



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**EFFECTO DEL ANTIDEPRESIVO ESCITALOPRAM EN EL RECEPTOR DE
ACETILCOLINA NICOTÍNICO $\alpha 7$ Y SOBRE LA ACTIVIDAD SINÁPTICA DEL
HIPOCAMPO**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)

PRESENTA:
QFB DIANA GARCÍA CERRILLO

TUTOR
DR. JOSÉ JESÚS GARCÍA COLUNGA
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DRA. ISABEL MIRANDA SAUCEDO. INB, UNAM
DR. JAIME BARRAL CABALLERO. FES IZTACALA, UNAM

JURIQUILLA, QUERÉTARO, MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

“Ignoramos nuestra verdadera estatura hasta que nos ponemos en pie”

Emily Dickinson

DEDICATORIA

A mi hija, Danna Sophia

A mis padres y hermanos

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Máxima Casa de Estudios, la Universidad Nacional Autónoma de México, en particular al Instituto de Neurobiología en donde se realizó este trabajo, gracias al apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), UNAM: proyecto PAPIIT-IN205016 y con una beca del Programa de Apoyo para la Superación del Personal Académico (PASPA), ambos otorgados al Dr. José Jesús García Colunga.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por la beca (no. 476416) recibida durante la maestría y gracias a la cual ésta fue posible.

Mi profundo agradecimiento al Dr. José Jesús García Colunga, tutor y director de este trabajo de investigación. Gracias por su amistad, instrucción y colaboración durante el desarrollo de esta investigación, y agradezco de corazón su apoyo académico y personal, sin el cual no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A los miembros del comité tutor: Dra. Isabel Miranda Saucedo, Dr. Jaime Barral Caballero y Dr. Mauricio Díaz Muñoz, por sus valiosos aportes, sugerencias y consideraciones durante el desarrollo de esta investigación, que a su vez guiaron mi formación académica y neurocientífica y son pilares del presente trabajo.

Al resto de los miembros del jurado de corrección de tesis y examen de grado, Dr. Marco Antonio Sánchez y Dr. Michael Jeziorski, mi sincero agradecimiento por su tiempo y dedicación para la corrección del manuscrito final y fungir como miembros del jurado evaluador.

A la Dra. Alejandra Castilla León, al MVZ. José Martín García Servín, responsables del bioterio del INB y a todas las personas que ahí laboran, por su labor fundamental para la realización de este e innumerables trabajos más en el instituto y por su atención, amabilidad y disposición día a día.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A Danna, gracias por tu amor incondicional y tu paciencia, por sacrificar horas de juego, diversión, risas, salidas y abrazos porque mamá tenía trabajo que terminar y aún así siempre tenías una sonrisa y un abrazo reconfortante, porque a pesar de las circunstancias y tempestades te mantuviste fuerte y positiva, y eso me dio la fuerza y fortaleza que hizo posible la realización de este trabajo.

A mi tutor, el Dr. Jesús García Colunga, porque además del ámbito institucional, a título personal le expreso mi profundo y sincero agradecimiento porque por las circunstancias de la vida, sin su apoyo este trabajo hubiera sido imposible. Doc, gracias por su comprensión, apoyo y apertura. Gracias también a la Dra. Elizabeth Vázquez por su apoyo incondicional en el laboratorio y en la vida, gracias por tu amistad y confianza. A mis compañeros del laboratorio, Andy y Jesús, gracias por su instrucción en el uso del equipo y por todo el aprendizaje y guía durante toda la maestría.

A Cindy, Kari, Cris, gracias por todo su apoyo, por compartir tanto y por todo el impulso en las etapas más difíciles, por las pláticas hasta casi el amanecer que nos dieron luz en los momentos más oscuros, y a todos mis compañeros y colegas de este camino.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1 DEPRESIÓN MAYOR	2
2.2 HIPÓTESIS DE LA DEPRESIÓN.....	2
2.3 SISTEMA COLINÉRGICO.....	5
2.3.1 RECEPTORES MUSCARÍNICOS.....	7
2.3.2 RECEPTORES NICOTÍNICOS	8
2.3.2.1 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN	9
2.3.3 RECEPTOR NICOTÍNICO $\alpha 7$	11
2.4 HIPOCAMPO	15
2.4.1 SISTEMA COLINÉRGICO HIPOCAMPAL	18
2.4.2 ACTIVIDAD SINÁPTICA HIPOCAMPAL	19
2.5 FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS.....	21
2.5.1 ANTIDEPRESIVOS E HIPOCAMPO.....	22
2.5.2 ANTIDEPRESIVOS Y SISTEMA COLINÉRGICO.....	24
2.5.3 ESCITALOPRAM	28
2.5.4 VENLAFAXINA.....	30
3. JUSTIFICACIÓN	32
4. HIPÓTESIS	32
5. OBJETIVOS	32
5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
6. SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS.....	33
6.1 ANIMALES.....	33
6.2 OBTENCIÓN DE REBANADAS DE CEREBRO	33
6.3 DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE INTERNEURONAS DEL STRATUM RADIATUM DEL ÁREA CA1 DE HIPOCAMPO	34
6.4 ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE ACETILCOLINA NICOTÍNICO $\alpha 7$ EN INTERNEURONAS DEL STRATUM RADIATUM DEL ÁREA CA1 DE HIPOCAMPO	34
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	35
8. RESULTADOS.....	36

8.1 POTENCIAL DE MEMBRANA DE INTERNEURONAS DEL STRATUM RADIATUM DE HIPOCAMPO	36
8.2 REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR COLINÉRGICO NICOTÍNICO $\alpha 7$ POR ESCITALOPRAM	38
8.3 RELACIÓN $I_{Ch+[Escitalopram]}/ I_{Ch}$	40
8.4 INDEPENDENCIA DE VOLTAJE DE LOS EFECTOS DE ESCITALOPRAM .	44
8.5 ACOUPLE MOLECULAR DE ESCITALOPRAM EN EL CANAL IÓNICO.....	45
8.6 ACTIVIDAD SINÁPTICA	46
9. DISCUSIÓN	49
10. CONCLUSIONES.....	53
11. REFERENCIAS.....	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proyecciones colinérgicas mayores del sistema nervioso central	7
Figura 2. Estructura homopentamérica y heteropentamérica de los receptores nicotínicos	10
Figura 3. Estructura de los receptores nicotínicos.....	11
Figura 4. La colina activa selectivamente los receptores nicotínicos $\alpha 7$	14
Figura 5. Ilustración del circuito hipocampal de rata y sus células principales.	16
Figura 6. Reconstrucción en 3D de las capas hipocampales con diversas poblaciones de interneuronas.	17
Figura 7. Interneuronas GABAérgicas del hipocampo.....	18
Figura 8. Estructura química del antidepresivo escitalopram.	30
Figura 9. Estructura química del antidepresivo venlafaxina.	31
Figura 10. Potencial de membrana de una interneurona del stratum radiatum de hipocampo.....	36
Figura 11. Curva I-V de una interneurona del stratum radiatum de hipocampo. ...	37
Figura 12. Escitalopram disminuye la corriente activada por colina en interneuronas del stratum radiatum de hipocampo.	39
Figura 13. Inhibición de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ del stratum radiatum de hipocampo de rata por escitalopram.	41
Figura 14. Relación $I_{Ch+[Escitalopram]}/ I_{Ch}$ en interneuronas del stratum radiatum de hipocampo de rata.....	42
Figura 15. Comparación de los efectos de los antidepresivos escitalopram y venlafaxina en interneuronas del stratum radiatum de hipocampo de rata.	43
Figura 16. Dependencia de voltaje de los efectos de escitalopram 20 μ M.....	44
Figura 17. Sitio de interacción de escitalopram en el canal iónico del receptor nicotínico $\alpha 7$	45

Figura 18. Interacción del escitalopram con el receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ de rata.	46
Figura 19. Efecto del escitalopram en la actividad sináptica	47
Figura 20. Efecto del escitalopram en la amplitud y frecuencia de las sIPSCs, respectivamente.	48
Figura 21. Efecto del escitalopram en la amplitud y frecuencia de las sIPSCs, respectivamente.	48

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Propiedades electrofisiológicas de interneuronas de hipocampo	38
---	----

1. RESUMEN

La depresión mayor es un trastorno mental caracterizado por una profunda alteración del estado de ánimo que cursa con ansiedad, anhedonia, discapacidad cognitiva, ideas de suicidio, etc. La hipótesis colinérgica-adrenérgica de la depresión plantea que este trastorno es consecuencia de un desbalance entre los sistemas de neurotransmisión de acetilcolina y noradrenalina, exacerbándose la primera. El hipocampo es una región cerebral implicada en la regulación del estado de ánimo y sus trastornos relacionados, como la depresión. En modelos animales se ha mostrado una asociación entre los receptores de acetilcolina nicotínicos del hipocampo y la depresión. Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina inhiben a los receptores nicotínicos y éstos, a su vez, regulan la actividad sináptica hipocampal. El escitalopram es un antidepresivo usado en la clínica, pero no se conocen sus acciones en los receptores nicotínicos ni en la actividad sináptica del hipocampo. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto del escitalopram en la corriente activada por colina y en la actividad sináptica que reciben las interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo de rata, mediante la técnica de fijación de voltaje en la modalidad de célula completa. La corriente activada por colina fue inhibida por escitalopram de manera dependiente de la concentración ($IC_{50} \sim 22 \mu M$, $n_H \sim 1$) e independiente del potencial de membrana. Además, el escitalopram disminuyó la frecuencia de la actividad sináptica que reciben las interneuronas. Estos resultados indican que el escitalopram interactúa con el receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ en un dominio externo y modula, disminuyendo, la liberación de neurotransmisores de las neuronas presinápticas.

2. ANTECEDENTES

2.1 DEPRESIÓN MAYOR

La depresión mayor es uno de los desórdenes psiquiátricos más comunes en todo el mundo (Philip et al. 2010). Se caracteriza por una profunda alteración del estado de ánimo, que cursa con ansiedad, anhedonia, alteraciones del sueño y apetito, discapacidad cognitiva que se manifiesta como culpa inapropiada y sentimientos de desesperanza, anormalidades en la actividad psicomotora, ya sea agitación o retardación, ideas de suicidio, entre otras (DSM-5. American Psychiatric Association 2013). Es el resultado complejo de factores genéticos, neuronales, cognitivos, psicológicos y socioculturales (Duman y Aghajanian 2012; Fava y Kendler 2000; García-Colunga, Targowska-Duda, y Arias 2016). Afecta cerca del 16% de la población mundial en algún momento de su vida y se asocia con problemas de salud y socioeconómicos (Zanos et al. 2016).

La etiología de la depresión mayor no está totalmente elucidada porque es altamente heterogénea. Las áreas cerebrales más importantes asociadas con la depresión son las regiones corticales, subcorticales, límbicas, ganglios basales y tallo cerebral (Pandya et al. 2012) . El tamaño y número de sinapsis en regiones como la amígdala, núcleo accumbens, hipocampo, corteza prefrontal y corteza cingulada están reducidas en modelos animales de depresión, así como en pacientes deprimidos (Duman y Aghajanian 2012; Pandya et al. 2012).

2.2 HIPÓTESIS DE LA DEPRESIÓN

Muchos factores podrían ser la base de los trastornos depresivos, incluyendo alteraciones en la función monoaminérgica; sin embargo, varios estudios han implicado la desregulación del sistema colinérgico en la depresión en humanos (Janowsky, Davis, M. El-Yousef, et al. 1972; Mineur et al. 2016). Además de éste, hay más sistemas de neurotransmisión implicados en la depresión. Se han reportado cambios en receptores tanto de glutamato como de GABA en pacientes

deprimidos (Pehrson y Sanchez 2015; Pytka et al. 2016; Skolnick 1999). Estudios postmortem usando tomografía de emisión de positrones han mostrado reducciones tanto en el receptor de serotonina 5-HT_{1A}, como en la densidad de transportadores de este neurotransmisor en pacientes que tuvieron depresión (Sargent et al. 2010; Stockmeier et al. 1998). Del mismo modo, estudios de imagen han encontrado que se incrementan los adrenoreceptores α_{2A} y disminuye la unión a los transportadores de norepinefrina en el locus coeruleus de pacientes deprimidos (Klimek et al. 1997). Estudios *in vivo* de marcaje de receptores de dopamina D₂ mostraron un incremento en la densidad del transportador de dopamina estriatal en la depresión mayor (Fava y Kendler 2000; Klimek et al. 1997).

Diversas hipótesis han sido propuestas para explicar la etiología de la depresión, las cuales incluyen algunos sistemas de neurotransmisión (García-Colunga et al. 2016). Además, cada una de ellas puede participar en este complejo trastorno (Drago et al. 2011):

-Hipótesis monoaminérgica. Fue una de las primeras y más extendidas hipótesis, la cual fue propuesta tras observar que los pacientes con hipertensión tratados con reserpina (inhibidor de la recaptura de noradrenalina y dopamina (Mashour, Lin, y Frishman 1998)) desarrollaban depresión (Freis 1954). Desde entonces, la terapia farmacológica para el tratamiento de la depresión se ha enfocado en incrementar las concentraciones extracelulares de las monoaminas serotonina, noradrenalina, y dopamina (Goldberg, Clifton y Pollard, 2014). En este contexto, las sustancias que incrementen estas monoaminas podrían ser útiles para el tratamiento de la depresión (Freis 1954; Pacher y Kecsckemeti 2004).

-Hipótesis glutamatérgica. Surge a raíz de las inconsistencias de la hipótesis monoaminérgica, principalmente la discrepancia temporal entre los efectos inmediatos de los fármacos en la disponibilidad de monoaminas (minutos, horas) y sus efectos terapéuticos (algunas semanas), y los hallazgos de la actividad tipo antidepressiva de algunos antagonistas del receptor NMDA (Sanacora, Treccani, y Popoli 2012; Trullas y Skolnick 1990). Es probable que la actividad anormal del sistema glutamatérgico contribuya a las deficiencias en la plasticidad sináptica y neural observada en pacientes con trastornos del estado de ánimo (Sanacora et al.

2008). Esta hipótesis propone que la depresión es causada por el debilitamiento de grupos específicos de sinapsis excitatorias en múltiples áreas cerebrales que son críticas en la determinación del afecto y recompensa, y la restauración de la fuerza sináptica excitatoria en esas áreas es la acción crítica de antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y la ketamina (Thompson et al. 2015). Estudios recientes sugieren que en pacientes deprimidos existen alteraciones en la neurotransmisión de glutamato, con reducción en el metabolismo energético eficiente en las neuronas glutamatérgicas (Lener et al. 2017). Se han observado diferencias neurológicas en los niveles de glutamato, glutamina y sus metabolitos en pacientes con depresión (Ragguett, Tamura, y McIntyre 2019), teniendo niveles más bajos de estos metabolitos en comparación con pacientes sanos (Moriguchi et al. 2019). Por el contrario, se han reportado altos niveles de glutamato en el plasma de pacientes deprimidos (Inoshita et al. 2018).

-Hipótesis de neurotrofinas. Plantea que la depresión es resultado de la interacción de factores ambientales como el estrés crónico, y susceptibilidad genética, lo cual daña la señalización por neurotrofinas (Holsboer 2000). Las consecuencias de la inadecuada señalización por esta vía podrían incluir daños en la neurogénesis en el giro dentado hipocampal, atrofia de las dendritas distales y daños en plasticidad neuronal (Duman, Heninger, y Nestler 1997; Thompson et al. 2015).

-Hipótesis GABAérgica. Esta hipótesis sugiere que defectos en la inhibición GABAérgica neural pueden contribuir a los fenotipos comunes de depresión (Lüscher, Shen, y Sahir 2011). En concordancia con esta hipótesis, estudios clínicos han encontrado reducciones en los niveles cerebrales de GABA (Hasler et al. 2007), expresión reducida de la enzima ácido glutámico descarboxilasa que es la enzima responsable de la síntesis de GABA en interneuronas GABAérgicas (Karolewicz et al. 2010), reducción en la densidad o función de dichas interneuronas (Rajkowska et al. 2007), y expresión y/o función reducida de los principales receptores de este neurotransmisor, los receptores GABA_A (Klumpers et al. 2010; Lüscher y Möhler 2019).

-Hipótesis colinérgica-adrenérgica. Esta hipótesis propone que los desórdenes afectivos, como la depresión, podrían estar determinados por un desbalance entre

la actividad central de noradrenalina y acetilcolina existente en aquellas áreas cerebrales que regulan el estado de ánimo. En consecuencia, la depresión podría ser una enfermedad con predominio colinérgico central, y manía una enfermedad con predominio adrenérgico central (o serotoninérgico) en el sistema límbico (Janowsky et al., 1972). En este sentido, se ha observado un incremento de los niveles extracelulares tanto de acetilcolina como de colina (el precursor y metabolito de la acetilcolina) durante la depresión, sugiriendo una actividad exacerbada del sistema colinérgico (Mineur y Picciotto 2010; Shytle et al. 2002; Steingard et al. 2000). De igual manera, la administración de fisostigmina, que es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, enzima encargada de degradar la acetilcolina, tiene como consecuencia el incremento de los niveles sinápticos de este neurotransmisor, induciendo síntomas de depresión en humanos (Risch et al. 1980, 1981) e incrementando las conductas tipo depresivas en ratones (Mineur et al. 2013). En conjunto, estas observaciones sugieren que la hiperactividad del sistema colinérgico cerebral puede contribuir a la fisiopatología de la depresión; sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta relación son en gran parte desconocidos y no está claro si la alteración del sistema colinérgico afecta directamente el estado de ánimo (Mineur et al. 2013).

2.3 SISTEMA COLINÉRGICO

Existe gran cantidad de evidencia que sugiere el papel del sistema colinérgico en los trastornos del estado de ánimo (Pytka et al. 2016).

El sistema colinérgico central se proyecta desde varios núcleos del prosencéfalo basal, principalmente hacia la corteza cerebral y el hipocampo, tanto en humanos como en vertebrados inferiores, como la rata (Baxter y Chiba 1999; Everitt y Robbins 1997). La acetilcolina es liberada de neuronas que proyectan a una gran variedad de sitios corticales y subcorticales. Dichas proyecciones pueden ser divididas en dos grupos: el sistema colinérgico del cerebro anterior basal magnocelular y el sistema colinérgico del tronco encefálico (Figura 1) (Everitt y Robbins 1997; Mesulam et al. 1983; Newman et al. 2012). El sistema colinérgico anterior basal

incluye células localizadas en el núcleo septal medial, el vertical, y ramas horizontales de la banda diagonal de Broca, así como el núcleo basal magnocelular (Newman et al. 2012). Estas estructuras envían proyecciones colinérgicas y no colinérgicas a una gran variedad de sitios en la neocorteza y las cortezas límbicas, como la corteza cingulada, la corteza entorrinal y el hipocampo, así como a otras estructuras que incluyen la amígdala basolateral y el bulbo olfatorio (Mesulam et al. 1983). La corteza cerebral de la rata recibe su entrada colinérgica principalmente desde neuronas del núcleo basal. La vía colinérgica basal cortical no sigue una ruta bien definida como la vía septohipocampal, pero irradia medial y lateralmente desde el cerebro anterior basal (Hoff et al. 2011; Mesulam et al. 1983).

La señalización colinérgica en el cerebro está mediada por dos clases de receptores, los nicotínicos y los muscarínicos con acetilcolina como su neurotransmisor. Ambos tipos han sido asociados a procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo aprendizaje, memoria, atención, ingesta, estado anímico, y como consecuencia, a trastornos del estado de ánimo como ansiedad y depresión (García-Colunga et al. 2016; Levin 2013; Mineur y Picciotto 2010). Si las alteraciones en los niveles de acetilcolina conducen a síntomas depresivos, es probable que cambios en la actividad de sus receptores sea podría ser uno de los mecanismos participantes en la transducción de la señalización colinérgica alterada (Mineur y Picciotto 2010).

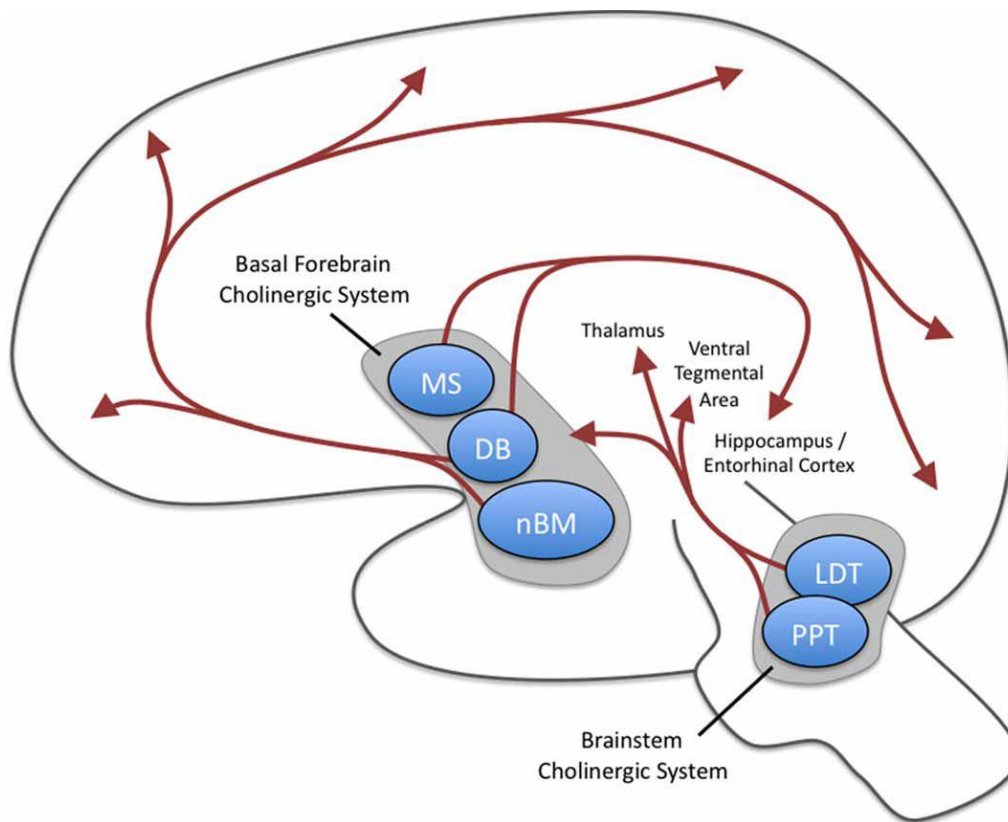


Figura 1. Proyecciones colinérgicas mayores del sistema nervioso central. Existen dos grupos de proyecciones: el sistema colinérgico del cerebro anterior basal, que incluye el núcleo septal medial (MS), ramas horizontales y verticales de la banda diagonal de Broca (DB), y el núcleo basal magnocelular (nBM); y el sistema colinérgico del tronco encefálico, que incluye el núcleo pedúnculo pontino tegmental (PPT) y el tegmento pontino laterodorsal (LDT). Tomada de Newman et al., 2012.

2.3.1 RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Existen cinco subtipos de receptores muscarínicos que van de M1 a M5, los cuales pertenecen a la superfamilia de receptores unidos a proteínas G, consistentes en siete dominios hidrofóbicos transmembranales. Los receptores M1, M3 y M5 están selectivamente ligados a proteínas Gq y estimulan la hidrólisis del fosfoinositol, mientras que los receptores M2 y M4 están unidos a proteínas Gi (Caulfield y Birdsall 1998). Los receptores M1 están altamente expresados en regiones del cerebro anterior, especialmente en el hipocampo, corteza y estriado. Son principalmente postsinápticos y participan en funciones cognitivas, plasticidad sináptica y actividad convulsiva inducida por pilocarpina (Bymaster y Felder 2002). Los receptores M2

son principalmente autoreceptores presinápticos, participan en la modulación de neurotransmisores y liberación de corticosterona, analgesia y regulación de la temperatura (Broadley y Kelly 2001; Levey 1993). Los receptores M3 tienen baja expresión en el cerebro, mientras que los M4 están situados principalmente en el hipocampo, corteza, estriado, tálamo y cerebelo (Levey 1993). Los M5 están altamente localizados en regiones dopaminérgicas, donde influyen en el control de la función de la dopamina (Bymaster et al. 2003; Pytka et al. 2016).

Diversos autores han propuesto que los receptores muscarínicos están involucrados en la regulación del estado de ánimo debido a que la escopolamina, antagonista de estos receptores, tiene la capacidad de inducir efectos antidepressivos en ensayos clínicos (Drevets y Furey 2010; Furey y Drevets 2006). Los receptores muscarínicos son los efectores cruciales para el establecimiento de comportamientos depresivos inducidos por la inhibición de la acetilcolinesterasa (Mineur y Picciotto 2010), dado que los comportamientos depresivos inducidos por dicha inhibición fueron revertidos tras la administración de atropina, antagonista de los receptores muscarínicos (D. Janowsky, David, M. El-Yousef, et al. 1972; Janowsky, Davis, M. El-Yousef, et al. 1972).

2.3.2 RECEPTORES NICOTÍNICOS

Estos receptores pertenecen a la superfamilia de canales iónicos activados por ligando (Bertrand 2005); es decir, son ionotrópicos. Esta superfamilia incluye a los receptores de serotonina 5-HT₃ y canales aniónicos activados por GABA o glicina (Sine y Engel 2006). Los receptores nicotínicos pueden también unir ligandos exógenos como la nicotina. Cuando son activados, estos receptores abren canales catiónicos no selectivos que pueden afectar la polaridad de la membrana, así como influenciar cascadas de señalización intracelular controladas por calcio (Philip et al. 2010). Los receptores nicotínicos están ampliamente expresados en el sistema nervioso, tanto central como periférico, así como en tejidos no neurales (Corradi y Bouzat 2016); en el cerebro se distribuyen extensamente en regiones como la

habénula, locus coeruleus, hipocampo, tálamo, áreas corticales y subcorticales (Bertrand 2005; Dani 2001). Al afectar la polaridad de la membrana, incrementan la permeabilidad a iones como Na^+ y Ca^{2+} , estimulando la secreción de otros neurotransmisores (Pytko et al. 2016).

