



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR

DIFERENCIAS SEXUALES EN EL PAPEL
DE LOS RECEPTORES 5-HT_{2A} DEL
NÚCLEO ACCUMBENS EN LA
PREFERENCIA SOCIAL DE LA RATA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN NEUROCIENCIAS

P R E S E N T A :

MAGDA KARINA MARTÍNEZ MATA

T U T O R :

DR. MIGUEL PÉREZ DE LA MORA



NEUROCIENCIAS
UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.
NOVIEMBRE, 2023



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.

“I wonder – if nobody is listening to my voice, am I
making any sound at all?”

—Alice Oseman, *Radio Silence*

A donde sea que estes, solo quiero decirte que finalmente termine la tesis. Espero que me estes
viendo sin importar el tiempo que haya pasado.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Miguel Pérez de la Mora, por admitirme en su laboratorio con los brazos abiertos y confiar en mí para realizar este proyecto de investigación. Gracias por el conocimiento y acompañamiento que me brindó en el inicio de mi camino dentro de las neurociencias.

A la Q.F.B. Minerva Crespo Ramírez, por su paciencia, comprensión y enseñanza técnica empleada durante este proyecto de investigación a pesar de las adversidades.

A la M.V.Z. Claudia Verónica Rivera Cerecedo, por su enseñanza en la detección del ciclo estral de las ratas hembra, así como su entusiasmo y apoyo en la incursión de la utilización de hembras para la investigación neurocientífica.

Al Dr. Kjell Fuxe, por compartirme de su experiencia como neurocientífico, por su orientación en la discusión de mis resultados y sobre qué nuevas perspectivas considerar en este proyecto de investigación.

Al Dr. Oscar René Hernández Pérez, por sus aportaciones y orientación en la discusión de mis resultados.

A todos mis compañeros de laboratorio, por sus comentarios y aportaciones que me ayudaron a mejorar la calidad de mi proyecto de investigación.

A José Carlos Antonio Colohua, por su apoyo en el formato y edición del presente trabajo.

A mis amistades, por su apoyo cuando me sentía perdida y ayudarme a ver el panorama desde otra perspectiva.

A mi familia, por escucharme y siempre brindarme su apoyo, aunque no entendieran de lo que les

hablaba.

Al jurado de mi examen conformado por la Dra. Sylvia Leticia Verdugo Díaz, el Dr. Gabriel Roldán Roldán, la Dra. Gina Lorena Quirarte y el Dr. José Alonso Fernández Guasti, por su tiempo dedicado en brindarme una fructífera retroalimentación que me ayudo a mejorar mi trabajo.

A la DGAPA (Proyecto: IN206820), por haber financiado la realización de este proyecto.

Al CONAHCYT (CVU: 1166557), por haberme brindado su apoyo económico durante la realización de este proyecto de investigación mediante el programa de Ayudante de Investigador Nacional Nivel 3.

A la DGOAE, por haberme otorgado el apoyo económico durante la realización de este proyecto de investigación mediante el programa de BECAS DE TITULACIÓN PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN PARA LA UNAM 2022-2023.

A cada una de mis ratitas de laboratorio, por ser las integrantes más importantes del laboratorio porque sin ustedes, este proyecto jamás se habría realizado.

ÍNDICE

ÍNDICE TABLAS.....	6
ÍNDICE FIGURAS.....	6
ABREVIATURAS.....	7
RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
1. Comportamiento social.....	10
1.1 Trastornos relacionados con la sociabilidad.....	11
1.1.1 Epidemiología de los trastornos de la sociabilidad.....	11
1.2 Evaluación del comportamiento social en animales.....	13
1.2.1 Prueba de preferencia social.....	16
2. Circuitaría del comportamiento social.....	17
2.1 Núcleo accumbens.....	18
2.1.1 Papel del núcleo accumbens en el comportamiento social.....	20
3. Neurotransmisores involucrados en el comportamiento social.....	22
3.1 Sistema serotoninérgico.....	23
3.1.1 Anormalidades en el sistema serotoninérgico de los trastornos relacionados con la sociabilidad.....	26
3.1.2 Receptores serotoninérgicos y su papel en el comportamiento social.....	28
3.1.3 El papel de los receptores 5-HT _{2A} en el comportamiento social.....	32
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
OBJETIVO.....	39
Objetivos específicos.....	39
HIPÓTESIS.....	39
METODOLOGÍA.....	40
1. Animales.....	40
2. Fármaco.....	40
3. Cirugía estereotáxica.....	41
4. Manipulación y habituación.....	42
5. Administración de sustancias.....	42
6. Prueba de preferencia social.....	43
7. Prueba de campo abierto.....	45
8. Determinación de las fases del ciclo estral.....	46
9. Extracción de cerebros y localización de las cánulas de inyección.....	48

10. Análisis estadístico	49
RESULTADOS	50
1. Localización de las puntas de las cánulas implantadas	50
2. Ciclo estral	52
3. Preferencia social	53
4. Campo abierto	55
4.1 Locomoción.....	55
4.2 Ansiedad	56
DISCUSIÓN.....	58
1. Limitaciones y fortalezas	62
PERSPECTIVAS	64
CONCLUSIONES	65
REFERENCIAS.....	66
ANEXOS	84

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1.....	15
Tabla 2.....	29
Tabla 3.....	34
Tabla 4.....	40
Tabla 5.....	52

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1.....	12
Figura 2.....	16
Figura 3.....	19
Figura 4.....	24
Figura 5.....	25
Figura 6.....	42
Figura 7.....	43
Figura 8.....	44
Figura 9.....	46
Figura 10.....	48
Figura 11.....	50
Figura 12.....	51
Figura 13.....	52
Figura 14.....	54
Figura 15.....	55
Figura 16.....	57

ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina, 5-hidroxitriptamina
ACC	Corteza anterior del cíngulo
BLA	Amígdala basolateral
CS	Comportamiento social
DA	Dopamina
DAG	Diacilglicerol
DE	Desviación estándar
DOI	2,5-Dimetoxi-4-yodoanfetamina
DRN	Núcleo dorsal de rafé
GPCR	Receptores acoplados a proteínas G
IC	Corteza insular
IP3	Inositol 1,4,5-trifosfato
LSD	Dietilamida de ácido lisérgico
MAO	Monoamina oxidasa
MDMA	3,4-metilendioximetanfetamina

MRN	Núcleo mediano de rafé
MSN	Neuronas espinosas medianas
NAc	Núcleo accumbens
OMS	Organización Mundial de la Salud
OT	Oxitocina
PFC	Corteza prefrontal
PLC	Fosfolipasa C
PS	Preferencia social
RS	Recompensa social
SERT	Transportador de serotonina
SNC	Sistema nervioso central
SSRI	Inhibidores selectivos de la recaptura de 5-HT
TEA	Trastorno del espectro autista
TPH	Triptófano hidroxilasa
vHip	Hipocampo ventral
VTA	Área tegmental ventral

RESUMEN

Dada la alta prevalencia de trastornos de comportamiento social (CS) en la población abierta y la carencia de alternativas terapéuticas efectivas para tratarlos, el conocimiento de aquellos factores que los subyacen podría traer consigo nuevas estrategias farmacológicas para su manejo. Se ha sugerido que tanto el núcleo accumbens como la serotonina (5-HT) y particularmente los receptores 5-HT_{2A} participan en la modulación del CS, pero la relación entre ellos no se ha estudiado a profundidad. El objetivo de esta investigación fue evaluar la participación de los receptores 5-HT_{2A}, en el núcleo accumbens, en el CS de la rata en ambos sexos. Para ello, tanto ratas Wistar hembras como machos fueron infundidas bilateralmente en el núcleo accumbens con MDL-100907, un antagonista selectivo para los receptores 5-HT_{2A}, y se midió el grado de sociabilidad mediante la prueba de preferencia social, tomando en cuenta la fase del ciclo estral en la que se encontraban las hembras al momento de ser evaluadas. Los resultados mostraron que la administración de MDL-100907 indujo una curva dosis-respuesta en forma de “U” invertida en la preferencia social de las hembras, pero no en la de los machos, donde tanto la dosis baja como la dosis alta de MDL-100907 disminuyeron el índice de preferencia social. Dado que el proestro fue la fase predominante del ciclo estral en la que se encontraban las hembras durante la evaluación, nuestros hallazgos sugieren que la transmisión serotoninérgica mediada por receptores 5-HT_{2A} dentro del NAc, ejerce un papel importante sobre el CS en hembras y que los estrógenos podrían tener una participación importante.

Palabras clave: 5-HT_{2A}, núcleo accumbens, preferencia social, dimorfismo sexual.

INTRODUCCIÓN

1. Comportamiento social

Los animales, incluidos los seres humanos, tienden a formar grupos sociales que favorecen la organización, supervivencia y perpetuación de la especie. Para ello establecen normas, jerarquías y limitaciones que dan origen al comportamiento social (CS) (Ko, 2017; Wöhr & Krach, 2017). El CS se refiere a cualquier conducta que influye o es influida por organismos de la misma o diferente especie, que tienden a unir socialmente a los organismos o que por el contrario, propician conductas agresivas (Asgari et al., 2021; Oliveira & Bshary, 2021; Whishaw & Kolb, 2020). Se ha demostrado que este comportamiento es innato y que la habilidad de cada individuo para adaptarlo cumple un papel esencial para el éxito reproductivo y de supervivencia de la especie (Wei et al., 2021). Sin embargo, para alcanzar este éxito, es necesario que el reconocimiento de estas interacciones sociales se dé (o se presente) en el momento, lugar, contexto e intensidad apropiada, ya que de no ser así, se pueden tener efectos perjudiciales tanto a nivel individual como grupal (P. Chen & Hong, 2018; Ko, 2017).

Se ha observado que el CS es intrínsecamente recompensante (Wei et al., 2021), es decir, que existe una experiencia afectiva positiva asociada con la interacción intraespecífica de un determinado miembro en su grupo social, lo que se conoce como recompensa social (RS) (Wöhr & Krach, 2017). La formación adecuada de relaciones sociales es esencial para el desarrollo del individuo ya que de lo contrario (v.g. aislamiento social) se puede deteriorar su calidad de vida (Cacioppo & Hawkey, 2009; Hawkey & Capitano, 2015), algo que pudimos atestiguar tras el distanciamiento social provocado por la pandemia de COVID-19. A pesar de la importancia y el valor recompensante que tiene el CS, existen ocasiones donde se ve alterado y los estímulos con

una valencia positiva se interpretan negativamente, e incluso terminan causando estrés (Chun et al., 2022), como ocurre en el caso de algunos trastornos mentales (Gunaydin et al., 2014).

1.1 Trastornos relacionados con la sociabilidad

Al vivir en sociedad es inevitable tener interacciones sociales en la vida diaria de cada ser humano, por lo que la sociabilidad es fundamental. Sin embargo, en diversos trastornos psiquiátricos se presentan déficits en el CS (Gunaydin et al., 2014). Así, las personas que tienen alguno de estos trastornos presentan complicaciones en diferentes aspectos de su vida y en su salud que los termina orillando al aislamiento. Esto provoca efectos devastadores en las personas que los padecen y termina empeorando la severidad de su trastorno (Hawkey & Capitano, 2015). Este es el caso de la ansiedad social, la ansiedad generalizada, la depresión, las discapacidades intelectuales, el trastorno del espectro autista (TEA), la esquizofrenia, los trastornos relacionados con el estrés, el trastorno por uso de sustancias, entre otros, donde se muestra una dificultad en la adaptabilidad social (American Psychiatric Association, 2014; Walsh et al., 2022). Debido a que el CS se encuentra alterado en numerosos trastornos psiquiátricos, es fundamental entender su neurobiología para contribuir a su tratamiento y mejorar la calidad de vida de quien los padece.

1.1.1 Epidemiología de los trastornos de la sociabilidad

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2019 se estimó que una de cada ocho personas vive con algún trastorno mental, afectando a 970 millones de personas alrededor del mundo (Institute of Health Metrics and Evaluation, 2019). En México, de acuerdo con la Oficina de Información Científica y Tecnológica para el Congreso de la Unión, un 18% de la población urbana en edad productiva sufre algún trastorno del estado de ánimo (INCYTU, 2018).

En 2019, la OMS reportó que los trastornos más comunes en la población mundial eran trastornos de ansiedad y depresión, estando presentes en 301 y 280 millones de personas respectivamente (Institute of Health Metrics and Evaluation, 2019). En 2022 también reportó una prevalencia de 65/10000 personas con algún TEA, teniendo este trastorno cierto predominio en México (Zeidan et al., 2022).

A

Figura 3.19. Estimaciones nacionales de prevalencia de ansiedad o síntomas de ansiedad, pre-COVID-19, 2020 y 2021

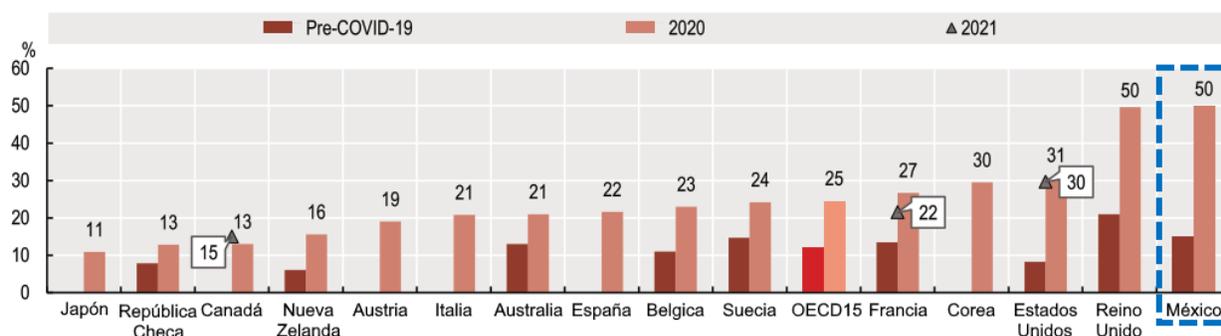
**B**

Figura 3.20. Estimaciones nacionales de prevalencia de depresión o síntomas de depresión, pre-COVID-19, 2020 y 2021

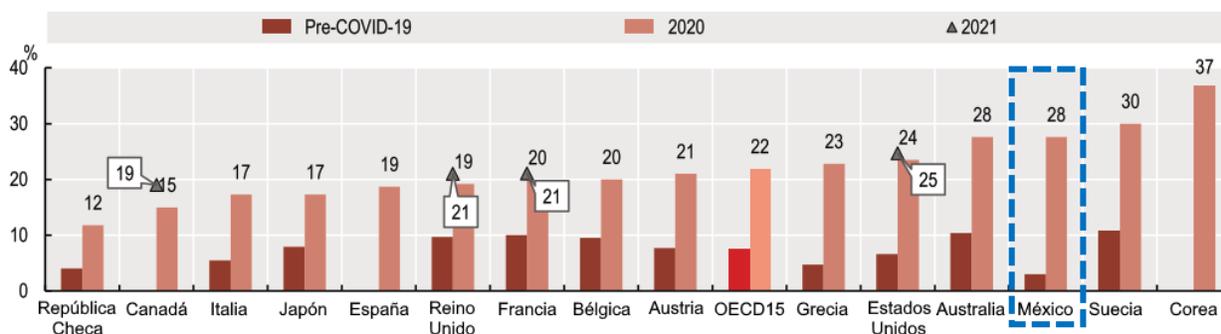


Figura 1. Aproximaciones de la prevalencia de los trastornos psiquiátricos más comunes antes y durante la pandemia de COVID-19. **A.** Prevalencia de ansiedad o síntomas de ansiedad. México es el país con mayor aumento de casos junto con el Reino Unido, siendo este del 50%. **B.** Prevalencia de depresión o síntomas de depresión. México ocupa el tercer lugar junto con Australia, teniendo un aumento del 28% de casos. Modificadas y traducidas de OECD, 2021.

A pesar de que desde hace varios años se ha observado un aumento persistente de los casos de trastornos psiquiátricos, este fenómeno se acentuó con la llegada de la pandemia de COVID-19, incrementando principalmente los trastornos de ansiedad y de depresión (World Health Organization, 2022). La OMS reportó que en promedio hubo, durante este periodo, un aumento

del 27.6% en los casos de depresión mayor y del 25.6% en los casos de trastorno de ansiedad, siendo México uno de los países más afectados ([Figura 1](#)) (Santomauro et al., 2021). De acuerdo con el reporte de salud de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, durante el 2020, periodo del primer año de pandemia de COVID-19, México fue el país con mayor aumento de la ansiedad de los 15 países que fueron medidos, llegando a afectar hasta 50% de su población (OECD, 2021). México también mostró un aumento de la depresión y sus síntomas durante este año, afectando al 28% de la población (OECD, 2021).

Las cifras mostradas anteriormente indican que los trastornos relacionados con la sociabilidad son un grave problema tanto de salud mundial como nacional. Debido al impacto que ha mostrado tener el CS sobre la calidad de vida de los seres humanos, se han comenzado a utilizar diferentes modelos y aproximaciones para investigar este comportamiento con un enfoque terapéutico.

1.2 Evaluación del comportamiento social en animales

El CS en los animales puede llegar a ser muy complejo e incluso a confundirse con otros tipos de comportamientos no sociales, por lo que Chen y Hong (2018) propusieron cuatro características principales para poder identificarlo:

1. Complejidad en las posibles vías de comunicación conductual.
2. Presencia de señales sensoriales específicas o exclusivas presentes en los comportamientos sociales.
3. Información dinámica de un conoespecífico que simultáneamente está tomando sus propias decisiones.
4. Modulación por cambios de estados internos resultantes de experiencias sociales pasadas.

Debido a la complejidad que representa la cognición social, los investigadores han tratado de dividirla en comportamientos más simples que representan diferentes componentes del CS, siendo más fáciles de estudiar y calificar, principalmente para estudios farmacológicos o de circuitería neuronal (Ko, 2017; Wei et al., 2021; Y. E. Wu & Hong, 2022). A pesar de los diversos modelos animales que se han empleado de acuerdo con el enfoque de la investigación, los roedores han sido el modelo más utilizado por sus ventajas inherentes. Son animales sociales con un rico repertorio de conductas sociales, tienen una amplia gama de posibilidades de intervención y/o manipulación metodológica, además de la facilidad de su manipulación por parte de los investigadores (File & Seth, 2003; Wöhr & Krach, 2017).

De esta manera, se han desarrollado diversas pruebas con la finalidad de estudiar y analizar la forma en cómo se desarrolla el CS de los roedores en situaciones específicas. Este ha sido el caso del desarrollo de la sociabilidad durante la infancia, las características y alteraciones del cuidado parental, la empatía, las conductas prosociales y de la RS en conjunto con su relación con ciertas drogas, la interacción social con congéneres, así como la preferencia para estar cerca de ellos, la conducta sexual, la derrota social, el estrés social y la agresión (para referencias ver la [Tabla 1](#)). La gran cantidad de pruebas para investigar el CS en roedores tienen diversas variaciones, aunque al final tienen un fin en específico: evaluar el acercamiento a sus conespecíficos.

Los estudios enfocados en el CS se han orientado principalmente al uso de modelos transgénicos para algunos trastornos psiquiátricos (v.g. TEA), en etapas específicas del desarrollo (v.g. conducta parental) o en los efectos prosociales producidos por algunas drogas, dejando un poco de lado el estudio de un estado basal que permita estudiar la circuitería que hay detrás de dicho comportamiento, principalmente enfocándose en la sociabilidad. En general los modelos usados para evaluar la sociabilidad se pueden dividir en dos principales tipos de paradigmas (Wöhr

& Krach, 2017). El primero de ellos mide la sociabilidad mediante la exposición del animal experimental a un conespecífico que sirve de estímulo y que se mueve libremente o está enjaulado. Las mediciones que se hacen implican el tiempo y tipo de contacto, así como la proximidad de los individuos. De acuerdo con las pruebas enumeradas en la [Tabla 1](#), las conductas pertenecientes al primer grupo evalúan la interacción positiva o juego con congéneres de la misma edad y sexo, así como la interacción con un congénere más joven. El segundo tipo mide la sociabilidad de un animal experimental al comparar su interacción o proximidad con un estímulo social (i.e. congénere enjaulado) vs. un estímulo no social (i.e. jaula vacía). Un ejemplo de este segundo grupo es el paradigma de preferencia social.

Tabla 1. Resumen de pruebas que evalúan el CS en roedores clasificadas de acuerdo con el tipo de comportamiento dirigido a investigar. Diversas pruebas de estas también pueden ser aplicadas a otros modelos animales, incluso seres humanos, con sus respectivas modificaciones.

