FE. The synthesis of 5-hydroxytryptamine. *J. Am. Chem. Soc.* 1951; **73**: 5007-5008.
- Hamon M, Gallissot MC, Menard F, Gozlan H, Bourgoin S, Verge D. 5-HT<sub>3</sub> receptor binding sites are on capsaicin-sensitive fibres in the rat spinal cord. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; **164**: 315-322.
- Hamon M, Lanfumey L, El MS *et al.* The main features of central 5-HT<sub>1</sub> receptors. *Neuropsychopharmacology* 1990; **3**: 349-360.
- Hartig PR, Branchek TA, Weinshank RL. A subfamily of 5-HT<sub>1D</sub> receptor genes. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992; **13**: 152-159.
- Hartig PR, Hoyer D, Humphrey PP, Martin GR. Alignment of receptor nomenclature with the human genome: classification of 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptor subtypes. *Trends Pharmacol. Sci.* 1996; **17**: 103-105.
- Hertting G. (1965). Effects of drugs and sympathetic denervation on noradrenaline uptake and binding in animal tissues. In *Pharmacology cholinergic and adrenergic transmission*. eds. Carlsson and Carlsson W.W., 277-288. Oxford: Pergamon Press

## Referencias

- Hirose K. Relation between the platelet count of human blood and its vasoconstriction action after clotting. *Arch. Int. Med.* 1918; **21**: 604-612.
- Hokfelt T, Elfvin LG, Elde R, Schultzberg M, Goldstein M, Luft R. Occurrence of somatostatin-like immunoreactivity in some peripheral sympathetic noradrenergic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1977; **74**: 3587-3591.
- Hosie J, Stott DJ, Robertson JI, Ball SG. Does acute serotonergic type-2 antagonism reduce blood pressure? Comparative effects of single doses of ritanserin and ketanserin in essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; **10 Suppl 3**: S86-S88.
- Houston DS, Vanhoutte PM. Comparison of serotonergic receptor subtypes on the smooth muscle and endothelium of the canine coronary artery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; **244**: 1-10.
- Hoyer D, Engel G, Kalkman HO. Molecular pharmacology of 5-HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>2</sub> recognition sites in rat and pig brain membranes: radioligand binding studies with [3H]5-HT, [3H]8-OH-DPAT, (-)[125I]iodocyanopindolol, [3H]mesulergine and [3H]ketanserin. *Eur. J. Pharmacol.* 1985; **118**: 13-23.
- Hoyer D. Functional correlates of serotonin 5-HT<sub>1</sub> recognition sites. *J. Recept. Res* 1988; **8**:59-81.
- Hoyer D, Middlemiss DN. Species differences in the pharmacology of terminal 5-HT autoreceptors in mammalian brain. *Trends Pharmacol. Sci.* 1989; **10**: 130-132.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR *et al.* International Union of Pharmacology classification of receptors for 5- hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol. Rev.* 1994; **46**: 157-203.
- Hoyer D, Humphrey PP. Nomenclature and classification of transmitter receptors: an integrated approach. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 1997; **17**: 551-568.
- Hoyer D, Martin G. 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. *Neuropharmacology* 1997; **36**: 419-428.
- Humphrey P.P. & Feniuk W. (1987). Pharmacological characterisation of functional neuronal receptors for 5-hydroxytryptamine. In *Neuronal messenger in vascular function*. eds. Nobin A., Owman C., Arnekle-Nobin B. Elsevier Science Publishers
- Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ *et al.* GR43175, a selective agonist for the 5-HT<sub>1</sub>-like receptor in dog isolated saphenous vein. *Br. J. Pharmacol.* 1988; **94**:1123-1132.
- Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ. Anti-migraine drugs in development: advances in serotonin receptor pharmacology. *Headache* 1990; **30**: 12-16.

## Referencias

- Imaizumi Y, Baba M, Imaizumi Y, Watanabe M. Involvement of endothelium in the relaxation of isolated chick jugular vein by 5-hydroxytryptamine. *Eur. J. Pharmacol.* 1984; **97**: 335-336.
- Ireland SJ, Jordan CC. Pharmacological characterization of 5-hydroxytryptamine-induced hyperpolarization of the rat cervical ganglion. *Br. J. Pharmacol.* 1987; **92**: 417-427.
- Iversen LL. The inhibition of noradrenaline uptake by drugs. *Adv. Drug Res.* 1965; **2**: 1-46.
- Jahnichen S, Glusa E, Pertz HH. Evidence for 5-HT<sub>2B</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptor-mediated relaxation in pulmonary arteries of weaned pigs. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2005; **371**: 89-98.
- Janeway TC, Richardson HB, Park EA. Experiments on the vasoconstriction action on blood serum. *Arch. Int. Med.* 1918; **21**: 565-603.
- Jenck F, Moreau JL, Berendsen HH *et al.* Antiaversive effects of 5HT<sub>2C</sub> receptor agonists and fluoxetine in a model of panic-like anxiety in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998; **8**: 161-168.
- Johnson KW, Schaus JM, Durkin MM *et al.* 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs. *Neuroreport* 1997; **8**: 2237-2240.
- Kalkman HO, Engel G, Hoyer D. Three distinct subtypes of serotonergic receptors mediate the triphasic blood pressure response to serotonin in rats. *J. Hypertens. Suppl.* 1984; **2**: S143-S145.
- Kalkman HO. Is migraine prophylactic activity caused by 5-HT<sub>2B</sub> or 5-HT<sub>2C</sub> receptor blockade?. *Life Sci.* 1994; **54**: 641-644.
- Kaufmann P. Über die vasokonstrictorischen Wirkungen des Blutserums auf die Gefäßwand. *Zentralbl. Physiol.* 1913; **27**: 527-530.
- Kaumann AJ. Piglet sinoatrial 5-HT receptors resemble human atrial 5-HT<sub>4</sub>-like receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1990; **342**: 619-622.
- Kaumann AJ, Sanders L, Brown AM, Murray KJ, Brown MJ. A 5-hydroxytryptamine receptor in human atrium. *Br. J. Pharmacol.* 1990; **100**: 879-885.
- Kaumann AJ, Parsons AA, Brown AM. Human arterial constrictor serotonin receptors. *Cardiovasc. Res.* 1993; **27**: 2094-2103.
- Kaumann AJ. Do human atrial 5-HT<sub>4</sub> receptors mediate arrhythmias?. *Trends Pharmacol. Sci.* 1994; **15**: 451-455.

## Referencias

- Kenakin TP, Bond RA, Bonner TI. Definition of pharmacological receptors. *Pharmacol. Rev.* 1992; **44**: 351-362.
- Kennett GA, Bright F, Trail B, Baxter GS, Blackburn TP. Effects of the 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonist, BW 723C86, on three rat models of anxiety. *Br. J. Pharmacol.* 1996; **117**: 1443-1448.
- Kennett GA, Wood MD, Bright F *et al.* SB 242084, a selective and brain penetrant 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1997; **36**: 609-620.
- Kilbinger H, Wolf D. Effects of 5-HT<sub>4</sub> receptor stimulation on basal and electrically evoked release of acetylcholine from guinea-pig myenteric plexus. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1992; **345**: 270-275.
- Kohen R, Metcalf MA, Khan N *et al.* Cloning, characterization, and chromosomal localization of a human 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor. *J. Neurochem.* 1996; **66**:47-56.
- Kokkas B, Boeynaems JM. Release of prostacyclin from the dog saphenous vein by 5-hydroxytryptamine. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; **147**: 473-476.
- Kolassa N, Beller KD, Sanders KH. Evidence for the interaction of urapidil with 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the brain leading to a decrease in blood pressure. *Am. J. Cardiol.* 1989; **63**: 36C-39C.
- Krstic MK, Katusic ZS. Divergent effects of cyproheptadine and R 50 656, a 5-HT<sub>2</sub> antagonist, on the cardiovascular response to 5-hydroxytryptamine in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1982; **85**: 225-227.
- Kursar JD, Nelson DL, Wainscott DB, Cohen ML, Baez M. Molecular cloning, functional expression, and pharmacological characterization of a novel serotonin receptor (5-hydroxytryptamine<sub>2F</sub>) from rat stomach fundus. *Mol. Pharmacol.* 1992; **42**: 549-557.
- Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev* 1980; **32**: 337-362.
- Leff P, Martin GR, Morse JM. Differential classification of vascular smooth muscle and endothelial cell 5-HT receptors by use of tryptamine analogues. *Br. J. Pharmacol.* 1987; **91**: 321-331.
- Lefkowitz RJ, Kobilka BK, Caron MG. The new biology of drug receptors. *Biochem. Pharmacol.* 1989; **38**: 2941-2948.
- Lefkowitz R.J. & Hoffman B.B.T.P. (1996). Neurotransmission. In *In: Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.* eds. J.G. Hardman, L.E.Limbird, P.B.