Su participación en la transducción de señales químicas en impulsos eléctricos hace que estos receptores participen en procesos cognitivos como aprendizaje y memoria y en procesos patológicos (Corradi y Bouzat 2016). Están involucrados en los ciclos sueño-vigilia y regulación del estado de ánimo, así como la actividad de neuronas motoras (Dani 2001), contracción del músculo esquelético, cognición, síndromes miasténicos congénitos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia y adicción (Deflorio et al. 2014; Dineley, Pandya, y Yakel 2015; Gotti et al. 2009; Kalkman y Feuerbach 2016). Su disfunción ha sido observada en una gran cantidad de desórdenes neuropsiquiátricos (Higley y Picciotto 2014; Lewis y Picciotto 2013). Estudios genéticos han relacionado a los receptores nicotínicos con epilepsia y esquizofrenia, y estudios con ratones mutantes (knock-out o knock-in) han puesto en evidencia que participan en mecanismos nociceptivos, ansiedad, depresión y adicción a la nicotina (Changeux 2010; Drenan y Lester 2012; Gotti y Clementi 2004; Picciotto et al. 2001; Zoli, Pistillo, y Gotti 2015).

2.3.2.1 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Las subunidades de los receptores nicotínicos se clasifican en dos tipos, α y no α , en donde las tipo α poseen un puente disulfuro en el sitio de unión del agonista. En mamíferos, se han identificado cinco subunidades musculares ($\alpha 1$, β , δ , ϵ , γ) y once subunidades neuronales ($\alpha 2$ - $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$ y $\beta 2$ - $\beta 4$) (Albuquerque et al. 2009; Bouzat y Sine 2018; Corradi y Bouzat 2016). Las subunidades musculares juegan un papel fundamental en transmisión neuromuscular, y son el blanco de los relajantes musculares (Sine 2012). La mayoría de los receptores nicotínicos encontrados en el sistema nervioso requieren al menos un tipo de subunidad α y un tipo de la subunidad β para formar los canales funcionales. Sin embargo, existen receptores nicotínicos homoméricos que contienen cinco subunidades α , como los $\alpha 7$ (Lukas

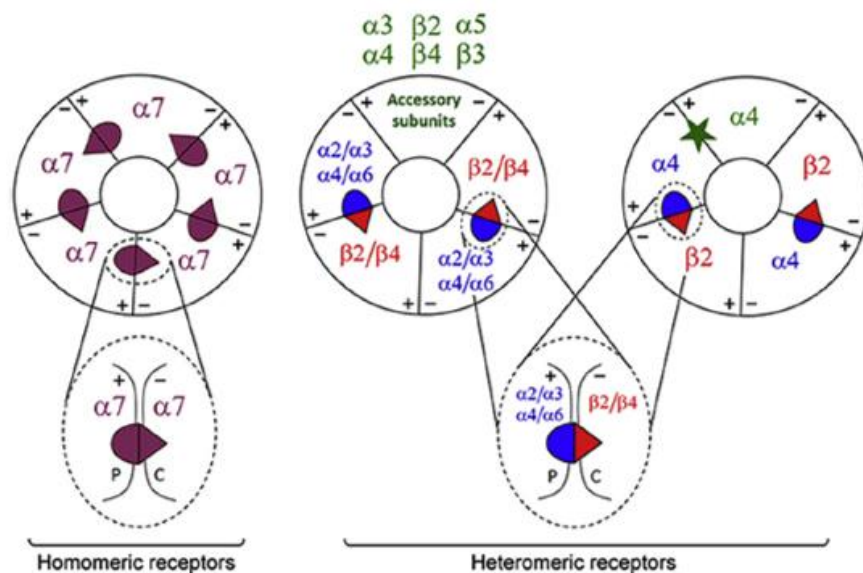
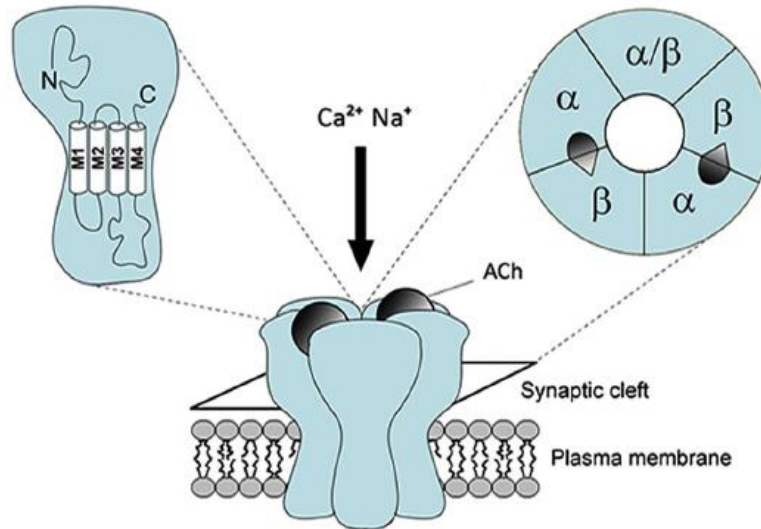


Figura 2. Estructura homopentamérica y heteropentamérica de los receptores nicotínicos. El arreglo homopentamérico subtipo $\alpha 7$, receptor heteromérico, y el heteromérico subtipo $\alpha 4\beta 2$, respectivamente. Tomado y modificado de Zoli et al., 2015.

1998). Los subtipos más abundantes en el cerebro son las formas $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ (Baier et al. 2015; Gotti y Clementi 2004). Esta diversidad estructural junto con su localización axonal, presináptica y postsináptica contribuye a su participación en la neurotransmisión sináptica y de volumen en el sistema nervioso central (Dani 2001; Picciotto et al. 2000; Vizi y Lendvai 1999). Los receptores nicotínicos presinápticos modulan la liberación de monoaminas como GABA, glutamato y varios neuropéptidos (Lukas 1998; Vizi y Lendvai 1999).

Los receptores nicotínicos están formados por el ensamblaje de cinco subunidades idénticas ($\alpha 7$ o $\alpha 9$) o distintas (al menos dos subunidades α), y pueden formar una variedad de receptores heteroméricos diferentes con un amplio espectro de propiedades cinéticas y farmacológicas (Figura 2) (Corradi y Bouzat 2016). Todos comparten una organización conservada de cinco subunidades simétricamente ordenada alrededor de un poro iónico central (Corradi y Bouzat 2016). Los dominios funcionales incluyen el dominio extracelular, que posee los sitios de unión del agonista en la interfase de la subunidad; el dominio transmembrana, que contiene el poro iónico y la puerta, e identifica los residuos importantes para la selectividad iónica, permeabilidad y el canal de sincronización de los receptores; y el dominio

intracelular, que contiene determinantes de la conductancia del canal y sitios para su regulación y señalización intracelular (Figura 3) (Jones, Buckingham, y Sattelle 2010; Paulo, Brucker, y Hawrot 2009). Las cinco subunidades del complejo pentamérico contribuyen a la cinética del canal, conductancia iónica y selectividad (Albuquerque et al. 2009), y la composición de subunidades de cada subtipo de receptor nicotínico determina las características farmacológicas de los sitios de



unión al ligando y la preferencia catiónica del canal (Zoli et al. 2015).

Figura 3. Estructura de los receptores nicotínicos. El dominio extracelular aminoterminal seguido de tres dominios transmembrana hidrofóbicos y el dominio intracelular, con cuatro dominios transmembrana hidrofóbicos, Tomado y modificado de Zoli et al., 2015

2.3.3 RECEPTOR NICOTÍNICO $\alpha 7$

Los receptores nicotínicos $\alpha 7$ son expresados en neuronas y en células no neuronales del cerebro como astrocitos, microglia, células precursoras de oligodendrocitos, células endoteliales microvasculares y linfocitos, participando en procesos de inmunidad, inflamación y neuroprotección (Corradi y Bouzat 2016; Dineley et al. 2015; Shytle et al. 2004; Waring et al. 2008; Yang et al. 2017).

La función de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ es crítica para cognición, procesos sensoriales, atención, memoria de trabajo y recompensa, y su disfunción está asociada con múltiples enfermedades psiquiátricas y neurológicas que incluyen esquizofrenia, depresión, desorden de hiperactividad y déficit de atención, adicción, dolor y enfermedad de Parkinson (Brunzell y McIntosh 2012; Li et al. 2011; Picciotto et al. 2001; Tamminga y Holcomb 2005; Yang et al. 2017). Se ha reportado una reducción significativa de este receptor en el cerebro, particularmente en el hipocampo, en la enfermedad de Alzheimer (Guan et al. 2000; Kadir et al. 2006) y pacientes con esquizofrenia (Corradi y Bouzat 2016; Dineley et al. 2015; Schaaf 2014). El antagonista opioide naltrexona, que inhibe la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$, ha mostrado tener aplicación potencial para el tratamiento de la adicción al tabaco (Almeida et al. 2000). La aplicación del agonista selectivo del receptor $\alpha 7$ PNU-282987 mostró disminuir la motivación del uso de nicotina en ratas (Brunzell y McIntosh 2012). La modulación de la función del receptor nicotínico $\alpha 7$ por agonistas y moduladores alostéricos positivos ha exhibido efectos antinociceptivos en dolor agudo y crónico (Bagdas et al. 2016; Feuerbach et al. 2009; Freitas, Carroll, y Damaj 2013; Yang et al. 2017). Por ende, los receptores nicotínicos $\alpha 7$ podrían ser un blanco terapéutico potencial para este tipo de enfermedades (Corradi y Bouzat 2016).

Comparado con otros subtipos de receptores nicotínicos, el $\alpha 7$ posee propiedades funcionales únicas, que incluyen: 1) Rápida activación y desensibilización por agonistas (en escala de milisegundos); 2) Alta permeabilidad al calcio; y 3) Inhibición selectiva por α -bungarotoxina y metillicaconitina (Bertrand et al. 1993; Couturier et al. 1990; Peng et al. 1994; Séguéla et al. 1993). En las neuronas, los receptores nicotínicos $\alpha 7$ localizados presinápticamente son fisiológicamente más relevantes que aquellos que están sináptica y extrasinápticamente (Dineley et al. 2015; Wonnacott 1997). Los receptores $\alpha 7$ presinápticos juegan un papel fundamental en la facilitación de la liberación de glutamato en el cerebelo, corteza auditiva, hipocampo y muchas otras áreas cerebrales (Aramakis y Metherate 1998; Barik y Wonnacott 2006; Radcliffe y Dani 1998; Sher et al. 2005). Junto con los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$, también estimulan la liberación de GABA en el hipocampo (Maggi,

Sher, y Cherubini 2001). Los receptores $\alpha 7$ post y extrasinápticos son capaces de modular la actividad neuronal y neurotransmisión (Bertrand et al. 2015; Yang et al. 2017).

La colina es un nutriente dietético que actúa como precursor de la creación de fosfolípidos de membrana, provee una fuente importante de grupos metilo (Zeisel 2006), es precursor y metabolito de la acetilcolina y actúa como agonista eficiente y selectivo de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ (Alkondon et al. 1997). La colina ingresa al parénquima cerebral a través de un mecanismo de transporte mediado por portadores (Allen y Lockman 2003), de donde llega a las neuronas colinérgicas a través de transportadores específicos (Sarter y Parikh 2005). La concentración extracelular de colina, en condiciones fisiológicas, alcanza concentraciones de 3-5 μM , pero la liberación sináptica inducida por despolarización o la catálisis enzimática de acetilcolina puede llevar a concentraciones significativamente mayores en las terminales colinérgicas (Mielke et al. 2011; Sarter y Parikh 2005).

La exposición continua de neuronas hipocampales a acetilcolina o colina resulta en desensibilización los receptores nicotínicos, y el tratamiento prolongado con colina reduce la respuesta a agonistas nicotínicos (Alkondon et al. 1994). Estudios electrofisiológicos realizados en neuronas de diferentes áreas cerebrales indican que la colina activa de manera preferencial a los receptores nicotínicos $\alpha 7$, independientemente de su localización presináptica o postsináptica. A pesar de tener una potencia que es aproximadamente una orden de magnitud menor que la de acetilcolina, la colina es un agonista completo de este subtipo de receptor. En contraste, la colina no es capaz de activar las corrientes tipo II, mediadas por receptores nicotínicos distintos al $\alpha 7$, incluso en altas concentraciones (Figura 5) (Alkondon et al. 1997).

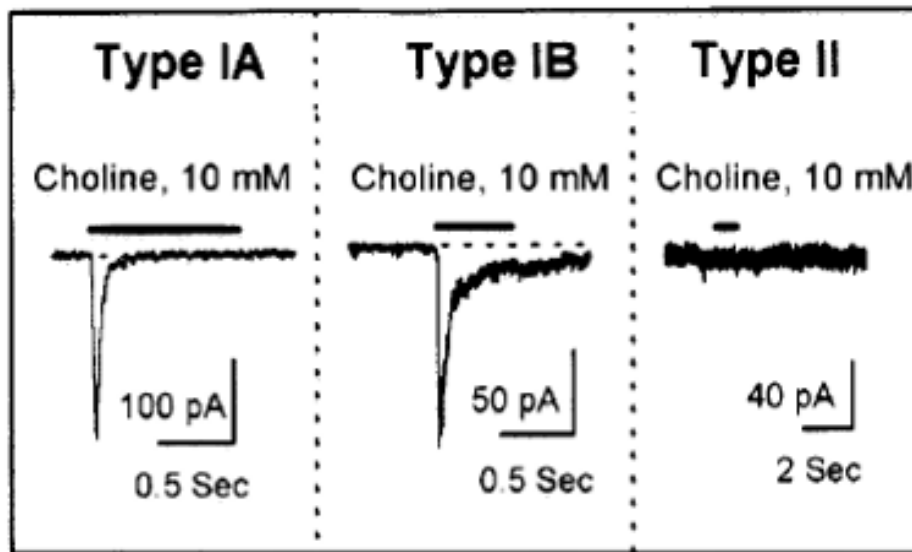


Figura 4. La colina activa selectivamente los receptores nicotínicos $\alpha 7$. Trazos simples de corrientes entrantes de neuronas hipocámpales en modalidad de célula completa, activadas por la aplicación de colina (10 mM). Tomado y modificado de Alkondon et al., 1997.

Se han observado al menos tres diferentes acciones de la colina en los receptores nicotínicos $\alpha 7$: activación, inhibición y regulación del número de estos, cada una de las cuales es controlada tanto por la concentración, como por la duración de la exposición a colina. En primer lugar, la exposición de neuronas a concentraciones milimolares de colina durante menos de un segundo, activa una corriente entrante de activación e inactivación rápidas, equivalente a una corriente sináptica rápida. En segundo lugar, concentraciones milimolares de colina aplicada durante 5-10 min a las neuronas, previenen la activación posterior de este receptor por otro agonista, lo que puede ser atribuido a la desensibilización de los receptores $\alpha 7$. En tercer lugar, la exposición a largo plazo de las neuronas a una concentración aproximada de 30 μM de colina, resulta en una reducción de su respuesta a agonistas nicotínicos, lo que indica una regulación a la baja de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ funcionales (Alkondon et al. 1997).

2.4 HIPOCAMPO

El hipocampo es una estructura especializada del sistema corticolímbico que posee un papel importante en procesos cognitivos y emocionales de alto orden, como el aprendizaje, memoria y atención (Eichenbaum, Otto, y Cohen 1992; Kim 2015; Scoville y Milner 1957). Lesiones y estudios electrofisiológicos han mostrado que el hipocampo ventral está relacionado con la regulación del estrés, emoción y ansiedad (Bannerman et al. 2003, 2004; Kjelstrup et al. 2002), por lo que es probable que sus subcampos participen diferencialmente en trastornos psiquiátricos, como la depresión (Maller et al. 2017). Individuos con depresión han mostrado tener volúmenes hipocampales menores, comparados con controles sanos (Arnone et al. 2016; Bremner et al. 2000; Maller, Daskalakis, y Fitzgerald 2007). Diversas investigaciones en modelos animales de depresión, en conjunto con investigación clínica, han establecido que el estrés precipita el desarrollo de depresión primeramente por daño en el hipocampo (Willner, Scheel-Krüger, y Belzung 2013). El establecimiento de conductas tipo depresivas por el bloqueo de la acetilcolinesterasa en modelos animales (Mineur et al. 2013) puede ser reproducido por la alteración de la señalización colinérgica específicamente en el hipocampo, identificando esta área cerebral como un área crítica en la regulación de las conductas asociadas a la depresión (Mineur et al. 2018).

El hipocampo está subdividido en distintas zonas: el giro dentado, CA3, CA2, CA1 y las regiones subiculares descritas por Ramón y Cajal en 1911 (Ramon y Cajal 1911) y Lorente de Nó en 1934 (Lorente De Nó 1934) (Figura 6). Las regiones CA3, CA2 y CA1 son llamadas comúnmente el giro hipocampal o el cuerno de Ammon. Las células granulares en el giro dentado reciben proyecciones de la corteza entorrinal circundante y mandan sus axones, llamadas fibras mossy, al área CA3. Las células piramidales en CA3 proyectan sus axones, conocidos como colaterales de Schaffer, al área CA2 y CA1. Las células piramidales de CA1 mandan sus axones a capas corticales profundas de la corteza entorrinal y al subículo, donde es la etapa final del procesamiento de la microcircuitaría hipocampal (Dale et al. 2016).

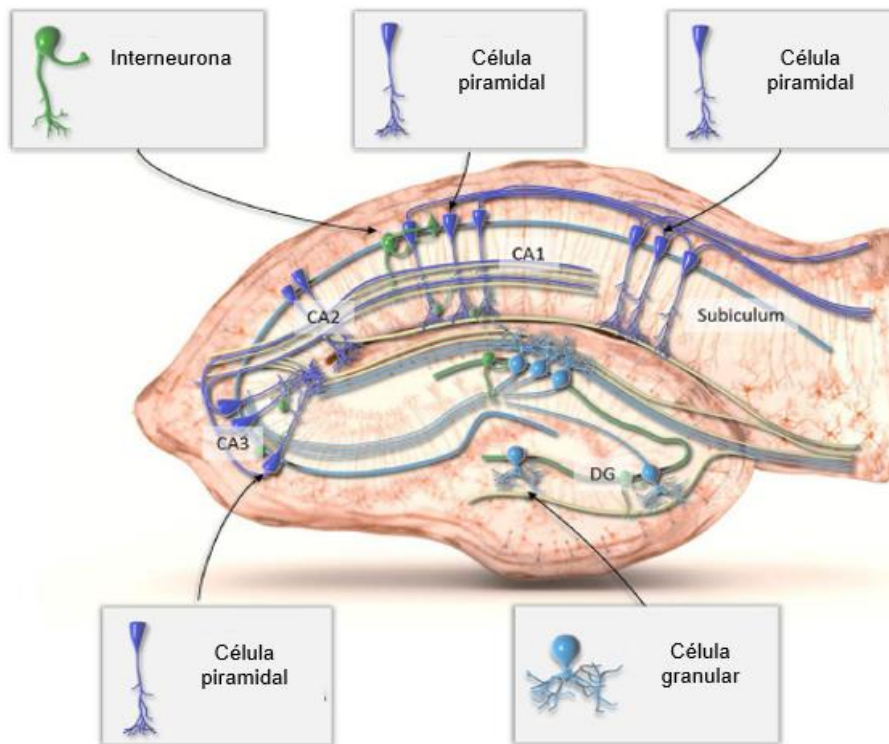


Figura 5. Ilustración del circuito hipocampal de rata y sus células principales. Se indican las áreas hipocampales principales, tales como el giro dentado (DG), CA3, CA2, CA1 y las regiones subiculares, así como las conexiones sinápticas entre ellas. Existen al menos 16 subtipos de interneuronas en el hipocampo; se muestra una representativa. Tomado y modificado de Dale et al., 2016.

Además de este “circuito trisináptico” principal, existen conexiones directas de las capas superficiales de la corteza entorrinal a las áreas CA3 y CA1, y conexiones sinápticas desde interneuronas GABAérgicas a células piramidales glutamatérgicas excitatorias y células granulares dentro del hipocampo (Bartsch 2012).

Hay dos tipos principales de células en el circuito hipocampal: las piramidales glutamatérgicas en el giro hipocampal y regiones subiculares, y las granulares glutamatérgicas en el giro dentado. Generalmente tienen efectos excitadores en las neuronas a las que proyectan, incluyen otras glutamatérgicas y GABAérgicas, así como monoaminérgicas (Dale et al. 2016).

Además el hipocampo tiene una estructura en capas bien definidas, que surge como resultado de la ordenada organización de las células principales (Amaral y Witter 1989). En CA1, el soma de las células principales se encuentra en el *stratum pyramidale*, dando lugar a dendritas apicales que se extienden dentro de *stratum radiatum*. Estas dendritas apicales se bifurcan en el *stratum lacunosum* y se reúnen en el *stratum moleculare*. Estas últimas dos capas son llamadas frecuentemente *stratum lacunosum moleculare*. Las dendritas basales de las células principales de CA1 emergen del soma y se extienden dentro del *stratum oriens* (Figura 7) (Amaral y Witter 1989; Booker y Vida 2018; Migliore et al. 2018).

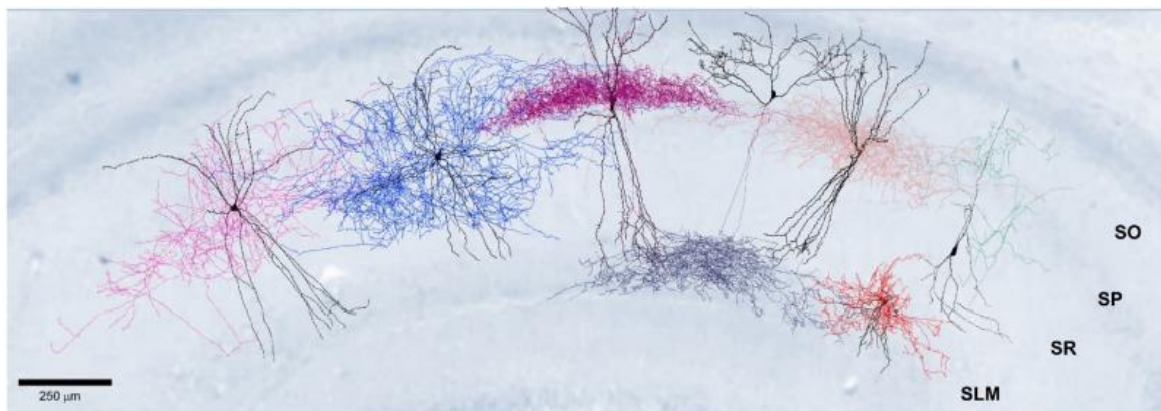


Figura 6. Reconstrucción en 3D de las capas hipocampales con diversas poblaciones de interneuronas. SO= stratum oriens; SP= stratum pyramidale; SR= stratum radiatum; SLM= stratum lacunosum moleculare. Tomado y modificado de Migliore et al., 2018.

En el área CA1 del hipocampo, las células piramidales proporcionan entradas y salidas GABAérgicas y glutamatérgicas hacia otras áreas corticales y subcorticales (Klausberger 2009; Klausberger y Somogyi 2008). Las entradas GABAérgicas, originadas principalmente por diferentes tipos de interneuronas locales, contribuyen a la formación de ensamblajes celulares que regulan la actividad de las células piramidales, controlando su tasa de disparo y sincronizando su actividad (Klausberger 2009). Las interneuronas pueden reconocerse con base en sus patrones de disparo, perfiles de expresión molecular, y sus invenciones a distintos dominios subcelulares de las células piramidales (Figura 8) (Klausberger y Somogyi 2008). Dichos tipos de interneuronas GABAérgicas no son únicas del área CA1

hipocampal, sino que están presentes en muchas otras áreas del hipocampo e isocortex (Lund y Lewis 1993).

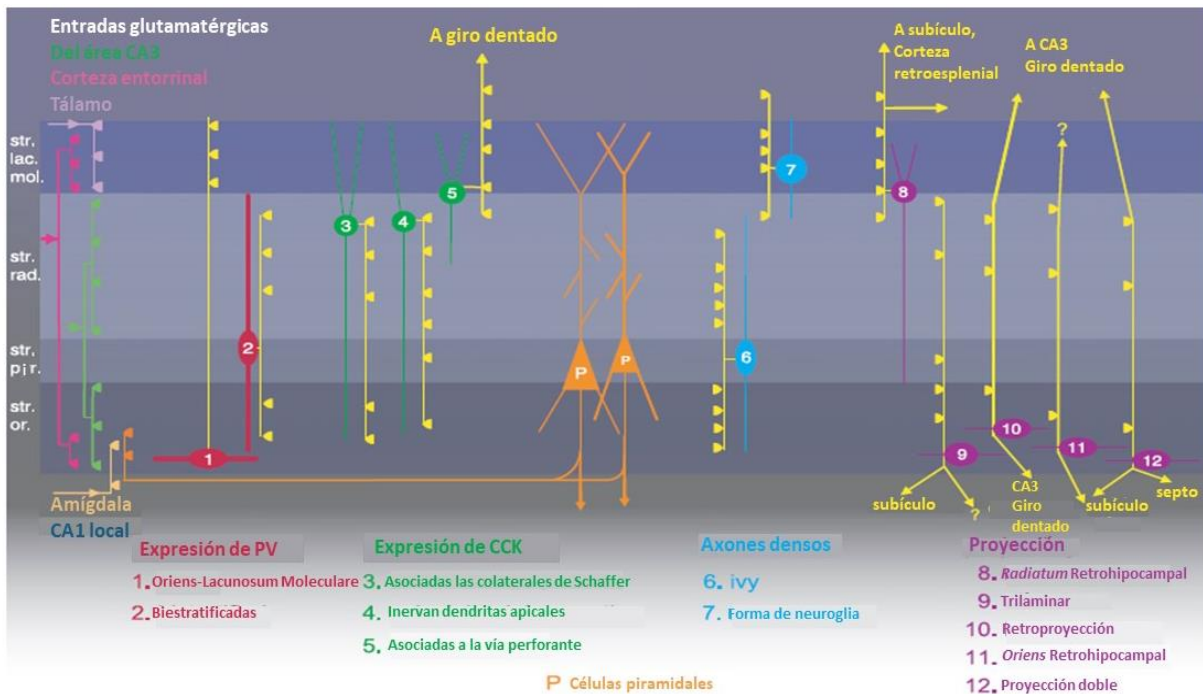


Figura 7. Interneuronas GABAérgicas del hipocampo. Al menos 12 tipos de interneuronas GABAérgicas divididas en 4 grupos celulares inervan las dendritas de las células piramidales del área CA1. El soma y las dendritas de las interneuronas están indicadas con el color correspondiente, según el grupo celular al que pertenezcan. Str= stratum; lac. Mol.= Lacunosum Moleculare; rad= radiatum; pir= piramidal; Or= Oriens; PV= Parvalbúmina; CCK= colecicstocinina, por sus siglas en inglés. Tomado y modificado de Klausberger, 2009.

