



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**Evaluación farmacológica de los receptores 5-HT₂
(5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}) involucrados en la actividad de
contracción de la aorta de cobayo en un modelo
experimental de asma alérgica**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
BIÓLOGO**

P R E S E N T A:

EMMANUEL GILBERTO TORREJÓN GONZÁLEZ



**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. PATRICIA CAMPOS BEDOLLA**

**Ciudad Universitaria, CDMX
2018**



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.

HOJA DE DATOS DEL JURADO

1. **Datos del alumno**

Torrejón
González
Emmanuel Gilberto
5566330704
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Biología
409015650

2. **Datos del Tutor**

Dra.
Patricia
Campos
Bedolla

3. **Datos del sinodal 1**

Dra.
Patricia
Segura
Medina

4. **Datos del sinodal 2**

Dr.
José Luis
Arreola
Ramírez

5. **Datos del sinodal 3**

Dra.
Blanca Margarita
Bazán
Perkins

6. **Datos del sinodal 4**

M. en C.
Alicia
Rojas
Ascencio

7. **Datos del trabajo escrito**

Evaluación farmacológica de los receptores 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}) involucrados en la actividad de contracción de la aorta de cobayo en un modelo experimental de asma alérgica.

77 p.
2018

AGRADECIMIENTOS

En estas líneas iniciales, quisiera agradecer a todas las personas e instituciones que colaboraron con la realización del presente trabajo.

Este trabajo de investigación formó parte del proyecto “*Evaluación farmacológica de los receptores serotoninérgicos involucrados en la actividad de contracción de la aorta de cobayo en un modelo experimental de asma alérgica*” registrado en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con el número R-2013-3601-7. Este trabajo también formó parte del proyecto titulado “*Caracterización farmacológica de los receptores 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}) en la actividad de contracción de la aorta de cobayo en un modelo de asma alérgica*” registrado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) como B19-16.

Quiero agradecerle a la Dra. Patricia Segura Medina Jefa del departamento de hiperreactividad bronquial del INER por abrirme las puertas de su laboratorio y brindarme su confianza y apoyo.

Deseo darle un especial agradecimiento a mi asesora de tesis, la Dra. Patricia Campos Bedolla, por convertirse en mi mentora y guiarme con su experiencia y conocimiento por los caminos de la investigación científica. Gracias por su paciencia, sus consejos, su guía y el impulso que me brindó, estoy en permanente deuda con usted por su profunda contribución en mi formación académica

Al Dr. Mario Humberto Vargas Becerra por su asesoría y consejos sobre el tratamiento y análisis de los datos.

A mis compañeros de laboratorio; Dinora, Rafael y María José, gracias por su complicidad y amistad.

A los miembros del jurado evaluador conformado por; la Dra. Patricia Segura Medina, el Dr. José Luis Arreola Ramírez, la Dra. Blanca Bazán Perkins y la M. en C Alicia Rojas Ascencio por sus comentarios y el tiempo otorgado en la revisión de éste trabajo, su aporte fue significativo para mi formación.

A mis padres Darío y Eva por su amor y apoyo incondicional, gracias por ser un ejemplo de fortaleza, disciplina y trabajo.

A mi hermanita Rosalina, a mis sobrinas Denisse e Isabella y a mi cuñado David. Gracias por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS	8
RESUMEN	10
INTRODUCCIÓN	11
Participación de la 5-HT en el mecanismo de contracción del músculo liso vascular	17
La participación de la 5-HT en el sistema cardiovascular	21
El receptor 5-HT_{2A}	24
El receptor 5-HT_{2B}	26
El receptor 5-HT_{2C}	27
La participación de la 5-HT en el asma	28
JUSTIFICACIÓN	32
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
HIPÓTESIS	34
OBJETIVOS	35
Objetivo general	35
Objetivos específicos	35
MATERIAL Y MÉTODOS	36
Animales de estudio	36
Sistema de órganos aislados <i>in vitro</i>	36
Procedimiento de sensibilización a la Ovoalbúmina	39
Compuestos químicos	40
Análisis estadístico	40
RESULTADOS	42
Contracción de la aorta de cobayos inducida por diferentes concentraciones de 5-HT	42
Participación de los miembros de la familia 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}) en la contracción de la aorta aislada de cobayo	43
Efecto de la sensibilización en la contracción inducida por 5-HT	46
Efecto de la sensibilización en la actividad de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}	49
DISCUSIÓN	55
CONCLUSIONES	63
PERSPECTIVAS	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
[Ca ²⁺] _i	Concentración de calcio intracelular
5-HT	5-Hidroxitriptamina
5-HTP	5-Hidroxitriptófano
ABC	Área bajo la curva
ADP	Adenosín difosfato
AMP _c	Adenosín monofosfato cíclico
ATP	Adenosín trifosfato
COX	Ciclooxigenasa
DAG	Diacilglicerol
ECV	Enfermedades cardiovasculares
GDP	Guanosín difosfato
GPCR	Receptor acoplado a proteínas G
GTP	Guanosín trifosfato
IP ₃	Inositol 1,4,5-trisfosfato
IP ₃ R	Receptor Inositol 1,4,5-trisfosfato
KCl	Cloruro de potasio
MAO	Monoaminoxidasa
MLC	Cadena ligera de la miosina
MLCK	Cinasa de la cadena ligera de miosina
MLV	Músculo liso vascular
MLVA	Músculo liso de las vías aéreas
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato H ⁺
NO	Óxido nítrico
OVA	Ovoalbúmina
Pi	Fosfato inorgánico
PIP ₂	Fosfatidil inositol 4,5-bisfosfato
PLC-β	Fosfolipasa C-β
ROCK	Cinasa de Rho
RKB	Solución Ringer Krebs bicarbonato
RS	Retículo sarcoplásmico
SERCA	ATPasa de Ca ²⁺ del retículo sarcoplásmico

SERT	Transportador de la serotonina
SSF	Solución salina fisiológica
TPH	Triptófano hidroxilasa
u ²	Unidades cuadradas arbitrarias
VMAT	Transportador de monoamina vesicular

ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS

FIGURA	PIE DE FIGURA
1	Anatomía de la aorta.
2	Morfología de la aorta en corte transversal.
3	Esquema de una célula de músculo liso vascular (MLV) y sus elementos contráctiles.
4	Síntesis y metabolismo de la serotonina.
5	Vía de señalización de los receptores 5-HT ₂ .
6	Esquema del sistema de órganos aislados <i>in vitro</i> .
7	Registros representativos de la contracción obtenida con diferentes concentraciones de 5-HT.
8	Método de sensibilización con ovoalbúmina (OVA) en cobayos.
9	Efecto de la 5-HT sobre anillos de aorta aislada de cobayo.
10	Contracción obtenida en anillos aórticos de cobayos, utilizando 5-HT y diferentes agonistas 5-HT ₂ .
11	Efecto de los agonistas específicos 5-HT ₂ , sobre la contracción de anillos de aorta de cobayos.
12	Efecto de los antagonistas específicos 5-HT ₂ , sobre la contracción inducida por 5-HT.
13	Área bajo la curva del efecto de los antagonistas específicos 5-HT ₂ , sobre la contracción inducida por 5-HT.
14	Efecto de la sensibilización en la contracción de anillos de aorta inducida con 5-HT.
15	Área bajo la curva del efecto de la sensibilización a la OVA en la contracción de anillos de aorta inducida por 100 µM de 5-HT.
16	Efecto de la sensibilización en la contracción de anillos de aorta de cobayos sensibilizados y controles utilizando agonistas específicos para los receptores 5-HT ₂ .
17	Efecto de la sensibilización en las áreas bajo la curva obtenidas con 5-HT 100 µM y agonistas específicos para los receptores 5-HT ₂ .
18	Efecto de la sensibilización en la contracción de anillos de aorta de cobayos sensibilizados y controles utilizando antagonistas específicos para los receptores 5-HT ₂ .
19	Áreas bajo la curva del efecto de la sensibilización en la contracción de anillos de aorta de cobayos sensibilizados y controles utilizando antagonistas específicos para los receptores 5-HT ₂ .

CUADRO	TÍTULO DEL CUADRO
1	Familias de receptores para 5-HT.
2	Fármacos utilizados en este estudio.
3	Resumen de los porcentajes de contracción inducidos por: 5-HT, agonistas y antagonistas específicos de 5-HT ₂ .

RESUMEN

El asma es una enfermedad caracterizada por la inflamación de las vías aéreas. Se define por la presencia de síntomas clínicos, como opresión en el pecho, disnea, sibilancia y tos. El asma es una comorbilidad común con varios tipos de enfermedades cardiovasculares (ECV). Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que el asma es un factor de riesgo para padecer ciertos tipos de patologías cardiovasculares. No obstante, existen pocos trabajos que hayan abordado el estudio de los mecanismos de esta posible correlación. Algunos autores han propuesto la posible participación de los receptores 5-HT en el asma y en diversas patologías cardiovasculares. Se ha observado que los pacientes asmáticos sintomáticos poseen una mayor concentración de 5-HT plasmática comparada con la de los pacientes asintomáticos y ésta se incrementa durante las exacerbaciones. Así también, la 5-HT es conocida por su capacidad de modular el tono de los vasos sanguíneos, particularmente a través de los receptores de la familia 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}). Estos receptores modulan los mecanismos de contracción-relajación del músculo liso vascular (MLV). En resultados previos de nuestro grupo, encontramos que existe un incremento en la contracción del MLV inducida por la estimulación del receptor 5-HT₂ en un modelo de experimental de asma. No obstante, no se determinó la actividad específica de cada uno de los miembros de esta familia 5-HT₂. Por este motivo, nuestro objetivo consistió en determinar la actividad de contracción inducida por los receptores específico de la familia 5-HT₂: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} en un modelo de asma alérgica en cobayos. Para ello, se utilizó un sistema de órganos aislados *in vitro* para evaluar la tensión isométrica de los anillos de aorta de cobayos sensibilizados con ovoalbúmina y no sensibilizados. Se emplearon agonistas y antagonistas específicos para cada miembro de la familia de los receptores 5-HT₂. Nuestros resultados, mostraron que la estimulación específica de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} produjeron contracción, mientras que la estimulación del receptor 5-HT_{2B} solo produjo una contracción mínima. Es importante destacar un resultado importante en nuestro trabajo, que el receptor 5-HT_{2C} produce una respuesta de contracción considerable y este es uno de los primeros trabajos que se reporta la participación del receptor 5-HT_{2C} en la contracción de los vasos sanguíneos. Al evaluar el efecto de la sensibilización encontramos que la contracción inducida por 5-HT_{2A} fue significativamente mayor en cobayos sensibilizados con respecto a sus controles. De acuerdo con nuestros resultados, los principales receptores de la familia 5-HT₂ involucrados en la contracción son los receptores 5-HT_{2A} y que existe un aumento en la contracción de la aorta inducida por 5-HT en cobayos sensibilizados comparada con cobayos no sensibilizados. Por lo que podemos concluir que, la sensibilización alérgica puede incrementar la contracción de la aorta a través de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}.

INTRODUCCIÓN

El sistema cardiovascular es un circuito cerrado cuya función es distribuir y transportar nutrientes, oxígeno y deshechos a través de la sangre (Tortora y Derrickson, 2013). Esta función se lleva a cabo por una red vascular constituida por arterias, arteriolas, venas, vénulas y capilares.

Las arterias, son conductos encargados de transportar la sangre del corazón hacia los órganos, mientras que las venas realizan el transporte de la sangre en el sentido contrario. Las arteriolas y vénulas son vasos sanguíneos de menor calibre que se encuentran en contacto directo con la red capilar, donde se realiza el intercambio de sustancias entre la sangre y los tejidos (Welsch y Sobotta, 2008). El diámetro de las arterias se reduce de forma regular a partir del corazón, a medida que las ramas colaterales se separan de la aorta (Tortora y Grabowski, 2002).

La aorta es la principal arteria de la circulación sistémica que distribuye la sangre en el organismo a partir del corazón. Tiene su origen en la parte superior del ventrículo izquierdo, en su parte final se bifurca para formar las arterias ilíacas comunes y la arteria sacra media.

De acuerdo con su trayecto se dividen tres segmentos (**Fig. 1**):

- Aorta ascendente. Comienza en la parte superior del ventrículo izquierdo.
 - Arco o cayado aórtico. Se encuentra adosado a la cara izquierda de la tráquea y el esófago.
 - Aorta descendente. Se subdivide en aorta torácica y abdominal, se extiende desde el hiato aórtico del diafragma hasta su bifurcación terminal en las dos arterias ilíacas comunes (Latarjet y Liard, 2004).
-

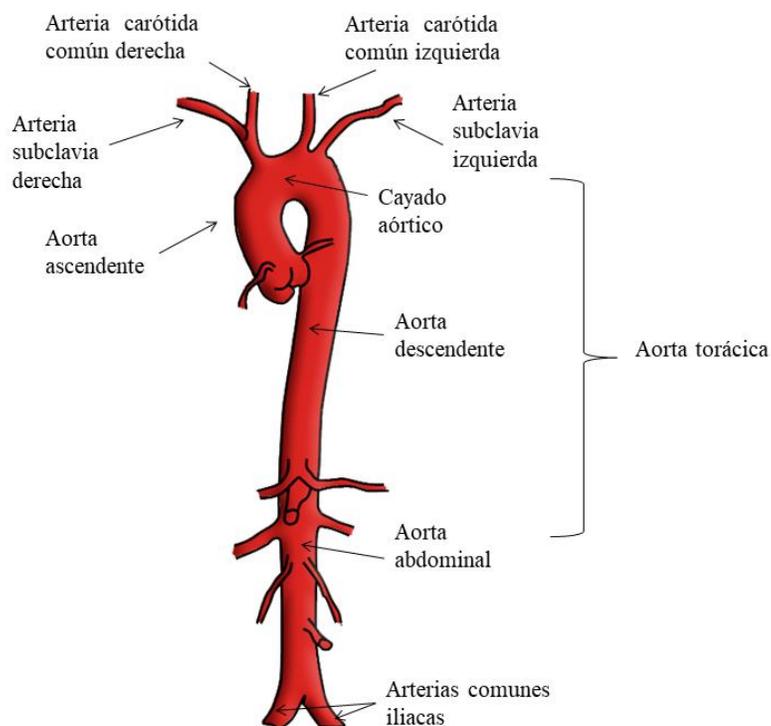


Figura 1. Anatomía de la aorta

La aorta, al igual que el resto de las arterias se distingue por poseer tres capas o tunicas

(Fig 2):

- a. Túnica interna o íntima. Está compuesta de un revestimiento de epitelio escamoso simple llamado endotelio, una membrana basal y una lámina elástica interna.
- b. Túnica media. Es la capa más gruesa, constituida de células de músculo liso dispuestas circularmente en anillos alrededor de la luz y una lámina elástica externa.
- c. Túnica externa o adventicia. Se compone de fibras elásticas y de colágeno.

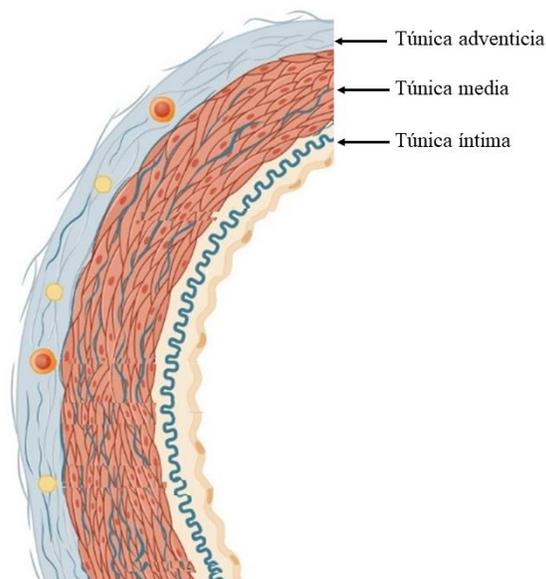


Figura 2. Morfología de la aorta en corte transversal. Se observan tres capas dispuestas de manera concéntrica del lumen hacia el exterior: túnica íntima, túnica media y túnica adventicia.

La aorta es una arteria elástica caracterizada por poseer una túnica media con capas de músculo liso vascular (MLV) reforzadas por una red de fibras de colágena (Tonar y col., 2015). Las células del MLV constituyen la maquinaria contráctil en los vasos sanguíneos y cumplen la importante función de regular el diámetro de su lumen mediante contracción o relajación (Rensen y col., 2007). Las células del MLV son fusiformes y pequeñas con un núcleo único, los elementos contráctiles de miosina y actina se encuentran organizados oblicuamente en haces sueltos, que se unen a cuerpos densos en el citosol (Silverthorn, 2008). Este aparato contráctil, está conformado de haces de filamentos gruesos constituidos por miosina de la clase II, que hidroliza adenosín trifosfato (ATP), y filamentos delgados de actina que están predominantemente compuestos por los monómeros de α -actina y γ -actina (Aguilar y Mitchell, 2010) (**Fig. 3**).

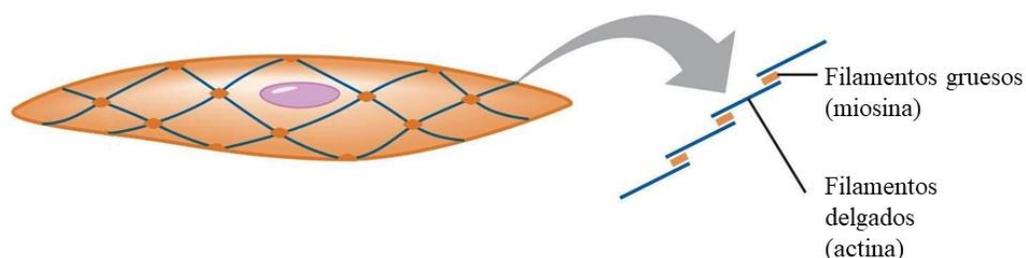


Figura 3. Esquema de una célula del músculo liso vascular (MLV) y sus elementos contráctiles.

Mecanismo de contracción del músculo liso vascular

La contracción del MLV depende de la interacción entre la actina y la miosina (Hathaway y col., 1991), y de la regulación de la concentración de Ca^{2+} intracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) (Braun, 2011).

La tracción que originan las cabezas de miosina sobre los filamentos de actina, genera un ciclo de unión, hidrólisis y liberación de ATP llamado “ciclo de los puentes cruzados”. El ciclo de los puentes cruzados comienza en la denominada posición de rigor, en donde la cabeza de la miosina se encuentra unida a los filamentos delgados de actina. La unión de ATP al surco de la cabeza de la miosina produce un cambio conformacional que provoca la pérdida de afinidad de la miosina por el filamento de actina. La hidrólisis del ATP hacia adenosín difosfato (ADP) y fosfato inorgánico (P_i) cambia la estructura de la miosina que produce que se desplace con respecto al filamento de actina. La cabeza de la miosina vuelve a unirse al filamento de actina, pero en una posición diferente a la inicial. Dicha unión promueve la liberación del P_i . El ciclo finaliza con la liberación del ADP y el consecuente cambio conformacional que hace que la miosina regrese a su posición inicial, pero desplazando consigo el filamento de actina (Dillon y col., 1981; Geeves y Holmes, 1999; Walklate y col., 2016).

El inicio del ciclo de los puentes cruzados está determinado por el estado de fosforilación de la cadena ligera de miosina (MLC). La enzima encargada de ésta fosforilación es la cinasa de

la cadena ligera de miosina (MLCK), esta enzima tiene una actividad muy baja en ausencia de estímulos (Webb, 2003).

Cuando un estímulo externo (mecánico o químico) ocurre, la $[Ca^{2+}]_i$ se incrementa a través de un origen extracelular o del Ca^{2+} que se encuentra en el retículo sarcoplasmático (RS) (Kanagy y Watts, 2007).

Los principales canales de Ca^{2+} que permiten que el Ca^{2+} ingrese desde el espacio extracelular hacia el citosol, son los canales de Ca^{2+} regulados por voltaje, tipo L (Cav1.1-Cav1.4) y los canales tipo T (Cav3.1-Cav3.3) (Kanagy y Watts, 2007).

La regulación de la $[Ca^{2+}]_i$ por el RS está relacionada con el mecanismo de señalización del inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) que se une a su receptor (IP_3R), localizado en la membrana del RS, lo que produce la salida del Ca^{2+} del interior del RS. En el citoplasma, el Ca^{2+} se combina con la proteína calmodulina (CaM) formando el complejo Ca^{2+} -CaM. El complejo Ca^{2+} -CaM activa a la MLCK, la cual fosforila a la MLC permitiendo que se lleve a cabo el ciclo de los puentes cruzados. El Ca^{2+} es reintroducido al RS por una bomba electrogénica llamada SERCA (por sus siglas en inglés, sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico), devolviendo la $[Ca^{2+}]_i$ a su estado basal (Kim y col., 2008; Periasamy y Kalyanasundaram, 2007). La fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (MLCP) retira los grupos fosfato colocados por la MLCK, regulando negativamente el estado de fosforilación de la cadena ligera de la miosina y por lo tanto induciendo relajación (Somlyo y Somlyo, 2000).