## Referencias

- Molinoff, R.W. Rudden, A. Goodman-Gilman 105-139. México: McGraw-Hill Interamericana
- Lemberger HF, Mason N, Cohen ML. 5HT<sub>2</sub> receptors in the rat portal vein: desensitization following cumulative serotonin addition. *Life Sci.* 1984; **35**: 71-77.
- Leonhardt S, Herrick-Davis K, Titeler M. Detection of a novel serotonin receptor subtype (5-HT<sub>1E</sub>) in human brain: interaction with a GTP-binding protein. *J. Neurochem.* 1989; **53**: 465-471.
- Leung E, Walsh LK, Pulido-Rios MT, Eglen RM. Characterization of putative 5-HT<sub>7</sub> receptors mediating direct relaxation in Cynomolgus monkey isolated jugular vein. *Br. J. Pharmacol.* 1996; **117**: 926-930.
- Levine R.J. (1974). Serotonin and the carcinoid syndrome: Histamine and mastocytosis. In *Duncan's Diseases of Metabolism: Endocrinology.* eds. P.K. Bondy, L.E. Rosenberg. 1651-1684. Philadelphia: W.B. Saunders Co.
- Lexchin JL, Cude-Simpson KD, Stancer HC. Brain and blood indole metabolites after peripheral administration of <sup>14</sup>C-5-HT. *Neurochem. Res.* 1977; **2**: 39-50.
- Leysen JE, Awouters F, Kennis L, Laduron PM, Vandenberg J, Janssen PA. Receptor binding profile of R 41 468, a novel antagonist at 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Life Sci.* 1981; **28**: 1015-1022.
- Leysen JE, Gommeren W, Van GP, Wynants J, Janssen PF, Laduron PM. Receptor-binding properties in vitro and in vivo of ritanserin: A very potent and long acting serotonin-5<sub>2</sub> antagonist. *Mol. Pharmacol.* 1985; **27**: 600-611.
- Lincoln TM, Cornwell TL. Towards an understanding of the mechanism of action of cyclic AMP and cyclic GMP in smooth muscle relaxation. *Blood Vessels* 1991; **28**: 129-137.
- Llinás R, Sugimori M, Bower JM. Visualization of depolarization-evoked presynaptic calcium entry and voltage dependence of transmitter release in squid giant synapse. *Biol. Bull.* 1983; **165**: 487-452.
- Longmore J, Shaw D, Smith D *et al.* Differential distribution of 5-HT receptors. *Cephalalgia* 1997; **17**: 833-842.
- Lovenberg TW, Baron BM, de LL *et al.* A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT<sub>7</sub>) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms. *Neuron* 1993; **11**: 449-458.
- Lowther S, De PF, Crompton MR, Horton RW. The distribution of 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>1E</sub> binding sites in human brain. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; **222**: 137-142.

## Referencias

- Lundberg JM, Hamberger B, Schultzberg M *et al.* Enkephalin- and somatostatin-like immunoreactivities in human adrenal medulla and pheochromocytoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1979; **76**: 4079-4083.
- Macleod AM, Street LJ, Reeve AJ *et al.* Selective, orally active 5-HT<sub>1D</sub> receptor agonists as potential antimigraine agents. *J. Med. Chem.* 1997; **40** : 3501-3503.
- Macor JE, Burkhart CA, Heym JH *et al.* 3-(1,2,5,6-Tetrahydropyrid-4-yl)pyrrolo[3,2-b]pyrid-5-one: a potent and selective serotonin (5-HT<sub>1B</sub>) agonist and rotationally restricted phenolic analogue of 5-methoxy-3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)indole. *J. Med. Chem.* 1990; **33**:2087-2093.
- Martin GR, Leff P, Cambridge D, Barrett VJ. Comparative analysis of two types of 5-hydroxytryptamine receptor mediating vasorelaxation: differential classification using tryptamines. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1987; **336**: 365-373.
- Martin GR. Vascular receptors for 5-hydroxytryptamine: distribution, function and classification. *Pharmacol. Ther.* 1994; **62**: 283-324.
- Martin GR, Wilson RJ. Operational characteristics of a 5-HT receptor mediating direct vascular relaxation: identity with the 5-HT<sub>7</sub> receptor? *Br. J. Pharmacol.* 1995; **114**: 383P.
- Marty M, Pouillart P, Scholl S *et al.* Comparison of the 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med* 1990; **322**: 816-21
- McAllister G, Charlesworth A, Snodin C *et al.* . Molecular cloning of a serotonin receptor from human brain (5-HT<sub>1E</sub>): a fifth 5HT<sub>1</sub>-like subtype. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992; **89**: 5517-5521.
- McGrath MA. 5-hydroxytryptamine and neurotransmitter release in canine blood vessels, inhibition by low and augmentation by high concentrations. *Circ. Res.* 1977; **41**: 428-435.
- Mcqueen D.S. (1990). Cardiovascular reflex and 5-hydroxytryptamine. In *5-hydroxytryptamine:prospective therapeutic applications*. eds. Saxena P.R., Wallis D.I., Wouters W., Bevan P. 233-245. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers
- MEYER OB. Eigenschaften der Gefäßmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. *Z.Biol.* 1906; **48**: 352.
- Middlemiss DN, Bremer ME, Smith SM. A pharmacological analysis of the 5-HT receptor mediating inhibition of 5-HT release in the guinea-pig frontal cortex. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; **157**: 101-107.



## Referencias

- MIR A.K. & FOZARD J.R. (1990). 5-hydroxytryptamine in central cardiovascular regulation. In *Cardiovascular pharmacology of 5-hydroxytryptamine: prospective therapeutic applications*. eds. Saxena P.R., Wallis D.I., Wouters W., Bevan P. 101-116. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers
- Molderings GJ, Fink K, Schlicker E, Gothert M. Inhibition of noradrenaline release via presynaptic 5-HT<sub>1B</sub> receptors of the rat vena cava. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1987; **336**: 245-250.
- Molderings GJ, Gothert M, Fink K, Roth E, Schlicker E. Inhibition of noradrenaline release in the pig coronary artery via a novel serotonin receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; **164**: 213-222.
- Molderings GJ, Werner K, Likungu J, Gothert M. Inhibition of noradrenaline release from the sympathetic nerves of the human saphenous vein via presynaptic 5-HT receptors similar to the 5-HT 1D subtype. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1990; **342**: 371-377.
- Molderings GJ, Frolich D, Likungu J, Gothert M. Inhibition of noradrenaline release via presynaptic 5-HT<sub>1D</sub> alpha receptors in human atrium. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996; **353**: 272-280.
- Morecroft I, MacLean MR. 5-hydroxytryptamine receptors mediating vasoconstriction and vasodilation in perinatal and adult rabbit small pulmonary arteries. *Br. J. Pharmacol.* 1998; **125**: 69-78.
- Muller-Schweinitzer E, Engel G. Evidence for mediation by 5-HT<sub>2</sub> receptors of 5-hydroxytryptamine-induced contraction of canine basilar artery. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1983; **324**: 287-292.
- Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; **349**: 1269-1276.
- Nelson DL. 5-HT<sub>5</sub> receptors. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2004; **3**: 53-58.
- Nilsson T, Longmore J, Shaw D *et al.* Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; **372**: 49-56.
- O'connor JM. Ueber Adrenalinbestimmung in blut. *Munchen Med. Wochenschr.* 1911; **58**: 1439-1442.
- Page IH, McCubbin JW. Modification of vascular response to serotonin by drugs. *Am. J. Physiol* 1953; **174**: 436-444.

## Referencias

- Paintal AS. Effects of drugs on chemoreceptors, pulmonary and cardiovascular receptors. *Pharmacol. Ther.* 1977; **3**: 41-63.
- Palacios J.M., Waeber C., Mengod G. & Pompeiano M. (1991). Molecular neuroanatomy of the receptors. In *Serotonin: Molecular biology, receptors and functional effects*. eds. Fozard J.R., Saxena P.R. 5-20. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag
- Parsons AA, Whalley ET, Feniuk W, Connor HE, Humphrey PP. 5-HT<sub>1</sub>-like receptors mediate 5-hydroxytryptamine-induced contraction of human isolated basilar artery. *Br. J. Pharmacol.* 1989; **96**: 434-440.
- Pauwels PJ. Pharmacological properties of a putative 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor antagonist GR127935. *CNS Drug Rev.* 1996; **2**: 415-428.
- Pazos A, Hoyer D, Palacios JM. The binding of serotonergic ligands to the porcine choroid plexus: characterization of a new type of serotonin recognition site. *Eur. J. Pharmacol.* 1984; **106**: 539-546.
- Pazos A, Probst A, Palacios JM. Serotonin receptors in the human brain - IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience* 1987; **21**: 123-139.
- Perez-Garcia G, Meneses A. Oral administration of the 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists SB-357134 and SB-399885 improves memory formation in an autoshaping learning task. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005; **81**: 673-682.
- Peroutka SJ, Noguchi M, Tolner DJ, Allen GS. Serotonin-induced contraction of canine basilar artery: mediation by 5-HT<sub>1</sub> receptors. *Brain Res.* 1983; **259**: 327-330.
- Phebus LA, Johnson KW, Zgombick JM *et al.* Characterization of LY344864 as a pharmacological tool to study 5-HT<sub>1F</sub> receptors: binding affinities, brain penetration and activity in the neurogenic dural inflammation model of migraine. *Life Sci.* 1997; **61**: 2117-2126.
- Phillips CA, Mylecharane EJ, Markus JK, Shaw J. Hypotensive actions of ketanserin in dogs: involvement of a centrally mediated inhibition of sympathetic vascular tone. *Eur. J. Pharmacol.* 1985; **111**: 319-327.
- Plassat JL, Boschert U, Amlaiky N, Hen R. The mouse 5-HT<sub>5</sub> receptor reveals a remarkable heterogeneity within the 5HT<sub>1D</sub> receptor family. *EMBO J.* 1992; **11**: 4779-4786.
- Plassat JL, Amlaiky N, Hen R. Molecular cloning of a mammalian serotonin receptor that activates adenylate cyclase. *Mol. Pharmacol.* 1993; **44**: 229-236.