2.4.1 SISTEMA COLINÉRGICO HIPOCAMPAL

La función hipocampal adecuada depende de la neurotransmisión colinérgica aferente, que tiene origen en la banda septo-diagonal medial de Broca en el cerebro anterior basal (Chung et al. 2016; Frotscher y Léránth 1985). Se ha reportado que las lesiones selectivas de las neuronas colinérgicas septohipocampales disminuyen marcadores de actividad colinérgica en el hipocampo (Berger-Sweeney et al. 2001; Cai, Gibbs, y Johnson 2012). La señalización tanto GABAérgica como glutamatergica modula el impacto neto de la acetilcolina en las redes hipocampales (McQuiston 2014; Yakel 2012).

En este contexto, hallazgos electrofisiológicos han indicado la presencia de receptores nicotínicos en interneuronas hipocampales (Alkondon et al. 1994; Alkondon y Albuquerque 1993, 2004; Barrantes et al. 1995; Zarei et al. 1999). Las interneuronas hipocampales reciben una importante inervación colinérgica proveniente del complejo de la banda medial septodiagonal del cerebro anterior basal (Frotscher y Léránth 1985). Los receptores nicotínicos del hipocampo tienen un papel importante en la regulación de la actividad de esta área cerebral (Buhler y Dunwiddie 2001), contribuyendo al establecimiento del marco temporal cooperativo que provee la base para funciones cognitivas de alto orden (Griguoli y Cherubini 2012; Rezvani y Levin 2001). La activación de los receptores nicotínicos de interneuronas GABAérgicas puede mediar las respuestas locales de inhibición o desinhibición (Alkondon et al. 1999; Bell, Bell, y McQuiston 2015; Ji y Dani 2000). Dichas interneuronas están implicadas en la generación y mantenimiento de estados de actividad rítmica, como el ritmo theta, mismo que se ve afectado tanto por agentes tanto nicotínicos (Cobb et al. 1999) como muscarínicos (Stewart y Fox 1990).

Las dos subunidades de receptores nicotínicos predominantes en el hipocampo son las homoméricas $\alpha 7$ y las heteroméricas $\alpha 4\beta 2$ (Albuquerque et al. 1997; Alkondon y Albuquerque 2004; McQuiston y Madison 1999). En general, las interneuronas localizadas en el área CA1, específicamente en el *stratum radiatum*, *stratum oriens* y *stratum lacunosum moleculare* expresan el subtipo $\alpha 7$, mientras que las interneuronas del *stratum oriens* y *stratum lacunosum moleculare* también expresan el subtipo $\alpha 4\beta 2$ (Alkondon y Albuquerque 2004).

2.4.2 ACTIVIDAD SINÁPTICA HIPOCAMPAL

En el hipocampo, los receptores nicotínicos $\alpha 7$ que están expresados en las terminales GABAérgicas y glutamatérgicas modulan la liberación tanto de glutamato como de GABA (Alkondon et al. 1999; Le Magueresse et al. 2006; Le Magueresse y Cherubini 2007; Miles y Wong 1987). La mayoría de las interneuronas localizadas en el *stratum radiatum* hipocampal contienen receptores nicotínicos $\alpha 7$ (Alkondon

et al. 1999; Frazier et al. 1998; McQuiston y Madison 1999), y la inhibición de las células piramidales resulta de la liberación de GABA mediada por los receptores nicotínicos $\alpha 7$ y la subsecuente generación de corrientes inhibitorias en neuronas piramidales (Fujii et al. 2000; Ji y Dani 2000; Le Magueresse et al. 2006; Mielke et al. 2011). La activación del receptor nicotínico $\alpha 7$ aumenta la frecuencia de las corrientes postsinápticas inhibitorias en cultivos de neuronas hipocampales (Arnaiz-Cot et al. 2008), lo cual es concordante con otros estudios que muestran que la nicotina causa activación de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ en neuronas GABAérgicas (Maggi et al. 2001). El agonista selectivo del receptor nicotínico $\alpha 7$, PNU-282987, incrementa la actividad sináptica GABAérgica en rebanadas de hipocampo (Hajós et al. 2005) por el aumento de la excitabilidad de las interneuronas (Hurst et al. 2005), y se han observado resultados similares con los agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$ S24795 (Lagostena et al. 2008) y nicotina (Alkondon et al. 1997). Esto pone en evidencia que los agonistas del receptor $\alpha 7$ tienen un pronunciado efecto en la transmisión sináptica GABAérgica en el hipocampo (Townsend et al. 2016). En este contexto, existe evidencia de que el incremento de la plasticidad sináptica mediado por los receptores nicotínicos $\alpha 7$ depende del incremento de la neurotransmisión GABAérgica (Arnaiz-Cot et al. 2008; Townsend et al. 2016). Del mismo modo, la activación por colina del receptor nicotínico $\alpha 7$, incrementa la frecuencia de las corrientes postsinápticas inhibitorias en neuronas hipocampales. Este efecto es bloqueado por bicuculina, que es un bloqueador del receptor GABAérgico, pero no por ácido quinureico, que actúa como antagonista no competitivo de las corrientes activadas por acetilcolina (Arnaiz-Cot et al. 2008). Lo anterior sugiere que la colina posee acción selectiva en interneuronas GABAérgicas (Kawai, Zago, y Berg 2002). El incremento en la transmisión GABAérgica debida a la activación por colina de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ puede ser bloqueada de manera reversible por metillicaconitina (Arnaiz-Cot et al. 2008).

2.5 FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

A pesar de que los antidepresivos han sido utilizados durante décadas, aún se conoce poco acerca de su mecanismo de acción. El efecto agudo de varias clases de fármacos antidepresivos consiste en un incremento inmediato de los niveles extracelulares de monoaminas (Frazer 1997), pero únicamente su administración crónica, desde semanas a meses, produce efectos terapéuticos significativos (Krishnan y Nestler 2008; Nestler et al. 2002; Skolnick 1999). Dicho efecto antidepresivo demora en aparecer debido a que requiere normalización de la sensibilidad de los receptores y neuroplasticidad, lo que lleva a la restauración de la función neuronal (Howard et al. 2012). Sin embargo, menos de un tercio de los pacientes con depresión responden a la primera terapia prescrita. Algunos pacientes pueden responder si son cambiados a un antidepresivo diferente o a dosis más altas, dando como resultado periodos de tratamiento aún mayores que se asocian directamente al aumento en los costos de los sistemas de salud (Ampuero et al. 2015; Bradley y Lenox-Smith 2013; Papakostas, Fava, y Thase 2008)

Dependiendo de su mecanismo de acción y sus características estructurales, los antidepresivos pueden ser clasificados en diversas categorías: Inhibidores de la enzima monoamino oxidasa, como la fenelzina; inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, como la fluoxetina y el escitalopram; inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina, como la reboxetina; inhibidores duales de la recaptura de serotonina y noradrenalina, como la venlafaxina; antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina e imipramina; inhibidores del receptor de serotonina tipo 2, como la trazodona; antagonistas de los receptores α_2 adrenérgico y serotoninérgicos tipo 2 y 3, como la mirtazapina; y antidepresivos naturales, como la hiperforina, de la cual se desconoce su mecanismo de acción (Ampuero et al. 2015; Arias 2009; Arias, Bhumireddy, y Bouzat 2006).

Diversos estudios han mostrado que los antidepresivos incrementan la producción de factores de crecimiento al aumentar la transmisión de monoaminas cerebrales, y de esta manera restauran la neuroplasticidad (Castrén y Rantamäki 2010). Por ejemplo, el tratamiento crónico con antidepresivos promueve una fuerte activación

de la vía del adenosín monofosfato cíclico intracelular en neuronas glutamatérgicas del hipocampo (Marchetti et al. 2010; Mathew, Manji, y Charney 2008; Menkes et al. 1983). Adicionalmente, incrementan la señalización por neurotrofinas (Duman y Monteggia 2006; Mathew et al. 2008; Nibuya, Morinobu, y Duman 1995). Del mismo modo, el tratamiento crónico con imipramina resulta en un incremento en la densidad de espinas dendríticas en neuronas del área CA1 de hipocampo, así como en la cantidad y función de los receptores glutamatérgicos AMPA y NMDA (Marchetti et al. 2010). Por otra parte, se ha reportado que el tratamiento efectivo con antidepresivos conduce al incremento en los niveles de GABA en la corteza occipital de pacientes con depresión (Sanacora et al. 2002). Además, existen estudios que muestran que no hay diferencias en las concentraciones de GABA entre los pacientes deprimidos en remisión y los controles sanos en la corteza prefrontal y occipital (Pehrson y Sanchez 2015). Aunque las acciones de diferentes clases de antidepresivos se originan en diferentes sitios cerebrales, las diversas rutas corticales o subcorticales de la acción antidepresiva convergen al nivel de las sinapsis de serotonina y noradrenalina (Willner et al. 2013).

2.5.1 ANTIDEPRESIVOS E HIPOCAMPO

Los efectos de los antidepresivos son mediados en primera instancia por la estimulación de las sinapsis serotoninérgicas y noradrenérgicas en el hipocampo, lo cual incrementa la producción de neurotrofinas y la neurogénesis (Willner et al. 2013). Respecto a esto, los efectos de antidepresivos se asocian con el incremento de la neurogénesis hipocampal (Santarelli et al. 2003). Factores relacionados con el tratamiento de la depresión aumentan la neurogénesis hipocampal (Hill, Sahay, y Hen 2015), tales como los antidepresivos, terapia electroconvulsiva, (Malberg et al. 2000), estimulación del nervio vago (Revesz et al. 2008), ejercicio físico (Fabel y Kempermann 2008) y enriquecimiento ambiental (Schloesser et al. 2010; Veena et al. 2009). Se ha encontrado que incrementar la neurogénesis hipocampal es suficiente para reducir la ansiedad y las conductas tipo depresivas en animales

adultos tratados de manera crónica con corticosterona (Hill et al. 2015). Del mismo modo, estudios clínicos han mostrado aumento en la neurogénesis hipocampal tras la administración de terapia antidepresiva (Boldrini et al. 2009; Lucassen et al. 2010). Por ejemplo, la fluoxetina puede reclutar nuevas neuronas del hipocampo para restaurar la función del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, cuya disfunción es producida por el estrés crónico (Surget et al. 2011). Se ha encontrado que el escitalopram puede incrementar la proliferación celular en el hipocampo de animales sometidos a estrés crónico (Jayatissa et al. 2006).

El antidepresivo vortioxetina es un antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, agonista parcial del 5-HT_{1B} y agonista del 5-HT_{1A} (Bang-Andersen et al. 2011; Kugathasan et al. 2017). Estudios de resonancia magnética funcional indican que este fármaco puede restaurar la sobreactivación compensatoria en el hipocampo en pacientes deprimidos, a través del incremento de la eficiencia neural (Walsh et al. 2007). La vortioxetina ha mostrado incrementar los niveles de serotonina en mayor medida que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en el hipocampo ventral de rata (Mørk et al. 2012; Pehrson et al. 2013). Este mecanismo se cree que se logra reduciendo la liberación de GABA y, por ende, reduciendo su efecto inhibitorio en la liberación de serotonina hipocampal (Riga et al. 2014). El tratamiento subcrónico también logró incrementar los niveles extracelulares de noradrenalina e histamina en el hipocampo ventral, y produjo un incremento en la proliferación celular en el giro dentado (Pehrson et al. 2013; Riga et al. 2014). El tratamiento subcrónico combinado de los antidepresivos rolipram e imipramina produjo un incremento de factores neurotróficos en el hipocampo. En otra serie de experimentos, mostraron que tanto el tratamiento agudo como subcrónico con estos antidepresivos incrementa la magnitud de la potenciación a largo plazo y la presencia de nuevas espinas dendríticas en neuronas hipocampales (Marchetti et al. 2010).

2.5.2 ANTIDEPRESIVOS Y SISTEMA COLINÉRGICO

El sistema colinérgico ha adquirido gran relevancia para el desarrollo de medicamentos antidepresivos (Drevets, Zarate, y Furey 2013; Mineur et al. 2016; Mineur y Picciotto 2010). El bloqueo de los receptores de acetilcolina, tanto nicotínicos como muscarínicos, puede revertir los efectos tipo depresivos provocados por el incremento en la señalización colinérgica en ratones (Mineur et al. 2013).

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son el tratamiento de primera elección para el trastorno depresivo mayor y la ansiedad (Coplan et al. 2015). El mecanismo de acción mejor caracterizado de estos fármacos se basa en la inhibición de la recaptura de serotonina hacia la terminal presináptica, incrementando la concentración de serotonina con los cambios subsecuentes en su neurotransmisión (Elhwuegi 2004; Fitzgerald y Bronstein 2013). Este tipo de antidepresivos tienen la capacidad de inhibir a los receptores nicotínicos, tanto musculares como neuronales (Arias et al. 2010; García-Colunga, Awad, y Miledi 1997; López-Valdés y García-Colunga 2001). Su mecanismo más común consiste en la inhibición no competitiva de la función de dichos receptores; la consecuencia inmediata es una disminución de la actividad colinérgica (García-Colunga et al. 2016), aminorando el incremento de esta actividad, lo cual es una característica de la depresión concordante con la hipótesis colinérgica de ese trastorno (Janowsky, Davis, M. El-Yousef, et al. 1972; Mineur et al. 2013; Risch et al. 1980). La fluoxetina inhibe todos los subtipos de receptores nicotínicos estudiados a la fecha y es uno de los antidepresivos de este grupo del que mejor se ha caracterizado su acción en los receptores nicotínicos (García-Colunga, Targowska-Duda y Arias, 2016).

Diversos estudios han puesto en evidencia que la nicotina y otros agonistas de los receptores nicotínicos tienen actividad en ensayos conductuales predictivos de propiedades antidepresivas, incluyendo la prueba de nado forzado (Nowakowska et al. 2006; Tizabi et al. 1999; Vázquez-Palacios, Bonilla-Jaime, y Velázquez-Moctezuma 2005), el paradigma de desesperanza aprendida (Ferguson et al. 2000) y el modelo de depresión por estrés crónico moderado (Andreasen, Henningsen,

et al. 2011; Pichat et al. 2007). Se ha encontrado además que los efectos de dosis sub-activas del inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina citalopram, se incrementan hasta ser dosis activas tras la coadministración de nicotina (Andreasen y Redrobe 2009), así como con el agonista selectivo del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ NS3956 o el agonista del receptor nicotínico $\alpha 7$ PNU-282987 (Andreasen, Nielsen, et al. 2011). La administración de escopolamina, un antagonista de los receptores de acetilcolina muscarínicos, en pacientes deprimidos produjo un efecto antidepresivo y ansiolítico rápido y sostenido (Furey y Drevets 2006). Antagonistas muscarínicos disminuyen el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado (Bymaster y Felder 2002), lo que sugiere que tienen efecto tipo antidepresivo. El bloqueo del receptor muscarínico M_1 en el núcleo accumbens provocó un efecto tipo antidepresivo observado en la prueba de nado forzado en ratas (Chau et al. 2001). El antagonista del receptor muscarínico M_2 SCH226206 mostró actividad tipo antidepresiva en la misma prueba en ratones, efecto que fue completamente prevenido en ratones sin la subunidad M_2 (Witkin et al. 2014).

La función de los receptores nicotínicos puede ser inhibida *in vitro* por diversos antidepresivos (Fryer y Lukas 1999; López-Valdés y García-Colunga 2001; Rana et al. 1993). Por ejemplo, los antidepresivos fluoxetina, sertralina, paroxetina, nefazodona y venlafaxina han mostrado ser inhibidores funcionales de los receptores nicotínicos musculares y autonómicos, inhibición que ha mostrado ser no competitiva (Fryer y Lukas 1999). El bloqueo del receptor por estos fármacos ocurre en un sitio externo del receptor nicotínico cuando éste está inactivo y dentro del canal cuando se activa el receptor (López-Valdés y García-Colunga 2001).

En el mismo contexto, se ha reportado que la mecamillamina, antagonista no específico de los receptores de acetilcolina nicotínicos, puede incrementar el efecto antidepresivo de la imipramina y del citalopram en la prueba de suspensión de cola (Popik, Kozela, y Krawczyk 2003). La mecamillamina tuvo efecto tipo antidepresivo en ratones durante la prueba de nado forzado y suspensión de cola; dicho efecto fue revertido en ratones knockout para las subunidades $\alpha 7$ y $\beta 2$ de los receptores de acetilcolina nicotínicos, poniendo de manifiesto que dichas subunidades son necesarias para el efecto tipo antidepresivo de la mecamillamina (Rabenstein,

Caldarone, y Picciotto 2006). En este sentido, la mecamillamina es capaz de reducir la frecuencia de las corrientes glutamatérgicas registradas en células del *stratum radiatum* de hipocampo (Griguoli y Cherubini 2012).

Los antidepresivos tricíclicos han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de la depresión y ansiedad, y han mostrado la capacidad de inhibir a los receptores nicotínicos (Arias et al. 2010; Gumilar et al. 2003; López-Valdés y García-Colunga 2001). Estudios con el antidepresivo tricíclico imipramina mostraron que puede inhibir al receptor nicotínico $\alpha 7$ en el hipocampo de rata, con relativa baja potencia y un mecanismo no cooperativo, así como de manera dependiente de voltaje (Arias et al. 2018). Existen reportes que indican que este antidepresivo, así como la clomipramina, inhiben tanto a los receptores nicotínicos $\alpha 2\beta 4$ como a los musculares de manera dependiente de voltaje (López-Valdés y García-Colunga 2001; López-Valdés, García-Colunga, y Miledi 2002). Dicha dependencia de voltaje, así como estudios de acoplamiento molecular indican que la imipramina interactúa con dos sitios en el receptor nicotínico $\alpha 7$, uno ubicado entre los anillos de serina y leucina, y otro entre los anillos de leucina y valina (Arias et al. 2018).

Una posible implicación de la inhibición inducida por imipramina del receptor $\alpha 7$ en interneuronas de hipocampo, es la disminución de la liberación de GABA y la consecuente desinhibición de las neuronas piramidales del área CA1 hipocampal (Arias et al. 2018). De esta manera, la imipramina podría normalizar los mecanismos inhibitorios que controlan la actividad de esas interneuronas, mecanismos que parecen estar dañados durante la depresión y que son considerados fundamentales para el mantenimiento de las oscilaciones de los circuitos neuronales (Arias et al. 2018; Chamberland y Topolnik 2012).

El antidepresivo mirtazapina, inhibidor de los receptores de noradrenalina, serotonina e histamina (Nutt 2002), mostró que puede inhibir a los receptores de acetilcolina nicotínicos musculares con una IC_{50} cercana a 15 μM . Del mismo modo, la mirtazapina inhibió al receptor nicotínico $\alpha 7$ de hipocampo de rata; dicho efecto inhibitorio mostró ser dependiente del potencial de membrana, lo que indica que puede interactuar en un sitio alostérico posiblemente localizado en la interfase entre la membrana y el canal iónico, o bien dentro del canal (Hernández-Abrego,

Vázquez-Gómez, y García-Colunga 2018), lo cual es común en otras sustancias que interactúan con los receptores nicotínicos (Barrantes 2004; Hernández-Abrego et al. 2018; López, Pérez, y García-Colunga 2015). La interacción de la mirtazapina con el receptor nicotínico $\alpha 7$ y con otros subtipos de receptores nicotínicos de hipocampo podría contribuir a la regulación de las interneuronas de los circuitos inhibitorios hipocámpales (Griguoli y Cherubini 2012; Hernández-Abrego et al. 2018).

La ketamina es un agente anestésico cuyos metabolitos han sido investigados para el tratamiento del dolor agudo y neuropático, así como para el tratamiento de la depresión, y que han sido caracterizados como antagonistas del receptor NMDA (Hirota y Lambert 2011). Además, tanto la ketamina (Yamakura, Chavez-Noriega, y Harris 2000) como sus metabolitos (Moaddel et al. 2013) pueden inhibir a los receptores nicotínicos $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 4\beta 2$ (Coates y Flood 2001) y $\alpha 7$ (Moaddel et al. 2013; Yamakura et al. 2000), lo cual podría formar parte del mecanismo de acción del fármaco y podría estar implicado en su efecto antidepresivo (Moaddel et al. 2013).

El bupropión es ampliamente utilizado clínicamente para el tratamiento de la depresión y la adicción a nicotina (Dhillon, Yang, y Curran 2008; Dwoskin et al. 2006). Es un inhibidor dual de los transportadores de noradrenalina y dopamina (Stahl et al. 2004), e inhibe también diversos subtipos de receptores nicotínicos de manera no competitiva (Arias 2009; García-Colunga, Godoy-García, y Vázquez-Gómez 2011) y ha mostrado tener la capacidad de inhibir a los receptores nicotínicos $\alpha 7$ a concentraciones clínicamente relevantes (10-20 μM) (Arias 2009; Vázquez-Gómez et al. 2014), que coincide con la concentración cerebral alcanzada de bupropión: aproximadamente 20 μM (Arias 2009; Vázquez-Gómez et al. 2014).

Estudios de acoplamiento molecular sugieren que los enantiómeros del bupropión se unen en el canal del receptor nicotínico $\alpha 7$, entre los anillos de valina y leucina del receptor (Vázquez-Gómez et al. 2014), lo cual es concordante con lo observado en otros subtipos de receptores nicotínicos (Arias 2009; Arias et al. 2006). Por otra parte, la inhibición de los receptores nicotínicos por bupropión en neuronas GABAérgicas podría disminuir la inhibición tónica de las neuronas del área ventral tegmental, aumentando subsecuentemente la liberación de dopamina, lo que podría

formar parte de su mecanismo antidepresivo (Arias 2009). En este tema, algunas neuronas del núcleo dorsal del raquí que proyectan hacia el núcleo accumbens e hipocampo contienen receptores nicotínicos funcionales, influyendo en la liberación de serotonina (Aznar et al. 2005; Chang et al. 2011). El bupropión puede incrementar los niveles de dopamina a través de la inhibición de los receptores nicotínicos del núcleo dorsal del raquí por la modulación de la liberación de serotonina (Vázquez-Gómez et al. 2014).

Por otra parte, la activación de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ expresados en interneuronas pueden producir inhibición o desinhibición de las neuronas GABAérgicas piramidales (Ji y Dani 2000). La inhibición de dichos receptores inducida por bupropión podría indirectamente desinhibir a las neuronas piramidales, mecanismo que podría formar parte de su actividad antidepresiva (Vázquez-Gómez et al. 2014).

El antidepresivo (\pm) citalopram pertenece al grupo de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Varia y Rauscher 2002). El (\pm) citalopram puede inhibir a los receptores nicotínicos $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 7$, y $\alpha 4\beta 2$, presentando una mayor potencia para inhibir el primer subtipo de receptor nicotínico (IC_{50} de ~ 5.1 , ~ 18.8 y ~ 19.1 μM , respectivamente) de manera dependiente de voltaje, interactuando con éste en un sitio de unión localizado cerca de la porción media del canal iónico del receptor (Arias et al. 2019).

2.5.3 ESCITALOPRAM

El antidepresivo escitalopram (Cipralext[®], Lexapro[®]) es uno de los fármacos de primera elección para el tratamiento de la depresión y pertenece a la familia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Kirino 2012; Xiao-Li et al. 2015). Es el S-enantiómero del fármaco (\pm) citalopram y el más selectivo de los fármacos de esta familia (Wang et al. 2018), y ha mostrado una mayor potencia que el citalopram en el tratamiento de la depresión y ansiedad (Waugh y Goa 2003) con eficacia consistente en el tratamiento de pacientes con estos trastornos (Bielski, Ventura, y Chang 2004; Kennedy, Andersen, y Lam 2006; Lepola, Loft, y Reines

2003). En comparación del (\pm) citalopram, el escitalopram se une alostéricamente con el transportador encargado de la recaptura de serotonina, lo que aumenta la afinidad del escitalopram en los sitios de unión primarios, resultando en un bloqueo más efectivo de la recaptura de serotonina; este mecanismo podría explicar el aumento en su potencia (Bræstrup y Sanchez 2004; Park y Sung 2019).

Este fármaco ha mostrado una efectividad temprana en comparación con otros antidepresivos, mostrando sus efectos luego de 7 días de tratamiento en modelos animales de depresión (Alboni et al. 2010; Montgomery et al. 2001; Sánchez, Gruca, y Papp 2003). En metaanálisis recientes, el escitalopram mostró ser el inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina más eficaz y mejor tolerado comparado con nuevas generaciones de antidepresivos (Khoo et al. 2015; Wang et al. 2018). Recientemente, los usos clínicos de este fármaco se han expandido al tratamiento del dolor crónico y el desorden afectivo estacional (Park y Sung 2019; Patetsos y Horjales-Araujo 2016; Thaler et al. 2011), así como para el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico y trastorno disfórico premenstrual (Kimura 2012).

La estructura química del escitalopram se muestra en la Figura 9. Este fármaco puede potenciar la transmisión de glutamato, mostrando un efecto antidepresivo más rápido comparado con otros antidepresivos (Björkholm et al. 2017; Park y Sung 2019). El escitalopram puede inhibir directamente los canales de sodio dependientes de voltaje, así como al gen relacionado con los canales de potasio hERG (Chae et al. 2014; Park y Sung 2019; Thériault et al. 2015). El tratamiento con escitalopram durante siete días incrementó la expresión de factores neurotróficos en la corteza prefrontal de rata (Alboni et al. 2010). Además, el tratamiento crónico con escitalopram puede restaurar la potenciación a largo plazo hipocampal en un modelo animal de depresión (Bhagya *et al.*, 2011). De igual manera, el fármaco mostró tener capacidad de restaurar los niveles de noradrenalina en un modelo animal de depresión. Esto puede deberse a un efecto directo del escitalopram en el transportador de noradrenalina, o al efecto indirecto a través del aumento de serotonina endógena (Bhagya et al. 2011).