Comportamiento	Especificaciones	Referencias
Recompensa social	Prueba de preferencia por un lugar condicionado socialmente.	31, 37, 46, 80
Empatía y comportamiento prosocial	Liberación de un conespecífico inmovilizado.	9, 114
	Efectos prosociales de las drogas.	18, 48, 107
Interacción social (conductas de interacción libre)	Interacción positiva o juego con congéneres de la misma edad y sexo.	37, 40, 43
	Interacción con un congénere más joven.	18, 37, 105, 107
	Medición de conductas ansiogénicas.	35
	Agresión o conductas no recíprocas.	5, 40, 109
Cuidado parental	Conductas relacionadas al cuidado materno y del nido.	17, 40, 109
Preferencia social	Prueba de 3 cámaras.	18, 37, 45, 48, 105, 107
	Paradigma de preferencia social.	10, 43, 52, 67, 68
Derrota social	Agresión, sumisión y conducta defensiva.	10, 66
Estrés social	Amortiguamiento social y contagio de estrés.	20
	Estrés por inestabilidad social.	5
Otras conductas	Transferencia social del dolor o analgesia, comportamiento sexual y de apareamiento, vocalizaciones, etc.	16, 35, 59, 99, 104, 106, 108, 109, 110

1.2.1 Prueba de preferencia social

La prueba de preferencia social (PS), originalmente diseñada para ratones (Berton et al., 2006), fue posteriormente adaptada para ratas (Lukas et al., 2011). Dicha prueba fue diseñada con la finalidad de evaluar la sociabilidad de los roedores basándose en su preferencia por estar cerca de otro congénere en vez de permanecer solos o explorar estímulos no sociales. Esta prueba se lleva a cabo en su caja hogar o en un entorno novedoso ([Figura 2](#)) y consta de dos fases. En la primera de ellas, el roedor es expuesto a una jaula de alambre vacía o a un cilindro perforado (estímulo no social) pero igualmente vacío durante 2.5 a 4 minutos. Durante la segunda fase, la jaula o el cilindro se intercambia por uno idéntico pero que contiene a un congénere (estímulo social) por el mismo periodo de tiempo. Cuando la prueba se realiza en un entorno novedoso, el roedor experimental generalmente se devuelve a su jaula de origen durante el intervalo entre exposiciones.

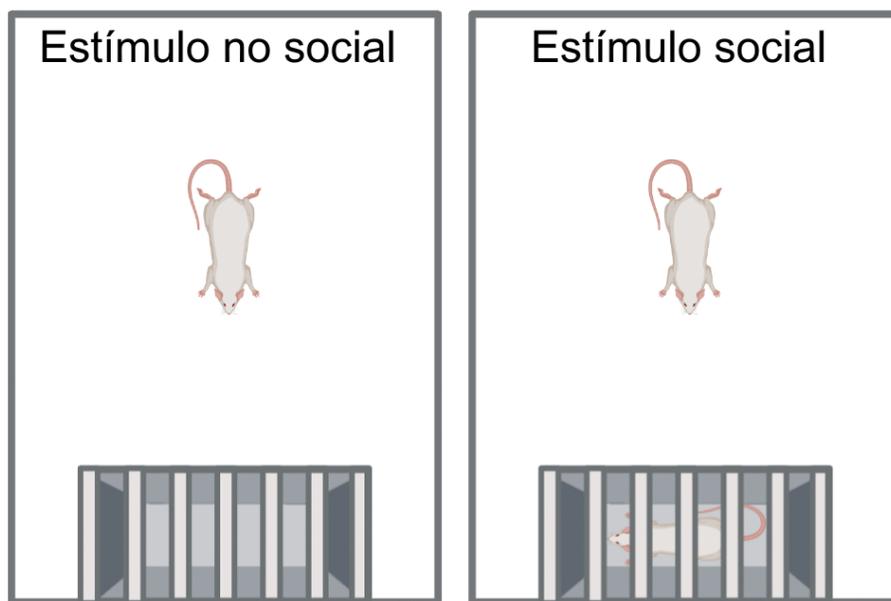


Figura 2. Imagen representativa de la prueba de PS en un entorno novedoso adaptada para ratas de Lukas et al., 2011. Se pueden apreciar perfectamente las dimensiones del aparato usado y las diferencias entre cada estímulo. Imagen elaborada con BioRender.

Esta prueba califica y analiza el tiempo de investigación del roedor experimental en cada una de las fases, encontrándose tres tipos de resultados (Toth & Neumann, 2013):

1. **PS:** Hay una mayor investigación del estímulo social en comparación del estímulo no social, comportamiento natural que se espera en la mayoría de las especies de roedores.
2. **Falta de PS:** La investigación es equitativa entre ambos estímulos.
3. **Evitación social:** Hay una disminución de la investigación del estímulo social.

2. Circuitería del comportamiento social

Los estímulos sociales al ser recompensantes sugieren que el CS tiene su base neurobiológica en el sistema de recompensa, por ello los estudios realizados se han enfocado en las áreas que conforman este circuito y principalmente en las áreas dopaminérgicas. Aunque clásicamente este circuito está conformado por la corteza orbitofrontal, la amígdala, el núcleo accumbens (NAc), el área tegmental ventral (VTA) y el hipotálamo (Haber & Knutson, 2010), actualmente también se han encontrado otros centros de placer como la habénula lateral, la corteza anterior del cíngulo (ACC), el hipocampo, la corteza insular (IC) e incluso el núcleo dorsal del rafé (DRN) (Charney et al., 2013; Li et al., 2016). La participación de estos centros recompensantes en procesos de cognición social se ha confirmado en estudios de neuroimagen en seres humanos (Wöhr & Krach, 2017) y en estudios de electrofisiología, imagenología de Ca^{2+} y con marcadores de actividad neuronal en roedores (Ben-Ami Bartal et al., 2021; Dölen et al., 2013; Gunaydin et al., 2014; Hsu et al., 2020; Hu et al., 2021).

Por la misma complejidad del CS, se han estado caracterizando las áreas que participan en un tipo de conducta específica con la finalidad de identificar el circuito que la modula. Aunque algunos circuitos ya están empezando a definirse (P. Chen & Hong, 2018; Walsh et al., 2022; Wei et al., 2021; Y. E. Wu & Hong, 2022), aún siguen siendo inconclusos. Así, faltan varios circuitos por ser identificados, o completados en su totalidad. Falta aún incluso, especificar qué

neurotransmisores y receptores participan en la modulación del CS. Existen, sin embargo, regiones en donde los circuitos involucrados en el CS han sido estudiados con más profusión, como es el caso del NAc, que ha mostrado tener una participación importante en diferentes etapas del CS (Wei et al., 2021).

2.1 Núcleo accumbens

El NAc es uno de los principales centros del placer del sistema de recompensa, así como una parte integral del sistema límbico (Krebs et al., 2018). Dicho núcleo representa la porción anteroinferior del cuerpo estriado, siendo la conexión entre la cabeza del núcleo caudado y el putamen. Las principales neuronas que conforman al NAc son las neuronas espinosas medianas (MSN) de naturaleza GABAérgica y que son considerablemente menos excitables que otro tipo neuronal (v.g. neuronas corticales de proyección piramidal) y que no poseen mecanismos intrínsecos que les permitan disparar espontáneamente (Floresco, 2015).

El núcleo NAc se divide en dos regiones que reciben importantes aferencias neuromodulatorias (Fernández Espejo, 2000). En él, la porción central llamada centro (en inglés *core*) se encuentra rodeada por una porción exterior denominada corteza (en inglés *shell*). Aunque vecinas, existen grandes diferencias entre regiones a nivel histoquímico, electrofisiológico, celular y de conectividad (Salgado & Kaplitt, 2015). Mientras que la región *shell* está asociada con funciones de carácter límbico, la región *core* ([Figura 3](#)) se encuentra asociada con funciones de carácter motor (Fernández Espejo, 2000). A pesar de que las características de cada región pueden variar entre cada especie, la diferenciación entre ambas regiones se mantiene.

No obstante las diferencias de conectividad que hay entre ambas porciones del NAc ([Figura 3](#)), su segregación no es tan clara ya que existen zonas de interconectividad entre ambas (v.g.

reciben aferencias de diferentes áreas de la corteza prefrontal (PFC) y proyectan al globo pálido) e incluso redundancia en sus proyecciones, formando bucles de comunicación recíproca (Fernández Espejo, 2000; Floresco, 2015; Salgado & Kaplitt, 2015), por lo que en algunos estudios no se toma en cuenta la distinción entre ambas áreas.

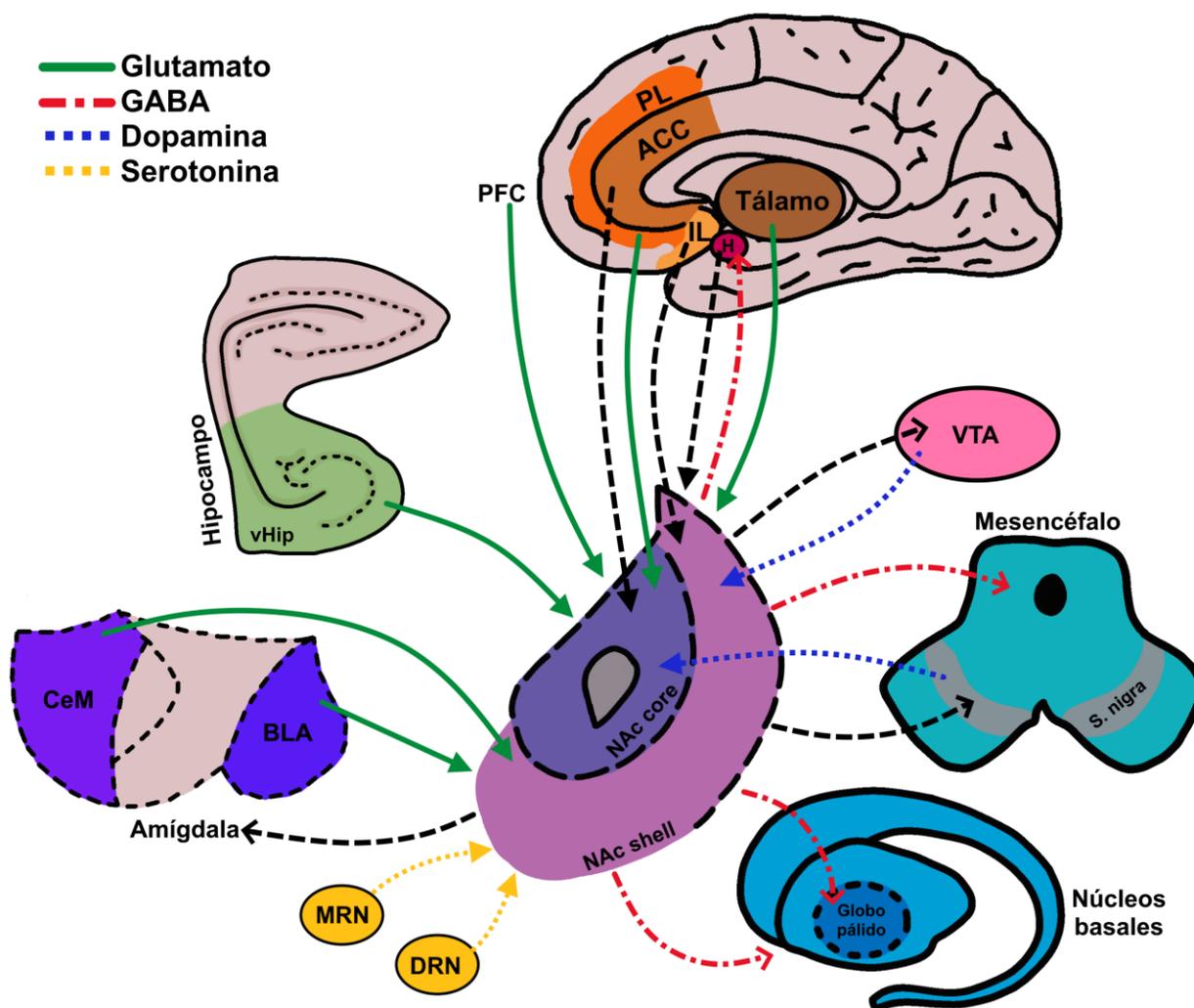


Figura 3. Aferencias y eferencias del NAc (*shell* y *core*). Debido a sus conexiones que presenta, se hipotetiza que el NAc funciona como un centro integrador de información límbico-motora. PFC. Corteza prefrontal, PL. Corteza prelámbica, ACC. Corteza anterior del cíngulo, IL. Corteza infralímbica, H. Hipotálamo, vHip. Hipocampo ventral, VTA. Área tegmental ventral, CeM. Amígdala centromedial, BLA. Amígdala basolateral, MRN. Núcleo medial de rafé, DRN. Núcleo dorsal de rafé. Imagen basada en Fernández Espejo, 2000; Floresco, 2015; Salgado y Kaplitt, 2015.

El NAc es la principal entrada de los núcleos basales y recibe proyecciones dopaminérgicas indirectas desde el VTA y la sustancia nigra (Fernández Espejo, 2000; Salgado & Kaplitt, 2015).

El DRN y el núcleo mediano de rafé (MRN) igualmente proyectan al NAc, siendo estas regiones su principal fuente serotoninérgica, que junto con las entradas dopaminérgicas, tienen un papel fundamental en su neuromodulación (Fernández Espejo, 2000). El NAc posee también numerosas aferencias glutamatérgicas, provenientes del hipocampo ventral (vHip), la amígdala basolateral (BLA), la PFC y el tálamo paraventricular (Christoffel et al., 2021; Floresco, 2015; Hsu et al., 2020). Por otra parte, las MSN conforman las principales eferencias de este núcleo y proyectan a diversas áreas tanto del mesencéfalo como de los núcleos basales (Salgado & Kaplitt, 2015).

Debido a la alta interconectividad de este núcleo con otras áreas, es de esperarse que se encuentre implicado en diversos procesos cognitivos, como son el estado emocional, la recompensa y la adicción, el aprendizaje emocional y la memoria, así como de la regulación de los aspectos emocionales, motivacionales y afectivos de la conducta (Krebs et al., 2018). En los últimos años también se ha observado que cumple un papel importante en las diferentes conductas del CS tanto en seres humanos como en roedores (Browne et al., 2019; Wöhr & Krach, 2017).

2.1.1 Papel del núcleo accumbens en el comportamiento social

La importancia del NAc como parte de la circuitería del CS surgió a partir de los descubrimientos con los topillos de pradera ya que esta región cumple un papel fundamental en la formación de vínculo en esta especie (L. J. Young et al., 2001). Debido a este descubrimiento, sumado a que se conoce que la interacción social es considerada una recompensa “natural” y la importancia del NAc en el sistema de recompensa, se dio pie a un conjunto de investigaciones para entender qué papel tenía exactamente dicho núcleo en el CS.

Una serie de estudios en roedores con diferentes aproximaciones (electrofisiología, imagenología de Ca^{2+} y marcaje celular con cFos) han mostrado que, ante la exposición de

diferentes estímulos sociales, la actividad neuronal del NAc inicia o aumenta. Este es el caso de la exposición a vocalizaciones ultrasónicas prosociales (Sadananda et al., 2008) o a algún congénere, ya sea durante un breve periodo de interacción (Gunaydin et al., 2014) o después de interactuar con un compañero de jaula estresado (Ben-Ami Bartal et al., 2021; Luckett et al., 2012; Smith et al., 2021).

Otra aproximación muy utilizada en la investigación de este circuito es la manipulación optogenética en regiones que proyectan al NAc y modifican el CS. Dichas regiones son el VTA (Gunaydin et al., 2014), la corteza prelímbica (Murugan et al., 2017), la IC (Rogers-Carter et al., 2019), el DRN (Walsh et al., 2018), la BLA (Christoffel et al., 2021; Folkes et al., 2020), el vHip (Christoffel et al., 2021) y la ACC (Smith et al., 2021). El efecto obtenido con dicha manipulación varía de acuerdo con los diferentes factores del diseño experimental, ya sea el modelo de roedor utilizado (silvestre o modelo transgénico para el TEA), tipo de manipulación optogenética (activación o inhibición), conducta evaluada y de las características del estímulo social.

Las investigaciones con un enfoque farmacológico que se han hecho en el NAc han mostrado que la inhibición de la actividad excitatoria de este núcleo (Luckett et al., 2012), o el antagonismo de algún tipo de receptor del mismo, como es el caso de los receptores oxitocinérgicos (Dölen et al., 2013; L. J. Young et al., 2001) o del receptor a serotonina 5-HT1B (Dölen et al., 2013), produce una inhibición o bloqueo de las conductas sociales evaluadas.

Además de los resultados obtenidos en las investigaciones con roedores, algunos investigadores también han resaltado la relevancia del NAc como un posible blanco terapéutico. Esto se debe a que esta estructura modula diversos comportamientos (ver [sección 2.1](#)) y está implicada en algunos trastornos psiquiátricos con alteraciones en el CS, como son la depresión, el

trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno bipolar, los trastornos de ansiedad, así como el trastorno por uso de sustancias (Salgado & Kaplitt, 2015).

Las investigaciones realizadas han arrojado resultados fructíferos acerca del papel fundamental del NAc en la circuitería del CS. No obstante, aún existen ámbitos de investigación que precisan ser cubiertos, como es el caso de la administración local de fármacos. Este enfoque metodológico nos permitiría determinar qué neurotransmisores actúan dentro de este núcleo y de qué manera lo hacen durante la evaluación de la sociabilidad.

3. Neurotransmisores involucrados en el comportamiento social

Los neurotransmisores son el lenguaje principal de comunicación del sistema nervioso, por lo que, para determinar una circuitería relacionada a algún tipo de comportamiento, es imprescindible determinar qué neurotransmisores se encuentran regulándolo. El balance apropiado de una neurotransmisión inhibitoria y excitatoria (GABA y glutamato, respectivamente) es crítico para el adecuado funcionamiento del cerebro, por lo que son los primeros neurotransmisores en considerarse. Además de los mencionados anteriormente, el principal neurotransmisor asociado con las conductas sociales es la oxitocina (OT) por su papel tanto en humanos como en roedores en la formación de vínculos, el cuidado materno, la RS, la empatía, entre otras conductas (Dölen & Malenka, 2014; Shamay-Tsoory & Abu-Akel, 2016). A pesar de que el sistema oxitocinérgico es uno de los mejores conocidos, la comunicación dentro del sistema nervioso que origina una conducta específica es regulada en su totalidad por una serie de sistemas de neurotransmisores que también necesitan ser caracterizados. Los otros dos principales neurotransmisores que se encuentran regulando la circuitería del CS son la dopamina (DA) y la serotonina (5-HT). Se ha observado que estos sistemas monoaminérgicos interactúan dentro del NAc con la OT, o entre

ellos mismos.

La comunicación entre sistemas de neurotransmisión ocurre como consecuencia de la modificación de liberación de neurotransmisores (Dölen et al., 2013; Dölen & Malenka, 2014; K. A. Young et al., 2014) o de la interacción entre sus receptores (Albizu et al., 2011; Chruścicka et al., 2019; Pérez-de la Mora et al., 2016). Dentro del contexto del CS tanto el sistema serotoninérgico como dopaminérgico juegan un papel fundamental, habiéndose encontrado alterados en algunos trastornos de la sociabilidad (de Almeida et al., 2008) e igualmente se les ha relacionado con los efectos prosociales producidos por algunas drogas (Heifets et al., 2019; Holze et al., 2021; Pitts et al., 2017).

A pesar de toda la información que se tiene, los mecanismos detallados a través de los cuales la DA y la 5-HT actúan dentro del NAc para regular el CS siguen siendo desconocidos. Debido a que la DA es el principal neurotransmisor del circuito de la recompensa, éste ha sido uno de los más estudiados en la RS que, en su momento, dejó de lado la investigación del sistema serotoninérgico, sin embargo, en los últimos años, el interés por este sistema como un importante mediador del CS se ha retomado y se han comenzado a tener resultados prometedores que permitirán en el futuro cercano entender mejor las interacciones neuronales que existen dentro del circuito del CS.

3.1 Sistema serotoninérgico

La 5-hidroxitriptamina (5-HT), conocida también como serotonina es una indolamina que se ha encontrado en tres sistemas claves del organismo: el circulatorio, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (SNC). El 90% del total de la 5-HT presente en el cuerpo humano se encuentra en el tracto gastrointestinal y en las plaquetas, mientras que el resto se encuentra presente

en las neuronas del SNC (Hensler, 2012). La 5-HT del SNC se encuentra distribuida en nueve grupos neuronales designados como B₁ a B₉ que se encuentran distribuidos en el puente, bulbo raquídeo y principalmente en los núcleos de rafé (Dahlström & Fuxe, 1964).