De acuerdo con Kanagy y Watts (2007), existen cuatro mecanismos de contracción para el músculo liso vascular (MLV):

-
-
- a. La contracción dependiente de la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK). Mecanismo descrito previamente.
 - b. La contracción dependiente de la proteína cinasa C (PKC). Este proceso es independiente de la $[Ca^{2+}]_i$ y ocurre a través de la fosforilación directa de la MLC por la PKC.
 - c. La contracción dependiente de la Rho cinasa. La contracción se lleva a cabo por la fosforilación y la subsecuente inhibición de la MLCP por parte de la proteína Rho cinasa (Hilgers y Webb, 2005; Somlyo y Somlyo, 2000).
 - d. La contracción dependiente de la Tirosina cinasa. El caldesmon (CD), es una pequeña proteína que bloquea el sitio de unión de la actina con la miosina inhibiendo el ciclo de los puentes cruzados. Éste efecto inhibitor del CD se anula mediante su fosforilación por parte de las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) (Marston y El-Mezgueldi, 2008; Khalil, 2010)

La contracción del MLV puede ser promovida por dos procesos importantes: el acoplamiento electromecánico y el acoplamiento farmacomecánico. En el acoplamiento electromecánico, la contracción puede ser iniciada por cambios en los valores del potencial de membrana por una despolarización, mediado por los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. El acoplamiento farmacomecánico involucra la estimulación de receptores de membrana llevada a cabo por la acción de diferentes agonistas, como hormonas y neurotransmisores (Kanagy y Watts, 2007).

En el estudio de la contracción de la aorta existe un interés particular por conocer la participación de la 5-HT por ser uno de los neurotransmisores más reconocidos en la regulación vascular y en la fisiología del sistema cardiovascular (Kaumann y Levy, 2006; Nagatomo y col., 2006; Villalón y Centurión, 2007; Ramage y Villalón, 2008; Watts 2009; Watts y Davis, 2011).

Participación de la 5-HT en el mecanismo de contracción del músculo liso vascular

La serotonina fue descrita por primera vez por Ersparmer y Villali en 1937 (Ersparmer y Villali, 1937). Estos autores observaron que los extractos de mucosa gástrica e intestinal producían vasoconstricción en el músculo liso uterino de rata, y definieron al principio activo como enteramina (Ersparmer 1940). Posteriormente, otros autores determinaron que el suero de la sangre tenía un efecto sobre el tono vascular, por lo que el principio activo fue denominado como serotonina (Rapport y col., 1948). Años después, se confirmaría que la enteramina y la serotonina eran la misma molécula (Ersparmer y Asero, 1952; Whitaker-Azmitia 1999; Green, 2006).

La serotonina (5-HT, 5-Hidroxitriptamina o (3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol) es una monoamina biógena con un peso molecular de 176.21 daltones (NCBI 2015). Esta molécula tiene una función muy importante como neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema periférico (Pucadyil y Chattopadhyay, 2005). La 5-HT se sintetiza en la región de los núcleos de rafe, glándula pineal y el tronco del encéfalo superior, donde modula diferentes procesos neurofisiológicos y conductuales entre los que se incluyen: emociones, ritmo circadiano, conducta motora, sistema de recompensa, apetito, memoria, sexualidad, entre otras (Berger y col., 2009; Purves, 2007). Sin embargo, cerca del 90-95% de la serotonina se sintetiza fuera del SNC, principalmente en las células enterocromafines del intestino, y es almacenada en las plaquetas, células cebadas y células neuroendócrinas epiteliales (Gruba y col., 2014; Zadeh y col., 2008; Ni y Watts, 2006).

La 5-HT es sintetizada a partir del aminoácido esencial L-triptófano proveniente de la dieta, la primera reacción está catalizada por la enzima triptófano-5-hidroxilasa (TPH), que añade un grupo hidroxilo al L-triptófano en la posición 5 del anillo indólico para formar 5-

hidroxitriptófano (5-HTP). Después el 5-HTP es descarboxilado por acción de la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos para formar finalmente la 5-HT (Snyder y col., 1965; Kim y Mazza, 2011).

El metabolismo de la 5-HT está mediado por la enzima monoamino oxidasa (MAO), particularmente por la isoforma MAO-A, la cual lleva a cabo una reacción de deaminación oxidativa formando 5-hidroxiindolacetaldehído que posteriormente es oxidado por la aldehído dehidrogenasa para formar ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) que es hidrosoluble y puede ser desechado en la orina (Keszthelyi y col., 2009) (**Fig. 4**).

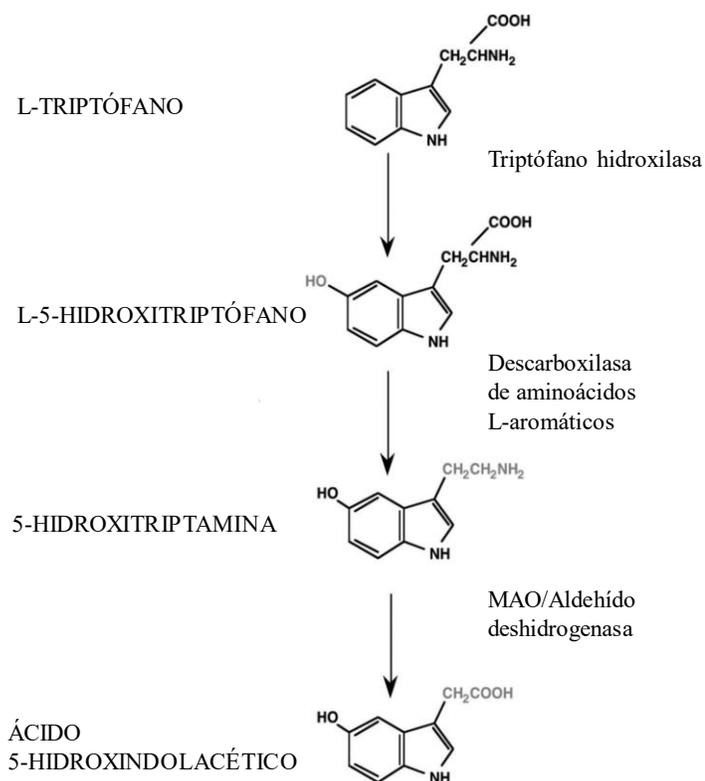


Figura 4. Síntesis y metabolismo de la serotonina. Modificado de Watts (2009)

La actividad de la 5-HT se lleva a cabo a través de receptores localizados en la membrana celular. De acuerdo con la IUPHAR (por sus siglas en inglés, *International Union of Basic and Clinical Pharmacology*) se han caracterizado 7 familias de receptores serotoninérgicos,

indicados con un subíndice numérico del 5-HT₁ al 5-HT₇. Cada receptor es subdividido en diferentes subtipos de receptores definidos con letras, comprendiendo un total de 14 receptores serotoninérgicos (Alexander y col., 2015). Esta clasificación se basa en las características operacionales, como lo es la selectividad y afinidad de agonistas y antagonistas, estructurales que considera la secuencia de aminoácidos y finalmente funcionales, refiriéndose a los mecanismos de transducción acoplados al receptor en cuestión (Hoyer y col., 1994).

Seis familias de las 7 familias de receptores serotoninérgicos son receptores metabotrópicos de siete pasos transmembranales acoplados a proteínas G (Pauwels, 2000). En el **Cuadro 1**, se enlista a los miembros de las diferentes familias de los receptores serotoninérgicos descritos hasta la actualidad y los mecanismos de transducción con los que se encuentran involucrados (Alexander y col., 2015).

El receptor 5-HT₃ es el único receptor ionotrópico, es un canal iónico de cationes monovalentes regulado por ligando (Gaster y King, 1997, Fakhfour y col., 2012).

Los receptores 5-HT₁ y 5HT₅ presentan un mecanismo de transducción acoplado negativamente a la adenil ciclasa (AC) (EC 4.6.1.1), a través de la vía de las proteínas G_{i/o}. La activación de estos receptores tiene como consecuencia la disminución de la cantidad de AMP cíclico (AMPc) en el citosol.

Los receptores 5-HT₄, 5-HT₆ y 5-HT₇ están acoplados a la proteína G_s y promueven la formación de AMPc por estimulación de la actividad de la AC (Barnes y Sharp, 1999; Boess y Martin, 1994; Nelson, 2015).

Mientras que la activación de los receptores 5-HT₂ está caracterizada por el mecanismo de transducción de los fosfoinosítidos a través de la vía del IP₃/diacilglicerol (DAG). Ésta vía está acoplada positivamente a la fosfolipasa C (PLC) por las proteínas G_{q/11} resultando en un incremento de la [Ca²⁺]_i (Gerhardt y van Heerikhuizen, 1997; Raymond y col., 2001).

Cuadro 1. Familias de receptores para 5-HT.			
Familia	Miembros	Mecanismo de transducción	Efecto en el segundo mensajero
5-HT ₁	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-ht _{1E} , 5-HT _{1F}	G _{i/o}	AMPc ↓
5-HT ₂	5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2C}	G _{q/11}	Ca ²⁺ ↑
5-HT ₃	5-HT ₃	Canal: Na ⁺ /K ⁺ /Ca ²⁺	
5-HT ₄	5-HT ₄	G _s	AMPc ↑
5-HT ₅	5-HT _{5A} , 5-ht _{5B}	G _{i/o}	AMPc ↓
5-HT ₆	5-HT ₆	G _s	AMPc ↑
5-HT ₇	5-HT ₇	G _s	AMPc ↑

(Modificado de Alexander y col., 2015)

Las proteínas G_{q/11} están compuestas por tres subunidades: α , β y γ . En el estado no activado, la subunidad α se encuentra unida a GDP. Cuando un estímulo ocurre, el complejo agonista-receptor promueve el intercambio de GDP por GTP en la subunidad α produciendo la disociación de las proteínas G en un complejo β - γ y una subunidad α . La subunidad α actúa como una GTPasa y permanece activa el tiempo que demora en hidrolizar el GTP a GDP (Mizuno e Itoh, 2009; Litosch, 2013; Little, 2013). Al estar activada G_{q α} , es capaz de activar a su vez a la enzima fosfolipasa C- β (PLC- β), ésta enzima tiene como blanco a un fosfolípido de membrana llamado fosfatidil inositol 4,5 bisfosfato (PIP₂) que al ser hidrolizado se divide en dos productos; el DAG que permanece en la membrana y el IP₃ que difunde hacia el citoplasma hasta encontrarse con receptores ionotrópicos que se localizan en la membrana del RS al unirse con el IP₃ pasan a su configuración abierta liberando el Ca²⁺ que se encontraba almacenado al interior

del RS (Berridge, 2016). El Ca^{2+} en el citoplasma se une a la calmodulina que activa a la MLCK que a su vez fosforila a la MLC iniciando con esto el ciclo de los puentes cruzados descrito anteriormente (Fig. 5).

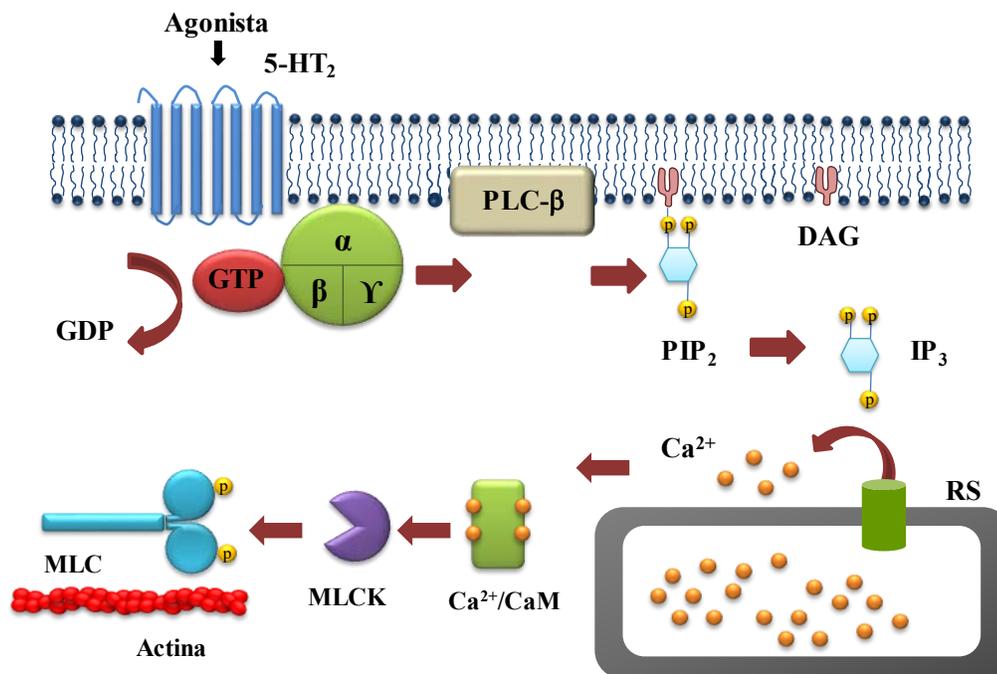


Figura 5. Vía de señalización inducida a través de los receptores 5-HT₂.

La participación de la 5-HT en el sistema cardiovascular

Probablemente, la función más conocida de la 5-HT es la de participar como neurotransmisor en el sistema nervioso central. Sin embargo, la mayor proporción de 5-HT se encuentra en el sistema periférico, regulando diversos procesos, como la fisiología del sistema cardiovascular (Mohammad-Zadeh y col., 2008).

La 5-HT se produce y se libera al torrente sanguíneo principalmente desde las células enterocromafines del intestino. La 5-HT es almacenada en las plaquetas por acción del transportador de la serotonina o SERT (por sus siglas en inglés, serotonin transporter), en el citoplasma de la plaqueta la 5-HT es introducida a unas vesículas denominadas gránulos densos

por el transportador de monoamina vesicular (VMAT, por sus siglas en inglés, vesicular monoamine transporter) (Mercado y Kilic 2010). La mayor parte de la 5-HT periférica se encuentra en los gránulos densos de las plaquetas donde alcanza una concentración de 65 mM. En el plasma, la concentración de 5-HT es de sólo 10 nM durante el estado basal (Herr y col. 2017). Durante la agregación plaquetaria, que puede ser desencadenada por un daño o un proceso inflamatorio, las plaquetas liberan la 5-HT que se encuentra almacenada en los gránulos densos, elevando transitoriamente los niveles de 5-HT y por tanto, produciendo un cambio en el tono vascular del área afectada. Lo anterior, evidencia a las plaquetas como un importante regulador de la concentración de 5-HT en el plasma (Mercado y Kilic 2010).

Ni y col., (2004, 2008) han sugerido la existencia de un sistema serotoninérgico localizado en las arterias sistémicas, debido a que mostraron la presencia de elementos que contribuyen en la producción, en el metabolismo y en el transporte de la serotonina, como la TPH, la MAO y SERT, respectivamente. Sin embargo, la presencia de este sistema aún no ha sido totalmente reconocida y se encuentra aún en debate.

La 5-HT regula diferentes actividades cardiovasculares (Saxena y Villalón, 1990; Saxena, 1991, Kaumann y Levy, 2006; Ramage y Villalón, 2008). La forma en que la 5-HT regula al sistema cardiovascular puede ser de dos formas: a través de las acciones que la 5-HT ejerce en las terminales nerviosas que lo inervan o directamente sobre los receptores que se encuentran expresados en el lecho vascular (Kaumann y Levy, 2006).

En el sistema cardiovascular, la 5-HT induce respuestas variadas como bradicardia o taquicardia, hipertensión o hipotensión, vasodilatación o vasoconstricción (Saxena y Villalón, 1990), cuya respuesta dependerá de algunos factores como el tipo de lecho vascular o tejido involucrado, la especie del organismo estudiado y la dosis de 5-HT empleada, pero sobre todo el receptor involucrado en la respuesta (Ramage y Villalón, 2008).

Las familias de receptores de 5-HT que participan en la regulación del sistema cardiovascular son: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅ y 5-HT₇ con excepción del receptor 5-HT₆, del cual no hay evidencia que indique su participación en las respuestas cardiovasculares (Ishida y col., 1999; Terrón y Falcón-Neri, 1999, Bach y col., 2001; Akin y Gurdal, 2002; Nagatomo y col., 2004, Nelson, 2015; Sowa y col., 2013).

Destaca el trabajo de Ullmer y col., (1995) quienes evaluaron la expresión de los receptores de 5-HT en diferentes tipos de arterias y venas de rata (aorta y arteria renal, venas; cava, portal, yugular y femoral), de cerdo (arteria pulmonar, cerebral, coronaria y vena cerebral) y cultivo de células endoteliales y músculo liso de humano (Ullmer y col. 1995). En este estudio se describió a 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₄ y 5-HT₇ como los principales receptores expresados en los vasos sanguíneos. Posteriormente, en otro trabajo Ishida y col., (1999) refirieron la presencia de éstos receptores en arterias de humano. Es importante mencionar que, ambos trabajos descritos anteriormente la expresión del receptor 5-HT_{2C} no fue descrita. De manera reciente, se ha reportado la presencia de RNAm del receptor 5-HT_{2C} en arterias pulmonares y en aorta de rata (Zhang y col., 2008, Mironova y col., 2017).

La participación del receptor 5-HT_{1B} en la vasoconstricción del MLV es ampliamente descrita diferentes especies, en la arteria iliaca de cobayos (Jähnichen y col., 2004), arteria caudal de ratas (Craig y Martin, 1993), arteria carótida de conejos (Akin y Gurdal, 2002), arterias humanas (Razzaque y col., 2002; Tanaka y col., 2008) e incluso en la vena umbilical humana (Rogines-Velo, y col., 2002; Kaumann y Levy, 2006; Ullmer y col., 1995). Por el contrario, la actividad de este receptor en el endotelio se ha asociado con la vasodilatación de arterias y venas (Schoeffter y Hoyer, 1990; Gupta, 1992). El posible mecanismo de relajación involucrado está relacionado con la producción de óxido nítrico (NO) (Ishida y col., 1998). El NO es generado de la L-arginina por la acción de la sintasa del NO en presencia de cofactores, como la

tetrahidrobiopterina. Una vez producido, el NO difunde a las células del MLV y activa la guanilato ciclasa, la cual media la vasodilatación a través de GMPc (Forstermann y Munzel, 2006).

El receptor 5-HT₄ se ha localizado en el endotelio de los vasos sanguíneos (Ullmer y col., 1995) y produce vasorelajación (Cocks y Arnold, 1992).

La expresión del receptor 5-HT₇ es descrita principalmente en el músculo liso (Ullmer y col., 1995). La actividad de este receptor está asociada en producir la relajación del MLV, a través de un incremento de AMPc en el citosol (Cushing y col., 1996; Jähnichen y col., 2005; Leung y col., 1996; Terrón y Falcón-Neri, 1999).

Diversos estudios farmacológicos han sugerido que los compuestos que actúan sobre los receptores 5-HT, y en particular la familia de receptores 5-HT₂, tienen una gran relevancia en la mediación de la fisiología vascular normal y en patologías cardiovasculares (Cohen y col., 1981; Villalón y col., 1997, Frishman y Grewall, 2000; Connor y col., 1989; MacLean y col., 1996; Maroteaux y col., 2017; Nagatomo y col., 2004).

El receptor 5-HT_{2A}

El receptor 5-HT_{2A} se considera el principal mediador de la vasoconstricción del MLV (Ullmer y col., 1995, Ramage y Villalón, 2008, Machida y col., 2013). La inducción de la vasoconstricción por el receptor 5-HT_{2A} se ha demostrado en diversos tipos de arterias, tanto en animales como en humanos (Yildiz y Tuncer, 1995; Verheggen y col., 1996; Ellwood y Curtis, 1997; Miyata y col., 2000; Tanaka y col., 2008; Ullmer y col., 1995).