Un estudio de Park y Sung (2019) puso en evidencia que el escitalopram es un antagonista no competitivo del receptor de serotonina 5-HT₃ y que posee preferencia por la inhibición del receptor en estado abierto que en estado cerrado. Además, dicha inhibición fue independiente de voltaje, lo que sugiere que no es bloqueador del poro del receptor. Esto sugiere que el escitalopram interactúa con un sitio de unión alostérico del receptor de serotonina 5-HT₃ (Park y Sung 2019). Estudios de acoplamiento molecular del escitalopram con el receptor nicotínico $\alpha 3\beta 4$ sugieren la presencia de dos sitios luminales para este fármaco, compatible con un mecanismo de bloqueo del canal iónico (Arias et al. 2019).

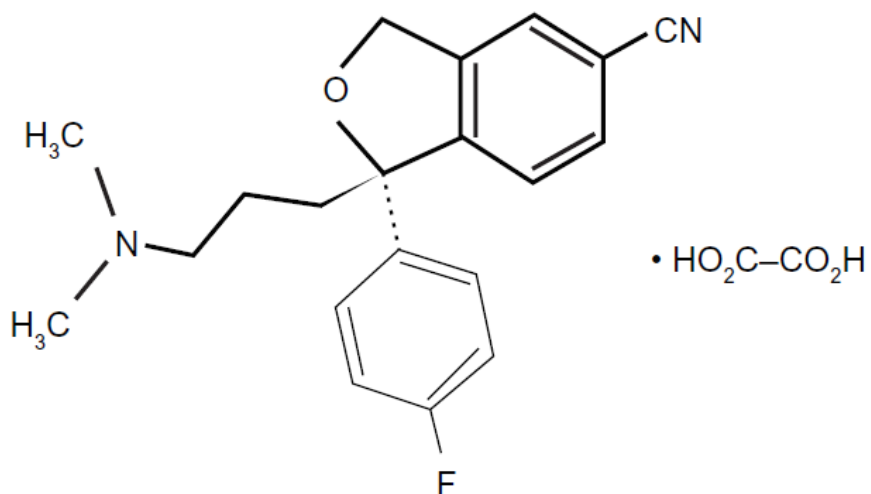


Figura 8. Estructura química del antidepresivo escitalopram. Tomado de Kirino, 2012.

2.5.4 VENLAFAXINA

El antidepresivo venlafaxina (Effexor®) posee una estructura química (Figura 10) y perfil neurofarmacológico distinto a los antidepresivos tradicionales, como los tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina e inhibidores de la monoamino oxidasa. Las características neuroquímicas de este antidepresivo incluyen la inhibición de la recaptura sinaptosomal de serotonina y noradrenalina, así como una débil inhibición de la recaptura de dopamina *in vitro* (Fenli et al. 2013).

Debido a sus propiedades farmacológicas únicas, la venlafaxina ha presentado gran eficacia clínica que es comparable o superior a los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptura de serotonina (Fenli et al. 2013; Smith et al. 2002). Se ha reportado que la venlafaxina es eficaz para el tratamiento de la depresión mayor severa, depresión resistente a tratamiento y remisión de los síntomas depresivos. Ha mostrado eficacia para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo y dolor crónico, aunque los reportes de su uso en los dos últimos no son contundentes (Gutierrez, Stimmel, y Aiso 2003).

El tratamiento crónico con este antidepresivo aumenta la expresión de factores neurotróficos, específicamente en el giro dentado del hipocampo dorsal (Larsen et al. 2010). Del mismo modo, la venlafaxina estimula la proliferación celular en el hipocampo (Khawaja et al. 2004). Además, este fármaco tiene la capacidad de inhibir a los receptores nicotínicos musculares y autonómicos de manera no competitiva (Fryer y Lukas 1999).

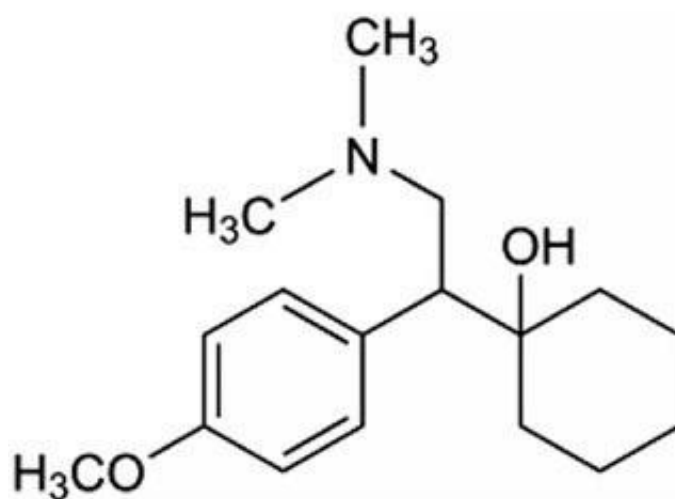


Figura 9. Estructura química del antidepresivo venlafaxina. Tomado y modificado de Sarmiento-Rubiano y Espinosa- Mejia, 2012.

3. JUSTIFICACIÓN

A la fecha no ha sido estudiado el efecto del antidepresivo escitalopram sobre la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ ni sobre la actividad sináptica del hipocampo. Su elucidación podría conducir a una mayor comprensión de los mecanismos neurobiológicos implicados en sus efectos farmacológicos y en la neurobiología de la depresión.

4. HIPÓTESIS

El antidepresivo escitalopram disminuye la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ en interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo de rata.

5. OBJETIVOS

1. En interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo estudiar la actividad del receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ inducida por colina, así como la actividad sináptica y la modificación de ambas tras la administración *in vitro* del antidepresivo escitalopram.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo de ratas macho de la variedad Sprague Dawley, de 19 a 21 días de edad:

1. Determinar las propiedades eléctricas (patrón de disparo, resistencia, potencial de membrana en reposo) y el tipo de interneurona, a través de la técnica de fijación de corriente. Para determinar el posible tipo de interneurona, se compararán los resultados obtenidos con los reportados en la literatura.

2. Estudiar la actividad del receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ inducida por la aplicación local de colina y su modificación tras la aplicación *in vitro* de distintas concentraciones del fármaco escitalopram, obtener su curva dosis-respuesta y el valor de su IC_{50} , así como verificar la dependencia de voltaje de sus efectos, a través de la técnica de fijación de voltaje.
3. Estudiar la actividad sináptica de las interneuronas y su modificación tras la aplicación *in vitro* del fármaco escitalopram.

6. SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 ANIMALES

Fueron utilizadas ratas macho de la variedad Sprague-Dawley de 19-21 días de edad, las cuales fueron obtenidas del bioterio de Instituto de Neurobiología. El manejo y sacrificio de los animales se llevó a cabo de acuerdo con los procedimientos aprobados por la Comisión de Bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

6.2 OBTENCIÓN DE REBANADAS DE CEREBRO

Los animales se sometieron a anestesia profunda para su sacrificio, en una cámara especial para este procedimiento. Enseguida del sacrificio de los animales, las rebanadas de cerebro se obtuvieron a través de un vibratomo marca Leica, a un grosor de 350 μm y fueron colocadas en fluido cerebroespinal artificial oxigenado, que consta de NaCl 130 mM, KCl 3.5 mM, NaHCO_3 24 mM, NaH_2PO_4 1.25 mM, CaCl_2 2.2 mM, D-glucosa 10 mM y 2 mM MgSO_4 , pH 7.4. Una vez obtenidas, las rebanadas se preincubaron en fluido cerebroespinal artificial oxigenado durante 1 h a temperatura ambiente y se transfirieron a una cámara de grabación sumergida.

6.3 DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE INTERNEURONAS DEL STRATUM RADIATUM DEL ÁREA CA1 DE HIPOCAMPO

Para la determinación de las propiedades eléctricas de las interneuronas, se realizaron registros electrofisiológicos de fijación de membrana en la configuración de célula completa, en la modalidad de fijación de corriente, usando pipetas con una resistencia de 8-12 MΩ, conteniendo ésta solución intracelular (EGTA 10 mM, Hepes 10 mM, MgCl₂ 1 mM, NaCl 5 mM, KCl 140 mM, pH 7.2). Se aplicaron 11 pulsos despolarizantes de 200 ms desde -50 pA con incrementos de 0.05 nA. Son cuantificados los parámetros electrofisiológicos de las respuestas de voltaje, incluyendo el potencial de membrana en reposo (V_m), la resistencia de entrada, el patrón de disparo, y se obtiene su curva I/V. Estos resultados son comparados con la literatura con la finalidad de determinar el posible tipo de interneurona a la que pertenece.

6.4 ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE ACETILCOLINA NICOTÍNICO α7 EN INTERNEURONAS DEL STRATUM RADIATUM DEL ÁREA CA1 DE HIPOCAMPO

A través de la técnica de fijación de membrana en la configuración de célula completa y mediante la modalidad de fijación de voltaje (-70 mV), son registradas las respuestas colinérgicas nicotínicas de interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo. Una vez fijada la interneurona y terminado el protocolo de fijación de corriente, mediante una picobomba se realizan aplicaciones locales (5 psi, 500 ms) de colina a una concentración de 10 mM y a intervalos de 5 minutos entre cada aplicación, para aislar las respuestas específicas del receptor nicotínico α7 y para evitar la desensibilización del receptor, respectivamente. Una vez obtenidas las respuestas controles, observadas mediante una respuesta estable respecto a su amplitud (pA), se adiciona individualmente a la solución de baño de la cámara de registro el fármaco escitalopram a distintas concentraciones (0.1, 1, 10, 20, 30, 50, 100 y 200 μM), permitiendo que la solución de baño que contiene al

fármaco esté en contacto con la rebanada de cerebro durante 10 minutos, y continuando con las aplicaciones de colina a intervalos de 5 minutos. Transcurridos los 10 minutos de contacto con la solución que contiene al fármaco, se cambia la solución de baño a aquella que no contiene al fármaco (fluido cerebroespinal artificial oxigenado estándar), con la finalidad de retirar y lavar el fármaco de la rebanada de cerebro y estudiar el efecto previo, durante y posterior a la aplicación del fármaco, en los receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$. Una vez terminado el registro, se cambia la rebanada de cerebro para iniciar un registro nuevo.

Así, se obtuvieron las relaciones $I_{Ch} + \text{fármaco} / I_{Ch}$ para cada concentración. Con la finalidad de obtener la curva dosis-respuesta, el escitalopram fue aplicado siguiendo el procedimiento anterior a las distintas concentraciones.

Para la evaluación de la dependencia de voltaje del efecto de escitalopram, se modifica el voltaje al cual se fija la interneurona de -70 mV a -50 mV en este caso, y se repite el procedimiento anterior eligiendo una concentración de escitalopram cercana a su IC_{50} .

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron analizados con el paquete de análisis estadístico del software OriginPro 8. Todos los datos son presentados como la media \pm el error estándar. Las diferencias entre condiciones múltiples fueron evaluadas usando la prueba ANOVA de una vía y la prueba *Tukey* como *post hoc*; la prueba *t student* fue realizada para comparaciones entre dos condiciones; y $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

8. RESULTADOS

8.1 POTENCIAL DE MEMBRANA DE INTERNEURONAS DEL STRATUM RADIATUM DE HIPOCAMPO

En este trabajo se realizaron registros electrofisiológicos del potencial de membrana de interneuronas del *stratum radiatum* de hipocampo de rata en la modalidad de fijación de corriente. Esto permitió obtener información de sus propiedades intrínsecas, con la finalidad de determinar el posible tipo de interneurona estudiada (Tabla 1).

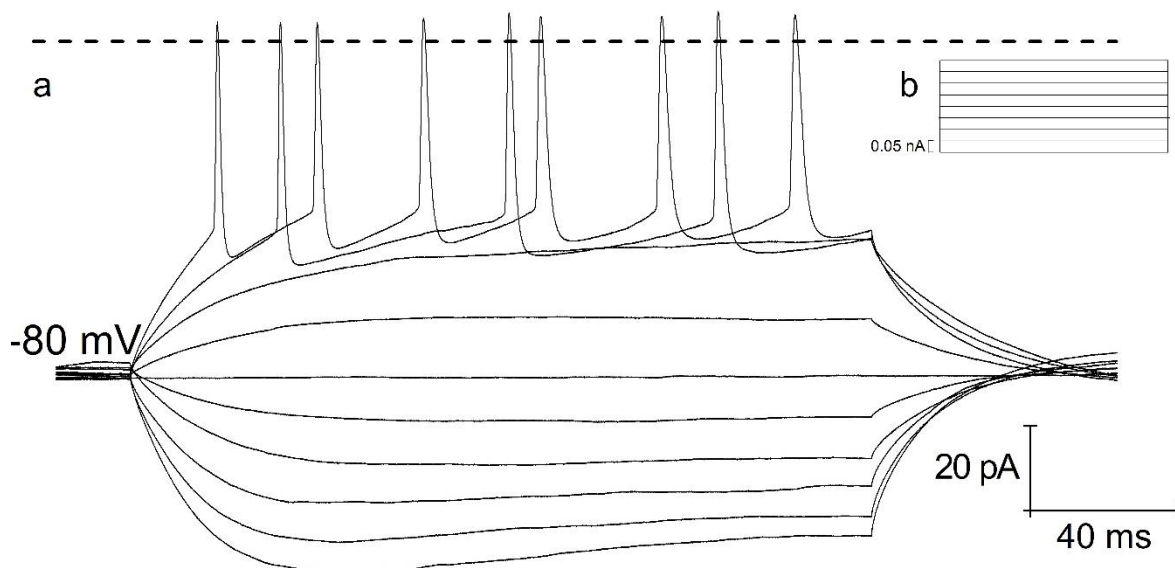


Figura 10. Potencial de membrana de una interneurona del stratum radiatum de hipocampo. Registro representativo de una interneurona en la configuración de fijación de corriente. a) Se muestran 10 respuestas de voltaje en respuesta a una serie de pulsos de corriente (b) (11 pulsos) hiperpolarizantes y despolarizantes (ver Materiales y Métodos). La línea punteada corresponde a 0 mV, la reobase fue alcanzada en el pulso 9.

El potencial de membrana de las interneuronas fue llevado a -70 mV para la aplicación de los pulsos de corriente (ver detalles en Materiales y Métodos). La Figura 8 muestra los registros de una interneurona cuyo potencial de membrana fue llevado a -80 mV, que generó potenciales de acción a partir del tercer pulso

despolarizante y presentó sobretiro, dado que los potenciales de acción rebasaron los 0 mV. En todos los casos se cuantificaron los potenciales de acción generados por el último pulso de corriente despolarizante (250 pA). Considerando los pulsos hiperpolarizantes y despolarizantes, fue construida la curva corriente/voltaje (I-V) (Figura 9) y calculado el valor de la pendiente, que corresponde a la resistencia de entrada de la membrana de esta célula, 195 M Ω (Widmer et al. 2006).

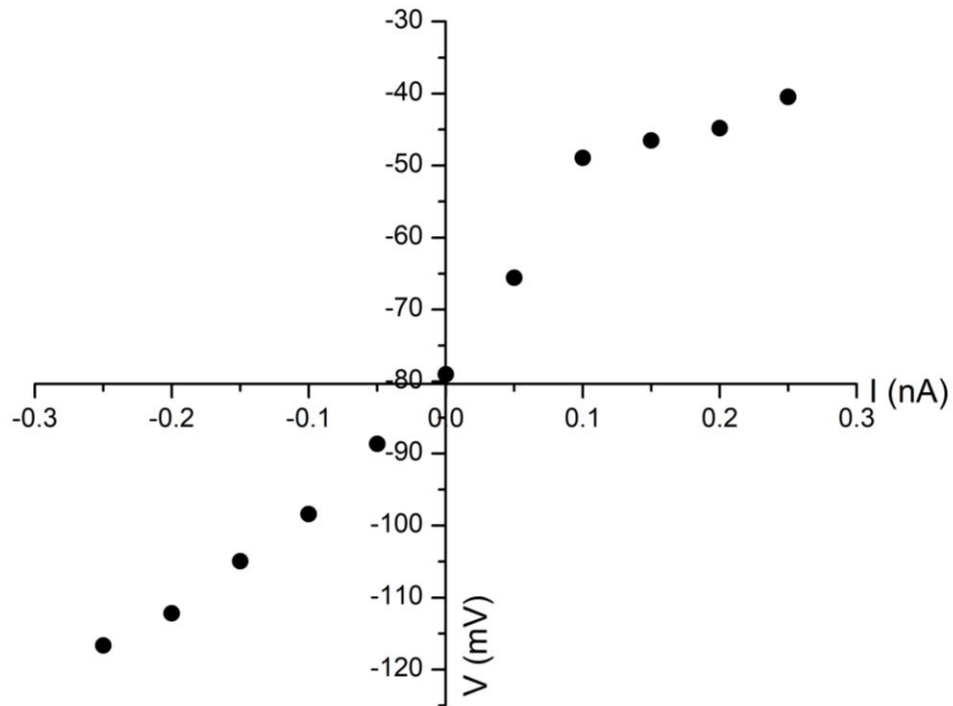


Figura 11. Curva I-V de una interneurona del stratum radiatum de hipocampo. Cada punto corresponde a la respuesta de voltaje (mV) a un pulso de corriente hiperpolarizante y despolarizante de diferente amplitud (nA), medida al finalizar el pulso.

Propiedades	Possible tipo de interneurona	Interneuronas <i>Oriens lacunosum-moleculare</i>		Interneuronas de proyección retrohipocampal		Asociadas a las colaterales de Schaffer	
	Potencial de membrana en reposo (mV)	-40 a -71		-60 a -74		-51 a -71	
	Patrón de disparo (PA en 200 ms)	RS (4-12 PA)	FS (>14 PA)	RS	FS	RS	FS
	Resistencia de entrada (MΩ)	139 a 381		933 a 1000		225 a 461	
n	21	2	5	1	15	0	

Tabla 1. Propiedades electrofisiológicas de interneuronas de hipocampo. PA, potenciales de acción; RS, disparo regular; FS, disparo rápido; *n*, número de células. McQuiston & Madison, 1999; Thorn *et al.*, 2017; Widmer *et al.*, 2006; MacCafferri & Lacaille, 2003; Klausberger, 2009.

8.2 REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR COLINÉRGICO NICOTÍNICO $\alpha 7$ POR ESCITALOPRAM

Una gran cantidad de antidepresivos usados en clínica inhiben a los receptores nicotínicos de manera no competitiva, probablemente por la interacción con el canal iónico. Los efectos provocados por esta clase de fármacos en los receptores nicotínicos podrían restaurar el desbalance colinérgico que ocurre durante estados depresivos (García-Colunga *et al.* 2016; Janowsky, Davis, M. El-Yousef, *et al.* 1972).

La actividad eléctrica de los receptores nicotínicos del subtipo $\alpha 7$ del *stratum radiatum* del área CA1 hipocampo fue activada por aplicaciones locales de colina 10 mM, resultando en corrientes iónicas entrantes que decaen incluso en presencia del agonista, debido a la desensibilización de los receptores (López *et al.* 2018).

En este trabajo fue determinado el efecto del antidepresivo escitalopram a diferentes concentraciones (0.1, 1, 10, 20, 50, 100 y 200 μ M), sobre la corriente activada por colina con la finalidad de obtener diferentes grados de inhibición de dicha corriente. La Figura 12 corresponde a un registro representativo del efecto de 20 μ M de escitalopram. La corriente control mostró una amplitud estable, necesaria para afirmar que la modificación de la amplitud es efecto del escitalopram, de

aproximadamente 90 pA para este caso (Figura 12A,B, registro a1), dicha corriente es provocada por la entrada de iones Na^+ y Ca^{2+} . Subsecuentemente, fue agregado el escitalopram. La corriente inducida por colina disminuyó su amplitud (Figura 12A,B, registro b1) con respecto a la corriente control; este efecto inhibitorio continuó después de retirar el fármaco de la solución de baño y se recuperó parcialmente después de ~35 min (Figura 12A,B, registro c1).

Lo anterior indica que el escitalopram inhibe a los receptores nicotínicos del subtipo $\alpha 7$.

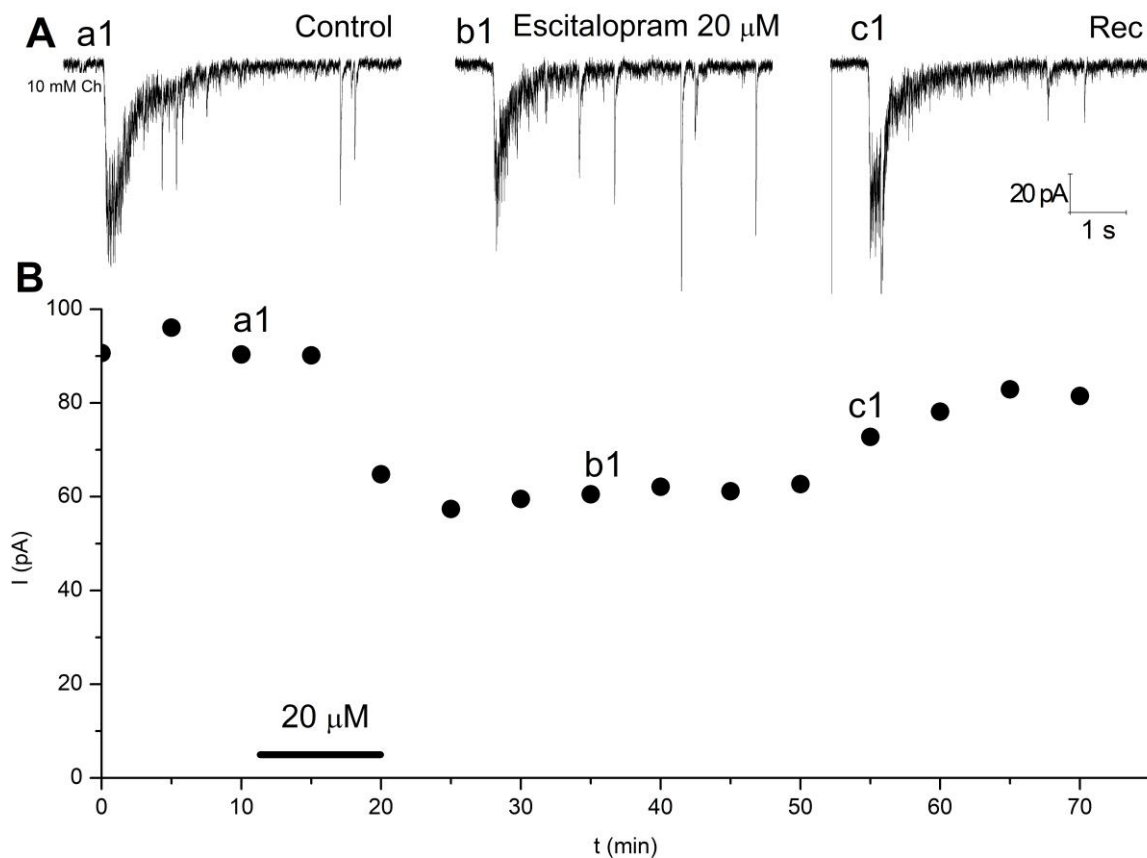


Figura 12. Escitalopram disminuye la corriente activada por colina en interneuronas del stratum radiatum de hipocampo. Las aplicaciones de colina 10 mM (5 psi, 500 ms) fueron aplicadas a intervalos de 5 minutos antes, durante y después de la aplicación del escitalopram en la solución de baño para obtener la amplitud de la corriente activada por colina en función del tiempo. **(A)** Registros de la I_{Ch} representativo de una interneurona. La barra de calibración aplica para todos los registros. **(B)** Amplitud de la I_{Ch} en función del tiempo antes, durante y después de la aplicación

de escitalopram, el tiempo de aplicación de éste se indica por la barra negra. Registro en modalidad de fijación de voltaje (-70 mV).

8.3 RELACIÓN $I_{Ch+[Escitalopram]}/ I_{Ch}$

Los resultados anteriores ponen en evidencia que el escitalopram inhibe a los receptores nicotínicos $\alpha 7$. Esta inhibición mostró ser dependiente de la dosis, lo cual concuerda con reportes anteriores que sugieren que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina inhiben de manera no competitiva este receptor (Fryer y Lukas 1999; García-Colunga et al. 2016).

Con la finalidad de explorar y comparar los efectos de las diferentes concentraciones de escitalopram, se obtuvo la relación de la corriente activada por colina en presencia de escitalopram y la corriente activada por colina control ($I_{Ch+[Escitalopram]}/ I_{Ch}$) para cada concentración.

Una vez que la corriente activada por colina tuvo una amplitud estable, fue aplicado el escitalopram a diferentes concentraciones (0.1 a 200 μ M) en presencia de colina; el grado de inhibición aumentó al incrementar la concentración del fármaco. En la Figura 13 se ilustran registros representativos de las concentraciones de 10, 20 y 200 μ M de escitalopram. En este caso, el menor grado de inhibición fue con escitalopram 10 μ M (Figura 13A,B, registro b), mientras que a 200 μ M se presentó inhibición total de la corriente activada por colina (Figura 13A,B, registro h).