Los grupos con mayor número de neuronas serotoninérgicas son el DRN (B₆₋₇) y el MRN (B₈). Los axones de 5-HT provenientes de los núcleos del rafé proyectan a diferentes regiones del SNC ([Figura 4](#)), teniendo receptores distribuidos heterogéneamente (Fuxe, 1965). La distribución de los receptores 5-HT dependerá de qué tipo de receptor sea y de la estructura en la que se encuentre presente. Cabe señalar que como familia los receptores serotoninérgicos tienen una gran diversidad de mecanismos de acción (Hensler, 2012).

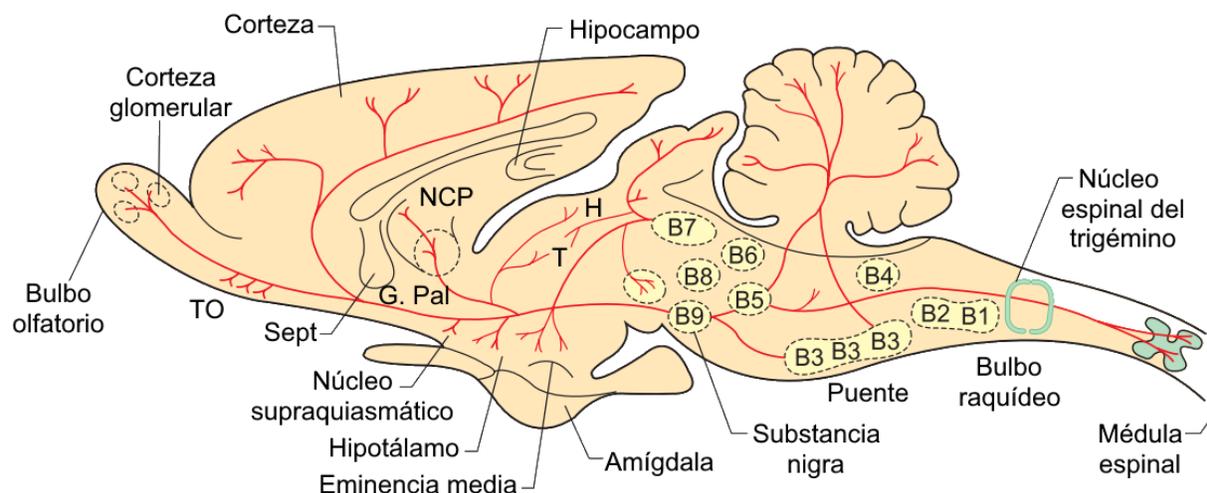


Figura 4. Ubicación y proyecciones de los cuerpos celulares serotoninérgicos en el sistema nervioso central de la rata mostrados en el esquema de un corte sagital. TO. Tubérculo olfatorio, Sept. Región septal, NCP. Núcleo caudodorsal, H. Habenula, T. Tálamo. Modificada y traducida de Hensler, 2012.

El primer paso para la síntesis de la 5-HT es el transporte del aminoácido triptófano, presente en la sangre, al cerebro a través de la barrera hematoencefálica. Ya que el triptófano es un aminoácido esencial, se obtiene mediante la dieta, por lo que este transporte es un paso esencial para la síntesis de 5-HT. Una vez que el triptófano se encuentra en el SNC, recibe un grupo hidroxilo (-OH) en su anillo aromático por acción de la triptófano hidroxilasa (TPH) presente en

las neuronas serotoninérgicas, convirtiéndose en 5-hidroxitriptófano. Existen dos isoformas de la TPH conocidas como TPH1, expresada periféricamente, y TPH2, expresada exclusivamente en el SNC. Por último, la enzima descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos elimina un grupo carboxilo ($-\text{COOH}$) de la molécula del 5-hidroxitriptófano, transformándolo finalmente en 5-HT (Hensler, 2012).

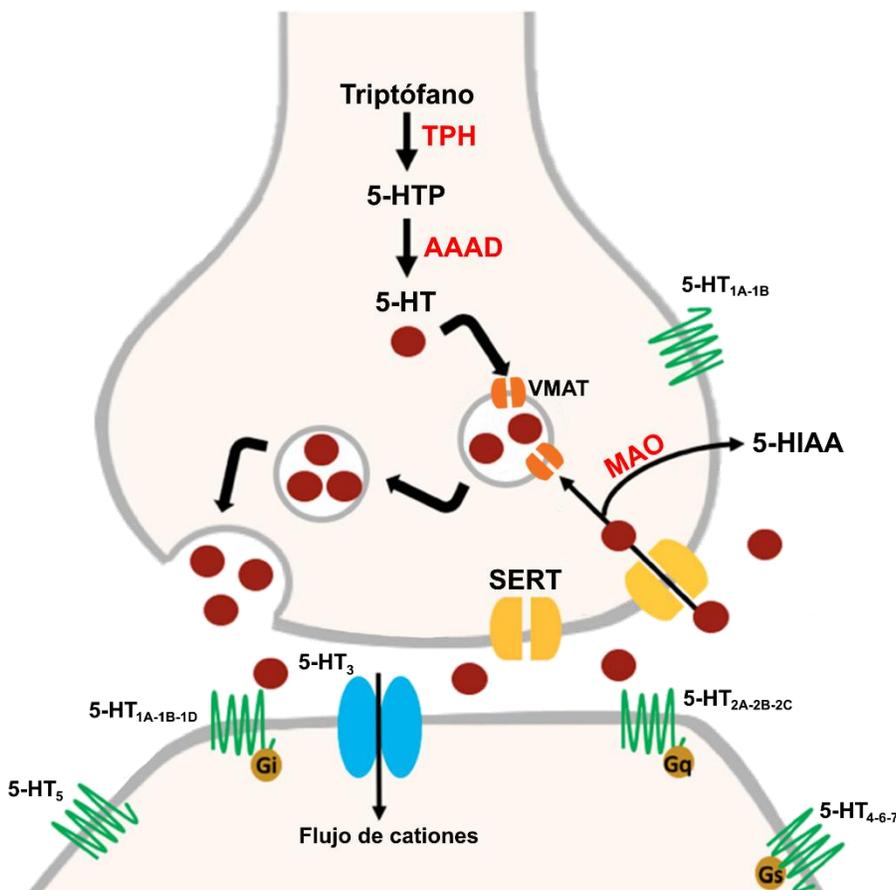


Figura 5. Ruta de síntesis, metabolismo y recaptura de 5-HT. Una vez que el triptófano se encuentra en el cerebro, específicamente en las neuronas serotoninérgicas, la enzima triptófano hidroxilasa (TPH) lo transforma en 5-hidroxitriptófano (5-HTP), y este por acción de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AAAD), es transformado en serotonina (5-HT). La 5-HT es almacenada en vesículas sinápticas mediante el transportador de monoaminas vesiculares (VMAT). Su liberación al espacio sináptico ocurre por exocitosis. Una vez que la 5-HT se encuentra en el espacio sináptico, actúa sobre sus receptores o es recapturada por el transportador membranar de 5-HT (SERT). La 5-HT recapturada puede ser transportada nuevamente a las vesículas o, por lo contrario, ser metabolizada por la enzima monoamina oxidasa (MAO) en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). El 5-HIAA producido será finalmente eliminado por vía renal. Modificado de Paredes et al., 2019.

El transporte de la 5-HT del citoplasma a las vesículas ocurre por acción del transportador de monoaminas vesiculares 2. Su liberación ocurre por exocitosis de las mismas vesículas. Posterior a su liberación y a su acción sobre sus receptores, la 5-HT es recapturada por el transportador de serotonina (SERT) localizado en la región presináptica de las neuronas serotoninérgicas. La recaptura de 5-HT es considerada un proceso de alta afinidad, pero de baja capacidad. Al final del camino, la 5-HT es metabolizada por la enzima monoamina oxidasa (MAO), que se encuentra en la membrana externa de las mitocondrias, transformándola en ácido 5-hidroxiindolacético, metabolito final que será eliminado por los riñones. La MAO tiene la isoforma A y B, pero la 5-HT es preferentemente metabolizada por la isoforma A (Gnegy, 2012; Hensler, 2012). La ruta de síntesis, liberación y recaptura de 5-HT se observa en la [Figura 5](#).

La 5-HT modula diferentes funciones como son el control del estado de ánimo, la conducta emocional y diferentes tipos de conductas sociales (Guiard & Di Giovanni, 2018; Hensler, 2012). Se ha encontrado que la 5-HT altera, modifica y participa en la recompensa originada por algunas drogas de abuso o por un estímulo social (Bubar & Cunningham, 2006; Curry et al., 2019; Li et al., 2016), al igual que modula los efectos prosociales de la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) dentro del mismo NAc (Green et al., 2003; Heifets et al., 2019; Lyon et al., 1986). Se ha teorizado que la 5-HT se encuentra alterada en algunos trastornos de la sociabilidad (Hensler, 2012; Ohmura et al., 2020), por lo que en los últimos años se ha acentuado la investigación sobre el papel que pudiera desempeñar la 5-HT en el CS, principalmente con un enfoque terapéutico.

3.1.1 Anormalidades en el sistema serotoninérgico de los trastornos relacionados con la sociabilidad

La 5-HT no sólo se limita a influir en la sensibilidad de los estímulos sociales, sino que también influye en la flexibilidad que se tiene para adaptarse a estos, ya que modula el CS para poder tener

un mejor desempeño ejecutándolo (Kiser et al., 2012). Esta flexibilidad de adaptación está disminuida o llega a deteriorarse en los trastornos con déficit de la sociabilidad. Por ello, durante los últimos años, se ha hipotetizado que algunos de estos trastornos tienen anormalidades en el sistema serotoninérgico, como es el caso del TEA, la depresión, la ansiedad o la esquizofrenia (Hensler, 2012).

Esta hipótesis se ha reforzado con el tiempo debido a la eficacia terapéutica que han mostrado los fármacos que se utilizan en su tratamiento y que modulan los niveles de 5-HT, como es el caso de los inhibidores selectivos de la recaptura de 5-HT (SSRI). La correlación que se ha encontrado entre alteraciones genéticas en el sistema serotoninérgico y estos trastornos (Byrd & Manuck, 2014; Fernández et al., 2018; Kim, 2021), también ha sido evidencia fundamental para reforzar esta teoría, lo que ha dado pie al desarrollo de modelos animales transgénicos para su estudio (Heifets et al., 2019; Thorne et al., 2022; Walsh et al., 2018, 2022).

Algunos síntomas de los trastornos psiquiátricos pueden desencadenarse a partir de experiencias traumáticas (Poceviciute et al., 2023), y existe evidencia que así como el sistema serotoninérgico modifica el CS, los factores sociales también pueden influir en dicho sistema, como es el caso de los eventos traumáticos (Kiser et al., 2012). Esto sigue reforzando la teoría de que la 5-HT se encuentra alterada en dichos trastornos, y da pie a creer que existe una comunicación bidireccional entre este neurotransmisor y el ambiente necesario para el desarrollo del CS. A partir de estos estudios se ha postulado también que la conexión entre la cognición social y 5-HT podría ser sexualmente dimórfica, ya que tanto la sintomatología de estos trastornos como el sistema serotoninérgico son diferentes de acuerdo al sexo (Altemus et al., 2014; Napolitano et al., 2022; Thorne et al., 2022).

Aunque ya se tiene bastante información fundamental para entender el papel que juega la 5-HT en el CS, aún no se tiene una total claridad sobre la identidad de las regiones que están participando y de qué manera lo están haciendo. Un ejemplo de ello son los tratamientos farmacológicos para los trastornos psiquiátricos ya que, aunque llegan a ser una gran herramienta terapéutica, la mayoría produce efectos secundarios. Una nueva visión que ha surgido en la investigación sobre el papel de la 5-HT es la participación diferencial que juegan cada uno de los tipos de receptores 5-HT en la circuitería del CS.

3.1.2 Receptores serotoninérgicos y su papel en el comportamiento social

El consenso actual indica que existen siete tipos de receptores a 5-HT (5-HT1-7) expresados en el cerebro. Dichos tipos se dividen en 14 subtipos ([Tabla 2](#)) y son codificados por 17 genes, de los cuales 12 codifican para receptores 5-HT metabotrópicos y 5 para el receptor ionotrópico 5-HT3. Todos los receptores 5-HT se expresan postsinápticamente, siendo la excepción a esta regla los receptores 5-HT1A y 5-HT1B que también tienen una presencia presináptica fungiendo como autoreceptores. Por otra parte, a pesar de que los receptores 5-HT2A son esencialmente postsinápticos, también se han descrito en la literatura como presinápticos (Bécamel et al., 2017). Numerosas evidencias apoyan la noción de que algunos receptores 5-HT postsinápticos (v.g. receptores 5-HT2A) tienen un papel importante en el control inhibitorio que las neuronas serotoninérgicas ejercen sobre sus blancos postsinápticos (Sharp & Barnes, 2020).

La mayoría de receptores 5-HT son metabotrópicos, es decir, pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Esta clase de receptores tienen acciones postsinápticas más lentas, duraderas y mucho más diversas que los receptores ionotrópicos. La activación de los GPCR se lleva a cabo mediante el acoplamiento de un neurotransmisor presente

en el espacio sináptico con su receptor. Posteriormente, el receptor activa una proteína G que a su vez activará proteínas efectoras, que pueden ser canales iónicos o enzimas que dan lugar a la producción de segundos mensajeros que inician vías de señalización específicas. En el caso de los receptores 5-HT, las proteínas G a las que se acoplan ([Tabla 2](#)) son esencialmente la proteína Gi/o y la proteína Gq/11 que inhiben a la adenilil ciclasa o activan a la fosfolipasa C (PLC) respectivamente, aunque también podrían participar la proteína Gs para el caso de algunos subtipos de receptores 5-HT. De esta manera la producción de AMP cíclico disminuye por acción de los de receptores 5-HT acoplados a la proteína Gi/o. También segundos mensajeros, como son el diacilglicerol (DAG) y el inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), incrementan tras la activación de los receptores 5-HT acoplados a la proteína Gq/11 (v.g. 5-HT2) (Bear et al., 2016).

Tabla 2. Clasificación, vía de señalización y ubicación de los receptores 5-HT.

Receptores 5-HT	Subtipo	Vía de señalización	Ubicación
5-HT1	5-HT1A	Gi/o	Presináptica y Postsináptica
	5-HT1B	Gi/o	Presináptica y Postsináptica
	5-HT1D	Gi/o	Postsináptica
	5-HT1e	Gi/o	Postsináptica
	5-HT1F	Gi/o	Postsináptica
5-HT2	5-HT2A	Gq/11	Presináptica y Postsináptica
	5-HT2B	Gq/11	Postsináptica
	5-HT2C	Gq/11	Postsináptica
5-HT3	5-HT3	Canal catiónico	Postsináptica
5-HT4	5-HT4	Gs	Postsináptica
5-HT5	5-HT5A	Gi/o	Postsináptica
	5-HT5b	Gi/o	Postsináptica
5-HT6	5-HT6	Gs	Postsináptica
5-HT7	5-HT7	Gs	Postsináptica

Existen diversos factores, además de las vías de señalización, que también intervienen y/o participan en la actividad de los receptores 5-HT, como son la selectividad funcional, las vías no

canónicas, la interacción entre receptores (i.e. formación de complejos de homo y heteroreceptores), así como la expresión constante de isoformas de receptores 5-HT debido a los polimorfismos frecuentes en los genes que codifican para estos receptores, por lo que su sistema de señalización se vuelve complejo y difícil de limitar (Sharp & Barnes, 2020). A pesar de la complejidad que parece mostrar la caracterización funcional de los receptores 5-HT por su enmarañado sistema de señalización y modulación, se han comenzado a dilucidar el papel específico que algunos de ellos podrían tener en el CS.

Se ha observado que los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} tienen diversos efectos en el CS, incluso con resultados contradictorios entre sí. Mientras que en algunos estudios se ha observado que la estimulación farmacológica de los receptores 5-HT_{1A} disminuye la agresión y sociabilidad en los modelos animales utilizados, en otros estudios se ha encontrado que aumenta la sociabilidad (Lee et al., 2022; Morley et al., 2005). Por otra parte, la mayoría de las investigaciones enfocadas en los receptores 5-HT_{1B} han mostrado que su estimulación farmacológica aumenta la sociabilidad o recupera ciertos déficits sociales presentes en modelos del TEA (Walsh et al., 2021, 2022), aunque otras investigaciones han observado que dicha estimulación disminuye la sociabilidad (Morley et al., 2005). La variación de dichos resultados puede deberse a la diversidad de modelos animales y fármacos utilizados, demostrando una vez más la complejidad del sistema serotoninérgico, por lo que la evidencia de que los receptores 5-HT juegan un papel en el CS es vasta pero confusa.

Por otra parte, algunos estudios han sugerido que el receptor 5-HT_{2C} podría igualmente estar involucrado en el CS pero modulando comportamientos negativos (v.g. comportamiento agresivo) (W. Chen et al., 2014; Lee et al., 2022; R. Wu et al., 2016). Además, el papel de los receptores 5-HT₆ y 5-HT₇ en el CS también ha sido estudiado, aunque son pocas las

investigaciones que se han hecho al respecto. A pesar de que la activación farmacológica de los receptores 5-HT6 y 5-HT7 ha mostrado favorecer el CS de los roedores estudiados, su investigación aún sigue siendo limitada, por lo que su papel aún no es claro con respecto a dicho comportamiento (Lee et al., 2022). Una gran limitación observada en la mayoría de los estudios de estos receptores (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6 y 5-HT7) es que la administración de los fármacos se hizo de manera periférica y no local, lo que impide indagar con mayor profundidad en qué regiones del SNC podrían desempeñar su papel en el CS.

En relación con la participación de los receptores 5-HT en el CS, se realizaron una serie de investigaciones acerca de su papel en este comportamiento. En un primer estudio realizado, Dölen y colaboradores (2013) demostraron que los receptores 5-HT1B del NAc regulan el desarrollo de la RS. En línea con esta investigación, Walsh y colaboradores (2018) utilizaron dos modelos de roedores, modelo silvestre y modelo transgénico para el TEA, con la finalidad de que su estudio tuviera un enfoque más terapéutico. Combinando optogenética y la administración local de fármacos en el NAc, confirmaron que los receptores 5-HT1B, dentro de esta región, estaban regulando la expresión de la sociabilidad, pero que el efecto no era tan robusto como se esperaba, principalmente en el grupo de ratones silvestres. Este resultado sugirió que la actividad constitutiva de los receptores 5-HT1B no era suficientemente fuerte para originar la sociabilidad y/o que participaban en ella otros receptores 5-HT dentro del NAc. Evidencia experimental considerable indica, sin embargo, que aparte del receptor 5-HT1B, los receptores 5-HT2A y 5-HT2C pudieran participar en la modulación del CS. A pesar de lo anterior resulta claro que no se tiene certeza sobre los subtipos de receptores 5-HT que participan en la modulación del CS ni las regiones cerebrales en donde están participando.

3.1.3 El papel de los receptores 5-HT2A en el comportamiento social

Los receptores 5-HT2A son GPCRs del tipo Gq/11, es decir, que su mecanismo de acción implica, como se señaló anteriormente (ver [sección 3.1.2](#)), la activación de la enzima PLC que promueve la hidrólisis del fosfatidil-inositol 4,5-bisfosfato en IP3 y en DAG. Esta cadena de señalización resulta en la activación de la proteína cinasa C por acción del DAG y un aumento de Ca^{2+} citosólico por acción del IP3 (De Deurwaerdère et al., 2020; Sharp & Barnes, 2020).

La distribución de los receptores 5-HT2A en el SNC es generalizada y varía durante el desarrollo postnatal temprano (Guiard & Di Giovanni, 2018). Estos receptores están densamente expresados en la corteza cerebral, principalmente en la corteza frontal, el hipocampo y la amígdala, pero también se encuentran expresados en el claustrum, el tubérculo olfatorio, el núcleo caudado, el putamen, el NAc, la sustancia nigra, el tálamo, el hipotálamo y el cerebelo entre otras regiones (De Deurwaerdère et al., 2020; Guiard & Di Giovanni, 2018; Hensler, 2012).

En el NAc, los receptores 5-HT2A y 5-HT2C están colocalizados en las MSN (Cornea-Hébert et al., 1999). Los receptores 5-HT2A están presentes en los somas y las dendritas de las MSN, tanto en la región *shell* como *core*, y la proporción de estos receptores presentes en cada región varía de acuerdo a la especie (Compan et al., 1998; Cornea-Hébert et al., 1999; Mijster et al., 1997). Ya que las MSN son la principal salida de información del NAc (Floresco, 2015), se sugiere que los receptores 5-HT2A y 5-HT2C están regulando la salida de información de este núcleo (Bubar & Cunningham, 2006). Esta idea se refuerza por la observación de que los receptores 5-HT2A modulan los fenómenos de excitación del NAc (Hoyer et al., 1994).