## Referencias

- Pregenzer JF, Alberts GL, Im WB *et al.* Differential pharmacology between the guinea-pig and the gorilla 5-HT<sub>1D</sub> receptor as probed with isochromans (5-HT<sub>1D</sub>-selective ligands). *Br. J. Pharmacol.* 1999; **127**: 468-472.
- Price GW, Burton MJ, Collin LJ *et al.* SB-216641 and BRL-15572--compounds to pharmacologically discriminate h5-HT<sub>1B</sub> and h5-HT<sub>1D</sub> receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997; **356**: 312-320.
- Ramage AG, Fozard JR. Evidence that the putative 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists, 8-OH-DPAT and ipsapirone, have a central hypotensive action that differs from that of clonidine in anaesthetised cats. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; **138**: 179-191.
- Ramage AG, Wouters W, Bevan P. Evidence that the novel antihypertensive agent, flesinoxan, causes differential sympathoinhibition and also increases vagal tone by a central action. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; **151**: 373-379.
- Rand M.J., McCulloch M.W. & Story D.F. (1975). Prejunctional modulation of noradrenergic transmission by noradrenaline, dopamine and acetylcholine. In *Central action of drugs in blood pressure regulation*. eds. Davies D.S., Reid J.L. 94-132. London: Pitman Medical
- Rand M.J., McCulloch M.W. & Story D.F. (1980). Catecholamine receptors on nerve terminals. In *Handbook of experimental pharmacology*. ed. Szekeres L. 223-226. Berlin: Springer
- Rand MJ, Majewski H, Wong-Dusting H, Story DF, Loiacono RE, Ziogas J. Modulation of neuroeffector transmission. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; **10 Suppl 12**: S33-S44.
- Rapport MM, Green AA, Page IH. Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum. *J. Biol. Chem.* 1948; **174**: 735-741.
- Rapport MM. Serum vasoconstriction (serotonin). V. The presence of creatinine in the complex: a proposed study of the vasoconstrictor principle. *J. Biol. Chem.* 1949; **180**: 961-969.
- Razzaque Z, Heald MA, Pickard JD *et al.* Vasoconstriction in human isolated middle meningeal arteries: determining the contribution of 5-HT. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; **47**: 75-82.
- Rebeck GW, Maynard KI, Hyman BT, Moskowitz MA. Selective 5-HT<sub>1D</sub> alpha serotonin receptor gene expression in trigeminal ganglia: implications for antimigraine drug development. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994; **91**: 3666-3669.
- Rees S, den D, I, Foord S *et al.* Cloning and characterisation of the human 5-HT<sub>5A</sub> serotonin receptor. *FEBS Lett.* 1994; **355**: 242-246.

## Referencias

- Reid G, Bick M. Pharmacologically active substance in serum. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1942; **20**: 33-46.
- Reid G. Observations on part played by vasoconstrictor substance of blood platelets in the mechanism of vascular spasm. *Med. J. Aust.* 1947; **2**: 139-141.
- Reid G, Rand MJ. Pharmacological actions of 5-hydroxytryptamine (serotonin, thrombocytin). *Nature* 1952; **169**: 801-802.
- Richardson BP, Engel G, Donatsch P, Stadler PA. Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature* 1985; **316**: 126-131.
- Rosenblum WI, Nelson GH. Endothelium-dependent constriction demonstrated in vivo in mouse cerebral arterioles. *Circ. Res.* 1988; **63**: 837-843.
- Ruat M, Traiffort E, Arrang JM *et al.* A novel rat serotonin (5-HT<sub>6</sub>) receptor: molecular cloning, localization and stimulation of cAMP accumulation. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 1993a; **193**: 268-276.
- Ruat M, Traiffort E, Leurs R *et al.* Molecular cloning, characterization, and localization of a high-affinity serotonin receptor (5-HT<sub>7</sub>) activating cAMP formation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993b; **90**: 8547-8551.
- Rummo G, Bordoni L. Toxicité du sérum du sang de l'homme et des animaux à l'état normal et dans les maladies par infection. *Arch. Biologie Italiene* 1889; **12**: 47-49.
- Sánchez-López A, Centurión D, Vázquez E, Arulmani U, Saxena PR, Villalón CM. Pharmacological profile of the 5-HT-induced inhibition of cardioaccelerator sympathetic outflow in pithed rats: correlation with 5-HT<sub>1</sub> and putative 5-HT<sub>5A/5B</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2003; **140**: 725-735.
- Sánchez-López A, Centurión D, Vázquez E, Arulmani U, Saxena PR, Villalón CM. Further characterization of the 5-HT<sub>1</sub> receptors mediating cardiac sympatho-inhibition in pithed rats: pharmacological correlation with the 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> subtypes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004; **369**: 220-227.
- Sanders KH, Beller KD, Bischler P, Kolassa N. Interaction of urapidil with brain serotonin-<sub>1A</sub> receptors increases the blood pressure reduction due to peripheral alpha-adrenoceptor inhibition. *J. Hypertens. Suppl.* 1988; **6**: S65-S68.
- Saxena P.R. The pathogenesis and pharmacology of migraine. *Rev. Contemp. Pharmacother* 1994.

## Referencias

- Saxena PR, van HP, Bonta IL. The effects of mianserin hydrochloride on the vascular responses evoked by 5-hydroxytryptamine and related vasoactive substances. *Eur. J. Pharmacol.* 1971; **13**: 295-305.
- Saxena PR. The effects of antimigraine drugs on the vascular responses by 5-hydroxytryptamine and related biogenic substances on the external carotid bed of dogs: possible pharmacological implications to their antimigraine action. *Headache* 1972; **12**: 44-54.
- Saxena PR. Selective vasoconstriction in carotid vascular bed by methysergide: possible relevance to its antimigraine effect. *Eur. J. Pharmacol.* 1974; **27**: 99-105.
- Saxena PR, Verdouw PD. Redistribution by 5-hydroxytryptamine of carotid arterial blood at the expense of arteriovenous anastomotic blood flow. *J. Physiol* 1982; **332**: 501-520.
- Saxena PR, Verdouw PD. Effects of methysergide and 5-hydroxytryptamine on carotid blood flow distribution in pigs: further evidence for the presence of atypical 5-HT receptors. *Br.J.Pharmacol.* 1984; **82**:817-826.
- Saxena PR, Lawang A. A comparison of cardiovascular and smooth muscle effects of 5-hydroxytryptamine and 5-carboxamidotryptamine, a selective agonist of 5-HT<sub>1</sub> receptors. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1985; **277**: 235-252.
- Saxena PR, Verdouw PD. 5-Carboxamide tryptamine, a compound with high affinity for 5-hydroxytryptamine<sub>1</sub> binding sites, dilates arterioles and constricts arteriovenous anastomoses. *Br. J. Pharmacol.* 1985b; **84**: 533-544.
- Saxena PR, Verdouw PD. Tissue blood flow and localization of arteriovenous anastomoses in pigs with microspheres of four different sizes. *P. flugers Arch.* 1985a; **403**: 128-135.
- Saxena PR. Nature of the 5-hydroxytryptamine receptors in mammalian heart. *Progr. Pharmacol.* 1986; **6**: 173-185.
- Saxena PR, Ferrari M. 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine 158. *Trends Pharmacol. Sci.* 1989; **10**: 200-204.
- Saxena PR, Villalón CM. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990a; **15 Suppl 7**: S17-S34.
- Saxena PR, Villalón CM. Brain 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonism: a novel mechanism for antihypertensive action. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990b; **11**: 95-96.