En algunos trabajos, se ha asociado la actividad del receptor 5-HT_{2A} con la hipertensión pulmonar y sistémica. La estimulación de los receptores 5-HT_{2A} a nivel central puede conducir a un aumento de la presión arterial. De manera general, este aumento de presión arterial es en parte

a través de la activación de las neuronas premotoras simpáticas, incluyendo el principal grupo de neuronal regulatorias cardiovasculares en la médula ventrolateral rostral, debido a las interconexiones de las áreas límbicas e hipotalámicas, y también por circuitos de reflejo quimio y barorreceptor cardiovascular (Watts y col., 2012; Ramage y Daly, 1998); así como, por la contribución de la liberación de vasopresina (Saydoff y col., 1996).

Se ha descrito que existe un aumento de la respuesta vasoconstrictora en arterias pulmonares de ratas con hipertensión pulmonar (MacLean y col., 1996). En modelos de hipertensión pulmonar en ratas, se ha determinado que el antagonista 5-HT_{2A}, sarproglato, mejora la disfunción vascular y promueve una mayor supervivencia (Hironaka y col. 2003).

Desde la década de los 80, la ketanserina, un antagonista 5-HT_{2A}, ha sido utilizado como agente antihipertensivo (De Créé y col., 1981; Wenting y col., 1982; Ernst y Matrai, 1984). La norfenfluoramina, un agonista 5-HT evaluado en un modelo de hipertensión sistémica, produce un aumento de la contracción arteria renal y aorta torácica a través del receptor 5-HT_{2A} (Ni y col. 2007). En otro estudio, se estableció el efecto antihipertensivo de la formononetina, un fitoestrógeno asociado a la disminución de la expresión de los receptores 5-HT_{2A} (Sun y col. 2013), lo que sugirió la posible participación de éste receptor en la hipertensión. Aunque no se ha descrito el mecanismo que explique la posible relación entre la presión arterial y el receptor 5-HT_{2A}, algunos estudios sugieren que existe una relación entre el polimorfismo T102C del gen que codifica para el receptor 5-HT_{2A} y el riesgo de padecer hipertensión (Liolitsa y col., 2001; Yamamoto y col., 2006).

Otros estudios apoyan la participación de otros miembros de la familia 5-HT₂ en el desarrollo de patologías cardiovasculares y no de manera específica del receptor 5-HT_{2A}. En modelos de hipertensión sistémica, se ha observado que la ketanserina es inefectiva para inhibir la respuesta de contracción inducida por 5-HT en la arteria mesentérica (Watts y col. 1995, Watts

y col. 1996). A pesar de que los receptores 5-HT_{2A} son los más importantes en normotensión, durante la hipertensión, se ha observado que la reactividad por el receptor 5-HT_{2A} sólo aumenta en las pequeñas arterias de resistencia pero no en las arterias elásticas, esto podría indicar que distintos receptores tienen diferentes funciones durante la hipertensión dependiendo el tipo de arteria en el que estén expresados (Watts, 1998; Watts, 2002).

Se reconoce que la activación del receptor 5-HT_{2A} podría estar involucrada en los procesos de angiogénesis, supervivencia, migración y proliferación celular, sugiriendo su participación en la remodelación vascular asociada a diversas vasculopatías (Liu y col., 2013).

El receptor 5-HT_{2B}

Destacan los diferentes trabajos de Watts y colaboradores quienes han descrito que el receptor 5-HT_{2B} tiene una importante participación en modelos experimentales de hipertensión. Estos autores definen que el 5-HT_{2B} es el principal modulador de la contracción de la arteria mesentérica y de aorta de ratas con hipertensión (Watts y col., 1995; Banes y Watts, 2002; Watts y Davis 2011).

Watts y Fink (1999) propusieron que el uso de un antagonista del receptor 5-HT_{2B}, LY-272015, tiene un efecto antihipertensivo. Otros estudios también apoyan el efecto antihipertensivo del uso de antagonistas del receptor 5-HT_{2B} (Shingala y Balaraman, 2005; Zopf y col., 2011). Se ha sugerido que el receptor 5-HT_{2B} está involucrado en la hiperreactividad arterial observada en la hipertensión, como un proceso patológico, mientras que durante la normotensión, la contracción es inducida principalmente a través del receptor 5-HT_{2A} (Watts, 2009).

Además, Banes y Watts (2002, 2003) han propuesto que los mineralocorticoides pueden estimular directamente la expresión del receptor 5-HT_{2B}, promoviendo una contracción más sensible, y que este incremento en la reactividad vascular se deba a un estado patológico.

Launay y col., (2002) demostraron que ciertos parámetros que definen la patología de la hipertensión pulmonar, como son la proliferación de las células vasculares, los niveles de elastasa y TGF- β , éstos se ven potenciados al utilizar un agonista selectivo para 5-HT_{2B} en ratones. Sin embargo, la ausencia de expresión del receptor 5-HT_{2B} no mostraba un incremento de estos mismos parámetros.

La actividad del receptor 5-HT_{2B} en el sistema vascular está asociada con la vasorelajación en arterias y venas (Ellis y col., 1995; Glusa y Roos, 1996; Glusa y Pertz, 2000; Jähnichen y col., 2005). Se ha propuesto que éste mecanismo se lleva a cabo por un aumento en la producción de NO. Se determinó que al administrar DOI, un agonista de los receptores 5-HT₂, se producía un aumento en la producción de NO en cultivos de células endoteliales de arterias coronarias, además la producción era inhibida cuando se utilizó metiotepina, un antagonista general de los receptores 5-HT₂, pero no cuando se utiliza ketanserina un antagonista de los receptores 5-HT_{2A/2C} (Ishida y col., 1998).

El receptor 5-HT_{2C}

Son realmente escasos los trabajos de investigación relacionados con la función y la expresión del receptor 5-HT_{2C} en el MLV. En un estudio farmacológico donde utilizaron m-CPP (meta-clorfenilpiperacina), un compuesto químico perteneciente a las pipericinas que posee una afinidad significativa por varios receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ y 5-HT₇, se mostró que el estímulo del receptor 5-HT_{2C} produce un aumento de la resistencia vascular en ratas con hipertensión espontánea (Calama y col., 2004).

Zhang y col., (2008) mostraron la expresión de la proteína del receptor 5-HT_{2C} y mRNA en aorta de rata. Estos autores hallaron que la cantidad de receptor disminuía en aorta y por el contrario se veía aumentada en arteria pulmonar de ratas con hipertensión pulmonar. Así mismo, al inhibir la expresión de éste receptor, también se inhibía la capacidad de proliferación y de contracción de las células en cultivo inducida por 5-HT, lo que indica la participación de dicho receptor en la contracción y vías de señalización relacionadas con proliferación.

La presencia del RNA mensajero de este receptor fue confirmado recientemente en aorta y arteria mesentérica de rata (Mironova y col., 2017)

La participación de la 5-HT en el asma

El asma es una enfermedad respiratoria que se caracteriza por la inflamación crónica de las vías aéreas y desde el punto de vista clínico se define en base a síntomas respiratorios como lo son; sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo (GINA 2015).

Se ha estimado que existen al menos 350 millones de personas afectadas por el asma alrededor del mundo (Fanta, 2009; GINA 2015). En México, se ha establecido que el asma, junto con la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar, constituía la decimoquinta causa de mortalidad en el 2011 y la decimo doceava causa de morbilidad para el 2014 (Secretaría de Salud 2011 y 2014).

La hiperreactividad de las vías aéreas es una respuesta exacerbada del músculo liso hacia estímulos directos (metacolina y/o histamina) e indirectos (ejercicio, aire frío, hiperventilación, AMP), que tiene como consecuencia la disminución de su calibre (Hargreave y col., 1981; O'Byrne e Inman, 2003).

En las vías aéreas la fuente de 5-HT es liberada por las células neuroendócrinas epiteliales del pulmón y células cebadas (Freitag, y col. 1995). Los efectos de éste autacoide en las vías aéreas son complejos, puede producir contracción o relajación de bronquiolos y bronquios dependiendo de la especie y de la concentración usada (Cazzola y col. 1995).

La activación de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} producen contracción y relajación del MLVA respectivamente. La serotonina también promueve contracción y relajación de manera indirecta facilitando la liberación de acetilcolina por medio de los receptores 5-HT₃ y 5-HT₇ localizados en la membrana de las terminaciones nerviosas presinápticas del MLV (Cazzola y Matera, 2000).

Aunque diversos estudios han sugerido que la 5-HT podría tener una participación en el asma (Lechin y col., 1996; Lechin y col., 1998; Segura y col., 2010, Arreola-Ramírez y col., 2013; Dürk y col., 2013). La contribución de la 5-HT en el asma ha sido controversial, algunos autores indican que su participación es incierta debido a que la 5-HT no produce contracción del músculo liso de las vías aéreas de humano *in vitro* (Barnes, 2001). Por el contrario, otros estudios han indicado que, en pacientes asmáticos, la serotonina inhalada induce una caída en la función pulmonar (Cazzolau y col., 1995).

Se ha observado que los niveles de 5-HT en plasma se incrementan durante la exacerbación asmática y los pacientes asmáticos sintomáticos poseen mayores niveles de 5-HT con respecto a los pacientes asintomáticos. Además dichos niveles están correlacionados de manera inversa con la función pulmonar (Lechin y col. 1996). Conjuntamente, el uso de medicamentos que disminuyen la cantidad de serotonina libre en el plasma en pacientes asmáticos también reduce la severidad de los síntomas y conduce a un incremento significativo de la función pulmonar (Lechin y col., 1998).

En un modelo de asma alérgica en cobayos sensibilizados con ovoalbúmina (OVA), se ha observado que el nivel de 5-HT se incrementa hasta 9 veces en homogenados de pulmón. Además, en este mismo estudio se observó que la 5-HT está involucrada en la hiperreactividad de las vías aéreas posiblemente a través de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT₄ y 5-HT₇ (Segura y col., 2010).

En el mismo modelo se ha evidenciado que durante el proceso de reto antigénico, la 5-HT es liberada desde los pulmones, posiblemente desde las plaquetas (Arreola-Ramírez y col., 2013). Asimismo, se ha descrito que la sensibilización con OVA modifica la expresión de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT₄ y 5-HT₇ en tejido de las vías aéreas (Córdoba-Rodríguez y col., 2016).

Diversos estudios epidemiológicos han puesto en relieve la relación entre el asma y las ECV (Appleton y col., 2009; Iribarren y col., 2012; Soriano y col., 2005). Se ha descrito que los pacientes que padecen desordenes obstructivos de las vías aéreas, como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, poseen una mayor prevalencia de ECV (Bellocchia y col., 2013). En un estudio epidemiológico realizado en sujetos con asma severa, se observó que las mujeres mostraban un aumento en el índice de mortalidad por isquemia cardiaca (Torén y Lindholm, 1996). Por otra parte, estudios clínicos han revelado que existe comorbilidad entre el asma, el síndrome del QT largo (Rosero y col., 1999) y en enfermedades coronarias (Iribarren y col., 2004; J. Kim y col., 2010). También se ha encontrado que padecer asma es un factor de riesgo para sufrir accidentes cerebrovasculares (Schanen y col., 2005). En otro estudio epidemiológico, realizado en una cohorte de pacientes con síntomas tanto de asma y EPOC (síndrome de superposición asma/EPOC), se observó un riesgo incrementado para padecer enfermedades coronarias, arritmias y fallas cardíacas (Yeh y col., 2017).

Un estudio poblacional, mostró una asociación significativa entre asma e hipertensión (Johnson y col., 2010). En otro trabajo, se encontró que el riesgo de padecer hipertensión está

asociado a la severidad del asma en pacientes juveniles de 18 años de edad (Christiansen y col., 2016). A pesar de la evidencia epidemiológica que muestra la asociación entre el asma y la ECV existen pocos estudios que indaguen sobre los posibles mecanismos que describan la interrelación entre ambas patologías.

JUSTIFICACIÓN

El asma y las ECV son problemas de salud en México y en el mundo. Se calcula que aproximadamente entre el 1% y el 18% de la población mundial es afectada por el asma, mientras que el 31% padece ECV. En México, las ECV son la primera causa de mortalidad, en tanto el asma ocupa la décimo quinta posición. Estudios epidemiológicos indican que las ECV son una comorbilidad común en pacientes con asma. Sin embargo, son escasos los estudios que evalúen los efectos del asma en el sistema cardiovascular o que propongan algún mecanismo que explique la posible relación entre el asma y las ECV.

Por otra parte, una extensa cantidad de estudios muestran que la 5-HT, particularmente los receptores de la familia 5-HT₂, desempeñan un papel importante en el desarrollo ciertas patologías cardiovasculares como la hipertensión sistémica y pulmonar.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Considerando la posible participación de la 5-HT en el asma y que ciertos estudios indican la participación de los receptores 5-HT₂ en las patologías cardiovasculares y tomando en cuenta que los cambios en la reactividad vascular son una característica de ciertas enfermedades vasculares. Nosotros planteamos que la contracción inducida por 5-HT en el sistema vascular sistémico, particularmente en la aorta de cobayos sensibilizados con OVA podría modificarse y que los receptores de la familia 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}) están involucrados en éste efecto.

¿Se modifica la actividad de contracción, inducida por los receptores 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}), de la aorta aislada de cobayos sensibilizados con OVA como un modelo experimental de asma?

HIPÓTESIS

- Existe un incremento en la contracción de la aorta aislada de cobayos por los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5HT_{2C} en un modelo experimental de asma alérgica.
-

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la respuesta de contracción de la aorta y la expresión de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} en un modelo experimental de asma alérgica en cobayos.

Objetivos específicos

1. Caracterizar farmacológicamente la respuesta de contracción inducida por 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5HT_{2C} utilizando agonistas y antagonistas específicos, en la aorta de cobayos no sensibilizados.
 2. Caracterizar farmacológicamente la respuesta de contracción inducida por 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5HT_{2C} utilizando agonistas y antagonistas específicos, en la aorta de cobayos sensibilizados con ovoalbúmina (OVA).
-

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales de estudio

Se utilizaron cobayos machos de la cepa Hartley, con peso aproximado de 400 a 500 g al momento de los ensayos *in vitro*, fueron criados en condiciones convencionales de bioterio (aire acondicionado filtrado, 21 ± 1 °C, con 50-70% de humedad, cama estéril) con acceso a agua y alimento *ad libitum* con pellets (Teklad Guinea PigDiet 7006, HarlanTeklad, Madison, WI) y con un ciclo de luz-oscuridad de 12-12 horas. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ciencia y de Bioética del INER (protocolo B19-16) y el Comité de Investigación y Ética del IMSS (protocolo R-2013-3601-7). El manejo de los animales durante los experimentos se realizó de acuerdo a lo establecido por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a la NOM-062-ZOO-1999 “Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio”.

Sistema de órganos aislados *in vitro*

Para los estudios *in vitro* los cobayos fueron anestesiados con pentobarbital sódico a una concentración de 35 mg/Kg, i.p. Fueron exsanguinados cortando la arteria femoral, posteriormente el bloque tráquea-pulmón-corazón fue removido y la aorta torácica fue extraída, de cada aorta se obtuvieron cuatro anillos de 4 mm aproximadamente. Cada anillo aórtico se suspendió en un vaso de un sistema de órganos aislados que contenía 5 ml de una solución Ringer Krebs Bicarbonato (RKB) con la siguiente composición (mM): NaCl 120, KCl 4.77, KH_2PO_2 1.2, MgSO_4 1.2, NaHCO_3 25, CaCl_2 2.5 y glucosa 11. La solución se mantuvo a una temperatura de 37 °C, con una mezcla gaseosa 5% CO_2 95 % O_2 y un pH de 7.4. La tensión fue medida por un transductor de tensión (HDW100A, TDS125 C, Biopac Systems Inc., CA, USA).

Los transductores fueron conectados a un amplificador (DA 100C, Biopac Systems) y las señales de los transductores se digitalizaron con una interfaz (MP150, Biopac Systems), los cambios en la tensión fueron monitoreados con el software AcqKnowledge 3.9.1 (BIOPAC Systems) (Figura 6).

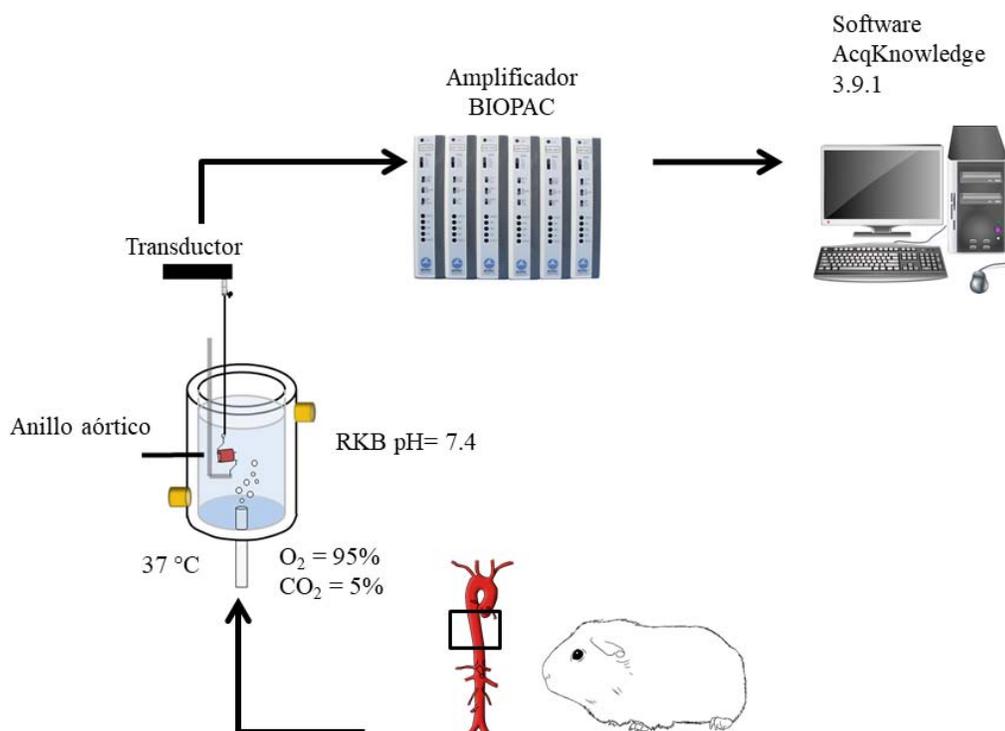


Figura 6. Esquema del sistema de órganos aislados in vitro.

Los tejidos fueron sometidos a una tensión inicial de 1.5 g y se dejaron estabilizar durante 30 minutos, durante este periodo se realizaron lavados de solución RKB en los minutos 15 y 30. Concluido el periodo de estabilización del tejido, se realizaron 3 estímulos con una solución de KCl (80 mM) para determinar su viabilidad y la máxima respuesta de contracción obtenida en cada fragmento de aorta. Después de cada estímulo con KCl (80 mM), el anillo de aorta se lavó con solución RKB y se dejó estabilizar el tejido durante 20 minutos. La tercera respuesta de contracción por KCl (80 mM) se consideró el 100% de respuesta, la cual fue comparada con las respuestas inducidas por cada agonista y/o antagonista. Antes de adicionar agonistas o

antagonistas serotoninérgicos al sistema de órganos *in vitro*, el anillo de la aorta se mantuvo en reposo durante una hora (**Fig. 7**).

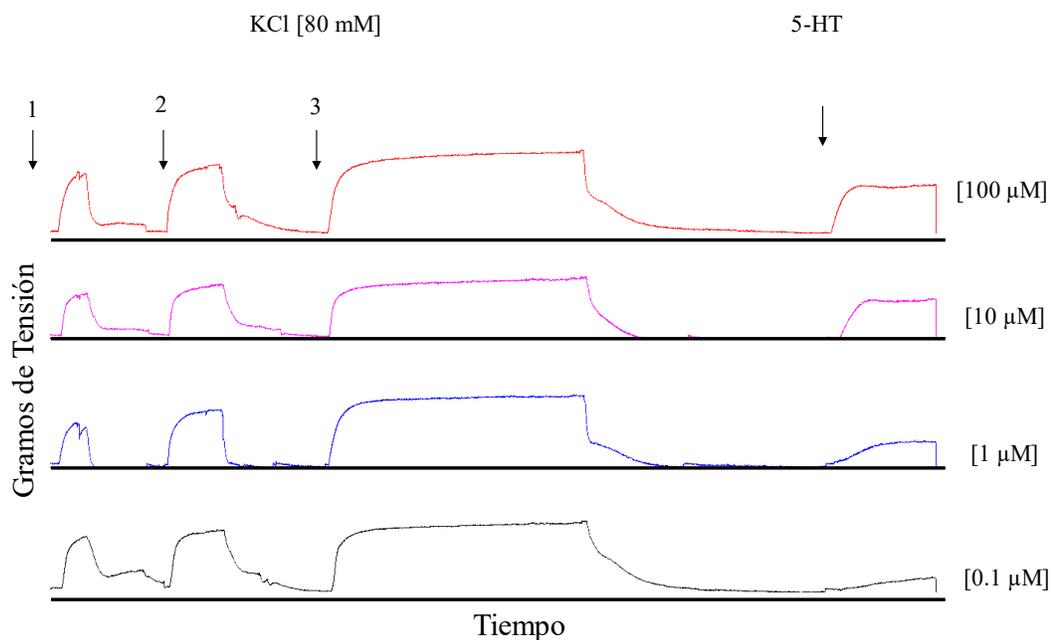


Figura 7. Registros representativos de la contracción obtenida con diferentes concentraciones de 5-HT

Posteriormente, se evaluaron los diferentes agonistas y antagonistas específicos para cada receptor de la familia 5-HT₂ (**Cuadro 2**). Los antagonistas fueron preincubados 20 min antes del estímulo con 5-HT (100 μM). Las respuestas fueron registradas por un periodo de 26 min, cada 2 minutos.