Los receptores 5-HT2A tienen un alto nivel de expresión que a su vez se ha asociado con una baja actividad constitutiva (Guiard & Di Giovanni, 2018; Sharp & Barnes, 2020). De los

receptores 5-HT, los receptores 5-HT_{2A} son los que tienen menor afinidad por la 5-HT (Lee et al., 2022). Además de esto, los receptores 5-HT_{2A} son los que muestran la menor capacidad para activar espontáneamente su vía de señalización intracelular, aunque la actividad fásica de las neuronas que expresan estos receptores se considera suficiente para activarlas (Guiard & Di Giovanni, 2018). Dado que se ha demostrado que estos receptores establecen una interacción con otros tipos de GPCRs (i.e. receptores de OT, DA o 5-HT), sería interesante observar si en ella participa la formación de dímeros o complejos de orden superior con los receptores con los que interactúa modificando de esta manera su actividad constitutiva (Pérez de la Mora et al., 2022).

Dado que los receptores 5-HT_{2A} tienen un papel importante en funciones cognitivas (De Deurwaerdère et al., 2020), y se ha postulado que también tienen un papel importante en el origen de algunos trastornos relacionados a la sociabilidad (Guiard & Di Giovanni, 2018; Lee et al., 2022), se ha investigado su participación en el CS, habiéndose incluso observado que algunos de los tratamientos que apuntan hacia los receptores 5-HT_{2A} como blanco terapéutico podrían ser beneficiosos para el tratamiento de dichos trastornos (De Deurwaerdère et al., 2020).

Las primeras observaciones que indican la participación de los receptores 5-HT_{2A} en el circuito del CS involucran: la modulación que cumplen estos receptores en el circuito de recompensa, su participación en el uso de drogas recreativas y en sus mecanismos de adicción. Así, la administración periférica de un antagonista para todos los receptores 5-HT₂ o para el 5-HT_{2A} exclusivamente, ha resultado en la atenuación de conductas asociadas a estas sustancias (v.g. recompensa o ansiedad), o incluso se han recuperado aquellas conductas previas a su administración (v.g. locomoción) (Bubar & Cunningham, 2006; Kuypers et al., 2018; Madden et al., 2020; Odabas-Geldiay et al., 2019; Wojtas et al., 2021). Más aún, resultados similares a los obtenidos en estas investigaciones se obtuvieron con la administración del MDL-100907, un

antagonista selectivo para el receptor 5-HT_{2A}, en el NAc (Zayara et al., 2011). Los fármacos que interactúan con los receptores 5-HT_{2A} se observan en la [Tabla 3](#).

En múltiples estudios también se ha observado que la actividad de los receptores 5-HT_{2A} es necesaria para el desarrollo de los efectos prosociales producidos por algunas drogas tales como el MDMA y la dietilamida de ácido lisérgico (LSD), tanto en roedores como en seres humanos (Curry et al., 2019; De Gregorio et al., 2021; Holze et al., 2021; Kuypers et al., 2018). Cabe señalar que los resultados que se han obtenido y se han relacionado directamente con la función de los receptores 5-HT_{2A} han sido gracias a la utilización del MDL-100907, también conocido como volinanserina, un antagonista selectivo para 5-HT_{2A} que posee una K_i para el receptor 5-HT_{2A} de 0.68 a 1.4 nM (Scott & Heath, 1998).

Tabla 3. Agonistas y antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} más utilizados en la investigación de estos receptores (Bubar & Cunningham, 2006; De Deurwaerdère et al., 2020; Lee et al., 2022).

Fármaco	Efecto de su unión	Ki 5-HT _{2A}
DOI	Agonista de 5-HT _{2A} y 5-HT _{2C}	7.1 – 9.2 nM
Ketanserina	Antagonista 5-HT ₂	8.1 – 9.7 nM
MDL-100907	Antagonista selectivo de 5-HT _{2A}	0.68 – 1.4 nM
MDL-11,939	Antagonista selectivo de 5-HT _{2A}	7.6 – 26 nM
Olanzapina	Antagonista de 5-HT _{2A} y 5-HT _{2C}	8.6 – 8.9 nM
Psilocibina	Agonista de 5-HT _{2A}	6 nM
Risperidona	Antagonista de 5-HT ₂	0.15 – 10 nM
SR46349B	Antagonista de 5-HT _{2A}	9.2 nM

En estudios con seres humanos, la genética de los receptores 5-HT_{2A} ha mostrado tener un papel importante en el CS. De esta manera, se ha encontrado que las alteraciones de los genes que codifican para el receptor 5-HT_{2A} están relacionadas con el TEA (Lee et al., 2022). Por otra parte, Dijkstra y colaboradores (2013) observaron la presencia de un polimorfismo genético en la región promotora del gen *HTR2A* en aquellos jóvenes que resultaban ser más agradables ante las

demás personas con respecto al resto. Adicionalmente, se han asociado polimorfismos del receptor 5-HT2A con el trastorno depresivo mayor y con diferentes trastornos de ansiedad (Guiard & Di Giovanni, 2018).

En otros estudios se ha observado que la alteración en la expresión de los receptores 5-HT2A se relaciona con la expresión de algunos trastornos sociales. En estudios post mortem en personas diagnosticadas con esquizofrenia, se demostró que los receptores 5-HT2A tenían una unión disminuida a los ligandos [^{125}I] LSD, [^3H] LSD, [^3H] espiperona y [^3H] ketanserina en el tejido cerebral (Guiard & Di Giovanni, 2018). Por otro lado, en un estudio con ratones se encontró una fuerte disminución de los receptores 5-HT2A expresados en el NAc después de cuatro semanas de aislamiento social, paradigma relevante para comprender el origen de la depresión y los trastornos afectivos relacionados (Schiller et al., 2003). Igualmente se ha observado que la transmisión reducida del receptor 5-HT2A puede favorecer la susceptibilidad y la gravedad de los episodios depresivos mayores (Guiard & Di Giovanni, 2018).

En estudios más específicos sobre el papel de los receptores 5-HT2A en la sociabilidad en ratas, la conducta donde más resultados se han obtenido es en el cuidado materno. El tratamiento con clozapina, bloqueador de los receptores 5-HT2, interrumpió el cuidado materno y mostró una activación neuronal en el NAc (Zhao & Li, 2010). Años después, Chen y colaboradores (2014) encontraron que la administración de un agonista para 5-HT2C interrumpió el cuidado materno pero no el antagonismo de los receptores 5-HT2A con MDL-100907 sugiriendo la necesidad de realizar estudios posteriores sobre estos antes de concluir algo en definitiva.

Una investigación más reciente (Godar et al., 2019) tuvo como objetivo mostrar el papel que tienen los receptores 5-HT2A en la modulación de la conducta antisocial originada a partir de

un modelo de interacción gen-ambiente. Este grupo de trabajo observó que el desarrollo de la conducta antisocial disminuyó tras la administración periférica de ketanserina (antagonista de los receptores 5-HT₂) al igual que con la administración periférica de MDL-100907, que como se señaló es un antagonista de los receptores 5-HT_{2A}. Los resultados obtenidos en esta investigación muestran que los receptores 5-HT_{2A} podrían estar involucrados en el mecanismo clave de la ontogenia de la conducta antisocial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante los últimos años se ha observado un incremento persistente de los trastornos psiquiátricos relacionados con la sociabilidad. Debido a que dichos trastornos tienen como factor común el deterioro de la función social (P. Chen & Hong, 2018), entender cómo funciona el circuito cerebral que está modulando este comportamiento podría traer consigo nuevas estrategias terapéuticas.

En el intento de entender el circuito del CS se han hecho estudios farmacológicos para evaluar qué sistemas de neurotransmisión lo están regulando. Por desgracia, los estudios realizados son difíciles de interpretar ya que en estos se han utilizado inyecciones sistémicas con las que los fármacos infundidos llegan simultáneamente a varias regiones del cerebro, y no inyecciones locales en regiones cerebrales específicas que se sospecha que están involucradas en el CS. Desde otra perspectiva, a nivel de circuitos se ha evaluado la actividad neuronal endógena que regula este comportamiento de manera natural. Sin embargo, a pesar de las aproximaciones, poco se conoce aún en torno a la circuitería que regula las interacciones sociales no agresivas entre adultos del mismo sexo, que es de relevancia potencial para comprender los circuitos que se encuentran alterados en los trastornos relacionados con la sociabilidad.

Actualmente se conoce que el NAc y el sistema serotoninérgico forman parte importante de la regulación del circuito del CS. Así, se han hecho diversos estudios tratando de indagar cuáles son los receptores 5-HT que se encuentran modulando este comportamiento, siendo los receptores 5-HT_{2A} los que mejores resultados han mostrado. Por otro lado, a pesar de lo anterior, hasta la fecha no ha quedado clara la función que tienen estos receptores sobre el CS y la relación que tiene con el NAc no ha sido estudiada con profundidad a pesar de que estos receptores se encuentren expresados en la principal salida de información de este núcleo, dejando así abierta la investigación de los receptores 5-HT_{2A} como posibles blancos terapéuticos.

Por otro lado, a pesar de que se han documentado múltiples diferencias sexuales en las vías que subyacen a las conductas sociales en machos y hembras, como es el caso del sistema oxitocinérgico (Ko, 2017; Kundakovic & Rocks, 2022), la mayoría de este tipo de estudios se han hecho, lamentablemente, sólo en machos, ignorándose que muchos de los trastornos psiquiátricos y los tratamientos que tienen como base al sistema serotoninérgico son sexualmente dimórficos (Poceviciute et al., 2023), es decir tienen efectos diferentes dependiendo del sexo.

Es por lo que se intenta conocer el papel que tiene el sistema serotoninérgico mediado por los receptores 5-HT_{2A} en el NAc en la modulación de la sociabilidad de las ratas, tanto en machos como hembras. Dado que se considera que el acercamiento a un conoespecífico es el componente conductual más básico de todas las interacciones sociales (Panksepp & Lahvis, 2007), la prueba de PS podría ser una opción adecuada para esta investigación ya que permite delimitar las variables externas. En vista de lo anterior, en el presente trabajo se intentó conocer el efecto dosis-respuesta que posee el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} sobre la PS tanto en machos como en hembras.

OBJETIVO

Evaluar la probable participación de los receptores 5-HT_{2A} del núcleo accumbens en la preferencia social de las ratas.

Objetivos específicos

- Establecer los parámetros metodológicos requeridos para lograr la infusión correcta del antagonista MDL-100907 de los receptores 5-HT_{2A} en el núcleo accumbens.
- Realizar una curva dosis respuesta para conocer los efectos del MDL-100907 en el núcleo accumbens sobre la preferencia social.
- Estudiar los posibles efectos diferenciales del MDL-100907 en la preferencia social de hembras y machos.

HIPÓTESIS

Los receptores 5-HT_{2A} están involucrados en los mecanismos del núcleo accumbens que modulan la preferencia social en las ratas y esta respuesta será sexualmente dimórfica.

METODOLOGÍA

1. Animales

Se utilizaron ratas Wistar macho y hembra con un peso de 250 ± 10 g, criadas en el bioterio del Instituto de Fisiología Celular (IFC) de la Universidad Nacional Autónoma de México. Las ratas fueron alojadas en un ambiente controlado: luminosidad (luz prendida: 6:00-18:00 hrs), temperatura (22°C), humedad (45-55%), así como comida y agua *ad libitum*. Las ratas utilizadas en los diferentes grupos experimentales fueron asignadas de forma aleatoria, teniendo cuidado de que las ratas experimentales no hubieran tenido contacto previo con las ratas (ingenuas) utilizadas como estímulo social. En total se usaron 119 animales (52 machos y 67 hembras). En la [Tabla 4](#) se muestra la distribución de las ratas dentro de cada grupo. Toda la metodología de este protocolo fue revisada y aprobada por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL) del IFC, bajo el nombre de MPM176-21. Todos los experimentos fueron realizados bajo las pautas y lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999.

Tabla 4. Número de animales utilizados en el protocolo experimental. En la tabla se observa el reparto y cantidad de animales en cada grupo experimental.

Procedimiento	Machos	Hembras
Animales de interacción	10	10
Control	11	14
Dosis 0.032 $\mu\text{g/lado}$	5	7
Dosis 0.16 $\mu\text{g/lado}$	7	11
Dosis 0.5 $\mu\text{g/lado}$	6	8
Dosis 1.5 $\mu\text{g/lado}$	7	11
Dosis 4.5 $\mu\text{g/lado}$	6	6

2. Fármaco

El fármaco utilizado fue el MDL-100907 (PubChem CID: 5311271), antagonista de los receptores 5-HT_{2A} (Sigma-Aldrich). El fármaco se disolvió en una solución de PBS 0.01 M usando HCl

0.1 M y NaOH 0.1 M para ajustar el pH a valores cercanos a 6.5. La solución concentrada fue convenientemente diluida para obtener soluciones de trabajo de donde se inyectaron las dosis utilizadas para obtener la curva dosis-respuesta generada: (0.032, 0.16, 0.5, 1.5 y 4.5 $\mu\text{g/lado}$). El vehículo utilizado para la inyección del grupo control fue igualmente PBS 0.01 M con un pH=6.5. El intervalo de dosis fue establecido de acuerdo con estudios previos que indicaron que dosis dentro de este rango, infundidas en el NAc, resultaron efectivas para modificar la conducta (Robinson et al., 2008; Zayara et al., 2011).

3. Cirugía estereotáxica

Se dejaron las ratas en ayuno 4 hrs antes de la cirugía utilizada para la implantación de cánulas guía en el NAc. Las ratas se anestesiaron con una mezcla de clorhidrato de ketamina/xilacina (75 mg/kg y 10 mg/kg, i.p.) y se colocaron en un aparato estereotáxico con la barra incisiva ajustada a 3.3 mm. Se implementaron cánulas guía de acero inoxidable de 26G (C315GRL, Plastics One) bilateralmente en la corteza del NAc utilizando como coordenadas: AP: +1.9 mm, L: ± 2.4 mm y DV: -6.0 mm en relación a Bregma de acuerdo al atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1986) y con una inclinación de 12° . Las cánulas guía se fijaron con tornillos de acero inoxidable y cemento acrílico dental, sellándose con mandriles de acero. Posterior a la cirugía, para evitar que las cánulas implantadas fueran dañadas o retiradas, las ratas se alojaron en cajas de plexiglás (24x21x45 cm) de manera individual donde permanecieron hasta el momento de la experimentación. Para disminuir el estrés que puede causar el alojamiento en solitario, se implementó un enriquecimiento ambiental en sus cajas de alojamiento consistente con la introducción de tubos de acrílico rojos o de cartón de 10x10x15 cm. La línea temporal utilizada en nuestros experimentos se esquematiza en la [Figura 6](#).

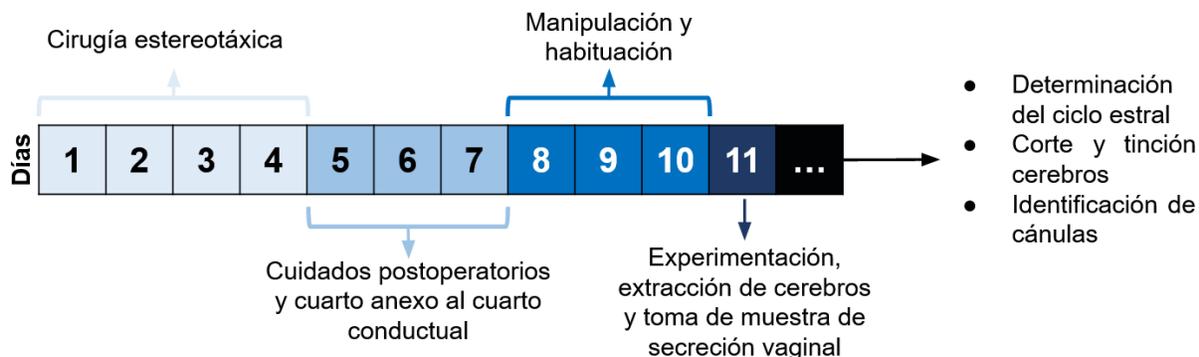


Figura 6. Representación de la línea temporal de la metodología experimental utilizada. En ningún caso las ratas permanecieron en recuperación tras la cirugía menor a 72 hrs.

4. Manipulación y habituación

Las ratas después de la cirugía se alojaron en un cuarto anexo al cuarto conductual mantenido bajo las mismas condiciones ambientales. Durante su estancia en dicho cuarto las ratas fueron objeto de cuidados postoperatorios y se aclimataron a las condiciones ambientales que experimentarían en el cuarto conductual incluyendo su iluminación (100 luxes) para así disminuir la cantidad de variables externas que pudieran intervenir durante el experimento. A partir del cuarto día de estancia en este espacio, las ratas fueron manipuladas durante 3 días previos al experimento. La manipulación consistió en sujetar cuidadosamente la cabeza de la rata y verificar la colocación de los mandriles de las cánulas guía.

5. Administración de sustancias

El día del experimento, los animales se inyectaron bilateralmente con una dosis de MDL-100907 o vehículo de acuerdo con el grupo al que habían sido asignados previamente. La infusión del fármaco se hizo a través de una cánula de inyección de 33G (C3151, Plastics One) insertada dentro de la cánula guía y cuya punta sobresalía 1mm por debajo de la cánula guía. La microinyección del fármaco se hizo mediante las cánulas de inyección conectadas por uno de sus extremos a tubos

de polietileno de 0.58 mm de diámetro interno (C313CT/PKG TUBING PE50, Plastics One) y por el otro a una bomba de microinyección CMA 400 (CMA/Microdialysis, Estocolmo, Suiza) que administró automáticamente un volumen de 250 nl por lado a una velocidad de 100 nl/min. Después de concluir la administración de las sustancias los inyectores permanecieron dentro de las cánulas por 30 s adicionales para garantizar su difusión y evitar su flujo reverso. Al término del proceso de microinyección, las cánulas de inyección fueron retiradas y los animales fueron colocados nuevamente en sus cajas hogar y trasladados al cuarto conductual en donde se evaluó su conducta.

6. Prueba de preferencia social



Figura 7. Prueba de PS. Fotografía del dispositivo usado que consiste en una caja de acrílico de 80x30x50 cm con grosor de 0.5 pulgadas. Del lado izquierdo, entre la pared del dispositivo y una rejilla de metal que crea un espacio (10 cm) en donde la rata que servirá como estímulo social durante la prueba será colocada.

La prueba de PS utilizada fue adaptada de Lukas et al. (2011). El aparato ([Figura 7](#)) utilizado en la prueba consistió en una caja de acrílico (80 cm largo x 30 cm ancho x 50 cm alto, con grosor de 0.5 pulgadas) en donde en uno de sus extremos se colocó una rejilla de metal (30 cm ancho x 50

cm alto) que servía de estímulo no social y limitaba un espacio de 10 cm en donde se alojaría a una rata desconocida, cuya función sería comportarse como estímulo social. La prueba estuvo conformada por dos fases de 4 min cada una ([Figura 8](#)), separadas por el tiempo que tomó introducir a la rata experimental en el aparato (~1 min). En la primera fase, la rata experimental se colocó en medio de la caja para que la explorara libremente. En una segunda fase tras de retirar al animal y trasladarlo temporalmente a su caja hogar, en donde permaneció mientras se colocaba a su congénere de interacción (estímulo social) detrás de la rejilla de metal, la rata experimental fue reintroducida en el centro del dispositivo. La conducta exhibida por la rata durante la prueba fue grabada en forma remota mediante una cámara de vídeo (Modelo HAC-HFW1400CN-A-0280B-S3, Dahua Technology) colocada por arriba del dispositivo conductual. La evaluación de la conducta se hizo en forma remota como se indica más adelante (ver [sección 10](#)).