## Referencias

- Saxena PR, Villalón CM. 5-Hydroxytryptamine: a chameleon in the heart. *Trends Pharmacol. Sci.* 1991; **12**: 223-227.
- Saxena PR, De Vries P, Wang W *et al.* Effects of avitriptan, a new 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist, in experimental models predictive of antimigraine activity and coronary side-effect potential. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997; **355**: 295-302.
- Saxena PR, De VP, Villalón CM. 5-HT<sub>1</sub>-like receptors: a time to bid goodbye. *Trends Pharmacol. Sci.* 1998; **19**: 311-316.
- Schlayer A. Zur Frage drucksteigernder Substanze im Blute bei chronische Nephritis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1907; **43**: 1897-1901.
- Schlicker E, Fink K, Molderings GJ *et al.* Effects of selective h5-HT<sub>1B</sub> (SB-216641) and h5-HT<sub>1D</sub> (BRL-15572) receptor ligands on guinea-pig and human 5-HT. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997; **356**: 321-327.
- Schmidt A. Das Verhalten der Gase welche mit dem Blutdurch den reizbaren Säugethiermuskel strömen. *Arb. Physiol. Anstalt Leipzig.* 1868; **3**: 1.
- Schmuck K, Ullmer C, Kalkman HO, Probst A, Lubbert H. Activation of meningeal 5-HT<sub>2B</sub> receptors: an early step in the generation of migraine headache? *Eur. J. Neurosci.* 1996; **8**: 959-967.
- Schoeffter P, Hoyer D. How selective is GR 43175? Interactions with functional 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1989a; **340**: 135-138.
- Schoeffter P, Hoyer D. Is the sumatriptan (GR 43175)-induced endothelium-dependent relaxation of pig coronary arteries mediated by 5-HT<sub>1D</sub> receptors? *Eur. J. Pharmacol.* 1989b; **166**: 117-119.
- Schoeffter P, Hoyer D. 5-Hydroxytryptamine (5-HT)-induced endothelium-dependent relaxation of pig coronary arteries is mediated by 5-HT receptors similar to the 5-HT<sub>1D</sub> receptor subtype. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; **252**: 387-395.
- Schook CE, Radtke H, Wurst W, Thieme G. Overview of clinical trials with urapidil. *Am. J. Cardiol.* 1989; **64**: 30D-37D.
- Sgard F, Faure C, Graham D. Evidence for 5-HT<sub>1D</sub> beta but not 5-HT<sub>1D</sub> alpha receptor subtype expression in canine large coronary arteries and saphenous vein. *Cardiovasc. Res.* 1996; **31**: 793-799.

## Referencias

- Shen Y, Monsma FJ, Jr., Metcalf MA, Jose PA, Hamblin MW, Sibley DR. Molecular cloning and expression of a 5-hydroxytryptamine<sub>7</sub> serotonin receptor subtype. *J. Biol. Chem.* 1993; **268**: 18200-18204.
- Shepherd S.L., Williamson D.J., Cook D.A., Hill R.G. & Hargreaves R.J. (1997). Preclinical comparative studies on the sympatholytic effects of 5-HT receptors agonists in vivo. In *Headache treatment: trial methodology and new drugs*. eds. Olessen J., Tfelt-Hansen P. 293-298. Philadelphia: Lippincott-Raven
- Shipley RE, Tilden JH. A pithed rat preparation suitable for assaying pressor substances. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1947; **64**: 453-455.
- Sicuteri F, Testi A, Anselmi B. Biochemical investigations in headache: increases in hydroxyindolacetic acid during migraine attacks. *Int. Archs. Allergy. Appl. Immun.* 1961; **19**: 55-58.
- Skingle M, Beattie DT, Scopes DI *et al.* GR127935: a potent and selective 5-HT<sub>1D</sub> receptor antagonist. *Behav. Brain Res.* 1996; **73**: 157-161.
- Sleight AJ, Boess FG, Bos M, Levet-Trafit B, Riemer C, Bourson A. Characterization of Ro 04-6790 and Ro 63-0563: potent and selective antagonists at human and rat 5-HT<sub>6</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* 1998; **124**: 556-562.
- Spatz M, Maruki C, Abe T, Rausch WD, Abe K, Merkel N. The uptake and fate of the radiolabeled 5-hydroxytryptamine in isolated cerebral microvessels. *Brain Res.* 1981; **220**: 214-219.
- Speeter ME, Heinzelmann RV, Weisblat DI. The synthesis of blood serum vasoconstrictor principle serotonin creatinine sulphate. *J. Am. Chem. Soc.* 1951; **73**: 5514-5515.
- Starke K. Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1977; **77**: 1-24.
- Stewart HA, Harvey SC. The vasodilator and vasoconstriction properties of blood serum and plasma. *J. Exp. Med.* 1912; **16**: 103.
- Stewart HA, Zucker TF. Comparison of action of plasma and serum on certain objects used in biological test for epinephrine. *J. Exp. Med.* 1913; **17**: 152-173.
- Sukamoto T, Yamamoto T, Watanabe S, Ueki S. Cardiovascular responses to centrally administered serotonin in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1984; **100**: 173-179.
- Sumner MJ, Humphrey PP. 5-HT<sub>1D</sub> binding sites in porcine brain can be sub-divided by GR43175. *Br. J. Pharmacol.* 1989; **98**: 29-31.

## Referencias

- Sumner MJ. Characterization of the 5-HT receptor mediating endothelium-dependent relaxation in porcine vena cava. *Br. J. Pharmacol.* 1991; **102**: 938-942.
- Takaki M, Branchek T, Tamir H, Gershon MD. Specific antagonism of enteric neural serotonin receptors by dipeptides of 5-hydroxytryptophan: evidence that serotonin is a mediator of slow synaptic excitation in the myenteric plexus. *J. Neurosci.* 1985; **5**: 1769-1780.
- Terrón JA. The relaxant 5-HT receptor in the dog coronary artery smooth muscle: pharmacological resemblance to the cloned 5-HT<sub>7</sub> receptor subtype. *Br. J. Pharmacol.* 1996; **118**: 1421-1428.
- Terrón JA, Falcon-Neri A. Pharmacological evidence for the 5-HT<sub>7</sub> receptor mediating smooth muscle relaxation in canine cerebral arteries. *Br. J. Pharmacol.* 1999; **127**: 609-616.
- Thomas DR, Middlemiss DN, Taylor SG, Nelson P, Brown AM. 5-HT stimulation of adenylyl cyclase activity in guinea-pig hippocampus: evidence for involvement of 5-HT<sub>7</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* 1999; **128**: 158-164.
- Thomas DR, Atkinson PJ, Ho M *et al.* [H-3]-SB-269970 - A selective antagonist radioligand for 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2000; **130**: 409-417.
- Thomas DR, Hagan JJ. 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Curr. Drug Targets .CNS Neurol. Disord.* 2004; **3**: 81-90.
- Thoren P. Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1979; **86**: 1-94.
- Traber J, Glazer T. 5-HT<sub>1A</sub> receptor-related anxiolytics. *Trends Pharmacol. Sci.* 1987; **8**: 432-437.
- Tself-Hansen P. & Saxena P.R. (1993). Antiserotonin drugs. In *The headaches*. eds. Tself-Hansen P., Welch K.M.A. 373-382. New York: Raven press Ltd.
- Tsou AP, Kosaka A, Bach C *et al.* Cloning and expression of a 5-hydroxytryptamine<sub>7</sub> receptor positively coupled to adenylyl cyclase. *J. Neurochem.* 1994; **63**: 456-464.
- Tyce G.M. (1985). Biochemistry of serotonin. In *Serotonin and the cardiovascular system*. ed. Vanhoutte P.M. 1-13. New York: Raven Press
- Ullmer C, Schmuck K, Kalkman HO, Lubbert H. Expression of serotonin receptor mRNAs in blood vessels. *FEBS Lett.* 1995; **370**: 215-221.



## Referencias

- Valázquez O, Rosas M, Lara A, Pastelin G, Attie F, Tápia R. Hipertensión arterial en México: resultados de la encuesta nacional de salud (ENSA). *Arch. Cardiol. de México* 2000; **72**: 71-84.
- Valdivia LF, Centurión D, Arulmani U, Saxena PR, Villalón CM. 5-HT<sub>1B</sub> receptors,  $\alpha_{2A/2C}$ - and, to a lesser extent,  $\alpha_1$ -adrenoceptors mediate the external carotid vasoconstriction to ergotamine in vagosympathectomised dogs. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004; **370**: 46-53.
- van Nueten JM, Leysen JE, De CF, Vanhoutte PM. Serotonergic receptor subtypes and vascular reactivity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1984; **6 Suppl 4**: S564-S574.
- van Nueten JM, Schuurkes JAJ, De Ridder WJE, Kuyps JJMD, Janssens WJ. Comparative pharmacological profile of ritanserine and ketanserine. *Drug Dev. Res.* 1986; **8**: 187-195.
- van Zwieten PA. Conclusions on the position of urapidil. *Am. J. Cardiol.* 1989; **64**: 38D-39D.
- Vanhoutte P, Amery A, Birkenhager W *et al.* Serotonergic mechanisms in hypertension. Focus on the effects of ketanserine. *Hypertension* 1988; **11**: 111-133.
- Vanhoutte PM, Verbeuren TJ, Webb RC. Local modulation of adrenergic neuroeffector interaction in the blood vessel wall. *Physiol. Rev.* 1981; **61**: 151-247.
- Verbeuren T.J. (1992). 5-Hydroxytryptamine: distribution, synthesis, metabolism, release, uptake and passage across body membranes in cardiovascular tissues including blood-brain barrier. In *5-hydroxytryptamine mechanisms in primary headaches*. eds. Olsen J., Saxena P.R. 29-39.
- Vialli M, Erspamer V. Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini. IX intorno alla natura chimica della sostanza specifica. *Boll. Soc. Med. Chir. Pavia.* 1933; **51**: 1111-1116.
- Villalón CM, den Boer MO, Heiligers JP, Saxena PR. Mediation of 5-hydroxytryptamine-induced tachycardia in the pig by the putative 5-HT<sub>4</sub> receptor. *Br. J. Pharmacol.* 1990; **100**: 665-667.
- Villalón CM, den Boer MO, Heiligers JP, Saxena PR. Further characterization, by use of tryptamine and benzamide derivatives, of the putative 5-HT<sub>4</sub> receptor mediating tachycardia in the pig. *Br. J. Pharmacol.* 1991; **102**: 107-112.
- Villalón CM, Terrón JA, Hong E. Role of 5-HT<sub>1</sub>-like receptors in the increase in external carotid blood flow induced by 5-hydroxytryptamine in the dog. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; **240**: 9-20.