Cuadro 2. Agonistas y Antagonistas serotoninérgicos utilizados en este estudio.

Fármaco	Actividad	Receptor	Concentración	Referencia
5-HT	Ligando endógeno	5-HT	100 μ M	Watts y Thompson (2004)
TCB-2	Agonista	5-HT _{2A}	100 μ M	Watts y col., (2015)
MDL 100907	Antagonista	5-HT _{2A}	10 nM	Mbaki y Ramage, (2008)
BW723C86	Agonista	5-HT _{2B}	100 μ M	Glusa y col., (2000) y Watts y col., (2015)
RS-127445	Antagonista	5-HT _{2B}	10 nM	Watts y Thomson (2004)
WAY 161503	Agonista	5-HT _{2C}	100 μ M	Mbaki y Ramage (2008)
RS-102221	Antagonista	5-HT _{2C}	10 nM	Seto y col. (2009)

Procedimiento de sensibilización a la Ovalbúmina

El proceso de sensibilización comprende tres etapas. En el día 1, los cobayos fueron inyectados con 60 μ g de OVA y 1 mg de hidróxido de aluminio (Al (OH)₃) como adyuvante disueltos en 1 ml de solución salina fisiológica (SSF), 0.5 ml fueron administrados vía intraperitoneal y 0.5 vía subcutánea. En el día 8, los cobayos fueron nebulizados con OVA disuelta en SSF a una concentración de 3 mg/ml durante 5 minutos. En el día 15, se realizó el mismo procedimiento que en la etapa anterior, pero utilizando una concentración de 1 mg/ml de OVA disuelta en SSF durante 1 minuto. Los animales sensibilizados fueron utilizados en los ensayos en órganos aislados *in vitro* entre los días 21 y 25 (Vargas y col., 2010). Los animales control fueron administrados y nebulizados con la misma cantidad de SSF.

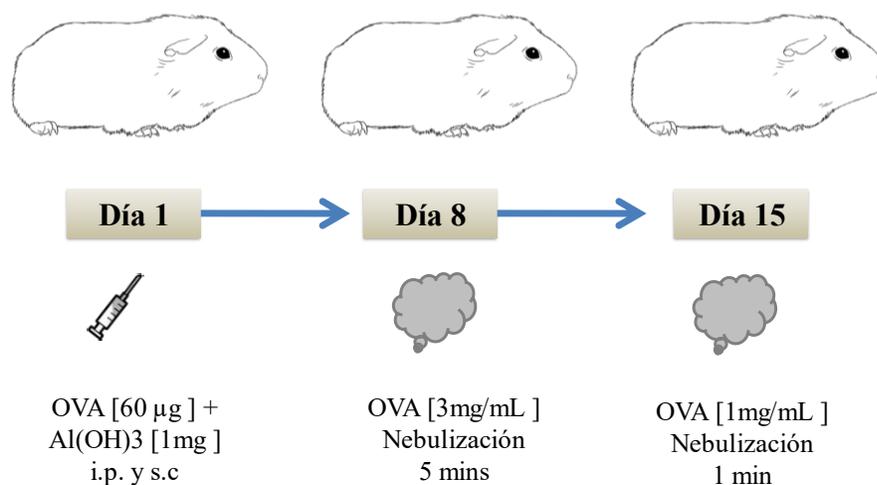


Figura 8. Método de sensibilización con ovoalbúmina (OVA) en cobayos.

Compuestos químicos

TCB-2, MDL 100907, BW723C86, RS-127445, WAY 161503 y RS-102221 fueron adquiridos en Tocris Bioscience (Bristol, UK), la 5-HT fue adquirida en Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, USA). El TCB-2, WAY161503 y la 5-HT fueron disueltos en agua. BW723C86, RS-127445 y RS-102221 se disolvieron en dimetil sulfóxido (DMSO), siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Análisis estadístico

Los datos están representados como porcentaje de la respuesta máxima de contracción obtenida con 80 mM de KCl que fue tomada como 100%. Así también, los datos serán expresados como el área bajo la curva, la cual se obtuvo con el método de integración trapezoidal, y está representada en unidades cuadradas arbitrarias (u^2). Para realizar las comparaciones entre los grupos se tomaron las máximas respuestas obtenidas o bien el área bajo la curva. Las respuestas de los agonistas y antagonistas están expresadas como porcentaje de la respuesta de 5-HT que se

tomó como el 100%. Todos los datos fueron expresados como la media \pm el error estándar, las diferencias estadísticas entre cada punto fueron determinadas por medio de una prueba de t de Student para datos pareados. La significancia estadística se estableció a un nivel de $p < 0.05$ de dos colas. Las diferencias estadísticas entre más de dos grupos fueron determinadas mediante una ANOVA de una vía (95% CI), seguido de una prueba de Dunnet *post hoc*. El procesamiento de datos se realizó con el software INERSTAT-a v2.0 (elaborado por el Dr. Mario H. Vargas) y GraphPad Prism 7.00.

RESULTADOS

Contracción de la aorta de cobayos inducida por diferentes concentraciones de 5-HT

Se realizaron curvas no acumulativas de diferentes concentraciones de 5-HT (100 μ M, 10 μ M, 1 μ M y 0.1 μ M) para determinar la máxima respuesta sostenida (**Figura 9**).

La 5-HT produjo un efecto de contracción dependiente de la concentración. Debido a que 100 μ M de 5-HT provocó la máxima respuesta de contracción sostenida, se decidió utilizar ésta concentración en los experimentos subsecuentes.

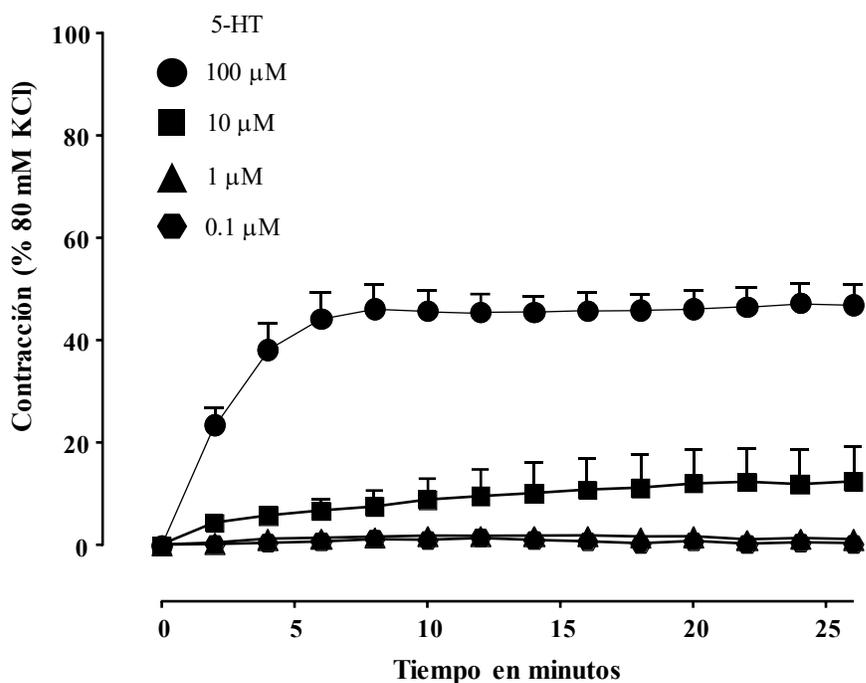


Figura 9. Efecto de la 5-HT en anillos de aorta torácica de cobayo. Se muestra la respuesta de la contracción inducida por concentraciones únicas de 5-HT (0.1 μ M-100 μ M). Los símbolos representan la media \pm E.E. $n=8$.

Participación de los miembros de la familia 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}) en la contracción de la aorta aislada de cobayo

Con el fin de determinar la participación específica de cada miembro de la familia 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}) se utilizaron agonistas selectivos para cada uno de los receptores. En la **Figura 10**, se observa la respuesta de contracción obtenida con 5-HT y los agonistas específicos para 5-HT₂. El agonista 5-HT_{2A} (TCB-2, 100 μ M) mostró un porcentaje de contracción máximo de $17.85\% \pm 0.85$. La estimulación del receptor 5-HT_{2B} con el agonista específico BW723C86 (100 μ M) no produjo una contracción apreciable en los anillos de aorta de cobayos. Mientras que la contracción máxima que se obtuvo estimulando el receptor 5-HT_{2C} (WAY161503, 100 μ M) fue de $13.81\% \pm 1.54$.

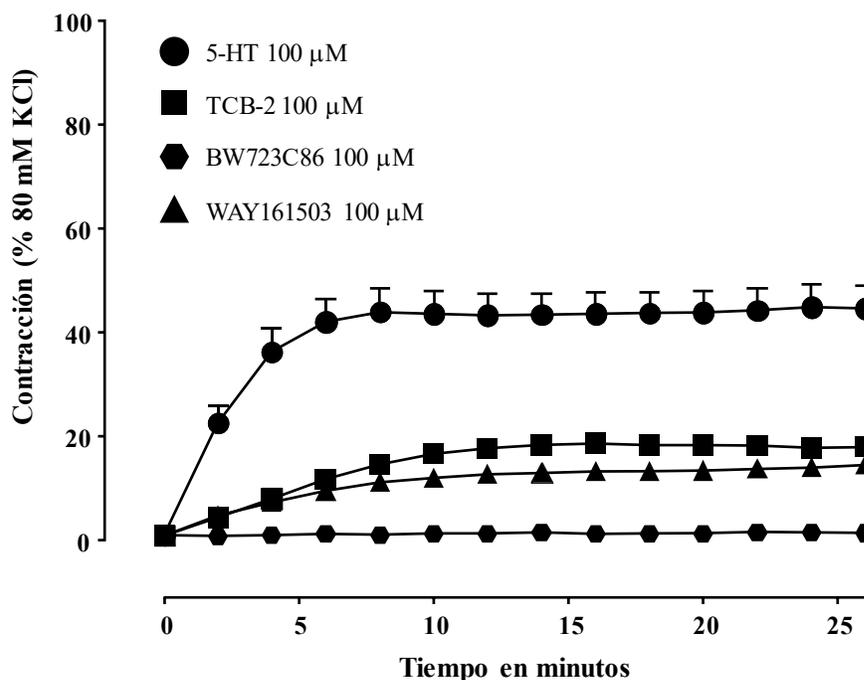


Figura 10 Contracción obtenida en anillos aórticos de cobayos, utilizando 5-HT y diferentes agonistas 5-HT₂ en función del tiempo. Agonistas específicos para 5-HT_{2A} (TCB-2, 100 μ M), 5-HT_{2B} (BW723C86, 100 μ M) y 5-HT_{2C} (WAY161503, 100 μ M). Los símbolos representan la media \pm E.E. n=8.

En la **Figura 11**, se muestra el área bajo la curva (ABC), de la contracción producida por los diferentes agonistas de la familia 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}) expresada en unidades cuadradas arbitrarias (u²).

La respuesta de contracción inducida por 5-HT (100 μM) fue considerada como el 100% de la respuesta, por lo tanto, el agonista 5-HT_{2A} (TCB-2, 100 μM) produjo un 35.6% ± 5.57 de contracción. El agonista 5-HT_{2B} (BW723C86, 100 μM), sólo indujo 1.99% ± 0.57 de respuesta, mientras que el agonista 5-HT_{2C} (WAY161503, 100 μM) causó un 26.58% ± 3.91 de la contracción inducida por 5-HT.

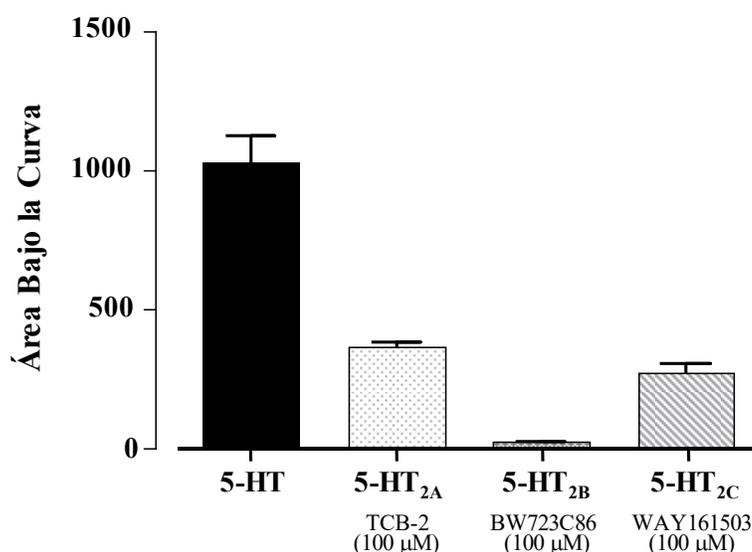


Figura 11. Efecto de los agonistas específicos 5-HT₂, sobre la contracción de anillos de aorta de cobayos. Agonistas específicos para 5-HT_{2A} (TCB-2, 100 μM), 5-HT_{2B} (BW723C86, 100 μM) y 5-HT_{2C} (WAY161503, 100 μM). Los datos se expresan como área bajo la curva en unidades cuadradas media ± E.E. (n=8).

Para evaluar la actividad de cada uno de los receptores de la familia 5-HT₂ en anillos de aorta se preincubaron con los antagonistas específicos de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} en el baño de órganos aislados, y posteriormente se estimuló con 100 μM de 5-HT. En la **Figura 12**, se observa el efecto de los antagonistas específicos de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}.

El antagonista 5-HT_{2A} (MDL 100907, 10 nM) redujo la contracción de 5-HT en un 76.35%, el antagonista 5-HT_{2B} (RS-127445, 10 nM) inhibió la contracción en un 23.84% y el antagonista 5-HT_{2C} la disminuyó en 35.8%.

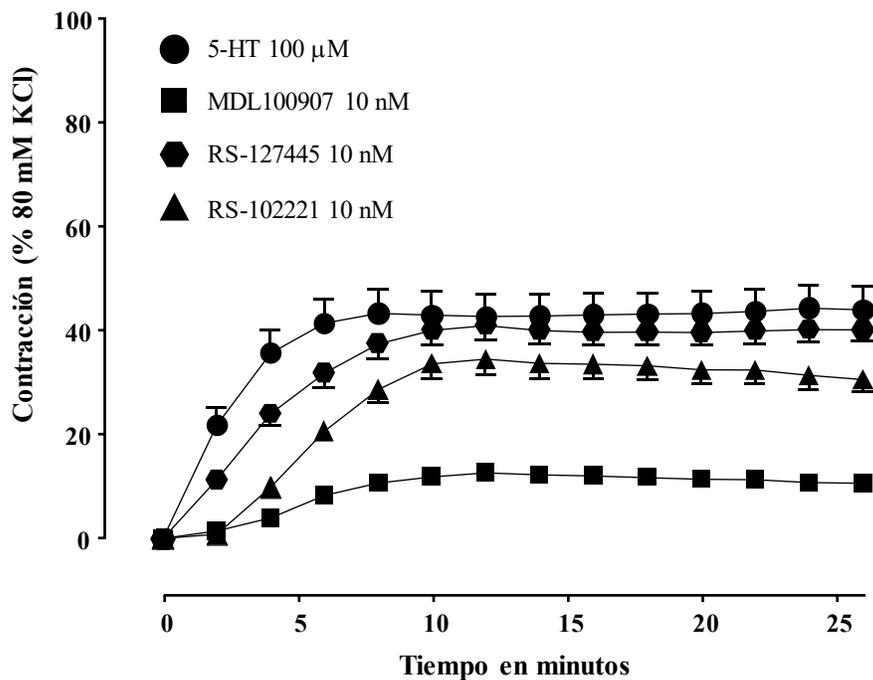


Figura 12. Efecto de los antagonistas específicos 5-HT₂, sobre la contracción inducida por 5-HT (100 μM) en anillos de aorta de cobayos. Antagonistas específicos 5-HT₂: 5-HT_{2A} (MDL 100907, 10 nM), 5-HT_{2B} (RS127445 10 nM), y 5-HT_{2C} (RS102221, 10 nM). Los símbolos representan el promedio ± E.E. (n=8).

En la **Figura 13**, se encuentran representadas las ABC obtenidas con cada uno de los antagonistas.

El ABC de los antagonistas 5HT_{2A} (MDL 100907 10 nM), 5-HT_{2B} (RS-127445 10 nM) y 5-HT_{2C} (RS-102221 10 nM) disminuyeron en 76%, 12% y 33% respectivamente con respecto a la ABC de 5-HT, considerado el 100% de la respuesta.

Los antagonistas 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} disminuyeron la respuesta de contracción de manera significativa con respecto a 5-HT, no así el antagonista 5-HT_{2B} como reveló un análisis de varianza de una vía (ANOVA 95% CI) seguida de un análisis *post hoc* de Dunnet.

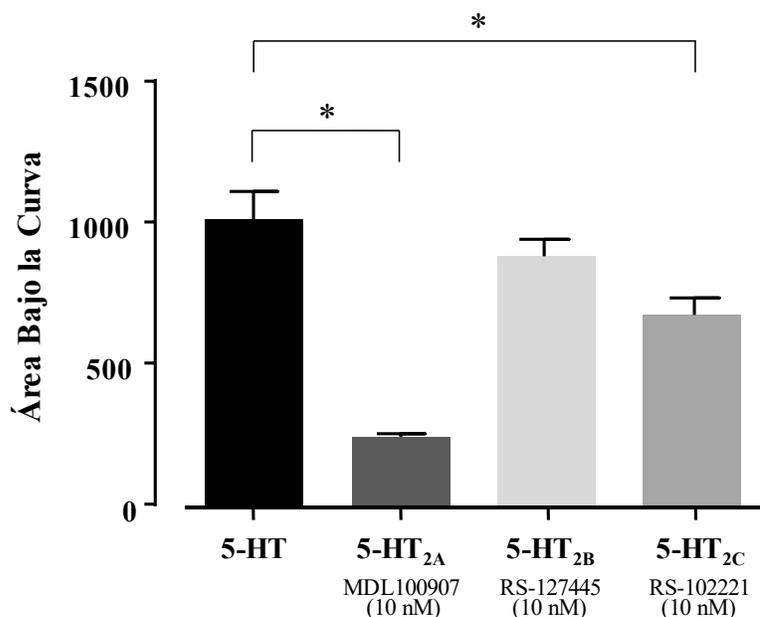


Figura 13. Efecto de los antagonistas específicos 5-HT₂ sobre la contracción inducida por 5-HT (100 μM) en anillos de aorta de cobayos. Antagonistas específicos 5-HT₂: 5-HT_{2A} (MDL 100907, 10 nM), 5-HT_{2B} (RS127445 10 nM), y 5-HT_{2C} (RS102221, 10 nM). Las diferencias mostradas son con respecto al grupo control. Los datos se expresan como área bajo la curva n=8, p<0.05.

Efecto de la sensibilización en la contracción inducida por 5-HT

Como se muestra en la **Figura 14**, los anillos de aorta provenientes de cobayos sensibilizados, mostraron un aumento significativo de la contracción inducida por 5-HT (100 μM) cuando fueron comparadas con los anillos de aorta de cobayos no sensibilizados. Las aortas de cobayos sensibilizados alcanzaron un máximo de contracción media de 57.12% ± 2.7 en el minuto 26, mientras que el máximo alcanzado en los cobayos controles fue de 44.36% ± 4.38 en el minuto 24. La diferencia en el porcentaje de contracción entre cobayos sensibilizados y no sensibilizados, comenzó a ser significativa a partir del minuto 18. Las ABC obtenidas con 5-HT

100 μM fueron de $694.32 \pm 66.92 \text{ u}^2$ en cobayos controles y de $854.62 \pm 40.96 \text{ u}^2$ en cobayos sensibilizados. Al compararse las ABC mediante una t de Student no pareada (2 colas $p < 0.05$) no se observaron diferencias significativas (**Figura 15**).