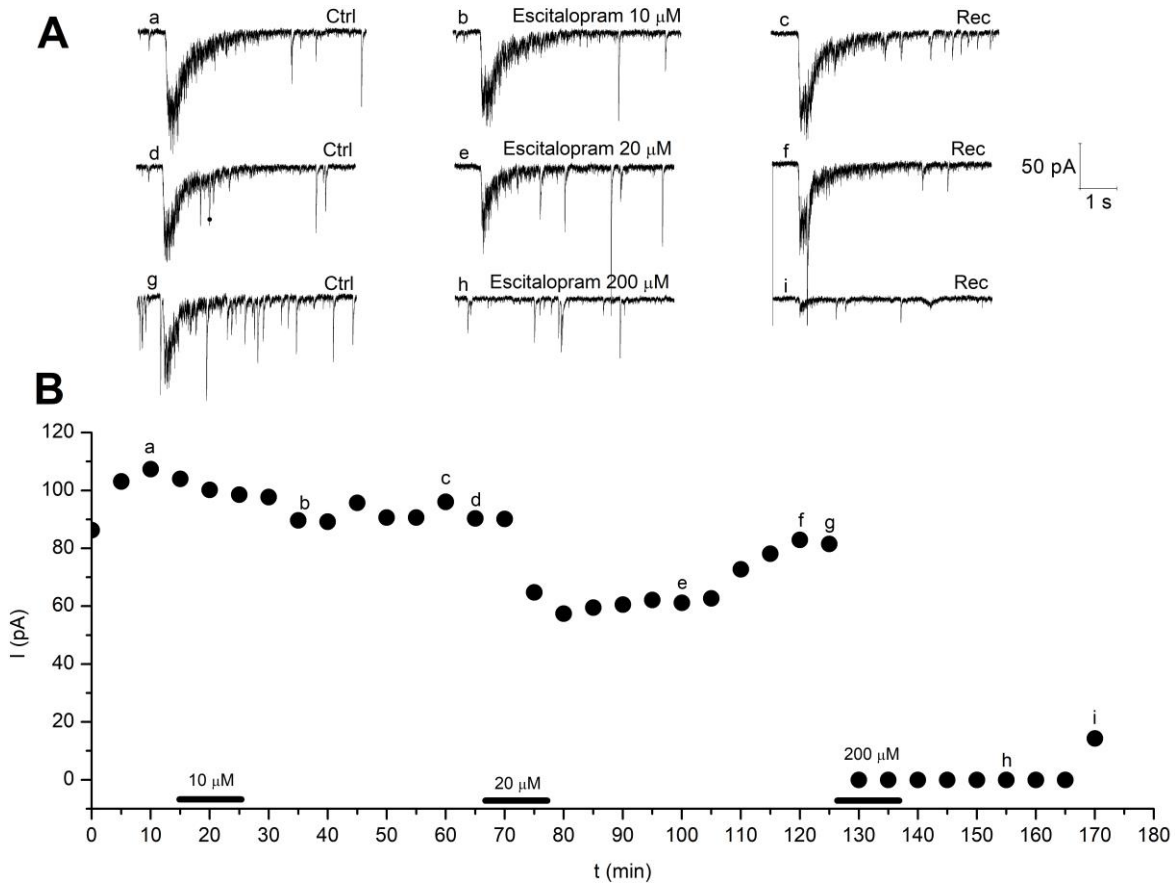


Figura 13. Inhibición de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ del stratum radiatum de hipocampo de rata por escitalopram. Los experimentos se llevaron a cabo según lo descrito en la sección de “Materiales y Métodos”. **(A)** Registros de la I_{Ch} representativos de cada concentración de fármaco. La barra de calibración aplica para todos los registros. **(B)** Amplitud de la I_{Ch} en función del tiempo antes, durante y después de la aplicación de diferentes concentraciones de escitalopram, el tiempo de aplicación de éste se indica por la barra negra. Registro en modalidad de fijación de voltaje (-70 mV) representativo de una interneurona.

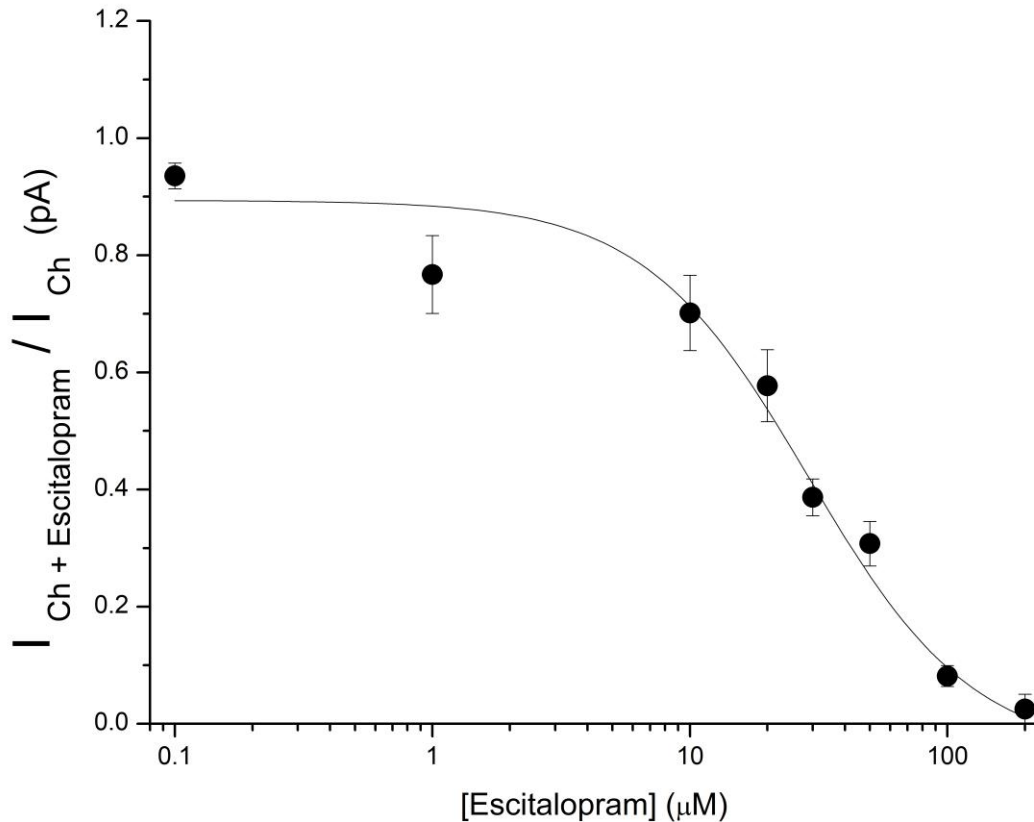


Figura 14. Relación $I_{Ch+[Escitalopram]} / I_{Ch}$ en interneuronas del stratum radiatum de hipocampo de rata. La relación entre la corriente activada por colina en presencia de escitalopram y la I_{Ch} control es graficado en función de la concentración de escitalopram. Cada punto se expresa como la media \pm el error estándar de $n= 5-6$ interneuronas. ANOVA de una vía y Tukey como post-hoc.

Todas las concentraciones de escitalopram evaluadas inhibieron la corriente activada por colina; la inhibición fue mayor al incrementar la concentración de escitalopram. El valor calculado de la IC_{50} , que es la concentración necesaria para inhibir el 50% de la respuesta máxima, fue de 28.91 ± 5.1 y el coeficiente de Hill de 0.9 ± 0.05 (Figura 14).

Los resultados anteriores indican que los receptores de acetilcolina nicotínicos del subtipo $\alpha 7$ de interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo de rata pueden ser modulados por escitalopram.

Con la finalidad de comparar los efectos del antidepresivo venlafaxina, que pertenece al grupo de los inhibidores duales de la recaptura de serotonina y

noradrenalina, fue evaluado su efecto en la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$, aplicando el antidepresivo a concentraciones de 10 y 20 μM (Figura 15).

Estos resultados sugieren que ambos fármacos interaccionan con el receptor nicotínico $\alpha 7$ con un mecanismo de acción común y afinidad del mismo orden, puesto que no hubo diferencias significativas entre los fármacos a las concentraciones evaluadas.

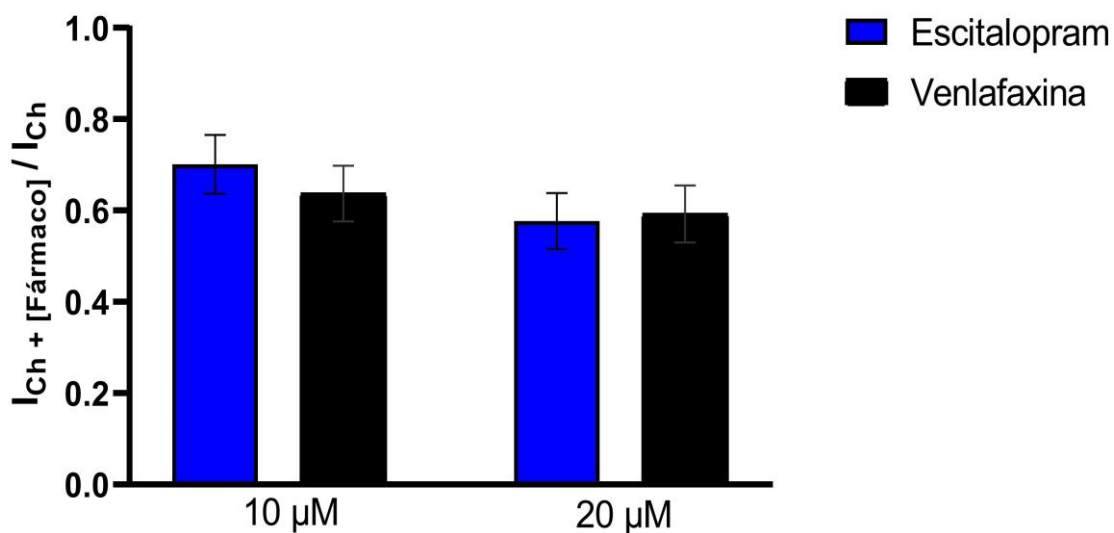


Figura 15. Comparación de los efectos de los antidepresivos escitalopram y venlafaxina en interneuronas del stratum radiatum de hipocampo de rata. La altura de las columnas representa la relación de I_{Ch} en presencia de los fármacos a las concentraciones indicadas y su I_{Ch} control. Cada columna se expresa como la media \pm el error estándar de $n = 5$ interneuronas. * $p < 0.05$, ANOVA de una vía y *Tukey* como post-hoc.

8.4 INDEPENDENCIA DE VOLTAJE DE LOS EFECTOS DE ESCITALOPRAM

Para obtener más información acerca de la interacción de escitalopram con los receptores nicotínicos $\alpha 7$, se exploró la posibilidad de que sus efectos dependan del potencial de membrana. Para ello, la inhibición de la corriente activada por colina por 20 μM de escitalopram fue evaluada manteniendo el potencial de membrana de las interneuronas hipocampales a dos valores (-70 y -50 mV). A -70 mV, la relación entre la corriente inducida por colina en presencia de escitalopram y la corriente control fue de 0.57 ± 0.06 , mientras que para -50 mV esta relación fue de 0.60 ± 0.03 (Figura 16) para 20 μM de escitalopram.

Estos resultados indican que el efecto del escitalopram es independiente del potencial de membrana a los voltajes evaluados.

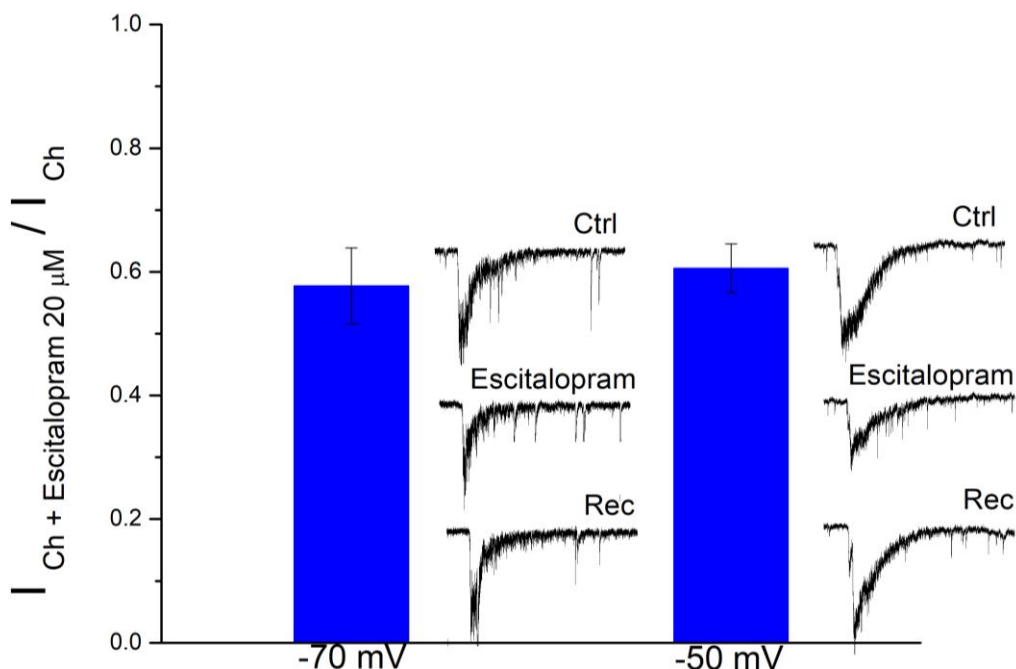


Figura 16. Dependencia de voltaje de los efectos de escitalopram 20 μM . La altura de las columnas representa la relación de I_{Ch} en presencia de escitalopram 20 μM y su I_{Ch} control al potencial de mantenimiento indicado. A la derecha de cada columna se ilustra un registro representativo de la I_{Ch} control, inhibida y recuperada (trazos superior, medio e inferior respectivamente) en la misma interneurona. Fueron registradas diferentes células para cada potencial de mantenimiento. Cada columna se expresa como la media \pm el error estándar. * $p < 0.05$, ANOVA de una vía y Tukey como post-hoc (-70mV: n=5; -50 mV: n=5).

8.5 ACOPLA MOLECULAR DE ESCITALOPRAM EN EL CANAL IÓNICO

Existe evidencia de que diversos antidepresivos inhiben al receptor nicotínico $\alpha 7$, así como a otros subtipos de receptores nicotínicos, de manera dependiente de voltaje (Arias et al. 2018, 2019; Hernández-Abrego et al. 2018; López-Valdés y García-Colunga 2001; López-Valdés et al. 2002; López et al. 2015), lo que indica que estas sustancias interactúan dentro del canal iónico del receptor.

Por lo tanto, la región donde se realizó el acople molecular del escitalopram con el receptor $\alpha 7$ fue el espacio que forma el canal para el paso de iones (Na^+ , K^+ y Ca^{2+}) (Fig. 17).

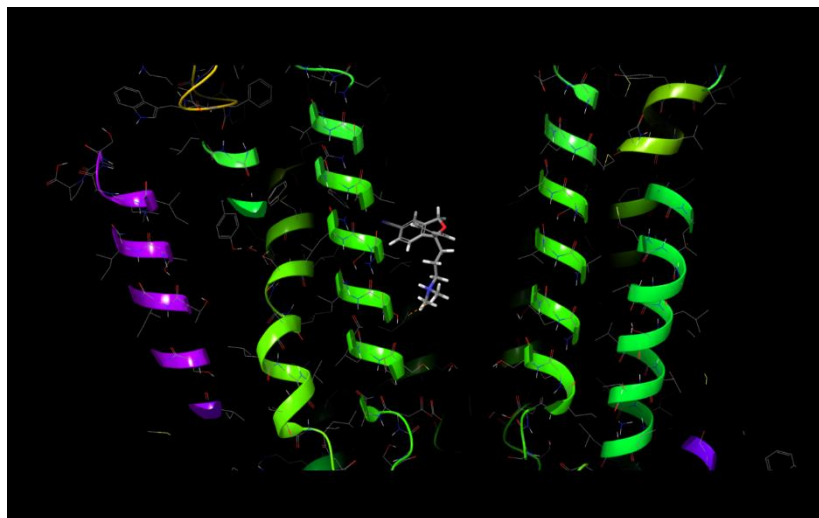


Figura 17. Sitio de interacción de escitalopram en el canal iónico del receptor nicotínico $\alpha 7$. El escitalopram (estructura química con átomos de carbono en gris, oxígeno en rojo y nitrógeno en azul) se acopló en un sitio en la porción media del canal iónico que forma el receptor nicotínico $\alpha 7$. Simulaciones realizadas por el Dr. Jesús García Colunga

En términos generales, el escitalopram interactuó con los aminoácidos localizados en la región central del canal iónico del receptor nicotínico $\alpha 7$ de rata (Ser271, Ile266, Thr267, Leu270, Val274, Leu277, Leu278) (Fig. 18).

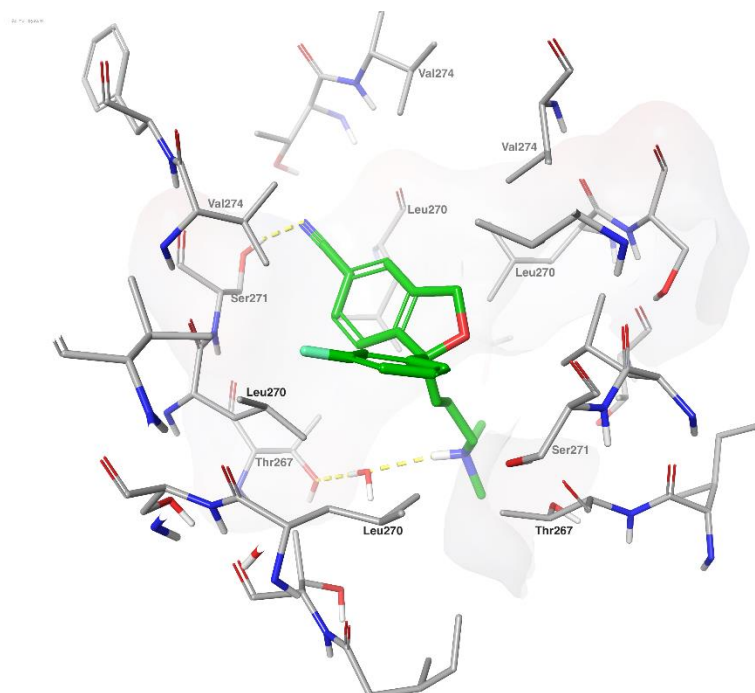


Figura 18. Interacción del escitalopram con el receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ de rata. El escitalopram (estructura química con átomos con carbono en verde, oxígeno en rojo y nitrógeno en azul) formó puentes de hidrógeno con dos oxígenos, uno perteneciente al aminoácido Ser271 y el otro al Thr267 (líneas punteadas amarillas). Simulaciones realizadas por el Dr. Jesús García Colunga.

8.6 ACTIVIDAD SINÁPTICA

Diversos estudios han puesto en evidencia la influencia que poseen los receptores nicotínicos $\alpha 7$ en la actividad sináptica del hipocampo. La mayoría de las interneuronas localizadas en el *stratum radiatum* hipocámpal contienen receptores nicotínicos $\alpha 7$, y la inhibición de las células piramidales resulta de la liberación de GABA mediada por estos receptores y la subsecuente generación de corrientes inhibitorias en neuronas piramidales (Mielke et al. 2011). Los agonistas $\alpha 7$ tienen un pronunciado efecto en la transmisión sináptica GABAérgica en el hipocampo. En este contexto, existe evidencia de que el incremento de la plasticidad sináptica mediado por los receptores nicotínicos $\alpha 7$ depende del incremento de la neurotransmisión GABAérgica que es mediada por los receptores GABA_A (Arnaiz-Cot et al. 2008; Townsend et al. 2016).

Para evaluar la posibilidad de que el escitalopram con receptores nicotínicos $\alpha 7$ tenga efectos en la transmisión sináptica que reciben las interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo de rata, fue analizada la actividad sináptica de las interneuronas y su modificación tras la aplicación de escitalopram. La Figura 19 muestra los efectos de escitalopram 20 μM en las corrientes postsinápticas inhibitorias de una interneurona registrada.

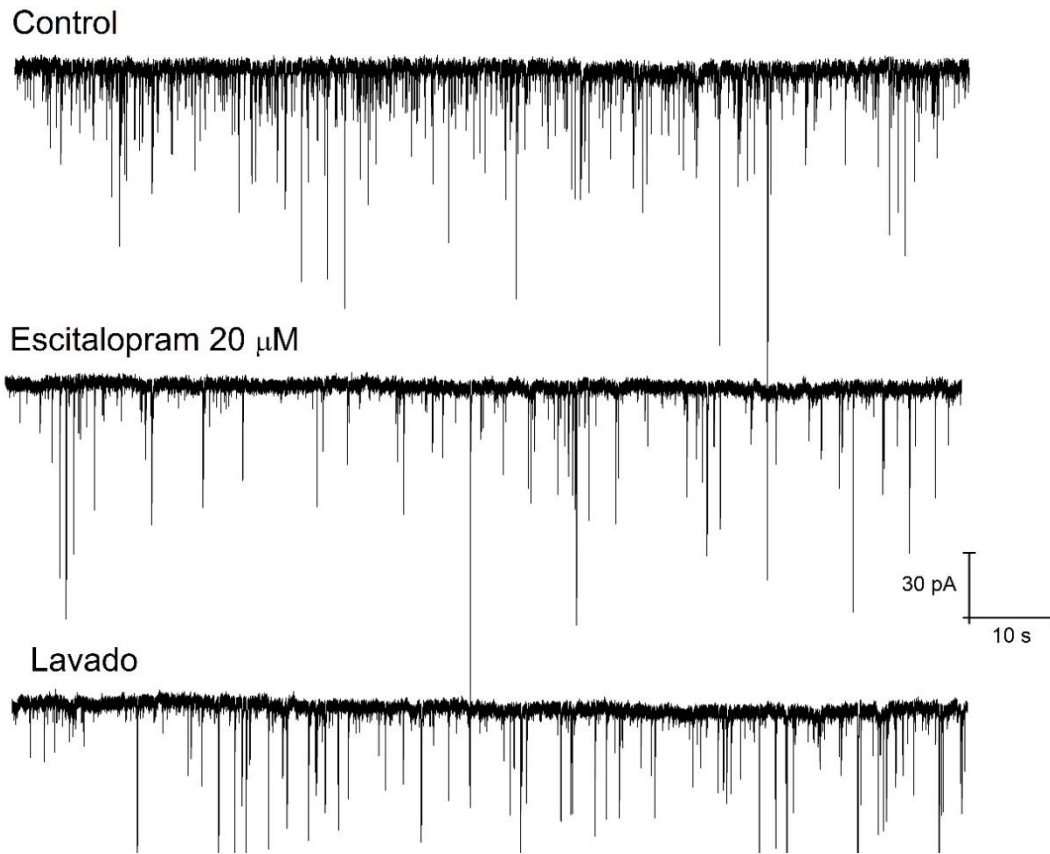


Figura 19. Efecto del escitalopram en la actividad sináptica. Registro representativo de la actividad sináptica de una interneurona del *stratum radiatum* de hipocampo de rata. Se muestran los registros control, efecto máximo y lavado del fármaco (trazos superior, medio e inferior, respectivamente) a 20 μM . En este caso, el escitalopram disminuyó la frecuencia de las sIPSCs, sin recuperarse totalmente después de retirarlo.

De manera interesante, las interneuronas mostraron tendencia tanto al aumento (Figura 20, $n = 1$) como a la disminución (Figuras 21, $n = 4$) de la frecuencia de las las sIPSCs luego de la aplicación de 20 μM de escitalopram.

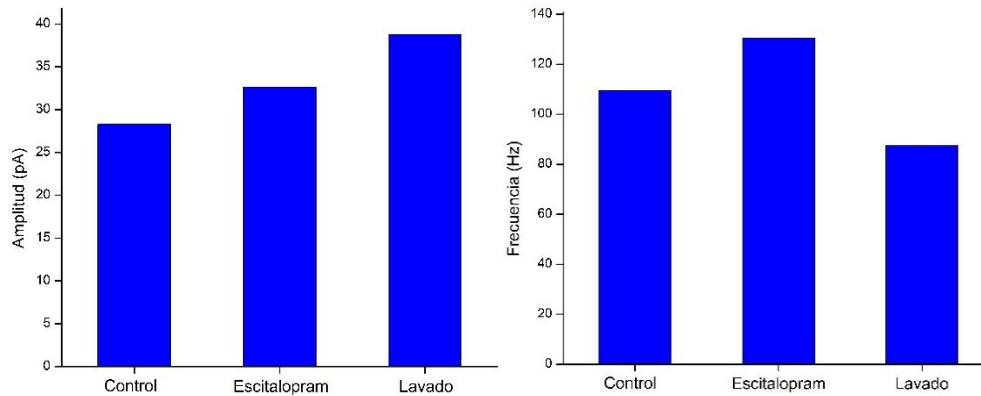


Figura 20. Efecto del escitalopram en la amplitud y frecuencia de las sIPSCs, respectivamente. Se muestra una tendencia a aumentar la frecuencia y amplitud de las las sIPSCs. Cada columna representa la media \pm el error estándar para la condición indicada ($n = 1$).

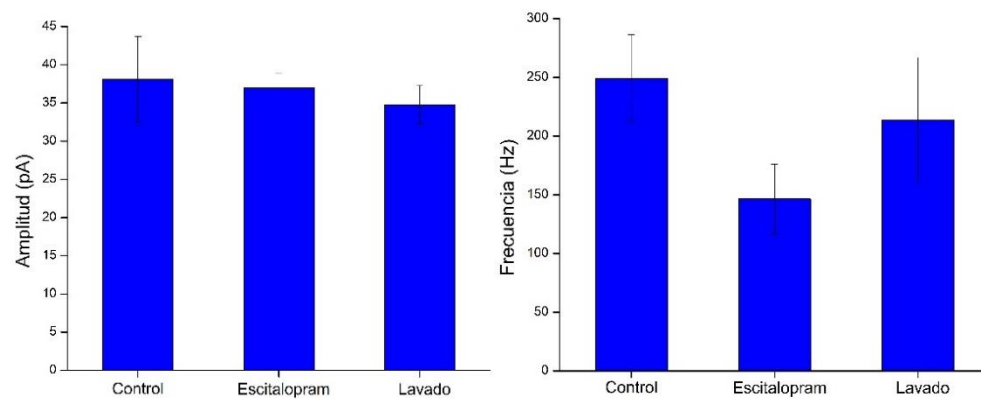


Figura 21. Efecto del escitalopram en la amplitud y frecuencia de las sIPSCs, respectivamente. Se muestra una tendencia a disminuir la frecuencia y amplitud de las las sIPSCs. Cada columna representa la media \pm el error estándar para la condición indicada ($n = 4$, ANOVA de una vía y Tukey *post hoc*).