## Referencias

- Villalón CM, Terrón JA. The 5-HT<sub>1</sub>-like receptor mediating the increase in canine external carotid blood flow: close resemblance to the 5-HT<sub>1D</sub> subtype. *Br. J. Pharmacol.* 1994; **113**: 13-20.
- Villalón CM, Contreras J, Ramírez-San Juan E *et al.* 5-hydroxytryptamine inhibits pressor responses to preganglionic sympathetic nerve stimulation in pithed rats. *Life Sci.* 1995a; **57**: 803-812.
- Villalón CM, Contreras J, Ramírez-San Juan E, Castillo C, Perusquía M, Terrón JA. Characterization of prejunctional 5-HT receptors mediating inhibition of sympathetic vasopressor responses in the pithed rat. *Br. J. Pharmacol.* 1995b; **116**: 3330-3336.
- Villalón CM, Sánchez-López A, Centurión D. Operational characteristics of the 5-HT<sub>1</sub>-like receptors mediating external carotid vasoconstriction in vagosympathectomized dogs. Close resemblance to the 5-HT<sub>1D</sub> receptor subtype. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996; **354**: 550-556.
- Villalón CM, De Vries P, Saxena PR. Serotonin receptors as cardiovascular targets. *Drug Discovery Today* 1997b; **2**: 294-300.
- Villalón CM, Heiligers JP, Centurión D, De Vries P, Saxena PR. Characterization of putative 5-HT<sub>7</sub> receptors mediating tachycardia in the cat. *Br. J. Pharmacol.* 1997a; **121**: 1187-1195.
- Villalón CM, Centurión D, Rabelo G, De Vries P, Saxena PR, Sánchez-López A. The 5-HT<sub>1</sub>-like receptors mediating inhibition of sympathetic vasopressor outflow in the pithed rat: operational correlation with the 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> subtypes. *Br. J. Pharmacol.* 1998; **124**: 1001-1011.
- Villalón CM, Centurión D, del Mar FM, Morán A, Sánchez-López A. 5-Hydroxytryptamine inhibits the tachycardia induced by selective preganglionic sympathetic stimulation in pithed rats. *Life Sci.* 1999; **64**: 1839-1847.
- Villalón CM, Centurión D, Bravo G, De Vries P, Saxena PR, Ortiz MI. Further pharmacological analysis of the orphan 5-HT receptors mediating feline vasodepressor responses: close resemblance to the 5-HT<sub>7</sub> receptor. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2000; **361**: 665-671.
- Villalón CM, Sánchez-López A, Centurión D, Saxena PR. Unravelling the pharmacological profile of the canine external carotid vasodilator '5-HT<sub>1</sub>-like' receptors: coexistence of sympatho-inhibitory 5-HT<sub>1B</sub> and postjunctional 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2001; **363**: 73-80.

## Referencias

- Villalón CM, Centurión D, Willems EW, Arulmani U, Saxena PR, Valdivia LF. 5-HT<sub>1B</sub> receptors and  $\alpha_{2A/2C}$ -adrenoceptors mediate external carotid vasoconstriction to dihydroergotamine. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; **484**: 287-290.
- Wackenfors A, Jarvius M, Ingemansson R, Edvinsson L, Malmsjo M. Triptans induce vasoconstriction of human arteries and veins from the thoracic wall. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005; **45**: 476-484.
- Waeber C, Hoyer D, Palacios JM. GR 43175: a preferential 5-HT<sub>1D</sub> agent in monkey and human brains as shown by autoradiography. *Synapse* 1989; **4**: 168-170.
- Wallis D.I. & Elliott P. (1991). The electrophysiology of 5-HT. In *Receptors and Functional Effects*. eds. Fozard J.R., Saxena P.R. 203-219. Switzerland: Birkhäuser Verlag Basel
- Weinshank RL, Zgombick JM, Macchi MJ, Branchek TA, Hartig PR. Human serotonin <sub>1D</sub> receptor is encoded by a subfamily of two distinct genes: 5-HT<sub>1D</sub> alpha and 5-HT<sub>1D</sub> beta. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992; **89**: 3630-3634.
- Weiss O. Ueber die Wirkungen von Bltuserum-Injectionen ins Blut. *Arch. Gesamte Physiologie Menschen Thiere.* 1896; **65**: 215-230.
- Willems EW, Valdivia LF, Saxena PR, Villalón CM. The role of several alpha(1)- and alpha(2)-adrenoceptor subtypes mediating vasoconstriction in the canine external carotid circulation. *Br. J. Pharmacol.* 2001a; **132**: 1292-1298.
- Willems EW, Valdivia LF, Ramírez-San Juan E, Saxena PR, Villalón CM. Pharmacological identification of the major subtypes of adrenoceptors involved in the canine external carotid vasoconstrictor effects of adrenaline and noradrenaline. *Life Sci.* 2001b; **69**: 143-153.
- Wolf W.A., Kuhn D.M. & Lovenberg W. (1985). Serotonin and central regulation of arterial blood pressure. In *Serotonin and the cardiovascular system*. ed. Vanhoutte P.M. 63-73. New York: Raven Press
- Wood LD, Johnson LD, Strosberg AM. Evidence for the putative 5-HT<sub>4</sub> receptor in the monkey. *Pharmacologist* 1991; **33**: 218.
- Yakel JL, Jackson MB. 5-HT<sub>3</sub> receptors mediate rapid responses in cultured hippocampus and a clonal cell line. *Neuron* 1988; **1**: 615-621.
- Yusof AP, Coote JH. Excitatory and inhibitory actions of intrathecally administered 5-hydroxytryptamine on sympathetic nerve activity in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1988; **22**: 229-236.

## Referencias

- Zgombick JM, Schechter LE, Kucharewicz SA, Weinshank RL, Branchek TA. Ketanserin and ritanserin discriminate between recombinant human 5-HT<sub>1D</sub> alpha and 5-HT<sub>1D</sub> beta receptor subtypes. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; **291**: 9-15.
- Zgombick JM, Bard JA, Kucharewicz SA, Urquhart DA, Weinshank RL, Branchek TA. Molecular cloning and pharmacological characterization of guinea pig 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptors. *Neuropharmacology* 1997; **36**: 513-524.

## **CAPÍTULO 10**

### **CURRICULUM VITAE**

## **CURRICULUM VITAE**

### **10.1 Acerca de la autora**

Araceli Sánchez López nació el 30 de mayo de 1970 en la Cd. de México D.F. Al terminar la educación básica (1982) y media superior (1988), ingresó a la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del I.P.N. donde cursó la carrera de Químico Farmacéutico Industrial (1988-1993). De 1991-1992 realizó su servicio social en la misma escuela, en el laboratorio de Química Analítica Cuantitativa; en 1992 comenzó el trabajo experimental de la tesis de licenciatura en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N. (Cinvestav-Zacatenco) en el Departamento de Química bajo la dirección del Dr. José G. Trujillo Ferrara y en la ENCB en el Departamento de Fisiología bajo la dirección del Dr. Eduardo Ramírez San Juan. El 1994 (17 de junio) obtuvo la titulación con la tesis titulada "Síntesis y Evaluación Farmacológica de la N(3-acetoxifenil) succinimida". En octubre del mismo año ingresó como Auxiliar de Investigación al Laboratorio No. 5 del Dr. Carlos Miguel Villalón Herrera en el Departamento de Farmacobiología (antes Departamento de Farmacología y Toxicología, Sección de Terapéutica Experimental) del Cinvestav-Coapa.

En 1996 ingresó al programa de maestría que se imparte en el departamento del mismo nombre y en 1997 (17 de diciembre) bajo la dirección del Dr. Carlos M. Villalón obtuvo el grado de Maestro en Ciencias con especialidad en Farmacología con la tesis titulada " Características operacionales de los receptores presinápticos 5-HT<sub>1</sub> que inhiben el tono simpático vasopresor en la rata descerebrada y desmedulada". Continuando con esta línea de investigación, en enero de 2003 ingresó al programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM. En noviembre de 2004 presentó su examen de candidatura aprobándolo de forma satisfactoria. Durante la realización del doctorado fue distinguida en dos ocasiones por el "Serotonin Club" al otorgarle los premios: "Travel Awards 2004" para asistir

al Serotonin Satellite Meeting, en Porto, Portugal y "Travel Awards 2006" para asistir Serotonin Satellite Meeting, en Sapporo, Japón.