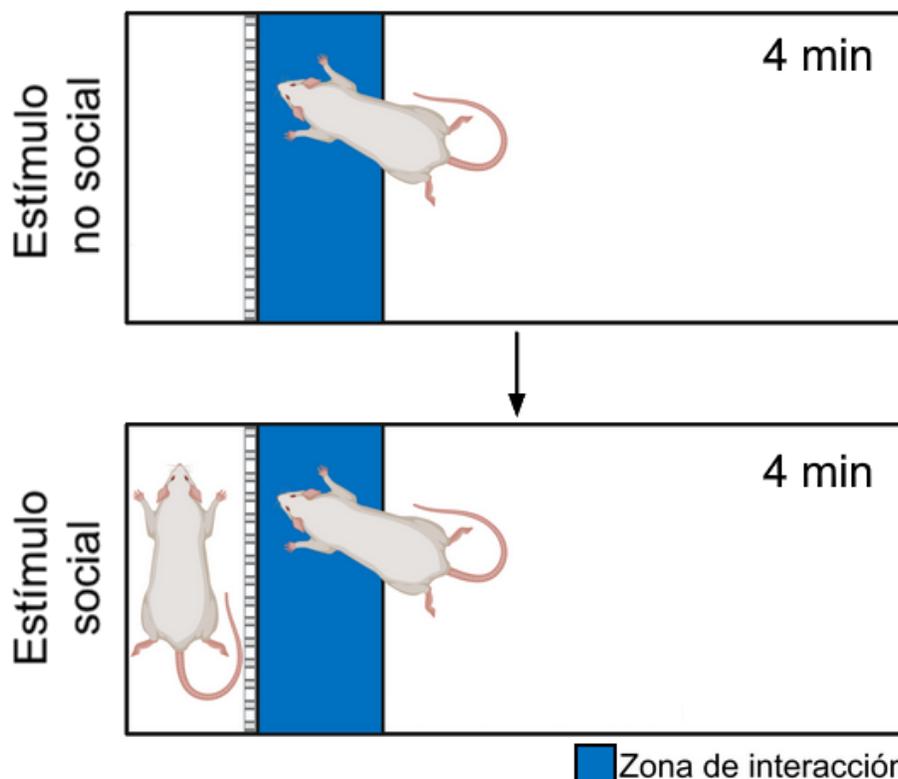


Figura 8. Esquema representando la prueba de PS visto desde la parte superior de la prueba. En él se aprecian la zona de interacción entre la rata experimental y la que sirve como estímulo social cuando esta se coloca dentro de ese espacio. Imagen elaborada con BioRender.

Los animales utilizados como estímulo social (ratas de interacción) fueron del mismo sexo y peso que el animal experimental. En cada réplica experimental se utilizaron dos ratas de interacción que se fueron alternando como estímulo social durante todo el procedimiento para evitar su pérdida de interés sobre la rata experimental. En esta prueba, en ambas fases, se midió el tiempo que la rata experimental pasaba en la zona de interacción (10 cm cerca de la rejilla). Igualmente, se obtuvo un índice de PS que indica cuantitativamente la magnitud de la interacción entre las ratas usadas en la prueba. Para obtener dicho índice se sustrae al tiempo en segundos que la rata pasa en la zona de interacción durante la primera fase, del tiempo que la rata permanece en la misma zona durante la segunda fase y el resultado se divide entre el tiempo total de la prueba (480 s). Un índice mayor a 0.5 indica una PS.

$$\text{Índice de PS} = \frac{t \text{ Estímulo social} - t \text{ Estímulo no social}}{t \text{ total}}$$

7. Prueba de campo abierto

Para evaluar los efectos de los tratamientos sobre el estado general de las ratas, se utilizó una prueba de campo abierto (CA). El aparato consistió en una caja de madera (40 cm largo x 40 cm ancho x 30 cm alto) dividida en cuadrantes de 10x10 cm ([Figura 9](#)). La prueba se realizó inmediatamente después de la prueba de PS. Al inicio de la prueba de CA, la rata se colocó en el centro de la caja y se le permitió, durante 5 min, explorar libremente la totalidad de la arena. Se evaluó la locomoción de las ratas midiendo el tiempo que los animales permanecieron en movimiento, así como la distancia recorrida durante toda la prueba. Utilizando este mismo dispositivo se evaluó asimismo la ansiedad de los animales midiendo el tiempo pasado en la zona periférica vs. el tiempo de permanencia en la zona central de la arena. La conducta exhibida por la rata fue grabada en forma remota mediante una cámara de vídeo colocada por arriba del dispositivo

conductual. La evaluación de la conducta se hizo en forma remota como se indica más adelante (ver [sección 10](#)).

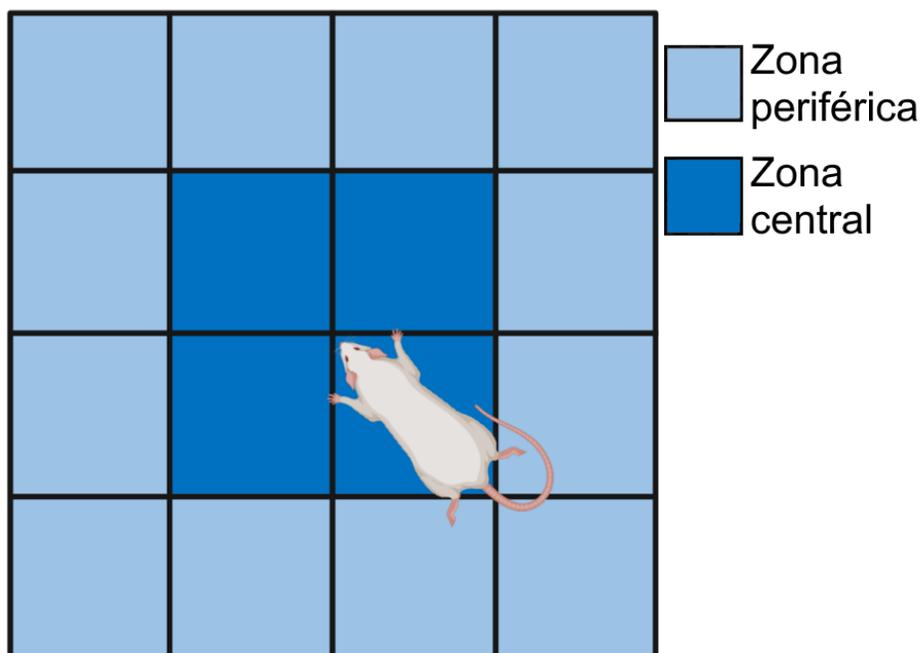


Figura 9. Prueba de CA. Con esta prueba se evaluó tanto la locomoción como la ansiedad de los animales. El dispositivo consiste en una caja de madera de 40x40x30 cm cuyo piso se encuentra dividido por cuadrantes de 10x10 cm. Imagen elaborada con BioRender.

8. Determinación de las fases del ciclo estral

Una muestra de secreción vaginal fue tomada para la determinación de la fase del ciclo estral en la que se encontraba cada rata hembra durante las pruebas conductuales. La muestra fue tomada de las paredes de la vagina con la ayuda del émbolo de una jeringa de 1 mL que fue lubricado y limpiado con solución salina antes de ser usado. Para la toma de la muestra se introdujo cuidadosamente el émbolo en la vagina de la rata a una profundidad de aproximadamente 5 a 10 mm, realizando ligeros movimientos circulares sobre la superficie vaginal (Cora et al., 2015). La muestra obtenida fue colocada sobre un portaobjeto para teñirla con violeta de cresilo y posteriormente cubrirla con medio de montaje (Permout™).

La determinación de la fase del ciclo estral se hizo basándonos en la cantidad de células y su tipo (células nucleadas, células queratinizadas o neutrófilos), así como de la presencia de moco vaginal ([Figura 10](#)). Las muestras fueron observadas a través del microscopio óptico (Olympus CH20), utilizando un objetivo 10x para determinar la cantidad de células y un objetivo 40x para identificar el tipo de células presentes. Las fases del ciclo estral se determinaron de acuerdo con Ajayi y Akhigbe (2020), Cora et al. (2015) y Pritchett-Corning et al. (2011).

- **Proestro:** Fase caracterizada por una mayor presencia de células nucleadas uniformes en tamaño y apariencia. Cuando se observan neutrófilos, la fase está transitando de diestro a proestro.
- **Estro:** Fase caracterizada principalmente por células queratinizadas que son irregulares en forma. Ocasionalmente se pueden observar células nucleadas (estro tardío) y algunos neutrófilos.
- **Metaestro:** Fase caracterizada por una presencia de los tres tipos celulares, aunque la mayoría son neutrófilos (75%). Se caracteriza por ser una fase con abundante moco denso.
- **Diestro:** Fase caracterizada por una presencia de células nucleadas y un gran número de neutrófilos. En el diestro temprano los neutrófilos se encuentran en cúmulos mientras que en el diestro tardío las células nucleadas comienzan a formar pequeños cúmulos.

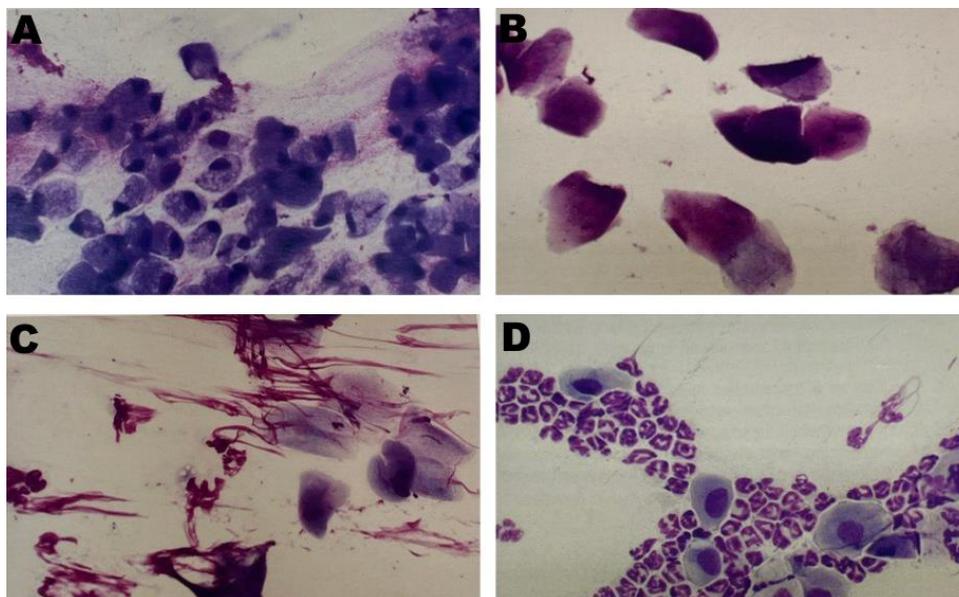


Figura 10. Las cuatro fases del ciclo estral. **A.** La fase de proestro caracterizada por una mayor presencia de células nucleadas. **B.** La fase de estro caracterizada porque las células queratinizadas son dominantes. **C.** La fase de metaestro caracterizada por la presencia de los tres tipos celulares así como moco. **D.** La fase de diestro caracterizada por la presencia de células nucleadas y una alta cantidad de neutrófilos. Modificada de Pritchett-Corning et al., 2011.

9. Extracción de cerebros y localización de las cánulas de inyección

Después de la ejecución de las pruebas conductuales los animales fueron eutanizados utilizando una cámara de CO² (machos) o una dosis letal de pentobarbital de sodio (hembras). Los machos fueron colocados en ella y se gasificó la cámara hasta llegar a una concentración 70% (v/v) utilizando un rango de flujo óptimo de CO² (30% v/v) capaz de desplazar 10 dl de aire de la cámara por min. Las hembras, por otra parte, recibieron una inyección i.p. de pentobarbital de sodio (150 mg/kg). Tras la eutanasia los animales se decapitaron y se les extrajo el cerebro. Los cerebros se sumergieron en una solución de formaldehído al 10% durante una semana y luego fueron crioprotectados en soluciones de sacarosa al 10%, 20% y 30% (m/v) sucesivamente durante un día en cada una de las concentraciones señaladas. Una vez crioprotectados, los cerebros se cortaron coronalmente con un criostato (CM 1510-3, Leica Instruments, Nussloch, Alemania) en rebanadas de 50 µm, montándose en portaobjetos cubiertos con gelatina (Sigma) y se dejaron secar por al

menos durante 24 hrs a temperatura ambiente. Para teñir las rebanadas se utilizaron trenes de tinción conteniendo violeta de cresilo y después se cubrieron con medio de montaje Permount™. Las rebanadas se dejaron secar por 1 o 2 días para poder observarlas a través del microscopio estereoscópico (EZ4HD Leica Microsystems) y poder localizar la posición de las cánulas dentro del NAc. Las estructuras anatómicas en cada corte fueron identificadas por comparación con las estructuras indicadas para cada nivel utilizando el atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1986).

10. Análisis estadístico

Los datos conductuales de las dos pruebas se analizaron utilizando grabaciones mediante el uso del software ANY-maze. Para observar si existía un efecto principal atribuible a los factores sexo, dosis y determinar la presencia de interacción entre ambos factores se utilizó la prueba de ANOVA de dos vías (dosis x sexo). Como prueba post hoc se utilizó la prueba de Dunnet para determinar si existía alguna diferencia significativa entre los grupos administrados con las distintas dosis de MDL-100907 tanto en hembras como en machos con respecto a su control respectivo. Para determinar las diferencias entre hembras y machos tratados con la misma dosis de MDL-100907 se utilizó la prueba t de Student. Las pruebas estadísticas se realizaron utilizando el software GraphPad PRISM. La significancia estadística se consideró cuando los valores de p fueron menores de 0.05.

RESULTADOS

1. Localización de las puntas de las cánulas implantadas

Las puntas de las cánulas guía implantadas fueron identificadas en su mayoría dentro del NAc en cortes coronales de 50 μm practicados en los cerebros de las ratas utilizadas ([Figura 11](#)). La mayor parte de las cánulas se encontraron localizadas entre los niveles +2.20 a +1.20 a partir de Bregma ([Figura 12](#)) de acuerdo con el atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1986). No se encontraron diferencias significativas en la localización de las puntas de las cánulas entre hembras y machos. Únicamente aquellas ratas cuya punta de ambas cánulas se encontraban dentro del NAc, ya fuera dentro de su región *shell* o su región *core*, fueron utilizadas para los análisis estadísticos.

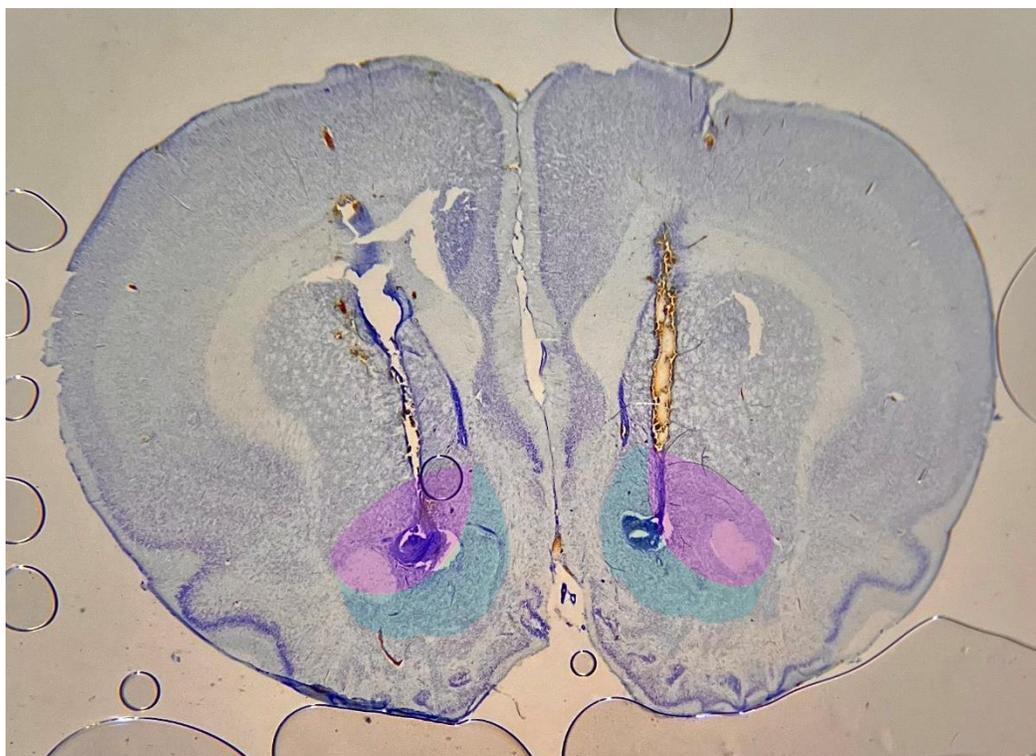


Figura 11. Imagen representativa de la posición de las cánulas en el NAc. La región *core* del NAc esta coloreada de color rosa mientras que la región *shell* esta coloreada de color azul.

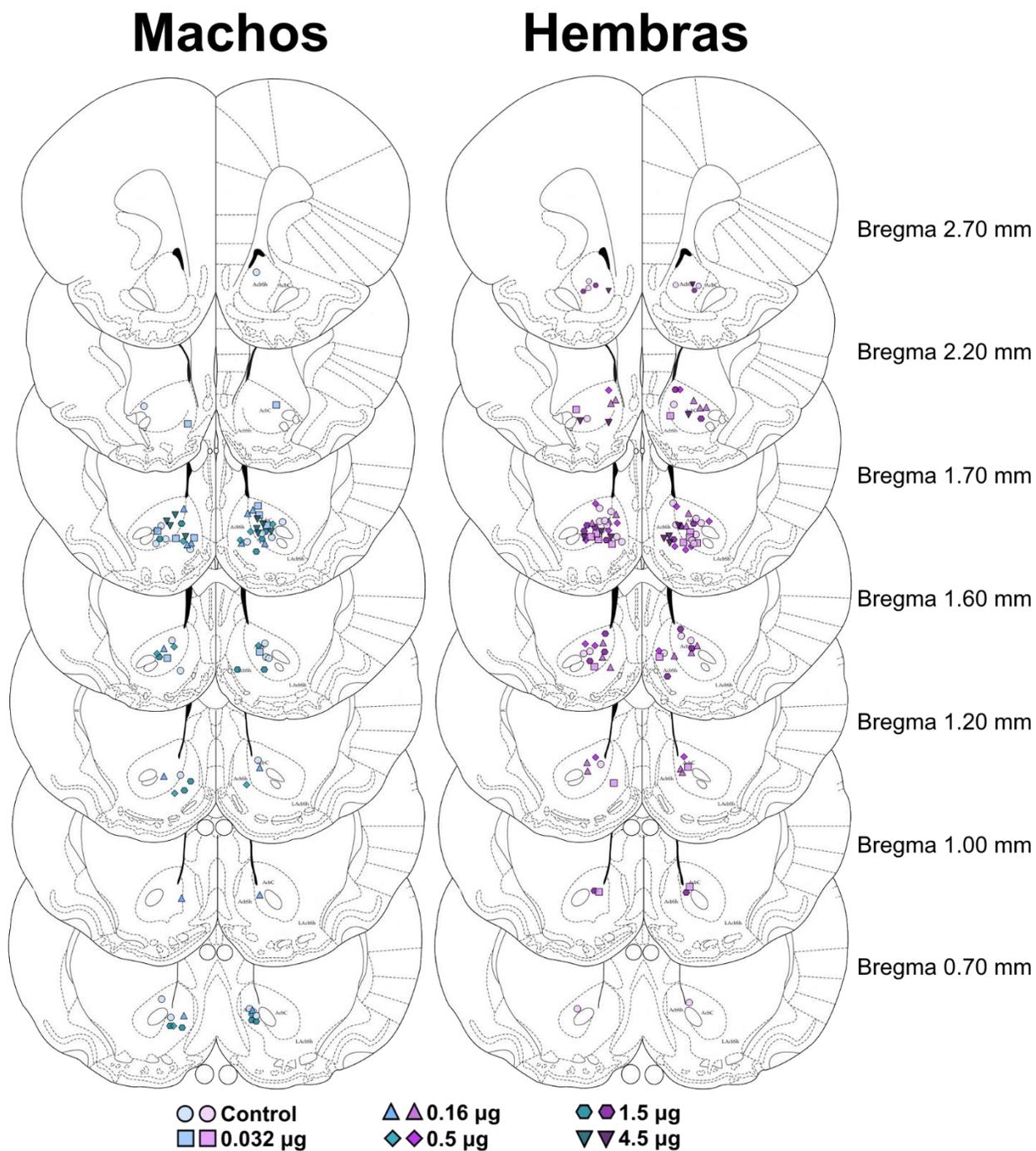


Figura 12. Localización coronal de las cánulas implantadas. La parte izquierda con simbología azul representa los cerebros de los machos mientras que la parte derecha con simbología morada representa los cerebros de las hembras. Todas las puntas de las cánulas se encuentran localizadas dentro del NAc, ya sea en su región *core* o su región *shell*.

2. Ciclo estral

La determinación de las fases del ciclo estral de las hembras se realizó a partir de la observación de las muestras obtenidas de la vagina a través del uso de un microscopio óptico ([Figura 13](#)). Como puede observarse en la [Tabla 5](#) la mayor parte de las ratas utilizadas en este estudio se encontraban en la fase de proestro del ciclo estral. La distribución de las fases del ciclo estral de las hembras con respecto a su tratamiento farmacológico se puede observar con mayor detalle en los [anexos](#).