A pesar de que los cambios en la actividad sináptica no fueron estadísticamente significativos, los resultados sugieren que el escitalopram podría tener efecto en la liberación de neurotransmisores de la neurona presináptica que establece sinapsis con las interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo de rata.

9. DISCUSIÓN

En este trabajo se evaluó el efecto del antidepresivo escitalopram sobre la corriente activada por colina y sobre la transmisión sináptica que reciben las interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo de rata. Adicionalmente fue comparado el efecto del escitalopram con el del antidepresivo venlafaxina sobre la corriente activada por colina, con el cual difiere tanto en estructura química como en mecanismo de acción.

Los registros electrofisiológicos de la corriente activada por colina sobre las interneuronas indican que el escitalopram inhibe dicha corriente de manera dependiente de la concentración, con una IC_{50} de $\sim 29 \mu M$. Este valor es concordante con los valores de IC_{50} reportados para otros antidepresivos estructuralmente diferentes, tales como mirtazapina, bupropión, imipramina, fluoxetina o venlafaxina, cuyos valores de IC_{50} van de 5.6 a $24 \mu M$, lo que sugiere un mecanismo de acción común y afinidad del mismo orden respecto a los receptores nicotínicos (Fryer y Lukas 1999; García-Colunga et al. 2011; Hernández-Abrego et al. 2018; López-Valdés y García-Colunga 2001; Vázquez-Gómez et al. 2014). Dado que la colina es un agonista específico para el receptor nicotínico $\alpha 7$, la corriente activada por colina corresponde a la activación de este subtipo de receptor nicotínico (Alkondon et al. 1997). Esto pone en evidencia que al menos una parte del mecanismo farmacológico del escitalopram es la inhibición del receptor nicotínico $\alpha 7$. Además, dado que el coeficiente de Hill fue de ~ 1 , el escitalopram tiene una interacción no cooperativa con el receptor.

Existe una gran cantidad de evidencia acerca de la interacción de los antidepresivos con los receptores nicotínicos (García-Colunga et al. 2016; Philip et al. 2010). Por ejemplo, el antidepresivo dual bupropión mostró que parte de sus efectos consisten en la inhibición de los receptores nicotínicos. Estudios en neuronas del núcleo dorsal del rafe y la región hipocampal CA1 de rata, pusieron en evidencia que el bupropión, a una concentración de $20 \mu M$, inhibe al receptor nicotínico $\alpha 7$ (Vázquez-Gómez et al. 2014). Esa concentración de bupropión es clínicamente relevante, dado que coincide con la concentración que alcanza ese antidepresivo en el cerebro (Arias

2009; Vázquez-Gómez et al. 2014) y coincide también con el valor obtenido de IC_{50} para el escitalopram. La ketamina ha cobrado relevancia por su uso como antidepresivo de acción rápida (Hirota y Lambert 2011). Sus metabolitos pueden inhibir potentemente a los receptores nicotínicos $\alpha 7$, con valores de $IC_{50} \leq 1 \mu M$, así como a los receptores nicotínicos $\alpha 3\beta 4$ con $IC_{50} \sim 3$ a $9 \mu M$ (Moaddel et al. 2013) lo que indica que la inhibición de esos receptores por dichos metabolitos puede participar en los efectos terapéuticos de la ketamina. Aunque el escitalopram mostró una IC_{50} mayor, la inhibición de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ por los dos fármacos robustece la posibilidad de que los receptores nicotínicos sean blanco de antidepresivos estructuralmente diferentes (Moaddel et al. 2013; Vázquez-Gómez et al. 2014; Zanos et al. 2016). Del mismo modo, diversos reportes han mostrado que al igual que el escitalopram, los antidepresivos tricíclicos pueden inhibir a los receptores nicotínicos. La imipramina exhibió su capacidad de inhibir a los receptores $\alpha 7$ de hipocampo de rata, con relativa baja potencia ($42.2 \pm 8.5 \mu M$) a través de un mecanismo no cooperativo ($n_H \sim 1.20$) y dependiente de voltaje (Arias et al. 2018). En comparación con la imipramina, el escitalopram exhibió una mayor potencia para inhibir a los receptores nicotínicos $\alpha 7$ e independencia de voltaje. Sin embargo, esto destaca la participación de los receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ en el mecanismo de acción de los antidepresivos, aun teniendo diferentes estructuras químicas y perteneciendo a distintos grupos de antidepresivos. En este contexto, se mostró que la mirtazapina, un antidepresivo inhibidor de los transportadores de noradrenalina, serotonina e histamina (Nutt 2002), a una concentración de $10 \mu M$ inhibió a los receptores nicotínicos $\alpha 7$ del *stratum radiatum* de hipocampo de rata con una IC_{50} cercana a $15 \mu M$ y dicha inhibición mostró ser dependiente del potencial de membrana de las neuronas (Hernández-Abrego et al. 2018). En constaste, el escitalopram mostró no ser dependiente del potencial de membrana y tiene un valor de IC_{50} mayor que la mirtazapina ($\sim 29 \mu M$), lo que pone de manifiesto que posee un mecanismo de acción distinto que la mirtazapina respecto a los receptores nicotínicos $\alpha 7$; sin embargo, dicho receptor participa en el mecanismo farmacológico de los dos antidepresivos. En conjunto, todas estas evidencias sugieren que los receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ participan en

al menos una parte del mecanismo de acción de distintos antidepresivos, entre ellos el escitalopram, y éstos poseen una afinidad similar respecto a dicho receptor. La interacción del escitalopram con este subtipo de receptor nicotínico podría disminuir la actividad colinérgica que, según la hipótesis colinérgica adrenérgica, se encuentra exacerbada en la depresión (Dulawa y Janowsky 2019; García-Colunga et al. 2016; Janowsky, Davis, M. El-Yousef, et al. 1972; Mineur et al. 2013) y esto podría formar parte de su mecanismo antidepresivo.

La inhibición de la corriente provocada por colina en presencia del antidepresivo escitalopram fue independiente del potencial de membrana, lo cual sugiere que interactúa en un dominio externo del receptor, es decir, no bloquea el canal iónico. Esto concuerda con lo reportado para el receptor de serotonina 5-HT₃, en el que el escitalopram mostró independencia de voltaje y sustenta la posibilidad de que interactúe en un sitio alostérico del receptor (Park y Sung 2019). En contraste, los resultados de acoplamiento molecular indican que el escitalopram interactúa con el receptor nicotínico $\alpha 3\beta 4$ en dos sitios luminales dentro del canal iónico, lo cual es compatible con un mecanismo de bloqueo del canal iónico del receptor (Arias et al. 2019). Así mismo, mostraron que el escitalopram forma tres interacciones estables con sitios ortostéricos, pero no luminales, del receptor nicotínico $\alpha 9\beta 10$, con un mecanismo cooperativo entre múltiples sitios (Arias et al. 2019). Esto robustece la posibilidad de que el escitalopram interactúe de manera diferente con los distintos subtipos de receptores nicotínicos, pero que éstos están implicados en su mecanismo farmacológico y podrían contribuir a su efecto antidepresivo.

El escitalopram inhibió a los receptores nicotínicos $\alpha 7$ expresados en interneuronas GABAérgicas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo, lo que podría producir inhibición o desinhibición de las neuronas piramidales GABAérgicas (Ji y Dani 2000). Dado lo anterior, el resultado de la inhibición producida por escitalopram en ese subtipo de receptor nicotínico podría ser la disminución de la liberación de GABA y la consecuente desinhibición de las neuronas piramidales del área CA1 hipocampal (Arias et al. 2018; Vázquez-Gómez et al. 2014). Es probable que el escitalopram interactúe con otros subtipos de receptores nicotínicos; sin embargo, la modulación de la actividad del subtipo $\alpha 7$ de dichos receptores podría

participar en la regulación de la actividad inhibitoria de las interneuronas en los circuitos hipocampales del *stratum radiatum* (Alkondon y Albuquerque 1993; Griguoli y Cherubini 2012; Hernández-Abrego et al. 2018). Del mismo modo, el escitalopram podría alterar los mecanismos inhibitorios que controlan la actividad de las interneuronas hipocampales, mecanismos que son considerados fundamentales para mantener las oscilaciones de los circuitos neuronales y que se ha reportado se encuentran alterados durante la depresión (Arias et al. 2018; Chamberland y Topolnik 2012).

Por otro lado, algunas de las proyecciones serotoninérgicas provenientes del núcleo dorsal del rafé tienen como blanco neuronas del núcleo accumbens e hipocampo y contienen receptores nicotínicos de los subtipos $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ pre y postsinápticos, influyendo en la liberación de serotonina (Aznar et al. 2005; Chang et al. 2011). En este contexto, la inhibición de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ por escitalopram podría tener como consecuencia dos aspectos importantes: por un lado, podría disminuir la liberación de neurotransmisor de la neurona presináptica, disminuyendo así la actividad sináptica que reciben las interneuronas del *stratum radiatum* hipocampal (Griguoli y Cherubini 2012); por otro lado, la interacción del escitalopram con los receptores nicotínicos de las neuronas de las proyecciones serotoninérgicas, es decir, su inhibición y la consecuente disminución de la liberación de serotonina podría afectar los niveles de dopamina (Benloucif, Keegan, y Galloway 1993), efecto que ha sido propuesto para otros antidepresivos, como el bupropión (Vázquez-Gómez et al. 2014).

Como se mencionó anteriormente (ver sección 2.4.2, receptor nicotínico $\alpha 7$), el receptor nicotínico $\alpha 7$ posee propiedades funcionales únicas, entre las que destacan su alta permeabilidad al calcio (Corradi y Bouzat 2016; Séguéla et al. 1993), por lo que este receptor participa en procesos que dependan de este ion, tales como la facilitación de liberación de neurotransmisores (Gotti y Clementi 2004). En este tema, la inhibición del receptor nicotínico $\alpha 7$ por el escitalopram podría resultar en la disminución de liberación de neurotransmisores procedentes de procesos dependientes de calcio. En conjunto, todas las observaciones anteriores podrían explicar, al menos en parte, la disminución de la actividad sináptica

observada tras la aplicación del escitalopram y este efecto podría formar parte de su mecanismo antidepresivo.

Los resultados de los registros electrofisiológicos realizados con el antidepresivo venlafaxina pusieron en evidencia que, a las concentraciones evaluadas, inhibe la corriente activada por colina en la misma medida que el escitalopram. Esto indica que una parte de su mecanismo de acción es la inhibición del receptor nicotínico $\alpha 7$, al igual que el escitalopram. Este hecho resalta que los receptores nicotínicos, en particular el receptor nicotínico $\alpha 7$, participa en el mecanismo farmacológico de antidepresivos estructuralmente diferentes y con diferentes mecanismos de acción (Arias 2009; Arias et al. 2010, 2018; Fryer y Lukas 1999; García-Colunga et al. 2016; Hernández-Abrego et al. 2018; Maller et al. 2017; Moaddel et al. 2013; Vázquez-Gómez et al. 2014), y sustenta la posibilidad de que esté implicado en sus efectos antidepresivos.

10. CONCLUSIONES

El escitalopram inhibe a los receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ de interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo, interactuando en un dominio externo del receptor.

El escitalopram puede disminuir la transmisión sináptica que reciben las interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo.

Los receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ de interneuronas del *stratum radiatum* del área CA1 de hipocampo participan en al menos una parte del mecanismo farmacológico de los antidepresivos escitalopram y venlafaxina.

11. REFERENCIAS

- Alboni, Silvia, Cristina Benatti, Giacomo Capone, Daniela Corsini, Federica Caggia, Fabio Tascedda, Julien Mendlewicz, y Nicoletta Brunello. 2010. "Time-dependent effects of escitalopram on brain derived neurotrophic factor (BDNF) and neuroplasticity related targets in the central nervous system of rats". *European Journal of Pharmacology* 643(2–3):180–87.
- Albuquerque, Edson X., Manickavasagom Alkondon, Edna F. R. Pereira, Newton G. Castro, Andre Schrattenholz, Catão T. F. Barbosa, Rafael Bonfante-Cabarcas, Yasco Aracava, Howard M. Eisenberg, y Alfred Maelicke. 1997. "Properties of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: Pharmacological characterization and modulation of synaptic function". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 280(3):1117–36.
- Albuquerque, Edson X., Edna F. R. Pereira, Manickavasagom Alkondon, y Scott W. Rogers. 2009. "Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: From structure to function". *Physiological Reviews* 89(1):73–120.
- Alkondon, M. y E. X. Albuquerque. 1993. "Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons. I. Pharmacological and functional evidence for distinct structural subtypes." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 265(3):1455 LP – 1473.
- Alkondon, M., S. Reinhardt, C. Lobron, B. Hermsen, A. Maelicke, y E. X. Albuquerque. 1994. "Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons. II. The rundown and inward rectification of agonist-elicited whole-cell currents and identification of receptor subunits by in situ hybridization." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 271(1):494 LP – 506.
- Alkondon, Manickavasagom y Edson X. Albuquerque. 2004. "The nicotinic acetylcholine receptor subtypes and their function in the hippocampus and cerebral cortex". *Progress in Brain Research* 145:109–20.
- Alkondon, Manickavasagom, Edna F. R. Pereira, Wellington S. Cortes, Alfred Maelicke, y Edson X. Albuquerque. 1997. "Choline is a Selective Agonist of $\alpha 7$

- Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Rat Brain Neurons". *European Journal of Neuroscience* 9(12):2734–42.
- Alkondon, Manickavasagom, Edna F. R. Pereira, Howard M. Eisenberg, y Edson X. Albuquerque. 1999. "Choline and selective antagonists identify two subtypes of nicotinic acetylcholine receptors that modulate GABA release from CA1 interneurons in rat hippocampal slices". *Journal of Neuroscience* 19(7):2693–2705.
- Allen, D. y P. Lockman. 2003. "The blood-brain barrier choline transporter as a brain drug delivery vector". *Life Sciences* 73(13):1609–15.
- Almeida, Luis, Edna Pereira, Manickavasagom Alkondon, William Fawcett, William Randall, y Edson X. Albuquerque. 2000. "The opioid antagonist naltrexone inhibits activity and alters expression of $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors in hippocampal neurons: Implications for smoking cessation programs". *Neuropharmacology* 39(13):2740–55.
- Amaral, D. y M. Witter. 1989. "The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data". *Neuroscience* 31(3):571–91.
- Ampuero, Estibaliz, Alejandro Luarte, Marcos Santibañez, Manuel Varas-Godoy, Jorge Toledo, Gabriela Diaz-Veliz, Gabriel Cavada, F. Javier Rubio, y Ursula Wyneken. 2015. "Two chronic stress models based on movement restriction in rats respond selectively to antidepressant drugs: Aldolase C as a potential biomarker". *International Journal of Neuropsychopharmacology* 18(10):1–9.
- Andreasen, Jesper T., Kim Henningsen, Simon Bate, Sofie Christiansen, y Ove Wiborg. 2011. "Nicotine reverses anhedonic-like response and cognitive impairment in the rat chronic mild stress model of depression: comparison with sertraline". *Journal of Psychopharmacology* 25(8):1134–41.
- Andreasen, Jesper T., Elsebet Ø. Nielsen, Jeppe K. Christensen, Gunnar M. Olsen, Dan Peters, Naheed R. Mirza, y John P. Redrobe. 2011. "Subtype-selective nicotinic acetylcholine receptor agonists enhance the responsiveness to citalopram and reboxetine in the mouse forced swim test". *Journal of Psychopharmacology* 25(10):1347–56.

- Andreasen, Jesper T. y John P. Redrobe. 2009. "Nicotine, but not mecamylamine, enhances antidepressant-like effects of citalopram and reboxetine in the mouse forced swim and tail suspension tests". *Behavioural Brain Research* 197(1):150–56.
- Aramakis, V. Bess y Raju Metherate. 1998. "Nicotine selectively enhances NMDA receptor-mediated synaptic transmission during postnatal development in sensory neocortex". *Journal of Neuroscience* 18(20):8485–95.
- Arias, Hugo R. 2009. "Is the inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by bupropion involved in its clinical actions?" *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 41(11):2098–2108.
- Arias, Hugo R., Pankaj Bhumireddy, y Cecilia Bouzat. 2006. "Molecular mechanisms and binding site locations for noncompetitive antagonists of nicotinic acetylcholine receptors". *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 38(8):1254–76.
- Arias, Hugo R., Dominik Feuerbach, Katarzyna M. Targowska-Duda, Megan Russell, y Krzysztof Jozwiak. 2010. "Interaction of selective serotonin reuptake inhibitors with neuronal nicotinic acetylcholine receptors". *Biochemistry* 49(27):5734–42.
- Arias, Hugo R., Xiao-Tao Jin, Sofía Gallino, Can Peng, Dominik Feuerbach, Jesús García-Colunga, Ana Belén Elgoyhen, Ryan M. Drenan, y Marcelo O. Ortells. 2019. "Selectivity of (\pm)-citalopram at nicotinic acetylcholine receptors and different inhibitory mechanisms between habenular $\alpha 3\beta 4^*$ and $\alpha 9\alpha 10$ subtypes". *Neurochemistry International* 131(July):104552.
- Arias, Hugo R., Elizabeth Vázquez-Gómez, Andy Hernández-Abrego, Sofía Gallino, Dominik Feuerbach, Marcelo O. Ortells, Ana Belén Elgoyhen, y Jesús García-Colunga. 2018. "Tricyclic antidepressants inhibit hippocampal $\alpha 7^*$ and $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors by different mechanisms". *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 100(2010):1–10.
- Arnaiz-Cot, J., J. González, M. Sobrado, P. Baldelli, E. Carbone, L. Gandía, A. García, y J. Hernández-Guijo. 2008. "Allosteric modulation of $\alpha 7$ nicotinic receptors selectively depolarizes hippocampal interneurons, enhancing

- spontaneous GABAergic transmission". *European Journal of Neuroscience* 27(5):1097–1110.
- Arnone, Danilo, Dominic Job, Sudhakar Selvaraj, Osamu Abe, Francesco Amico, Yuqi Cheng, Sean J. Colloby, John T. O'Brien, Thomas Frodl, Ian H. Gotlib, Byung-Joo Ham, M. Justin Kim, P. Cédric M. P. Koolschijn, Cintia A. M. Périco, Giacomo Salvatore, Alan J. Thomas, Marie-José Van Tol, Nic J. A. van der Wee, Dick J. Veltman, Gerd Wagner, y Andrew M. McIntosh. 2016. "Computational meta-analysis of statistical parametric maps in major depression". *Human Brain Mapping* 37(4):1393–1404.
- Aznar, Susana, Viktorija Kostova, Søren H. Christiansen, y Gitte M. Knudsen. 2005. "Alpha 7 nicotinic receptor subunit is present on serotonin neurons projecting to hippocampus and septum." *Synapse (New York, N.Y.)* 55(3):196–200.
- Bagdas, Deniz, Jenny L. Wilkerson, Abhijit Kulkarni, Wisam Toma, Shakir AlSharari, Zulfiye Gul, Aron H. Lichtman, Roger L. Papke, Ganesh A. Thakur, y M. Imad Damaj. 2016. "The $\alpha 7$ nicotinic receptor dual allosteric agonist and positive allosteric modulator GAT107 reverses nociception in mouse models of inflammatory and neuropathic pain". *British Journal of Pharmacology* 2506–20.
- Baier, Carlos J., María E. Pallarés, Ezequiela Adrover, Melisa C. Monteleone, Marcela A. Brocco, Francisco J. Barrantes, y Marta C. Antonelli. 2015. "Prenatal restraint stress decreases the expression of alpha-7 nicotinic receptor in the brain of adult rat offspring". *Stress* 18(4):435–45.
- Bang-Andersen, Benny, Thomas Ruhland, Morten Jørgensen, Garrick Smith, Kristen Frederiksen, Klaus Gjervig Jensen, Huailing Zhong, Søren Møller Nielsen, Sandra Hogg, Arne Mørk, y Tine Bryan Stensbøl. 2011. "Discovery of 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): A Novel Multimodal Compound for the Treatment of Major Depressive Disorder". *Journal of Medicinal Chemistry* 54(9):3206–21.
- Bannerman, D., M. Grubb, R. Deacon, B. Yee, J. Feldon, y J. Rawlins. 2003. "Ventral hippocampal lesions affect anxiety but not spatial learning". *Behavioural Brain Research* 139(1–2):197–213.
- Bannerman, D., J. Rawlins, S. McHugh, R. Deacon, B. Yee, T. Bast, W. Zhang, H.

- Pothuizen, y J. Feldon. 2004. "Regional dissociations within the hippocampus - Memory and anxiety". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28(3):273–83.
- Barik, Jacques y Susan Wonnacott. 2006. "Indirect Modulation by $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors of Noradrenaline Release in Rat Hippocampal Slices: Interaction with Glutamate and GABA Systems and Effect of Nicotine Withdrawal". *Molecular Pharmacology* 69(2):618 LP – 628.
- Barrantes, F. J. 2004. "Structural basis for lipid modulation of nicotinic acetylcholine receptor function". *Brain Research Reviews* 47(1–3):71–95.
- Barrantes, Georgina E., Adrian T. Rogers, Jon Lindstrom, y Susan Wonnacott. 1995. " α -Bungarotoxin binding sites in rat hippocampal and cortical cultures: initial characterisation, colocalisation with $\alpha 7$ subunits and up-regulation by chronic nicotine treatment". *Brain Research* 672(1–2):228–36.
- Bartsch, Thorsten. 2012. *The Clinical Neurobiology of the Hippocampus: An Integrative View*. Oxford: Oxford University Press.
- Baxter, Mark G. y Andrea A. Chiba. 1999. "Cognitive functions of the basal forebrain". *Current Opinion in Neurobiology* 9(2):178–83.
- Bell, L. Andrew, Karen A. Bell, y A. Rory McQuiston. 2015. "Acetylcholine release in mouse hippocampal CA1 preferentially activates inhibitory-selective interneurons via $\alpha 4\beta 2^*$ nicotinic receptor activation". *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9:115.
- Benloucif, S., M. J. Keegan, y M. P. Galloway. 1993. "Serotonin-facilitated dopamine release in vivo: pharmacological characterization." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 265(1).
- Berger-Sweeney, Joanne, Nancy A. Stearns, Stephanie L. Murg, Laura R. Floerke-Nashner, Douglas A. Lappi, y Mark G. Baxter. 2001. "Selective immunolesions of cholinergic neurons in mice: Effects on neuroanatomy, neurochemistry, and behavior". *Journal of Neuroscience* 21(20):8164–73.
- Bertrand, D., J. Galzi, A. Devillers-Thiery, S. Bertrand, y J. Changeux. 1993. "Mutations at two distinct sites within the channel domain M2 alter calcium permeability of neuronal $\alpha 7$ nicotinic receptor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90(15):6971–75.

- Bertrand, Daniel. 2005. "The possible contribution of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in depression". *Dialogues in Clinical Neuroscience* 7(3):207–16.
- Bertrand, Daniel, Chih-Hung L. Lee, Dorothy Flood, Fabrice Marger, y Diana Donnelly-Roberts. 2015. "Therapeutic Potential of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors" editado por T. A. Esbenshade. *Pharmacological Reviews* 67(4):1025 LP – 1073.
- Bhagya, V., B. Srikumar, T. Raju, y B. Shankaranarayana Rao. 2011. "Chronic escitalopram treatment restores spatial learning, monoamine levels, and hippocampal long-term potentiation in an animal model of depression". *Psychopharmacology* 214(2):477–94.
- Bielski, Robert J., Daniel Ventura, y Chung-Chi Chang. 2004. "A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder." *The Journal of clinical psychiatry* 65(9):1190–96.
- Björkholm, Carl, Monica M. Marcus, Åsa Konradsson-Geuken, Kent Jardemark, y Torgny H. Svensson. 2017. "The novel antipsychotic drug brexpiprazole, alone and in combination with escitalopram, facilitates prefrontal glutamatergic transmission via a dopamine D1 receptor-dependent mechanism". *European Neuropsychopharmacology* 27(4):411–17.
- Boldrini, Maura, Mark D. Underwood, René Hen, Gorazd B. Rosoklija, Andrew J. Dwork, J. John Mann, y Victoria Arango. 2009. "Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus". *Neuropsychopharmacology* 34(11):2376–89.
- Booker, Sam A. y Imre Vida. 2018. "Morphological diversity and connectivity of hippocampal interneurons". *Cell and Tissue Research* 373(3):619–41.
- Bouzat, Cecilia y Steven M. Sine. 2018. "Nicotinic acetylcholine receptors at the single-channel level". *British Journal of Pharmacology* 175(11):1789–1804.
- Bradley, Andrew J. y Alan J. Lenox-Smith. 2013. "Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials". *Journal of Psychopharmacology* 27(8):740–58.
- Bræstrup, Claus y Connie Sanchez. 2004. "Escitalopram: A unique mechanism of

- action". *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 8(SUPPL. 1):11–13.
- Bremner, J. Douglas, Meena Narayan, Eric R. Anderson, Larwence Staib, Helen Miller, y Dennis Charney. 2000. "Hippocampal Volume Reduction in Major Depression". *Am J Psychiatry* 157(1):115–17.
- Broadley, Kenneth y David Kelly. 2001. "Muscarinic receptor agonists and antagonists". *Molecules* 6:142–93.
- Brunzell, Darlene H. y J. Michael McIntosh. 2012. "Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors modulate motivation to self-administer nicotine: Implications for smoking and schizophrenia". *Neuropsychopharmacology* 37(5):1134–43.
- Buhler, A. y T. Dunwiddie. 2001. "Regulation of the activity of hippocampal stratum oriens interneurons by $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors". *Neuroscience* 106(1):55–67.
- Bymaster, F. y C. Felder. 2002. "Role of the cholinergic muscarinic system in bipolar disorder and related mechanism of action of antipsychotic agents". *Molecular Psychiatry* 7:S57–63.
- Bymaster, Frank P., David L. McKinzie, Christian C. Felder, y Jürgen Wess. 2003. "Use of M1-M5 muscarinic receptor knockout mice as novel tools to delineate the physiological roles of the muscarinic cholinergic system". *Neurochemical Research* 28(3–4):437–42.
- Cai, Li, Robert B. Gibbs, y David A. Johnson. 2012. "Recognition of novel objects and their location in rats with selective cholinergic lesion of the medial septum". *Neuroscience Letters* 506(2):261–65.
- Castrén, Eero y Tomi Rantamäki. 2010. "Role of brain-derived neurotrophic factor in the etiology of depression: Implications for pharmacological treatment". *CNS Drugs* 24(1):1–7.
- Caulfield, Malcolm P. y Nigel J. M. Birdsall. 1998. "International union of pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors". *Pharmacological Reviews* 50(2):279–90.
- Chae, Yun Ju, Ji Hyun Jeon, Hong Joon Lee, In-Beom Kim, Jin-Sung Choi, Ki-Wug Sung, y Sang June Hahn. 2014. "Escitalopram block of hERG potassium

- channels". *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 387(1):23–32.
- Chamberland, Simon y Lisa Topolnik. 2012. "Inhibitory control of hippocampal inhibitory neurons". *Frontiers in Neuroscience* 6:165.
- Chang, Ben, Claire A. Daniele, Keith Gallagher, Michelle Madonia, Robert D. Mitchum, Lindy Barrett, Paul Vezina, y Daniel S. McGehee. 2011. "Nicotinic excitation of serotonergic projections from dorsal raphe to the nucleus accumbens". *Journal of Neurophysiology* 106(2):801–8.
- Changeux, Jean Pierre. 2010. "Nicotine addiction and nicotinic receptors: Lessons from genetically modified mice". *Nature Reviews Neuroscience* 11(6):389–401.
- Chau, D., P. Rada, R. Kosloff, J. Taylor, y B. Hoebel. 2001. "Nucleus accumbens muscarinic receptors in the control of behavioral depression: Antidepressant-like effects of local m1 antagonist in the porsolt swim test". *Neuroscience* 104(3):791–98.
- Chung, Beryl Y. T., Warren Bignell, Derek L. Jacklin, Boyer D. Winters, y Craig D. C. Bailey. 2016. "Postsynaptic nicotinic acetylcholine receptors facilitate excitation of developing CA1 pyramidal neurons". *Journal of Neurophysiology* 116(5):2043–55.
- Coates, Kristen M. y Pamela Flood. 2001. "Ketamine and its preservative, benzethonium chloride, both inhibit human recombinant $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors in *Xenopus oocytes*". *British Journal of Pharmacology* 134(4):871–79.
- Cobb, Stuart R., Diederik O. Bulters, Sachin Suchak, Gernot Riedel, Richard G. M. Morris, y Ceri H. Davies. 1999. "Activation of nicotinic acetylcholine receptors patterns network activity in the rodent hippocampus". *The Journal of Physiology* 518(1):131–40.
- Coplan, Jeremy D., Cindy J. Aaronson, Venkatesh Panthangi, y Younsuk Kim. 2015. "Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches". *World Journal of Psychiatry* 5(4):366.
- Corradi, J. y C. Bouzat. 2016. "Understanding the Bases of Function and Modulation of 7 Nicotinic Receptors: Implications for Drug Discovery". *Molecular Pharmacology* 90(3):288–99.