## 10.2 Artículos originales de investigación

### 10.2.1 *Publicaciones en revistas de alto prestigio internacional con arbitraje estricto.*

- 10.2.1.1 Terrón, J.A., Castillo, C., **Sánchez, A.**, Ramírez-San Juan, E. & Villalón, C.M. Influence of 5-HT on the pressor responses induced by norepinephrine and electrical sympathetic stimulation in the pithed rat. *Arch. Med. Res.*, **27**, 291-297, 1996.
- 10.2.1.2 Villalón, C.M., **Sánchez-López, A.** and Centurión, D. Operational characteristics of the 5-HT<sub>1</sub>-like receptors mediating external carotid vasoconstriction in vagosympathectomized dogs: close resemblance to the 5-HT<sub>1D</sub> receptor subtype. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **354**, 550-556, 1996.
- 10.2.1.3 Villalón, C.M., Centurión, D., Luján-Estrada, M., Terrón, J.A. and **Sánchez-López, A.** Mediation of 5-HT-induced external carotid vasodilatation in GR 127935-pretreated vagosympathectomized dogs by the putative 5-HT<sub>7</sub> receptor. *Br. J. Pharmacol.*, **120**, 1319-1327, 1997.
- 10.2.1.4 Villalón, C.M., Centurión, D., Rabelo, G., De Vries, P., Saxena, P.R. and **Sánchez-López, A.** The 5-HT<sub>1</sub>-like receptors mediating inhibition of sympathetic vasopressor outflow in the pithed rat: operational correlation with the 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> subtypes. *Br. J. Pharmacol.*, **124**, 1001-1011, 1998.
- 10.2.1.5 De Vries, P., **Sánchez-López, A.**, Centurión, D., Heiligers, J.P.C., Saxena, P.R. and Villalón, C.M. The canine external carotid vasoconstrictor 5-HT<sub>1</sub> receptor: blockade by 5-HT<sub>1B</sub> (SB224289), but not by 5-HT<sub>1D</sub> (BRL15572) receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.*, **362**, 69-72, 1998.
- 10.2.1.6 Villalón C.M., Centurión, D., Rabelo G. And **Sánchez-López, A.** Pharmacological profile of the prejunctional 5-HT<sub>1</sub> receptors mediating inhibition of the sympathetic vasopressor outflow in the pithed rat. *Proc. N.Y. Acad. Sci.*, 1998 .

- 10.2.1.7 Villalón, C.M., Centurión, D., Fernández, M.M. Morán, A. and **Sánchez-López, A.** 5-hydroxytryptamine inhibits the tachycardiac responses to selective preganglionic sympathetic stimulation in pithed rats. *Life Sci.*, **64**, 1839-1847, 1999.
- 10.2.1.8 Villalón, C.M., De Vries, P., Rabelo, G., Centurión, D., **Sánchez-López, A.** and Saxena, P. R. Canine external carotid vasoconstriction to methysergide, ergotamine and dihydroergotamine: role of 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors and  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, **126**, 585-594, 1999.
- 10.2.1.9 Villalón, C.M., Centurión, D., **Sánchez-López, A.**, De Vries, P. and Saxena, P.R. 5-HT receptors mediating external carotid vasoconstriction in vagosympathectomized dogs. *Acta Pharmacol. Sin.* **20**, 1057-1067, 1999.
- 10.2.1.10 Centurión, D., **Sánchez-López, A.**, Ortiz, M.I., De Vries, P., Saxena, P.R. and Villalón, C.M. Mediation of 5-HT-induced internal carotid vasodilatation in vagosympathectomized dogs pretreated with ritanserin and GR 127935 by 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **362**, 169-176, 2000.
- 10.2.1.11 Villalón, C.M., **Sánchez-López, A.**, Centurión, D. and Saxena, P.R. Unravelling the pharmacological profile of the canine external carotid vasculature "5-HT<sub>1</sub>-like" receptors: coexistence of sympathoinhibitory 5-HT<sub>1B</sub> receptors and postjunctional 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **363**, 73-80, 2001.
- 10.2.1.12 Centurión, D., Ortiz, M.I., **Sánchez-López, A.**, De Vries, P., Saxena, P.R. and Villalón, C.M. Evidence for 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors mediating constriction of the canine internal carotid circulation. *Br. J. Pharmacol.*, **132**, 983-990, 2001.
- 10.2.1.13 Centurión, D., **Sánchez-López, A.**, De Vries, P., Saxena, P.R. and Villalón, C.M. The GR127935-sensitive 5-HT<sub>1</sub> receptors mediating canine internal carotid vasoconstriction: resemblance to the 5-HT<sub>1B</sub>, but not to the 5-HT<sub>1D</sub> or 5-HT<sub>1F</sub> receptor subtype. *Br. J. Pharmacol.*, **132**, 991-998, 2001.
- 10.2.1.14 Villalón, C.M., Ramírez-San Juan, E., **Sánchez-López, A.**, Bravo, G., Willems, E.W., Saxena, P.R. & Centurión, D. Pharmacological profile of the vascular responses to dopamine in the canine external carotid bed. *Pharmacol. & Toxicology*, **92**, 165-172, 2003.



- 10.2.1.15 **Sánchez-López, A.**, Centurión, D., Vázquez, E., Arulmani, U., Saxena, P.R. & Villalón, C.M. Pharmacological profile of the 5-HT-induced inhibition of cardioaccelerator sympathetic outflow in pithed rats: correlation with 5-HT<sub>1</sub> and putative 5-HT<sub>5A/5B</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.*, **140**, 725-735, 2003. ♣
- 10.2.1.16 **Sánchez-López, A.**, Centurión, D., Vázquez, E., Arulmani, U., Saxena, P.R. & Villalón, C.M. Further characterization of the 5-HT<sub>1</sub> receptors mediating cardiac sympatho-inhibition in pithed rats: pharmacological correlation with the 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> subtypes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **369**, 220-227, 2004. ♣
- 10.2.1.17 Arulmani, U., Heiligers, J.P.C., Garrelds, I.M., **Sánchez-López, A.**, Willems, E.W., Villalón, C.M. & Saxena, P.R. Effects of sumatriptan on capsaicin-induced carotid haemodynamic changes and CGRP release in anaesthetised pigs. *Cephalalgia*, **24**, 717 – 727, 2004.
- 10.2.1.18 Centurión, D., Glusa, E., **Sánchez-López, A.**, Valdivia, L.F., Saxena, P.R. & **Villalón, C.M.** 5-HT<sub>7</sub>, but not 5-HT<sub>2B</sub>, receptors mediate hypotension in vagosympathectomized rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **502**, 239-242, 2004.
- 10.2.1.19 Centurión, D., Mehrotra, S., **Sánchez-López, A.**, Gupta, S., MaassenVanDenBrink, A. & Villalón, C.M. Potencial vascular  $\alpha_1$ -adrenoceptor blocking properties of an array of 5-HT receptor ligands in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, **502**, 234-242, 2006.
- 10.2.1.20 Jiménez-Mena, L.R., Gupta, S., Muñoz-Islas, E., Lozano-Cuenca, J., **Sánchez-López, A.**, Centurión, D., Mehrotra, S., MaassenVanDenBrink, A. & Villalón, C.M. Clonidine inhibits the canine external carotid vasodilatation to capsaicin by  $\alpha_{12A/2C}$ -adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.*, **543**, 68-76, 2006.
- 10.2.1.21 Muñoz-Islas, E., Gupta, S., Jiménez-Mena, L.R., Lozano-Cuenca, J., **Sánchez-López, A.**, Centurión, D., Mehrotra, S., MaassenVanDenBrink, A. & Villalón, C.M. Donitriptan, but not sumatriptan, inhibits capsaicin-induced canine external carotid vasodilatation via 5-HT<sub>1B</sub> rather than 5-HT<sub>1D</sub>. *Br. J. Pharmacol.*, **149**, 82-91, 2006
- 10.2.1.22 Cobos-Puc, L.E., Villalón, C.M., **Sánchez-López, A.**, Lozano-Cuenca, J., Pertz, H.H., Görnemann, T. & Centurión, D. Pharmacological evidence that  $\alpha_{2A}$ - and  $\alpha_{2C}$ -adrenoceptors mediate the inhibition of cardioaccelerator sympathetic outflow in pithed rats. *Eur. J. Pharmacol.* **In press.**