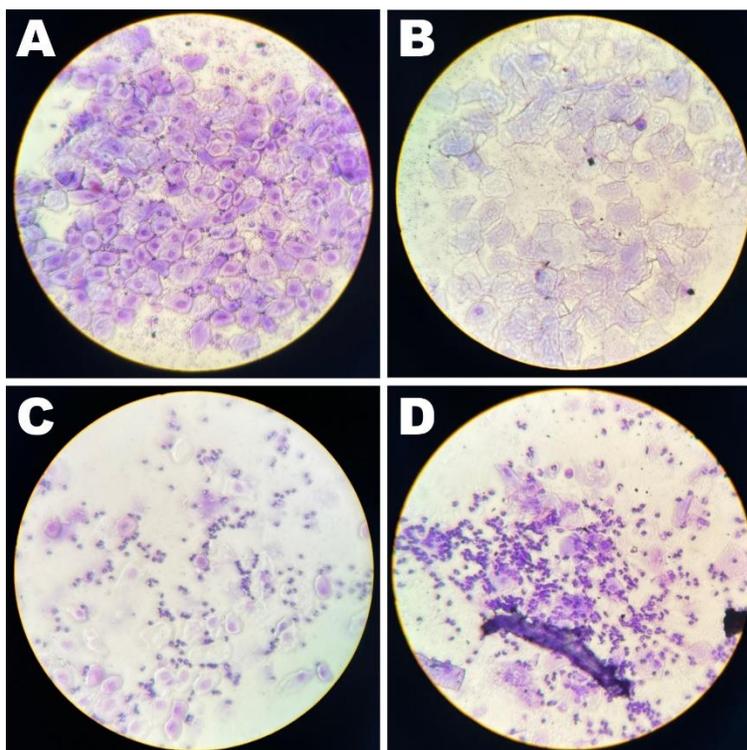


Figura 13. Imágenes representativas de muestras de la secreción vaginal de ratas hembra usadas en este trabajo. Las células fueron teñidas con violeta de cresilo. **A.** Proestro. Se observa una gran profusión de células nucleadas. **B.** Estro. Se observan abundantes células queratinizadas. **C.** Metaestro. Se observa la presencia de células nucleadas y queratinizadas, así como neutrófilos. **D.** Diestro. Se observa su característico cúmulo de neutrófilos.

Tabla 5. Número de ratas que se encontraban en cada fase del ciclo estral durante las pruebas conductuales.

Fase	Número de animales
Proestro	33
Estro	9
Metaestro	9
Diestro	6

3. Preferencia social

Con el objetivo de determinar los efectos del MDL-100907 sobre la sociabilidad de las ratas se utilizó la prueba de PS. El análisis de varianza de dos vías practicado a estos resultados mostró efectos principales tanto en el factor tratamiento (dosis) ($F_{5,87} = 11.08$, $p < 0.0001$) como en el factor sexo ($F_{5,87} = 10.56$, $p = 0.0016$) así como en la interacción de ambos factores ($F_{1,86} = 10.26$, $p < 0.0001$). Como puede observarse en la [Figura 14](#), los grupos control tanto de las ratas hembra como de las ratas macho prefieren permanecer cerca de su congénere ya que su índice de PS es mayor a 0.5, lo que indica que cierto grado de sociabilidad se presenta de manera intrínseca en estas ratas.

Las diferencias específicas entre los grupos tratados con el antagonista y su control respectivo fueron estudiadas utilizando la prueba de Dunnet como prueba post-hoc tanto para los machos como para las hembras. Los resultados obtenidos muestran que en las hembras se produjo una reducción significativa en el índice de PS en los grupos a los que se les administró tanto la dosis más pequeña ($p < 0.0001$) como aquellos a los que se les administró la dosis más alta ($p < 0.0001$) de MDL-100907 en comparación con su grupo control ([Figura 14](#)). Estos resultados muestran entonces que el antagonista MDL-100907 ejerce sus efectos sobre la sociabilidad en forma de una “U” invertida. En forma sorpresiva, en las ratas macho la administración intra-NAc de MDL-100907 no mostró algún efecto sobre la PS con ninguna de las dosis utilizadas ($p > 0.05$). Comparaciones puntuales entre grupos de ratas macho y hembras practicadas utilizando la prueba t de Student mostraron que los grupos administrados con el tratamiento de 0.032 ($p < 0.001$), 1.5 ($p = 0.0277$) y 4.5 $\mu\text{g/lado}$ ($p = 0.0377$) de MDL-100907, tuvieron diferencias significativas en su índice de PS ([Figura 14](#)). De esta manera, los resultados indicaron que utilizando tanto la dosis menor (0.032 $\mu\text{g/lado}$) y mayor (4.5 $\mu\text{g/lado}$) de MDL-100907 las hembras mostraron un menor

índice de interacción que los machos. Sorprendentemente cuando las ratas fueron tratadas con una dosis intermedia (1.5 $\mu\text{g/lado}$) del antagonista las hembras mostraron un mayor índice de PS.

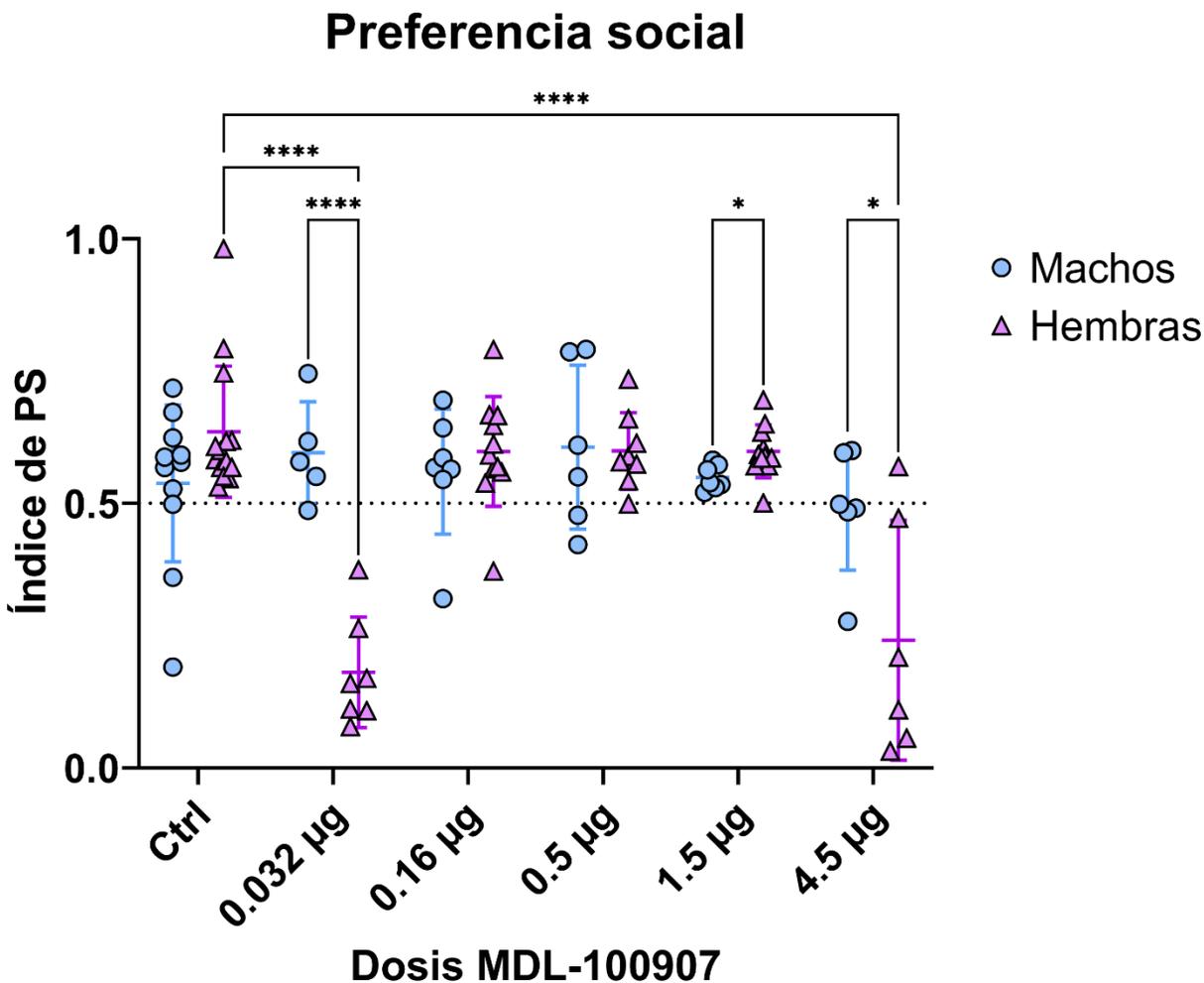


Figura 14. Efecto de la administración de MDL-100907 dentro del NAc. Mientras que los machos no mostraron ningún cambio significativo en su índice de PS con respecto a su grupo control, los grupos de las hembras mostraron una disminución significativa en él cuando fueron inyectadas tanto con la menor como con la mayor de las dosis usadas con respecto a su respectivo grupo control (prueba de Dunnet). También se observó que en los grupos administrados con las dosis de 0.03, 1.5 y 4.5 $\mu\text{g/lado}$ de MDL-100907 hubo diferencias significativas entre hembras y machos (prueba t de Student). Los resultados son presentados como media \pm DE, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

4. Campo abierto

4.1 Locomoción

Con el objetivo de evaluar el estado general de los animales tras la administración de MDL-100907 en el NAc, se evaluó su locomoción en la prueba de CA analizando la distancia que recorrieron y el tiempo que permanecieron en movimiento en el aparato. El análisis de varianza de dos vías practicado por separado a estos dos grupos de resultados utilizando sexo y tratamiento como factores independientes mostró un efecto principal en el factor sexo (tiempo en movimiento: $F_{1,87} = 80.11$, $p < 0.0001$; distancia recorrida: $F_{1,87} = 29.18$, $p < 0.0001$) pero no en el factor tratamiento (tiempo en movimiento: $F_{5,87} = 0.7654$, $p > 0.05$; distancia recorrida: $F_{5,87} = 0.5426$, $p > 0.05$) ni en la interacción de ambos factores (tiempo en movimiento: $F_{5,87} = 0.7089$, $p > 0.05$; distancia recorrida: $F_{5,87} = 0.6931$, $p > 0.05$).

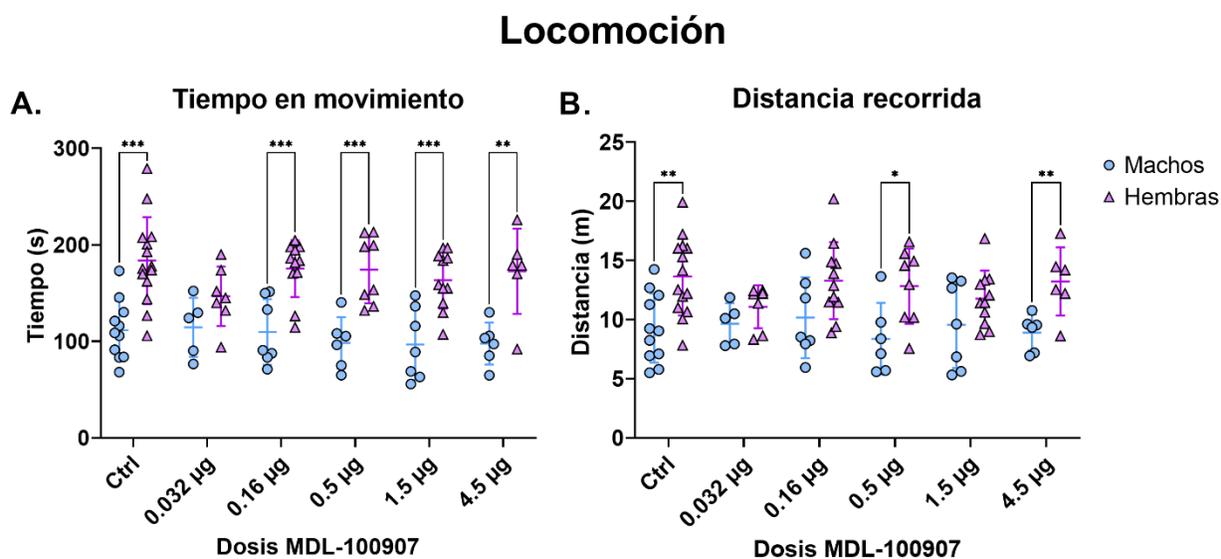


Figura 15. Resultados del análisis de la locomoción en el CA. **A.** Tiempo en movimiento. Se observó, de manera significativa, que en los grupos control y en los grupos administrados con las dosis de 0.16, 0.5, 1.5 y 4.5 µg/lado de MDL-100907, las hembras presentaron una mayor distancia recorrida en el CA a comparación de los machos (prueba t de Student). **B.** Distancia recorrida. Se observó, de manera significativa, que en los grupos control y en los grupos administrados con la dosis de 0.5 y 4.5 µg/lado de MDL-100907, las hembras presentaron una mayor distancia recorrida en el CA a comparación de los machos (prueba t de Student). Los resultados son presentados en media \pm DE, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

De acuerdo con los resultados anteriores, se corroboró estas diferencias significativas de acuerdo con el sexo utilizando la prueba t de Student como prueba post hoc. En general se observó que las hembras presentaban una mayor locomoción en comparación con los machos ([Figura 15](#)). Así, las hembras pertenecientes al grupo control ($p=0.0001$) y los grupos administrados con las dosis de MDL-100907 de 0.16 ($p=0.0005$), 0.5 ($p=0.0008$), 1.5 ($p=0.0006$) y 4.5 $\mu\text{g/lado}$ ($p=0.0039$) mostraron permanecer mayor tiempo en movimiento a comparación de los respectivos grupos de los machos. Por otra parte, la distancia recorrida de las hembras fue significativamente mayor que la de los machos en los grupos control ($p=0.0022$) y en los grupos administrados con 0.5 ($p=0.0216$) y 4.5 $\mu\text{g/lado}$ ($p=0.0087$) del antagonista.

4.2 Ansiedad

Para determinar si la posibilidad de que la administración de MDL-100907 en el NAc tuviera un efecto ansiogénico capaz de afectar el índice de PS, así como para estudiar si el tratamiento administrado tenía algún efecto en la emocionalidad de los animales y su posible diferencia entre machos y hembra, se evaluó el tiempo que pasaron los animales en la zona periférica y en la zona central del CA. El análisis de varianza de dos vías mostró un efecto principal en el factor sexo (zona central: $F_{1,87} = 9.965$, $p=0.0022$, zona periférica: $F_{1,87} = 9.965$, $p=0.0022$) pero ninguno en el factor tratamiento (zona central: $F_{5,87} = 0.1645$, $p>0.05$, zona periférica: $F_{5,87} = 0.1645$, $p>0.05$) ni en la interacción de ambos factores (zona central: $F_{5,87} = 0.4294$, $p>0.05$, zona periférica: $F_{5,87} = 0.4295$, $p>0.05$).

De esta manera se encontraron diferencias significativas de acuerdo con el sexo utilizando la prueba t de Student como prueba post hoc para comparar puntualmente grupos de machos y hembras tratados con la misma dosis de MDL-100907. Como se puede observar en la [Figura 16](#),

dicho análisis mostró que el grupo de hembras que recibieron el tratamiento de 4.5 $\mu\text{g/lado}$ del antagonista permanecieron significativamente mayor tiempo en la zona central que los machos ($p=0.0095$) y, por ende, permanecieron menor tiempo en la zona periférica de manera significativa a comparación de los machos ($p=0.0095$).

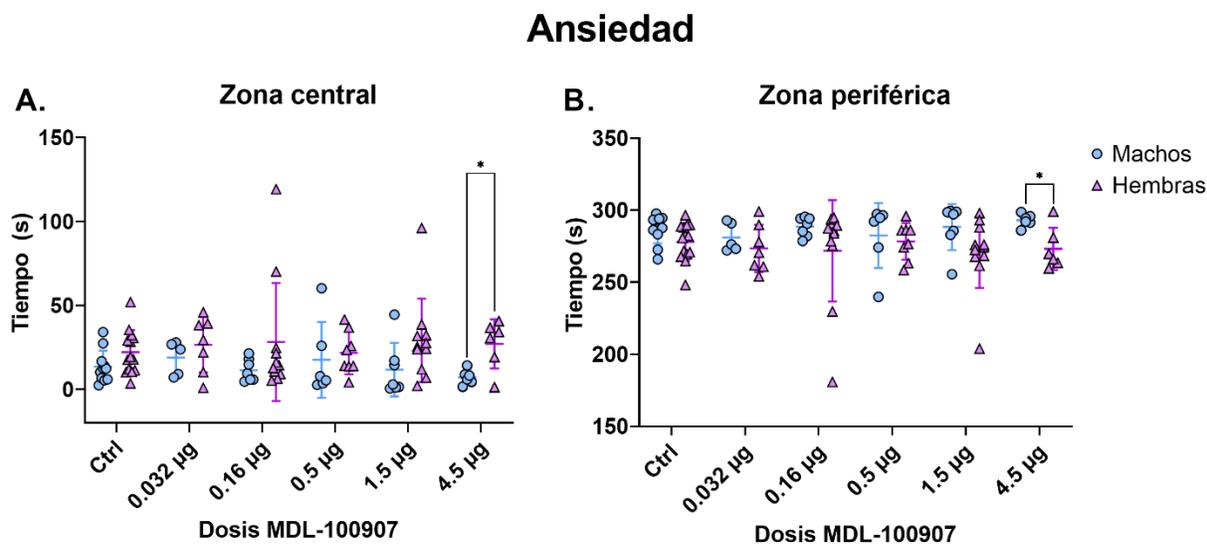


Figura 16. Resultados del análisis del tiempo que los animales permanecieron en cada zona del CA. **A.** Zona central. Tanto machos como hembras no mostraron ningún cambio significativo entre los animales administrados intra-NAc con MDL-100907 y sus controles respectivos (prueba de Dunnett). Se observó que las hembras que recibieron el tratamiento de 4.5 $\mu\text{g/lado}$ de MDL-100907 permanecieron, de manera significativa, un mayor tiempo en la zona central que los machos (prueba t de Student). **B.** Zona periférica. Al igual que los resultados de la zona central, no se observaron diferencias significativas en el tiempo que pasaron en la zona periférica entre los grupos tratados con MDL-100907 y sus respectivos controles (prueba de Dunnett). Se observó, sin embargo, que las hembras que recibieron el tratamiento de 4.5 $\mu\text{g/lado}$ de MDL-100907 permanecieron, de manera significativa un menor tiempo en la zona periférica que los machos (prueba t de Student). Los resultados son presentados en media \pm DE, * $p<0.05$.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo mostraron que la actividad de los receptores 5-HT_{2A} dentro del NAc tienen un papel importante en la modulación en el índice de PS en la rata. Los efectos observados fueron, sin embargo, sexualmente dimórficos, pues sólo fueron perceptibles en las hembras, pero no en los machos dentro de un rango de dosis de 0.032 - 4.5 µg/hemisferio de MDL-100907, un antagonista de los receptores 5-HT_{2A}. Dichos cambios involucraron una disminución del índice de PS en aquellos animales a los que se les administró tanto la dosis más pequeña (0.032 µg/lado) como la dosis más alta (4.5 µg/lado) del antagonista, lo que se manifestó como una curva dosis-respuesta en forma de “U” invertida.

La razón de dichos efectos es difícil de explicar, pero si consideramos que la dosis de 0.032 µg/lado es específica, es posible haberse dado una pérdida de la especificidad a la dosis de 4.5 µg/lado. Por otro lado, los efectos del MDL-100907 sobre la PS en las hembras parecen ser genuinos y no debidos a cambios en el estado general de los animales pues ningún efecto del antagonista fue detectado en la locomoción de las ratas en la prueba de CA, ni en el tiempo de permanencia en la zona central y periférica de dicha prueba, cuando la comparación de los resultados se hizo mediante la prueba de Dunnet en contra de sus controles respectivos.

Cabe señalar, sin embargo, que a pesar de que no se encontraron efectos atribuibles a la administración de MDL-100907 en los machos en la prueba de PS, su conducta difirió significativamente de la exhibida por las hembras con algunas de las dosis utilizadas del antagonista, reflejando la diferencia de respuesta al tratamiento con las dosis efectivas y muy probablemente la variabilidad existente en los grupos de machos y hembras que con la dosis de 1.5 µg/lado que indujo, asimismo, diferencias significativas entre ellos (i.e. una variabilidad intragrupal mínima en los machos de dicho grupo). Incluso se puede observar que, aunque existe

una diferencia significativa, el tamaño del efecto no es muy grande a comparación de las otras dos dosis.