- Couturier, Sabine, Daniel Bertrand, Jean-Marc Matter, Maria-Clemencia Hernandez, Sonia Bertrand, Neil Millar, Soledad Valera, Thomas Barkas, y Marc Ballivet. 1990. "A neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit ($\alpha 7$) is developmentally regulated and forms a homo-oligomeric channel blocked by α -BTX". *Neuron* 5(6):847–56.
- Dale, Elena, Alan L. Pehrson, Theepica Jeyarajah, Yan Li, Steven C. Leiser, Gennady Smagin, Christina K. Olsen, y Connie Sanchez. 2016. "Effects of serotonin in the hippocampus: how SSRIs and multimodal antidepressants might regulate pyramidal cell function". *CNS Spectrums* 21(2):143–61.
- Dani, John A. 2001. "Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system". *Biological Psychiatry* 49(3):166–74.
- Deflorio, Cristina, Myriam Catalano, Sergio Fucile, Cristina Limatola, y Francesca Grassi. 2014. "Fluoxetine prevents acetylcholine-induced excitotoxicity blocking human endplate acetylcholine receptor". *Muscle and Nerve* 49(1):90–97.
- Dhillon, Sohita, Lily P. H. Yang, y Monique P. Curran. 2008. "Bupropion: A review of its Use in the Management of Major Depressive Disorder". *Drugs* 68(5):653–89.
- Dineley, Kelly T., Anshul A. Pandya, y Jerrel L. Yakel. 2015. "Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders". *Trends in Pharmacological Sciences* 36(2):96–108.
- Drago, Antonio, Concetta Crisafulli, Antonina Sidoti, y Alessandro Serretti. 2011. "The molecular interaction between the glutamatergic, noradrenergic, dopaminergic and serotonergic systems informs a detailed genetic perspective on depressive phenotypes". *Progress in Neurobiology* 94(4):418–60.
- Drenan, Ryan M. y Henry A. Lester. 2012. "Insights into the neurobiology of the nicotinic cholinergic system and nicotine addiction from mice expressing nicotinic receptors harboring gain-of-function mutations". *Pharmacological Reviews* 64(4):869–79.
- Drevets, Wayne C. y Maura L. Furey. 2010. "Replication of Scopolamine's Antidepressant Efficacy in Major Depressive Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial". *Biological Psychiatry* 67(5):432–38.

- Drevets, Wayne C., Carlos A. Zarate, y Maura L. Furey. 2013. "Antidepressant effects of the muscarinic cholinergic receptor antagonist scopolamine: A review". *Biological Psychiatry* 73(12):1156–63.
- DSM-5. American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Dulawa, Stephanie C. y David S. Janowsky. 2019. "Cholinergic regulation of mood: from basic and clinical studies to emerging therapeutics". *Molecular Psychiatry* 24(5):694–709.
- Duman, R. S., G. R. Heninger, y E. J. Nestler. 1997. "A molecular and cellular theory of depression". *Archives of General Psychiatry* 54(7):597–606.
- Duman, Ronald S. y George K. Aghajanian. 2012. "Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic targets". *Science* 338(6103):68–72.
- Duman, Ronald S. y Lisa M. Monteggia. 2006. "A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders". *Biological Psychiatry* 59(12):1116–27.
- Dwoskin, Linda P., Anthony S. Rauhut, Kelley A. King-Pospisil, y Michael T. Bardo. 2006. "Review of the Pharmacology and Clinical Profile of Bupropion, an Antidepressant and Tobacco Use Cessation Agent". *CNS Drug Reviews* 12(3–4):178–207.
- Eichenbaum, H., T. Otto, y N. J. Cohen. 1992. "The Hippocampus: What Does It Do?" *Behavioral and Neural Biology* 57(1):2–36.
- Elhwuegi, Abdalla Salem. 2004. "Central monoamines and their role in major depression". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 28(3):435–51.
- Everitt, Barry J. y Trevor W. Robbins. 1997. "Central Cholinergic Systems and Cognition". *Annual Review of Psychology* 48(1):649–84.
- Fabel, Klaus y Gerd Kempermann. 2008. "Physical Activity and the Regulation of Neurogenesis in the Adult and Aging Brain". *NeuroMolecular Medicine* 10(2):59–66.
- Fava, Maurizio y Kenneth S. Kendler. 2000. "Review Major Depressive Disorders in 'first-world' countries such as the United States". *Neuron*

28:335–41.

- Fenli, S., W. Feng, Z. Ronghua, y L. Huande. 2013. “Biochemical mechanism studies of venlafaxine by metabonomic method in rat model of depression”. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 17:41–48.
- Ferguson, Susan M., Jesse D. Brodtkin, G. Kenneth Lloyd, y Frédérique Menzaghi. 2000. “Antidepressant-like effects of the subtype-selective nicotinic acetylcholine receptor agonist, SIB-1508Y, in the learned helplessness rat model of depression”. *Psychopharmacology* 152(3):295–303.
- Feuerbach, Dominik, Kurt Lingenhoehl, Hans-Rudolf Olpe, Annick Vassout, Conrad Gentsch, Frederique Chaperon, Joachim Nozulak, Albert Enz, Graeme Bilbe, Kevin McAllister, y Daniel Hoyer. 2009. “The selective nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ agonist JN403 is active in animal models of cognition, sensory gating, epilepsy and pain”. *Neuropharmacology* 56(1):254–63.
- Fitzgerald, Kevin T. y Alvin C. Bronstein. 2013. “Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure”. *Topics in Companion Animal Medicine* 28(1):13–17.
- Frazer, A. 1997. “Pharmacology of antidepressants.” *Journal of clinical psychopharmacology* 17 Suppl 1(2):2S-18S.
- Frazier, Charles J., Yvonne D. Rollins, Charles R. Breese, Sherry Leonard, Robert Freedman, y Thomas V Dunwiddie. 1998. “Acetylcholine activates an α -bungarotoxin-sensitive nicotinic current in rat hippocampal interneurons, but not pyramidal cells”. *Journal of Neuroscience* 18(4):1187–95.
- Freis, Edward D. 1954. “Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of Reserpine”. *The New England journal of medicine* 329(20):1442–48.
- Freitas, Kelen, F. Ivy Carroll, y M. Imad Damaj. 2013. “The Antinociceptive Effects of Nicotinic Receptors $\alpha 7$ -Positive Allosteric Modulators in Murine Acute and Tonic Pain Models”. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 344(1):264 LP – 275.
- Frotscher, Michael y Csaba Léránth. 1985. “Cholinergic innervation of the rat hippocampus as revealed by choline acetyltransferase immunocytochemistry: A combined light and electron microscopic study”. *Journal of Comparative*

Neurology 239(2):237–46.

- Fryer, John D. y Ronald J. Lukas. 1999. “Antidepressants noncompetitively inhibit nicotinic acetylcholine receptor function”. *Journal of Neurochemistry* 72(3):1117–24.
- Fujii, Satoshi, Yousheng Jia, Aizhen Yang, y Katumi Sumikawa. 2000. “Nicotine reverses GABAergic inhibition of long-term potentiation induction in the hippocampal CA1 region”. *Brain Research* 863(1–2):259–65.
- Furey, Maura L. y Wayne C. Drevets. 2006. “Antidepressant Efficacy of the Antimuscarinic Drug Scopolamine: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial”. *Archives of General Psychiatry* 63(10):1121–29.
- García-Colunga, J., J. N. Awad, y R. Miledi. 1997. “Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac)”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94(5):2041–44.
- García-Colunga, Jesús, Ulises Godoy-García, y Elizabeth Vázquez-Gómez. 2011. “Interaction of bupropion and zinc with neuronal nicotinic acetylcholine receptors”. *Neuropharmacology* 61(8):1202–9.
- García-Colunga, Jesús, Katarzyna M. Targowska-Duda, y Hugo R. Arias. 2016. “Functional and structural interactions between selective serotonin reuptake inhibitors and nicotinic acetylcholine receptors”. *Neurotransmitter* 3:1–11.
- Gotti, C. y F. Clementi. 2004. “Neuronal nicotinic receptors: From structure to pathology”. *Progress in Neurobiology* 74(6):363–96.
- Gotti, Cecilia, Francesco Clementi, Alice Fornari, Annalisa Gaimarri, Stefania Guiducci, Irene Manfredi, Milena Moretti, Patrizia Pedrazzi, Luca Pucci, y Michele Zoli. 2009. “Structural and functional diversity of native brain neuronal nicotinic receptors”. *Biochemical Pharmacology* 78(7):703–11.
- Griguoli, Marilena y Enrico Cherubini. 2012. “Regulation of hippocampal inhibitory circuits by nicotinic acetylcholine receptors”. *Journal of Physiology* 590(4):655–66.
- Guan, Zhi Zhong, Xiao Zhang, Rivka Ravid, y Agneta Nordberg. 2000. “Decreased protein levels of nicotinic receptor subunits in the hippocampus and temporal cortex of patients with Alzheimer’s disease”. *Journal of Neurochemistry*

74(1):237–43.

- Gumilar, Fernanda, Hugo R. Arias, Guillermo Spitzmaul, y Cecilia Bouzat. 2003. “Molecular mechanisms of inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by tricyclic antidepressants”. *Neuropharmacology* 45(7):964–76.
- Gutierrez, Mary A., Glen L. Stimmel, y Janet Y. Aiso. 2003. “Venlafaxine: A 2003 update”. *Clinical Therapeutics* 25(8):2138–54.
- Hajós, M., R. Hurst, W. Hoffmann, M. Krause, T. Wall, N. Higdon, y V. Groppi. 2005. “The selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist PNU-282987 [N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-chlorobenzamide hydrochloride] enhances GABAergic synaptic activity in brain slices and restores auditory gating deficits in anesthetized rats”. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 312(3):1213–22.
- Hasler, Gregor, Jan Willem Van Der Veen, Toni Tumonis, Noah Meyers, Jun Shen, y Wayne C. Drevets. 2007. “Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy”. *Archives of General Psychiatry* 64(2):193–200.
- Hernández-Abrego, Andy, Elizabeth Vázquez-Gómez, y Jesús García-Colunga. 2018. “Effects of the antidepressant mirtazapine and zinc on nicotinic acetylcholine receptors”. *Neuroscience Letters* 665(November 2017):246–51.
- Higley, Michael y Marina R. Picciotto. 2014. “Neuromodulation by Acetylcholine: Examples from Schizophrenia and Depression”. *Current Opinion in Neurobiology* 29:88–95.
- Hill, Alexis S., Amar Sahay, y René Hen. 2015. “Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors”. *Neuropsychopharmacology* 40:2368–78.
- Hirota, K. y D. G. Lambert. 2011. “Ketamine: new uses for an old drug?” *British Journal of Anaesthesia* 107(2):123–26.
- Hoff, Erik I., Harry W. M. Steinbusch, Robert J. van Oostenbrugge, Lillian Garrett, Willem M. Otte, Kajo van der Marel, y Rick M. Dijkhuizen. 2011. “Alterations in the cholinergic system after frontal cortical infarction in rat brain: Pharmacological magnetic resonance imaging of muscarinic receptor

- responsiveness and stereological analysis of cholinergic forebrain neurons". *Neurobiology of Disease* 43(3):625–34.
- Holsboer, Florian. 2000. "The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression". *Neuropsychopharmacology* 23(5):478–501.
- Howard, Paul, Robert Twycross, John Shuster, Mary Mihalyo, y Andrew Wilcock. 2012. "Antidepressant Drugs". *Journal of Pain and Symptom Management* 44(5):778–83.
- Hurst, Raymond S., Mihaly Hajós, Mario Raggenbass, Theron M. Wall, Nicole R. Higdon, Judy A. Lawson, Karen L. Rutherford-Root, Mitchell B. Berkenpas, W. E. Hoffmann, David W. Piotrowski, Vincent E. Groppi, Geraldine Allaman, Roch Ogier, Sonia Bertrand, Daniel Bertrand, y Stephen P. Arneric. 2005. "A novel positive allosteric modulator of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor: in vitro and in vivo characterization." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25(17):4396–4405.
- Inoshita, Masatoshi, Hidehiro Umehara, Shin-Ya Watanabe, Masahito Nakataki, Makoto Kinoshita, Yukiko Tomioka, Atsushi Tajima, Shusuke Numata, y Tetsuro Ohmori. 2018. "Elevated peripheral blood glutamate levels in major depressive disorder." *Neuropsychiatric disease and treatment* 14:945–53.
- Janowsky, D., J. David, M. El-Yousef, y H. Serkerke. 1972. "Combined anticholinergic agents and atropine-like delirium." *American Journal of Psychiatry* 129(3):360–61.
- Janowsky, John Davis, M. El-Yousef, y H. Sekerke. 1972. "A Cholinergic-Adrenergic Hypothesis of Mania and Depression". *The Lancet* 300(7778):632–35.
- Jayatissa, Magdalena N., Christina Bisgaard, Anders Tingström, Mariusz Papp, y Ove Wiborg. 2006. "Hippocampal cytogenesis correlates to escitalopram-mediated recovery in a chronic mild stress rat model of depression". *Neuropsychopharmacology* 31(11):2395–2404.
- Ji, Daoyun y John A. Dani. 2000. "Inhibition and Disinhibition of Pyramidal Neurons by Activation of Nicotinic Receptors on Hippocampal Interneurons". *Journal of Neurophysiology* 83(5):2682–90.
- Jones, Andrew K., Steven D. Buckingham, y David B. Sattelle. 2010. "Proteins

- interacting with nicotinic acetylcholine receptors: Expanding functional and therapeutic horizons". *Trends in Pharmacological Sciences* 31(10):455–62.
- Kadir, Ahmadul, Ove Almkvist, Anders Wall, Bengt Långström, y Agneta Nordberg. 2006. "PET imaging of cortical 11C-nicotine binding correlates with the cognitive function of attention in Alzheimer's disease". *Psychopharmacology* 188(4):509–20.
- Kalkman, Hans O. y Dominik Feuerbach. 2016. "Modulatory effects of $\alpha 7$ nAChRs on the immune system and its relevance for CNS disorders". *Cellular and Molecular Life Sciences* 73(13):2511–30.
- Karolewicz, Beata, Dorota Maciag, Gillian O'Dwyer, Craig Stockmeier, Anteneh Feyissa, y Grazyna Rajkowksa. 2010. "Reduced Level of Glutamic Acid Decarboxylase-67 kDa in the Prefrontal Cortex in Major Depression". *International Journal of Neuropsychopharmacology* 13(4):411–20.
- Kawai, Hideki, Wagner Zago, y Darwin K. Berg. 2002. "Nicotinic alpha 7 receptor clusters on hippocampal GABAergic neurons: regulation by synaptic activity and neurotrophins." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22(18):7903–12.
- Kennedy, Sidney H., Henning F. Andersen, y Raymond W. Lam. 2006. "Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: A meta-analysis". *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 31(2):122–31.
- Khawaja, Xavier, Jun Xu, Jin-Jun Liang, y James E. Barrett. 2004. "Proteomic analysis of protein changes developing in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment: Implications for depressive disorders and future therapies". *Journal of Neuroscience Research* 75(4):451–60.
- Khoo, Ai Leng, Hui Jun Zhou, Monica Teng, Liang Lin, Ying Jiao Zhao, Lay Beng Soh, Yee Ming Mok, Boon Peng Lim, y Kok Peng Gwee. 2015. "Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants". *CNS Drugs* 29(8):695–712.
- Kim, Hongkeun. 2015. "Encoding and retrieval along the long axis of the hippocampus and their relationships with dorsal attention and default mode

- networks: The HERNET model". *Hippocampus* 25(4):500–510.
- Kimura, M. 2012. "Escitalopram oxalate". *J Jpn Soc Hosp Pharm* 48:371–75.
- Kirino, Eiji. 2012. "Escitalopram for the management of major depressive disorder: A review of its efficacy, safety, and patient acceptability". *Patient Preference and Adherence* 6:853–61.
- Kjelstrup, Kirsten G., Frode A. Tuvnes, Hill-Aina Steffenach, Robert Murison, Edvard I. Moser, y May-Britt Moser. 2002. "Reduced fear expression after lesions of the ventral hippocampus". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99(16):10825–30.
- Klausberger, Thomas. 2009. "GABAergic interneurons targeting dendrites of pyramidal cells in the CA1 area of the hippocampus". *European Journal of Neuroscience* 30(6):947–57.
- Klausberger, Thomas y Peter Somogyi. 2008. "Neuronal Diversity and Temporal Dynamics: The Unity of Hippocampal Circuit Operations". *Science* 321(5885):53–57.
- Klimek, Violetta, Craig Stockmeier, James Overholser, Herbert Y. Meltzer, Sheila Kalka, Ginny Dilley, y Gregory A. Ordway. 1997. "Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression". *Journal of Neuroscience* 17(21):8451–58.
- Klumpers, Ursula M. H., Dick J. Veltman, Madeleine L. Drent, Ronald Boellaard, Emile F. I. Comans, Gerben Meynen, Adriaan A. Lammertsma, y Witte J. G. Hoogendijk. 2010. "Reduced parahippocampal and lateral temporal GABA_A-[11C]flumazenil binding in major depression: Preliminary results". *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37(3):565–74.
- Krishnan, Vaishnav y Eric J. Nestler. 2008. "The molecular neurobiology of depression". *Nature* 455(7215):894–902.
- Kugathasan, Pirathiv, Jessica Waller, Ligia Westrich, Aicha Abdourahman, Joseph A. Tamm, Alan L. Pehrson, Elena Dale, Maria Gulinello, Connie Sanchez, y Yan Li. 2017. "In vivo and in vitro effects of vortioxetine on molecules associated with neuroplasticity". *Journal of Psychopharmacology* 31(3):365–76.
- Lagostena, Laura, Caryn Trocme-Thibierge, Philippe Morain, y Enrico Cherubini.

2008. "The partial $\alpha 7$ nicotine acetylcholine receptor agonist S 24795 enhances long-term potentiation at CA3-CA1 synapses in the adult mouse hippocampus". *Neuropharmacology* 54(4):676–85.
- Larsen, Marianne H., Jens D. Mikkelsen, Anders Hay-Schmidt, y Carmen Sandi. 2010. "Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model and the effects of chronic antidepressant treatment". *Journal of Psychiatric Research* 44(13):808–16.
- Lener, Marc S., Mark J. Niciu, Elizabeth D. Ballard, Minkyung Park, Lawrence T. Park, Allison C. Nugent, Carlos A. Zarate, y Jr. 2017. "Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine." *Biological psychiatry* 81(10):886–97.
- Lepola, Ulla M., Henrik Loft, y Elin Heldbo Reines. 2003. "Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care." *International clinical psychopharmacology* 18(4):211–17.
- Levey, Allan I. 1993. "Immunological localization of m1-m5 muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain". *Life Sciences* 52(5–6):441–48.
- Levin, Edward D. 2013. "Complex relationships of nicotinic receptor actions and cognitive functions". *Biochemical Pharmacology* 86(8):1145–52.
- Lewis, Alan S. y Marina R. Picciotto. 2013. "High-affinity nicotinic acetylcholine receptor expression and trafficking abnormalities in psychiatric illness". *Psychopharmacology (Berl)*. 229(3):477–85.
- Li, Shao-Feng, Mei-Na Wu, Xiao-Hui Wang, Li Yuan, Dong Yang, y Jin-Shun Qi. 2011. "Requirement of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors for amyloid beta protein-induced depression of hippocampal long-term potentiation in CA1 region of rats in vivo". *Synapse* 65(11):1136–43.
- López-Valdés, H. E. y J. García-Colunga. 2001. "Antagonism of nicotinic acetylcholine receptors by inhibitors of monoamine uptake". *Molecular Psychiatry* 6(5):511–19.
- López-Valdés, Héctor E., Jesús García-Colunga, y Ricardo Miledi. 2002. "Effects of clomipramine on neuronal nicotinic acetylcholine receptors". *European Journal*

- of Pharmacology* 444(1–2):13–19.
- López, Jhon J., Jesús García-Colunga, Edwin G. Pérez, y Angélica Fierro. 2018. “Methylpiperidinium iodides as novel antagonists for $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors”. *Frontiers in Pharmacology* 9(JUL):1–12.
- López, Jhon J., Edwin G. Pérez, y Jesús García-Colunga. 2015. “Dual effects of a 2-benzylquinuclidinium derivative on $\alpha 7$ -containing nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal interneurons”. *Neuroscience Letters* 607:35–39.
- Lorente De Nó, R. 1934. “Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system.” *Journal für Psychologie und Neurologie* 46:113–77.
- Lucassen, Paul J., Michiel W. Stumpel, Qian Wang, y Eleonora Aronica. 2010. “Decreased numbers of progenitor cells but no response to antidepressant drugs in the hippocampus of elderly depressed patients”. *Neuropharmacology* 58(6):940–49.
- Lukas, Ronald J. 1998. “The Nicotinic Acetylcholine Receptor: Current Views and Future Trends”. Pp. 145–73 en *Springer-Verlag and R.G. Landes Company*.
- Lund, Jennifer S. y David A. Lewis. 1993. “Local circuit neurons of developing and mature macaque prefrontal cortex: Golgi and immunocytochemical characteristics”. *Journal of Comparative Neurology* 328(2):282–312.
- Luscher, B., Q. Shen, y N. Sahir. 2011. “The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder”. *Molecular Psychiatry* 16(4):383–406.
- Lüscher, Bernhard y Hanns Möhler. 2019. “Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the gabaergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience”. *F1000Research* 8(May):1–13.
- Maggi, Laura, Emanuele Sher, y Enrico Cherubini. 2001. “Regulation of GABA release by nicotinic acetylcholine receptors in the neonatal rat hippocampus”. *Journal of Physiology* 536(1):89–100.
- Le Magueresse, Corentin y Enrico Cherubini. 2007. “Presynaptic Calcium Stores Contribute to Nicotine-Elicited Potentiation of Evoked Synaptic Transmission at CA3-CA1 Connections in the Neonatal Rat Hippocampus”. *Hippocampus* 17:316–25.