♣ **Publicaciones originadas de la presente tesis doctoral.**

**10.3 Resúmenes de participación en congresos nacionales e internacionales.**

- 10.3.1 **Sánchez L. Araceli**, Trujillo F. J. Guadalupe, Ramírez San Juan E., Salgado L. Ma. Liliana, Chuc M. Eliezer, Morales Rios Sonia, Joseph-Nathan Pedro. Efecto del acetato m-succinimilfenilo (AMSF) sobre la actividad contráctil del íleo aislado de cobayo. XXVI Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Ixtapa Zihuatanejo, Gro. México del 7 al 11 de noviembre de 1993 (**presentación oral**).
- 10.3.2 Salgado L. Ma. Liliana, Ramírez San Juan E., Trujillo F. J. Guadalupe, **Sánchez L. Araceli**, Chuc M. Eliezer, Morales R. Sonia, Joseph-Nathan Pedro. Evaluación Farmacológica del ácido 3,5 dimaleimilbenzoico (ADMB). XXVI Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Ixtapa Zihuatanejo, Gro. México del 7 al 11 de noviembre de 1993.
- 10.3.3 Villalón, C.M., **Sánchez-López, A.** and Centurión, D. 5-HT receptors mediating the increases in external carotid blood flow in vagosympathectomized dogs pretreated with GR127935. Winter Meeting of the British Pharmacological Society. Brighton, England, December 13-16, 1995.
- 10.3.4 **Sánchez-López, A.**, Centurión, D., Rabelo G. Y Villalón, C.M. Características operacionales del receptor presináptico 5-HT<sub>1</sub> que inhibe el tono simpático vasopresor en la rata descerebrada y desmedulada. XX Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Farmacología. Oaxaca, Oax. México. Junio 24-28, 1997.
- 10.3.5 Centurión, D., **Sánchez-López, A.**, Rabelo G., Luján-Estrada, M. y Villalón, C.M. Perfil farmacológico de los receptores involucrados en los efectos vasculares inducidos por la serotonina en el lecho arterial carotídeo externo del perro. XX Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Farmacología. Oaxaca, Oax. México. Junio 24-28, 1997.
- 10.3.6 Rabelo G., **Sánchez-López, A.**, Centurión, D. Y Villalón, C.M. Identificación farmacológica de los mecanismos de acción del efecto vasoconstrictor de la ergotamina, dihidroergotamina y metisergida en un modelo de migraña en el perro. XX Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Farmacología. Oaxaca, Oax. México. Junio 24-28, 1997.

## *Curriculum vitae*

- 10.3.7 Villalón, C.M., Centurión, D., Rabelo, G. And **Sánchez-López, A.** Pharmacological profile of the prejunctional 5-HT<sub>1</sub> receptors mediating inhibition of sympathetic vasopressor outflow in the pithed rat. Symposium on Serotonin Receptors: Molecular Biology, Signal Transduction and Therapeutics. San Francisco, California, U.S.A., October 8-10, 1997.
- 10.3.8 Villalón, C.M., Rabelo, G., **Sánchez-López, A.**, Centurión, D., De Vries, P. & Saxena, P.R. Operational characteristics of the receptors involved in the vasoconstrictor responses to dihydroergotamine and ergotamine in an experimental model for migraine in the dog. Second Annual Conference on Migraine, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A., April 6-7, 1998.
- 10.3.9 Villalón, C.M., Rabelo, G., **Sánchez-López, A.**, Centurión D., De Vries. P. and Saxena, P.R. Pharmacological Profile of the receptors involved in the external carotid vasoconstrictor response to ergotamine, dihydroergotamine and methysergide in the dog. XIII International Congress of Pharmacology. München, Germany. July 26-31, 1998.
- 10.3.10 De Vries P., Saxena, P.R., Centurión, D., Rabelo, G., **Sánchez-López, A.** and Villalón, C.M. Pharmacological profile of the prejunctional 5-HT<sub>1</sub> receptors mediating inhibition of sympathetic vasopressor outflow in the pithed rat. XIIIth International Congress of Pharmacology. München, Germany. July 26-31, 1998.
- 10.3.11 Centurión, D., **Sánchez-López, A.** y Villalón, C.M. El receptor 5-HT<sub>1</sub> que media vasoconstricción carotídea externa del perro: bloqueo por el antagonista SN224289 (5-HT<sub>1B</sub>) pero no por el BRL15572 (5-HT<sub>1D</sub>). XXII Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Farmacología A.C. Zacatecas, Zac., México. Febrero 28 a marzo 4, 1999.
- 10.3.12 **Sánchez-López, A.**, Centurión, D. y Villalón, C.M. Inhibición por la serotonina de las respuestas taquicárdicas inducidas por estimulación preganglionar simpática en la rata. XXII Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Farmacología A.C. Zacatecas, Zac., México. Febrero 28 a marzo 4, 1999.
- 10.3.13 Villalón, C.M., Ortiz-Ramirez, M., **Sánchez-López, A.** y Centurión, D. Pharmacological profile of the receptors involved in the internal carotid vasoconstriction induced by serotonin in the dog. 3<sup>rd</sup> Annual Conference on Migraine. Philadelphia, USA. May 20-21, 1999.

- 10.3.14 Centurión, D., **Sánchez-López, A.**, Ortiz, M., De Vries, P., Saxena, P.R. y Villalón, C.M. Role of 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors in the decreases in internal carotid blood flow induced by 5-HT in the dog. Autumn Meeting of the British Pharmacological Society. Leeds, England, 8-10 September, 1999.
- 10.3.15 **Sánchez-López A.** Centurión, D. y Villalón, C.M. Perfil farmacológico de los receptores "5-HT<sub>1-like</sub>" que median vasodilatación en el lecho arterial carotídeo externo canino. XLIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas y XX Congreso Latinoamericano de Ciencias Fisiológicas. Cancún, Quintana Roo. 3-7 de Septiembre de 2000.
- 10.3.16 Carlos M. Villalón, **Araceli Sánchez**, Promod Saxena & Erika Vázquez. The 5-HT receptors mediating inhibition of sympathetic cardioaccelerator outflow in pithed rats. Serotonin: From the Molecule to the Clinic. New Orleans, USA. November 2-3, 2000.
- 10.3.17 Villalón, C.M., Centurión, D. & **Sánchez-López, A.** Perfil farmacológico de los receptores presinápticos 5-HT<sub>1</sub> que inhiben el tono simpático vasopresor en la rata. 1<sup>er</sup> Congreso CONACyT. Veracruz, Ver. México. Septiembre 18-19, 2000.
- 10.3.18 Villalón, C.M., Centurión, D., **Sánchez-López, A.**, De Vries, P. & Saxena, P.R. The role of 5-HT<sub>1B</sub>, but not 5-HT<sub>1D</sub> or 5-HT<sub>1F</sub>, receptors mediating canine internal carotid vasoconstriction. Pharmacology Vancouver 2001. Vancouver, Canada, Marzo 25-29, 2001.
- 10.3.19 Arulmani, U., Heiligers, J.P.C., Garrelds, I.M., **Sánchez-López, A.**, Willems, E.W., Villalón, C.M. & Saxena, P.R. Effects of sumatriptan on capsaicin-induced carotid haemodynamic changes and CGRP release in anaesthetised pigs. 7<sup>th</sup> European Headache Federation Congress. Rotterdam, The Netherlands, June 16-19, 2004.
- 10.3.20 **Sánchez-López, A.**, Centurión, D., Vázquez, E., Arulmani, U., Saxena, P.R. & Villalón, C.M. Characterization of the 5-HT<sub>1</sub> receptors mediating cardiac sympatho-inhibition in pithed rats: pharmacological correlation with the 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> subtypes. Serotonin EPHAR Satellite Meeting: Serotonin in the CNS and Periphery: Basic Concepts and Clinical Implications. Porto, Portugal, July 17-19, 2004.
- 10.3.21 Centurión, D., **Sánchez-López, A.**, Valdivia, L.F., Bernsdorf, M., Glusa, E., & Villalón, C.M. Further characterization of the 5-HT-induced vasodepressor responses in vagosympathectomized rats: involvement of

5-HT<sub>7</sub>, but not 5-HT<sub>2B</sub>, receptors. Serotonin EPHAR Satellite Meeting: Serotonin in the CNS and Periphery: Basic Concepts and Clinical Implications. Porto, Portugal, July 17-19, 2004.

- 10.3.22 **Sánchez-López A.** Presentación del simposium: Análisis farmacológico de los receptores serotoninérgicos que median la inhibición del tono simpático cardioacelerador en la rata macho descerebrada y desmedulada. XXVIII Congreso Nacional de Farmacología, Universidad de la Américas, Puebla, Pue. Del 13 al 17 de marzo de 2005.
- 10.3.23 Centurión Pacheco D., **Sánchez-López A.**, Villalón Herrera C. Los receptores imidazolínicos como posibles blancos terapéuticos en el tratamiento de la hipertensión arterial. XLVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Guadalajara, Jal. Del 4 al 8 de septiembre de 2005.
- 10.3.24 Villalón Herrera C., **Sánchez-López A.**, Centurión Pacheco D. El sistema trigémino-vascular como blanco de acción antimigrañosa. XLVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Guadalajara, Jal. Del 4 al 8 de septiembre de 2005.
- 10.3.25 **Sánchez-López A.**, Centurión Pacheco D., Villalón Herrera C., Interacción de algunos antagonistas serotoninérgicos con los receptores vasculares alfa1-adrenérgico en la rata descerebrada y desmedulada. XLVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Guadalajara, Jal. Del 4 al 8 de septiembre de 2005.
- 10.3.26 Cobos Puc LE., **Sánchez-López A.**, Villalón Herrera C., Centurión Pacheco D. Caracterización farmacológica preliminar de los mecanismos involucrados en el efecto inhibitorio de la ergotamina sobre el tono simpático cardioacelerador en la tara. XLVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Guadalajara, Jal. Del 4 al 8 de septiembre de 2005.
- 10.3.27 Muñoz-Islas E., Jiménez-Mena L.R., Lozano-Cuenca J., **Sánchez-López A.**, Rocha L.L. Centurión D., Villalón Herrera C. Donitriptan, but not sumatriptan, PNU-142633, or PNU-109291 inhibits the vasodilator responses to capsaicin in canine external carotid circulation. Neuroscience SFN 35<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, DC, USA. del 12 al 16 de noviembre de 2005.
- 10.3.28 Jiménez-Mena L.R., Muñoz-Islas E., Lozano-Cuenca J., **Sánchez-López A.**, Centurión D., Villalón Herrera C. Ergotamine, dihydroergotamine, and clonidine inhibit the vasodilator responses to capsaicin in canine

external carotid circulation. Neuroscience SFN 35<sup>th</sup> Annual Meeting, Washington, DC, USA. del 12 al 16 de noviembre de 2005.