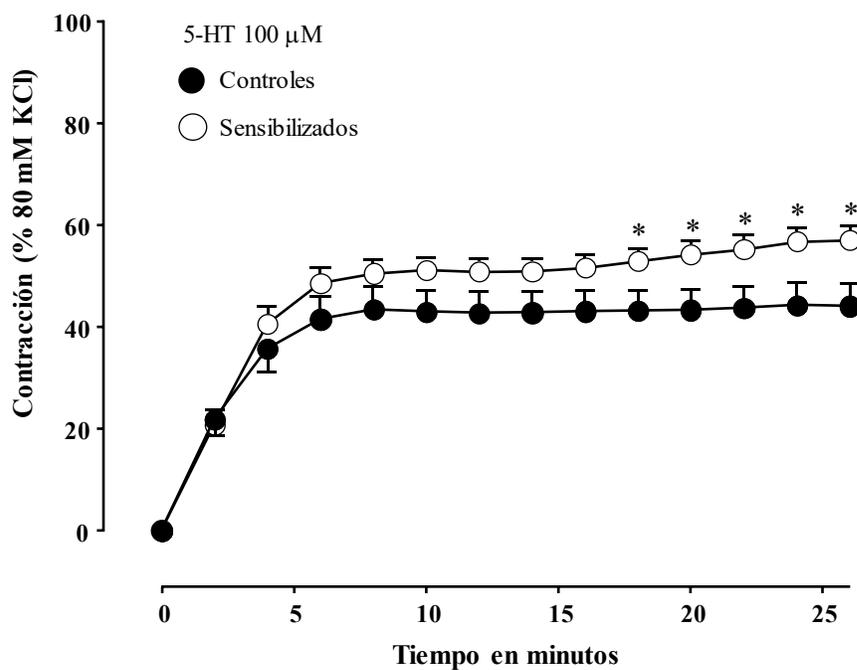


Figura 14. Efecto de la sensibilización a la OVA en la contracción de anillos de aorta de cobayos inducida por 100 μ M de 5-HT durante 26 minutos ($n=8$, $*p<0.05$).

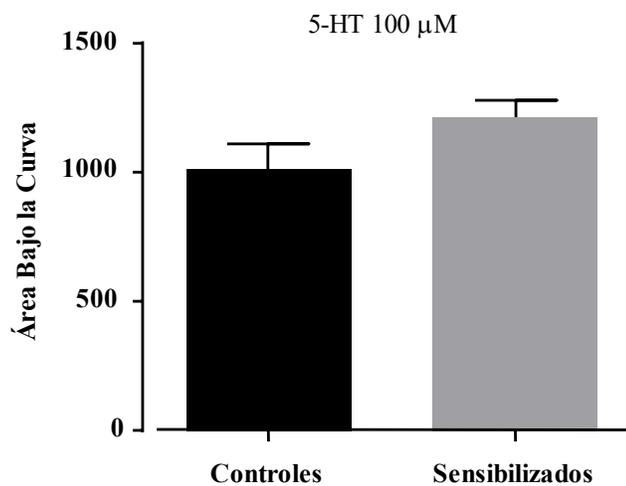


Figura 15. Área bajo la curva del efecto de la sensibilización a la OVA en la contracción de anillos de aorta inducida por 100 μ M de 5-HT. Los datos mostrados son las medias \pm E.E. ($n=8$, $*p<0.05$).

Efecto de la sensibilización en la actividad de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}

Para determinar como la sensibilización modifica la actividad de los receptores de la familia 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}), se realizaron curvas de contracción, utilizando una dosis única, inducidas por agonistas específicos de cada receptor. Se procedió a comparar las respuestas de contracción obtenidas con cada agonista, en anillos de aortas provenientes de cobayos sensibilizados y no sensibilizados.

La contracción obtenida con el agonista 5-HT_{2A} TCB-2 (100 µM), fue significativamente mayor en las aortas provenientes de cobayos sensibilizados con OVA comparada con los no sensibilizados (**Figura 16 A**). El porcentaje máximo de contracción en cobayos no sensibilizados fue de 17.85% ± 1.7, mientras que el de cobayos sensibilizados fue de 26.97% ± 3. Las diferencias comenzaron a ser significativas a partir del minuto 4.

En la **Figura 16 B**, se muestra que, la estimulación del receptor 5-HT_{2B} aplicando 100 µM de BW723C86 en el baño de órganos aislados, produjo una contracción mínima en las aortas de cobayos sensibilizados y no sensibilizados.

La contracción obtenida con el agonista 5-HT_{2C} WAY161503 (100 µM), fue ligeramente mayor en cobayos sensibilizados (16.6% ± 1.55) que en cobayos no sensibilizados (13.8% ± 1.3). Sin embargo, la prueba estadística t de Student no reveló diferencias significativas en ninguno de los puntos (**Figura 16 C**).

En la **Figura 17** se muestra una gráfica con los resultados expresados como ABC. Las ABC obtenidas con 5-HT y cada uno de los agonistas 5-HT₂ fueron comparadas entre grupos sensibilizados y sus respectivos controles no sensibilizados.

Con el agonista TCB-2 (100 µM), se obtuvo un ABC de 277.16 ± 14 u² en cobayos no sensibilizados, mientras que en los cobayos sensibilizados el ABC fue de 419.85 ± 49.49 u².

En cobayos no sensibilizados, el ABC del agonista 5-HT_{2B} BW723C86 fue de $13.73 \pm 3.7 \text{ u}^2$ y en sensibilizados de $24.24 \pm 2.1 \text{ u}^2$.

En el caso del agonista 5-HT_{2C} WAY161503, se obtuvo un ABC de $201.42 \pm 22 \text{ u}^2$ en cobayos controles no sensibilizados y de $253.85 \pm 22.67 \text{ u}^2$ en cobayos sensibilizados.

Al realizar el análisis de las áreas bajo la curva mediante una t de Student de dos colas, se observaron diferencias significativas entre las ABC obtenidas con el agonista 5-HT_{2A} TCB-2 (100 μM) en cobayos sensibilizados y controles.

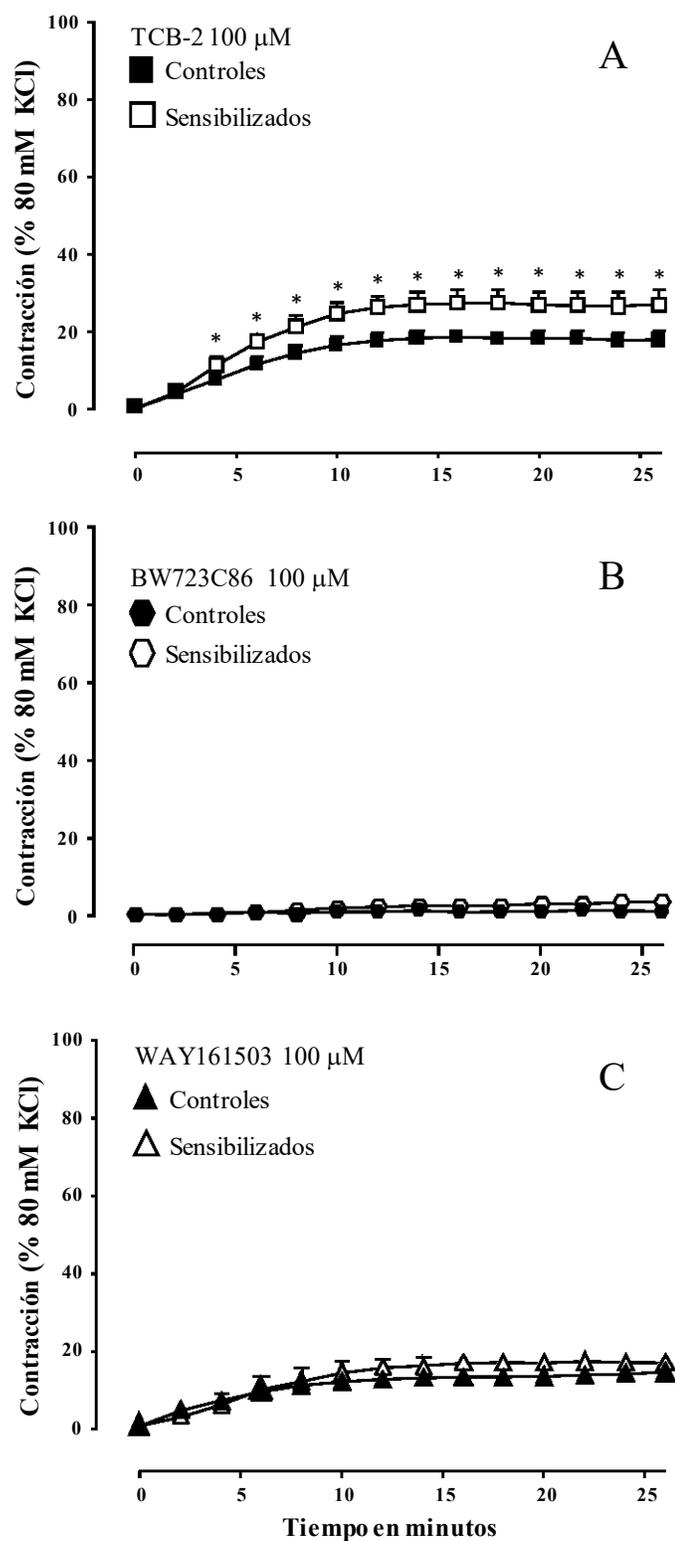


Figura 16. Efecto de la sensibilización en la contracción de anillos de aorta de cobayos sensibilizados y controles utilizando agonistas específicos para los receptores 5-HT₂: 5-HT_{2A} (TCB-2, 100 μ M), 5-HT_{2B} (BW723C86, 100 μ M), 5-HT_{2C} (WAY161503, 100 μ M) ($n=8$, $*p<0.05$).

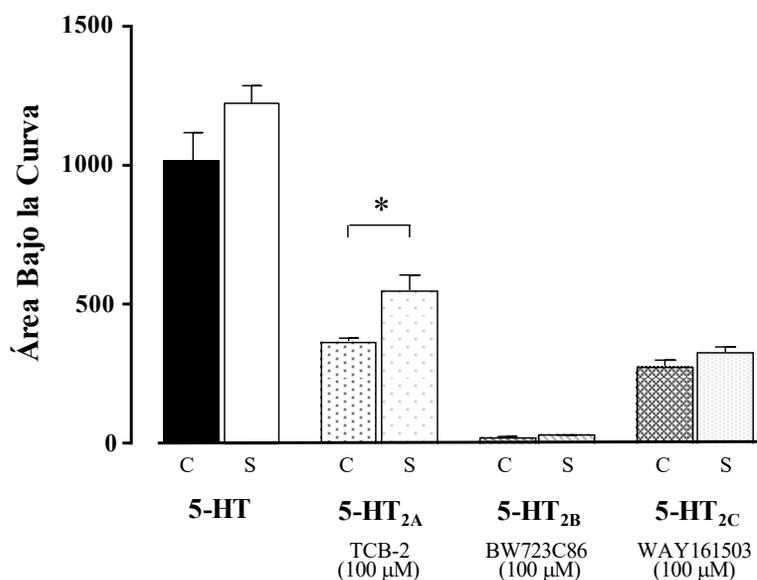


Figura 17. Efecto de la sensibilización en las áreas bajo la curva obtenidas con 5-HT 100 μM y agonistas específicos para los receptores 5-HT₂: 5-HT_{2A} (TCB-2, 100 μM); 5-HT_{2B} (BW723C86, 100 μM) y 5-HT_{2C} (WAY161503, 100 μM). Los datos se expresan como las medias de las áreas bajo la curva ± E.E. (n=8, *p<0.05).

En la **Figura 18**, se muestra el efecto de la sensibilización en la contracción de anillos de aorta de cobayos sensibilizados y no sensibilizados utilizando antagonistas específicos para los receptores 5-HT₂.

Puede observarse que, las respuestas de contracción de anillos de aorta fueron muy parecidas entre cobayos sensibilizados y no sensibilizados con los antagonistas 5-HT_{2A} (MDL 100907 10 nM) (**Figura 18-A**) y 5-HT_{2C} (RS-10221 10 nM) (**Figura 18-C**). Interesantemente, un análisis de t de student, reveló la existencia de diferencias significativas en el efecto del antagonista 5-HT_{2B} (RS-127445 10 nM) sobre la contracción inducida por 5-HT 100 μM entre cobayos sensibilizados y controles, las diferencias comienzan a ser estadísticamente significativas a partir del minuto 6 (**Figura 18-B**).

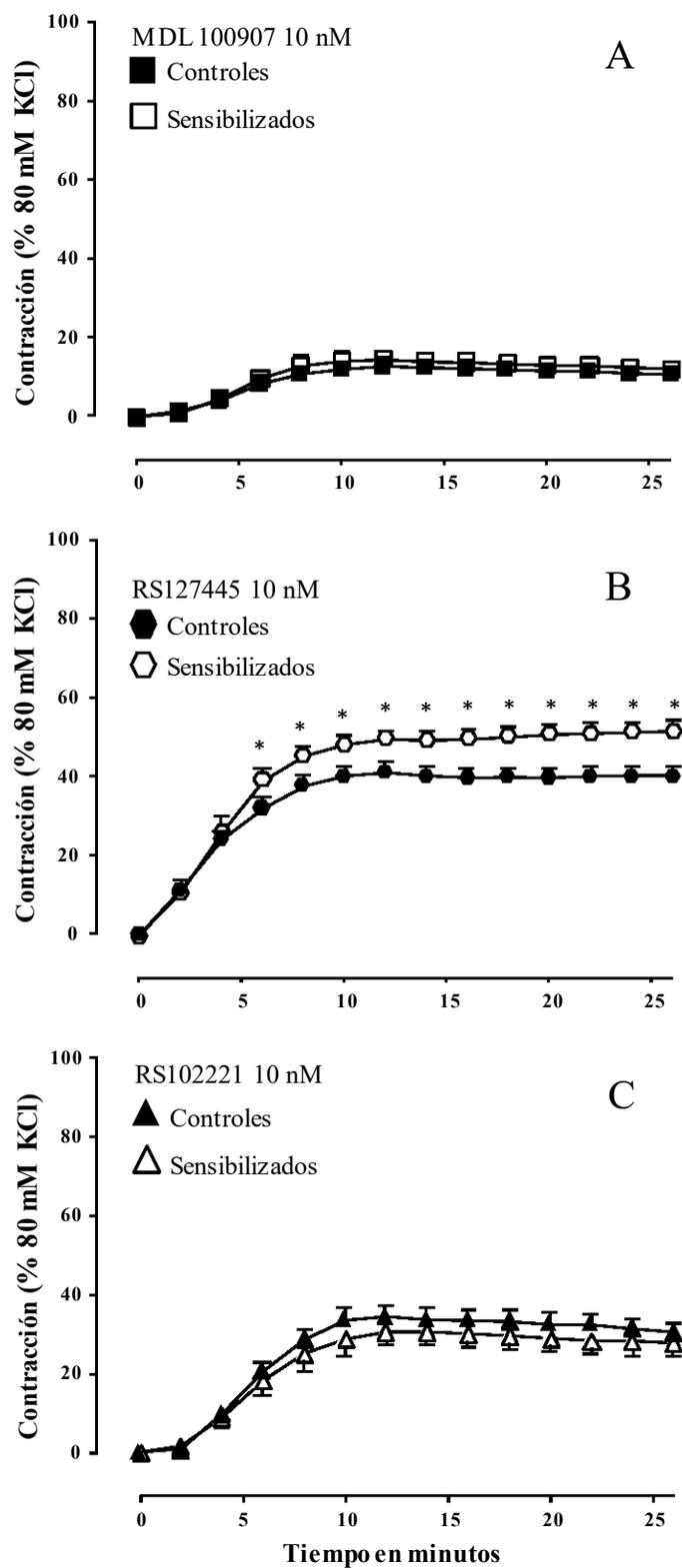


Figura 18. Efecto de la sensibilización en la contracción de anillos de aorta de cobayos sensibilizados y controles utilizando antagonistas específicos para los receptores 5-HT₂: 5-HT_{2A} (MDL 100907, 10 nM), 5-HT_{2B} (RS127445 10 nM), y 5-HT_{2C} (RS102221, 10 nM) (n=8, *p<0.05).

De igual manera, al analizar las ABC de la contracción obtenida con 5-HT 100 μ M y los antagonistas 5-HT₂ entre cobayos sensibilizados y no sensibilizados (**Figura 19**), se obtuvieron diferencias significativas entre cobayos control y sensibilizados cuando se utilizó el antagonista 5-HT_{2B} RS-127445 (10 nM).

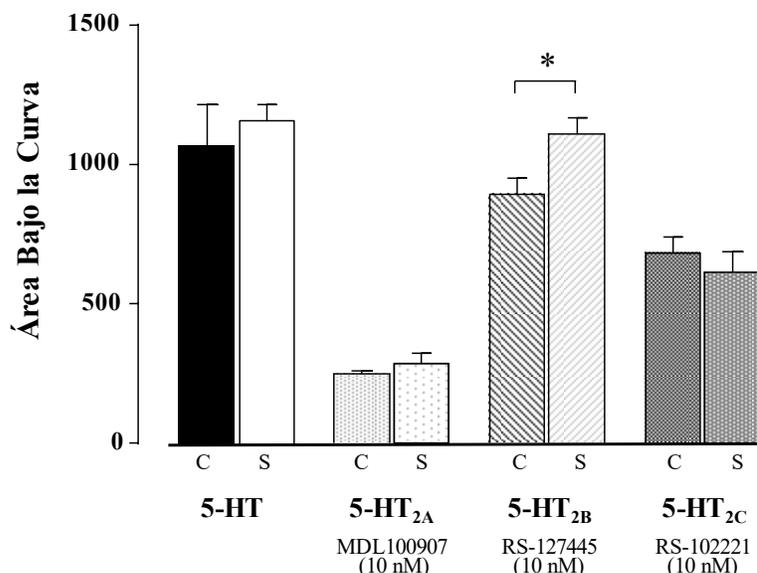


Figura 19. Áreas bajo la curva del efecto de la sensibilización en la contracción de anillos de aorta de cobayos sensibilizados y controles utilizando antagonistas específicos para los receptores 5-HT₂: 5-HT_{2A} (MDL 100907, 10 nM), 5-HT_{2B} (RS127445 10 nM), y 5-HT_{2C} (RS102221, 10 nM) ($n=8$, $*p<0.05$).

En el siguiente **Cuadro 3**, se muestran los resultados obtenidos expresados como el porcentaje con respecto a la máxima contracción obtenida con 80 mM de KCl.

Cuadro 3. Porcentaje de contracción e inhibición de la contracción inducido por los agonistas y antagonistas específicos de 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} y 5-HT _{2C}						
5-HT	TCB-2 Agonista 5-HT _{2A}	BW723C86 Agonista 5-HT _{2B}	WAY161503 Agonista 5-HT _{2C}	MDL100907 Antagonista 5-HT _{2A}	RS127445 Antagonista 5-HT _{2B}	RS102221 Antagonista 5-HT _{2C}
44.3%±4.4	17.85±0.85	0.5%±0.38	13.8%±1.54	12.19%±0.38	40.27%±2.46	34.56± 2.9

DISCUSIÓN

En el presente trabajo, evaluamos la participación de los tres receptores serotoninérgicos que constituyen la familia 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}) en la contracción de la aorta torácica de cobayo. Así mismo, evaluamos el efecto de la sensibilización a OVA, como un modelo experimental de asma alérgica, y encontramos que existe un incremento de la contracción inducida por 5-HT, en particular con el receptor 5-HT_{2A}, en la aorta torácica de cobayos sensibilizados con OVA.

La familia 5-HT₂ conformada por 3 miembros, los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, y 5-HT_{2C}, comparten homología estructural, aunque muestran diferencias en su actividad farmacológica en el MLV. Diversos autores han indicado que el receptor 5-HT_{2A} es el principal regulador de la contracción en diferentes tipos de arterias tanto de humanos como de animales, particularmente rata y cerdo (Ullmer y col., 1995; Yildiz y Tuncer, 1995; Verheggen y col., 1996; Ellwood y Curtis, 1997; Ishida y col., 1999; Miyata y col. 2000; Tanaka y col. 2008).