- Le Magueresse, Corentin, Victoria Safiulina, Jean-Pierre Changeux, y Enrico Cherubini. 2006. "Nicotinic modulation of network and synaptic transmission in the immature hippocampus investigated with genetically modified mice". *The Journal of Physiology* 576(2):533–46.
- Malberg, Jessica E., Amelia J. Eisch, Eric J. Nestler, y Ronald S. Duman. 2000. "Chronic Antidepressant Treatment Increases Neurogenesis in Adult Rat Hippocampus". *The Journal of Neuroscience* 20(24):9104 LP – 9110.
- Maller, J. J., K. Broadhouse, A. J. Rush, E. Gordon, S. Koslow, y S. M. Grieve. 2017. "Increased hippocampal tail volume predicts depression status and remission to anti-depressant medications in major depression." *Molecular psychiatry* 23(8):1737–44.
- Maller, Jerome J., Z. Jeff Daskalakis, y Paul B. Fitzgerald. 2007. "Hippocampal volumetrics in depression: The importance of the posterior tail". *Hippocampus* 17(11):1023–27.
- Marchetti, Cristina, Elisiana Tafi, Silvia Middei, Maria A. Rubinacci, Leonardo Restivo, Martine Ammassari-Teule, y H el ene Marie. 2010. "Synaptic Adaptations of CA1 Pyramidal Neurons Induced by a Highly Effective Combinational Antidepressant Therapy". *Biological Psychiatry* 67(2):146–54.
- Mashour, Nick, George Lin, y William Frishman. 1998. "Herbal medicine for the treatment of cardiovascular disease: Clinical considerations". *Archives of Internal Medicine* 158(20):2225–34.
- Mathew, Sanjay J., Husseini K. Manji, y Dennis S. Charney. 2008. "Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders". *Neuropsychopharmacology* 33(9):2080–92.
- McQuiston, A. R. y D. V Madison. 1999. "Nicotinic receptor activation excites distinct subtypes of interneurons in the rat hippocampus." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19(8):2887–96.
- McQuiston, A. Rory. 2014. "Acetylcholine release and inhibitory interneuron activity in hippocampal CA1". *Frontiers in Synaptic Neuroscience* 6:20.
- Menkes, David, Mark Rasenick, Marcia Wheeler, y Mark Bitensky. 1983. "Guanosine triphosphate activation of brain adenylate cyclase: Enhancement by long-term

- antidepressant treatment". *Science* 219(4580):65–67.
- Mesulam, M., Elliott J. Mufson, Allan I. Levey, y Bruce H. Wainer. 1983. "Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: Cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (Substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey". *Journal of Comparative Neurology* 214(2):170–97.
- Mielke, John G., Tarun K. Ahuja, Tanya Comas, y Geoffrey A. R. Mealing. 2011. "Choline-mediated depression of hippocampal synaptic transmission". *Nutritional Neuroscience* 14(5):186–94.
- Migliore, Rosanna, Carmen A. Lupascu, Luca L. Bologna, Armando Romani, Jean-Denis Courcol, Stefano Antonel, Werner A. H. Van Geit, Alex M. Thomson, Audrey Mercer, Sigrun Lange, Joanne Falck, Christian A. Rössert, Ying Shi, Olivier Hagens, Maurizio Pezzoli, Tamas F. Freund, Szabolcs Kali, Eilif B. Muller, Felix Schürmann, Henry Markram, y Michele Migliore. 2018. "The physiological variability of channel density in hippocampal CA1 pyramidal cells and interneurons explored using a unified data-driven modeling workflow" editado por W. W. Lytton. *PLOS Computational Biology* 14(9):e1006423.
- Miles, Richard y Robert K. S. Wong. 1987. "Latent synaptic pathways revealed after tetanic stimulation in the hippocampus". *Nature* 329(6141):724–26.
- Mineur, Yann S., Gianna M. Fote, Sam Blakeman, Emma L. M. Cahuzac, Sylvia A. Newbold, y Marina R. Picciotto. 2016. "Multiple nicotinic acetylcholine receptor subtypes in the mouse amygdala regulate affective behaviors and response to social stress". *Neuropsychopharmacology* 41(6):1579–87.
- Mineur, Yann S., Tenna N. Mose, Sam Blakeman, y Marina R. Picciotto. 2018. "Hippocampal $\alpha 7$ nicotinic ACh receptors contribute to modulation of depression-like behaviour in C57BL/6J mice". *British Journal of Pharmacology* 175(11):1903–14.
- Mineur, Yann S., Adetokunbo Obayemi, Mattis B. Wigstrand, Gianna M. Fote, Cali A. Calarco, Alice M. Li, y Marina R. Picciotto. 2013. "Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110(9):3573–78.

- Mineur, Yann S. y Marina R. Picciotto. 2010. "Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis". *Trends Pharmacol Sci* 185(2):974–81.
- Moaddel, Ruin, Galia Abdrakhmanova, Joanna Kozak, Krzysztof Jozwiak, Lucita Jimenez, Avraham Rosenberg, Thao Tran, Yingxian Xiao, Carlos A. Zarate, y Irving W. Wainer. 2013. "Sub-anesthetic concentrations of (R,S)-ketamine metabolites inhibit acetylcholine-evoked currents in $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors". *European Journal of Neuroscience* 698:228–34.
- Montgomery, S. A., H. Loft, C. Sánchez, E. H. Reines, y M. Papp. 2001. "Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model." *Pharmacology & toxicology* 88(5):282–86.
- Moriguchi, Sho, Akihiro Takamiya, Yoshihiro Noda, Nobuyuki Horita, Masataka Wada, Sakiko Tsugawa, Eric Plitman, Yasunori Sano, Ryosuke Tarumi, Muhammad ElSalhy, Nariko Katayama, Kamiyu Ogyu, Takahiro Miyazaki, Taishiro Kishimoto, Ariel Graff-Guerrero, Jeffrey H. Meyer, Daniel M. Blumberger, Zafiris J. Daskalakis, Masaru Mimura, y Shinichiro Nakajima. 2019. "Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies." *Molecular psychiatry* 24(7):952–64.
- Mørk, A., A. Pehrson, L. T. Brennum, S. Møller Nielsen, H. Zhong, A. B. Lassen, S. Miller, L. Westrich, N. J. Boyle, C. Sánchez, C. W. Fischer, N. Liebenberg, G. Wegener, C. Bundgaard, S. Hogg, B. Bang-Andersen, y T. Bryan Stensbøl. 2012. "Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 340(3):666–75.
- Nestler, Eric J., Michel Barrot, Ralph J. DiLeone, Amelia J. Eisch, Stephen J. Gold, y Lisa M. Monteggia. 2002. "Neurobiology of depression." *Neuron* 34(1):13–25.
- Newman, Ehren L., Kishan Gupta, Jason R. Climer, Caitlin K. Monaghan, y Michael E. Hasselmo. 2012. "Cholinergic modulation of cognitive processing: insights drawn from computational models". *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 6(June):1–19.

- Nibuya, M., S. Morinobu, y R. S. Duman. 1995. "Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15(11):7539–47.
- Nowakowska, Elżbieta, Krzysztof Kus, Ewa Florek, Anna Czubak, y Jadwiga Jodynis-Liebert. 2006. "The influence of tobacco smoke and nicotine on antidepressant and memory-improving effects of venlafaxine". *Human & Experimental Toxicology* 25(4):199–209.
- Nutt, David J. 2002. "Tolerability and safety aspects of mirtazapine". *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 17(S1):S37–41.
- Pacher, Pal y Valeria Kecskemeti. 2004. "Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel?" *Current medicinal chemistry* 11(7):925–43.
- Pandya, Mayur, Murat Altinay, Donald Malone, y Amit Anand. 2012. "Where is the Brain in Depression?" *Curr Psychiatry Rep* 14(6):634–42.
- Papakostas, George I., Maurizio Fava, y Michael E. Thase. 2008. "Treatment of SSRI-Resistant Depression: A Meta-Analysis Comparing Within- Versus Across-Class Switches". *Biological Psychiatry* 63(7):699–704.
- Park, Yong Soo y Ki-wug Sung. 2019. "Selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram inhibits 5-HT₃ receptor currents in NCB-20 cells". *Korean J Physiol Pharmacol* 23(6):509–17.
- Patetsos, Elias y Emilia Horjales-Araujo. 2016. "Treating Chronic Pain with SSRIs: What Do We Know?" *Pain Research and Management* 2016:1–17.
- Paulo, Joao A., William J. Brucker, y Edward Hawrot. 2009. "Proteomic analysis of an $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor interactome". *Journal of Proteome Research* 8(4):1849–58.
- Pehrson, Alan L., Thomas Cremers, Cecile Bétry, Marieke G. C. van der Hart, Lærke Jørgensen, Mathias Madsen, Nasser Haddjeri, Bjarke Ebert, y Connie Sanchez. 2013. "Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters—A rat microdialysis and electrophysiology study". *European Neuropsychopharmacology* 23(2):133–

45.

- Pehrson, Alan L. y Connie Sanchez. 2015. "Altered γ -aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: A critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants". *Drug Design, Development and Therapy* 9:603–24.
- Peng, X., M. Katz, V. Gerzanich, R. Anand, y J. Lindstrom. 1994. "Human alpha 7 acetylcholine receptor: cloning of the alpha 7 subunit from the SH-SY5Y cell line and determination of pharmacological properties of native receptors and functional alpha 7 homomers expressed in *Xenopus* oocytes." *Molecular Pharmacology* 45(3):546 LP – 554.
- Philip, Noah S., Linda L. Carpenter, Audrey R. Tyrka, y Lawrence H. Price. 2010. "Nicotinic acetylcholine receptors and depression: a review of the preclinical". *Psychopharmacology (Berl)*. 212(1):1–12.
- Picciotto, Marina R., Barbara J. Caldarone, Darlene H. Brunzell, Venetia Zachariou, Tanya R. Stevens, y Sarah L. King. 2001. "Neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice: Physiological and behavioral phenotypes and possible clinical implications". *Pharmacology and Therapeutics* 92(2–3):89–108.
- Picciotto, Marina R., Barbara J. Caldarone, Sarah L. King, y Venetia Zachariou. 2000. "Nicotinic receptors in the brain: Links between molecular biology and behavior". *Neuropsychopharmacology* 22(5):451–65.
- Pichat, Philippe, Olivier E. Bergis, Jean-Paul Terranova, Alexandre Urani, Christine Duarte, Vincent Santucci, Christiane Gueudet, Carole Voltz, Régis Steinberg, Jeanne Stemmelin, Florence Oury-Donat, Patrick Avenet, Guy Griebel, y Bernard Scatton. 2007. "SSR180711, a Novel Selective α 7 Nicotinic Receptor Partial Agonist: (II) Efficacy in Experimental Models Predictive of Activity Against Cognitive Symptoms of Schizophrenia". *Neuropsychopharmacology* 32(1):17–34.
- Popik, Piotr, Ewa Kozela, y Martyna Krawczyk. 2003. "Nicotine and nicotinic receptor antagonists potentiate the antidepressant-like effects of imipramine and citalopram". *British Journal of Pharmacology* 139(6):1196–1202.

- Pytka, Karolina, Anna Dziubina, Katarzyna Młyniec, Agnieszka Dziedziczak, Elzbieta Zmudzka, Anna Furgała, Adrian Olczyk, Jacek Sapa, y Barbara Filipek. 2016. "The role of glutamatergic, GABA-ergic, and cholinergic receptors in depression and antidepressant-like effect". *Pharmacological Reports* 68(2):443–50.
- Rabenstein, R. L., B. J. Caldarone, y M. R. Picciotto. 2006. "The nicotinic antagonist mecamylamine has antidepressant-like effects in wild-type but not β 2- or α 7-nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice". *Psychopharmacology* 189:395–401.
- Radcliffe, Kristofer A. y John A. Dani. 1998. "Nicotinic stimulation produces multiple forms of increased glutamatergic synaptic transmission". *Journal of Neuroscience* 18(18):7075–83.
- Ragguett, Renee-Marie, Jocelyn K. Tamura, y Roger S. McIntyre. 2019. "Keeping up with the clinical advances: depression". *CNS Spectrums* 24(S1):25–37.
- Rajkowska, Grazyna, Gillian O'Dwyer, Zsofia Teleki, Craig A. Stockmeier, y Jose Javier Miguel-Hidalgo. 2007. "GABAergic Neurons Immunoreactive for Calcium Binding Proteins are Reduced in the Prefrontal Cortex in Major Depression". *Neuropsychopharmacology* 32(2):471–82.
- Ramon y Cajal, S. 1911. *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*.
- Rana, Brinderjeet, Stephen O. McMorn, Helen L. Reeve, Christopher N. Wyatt, Peter F. T. Vaughan, y Chris Peers. 1993. "Inhibition of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by imipramine and desipramine". *European Journal of Pharmacology* 250(2):247–51.
- Revesz, David, Mikael Tjernstrom, Elinor Ben-Menachem, y Thorleif Thorlin. 2008. "Effects of vagus nerve stimulation on rat hippocampal progenitor proliferation". *Experimental Neurology* 214(2):259–65.
- Rezvani, Amir H. y Edward D. Levin. 2001. "Cognitive effects of nicotine". *Biological Psychiatry* 49(3):258–67.
- Riga, M., P. Celada, C. Sánchez, y F. Artigas. 2014. "Cortical and hippocampal microcircuits involved in the mechanism of action of the new antidepressant drug vortioxetine". *Neuropsychopharmacology* 39.

- Risch, Samuel C., Robert M. Cohen, David S. Janowsky, Ned H. Kalin, N. Sitaram, J. Christian Gillin, y Dennis L. Murphy. 1981. "Physostigmine induction of depressive symptomatology in normal human subjects". *Psychiatry Research* 4(1):89–94.
- Risch, SC, RM Cohen, DS Janowsky, NH Kalin, y DL Murphy. 1980. "Mood and Behavioral Effects of Physostigmine on Humans Are Accompanied by Elevations in Plasma B-Endorphin and Cortisol". *Science* 209(4464):1545–46.
- Sanacora, Gerard, Graeme F. Mason, Douglas L. Rothman, y John H. Krystal. 2002. "Increased Occipital Cortex GABA Concentrations in Depressed Patients After Therapy With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors". *American Journal of Psychiatry* 159(4):663–65.
- Sanacora, Gerard, Giulia Treccani, y Maurizio Popoli. 2012. "Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders". *Neuropharmacology* 62(1):63–77.
- Sanacora, Gerard, Carlos Zarate, John Krystal, y Husseini Manji. 2008. "Targeting the Glutamatergic System to Develop Novel, Improved Therapeutics for Mood Disorders". *Nat Rev Drug Discov* 7(5):426–37.
- Sánchez, C., P. Gruca, y M. Papp. 2003. "R-citalopram counteracts the antidepressant-like effect of escitalopram in a rat chronic mild stress model." *Behavioural pharmacology* 14(5–6):465–70.
- Santarelli, Luca, Michael Saxe, Cornelius Gross, Alexandre Surget, Fortunato Battaglia, Stephanie Dulawa, Noelia Weisstaub, James Lee, Ronald Duman, Ottavio Arancio, Catherine Belzung, y René Hen. 2003. "Requirement of Hippocampal Neurogenesis for the Behavioral Effects of Antidepressants". *Science* 301(5634):805 LP – 809.
- Sargent, Peter A., Eugenii A. Rabiner, Zubin Bhagwagar, Luke Clark, Philip Cowen, Guy M. Goodwin, y Paul M. Grasby. 2010. "5-HT1A receptor binding in euthymic bipolar patients using positron emission tomography with [carbonyl-11C]WAY-100635". *Journal of Affective Disorders* 123(1–3):77–80.
- Sarter, Martin y Vinay Parikh. 2005. "Choline transporters, cholinergic transmission and cognition". *Nature Reviews Neuroscience* 6(1):48–56.

- Schaaf, Christian P. 2014. "Nicotinic acetylcholine receptors in human genetic disease". *Genetics in Medicine* 16(9):649–56.
- Schloesser, R., M. Lehmann, K. Martinowich, H. Manji, y M. Herkenham. 2010. "Environmental enrichment requires adult neurogenesis to facilitate the recovery from psychosocial stress". *Molecular Psychiatry* 15(12):1152–63.
- Scoville, W. B. y B. Milner. 1957. "Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957." *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 20(11):11–21.
- Séguéla, Philippe, Jacques Wadiche, Kelly Dineley-Miller, John A. Dani, y James W. Patrick. 1993. "Molecular cloning, functional properties, and distribution of rat brain $\alpha 7$: A nicotinic cation channel highly permeable to calcium". *Journal of Neuroscience* 13(2):596–604.
- Sher, E., Y. Chen, T. Sharples, L. Broad, G. Benedetti, R. Zwart, G. McPhie, K. Pearson, T. Baldwinson, y G. De Filippi. 2005. "Physiological Roles of Neuronal Nicotinic Receptors Subtypes: New Insights on the Nicotinic Modulation of Neurotransmitter Release, Synaptic Transmission and Plasticity". *Current Topics in Medicinal Chemistry* 4(3):283–97.
- Shytle, R. D., A. A. Silver, R. J. Lukas, M. B. Newman, D. V. Sheehan, y P. R. Sanberg. 2002. "Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants". *Molecular Psychiatry* 7(6):525–35.
- Shytle, R. Douglas, Takashi Mori, Kirk Townsend, Martina Vendrame, Nan Sun, Jin Zeng, Jared Ehrhart, Archie A. Silver, Paul R. Sanberg, y Jun Tan. 2004. "Cholinergic modulation of microglial activation by $\alpha 7$ nicotinic receptors". *Journal of Neurochemistry* 89(2):337–43.
- Sine, Steven y Andrew Engel. 2006. "Recent advances in Cys-loop receptor structure and function". *Nature* 440(7083):448–55.
- Sine, Steven M. 2012. "End-Plate Acetylcholine Receptor: Structure, Mechanism, Pharmacology, and Disease". *Physiological Reviews* 92(3):1189–1234.
- Skolnick, Phil. 1999. "Antidepressants for the new millennium". *European Journal of Pharmacology* 375(1–3):31–40.
- Smith, David, Carrie Dempster, Julie Glanville, Nick Freemantle, y Ian Anderson. 2002. "Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin

- reuptake inhibitors and other antidepressants: A meta-analysis". *British Journal of Psychiatry* 180(5):396–404.
- Stahl, Stephen M., James F. Pradko, Barbara R. Haight, Jack G. Modell, Carol B. Rockett, y Susan Learned-Coughlin. 2004. "A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor". *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 06(04):159–66.
- Steingard, Ronald J., Deborah A. Yurgelun-Todd, John Hennen, Jo Ellyn C. Moore, Constance M. Moore, Khashayar Vakili, Ashley D. Young, Alain Katic, William R. Beardslee, y Perry F. Renshaw. 2000. "Increased orbitofrontal cortex levels of choline in depressed adolescents as detected by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy". *Biological Psychiatry* 48(11):1053–61.
- Stewart, Mark y Steven E. Fox. 1990. "Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm?" *Trends in Neurosciences* 13(5):163–69.
- Stockmeier, Craig A., Laura A. Shapiro, Ginny E. Dilley, Tamara N. Kolli, Lee Friedman, y Grazyna Rajkowska. 1998. "Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression - Postmortem evidence for decreased serotonin activity". *Journal of Neuroscience* 18(18):7394–7401.
- Surget, A., A. Tanti, E. Leonardo, A. Laugeray, Q. Rainer, C. Touma, R. Palme, G. Griebel, Y. Ibarguen-Vargas, R. Hen, y C. Belzung. 2011. "Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation". *Molecular Psychiatry* 16(12):1177–88.
- Tamminga, C. y H. Holcomb. 2005. "Phenotype of schizophrenia: A review and formulation". *Molecular Psychiatry* 10(1):27–39.
- Thaler, Kylie, Marlene Delivuk, Andrea Chapman, Bradley N. Gaynes, Angela Kaminski, y Gerald Gartlehner. 2011. "Second-generation antidepressants for seasonal affective disorder". *Cochrane Database of Systematic Reviews* (12).
- Thériault, Olivier, Hugo Poulin, Jean-Martin Beaulieu, y Mohamed Chahine. 2015. "Differential modulation of Nav1.7 and Nav1.8 channels by antidepressant drugs". *European Journal of Pharmacology* 764:395–403.
- Thompson, Scott M., Angy J. Kallarackal, Mark D. Kvarita, Adam M. Van Dyke, Tara

- A. LeGates, y Xiang Cai. 2015. "An excitatory synapse hypothesis of depression". *Trends in Neurosciences* 38(5):279–94.
- Tizabi, Y., David H. Overstreet, Amir H. Rezvani, Vely A. Louis, Elijah Clark Jr, David S. Janowsky, y Mitchel A. Kling. 1999. "Antidepressant effects of nicotine in an animal model of depression". *Psychopharmacology* 142(2):193–99.
- Townsend, Matthew, Andrew Whyment, Jean-Sebastien Walczak, Ross Jeggo, Marco van den Top, Dorothy G. Flood, Liza Leventhal, Holger Patzke, y Gerhard Koenig. 2016. " $\alpha 7$ -nAChR agonist enhances neural plasticity in the hippocampus via a GABAergic circuit ". *Journal of Neurophysiology* 116(6):2663–75.
- Trullas, Ramon y Phil Skolnick. 1990. "Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions". *European Journal of Pharmacology* 185(1):1–10.
- Varia, I. y F. Rauscher. 2002. "Treatment of generalized anxiety disorder with citalopram." *International clinical psychopharmacology* 17(3):103–7.
- Vázquez-Gómez, Elizabeth, Hugo R. Arias, Dominik Feuerbach, Marcela Miranda-Morales, Stefan Mihailescu, Katarzyna M. Targowska-Duda, Krzysztof Jozwiak, y Jesús García-Colunga. 2014. "Bupropion-induced inhibition of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors expressed in heterologous cells and neurons from dorsal raphe nucleus and hippocampus". *European Journal of Pharmacology* 740:103–11.
- Vázquez-Palacios, Gonzalo, Herlinda Bonilla-Jaime, y Javier Velázquez-Moctezuma. 2005. "Antidepressant effects of nicotine and fluoxetine in an animal model of depression induced by neonatal treatment with clomipramine". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29(1):39–46.
- Veena, J., B. Srikumar, T. Raju, y B. Shankaranarayana Rao. 2009. "Exposure to enriched environment restores the survival and differentiation of new born cells in the hippocampus and ameliorates depressive symptoms in chronically stressed rats". *Neuroscience Letters* 455(3):178–82.
- Vizi, E. S. y B. Lendvai. 1999. "Modulatory role of presynaptic nicotinic receptors in

- synaptic and non-synaptic chemical communication in the central nervous system". *Brain Research Reviews* 30(3):219–35.
- Walsh, Nicholas D., Steven C. R. Williams, Michael J. Brammer, Edward T. Bullmore, Jieun Kim, John Suckling, Martina T. Mitterschiffthaler, Anthony J. Cleare, Emilio Merlo Pich, Mitul A. Mehta, y Cynthia H. Y. Fu. 2007. "A Longitudinal Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Verbal Working Memory in Depression After Antidepressant Therapy". *Biological Psychiatry* 62(11):1236–43.
- Wang, Gang, Xiumin You, Xueyi Wang, Xiufeng Xu, Ludong Bai, Jian Xie, Zhijian Yao, Qizhong Yi, Jun Ma, Jinan Wang, Jianmin Zhuo, y Cuili Hu. 2018. "Safety and effectiveness of escitalopram in an 8-week open study in Chinese patients with depression and anxiety". *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 14:2087–97.
- Waring, Jeffrey F., Stephen Abel, Jinhe Li, R. Scott Bitner, Arthur L. Nikkel, Eric A. Blomme, David J. Anderson, y Murali Gopalakrishnan. 2008. "Analysis of gene expression profiles in rat hippocampus following treatment with nicotine and an $\alpha 7$ nAChR selective agonist". *Neuroscience Research* 60(3):266–74.
- Waugh, John y Karen L. Goa. 2003. "Escitalopram: A review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders". *CNS Drugs* 17(5):343–62.
- Widmer, H., L. Ferrigan, C. Davies, y S. Cobb. 2006. "Evoked Slow Muscarinic Acetylcholinergic Synaptic Potentials in Rat Hippocampal Interneurons". *Hippocampus* 16:617–28.
- Willner, Paul, Jørgen Scheel-Krüger, y Catherine Belzung. 2013. "The neurobiology of depression and antidepressant action". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37(10):2331–71.
- Witkin, J., C. Overshiner, X. Li, J. Catlow, G. Wishart, D. Schober, B. Heinz, A. Nikolayev, V. Tolstikov, W. Anderson, R. Higgs, M. Kuo, y C. Felder. 2014. "M1 and M2 muscarinic receptor subtypes regulate antidepressant-like effects of the rapidly acting antidepressant scopolamine". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 351(2):448–56.

- Wonnacott, Susan. 1997. "Presynaptic nicotinic ACh receptors". *Trends in Neurosciences* 20(2):92–98.
- Xiao-Li, Li, Yuan Yong- Gui, Xu Hua, Wu Di, Gong Wei -Gang, Geng Lei -Yu, Wu Fang -Fang, Hao Tang, Lin Xu, y Zhang Zhi -Jun. 2015. "Changed synaptic plasticity in neural circuits of depressive-like and escitalopram-treated rats". *International Journal of Neuropsychopharmacology* 18(10):1–12.
- Yakel, Jerrel L. 2012. "Nicotinic ACh receptors in the hippocampus: Role in excitability and plasticity". *Nicotine and Tobacco Research* 14(11):1249–57.
- Yamakura, T., L. E. Chavez-Noriega, y R. A. Harris. 2000. "Subunit-dependent inhibition of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors and other ligand-gated ion channels by dissociative anesthetics ketamine and dizocilpine." *Anesthesiology* 92(4):1144–53.
- Yang, Taoyi, Ting Xiao, Qi Sun, y Kewei Wang. 2017. "The current agonists and positive allosteric modulators of $\alpha 7$ nAChR for CNS indications in clinical trials". *Acta Pharmaceutica Sinica B* 7(6):611–22.
- Zanos, Panos, Ruin Moaddel, Patrick J. Morris, Polymnia Georgiou, Jonathan Fischell, Greg I. Elmer, Manickavasagom Alkondon, Peixiong Yuan, Heather J. Pribut, Nagendra S. Singh, Katina S. S. Dossou, Yuhong Fang, Xi-Ping Huang, Cheryl L. Mayo, Irving W. Wainer, Edson X. Albuquerque, Scott M. Thompson, Craig J. Thomas, Carlos A. Zarate, y Todd D. Gould. 2016. "NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites." *Nature* 533(7604):481–86.
- Zarei, M., K. Radcliffe, D. Chen, J. Patrick, y J. Dani. 1999. "Distributions of nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ and $\beta 2$ subunits on cultured hippocampal neurons". *Neuroscience* 88(3):755–64.
- Zeisel, Steven H. 2006. "Choline: Critical Role During Fetal Development and Dietary Requirements in Adults". *Annu Rev Nutr* (26):229–50.
- Zoli, Michele, Francesco Pistillo, y Cecilia Gotti. 2015. "Diversity of native nicotinic receptor subtypes in mammalian brain". *Neuropharmacology* 96(PB):302–11.