- 10.3.29 Monroy-Ordoñez, E.B., Cobos-Puc, L.E., Albarrán-Juárez, J.A., **Sánchez-López, A.**, Lozano-Cuenca, J., Villalón, C.M. & Centurión, D. Evidence that clonidine-like drugs peripherally inhibit the vasopressor sympathetic outflow in pithed rats. XXIX Congreso Nacional de Farmacología en conjunto con la 49th Meeting of the Western Pharmacology Society. Puerto Vallarta, Jal., Enero 29-Febrero 2, 2006.
- 10.3.30 Jiménez-Mena, L.R., Muñoz-Islas, E., Lozano-Cuenca, J. **Sánchez-López, A.**, Centurión, D. & Villalón, C.M. Clonidine inhibits the carotid vasodilator responses to capsaicin via the stimulation of alpha<sub>2a/2c</sub>-adrenoceptors in a canine model of migraine. Meeting of the Western Pharmacology Society. Puerto Vallarta, Jal., Enero 29-Febrero 2, 2006.
- 10.3.31 Lozano-Cuenca, J., Albarrán-Juárez, J.A., Monroy-Ordoñez, E.B., Cobos-Puc, L.E., **Sánchez-López, A.**, Centurión, D. & Villalón, C.M. Magnesium valproate increases the vasodilator responses to capsaicin, but not to CGRP in the canine external carotid circulation. Meeting of the Western Pharmacology Society. Puerto Vallarta, Jal., Enero 29-Febrero 2, 2006.
- 10.3.32 Muñoz-Islas, E. Jiménez-Mena, Lozano-Cuenca, J., **Sánchez-López, A.**, Centurión, D. & Villalón, C.M. The carotid vasodilator responses to capsaicin are inhibited by donitriptan, but not by sumatriptan, via stimulation of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in a canine model of migraine. Meeting of the Western Pharmacology Society. Puerto Vallarta, Jal., Enero 29-Febrero 2, 2006.
- 10.3.33 Albarrán-Juárez, J.A., Lozano-Cuenca, J., Monroy-Ordoñez, E.B., Cobos-Puc, L.E., **Sánchez-López, A.**, Centurión, D. & Villalón, C.M. Modulation of the nonadrenergic noncholinergic vasodepressor responses by alpha<sub>2</sub>-adrenoceptors in pithed rats. Meeting of the Western Pharmacology Society. Puerto Vallarta, Jal., Enero 29-Febrero 2, 2006.
- 10.3.34 Centurión, D., Cobos-Puc, L.E., **Sánchez-López, A.** & Villalón, C.M. Receptor mechanisms involved in the cardiac sympatho-inhibition induced by ergotamine. Sixth IUPHAR Satellite Meeting on serotonin, Sapporo, Hokkaido, Japan, June 27-30, 2006.
- 10.3.35 Monroy-Ordoñez, E.B., Cobos-Puc, L.E., Albarrán-Juárez, J.A., **Sánchez-López, A.**, Lozano-Cuenca, J., Villalón, C.M. & Centurión, D. Pharmacological identification of the mechanisms involved in the inhibition induced by ergotamine on the cardioaccelerator sympathetic

outflow in pithed rats. Sixth IUPHAR Satellite Meeting on serotonin, Sapporo, Hokkaido, Japan, June 27-30, 2006.

- 10.3.36 **Sánchez-López, A.**, Centurión, D., Lozano-Cuenca, J., Albarrán-Juárez, J.A., Monroy-Ordoñez, E.B. & Villalón, C.M. Potential vascular alpha1-adrenoceptor blocking properties of an array of 5-HT receptor ligands in the rat. Sixth IUPHAR Satellite Meeting on serotonin, Sapporo, Hokkaido, Japan, June 27-30, 2006.
- 10.3.37 Albarrán-Juárez, J.A., Muñoz-Islas, E., Jiménez-Mena, L.E., Lozano-Cuenca, J., **Sánchez-López, A.**, Centurión, D. & Villalón, C.M. The carotid vasodilator responses to capsaicin are inhibited by donitriptan, but not by sumatriptan, via stimulation of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in a canine model of migraine. Sixth IUPHAR Satellite Meeting on serotonin, Sapporo, Hokkaido, Japan, June 27-30, 2006.
- 10.3.38 Centurión, D., Cobos-Puc, L.E., **Sánchez-López, A.**, Monroy-Ordoñez, E.B., Albarrán-Juárez, J.A., Lozano-Cuenca, J. & Villalón, C.M. Ergotamine inhibits the cardiac sympathetic outflow by  $\alpha_{2A/2C}$ -adrenoceptors and D<sub>2</sub>-like receptors in pithed rats. The 15th IUPHAR World Congress of Pharmacology, Beijing, China, 2-7 July, 2006.
- 10.3.39 Villalón, C.M., Centurión, D. & **Sánchez-López, A.** 5-HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>5A/5B</sub> receptors mediate cardiac sympatho-inhibition in pithed rats. The 15th IUPHAR World Congress of Pharmacology, Beijing, China, 2-7 July, 2006.
- 10.3.40 Monroy-Ordoñez, E.B., Cobos-Puc, L.E., Albarrán-Juárez, J.A., **Sánchez-López, A.**, Lozano-Cuenca, J., Villalón, C.M. & Centurión, D. Evidence that clonidine-like drugs peripherally inhibit the vasopressor sympathetic outflow in pithed rats. The 15th IUPHAR World Congress of Pharmacology, Beijing, China, 2-7 July, 2006.
- 10.3.41 **Sánchez-López, A.**, Centurión, D., Lozano-Cuenca, J., Albarrán-Juárez, J.A., Monroy-Ordoñez, E.B. & Villalón, C.M. Potential vascular alpha1-adrenoceptor blocking properties of an array of 5-HT receptor ligands in the rat. The 15th IUPHAR World Congress of Pharmacology, Beijing, China, 2-7 July, 2006.
- 10.3.42 Albarrán-Juárez, J.A., Lozano-Cuenca, J., Monroy-Ordoñez, E.B., Cobos-Puc, L.E., **Sánchez-López, A.**, Centurión, D. & Villalón, C.M. Modulation of the nonadrenergic noncholinergic vasodepressor responses by alpha2-adrenoceptors in pithed rats. The 15th IUPHAR World Congress of Pharmacology, Beijing, China, 2-7 July, 2006.

## *Curriculum vitae*

- 10.3.43 Muñoz-Islas, E., Jiménez-Mena, L.R., Lozano-Cuenca, J., **Sánchez-López, A.**, Centurión-Pacheco, D., Villalón, C.M. Donitriptan inhibe las respuestas vasodilatadores inducidas por capsaicina, a través de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> en un modelo canino de migraña. XLIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Queretaro, Qro. Del 4-8 de septiembre de 2006.
- 10.3.44 Monroy-Ordoñez, E.B., Cobos-Puc, L.E., Albarrán-Juárez, J.A., **Sánchez-López, A.**, Villalón, C.M. & Centurión, D. Caracterización farmacológica de los mecanismos involucrados en la inhibición de algunas imidazolininas sobre las repuestas vasopresoras inducidas por estimulación simpática en la rata descerebrada y desmedulada. XIV Congreso Anual de la Sociedad de Hipertensión Arterial de México A.C. México, D.F., Octubre 4-6, 2006.
- 10.3.45 J. Lozano-Cuenca, **A. Sánchez-López**, J.A. Albarrán-Juárez, E.B. Monroy-Ordoñez, L.E. Cobos-Puc, E. Muñoz-Islas, L.R. Jiménez-Mena, D. Centurión-Pacheco, & C.M. Villalón-Herrera. Magnesium valproate increases the vasodilator responses to capsaicin, but not to CGRP in the external carotid circulation of anesthetized vagosympathectomized dogs. Meeting of the Western Pharmacology Society. Puerto Vallarta, Jal., Enero 29-Febrero 2, 2006. Neuroscience SFN 36<sup>th</sup> Annual Meeting, Atlanta, GA, USA. Del 21 al 25 de octubre de 2006.

**En total 19 congresos nacionales y 25 congresos internacionales**