Existen escasos artículos sobre la participación de los receptores 5-HT₂ en la contracción de los vasos sanguíneos de cobayos. Hasta este momento, en cobayo sólo se han realizado estudios de la contracción por 5-HT en la arteria iliaca (Pertz, 1993), la arteria basilar (Chang y col., 1988) y la arteria carótida (Weiner y col., 1992). Cabe resaltar que en ninguno de estos estudios se evaluó la participación específica de los miembros de la familia 5-HT₂.

Nuestros resultados confirman los hallazgos previos que el receptor 5-HT_{2A} es el principal receptor modulador de la contracción de la familia 5-HT₂ en la aorta de cobayo.

Una aportación importante de este trabajo, fue que encontramos que el receptor 5-HT_{2C} también participa de manera notable en la contracción de la aorta de cobayo, contribuyendo hasta

en un 26.58% de la respuesta inducida por 5-HT. Este es un interesante e importante resultado, debido a que es la primera vez que se describe su participación en el proceso de contracción.

La actividad del receptor 5-HT_{2C} a nivel periférico no ha recibido mucha atención, las investigaciones sobre este receptor se han enfocado en el estudio de la función normal y alterada de los circuitos neuronales implicados en trastornos neuropsiquiátricos (Millan, 2003; Heisler y col., 2007; Werry y col., 2008, Moya y col., 2011), no así en el sistema cardiovascular. El motivo posible por el cual el receptor 5-HT_{2C} no haya sido estudiado de manera más amplia en el MLV, se deba a que en los primeros trabajos donde se evaluó la presencia de los diferentes receptores serotoninérgicos en vasos sanguíneos, no se reportó su presencia (Ullmer y col., 1995, Ishida y col., 1999). Ullmer y col., (1995) determinaron que el RNAm del receptor 5-HT_{2C} no se encontraba expresado. En otro estudio realizado por Ishida y col., (1999) tampoco detectaron la presencia del receptor 5-HT_{2C} en arterias coronarias de humano. Recientemente, la expresión del receptor 5-HT_{2C} fue determinada en la arteria pulmonar y la aorta de rata (Zhang y col., 2008, Mironova y col., 2017). De este modo, nuestro trabajo destaca la participación del receptor 5-HT_{2C} en la contracción de la arteria de la aorta de cobayo.

No obstante, el receptor 5-HT_{2B} no mostró una gran participación en la contracción de la aorta de cobayo. Estos resultados son consistentes con los encontrados por otros autores en otros tipos de arterias, quienes determinaron que en condiciones fisiológicas normales, la contracción inducida por agonistas específicos del receptor 5-HT_{2B} era mínima en arterias, incluyendo aorta de ratón y rata (Watts, 2002, Oriowo y col., 2011, Nelson y col., 2012).

A pesar de que los receptores de la familia 5-HT₂ están acoplados al mismo sistema de transducción, es posible que los receptores modifiquen su actividad debido al tipo celular en el que se encuentran principalmente expresados. El receptor 5-HT_{2B} se expresa principalmente en células endoteliales y en menor medida en el MLV (Ullmer y col., 1995, Launay y col., 2002),

mientras que los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} se expresan más en el MLV. Probablemente, la contracción mínima encontrada en nuestros resultados se deba a que el receptor 5-HT_{2B} al encontrarse predominantemente en el endotelio, su activación este asociado con la producción de NO (Ishida y col. 1998). Es conocido que un aumento en la producción de NO está asociado con la relajación del MLV, entonces la actividad del receptor 5-HT_{2B} podría estar más vinculada con la relajación, siendo mínima la participación en la contracción inducida por este receptor.

Uno de los resultados más significativos de nuestro trabajo es haber encontrado un aumento de la contracción inducida por 5-HT en la aorta de cobayos sensibilizados con OVA y en particular el 5-HT_{2A}. Este incremento de la respuesta por efecto de la sensibilización en la contracción no se observó con los receptores 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. El aumento de la hiperreactividad de la aorta observada en cobayos sensibilizados con OVA puede deberse a la participación de diferentes procesos fisiológicos y celulares que se comentan a continuación.

Diversos estudios epidemiológicos muestran la existencia de una relación entre el asma y diversos tipos de ECV. No obstante, son escasos los trabajos que evalúen los mecanismos que determinen como el asma modifica la actividad del sistema cardiovascular. El asma se caracteriza por la inflamación y la hiperactividad del árbol bronquial, afectando a las vías aéreas proximales y distales; y este proceso inflamatorio puede conducir a una inflamación sistémica y lograr modificar las respuestas en el sistema cardiovascular (Ponnoth y col., 2008). Aunque, los efectos que la inflamación pudiera tener sobre el sistema cardiovascular durante el asma han sido escasamente estudiados.

Se ha determinado que la activación y los niveles de los eosinófilos de pacientes con asma se encuentran incrementados y estos incrementos pueden estar relacionados con la severidad del asma y la función pulmonar (Bousquet y col., 1990). La activación eosinófila puede liberar diferentes tipos de proteínas y participar en otros procesos. De este modo, se han

encontrado que existen niveles altos de la proteína reactiva C, un marcador de inflamación sistémica, en el suero de pacientes con asma (Takemura y col., 2006). Además, existe una asociación entre el nivel de esta proteína, la función pulmonar y la reactividad bronquial (Kony y col., 2004). Algo que llama fuertemente la atención es que la proteína reactiva C, es conocida también por ser un marcador de predicción de riesgo de ECV (Ridker y col. 1998; Ridker y col. 2002).

Las plaquetas son los principales reservorios de la 5-HT en la circulación sistémica, cuando éstas se activan la 5-HT es liberada en la proximidad elevando su concentración local en vasos sanguíneos (Holmsen y Weiss, 1979; Ni y Watts, 2006). Creciente evidencia indica que la activación plaquetaria puede ocurrir en eventos inflamatorios, como el asma (Yamamoto y col., 1993, Pitchford y Page, 2006; Benton y col., 2010, Dürk y col., 2013; Idzko, Pitchford, y Page, 2015).

En trabajos realizados por nuestro grupo de investigación se reportó que los niveles de 5-HT se elevan en pulmones de cobayos sensibilizados con OVA y que la 5-HT es liberada desde los pulmones hacia el torrente sanguíneo (Segura y col., 2010, Arreola-Ramírez y col., 2013). Por lo que hemos considerado que la elevación de la concentración de 5-HT en la circulación sistémica pudiera tener efectos, no solo en las vías aéreas, sino alcanzar sus efectos en el sistema cardiovascular.

En arterias pulmonares de pacientes asmáticos se ha reportado el aumento de células mononucleares y eosinófilos en la capa adventicia de vasos sanguíneos pulmonares provenientes de las vías aéreas (Saetta y col., 1991). Además, la expresión de COX-2 y la producción de prostaglandinas (PGE₂ y PGI₂) se encuentran significativamente incrementadas y existe un decremento en la vasodilatación (Foudi y col., 2017). Estos resultados indican que la inflamación iniciada durante el asma extiende su efecto hacia los vasos sanguíneos. En un modelo de apnea

del sueño en ratón se observó una mayor contracción en anillos de aorta inducida con 5-HT respecto a los controles. En éste caso, el aumento de la reactividad vascular, se asoció a la acción de metabolitos producto de COX, ya que su expresión se halló incrementada en los ratones en los que la vasocontracción fue mayor, además esta contracción disminuyó notablemente cuando se aplicó indometacina, un inhibidor de COX no selectivo (Tual-Chalot y col. 2012).

El aumento de la actividad de las enzimas COX se ha observado en modelos donde existe un incremento de la contracción vascular inducida por angiotensina y endotelina (Côrtes y col., 1996; Zhou y col., 2006). Uno de los productos de la enzima COX-1 son los tromboxanos, que son conocidos por su actividad vasoconstrictora, es importante mencionar que el tromboxano A₂, es producido predominantemente en las plaquetas donde es liberado hacia el torrente sanguíneo (Félétou y col., 2011). El aumento de la actividad de las COX y los productos de estas enzimas que promueven la vasocontracción explicarían el aumento de la reactividad vascular en modelos donde la inflamación se extiende hacia la vasculatura.

Aunado a esto, la actividad de COX parece estar asociada al incremento de ROS en el endotelio (Tang y col., 2007; Yang y col., 2002) y de manera inversa, en ratas con hipertensión espontánea, se ha encontrado que las ROS aumentan la producción de tromboxano A₂ (Gao y Lee, 2001).

Las ROS son componentes importantes en los mecanismos moleculares implicados en la patogénesis del asma. La generación de las ROS es tal que los oxidantes, que median respuestas inflamatorias, pueden activar citocinas proinflamatorias que facilitan la regulación la liberación de mediadores proinflamatorios (Rahman, 2003). De este modo, se ha observado que en ratas sensibilizadas con OVA, los niveles de ROS se encontraron incrementados, no sólo en vías aéreas sino también en la aorta, sugiriendo que el estrés oxidativo de las vías aéreas en el modelo de asma alérgica podría extenderse también hacia la vasculatura sistémica (Al-Harbi y col.,

2015). Algunos estudios indican que las ROS son capaces de promover la contracción del MLV (Ritsick y col., 2007, Costa y col., 2016), aunque los mecanismos exactos por los cuales las ROS inducen contracción en el MLV se desconocen. Se ha propuesto que es posible que su participación sea a través de la activación de la vía de Rho (MacKay y col., 2017; Tsai y Jiang, 2010), del incremento de los niveles de Ca^{2+} intracelular (Xu y Touyz, 2006) y/o por el decremento de la biodisponibilidad de NO, lo que explicaría también el incremento de la reactividad vascular (Rubanyi y Vanhoutte, 1986). Tanto un aumento de la actividad de Rho quinasa como las ROS podrían parcialmente explicar el aumento de la contracción inducido por 5-HT. También un aumento de la actividad de la enzima NADPH oxidasa podría modificar la actividad de la contracción, ya que es una fuente importante de las ROS (Paravicini y Touyz, 2008).

La vía Rho quinasa, activada por 5-HT, produce contracción del músculo liso a través de la inhibición de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (Hilgers y Webb, 2005). En un modelo de diabetes en ratón se observó un aumento de la contracción de la aorta inducida por 5-HT, la cual fue abatida utilizando un inhibidor de Rho quinasa (Nelson y col., 2012). Aquí también, es importante mencionar que los inhibidores de Rho quinasa disminuyen la hipertensión pulmonar en modelos animales (Oka y col., 2007; Mouchaers y col., 2010).

Pacientes con enfermedades vasculares, como la hipertensión, poseen también disfunción endotelial, que es la incapacidad de generar cantidades adecuadas de NO (Förstermann y Sessa, 2012). En este sentido, se ha reportado que en modelos de diabetes donde existe un aumento de la reactividad vascular, hay una disminución de la expresión de la enzima sintasa del NO endotelial (Nishimatsu y col., 2004, Babacanoglu y col., 2013, Mokhtar y col., 2016). Si no se genera suficiente NO, el equilibrio existente entre la vasocontracción y la vasorelajación se perturbaría generando un aumento hacia la contracción vascular.

Una marca distintiva de ciertas patologías vasculares, es la remodelación vascular. La remodelación vascular se define como la alteración de la estructura del vaso sanguíneo, reducción del lumen e hipertrófia del músculo liso, lo que conlleva a la pérdida de función de los vasos sanguíneos, se da en patologías como aterosclerosis y en hipertensión tanto sistémica como pulmonar (Erijman O. y Litovsky, 2007). Se ha sugerido que la remodelación vascular podría ocurrir en la vasculatura pulmonar de pacientes asmáticos. Se ha reportado que el área vascular se incrementa en pacientes asmáticos con respecto a individuos sanos. Se ha postulado que éste crecimiento anormal es producto de mediadores inflamatorios como los que se dan en el asma (Chetta y col. 2007; Walters y col. 2008).

En este punto es destacable mencionar que la 5-HT no solo regula la contracción, sino también proliferación y migración de las células del músculo liso y por lo tanto podría estar contribuyendo a la remodelación vascular (Fanburg y Lee, 1997). De hecho, el uso de medicamentos anorexigénicos que elevan la concentración de 5-HT en el plasma de manera crónica, se han asociado a hipertrofia cardíaca, degeneración valvular y riesgo de padecer hipertensión pulmonar (Kaumann y Levy, 2006; Margaret y col., 2010, Dietrich y col., 2017).

La remodelación vascular también puede ser un efecto secundario de los diferentes procesos inflamatorios producidos por alguna patología. Ésta inflamación puede extenderse hacia el sistema cardiovascular que está expuesto a todas las sustancias que se encuentran en el torrente sanguíneo.

Es pertinente comentar también que la actividad de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} puede estar modificada en diferentes condiciones patológicas. Nelson y col., (2012) hallaron un incremento en la respuesta de contracción de la aorta por los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} en un modelo murino de diabetes. En otro estudio en un modelo de diabetes, se observó también que la arteria renal de conejo presentaba mayor contracción inducida por 5-HT (Miranda y col., 2002).

En un modelo de hipertensión pulmonar hipóxica crónica, se observó que el receptor 5-HT_{2A} estaba involucrado en el aumento de la contracción inducida por 5-HT en diferentes tipos de arterias de conejo (MacLean y col., 1996). En ese mismo modelo, otros autores demostraron que el uso del antagonista 5-HT_{2A} sarpogrelato, disminuyó los efectos de la hipertensión pulmonar a través de la inhibición de la proliferación de las células del MLV en arterias pulmonares de rata (Geng y col., 2016).

Banes y Watts (2004) evaluaron la expresión del RNAm y la proteína del receptor 5-HT_{2B} en condiciones de hipertensión, encontrando que este receptor estaba sobreexpresado. Así mismo, se ha observado que el uso del antagonista 5-HT_{2B} LY272015 reduce la presión arterial de ratas hipertensas, indicando la importancia de éste receptor durante esta patología (Cohen y col., 1996; Watts, 1997; Watts y Finck, 1999). Para explicar estas observaciones, Watts (2009) propone que durante la hipertensión, la localización de los receptores 5-HT_{2B} pasa de estar predominantemente en el endotelio para expresarse en el MLV durante la hipertensión, siendo también que la 5-HT tiene una mayor afinidad por el receptor 5-HT_{2B} comparada con los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1B} (Watts, 2009).

Es entonces que, se requieren más estudios para determinar si el proceso inflamatorio originado por el asma alérgica provocaría un aumento de reactividad vascular inducido por 5-HT y explorar los efectos del asma en las ECV. Estos estudios podrían estar vinculados con diferentes procesos fisiológicos que están involucrados, como la ROS, la vía de señalización de Rho, la disfunción endotelial, la remodelación vascular, la producción de citocinas, etc. Además, evaluar cómo los niveles de 5-HT modificados en pacientes asmáticos y en modelos animales pudieran tener un efecto a largo plazo sobre el sistema cardiovascular.

CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestros resultados podemos concluir que:

1. Se confirma la relevante participación del receptor 5-HT_{2A} en la contracción de la aorta de cobayo.
 2. Se muestra el primer indicio de la participación del receptor 5-HT_{2C} en la respuesta de contracción inducida por 5-HT.
 3. El receptor 5-HT_{2B} participa de manera irrelevante en la respuesta de contracción inducida por 5-HT.
 4. La sensibilización alérgica (OVA) modifica la contracción inducida por 5-HT, específicamente por el receptor 5-HT_{2A}, en anillos de aorta aislada de cobayos.
-

PERSPECTIVAS

1. Describir farmacológicamente, de manera más amplia, la participación del receptor 5-HT_{2C} en la contracción de la aorta.
 2. Evaluar la participación de otras sustancias vasoconstrictoras que regulen la reactividad vascular de la aorta aislada de cobayos sensibilizados.
 3. Determinar los posibles mecanismos que expliquen el incremento de la reactividad de la aorta inducida por 5-HT.
 4. Evaluar la participación de la inflamación en el incremento de la reactividad de la aorta inducida por 5-HT.
-

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar, H. N., & Mitchell, B. F. (2010). Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Human Reproduction Update*, 16(6), 725–44. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq016>
- Akin, D., & Gurdal, H. (2002). Involvement of 5-HT 1B and 5-HT 1D receptors in sumatriptan mediated vasocontractile response in rabbit common carotid artery. *British Journal of Pharmacology*, 136(2), 177–182. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704709>
- Al-Harbi, N. O., Nadeem, A., Al-Harbi, M. M., Imam, F., Al-Shabanah, O. A., Ahmad, S. F., ... Bahashwan, S. A. (2015). Oxidative airway inflammation leads to systemic and vascular oxidative stress in a murine model of allergic asthma. *International Immunopharmacology*, 26(1), 237–245. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2015.03.032>
- Alexander, S. P., Davenport, A. P., Kelly, E., Marrion, N., Peters, J. A., Benson, H. E., ... CGTP Collaborators. (2015). The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: G protein-coupled receptors. *British Journal of Pharmacology*, 172(24), 5744–5869. <https://doi.org/10.1111/bph.13348>
- Appleton, S. L., Ruffin, R. E., Wilson, D. H., Taylor, A. W., & Adams, R. J. (2009). Cardiovascular disease risk associated with asthma and respiratory morbidity might be mediated by short-acting beta2-agonists. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(1), 124–130.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.032>
- Arreola-Ramírez, J. L., Vargas, M. H., Manjarrez-Gutiérrez, G., Alquicira, J., Gutiérrez, J., Córdoba, G., ... Segura-Medina, P. (2013). Modifications of plasma 5-HT concentrations during the allergic bronchoconstriction in guinea pigs. *Experimental Lung Research*, 39(7), 269–74. <https://doi.org/10.3109/01902148.2013.805855>
- Ayme-Dietrich, E., Aubertin-Kirch, G., Maroteaux, L., & Monassier, L. (2017). Cardiovascular remodeling and the peripheral serotonergic system. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 110(1), 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.08.002>
- Babacanoglu, C., Yildirim, N., Sadi, G., Pektas, M. B., & Akar, F. (2013). Resveratrol prevents high-fructose corn syrup-induced vascular insulin resistance and dysfunction in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.026>
- Bach, T., Syversveen, T., Kvingedal, A. M., Krobert, K. A., Brattelid, T., Kaumann, A. J., & Levy, F. O. (2001). 5HT4(a) and 5-HT4(b) receptors have nearly identical pharmacology and are both expressed in human atrium and ventricle. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 363(2), 146–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11218067>
- Banes, A. K. L., & Watts, S. W. (2002). Upregulation of Arterial Serotonin 1B and 2B Receptors in Deoxycorticosterone Acetate-Salt Hypertension. *Hypertension*, 39(2). Retrieved from <http://hyper.ahajournals.org/content/39/2/394.long>
- Barnes, N. M., & Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38(8), 1083–1152. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00010-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00010-6)
- Barnes, P. J. (2001). Histamine and Serotonin. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 14(5), 329–339. <https://doi.org/10.1006/pupt.2000.0318>
-

- Bellocchia, M., Masoero, M., Ciuffreda, A., Croce, S., Vaudano, A., Torchio, R., ... Bucca, C. (2013). Predictors of cardiovascular disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 8(1), 58. <https://doi.org/10.1186/2049-6958-8-58>
- Benton, A. S., Kumar, N., Lerner, J., Wiles, A. A., Foerster, M., Teach, S. J., & Freishtat, R. J. (2010). Airway platelet activation is associated with airway eosinophilic inflammation in asthma. *Journal of Investigative Medicine : The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 58(8), 987–90. <https://doi.org/10.231/JIM.0b013e3181fa02f7>
- Berger, M., Gray, J. a, & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60(FEBRUARY 2009), 355–366. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
- Berridge, M. J. (2016). The Inositol Trisphosphate/Calcium Signaling Pathway in Health and Disease. *Physiological Reviews*, 96(4). <http://physrev.physiology.org/content/96/4/1261.long>
- Boess, F. G., & Martin, I. L. (1994). Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology*, 33(3–4), 275–317. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(94\)90059-0](https://doi.org/10.1016/0028-3908(94)90059-0)
- Borer, K. E., Bailey, S. R., HARRIS, P. A., & ELLIOTT, J. (2013). Contractile responses of isolated equine digital arteries under hypoxic or hyperoxic conditions *in vitro*: role of reactive oxygen species and Rho kinase. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 36(3), 267–274. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2012.01423.x>
- Bousquet, J., Chanez, P., Lacoste, J. Y., Barnéon, G., Ghavanian, N., Enander, I., ... Michel, F.-B. (1990). Eosinophilic Inflammation in Asthma. *New England Journal of Medicine*, 323(15), 1033–1039. <https://doi.org/10.1056/NEJM199010113231505>
- Braun, A. P. (2011). Multi-tasking at the protein level: L-type calcium channels function as ionotropic and metabotropic activators of smooth muscle contraction. *Channels*, 5(6), 459–460. <https://doi.org/10.4161/chan.5.6.17996>
- Calama, E., Morán, A., Ortiz de Urbina, A. V, Martín, M. L., & San Román, L. (2004). Vasoconstrictor responses to 5-hydroxytryptamine in the autoperfused hindquarters of spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology*, 71(2), 66–72. <https://doi.org/10.1159/000076942>
- Cazzola, M., & Matera, M. G. (2000). 5-HT modifiers as a potential treatment of asthma. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21(1), 13–16. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(99\)01408-X](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(99)01408-X)
- Cazzolau, M., Matera, M. G., D'Amato, G., & Rossi, F. (1995). Effects of serotonin on airways: recent developments. *Allergy*, 50(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1995.tb02476.x>
- Chang, J.-Y., Hardebo, J. E., & Owman, C. (1988). Differential vasomotor action of noradrenaline, serotonin, and histamine in isolated basilar artery from rat and guinea-pig. *Acta Physiologica Scandinavica*, 132(1), 91–102. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1988.tb08302.x>
- Chetta, A., Zanini, A., Torre, O., & Olivieri, D. (2007). Vascular Remodelling and Angiogenesis
-

-
- in Asthma: Morphological Aspects and Pharmacological Modulation. *Inflammation & Allergy-Drug Targets*, 6(1), 41–45. <https://doi.org/10.2174/187152807780077273>
- Christiansen, S. C., Schatz, M., Yang, S.-J., Ngor, E., Chen, W., & Zuraw, B. L. (2016). Hypertension and Asthma: A Comorbid Relationship. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 4(1), 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.009>
- Cocks, T. M., & Arnold, P. J. (1992). 5-Hydroxytryptamine (5-HT) mediates potent relaxation in the sheep isolated pulmonary vein via activation of 5-HT₄ receptors. *British Journal of Pharmacology*, 107(2), 591–6. from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1422600>
- Cohen, M. L., Fuller, R. W., & Wiley, K. S. (1981). Evidence for 5-HT₂ receptors mediating contraction in vascular smooth muscle. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 218(2), 421–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7252841>
- Connor, H. E., Feniuk, W., & Humphrey, P. P. (1989). 5-Hydroxytryptamine contracts human coronary arteries predominantly via 5-HT₂ receptor activation. *European Journal of Pharmacology*, 161(1), 91–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2542039>
- Córdoba-Rodríguez, G., Vargas, M. H., Ruiz, V., Carbajal, V., Campos-Bedolla, P., Mercadillo-Herrera, P., ... Segura-Medina, P. (2016). Allergic sensitization modifies the pulmonary expression of 5-hydroxytryptamine receptors in guinea pigs. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 223, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2015.11.018>
- Côrtes, S. F., Andriantsitohaina, R., & Stoclet, J. C. (1996). Alterations of cyclo-oxygenase products and NO in responses to angiotensin II of resistance arteries from the spontaneously hypertensive rat. *British Journal of Pharmacology*, 119(8), 1635–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8982512>
- Costa, R. M., Filgueira, F. P., Tostes, R. C., Carvalho, M. H. C., Akamine, E. H., & Lobato, N. S. (2016). H₂O₂ generated from mitochondrial electron transport chain in thoracic perivascular adipose tissue is crucial for modulation of vascular smooth muscle contraction. *Vascular Pharmacology*, 84, 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.05.008>
- Craig, D. A., & Martin, G. R. (1993). 5-HT_{1B} receptors mediate potent contractile responses to 5-HT in rat caudal artery. *British Journal of Pharmacology*, 109(3), 609–11. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2175659&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Cushing, D. J., Zgombick, J. M., Nelson, D. L., & Cohen, M. L. (1996). LY215840, a high-affinity 5-HT₇ receptor ligand, blocks serotonin-induced relaxation in canine coronary artery. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277(3), 1560–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8667223>
- De Créé, J., Leempoels, J., Geukens, H., De Cock, W., & Verhaegen, H. (1981). The antihypertensive effects of ketanserin (R 41468), a novel 5-hydroxytryptamine-blocking agent, in patients with essential hypertension. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 61 Suppl 7, 473s–476s. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7032829>
- Dillon, P. F., Aksoy, M. O., Driska, S. P., & Murphy, R. A. (1981). Myosin phosphorylation and the cross-bridge cycle in arterial smooth muscle. *Science (New York, N.Y.)*, 211(4481), 495–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6893872>
- Dürk, T., Duerschmied, D., Müller, T., Grimm, M., Reuter, S., Vieira, R. P., ... Idzko, M.
-

- (2013). Production of Serotonin by Tryptophan Hydroxylase 1 and Release via Platelets Contribute to Allergic Airway Inflammation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(5), 476–485. <https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1440OC>
- Ellis, E. S., Byrne, C., Murphy, O. E., Tilford, N. S., & Baxter, G. S. (1995). Mediation by 5-hydroxytryptamine_{2B} receptors of endothelium-dependent relaxation in rat jugular vein. *British Journal of Pharmacology*, 114(2), 400–4. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1510266&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Ellwood, A. J., & Curtis, M. J. (1997). Involvement of 5-HT_{1B/1D} and 5-HT_{2A} receptors in 5-HT-induced contraction of endothelium-denuded rabbit epicardial coronary arteries. *British Journal of Pharmacology*, 122(5), 875–84. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701470>
- Erijman O., & Litovsky, S. (2007). Aspectos fisiopatológicos y moleculares en la remodelación de la matriz extracelular vascular. *Revista Argentina de Cardiología*, 75(2), 137–144. Retrieved from http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482007000200011
- Ernst, E., & Matrai, A. (1984). Ketanserin treatment in essential hypertension. *British Heart Journal*, 52(3), 359–60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6466524>
- Fakhfour, G., Rahimian, R., Ghia, J. E., Khan, W. I., & Dehpour, A. R. (2012). Impact of 5-HT₃ receptor antagonists on peripheral and central diseases. *Drug Discovery Today*, 17(13–14), 741–747. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.02.009>
- Fanburg, B. L., & Lee, S. L. (1997). A new role for an old molecule: serotonin as a mitogen. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 272(5), L795–806. Retrieved from <http://ajplung.physiology.org/content/272/5/L795>
- Fanta, C. H. (2009). Asthma. *New England Journal of Medicine*, 360(10), 1002–1014. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804579>
- Félétou, M., Huang, Y., & Vanhoutte, P. M. (2011). Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *British Journal of Pharmacology*, 164(3), 894–912. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01276.x>
- Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113: 1708–1714
- Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829–37, 837a–837d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
- Foudi, N., Badi, A., Amrane, M., & Hodroj, W. (2017). Asthma causes inflammation of human pulmonary arteries and decreases vasodilatation induced by prostaglandin I₂ analogs. *Journal of Asthma*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1292282>
- Freitag, A., Wessler, I., & Racke, K. (1995). Characterization of 5-hydroxytryptamine release from isolated rabbit and rat trachea: the role of neuroendocrine epithelia cells and mast cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 353(1), 55–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8750917>
- Frishman, W. H., & Grewall, P. (2000). Serotonin and the heart. *Annals of Medicine*, 32(3), 195–209. <https://doi.org/10.3109/07853890008998827>

- Gao, Y. J., & Lee, R. M. K. W. (2001). Hydrogen peroxide induces a greater contraction in mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats through thromboxane A₂ production. *British Journal of Pharmacology*, 134(8), 1639–1646. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704420>
- Gaster, L. M., & King, F. D. (1997). Serotonin 5-HT₃ and 5-HT₄ receptor antagonists. *Medicinal Research Reviews*, 17(2), 163–214. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1128\(199703\)17:2<163::AID-MED2>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1128(199703)17:2<163::AID-MED2>3.0.CO;2-Y)
- Geeves, M. A., & Holmes, K. C. (1999). Structural Mechanism of Muscle Contraction. *Annual Review of Biochemistry*, 68(1), 687–728. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.68.1.687>
- Geng, J., Fan, F., He, S., Liu, Y., Meng, Y., Tian, H., ... Tian, H. (2016). The effects of the 5-HT_{2A} receptor antagonist sarpogrelate hydrochloride on chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Experimental Lung Research*, 42(4), 190–198. <https://doi.org/10.1080/01902148.2016.1181122>
- Gerhardt, C. C., & van Heerikhuizen, H. (1997). Functional characteristics of heterologously expressed 5-HT receptors. *European Journal of Pharmacology*, 334(1), 1–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346322>
- Glusa, E., & Pertz, H. H. (2000). Further evidence that 5-HT-induced relaxation of pig pulmonary artery is mediated by endothelial 5-HT_{2B} receptors. *British Journal of Pharmacology*, 130(3), 692–8. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703341>
- Glusa, E., & Roos, A. (1996). Endothelial 5-HT receptors mediate relaxation of porcine pulmonary arteries in response to ergotamine and dihydroergotamine. *British Journal of Pharmacology*, 119(2), 330–4. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1915880&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Green, A. R. (2006). Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine. *British Journal of Pharmacology*, 147 Suppl, S145-52. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706427>
- Gruba, S. M., Meyer, A. F., Manning, B. M., Wang, Y., Thompson, J. W., Dalluge, J. J., & Haynes, C. L. (2014). Time- and concentration-dependent effects of exogenous serotonin and inflammatory cytokines on mast cell function. *ACS Chemical Biology*, 9(2), 503–9. <https://doi.org/10.1021/cb400787s>
- Gupta, P. (1992). An endothelial 5-HT receptor that mediates relaxation in guinea-pig isolated jugular vein resembles the 5-HT_{1D} subtype. *British Journal of Pharmacology*, 106(3), 703–9. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1907539&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Hargreave, F. E., Ryan, G., Thomson, N. C., O’Byrne, P. M., Latimer, K., Juniper, E. F., & Dolovich, J. (1981). Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 68(5), 347–55. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(81\)90132-9](https://doi.org/10.1016/0091-6749(81)90132-9)
- Hathaway, D. R., March, K. L., Lash, J. A., Adam, L. P., & Wilensky, R. L. (1991). Vascular smooth muscle. A review of the molecular basis of contractility. *Circulation*, 83(2), 382–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991362>
- Heisler, L. K., Pronchuk, N., Nonogaki, K., Zhou, L., Raber, J., Tung, L., ... Tecott, L. H.

- (2007). Serotonin Activates the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis via Serotonin 2C Receptor Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 27(26), 6956–6964. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2584-06.2007>
- Herr, N., Bode, C., & Duerschmied, D. (2017). The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 4, 48. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00048>
- Hilgers, R. H. P., & Webb, R. C. (2005). Molecular Aspects of Arterial Smooth Muscle Contraction: Focus on Rho. *Experimental Biology and Medicine*, 230(11), 829–835. <https://doi.org/10.1177/153537020523001107>
- Holmsen, H., & Weiss, H. J. (1979). Secretable Storage Pools in Platelets. *Annual Review of Medicine*, 30(1), 119–134. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.30.020179.001003>
- Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., ... Humphrey, P. P. (1994). International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacological Reviews*, 46(2), 157–203. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7938165>
- Idzko, M., Pitchford, S., & Page, C. (2015). Role of platelets in allergic airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(6), 1416–1423. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.028>
- Iribarren, C., Tolstykh, I. V., & Eisner, M. D. (2004). Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *International Journal of Epidemiology*, 33(4), 743–8. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh081>
- Iribarren, C., Tolstykh, I. V., Miller, M. K., Sobel, E., & Eisner, M. D. (2012). Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *American Journal of Epidemiology*, 176(11), 1014–24. <https://doi.org/10.1093/aje/kws181>
- Ishida, T., Hirata, K., Sakoda, T., Kawashima, S., Akita, H., & Yokoyama, M. (1999). Identification of mRNA for 5-HT1 and 5-HT2 receptor subtypes in human coronary arteries. *Cardiovascular Research*, 41(1), 267–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10325974>
- Ishida, T., Kawashima, S., Hirata, K., & Yokoyama, M. (1998). Nitric oxide is produced via 5-HT1B and 5-HT2B receptor activation in human coronary artery endothelial cells. *The Kobe Journal of Medical Sciences*, 44(2), 51–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10036860>
- Jähnichen, S., Glusa, E., & Pertz, H. H. (2005). Evidence for 5-HT2B and 5-HT7 receptor-mediated relaxation in pulmonary arteries of weaned pigs. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 371(1), 89–98. <https://doi.org/10.1007/s00210-004-1006-6>
- Jähnichen, S., Radtke, O. A., & Pertz, H. H. (2004). Involvement of 5-HT1B receptors in triptan-induced contractile responses in guinea-pig isolated iliac artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 370(1), 54–63. <https://doi.org/10.1007/s00210-004-0941-6>
- Johnson, M., Nriagu, J., Hammad, A., Savoie, K., & Jamil, H. (2010). Asthma, environmental risk factors, and hypertension among Arab Americans in metro Detroit. *Journal of Immigrant and Minority Health / Center for Minority Public Health*, 12(5), 640–51. <https://doi.org/10.1007/s10903-008-9205-8>

- Kanagy, N. L., & Watts, S. W. (2007). Vascular Smooth Muscle Contraction. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (pp. 1–5). <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.60331-9>
- Kaumann, A. J., & Levy, F. O. (2006). 5-Hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system. *Pharmacology and Therapeutics*, *111*(3), 674–706. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.12.004>
- Keszthelyi, D., Troost, F. J., & Masclee, A. A. M. (2009). Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, *21*(12), 1239–49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01370.x>
- Khalil, R. A. (2010). Introduction. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54584/>
- Kim, H., & Mazza, J. (2011). Asthma. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, *7 Suppl 1*(Suppl 1), S2. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-S1-S2>
- Kim, H. R., Appel, S., Vetterkind, S., Gangopadhyay, S. S., & Morgan, K. G. (2008). Smooth muscle signalling pathways in health and disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *12*(6a), 2165–2180. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00552.x>
- Kim, J., Purushottam, B., Chae, Y. K., Chebrolu, L., & Amanullah, A. (2010). Relation between common allergic symptoms and coronary heart disease among NHANES III participants. *The American Journal of Cardiology*, *106*(7), 984–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.029>
- Kony, S., Zureik, M., Driss, F., Neukirch, C., Leynaert, B., & Neukirch, F. (2004). Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax*, *59*(10), 892–896. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.015768>
- L Nelson, D. (2015). 5-HT₅ Receptors. *Current Drug Target -CNS & Neurological Disorders*, *3*(1). <http://benthamscience.com/journal/abstracts.php?journalID=cnsnddt&articleID=91121>
- Latarjet, M., & Liard, A. R. (2004). *Anatomía humana*. Editorial Médica Panamericana. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=Gn64RKVTw0cC>
- Launay, J.-M., Hervé, P., Peoc'h, K., Tournois, C., Callebert, J., Nebigil, C. G., ... Maroteaux, L. (2002). Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. *Nature Medicine*, *8*(10), 1129–35. <https://doi.org/10.1038/nm764>
- Lechin, F., van der Dijs, B., Orozco, B., Jara, H., Rada, I., Lechin, M. E., & Lechin, A. E. (1998). Neuropharmacologic treatment of bronchial asthma with the antidepressant tianeptine: A double-blind, crossover placebo-controlled study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *64*(2), 223–232. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90156-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90156-4)
- Lechin, F., van der Dijs, B., Orozco, B., Lechin, M., & Lechin, A. E. (1996). Increased levels of free serotonin in plasma of symptomatic asthmatic patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, *77*(3), 245–53. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63263-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63263-2)
- Leung, E., Walsh, L. K., Pulido-Rios, M. T., & Eglén, R. M. (1996). Characterization of putative 5-HT₇ receptors mediating direct relaxation in Cynomolgus monkey isolated jugular vein.
-

-
- British Journal of Pharmacology*, 117(5), 926–30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8851512>
- Liolitsa, D., Powell, J. F., Prince, M., & Lovestone, S. (2001). Association study of the 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism, T102C and essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 15(5), 335–339. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001177>
- Liu, Y., Tian, H., Yan, X., Fan, F., Wang, W., & Han, J. (2013). Serotonin inhibits apoptosis of pulmonary artery smooth muscle cells through 5-HT_{2A} receptors involved in the pulmonary artery remodeling of pulmonary artery hypertension. *Experimental Lung Research*, 39(2), 70–9. <https://doi.org/10.3109/01902148.2012.758191>
- Machida, T., Iizuka, K., & Hirafuji, M. (2013). 5-Hydroxytryptamine and Its Receptors in Systemic Vascular Walls. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 36(9), 1416–1419. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00344>
- MacKay, C. E., Shaifta, Y., Snetkov, V. V., Francois, A. A., Ward, J. P. T., & Knock, G. A. (2017). ROS-dependent activation of RhoA/Rho-kinase in pulmonary artery: Role of Src-family kinases and ARHGEF1. *Free Radical Biology and Medicine*, 110, 316–331. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.022>
- MacLean, M. R., & Dempsey, Y. (2010). The Serotonin Hypothesis of Pulmonary Hypertension Revisited. In *Advances in experimental medicine and biology* (Vol. 661, pp. 309–322). https://doi.org/10.1007/978-1-60761-500-2_20
- MacLean, M. R., Sweeney, G., Baird, M., McCulloch, K. M., Houslay, M., & Morecroft, I. (1996). 5-Hydroxytryptamine receptors mediating vasoconstriction in pulmonary arteries from control and pulmonary hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology*, 119(5), 917–30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8922741>
- Maroteaux, L., Ayme-Dietrich, E., Aubertin-Kirch, G., Banas, S., Quentin, E., Lawson, R., & Monassier, L. (2017). New therapeutic opportunities for 5-HT₂ receptor ligands. *Pharmacology & Therapeutics*, 170, 14–36. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.008>
- Marston, S., & El-Mezgueldi, M. (2008). Role of Tropomyosin in the Regulation of Contraction in Smooth Muscle (pp. 110–123). Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-85766-4_9
- Mbaki, Y., & Ramage, A. G. (2008). Investigation of the role of 5-HT₂ receptor subtypes in the control of the bladder and the urethra in the anaesthetized female rat. *British Journal of Pharmacology*, 155(3), 343–56. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.273>
- Mercado, C. P., & Kilic, F. (2010). Molecular Mechanisms of SERT in Platelets: Regulation of Plasma Serotonin Levels. *Molecular Interventions*, 10(4), 231–241. <https://doi.org/10.1124/mi.10.4.6>
- Millan, M. J. (2003). The neurobiology and control of anxious states. *Progress in Neurobiology*, 70(2), 83–244. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12927745>
- Miranda, F. J., Alabadí, J. A., Lloréns, S., Ruiz de Apodaca, R. F., Centeno, J. M., & Alborch, E. (2002). Experimental diabetes induces hyperreactivity of rabbit renal artery to 5-hydroxytryptamine. *European Journal of Pharmacology*, 439(1–3), 121–127. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)01438-3](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)01438-3)
-

- Mironova, G. Y., Avdonin, P. P., Goncharov, N. V., Jenkins, R. O., & Avdonin, P. V. (2017). Inhibition of protein tyrosine phosphatases unmasks vasoconstriction and potentiates calcium signaling in rat aorta smooth muscle cells in response to an agonist of 5-HT_{2B} receptors BW723C86. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 483(1), 700–705. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.12.079>
- Miyata, K., Shimokawa, H., Higo, T., Yamawaki, T., Katsumata, N., Kandabashi, T., ... Takeshita, A. (2000). Sarpogrelate, a selective 5-HT_{2A} serotonergic receptor antagonist, inhibits serotonin-induced coronary artery spasm in a porcine model. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 35(2), 294–301. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10672864>
- Mizuno, N., & Itoh, H. (2009). Functions and regulatory mechanisms of Gq-signaling pathways. *Neuro-Signals*, 17(1), 42–54. <https://doi.org/10.1159/000186689>
- Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L., & Gwaltney-Brant, S. M. (2008). Serotonin: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(3), 187–99. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x>
- Mokhtar, S. S., Vanhoutte, P. M., Leung, S. W. S., Suppian, R., Yusof, M. I., & Rasool, A. H. G. (2016). Reduced nitric oxide-mediated relaxation and endothelial nitric oxide synthase expression in the tail arteries of streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 773, 78–84. <https://doi.org/10.1016/J.EJP.2016.01.013>
- Mouchaers, K. T. B., Schaliij, I., de Boer, M. A., Postmus, P. E., van Hinsbergh, V. W. M., van Nieuw Amerongen, G. P., ... van der Laarse, W. J. (2010). Fasudil reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: comparison with bosentan and sildenafil. *The European Respiratory Journal*, 36(4), 800–7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00130209>
- Moya, P. R., Fox, M. A., Jensen, C. L., Laporte, J. L., French, H. T., Wendland, J. R., & Murphy, D. L. (2011). Altered 5-HT_{2C} receptor agonist-induced responses and 5-HT_{2C} receptor RNA editing in the amygdala of serotonin transporter knockout mice. *BMC Pharmacology*, 11(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1471-2210-11-3>
- Nagatomo, T., Rashid, M., Abul Muntasir, H., & Komiyama, T. (2004). Functions of 5-HT_{2A} receptor and its antagonists in the cardiovascular system. *Pharmacology & Therapeutics*, 104(1), 59–81. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.08.005>
- Nelson, P. M., Harrod, J. S., & Lamping, K. G. (2012). 5HT_{2A} and 5HT_{2B} receptors contribute to serotonin-induced vascular dysfunction in diabetes. *Experimental Diabetes Research*, 2012, 398406. <https://doi.org/10.1155/2012/398406>
- Ni, W., Fink, G. D., & Watts, S. W. (2007). The 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor Is Involved in (+)-Norfenfluramine-Induced Arterial Contraction and Blood Pressure Increase in Deoxycorticosterone Acetate-Salt Hypertension. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 321(2). Retrieved from <http://jpet.aspetjournals.org/content/321/2/485.long>
- Ni, W., Geddes, T. J., Priestley, J. R. C., Szasz, T., Kuhn, D. M., & Watts, S. W. (2008). The existence of a local 5-hydroxytryptaminergic system in peripheral arteries. *British Journal of Pharmacology*, 154(3), 663–674. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.111>
- Ni, W., Thompson, J. M., Northcott, C. A., Lookingland, K., & Watts, S. W. (2004). The serotonin transporter is present and functional in peripheral arterial smooth muscle. *Journal*

-
- of *Cardiovascular Pharmacology*, 43(6), 770–81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167270>
- Ni, W., & Watts, S. W. (2006). 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 33(7), 575–83. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04410.x>
- Nishimatsu, H., Suzuki, E., Satonaka, H., Takeda, R., Omata, M., Fujita, T., ... Hirata, Y. (2004). Endothelial dysfunction and hypercontractility of vascular myocytes are ameliorated by fluvastatin in obese Zucker rats. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 288(4), H1770–H1776. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00751.2004>
- O’Byrne, P. M., & Inman, M. D. (2003). Airway Hyperresponsiveness. *Chest*, 123(3), 411S–416S. https://doi.org/10.1378/chest.123.3_suppl.411S
- Oka, M., Homma, N., Taraseviciene-Stewart, L., Morris, K. G., Kraskauskas, D., Burns, N., ... McMurtry, I. F. (2007). Rho Kinase-Mediated Vasoconstriction Is Important in Severe Occlusive Pulmonary Arterial Hypertension in Rats. *Circulation Research*, 100(6), 923–929. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000261658.12024.18>
- Oriowo, M. A., Oommen, E., & Khan, I. (2011). Hyperthyroidism enhances 5-HT-induced contraction of the rat pulmonary artery: Role of calcium-activated chloride channel activation. *European Journal of Pharmacology*, 669(1–3), 108–114. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.002>
- Paravicini, T. M., & Touyz, R. M. (2008). NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*, 31 Suppl 2(Supplement 2), S170–80. <https://doi.org/10.2337/dc08-s247>
- Pauwels, P. J. (2000). Diverse signalling by 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors. *Biochemical Pharmacology*, 60(12), 1743–1750. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(00\)00476-7](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(00)00476-7)
- Periasamy, M., & Kalyanasundaram, A. (2007). SERCA pump isoforms: Their role in calcium transport and disease. *Muscle & Nerve*, 35(4), 430–442. <https://doi.org/10.1002/mus.20745>
- Pertz, H. (1993). 5-Hydroxytryptamine (5-HT) contracts the guinea-pig isolated iliac artery via 5-HT₁-like and 5-HT₂ receptors. *Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology*, 348(6), 558–565. <https://doi.org/10.1007/BF00167230>
- Pitchford, S. C., & Page, C. P. (2006). Platelet activation in asthma: integral to the inflammatory response. *Clinical & Experimental Allergy*, 36(4), 399–401. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02462.x>
- Ponnoth, D. S., Nadeem, A., & Mustafa, S. J. (2008). Adenosine-mediated alteration of vascular reactivity and inflammation in a murine model of asthma. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 294(5). Retrieved from <http://ajpheart.physiology.org.pbidi.unam.mx:8080/content/294/5/H2158>
- Pramod R.Saxena, C. M. V. (1991). 5-Hydroxytryptamine: a chameleon in the heart. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12, 223–227. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90556-8](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90556-8)
- Pucadyil, T. J., & Chattopadhyay, A. (2005). Cholesterol modulates the antagonist-binding function of hippocampal serotonin_{1A} receptors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1714(1), 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2005.06.005>
-

-
- Purves, D. (2007). *Neurociencia*. Editorial Médica Panamericana S.A. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=wjIhNQAACAAJ>
- Rahman, I., 2003. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 36, 95–109.
- Ramage, A. G., & Villalón, C. M. (2008). 5-Hydroxytryptamine and cardiovascular regulation. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(9), 472–481. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.06.009>
- Raymond, J. R., Mukhin, Y. V, Gelasco, A., Turner, J., Collinsworth, G., Gettys, T. W., ... Garnovskaya, M. N. (2001). Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacology & Therapeutics*, 92(2–3), 179–212. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11916537>
- Razzaque, Z., Pickard, J. D., Ma, Q.-P., Shaw, D., Morrison, K., Wang, T., & Longmore, J. (2002). 5-HT_{1B}-receptors and vascular reactivity in human isolated blood vessels: assessment of the potential craniovascular selectivity of sumatriptan. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 53(3), 266–74. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1874302&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Rensen, S. S. M., Doevendans, P. A. F. M., & van Eys, G. J. J. M. (2007). Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity. *Netherlands Heart Journal: Monthly Journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 15(3), 100–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612668>
- Ridker, P. M., Buring, J. E., Shih, J., Matias, M., & Hennekens, C. H. (1998). Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 98(8), 731–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9727541>
- Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E., & Cook, N. R. (2002). Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*, 347(20), 1557–1565. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021993>
- Ritsick, D. R., Edens, W. A., Finnerty, V., & Lambeth, J. D. (2007). Nox regulation of smooth muscle contraction. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(1), 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.006>
- Rogines-Velo, M. P., Pelorosso, F. G., Zold, C. L., Brodsky, P. T., & Rothlin, R. P. (2002). Characterization of 5-HT receptor subtypes mediating contraction in human umbilical vein. 2. Evidence of involvement of 5-HT_{1B} receptors using functional studies. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 366(6), 596–604. <https://doi.org/10.1007/s00210-002-0637-8>
- Rosero, S. Z., Zareba, W., Moss, A. J., Robinson, J. L., Hajj Ali, R. H., Locati, E. H., ... Andrews, M. L. (1999). Asthma and the risk of cardiac events in the long QT syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 84(12), 1406–1411. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00586-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00586-X)
-

- Rubanyi, G. M., & Vanhoutte, P. M. (1986). Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *The American Journal of Physiology*, *250*(5 Pt 2), H822-7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3010744>
- Saetta, M., Di Stefano, A., Rosina, C., Thiene, G., & Fabbri, L. M. (1991). Quantitative Structural Analysis of Peripheral Airways and Arteries in Sudden Fatal Asthma. *American Review of Respiratory Disease*, *143*(1), 138–143. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.1.138>
- Saxena, P. R., & Villalón, C. M. (1990). Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *15 Suppl 7*, S17-34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1702484>
- Schanen, J. G., Iribarren, C., Shahar, E., Punjabi, N. M., Rich, S. S., Sorlie, P. D., & Folsom, A. R. (2005). Asthma and incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thorax*, *60*(8), 633–8. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.026484>
- Schoeffter, P., & Hoyer, D. (1990). 5-Hydroxytryptamine (5-HT)-induced endothelium-dependent relaxation of pig coronary arteries is mediated by 5-HT receptors similar to the 5-HT_{1D} receptor subtype. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, *252*(1), 387–395. Retrieved from <http://jpet.aspetjournals.org/content/252/1/387.abstract>
- Segura, P., Vargas, M. H., Córdoba-Rodríguez, G., Chávez, J., Arreola, J. L., Campos-Bedolla, P., ... Montañón, L. M. (2010). Role of 5-HT_{2A}, 5-HT₄ and 5-HT₇ receptors in the antigen-induced airway hyperresponsiveness in guinea-pigs. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, *40*(2), 327–38. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03412.x>
- Seto, S. W., Lam, H. Y., Lau, W. S., Au, A. L. S., Lam, T. Y., Chim, S. S. C., ... Kwan, Y. W. (2009). Role of monoamine oxidases in the exaggerated 5-hydroxytryptamine-induced tension development of human isolated preeclamptic umbilical artery. *European Journal of Pharmacology*, *605*(1–3), 129–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.12.054>
- Shingala, J. R., & Balaraman, R. (2005). Antihypertensive effect of 5-HT_{1A} agonist buspirone and 5-HT_{2B} antagonists in experimentally induced hypertension in rats. *Pharmacology*, *73*(3), 129–39. <https://doi.org/10.1159/000082114>
- Silverthorn, D. U. (2008). *Fisiología Humana. Un enfoque integrado 4a edición*. Médica Panamericana. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=X5sKQuyd8q0C>
- Snyder, S. H., Axelrod, J., wurtman, R. J., & Fischer, j. e. (1965). control of 5-hydroxytryptophan decarboxylase activity in the rat pineal gland by sympathetic nerves. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *147*(3), 371–5. Retrieved from <http://jpet.aspetjournals.org/content/147/3/371.abstract>
- Somlyo, A. P., & Somlyo, A. V. (2000). Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *The Journal of Physiology*, *522 Pt 2*, 177–85. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10639096>
- Soriano, J. B., Visick, G. T., Muellerova, H., Payvandi, N., & Hansell, A. L. (2005). Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*, *128*(4), 2099–107. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2099>
- Sowa, P., Adamczyk-Sowa, M., Zwirska-Korczała, K., Namysłowski, G., Misiolek, M., &
-

- Pierzchala, K. (2013). The role of serotonergic 5-HT_{1A} receptors in central cardiovascular regulation in haemorrhagic shock in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 64(2), 219–29. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756397>
- Sun, T., Wang, J., Huang, L.-H., & Cao, Y.-X. (2013). Antihypertensive effect of formononetin through regulating the expressions of eNOS, 5-HT_{2A/1B} receptors and α ₁-adrenoceptors in spontaneously rat arteries. *European Journal of Pharmacology*, 699(1–3), 241–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.031>
- Takemura, M., Matsumoto, H., Niimi, A., Ueda, T., Matsuoka, H., Yamaguchi, M., ... Mishima, M. (2006). High sensitivity C-reactive protein in asthma. *The European Respiratory Journal*, 27(5), 908–12. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00114405>
- Tanaka, N., Nakamura, E., Ohkura, M., Kuwabara, M., Yamashita, A., Onitsuka, T., ... Yamamoto, R. (2008). Both 5-hydroxytryptamine 5-HT_{2A} and 5-HT_{1B} receptors are involved in the vasoconstrictor response to 5-HT in the human isolated internal thoracic artery. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 35(7), 836–40. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.04933.x>
- Tang, E. H. C., Leung, F. P., Huang, Y., Feletou, M., So, K.-F., Man, R. Y. K., & Vanhoutte, P. M. (2007). Calcium and reactive oxygen species increase in endothelial cells in response to releasers of endothelium-derived contracting factor. *British Journal of Pharmacology*, 151(1), 15–23. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707190>
- Terrón, J. A., & Falcón-Neri, A. (1999). Pharmacological evidence for the 5-HT₇ receptor mediating smooth muscle relaxation in canine cerebral arteries. *British Journal of Pharmacology*, 127(3), 609–616. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702580>
- Tonar, Z., Kubíková, T., Prior, C., Demjén, E., Liška, V., Králíčková, M., & Witter, K. (2015). Segmental and age differences in the elastin network, collagen, and smooth muscle phenotype in the tunica media of the porcine aorta. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 201, 79–90. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2015.05.005>
- Torén, K., & Lindholm, N. B. (1996). Do Patients with Severe Asthma Run an Increased Risk from Ischaemic Heart Disease? *International Journal of Epidemiology*, 25(3), 617–620. <https://doi.org/10.1093/ije/25.3.617>
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2013). *Principios de anatomía y fisiología / Principles of Anatomy and Physiology: Incluye Sitio Web*. Editorial Medica Panamericana Sa de. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=CK46mQEACAAJ>
- Tortora, G. J., & Grabowski, S. R. (2002). *Principles of Anatomy and Physiology*. Wiley. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=eg0TSwAACAAJ>
- Tsai, M.-H., & Jiang, M. (2010). Reactive oxygen species are involved in regulating α ₁-adrenoceptor-activated vascular smooth muscle contraction. *Journal of Biomedical Science*, 17(1), 67. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-67>
- Tual-Chalot, S., Fatoumata, K., Priou, P., Trzepizur, W., Gaceb, A., Contreras, C., ... Andriantsitohaina, R. (2012). Circulating Microparticles from Patients with Obstructive Sleep Apnea Enhance Vascular Contraction. *The American Journal of Pathology*, 181(4), 1473–1482. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.06.020>
-

-
- Ullmer, C., Schmuck, K., Kalkman, H. O., & Lübbert, H. (1995). Expression of serotonin receptor mRNAs in blood vessels. *FEBS Letters*, 370(3), 215–221. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00828-W](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00828-W)
- Vargas, M. H., Sommer, B., Bazán-Perkins, B., & Montaña, L. M. (2010). Airway responsiveness measured by barometric plethysmography in guinea pigs. *Veterinary Research Communications*, 34(7), 589–596. <https://doi.org/10.1007/s11259-010-9430-1>
- Verheggen, R., Freudenthaler, S., Meyer-Dulheuer, F., & Kaumann, A. J. (1996). Participation of 5-HT₁-like and 5-HT_{2A} receptors in the contraction of human temporal artery by 5-hydroxytryptamine and related drugs. *British Journal of Pharmacology*, 117(2), 283–92. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1909269&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Villalón, Carlos M., Peter de Vries, Pramod R. Saxena. (1997). Serotonin receptors as cardiovascular targets. *Drug Discovery Today*, 2(7), 294–300. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(97\)01055-6](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(97)01055-6)
- Villalón, C. M., & Centurión, D. (2007). Cardiovascular responses produced by 5-hydroxytryptamine: A pharmacological update on the receptors/mechanisms involved and therapeutic implications. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 376(1–2), 45–63. <https://doi.org/10.1007/s00210-007-0179-1>
- Walklate, J., Ujfalusi, Z., & Geeves, M. A. (2016). Myosin isoforms and the mechanochemical cross-bridge cycle. *Journal of Experimental Biology*, 219(2). Retrieved from <http://jeb.biologists.org/content/219/2/168.long>
- Walters, E. H., Soltani, A., Reid, D. W., & Ward, C. (2008). Vascular remodelling in asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 8(1), 39–43. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3282f42696>
- Watts, S. W. (1998). The development of enhanced arterial serotonergic hyperresponsiveness in mineralocorticoid hypertension. *Journal of Hypertension*, 16(6), 811–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663921>
- Watts, S. W. (2002). Serotonin-induced contraction in mesenteric resistance arteries: signaling and changes in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 39(3), 825–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11897772>
- Watts, S. W. (2009). The love of a lifetime: 5-HT in the cardiovascular system. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(2). Retrieved from <http://ajpregu.physiology.org/content/296/2/R252.long>
- Watts, S. W., Baez, M., & Webb, R. C. (1996). The 5-hydroxytryptamine_{2B} receptor and 5-HT receptor signal transduction in mesenteric arteries from deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277(2). Retrieved from <http://jpet.aspetjournals.org/content/277/2/1103.long>
- Watts, S. W., & Davis, R. P. (2011). 5-Hydroxytryptamine Receptors in Systemic Hypertension: An Arterial Focus. *Cardiovascular Therapeutics*, 29(1), 54–67. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00173.x>
- Watts, S. W., & Fink, G. D. (1999). 5-HT_{2B}-receptor antagonist LY-272015 is antihypertensive
-

- in DOCA-salt-hypertensive rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 276(3). Retrieved from <http://ajpheart.physiology.org/content/276/3/H944.long>
- Watts, S. W., Gilbert, L., & Webb, R. C. (1995). 5-Hydroxytryptamine_{2B} Receptor Mediates Contraction in the Mesenteric Artery of Mineralocorticoid Hypertensive Rats. *Hypertension*, 26(6). Retrieved from <http://hyper.ahajournals.org/content/26/6/1056.long>
- Watts, S. W., & Thompson, J. M. (2004). Characterization of the Contractile 5-Hydroxytryptamine Receptor in the Renal Artery of the Normotensive Rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 309(1), 165–172. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.062562>
- Webb, R. C. (2003). Smooth muscle contraction and relaxation. *Advances in Physiology Education*, 27(1–4), 201–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14627618>
- Weiner, C. P., Thompson, L. P., Liu, K. Z., & Herrig, J. E. (1992). Pregnancy reduces serotonin-induced contraction of guinea pig uterine and carotid arteries. *The American Journal of Physiology*, 263(6 Pt 2), H1764-9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1481901>
- Welsch, U., & Sobotta, J. (2008). *Histología*. Editorial Médica Panamericana S.A. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=7zFxo6bmxl0C>
- Wenting, G. J., Man in 't Veld, A. J., Woittiez, A. J., Boomsma, F., & Schalekamp, M. A. (1982). Treatment of hypertension with ketanserin, a new selective 5-HT₂ receptor antagonist. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 284(6315), 537–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6800533>
- Werry, T. D., Loiacono, R., Sexton, P. M., & Christopoulos, A. (2008). RNA editing of the serotonin 5HT_{2C} receptor and its effects on cell signalling, pharmacology and brain function. *Pharmacology & Therapeutics*, 119(1), 7–23. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.03.012>
- Whitaker-Azmitia, P. M. (1999). The discovery of serotonin and its role in neuroscience. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 21(2 Suppl), 2S–8S. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00031-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00031-7)
- Xu, S., & Touyz, R. M. (2006). Reactive oxygen species and vascular remodelling in hypertension: Still alive. *Canadian Journal of Cardiology*, 22(11), 947–951. [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(06\)70314-2](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(06)70314-2)
- Yamamoto, H., Nagata, M., Tabe, K., Kimura, I., Kiuchi, H., Sakamoto, Y., ... Dohi, Y. (1993). The evidence of platelet activation in bronchial asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 91(1 Pt 1), 79–87. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8423274>
- Yamamoto, M., Jin, J. J., Wu, Z., Abe, M., Tabara, Y., Nagai, T., ... Nakura, J. (2006). Interaction between Serotonin 2A Receptor and Endothelin-1 Variants in Association with Hypertension in Japanese. *Hypertension Research*, 29(4), 227–232. <https://doi.org/10.1291/hypres.29.227>
- Yang, D., Félétou, M., Boulanger, C. M., Wu, H.-F., Levens, N., Zhang, J.-N., & Vanhoutte, P.

-
- M. (2002). Oxygen-derived free radicals mediate endothelium-dependent contractions to acetylcholine in aortas from spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology*, 136(1), 104–110. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704669>
- Yeh, J.-J., Wei, Y.-F., Lin, C.-L., & Hsu, W.-H. (2017). Association of asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open*, 7(10), e017657. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017657>
- Yildiz, O., & Tuncer, M. (1995). 5-HT₁-like and 5-HT_{2A} receptors mediate 5-hydroxytryptamine-induced contraction of rabbit isolated mesenteric artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 352(2), 127–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477434>
- Zhang, B., Liu, Y., Luo, Y., Niu, W., & Li, Z.-C. (2008). Alteration of serotonin 2C receptor expression in the aorta and the pulmonary artery in rats exposed to hypoxia. *The Chinese Journal of Physiology*, 51(6), 338–47. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19280877>
- Zhou, Y., Mitra, S., Varadharaj, S., Parinandi, N., Zweier, J. L., & Flavahan, N. A. (2006). Increased Expression of Cyclooxygenase-2 Mediates Enhanced Contraction to Endothelin ETA Receptor Stimulation in Endothelial Nitric Oxide Synthase Knockout Mice. *Circulation Research*, 98(11), 1439–1445. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000224120.52792.10>
- Zopf, D. A., das Neves, L. A. A., Nikula, K. J., Huang, J., Senese, P. B., & Gralinski, M. R. (2011). C-122, a novel antagonist of serotonin receptor 5-HT_{2B}, prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. *European Journal of Pharmacology*, 670(1), 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.08.015>
-