De manera análoga a lo observado en el índice de PS, a pesar de la falta de consenso en torno a las capacidades locomotoras existentes entre machos y hembras (Devall et al., 2009; Poceviciute et al., 2023), una mayor actividad locomotora fue encontrada en este trabajo en prácticamente todos los grupos de hembras, incluido el grupo control en relación a la observada en los machos. Sin embargo, es interesante hacer notar que el incremento en la actividad locomotora descrita resulta válido cuando se toma en cuenta como parámetro de locomoción el tiempo durante el cual los animales están en movimiento, pero no la distancia recorrida por ellos lo que pudiera implicar diferencias en flexibilidad manifestadas por el tamaño de los pasos dados por las hembras en comparación con los machos.

Finalmente, por lo que toca al grado de emocionalidad, expresado por los animales en esta prueba, como el tiempo que pasan en la zona central (conducta ansiolítica) vs. la periférica (conducta ansiogénica) del CA, no se detectaron diferencias en machos ni en hembras en relación con sus controles respectivos. Pudo observarse, sin embargo, una diferencia significativa entre machos y hembras en su tiempo de permanencia en los espacios centrales del CA a una dosis de 4.5 µg/lado de MDL-100907. A pesar de ello, dicha diferencia muy probablemente refleja, más que un efecto genuino, una menor variabilidad en el grupo de los machos con relación a la observada en las hembras.

Aunque existen estudios que sugieren que los receptores 5-HT_{2A} pudieran participar en la modulación de diversos tipos de conductas sociales (De Deurwaerdère et al., 2020; Guiard & Di Giovanni, 2018) pocos estudios los han involucrado en ellas y menos han identificado, cuando han

existido, su posible sitio de acción en el cerebro. Los resultados obtenidos en este trabajo apoyan la participación de los receptores 5-HT_{2A} presentes en el NAc en la modulación de la sociabilidad en las ratas hembra pero no en los machos y sugieren que la actividad de dichos receptores posee un efecto prosocial, pues su bloqueo por medio de la infusión del MDL-100907 en el NAc indujo una disminución del índice de PS.

Por otro lado, resulta paradójico la falta de efectos resultantes del bloqueo del receptor 5-HT_{2A} en ratas macho, pues datos publicados en la literatura señalan, que en ratas de este sexo, la administración sistémica de LSD, un agonista 5-HT_{2A}, indujo la aparición de efectos prosociales (De Gregorio et al., 2021), y que en ratones macho el MDL-100907 fue capaz de prevenir tales efectos inducidos por el MDMA (Curry et al., 2019). Ha sido así mismo mostrado que la administración sistémica de MDL-100907 es capaz de rescatar a ratones transgénicos caracterizados por la presencia de una conducta antisocial como resultado de una alteración genética que disminuye los niveles de la MAO (Godar et al., 2019).

El origen entre los resultados anteriores y los nuestros resulta difícil de explicar pero es posible que en el caso de los resultados publicados por De Gregorio et al. (2021) el LSD administrado sistémicamente haya alcanzado regiones cerebrales distintas al NAc capaces de afectar la sociabilidad de los animales, y que en los experimentos de Curry et al. (2019) y Godar et al. (2019), aparte de la vía de administración usada, la diferencia entre las especies de los animales usados haya sido un factor determinante. Factores adicionales, que pudieran haber jugado un papel importante entre nuestros experimentos y los reportados en la literatura podrían incluir entre otros, el tipo de paradigma conductual utilizado o el congénere usado como estímulo social ya que se ha observado que el grado de socialización varía si el congénere es conocido o novedoso. Mientras que en algunos casos se ha visto que los roedores prefieren un estímulo social novedoso

sobre uno familiar (Hackenberg et al., 2021), en otros se han observado que el estímulo social familiar llega a ser más recompensante que el novedoso (Harda et al., 2022).

Por otro lado, resulta en extremo interesante el dimorfismo sexual encontrado en nuestros experimentos, pues los efectos del bloqueo del receptor 5-HT_{2A} sobre la sociabilidad ejercidos por el MDL-100907 en el NAc se observaron en hembras, pero no en machos. Los resultados obtenidos resultan particularmente interesantes en vista de que no se detectaron diferencias en el índice de PS entre ratas de ambos sexos y estas solo fueron observadas como respuesta al tratamiento con el MDL-100907.

Aunque es difícil establecer las causas de estas diferencias, resulta evidente que las variaciones de los niveles de las hormonas sexuales (i.e. estrógenos) en las hembras son responsables de su comportamiento y en una gran medida de las diferencias encontradas entre ellas y los machos. De particular importancia resulta destacar a este respecto que el sistema serotoninérgico (Kundakovic & Rocks, 2022; Rubinow et al., 1998) y particularmente los receptores 5-HT_{2A} presentes en el NAc son especialmente sensibles a la acción de los estrógenos, pues se ha encontrado que en las ratas, el estradiol aumenta la densidad de los sitios de unión del receptor 5-HT_{2A} en el NAc y otras regiones cerebrales que tienen un papel importante en el estado de ánimo, y que dicha densidad varía de acuerdo con la fase del ciclo estral en las que se encuentran las hembras (Sumner & Fink, 1995, 1997, 1998).

En línea con estos estudios, se ha sido sugerido que la actividad neuronal de las regiones que presentan receptores 5-HT_{2A}, son más sensibles y vulnerables a cambios en sus vías de señalización como resultado de fluctuaciones en la expresión de los sitios de unión del receptor 5-HT_{2A} producidas por cambios en los niveles de estrógenos que ocurren en las hembras durante su

ciclo estral. En vista de esto, no resulta sorprendente que se hayan observado mayores cambios conductuales en las hembras en comparación con los machos tras la activación de los receptores 5-HT₂ con el 2,5-Dimetoxi-4-yodoanfetamina (DOI) (Jaster et al., 2022).

Así, en base a lo anterior y a que la mayoría de las hembras tratadas con el MDL-100907 se encontraban en la fase de proestro, caracterizada por los mayores niveles de estrógenos de su ciclo estral (Kundakovic & Rocks, 2022), es posible sugerir que las diferencias en el índice PS encontradas en este trabajo entre hembras y machos obedecen a un aumento en la densidad de los sitios de unión del MDL-100907 sobre el receptor 5-HT_{2A} en el NAc de las hembras inducido por los efectos de los estrógenos sobre ella. Nuevos estudios utilizando un número suficiente de ratas en las diversas fases de su ciclo estral, animales ovariectomizados o grupos de ratas pretratadas con antagonistas para los estrógenos serán necesarios para dar validez a esta hipótesis. La posibilidad de que las diferencias encontradas en este trabajo de tesis entre hembras y machos fueran debidas a una mayor sociabilidad intrínseca en las hembras con respecto a los machos, como en ocasiones se ha dicho (Ben-Ami Bartal et al., 2011; Lukas & Neumann, 2014; Misiołek et al., 2023) es contradictoria pues no ha sido confirmada por otros estudios (Christoffel et al., 2021; Johnston & File, 1991; Poceviciute et al., 2023; Scholl et al., 2019) y en nuestro trabajo no se observaron diferencias en el índice PS entre ratas hembras y macho pertenecientes a sus respectivos grupos no tratados (grupos control).

1. Limitaciones y fortalezas

El presente trabajo como todos los demás posee grandes fortalezas, pero lleva también aparejadas una serie de importantes limitaciones. Dentro de sus fortalezas destaca su diseño dimórfico, pues a diferencia de la mayor parte de los estudios comúnmente realizados, en nuestro trabajo se

utilizaron ratas tanto macho como hembra con resultados claramente ostensibles. Es claro que dada la existencia de las importantes diferencias genéticas entre ambos sexos y del perfil hormonal tan diferente entre ellas es obligada la búsqueda de diferencias en todo parámetro o efecto estudiado. En congruencia con lo anterior, en nuestro trabajo no sólo se utilizaron ratas macho y hembra, sino que se consideró también como variable independiente la fase del ciclo estral en la que se encontraban nuestras ratas. Finalmente, el uso del MDL-100907, un antagonista específico para los receptores 5-HT_{2A}, inyectado localmente y no en forma sistémica permitió bloquear selectivamente a los receptores 5-HT_{2A} intra-accumbales en la influencia que ejerce el sistema serotoninérgico en el CS de la rata.

Dentro de las limitaciones de nuestro trabajo destacan el escaso número de animales que se usaron para evaluar los efectos del MDL-100907 en cada fase del ciclo estral para confirmar nuestra suposición de que son los estrógenos, que abundan en el proestro, los responsables de los efectos dimórficos que se observaron en este trabajo. Muy ligado a esto, hubiera sido muy deseable repetir los experimentos realizados usando hembras ovariectomizadas carentes de estrógenos, así como correlacionar los niveles de estrógenos en nuestros animales con su conducta. Cabe señalar, asimismo, que la falta de experimentos farmacológicos utilizando antagonistas del receptor de los estrógenos, capaces de bloquear los cambios en el índice de PS reportados constituye también una limitante importante de este trabajo.

PERSPECTIVAS

Aparte de corregir las limitaciones señaladas arriba, consideramos importante aclarar en forma más precisa la causa de los efectos dimórficos reportados en este trabajo en aras de conocer las diferencias que subyacen al CS que se observa tanto en machos como en hembras. Para ello será necesario conocer cuáles son los factores hormonales involucrados en la transcripción de los genes responsables de la síntesis de los receptores 5-HT_{2A} en ambos sexos. Será necesario también conocer las interacciones que mantienen los receptores 5-HT_{2A} con receptores pertenecientes a otros sistemas de señalización tales como neurotransmisores u hormonas (v.g. estrógenos, progesterona) dentro de heterodímeros o complejos de receptores de orden superior en la membrana de las neuronas que los expresan y el impacto que estas interacciones tienen en su señalización. Por último, consideramos, en base a los resultados obtenidos en este trabajo con el MDL-100907, que el diseño de agonistas del receptor 5-HT_{2A} carentes de efectos psicodélicos y capaces de incrementar la sociabilidad es una meta que debe ser perseguida pues ofrece la posibilidad de tratar a todas aquellas personas que poseen conductas sociales aberrantes y reincorporarlos a la sociedad.

CONCLUSIONES

En suma, nuestros resultados mostraron que la neurotransmisión serotoninérgica mediada por la activación de los receptores 5-HT_{2A} favorece en forma dimórfica el CS, pues fue posible demostrar en las hembras, pero no en los machos, que su bloqueo en el NAc, mediante la infusión de su antagonista específico el MDL-100907, disminuyó el índice de PS. Dado que dicho efecto fue observado preferentemente en ratas que se encontraban en proestro, se especula que los estrógenos fueron responsables del dimorfismo observado en nuestros estudios pues tales hormonas se encuentran elevadas en dicha fase del ciclo estral de la rata.

Dado que el incremento de los trastornos psiquiátricos relacionados con la sociabilidad es un problema a nivel mundial es imprescindible entender la neurobiología que los subyace para hacer posible el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Consideramos, que el dimorfismo sexual encontrado en este trabajo será instrumental para el desarrollo de nuevos planteamientos y novedosos tratamientos para el manejo de pacientes que muestran conductas sociales aberrantes.

REFERENCIAS

1. Ajayi, A. F., & Akhigbe, R. E. (2020). Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertility Research and Practice*, 6, 5. <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00074-3>
2. Albizu, L., Holloway, T., González-Maeso, J., & Sealfon, S. C. (2011). Functional crosstalk and heteromerization of serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors. *Neuropharmacology*, 61(4), 770–777. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.05.023>
3. Altemus, M., Sarvaiya, N., & Neill Epperson, C. (2014). Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 320–330. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.004>
4. American Psychiatric Association. (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5* (5a ed., pp. 17–22, 28–33, 53–65, 105–127, 130–139, 159–172, 260–298).
5. Asgari, P., McKinney, G., Hodges, T. E., & McCormick, C. M. (2021). Social Instability Stress in Adolescence and Social Interaction in Female Rats. *Neuroscience*, 477, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.09.022>
6. Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscience: Exploring the brain* (4a ed.). Wolters Kluwer.
7. Bécamel, C., Berthoux, C., Barre, A., & Marin, P. (2017). Growing Evidence for Heterogeneous Synaptic Localization of 5-HT_{2A} Receptors. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(5), 897–899. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.6b00409>
8. Ben-Ami Bartal, I., Breton, J. M., Sheng, H., Long, K. L. P., Chen, S., Halliday, A., Kenney, J. W., Wheeler, A. L., Frankland, P., Shilyansky, C., Deisseroth, K., Keltner, D., & Kaufer, D. (2021). Neural correlates of ingroup bias for prosociality in rats. *eLife*, 10,

- 1–26. <https://doi.org/10.7554/eLife.65582>
9. Ben-Ami Bartal, I., Decety, J., & Mason, P. (2011). Empathy and Pro-Social Behavior in Rats. *Science*, *334*(6061), 1427–1430. <https://doi.org/10.1126/science.1210789>
10. Berton, O., McClung, C. A., DiLeone, R. J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S. J., Graham, D., Tsankova, N. M., Bolanos, C. A., Rios, M., Monteggia, L. M., Self, D. W., & Nestler, E. J. (2006). Essential Role of BDNF in the Mesolimbic Dopamine Pathway in Social Defeat Stress. *Science*, *311*(5762), 864–868. <https://doi.org/10.1126/science.1120972>
11. Browne, C. J., Abela, A. R., Chu, D., Li, Z., Ji, X., Lambe, E. K., & Fletcher, P. J. (2019). Dorsal raphe serotonin neurons inhibit operant responding for reward via inputs to the ventral tegmental area but not the nucleus accumbens: evidence from studies combining optogenetic stimulation and serotonin reuptake inhibition. *Neuropsychopharmacology*, *44*(4), 793–804. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0271-x>
12. Bubar, M., & Cunningham, K. (2006). Serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} Receptors as Potential Targets for Modulation of Psychostimulant Use and Dependence. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, *6*(18), 1971–1985. <https://doi.org/10.2174/156802606778522131>
13. Byrd, A. L., & Manuck, S. B. (2014). MAOA, Childhood Maltreatment, and Antisocial Behavior: Meta-analysis of a Gene-Environment Interaction. *Biological Psychiatry*, *75*(1), 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.004>
14. Cacioppo, J. T., & Hawkey, L. C. (2009). Perceived social isolation and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(10), 447–454. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.005>
15. Charney, D. S., Nestler, E. J., Sklar, P., & Joseph, D. B. (2013). *Neurobiology of Mental Illness* (D. S. Charney, E. J. Nestler, P. Sklar, & D. B. Joseph (eds.); 5th ed.). Oxford

University Press.

16. Chen, P., & Hong, W. (2018). Neural Circuit Mechanisms of Social Behavior. *Neuron*, 98(1), 16–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.026>
17. Chen, W., Zhang, Q., Su, W., Zhang, H., Yang, Y., Qiao, J., Sui, N., & Li, M. (2014). Effects of 5-hydroxytryptamine 2C receptor agonist MK212 and 2A receptor antagonist MDL100907 on maternal behavior in postpartum female rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 117, 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.034>
18. Christoffel, D. J., Walsh, J. J., Hoerbelt, P., Heifets, B. D., Llorach, P., Lopez, R. C., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., & Malenka, R. C. (2021). Selective filtering of excitatory inputs to nucleus accumbens by dopamine and serotonin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(24), e2106648118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2106648118>
19. Chruścicka, B., Wallace Fitzsimons, S. E., Borroto-Escuela, D. O., Druelle, C., Stamou, P., Nally, K., Dinan, T. G., Cryan, J. F., Fuxe, K., & Schellekens, H. (2019). Attenuation of Oxytocin and Serotonin 2A Receptor Signaling through Novel Heteroreceptor Formation. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(7), 3225–3240. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00665>
20. Chun, E. K., Donovan, M., Liu, Y., & Wang, Z. (2022). Behavioral, neurochemical, and neuroimmune changes associated with social buffering and stress contagion. *Neurobiology of Stress*, 16, 100427. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2022.100427>
21. Compan, V., Segu, L., Buhot, M. C., & Daszuta, A. (1998). Selective increases in serotonin 5-HT1B/1D and 5-HT2A/2C binding sites in adult rat basal ganglia following lesions of serotonergic neurons. *Brain Research*, 793(1–2), 103–111. <https://doi.org/10.1016/S0006->

8993(98)00168-1

22. Cora, M. C., Kooistra, L., & Travlos, G. (2015). Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse. *Toxicologic Pathology*, 43(6), 776–793. <https://doi.org/10.1177/0192623315570339>
23. Cornea-Hébert, V., Riad, M., Wu, C., Singh, S. K., & Descarries, L. (1999). Cellular and subcellular distribution of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in the central nervous system of adult rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 409(2), 187–209. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990628\)409:2<187::AID-CNE2>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990628)409:2<187::AID-CNE2>3.0.CO;2-P)
24. Curry, D. W., Berro, L. F., Belkoff, A. R., Sulima, A., Rice, K. C., & Howell, L. L. (2019). Sensitization to the prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Neuropharmacology*, 151, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.03.017>
25. Dahlström, A., & Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum*, 62, SUPPL 232:1-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14229500>
26. de Almeida, J., Palacios, J. M., & Mengod, G. (2008). Distribution of 5-HT and DA receptors in primate prefrontal cortex: implications for pathophysiology and treatment. *Progress in Brain Research*, 172, 101–115. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00905-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00905-9)
27. De Deurwaerdère, P., Bharatiya, R., Chagraoui, A., & Di Giovanni, G. (2020). Constitutive activity of 5-HT receptors: Factual analysis. *Neuropharmacology*, 168, 107967. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107967>
28. De Gregorio, D., Popic, J., Enns, J. P., Inserra, A., Skalecka, A., Markopoulos, A., Posa,

- L., Lopez-Canul, M., Qianzi, H., Lafferty, C. K., Britt, J. P., Comai, S., Aguilar-Valles, A., Sonenberg, N., & Gobbi, G. (2021). Lysergic acid diethylamide (LSD) promotes social behavior through mTORC1 in the excitatory neurotransmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *118*(5). <https://doi.org/10.1073/pnas.2020705118>
29. Devall, A. J., Liu, Z.-W., & Lovick, T. A. (2009). Hyperalgesia in the setting of anxiety: Sex differences and effects of the oestrous cycle in Wistar rats. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(4), 587–596. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.021>
30. Dijkstra, J. K., Lindenberg, S., Zijlstra, L., Bouma, E., & Veenstra, R. (2013). The Secret Ingredient for Social Success of Young Males: A Functional Polymorphism in the 5HT2A Serotonin Receptor Gene. *PLoS ONE*, *8*(2), e54821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054821>
31. Dölen, G., Darvishzadeh, A., Huang, K. W., & Malenka, R. C. (2013). Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature*, *501*(7466), 179–184. <https://doi.org/10.1038/nature12518>
32. Dölen, G., & Malenka, R. C. (2014). The Emerging Role of Nucleus Accumbens Oxytocin in Social Cognition. *Biological Psychiatry*, *76*(5), 354–355. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.009>
33. Fernández Espejo, E. (2000). ¿Cómo funciona el nucleus accumbens? *Revista de Neurología*, *30*(9), 845. <https://doi.org/10.33588/rn.3009.99617>
34. Fernández, M., Mollinedo-Gajate, I., & Peñagarikano, O. (2018). Neural Circuits for Social Cognition: Implications for Autism. *Neuroscience*, *370*, 148–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.013>
35. File, S. E., & Seth, P. (2003). A review of 25 years of the social interaction test. *European*

- Journal of Pharmacology*, 463(1–3), 35–53. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01273-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01273-1)
36. Floresco, S. B. (2015). The Nucleus Accumbens: An Interface Between Cognition, Emotion, and Action. *Annual Review of Psychology*, 66, 25–52. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115159>
37. Folkes, O. M., Báldi, R., Kondev, V., Marcus, D. J., Hartley, N. D., Turner, B. D., Ayers, J. K., Baechle, J. J., Misra, M. P., Altemus, M., Grueter, C. A., Grueter, B. A., & Patel, S. (2020). An endocannabinoid-regulated basolateral amygdala–nucleus accumbens circuit modulates sociability. *Journal of Clinical Investigation*, 130(4), 1728–1742. <https://doi.org/10.1172/JCI131752>
38. Fuxe, K. (1965). Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. *Acta Physiol Scand Suppl*, 247, 37.
39. Gnegy, M. E. (2012). Catecholamines. En S. T. Brady, G. J. Siegel, R. W. Albers, & D. L. Price (Eds.), *Basic Neurochemistry* (8a ed., pp. 283–299). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374947-5.00014-6>
40. Godar, S. C., Mosher, L. J., Scheggi, S., Devoto, P., Moench, K. M., Strathman, H. J., Jones, C. M., Frau, R., Melis, M., Gambarana, C., Wilkinson, B., DeMontis, M. G., Fowler, S. C., Coba, M. P., Wellman, C. L., Shih, J. C., & Bortolato, M. (2019). Gene-environment interactions in antisocial behavior are mediated by early-life 5-HT_{2A} receptor activation. *Neuropharmacology*, 159, 107513. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.01.028>
41. Green, A. R., Mehan, A. O., Elliott, J. M., O’Shea, E., & Colado, M. I. (2003). The Pharmacology and Clinical Pharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine

- (MDMA, “Ecstasy”). *Pharmacological Reviews*, 55(3), 463–508.
<https://doi.org/10.1124/pr.55.3.3>
42. Guiard, B. P., & Di Giovanni, G. (2018). 5-HT_{2A} Receptors in the Central Nervous System. En B. P. Guiard & G. Di Giovanni (Eds.), *The Receptors* (Vol. 32). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-70474-6>
43. Gunaydin, L. A., Grosenick, L., Finkelstein, J. C., Kauvar, I. V., Fenno, L. E., Adhikari, A., Lammel, S., Mirzabekov, J. J., Airan, R. D., Zalocusky, K. A., Tye, K. M., Anikeeva, P., Malenka, R. C., & Deisseroth, K. (2014). Natural Neural Projection Dynamics Underlying Social Behavior. *Cell*, 157(7), 1535–1551.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.017>
44. Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4–26.
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
45. Hackenberg, T. D., Vanderhooft, L., Huang, J., Wagar, M., Alexander, J., & Tan, L. (2021). Social preference in rats. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 115(3), 634–649. <https://doi.org/10.1002/jeab.686>
46. Harda, Z., Chrószcz, M., Misiółek, K., Klimczak, M., Szumiec, Ł., Kaczmarczyk-Jarosz, M., & Rodriguez Parkitna, J. (2022). Establishment of a social conditioned place preference paradigm for the study of social reward in female mice. *Scientific Reports*, 12(1), 11271. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15427-9>
47. Hawkey, L. C., & Capitano, J. P. (2015). Perceived social isolation, evolutionary fitness and health outcomes: a lifespan approach. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1669), 20140114. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0114>

48. Heifets, B. D., Salgado, J. S., Taylor, M. D., Hoerbelt, P., Cardozo Pinto, D. F., Steinberg, E. E., Walsh, J. J., Sze, J. Y., & Malenka, R. C. (2019). Distinct neural mechanisms for the prosocial and rewarding properties of MDMA. *Science Translational Medicine*, *11*(522). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw6435>
49. Hensler, J. G. (2012). Serotonin. En S. T. Brady, G. J. Siegel, R. W. Albers, & D. L. Price (Eds.), *Basic Neurochemistry* (8a ed., pp. 300–322). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374947-5.00015-8>
50. Holze, F., Avedisian, I., Varghese, N., Eckert, A., & Liechti, M. E. (2021). Role of the 5-HT_{2A} Receptor in Acute Effects of LSD on Empathy and Circulating Oxytocin. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 711255. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.711255>
51. Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R., & Humphrey, P. P. A. (1994). International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacological reviews*, *46*(2), 157–203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7938165>
52. Hsu, C.-C., Madsen, T. E., O’Gorman, E., Gourley, S. L., & Rainnie, D. G. (2020). Reward-related dynamical coupling between basolateral amygdala and nucleus accumbens. *Brain Structure and Function*, *225*(6), 1873–1888. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02099-2>
53. Hu, R. K., Zuo, Y., Ly, T., Wang, J., Meera, P., Wu, Y. E., & Hong, W. (2021). An amygdala-to-hypothalamus circuit for social reward. *Nature Neuroscience*, *24*(6), 831–842. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00828-2>
54. INCyTU. (2018). Salud mental en México. *NOTA-INCyTU*, 7. https://www.foroconsultivo.org.mx/INCyTU/documentos/Completa/INCYTU_18-

007.pdf

55. Institute of Health Metrics and Evaluation. (2019). *Global Health Data Exchange*.
<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
56. Jaster, A. M., Younkin, J., Cuddy, T., de la Fuente Revenga, M., Poklis, J. L., Dozmorov, M. G., & González-Maeso, J. (2022). Differences across sexes on head-twitch behavior and 5-HT_{2A} receptor signaling in C57BL/6J mice. *Neuroscience Letters*, 788(August), 136836. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136836>
57. Johnston, A. L., & File, S. E. (1991). Sex differences in animal tests of anxiety. *Physiology & Behavior*, 49(2), 245–250. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90039-Q](https://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90039-Q)
58. Kim, S. A. (2021). 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} Signaling, Desensitization, and Downregulation: Serotonergic Dysfunction and Abnormal Receptor Density in Schizophrenia and the Prodrome. *Cureus*, 13(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.15811>
59. Kiser, D., Steamer, S. B., Branchi, I., & Homberg, J. R. (2012). The reciprocal interaction between serotonin and social behaviour. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(2), 786–798. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.009>
60. Ko, J. (2017). Neuroanatomical Substrates of Rodent Social Behavior: The Medial Prefrontal Cortex and Its Projection Patterns. *Frontiers in Neural Circuits*, 11, 41. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00041>
61. Krebs, C., Weiberg, J., Akesson, E., & Dilli, E. (2018). *Lippincott's illustrated reviews: Neurociencia* (2a ed.). Wolters Kluwer.
62. Kundakovic, M., & Rocks, D. (2022). Sex hormone fluctuation and increased female risk for depression and anxiety disorders: From clinical evidence to molecular mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 66(February), 101010.

<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.101010>

63. Kuypers, K. P. C., de la Torre, R., Farre, M., Pizarro, N., Xicota, L., & Ramaekers, J. G. (2018). MDMA-induced indifference to negative sounds is mediated by the 5-HT_{2A} receptor. *Psychopharmacology*, *235*(2), 481–490. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4699-1>
64. Lee, A., Choo, H., & Jeon, B. (2022). Serotonin Receptors as Therapeutic Targets for Autism Spectrum Disorder Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(12), 6515. <https://doi.org/10.3390/ijms23126515>
65. Li, Y., Zhong, W., Wang, D., Feng, Q., Liu, Z., Zhou, J., Jia, C., Hu, F., Zeng, J., Guo, Q., Fu, L., & Luo, M. (2016). Serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus encode reward signals. *Nature Communications*, *7*, 10503. <https://doi.org/10.1038/ncomms10503>
66. Luckett, C., Norvelle, A., & Huhman, K. (2012). The role of the nucleus accumbens in the acquisition and expression of conditioned defeat. *Behavioural Brain Research*, *227*(1), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.10.012>
67. Lukas, M., & Neumann, I. D. (2014). Social preference and maternal defeat-induced social avoidance in virgin female rats : Sex differences in involvement of brain oxytocin and vasopressin. *Journal of Neuroscience Methods*, *234*, 101–107. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.03.013>
68. Lukas, M., Toth, I., Reber, S. O., Slattery, D. A., Veenema, A. H., & Neumann, I. D. (2011). The Neuropeptide Oxytocin Facilitates Pro-Social Behavior and Prevents Social Avoidance in Rats and Mice. *Neuropsychopharmacology*, *36*(11), 2159–2168. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.95>
69. Lyon, R., Glennon, R., & Titeler, M. (1986). 3,4-Methylenedioxyamphetamine

- (MDMA): Stereoselective interactions at brain 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *Psychopharmacology*, 88(4), 525–526. <https://doi.org/10.1007/BF00178519>
70. Madden, J. T., Reyna, N. C., & Pentkowski, N. S. (2020). Antagonizing serotonin 2A (5-HT2A) receptors attenuates methamphetamine-induced reward and blocks methamphetamine-induced anxiety-like behaviors in adult male rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 215, 108178. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108178>
71. Mijnster, M. J., Raimundo, A. G. V., Koskuba, K., Klop, H., Docter, G. J., Groenewegen, H. J., & Voorn, P. (1997). Regional and cellular distribution of serotonin 5-hydroxytryptamine(2a) receptor mRNA in the nucleus accumbens, olfactory tubercle, and caudate putamen of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 389(1), 1–11. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19971208\)389:1<1::AID-CNE1>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19971208)389:1<1::AID-CNE1>3.0.CO;2-6)
72. Misiołek, K., Klimczak, M., Chrószcz, M., Szumiec, Ł., Bryksa, A., Przyborowicz, K., Rodriguez Parkitna, J., & Harda, Z. (2023). Prosocial behavior, social reward and affective state discrimination in adult male and female mice. *Scientific Reports*, 13(1), 5583. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32682-6>
73. Morley, K. C., Arnold, J. C., & McGregor, I. S. (2005). Serotonin (1A) receptor involvement in acute 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) facilitation of social interaction in the rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(5), 648–657. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.04.009>
74. Murugan, M., Jang, H. J., Park, M., Miller, E. M., Cox, J., Taliaferro, J. P., Parker, N. F., Bhave, V., Hur, H., Liang, Y., Nectow, A. R., Pillow, J. W., & Witten, I. B. (2017). Combined Social and Spatial Coding in a Descending Projection from the Prefrontal Cortex. *Cell*, 171(7), 1663–1677. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.002>

75. Napolitano, A., Schiavi, S., La Rosa, P., Rossi-Espagnet, M. C., Petrillo, S., Bottino, F., Tagliente, E., Longo, D., Lupi, E., Casula, L., Valeri, G., Piemonte, F., Trezza, V., & Vicari, S. (2022). Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: Diagnostic, Neurobiological, and Behavioral Features. *Frontiers in Psychiatry, 13*, 889636. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.889636>
76. Odabas-Geldiay, M., Shields, H., Berro, L. F., Rice, K. C., & Howell, L. L. (2019). Effects of acute treatments with the serotonin 2A antagonist M100907 alone or in combination with the serotonin 2C agonist WAY163909 on methamphetamine self-administration in rhesus monkeys. *Drug and Alcohol Dependence, 194*, 252–256. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.10.018>
77. OECD. (2021). Health at a Glance 2021. En *Health at a Glance 2021*. OECD. <https://doi.org/10.1787/ae3016b9-en>
78. Ohmura, Y., Tsutsui-Kimura, I., Sasamori, H., Nebuka, M., Nishitani, N., Tanaka, K. F., Yamanaka, A., & Yoshioka, M. (2020). Different roles of distinct serotonergic pathways in anxiety-like behavior, antidepressant-like, and anti-impulsive effects. *Neuropharmacology, 167*, 107703. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107703>
79. Oliveira, R. F., & Bshary, R. (2021). Expanding the concept of social behavior to interspecific interactions. *Ethology, 127*(10), 758–773. <https://doi.org/10.1111/eth.13194>
80. Panksepp, J. B., & Lahvis, G. P. (2007). Social reward among juvenile mice. *Genes, Brain and Behavior, 6*(7), 661–671. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2006.00295.x>
81. Paredes, S., Cantillo, S., Candido, K. D., & Knezevic, N. N. (2019). An Association of Serotonin with Pain Disorders and Its Modulation by Estrogens. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(22), 5729. <https://doi.org/10.3390/ijms20225729>

82. Paxinos, G., & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (2a ed.). Academic Press. <http://www.sciencedirect.com:5070/book/9780125476218/the-rat-brain>
83. Pérez-de la Mora, M., Pérez-Carrera, D., Crespo-Ramírez, M., Tarakanov, A., Fuxe, K., & Borroto-Escuela, D. O. (2016). Signaling in dopamine D2 receptor-oxytocin receptor heterocomplexes and its relevance for the anxiolytic effects of dopamine and oxytocin interactions in the amygdala of the rat. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1862(11), 2075–2085. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.07.004>
84. Pérez de la Mora, M., Borroto-Escuela, D. O., Crespo-Ramírez, M., Rejón-Orantes, J. del C., Palacios-Lagunas, D. A., Martínez-Mata, M. K., Sánchez-Luna, D., Tesoro-Cruz, E., & Fuxe, K. (2022). Dysfunctional Heteroreceptor Complexes as Novel Targets for the Treatment of Major Depressive and Anxiety Disorders. *Cells*, 11(11), 1826. <https://doi.org/10.3390/cells11111826>
85. Pitts, E. G., Minerva, A. R., Chandler, E. B., Kohn, J. N., Logun, M. T., Sulima, A., Rice, K. C., & Howell, L. L. (2017). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Increases Affiliative Behaviors in Squirrel Monkeys in a Serotonin 2A Receptor-Dependent Manner. *Neuropsychopharmacology*, 42(10), 1962–1971. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.80>
86. Pocevičiute, I., Kasperavičiute, K., Buisas, R., Ruksenas, O., & Vengeliene, V. (2023). Sex differences in serotonergic control of rat social behaviour. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 223, 173533. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173533>
87. Pritchett-Corning, K., Chou, S., Conour, L., & Elder, B. (2011). *Guidebook on Mouse and Rat Colony Management*. Charles River Laboratories.
88. Robinson, E. S. J., Dalley, J. W., Theobald, D. E. H., Glennon, J. C., Pezze, M. A., Murphy, E. R., & Robbins, T. W. (2008). Opposing Roles for 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} Receptors in

- the Nucleus Accumbens on Inhibitory Response Control in the 5-Choice Serial Reaction Time Task. *Neuropsychopharmacology*, 33(10), 2398–2406. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301636>
89. Rogers-Carter, M. M., Djerdjaj, A., Gribbons, K. B., Varela, J. A., & Christianson, J. P. (2019). Insular Cortex Projections to Nucleus Accumbens Core Mediate Social Approach to Stressed Juvenile Rats. *The Journal of Neuroscience*, 39(44), 8717–8729. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0316-19.2019>
90. Rubinow, D. R., Schmidt, P. J., & Roca, C. A. (1998). Estrogen–serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biological Psychiatry*, 44(9), 839–850. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00162-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00162-0)
91. Sadananda, M., Wöhr, M., & Schwarting, R. K. W. (2008). Playback of 22-kHz and 50-kHz ultrasonic vocalizations induces differential c-fos expression in rat brain. *Neuroscience Letters*, 435(1), 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.02.002>
92. Salgado, S., & Kaplitt, M. G. (2015). The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 93(2), 75–93. <https://doi.org/10.1159/000368279>
93. Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)

94. Schiller, L., Jähkel, M., Kretzschmar, M., Brust, P., & Oehler, J. (2003). Autoradiographic analyses of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors after social isolation in mice. *Brain Research*, *980*(2), 169–178. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02832-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02832-4)
95. Scholl, J. L., Afzal, A., Fox, L. C., Watt, M. J., & Forster, G. L. (2019). Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiology & Behavior*, *211*(April), 112670. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112670>
96. Scott, D. O., & Heath, T. G. (1998). Investigation of the CNS penetration of a potent 5-HT_{2a} receptor antagonist (MDL 100,907) and an active metabolite (MDL 105,725) using in vivo microdialysis sampling in the rat. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *17*(1), 17–25. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(97\)00144-1](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(97)00144-1)
97. Shamay-Tsoory, S. G., & Abu-Akel, A. (2016). The Social Salience Hypothesis of Oxytocin. *Biological Psychiatry*, *79*(3), 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.020>
98. Sharp, T., & Barnes, N. M. (2020). Central 5-HT receptors and their function; present and future. *Neuropharmacology*, *177*, 108155. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108155>
99. Smith, M. L., Asada, N., & Malenka, R. C. (2021). Anterior cingulate inputs to nucleus accumbens control the social transfer of pain and analgesia. *Science*, *371*(6525), 153–159. <https://doi.org/10.1126/science.abe3040>
100. Sumner, B. E. H., & Fink, G. (1995). Estrogen increases the density of 5-Hydroxytryptamine_{2A} receptors in cerebral cortex and nucleus accumbens in the female rat. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *54*(1–2), 15–20. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(95\)00075-B](https://doi.org/10.1016/0960-0760(95)00075-B)

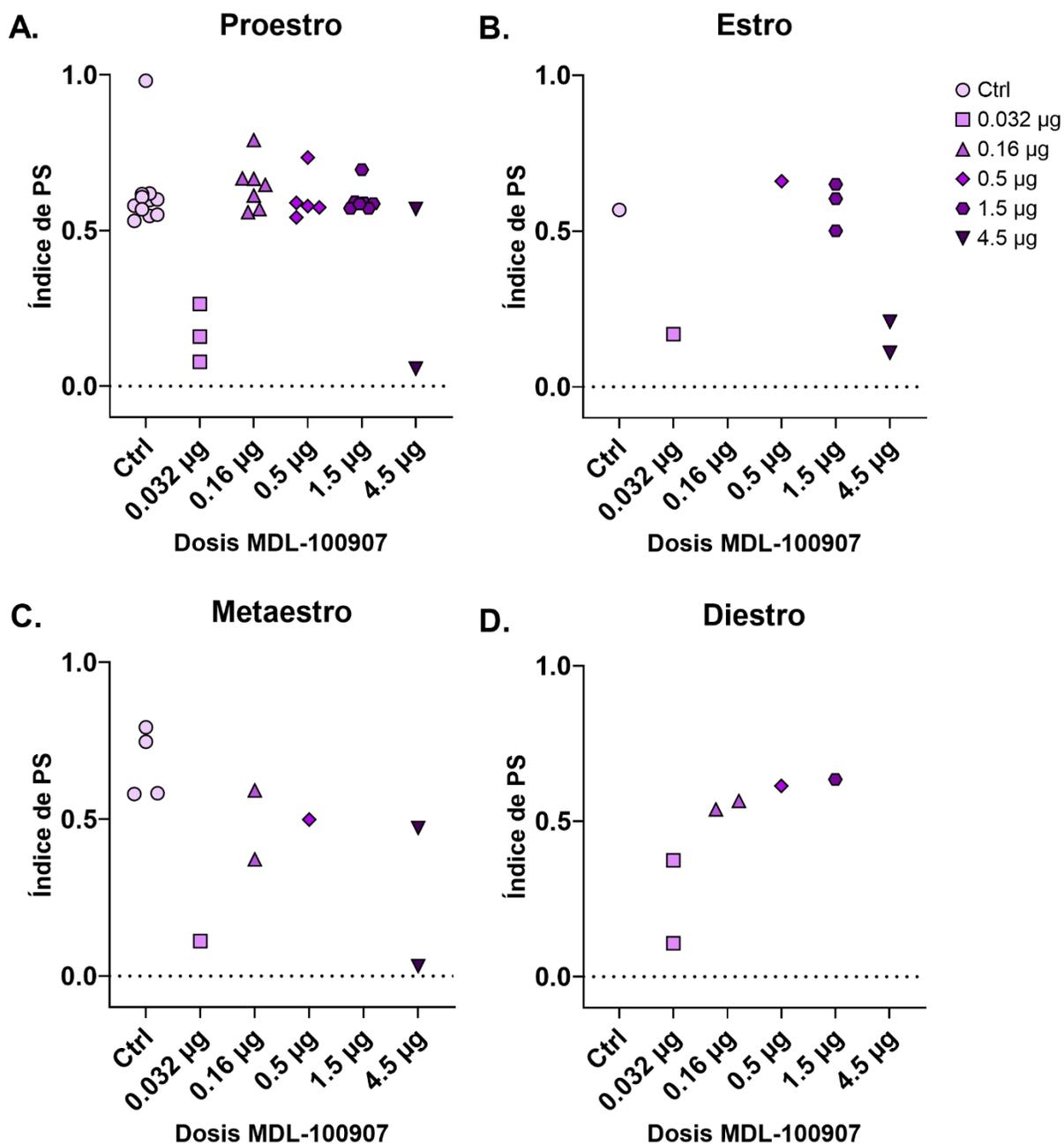
101. Sumner, B. E. H., & Fink, G. (1997). The density of 5-hydroxytryptamine_{2A} receptors in forebrain is increased at pro-oestrus in intact female rats. *Neuroscience Letters*, *234*(1), 7–10. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00651-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00651-4)
102. Sumner, B. E. H., & Fink, G. (1998). Testosterone as well as estrogen increases serotonin_{2A} receptor mRNA and binding site densities in the male rat brain. *Molecular Brain Research*, *59*(2), 205–214. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(98\)00148-X](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(98)00148-X)
103. Thorne, B. N., Ellenbroek, B. A., & Day, D. J. (2022). Sex bias in the serotonin transporter knockout model: Implications for neuropsychiatric disorder research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *134*, 104547. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104547>
104. Toth, I., & Neumann, I. D. (2013). Animal models of social avoidance and social fear. *Cell and Tissue Research*, *354*(1), 107–118. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1636-4>
105. Walsh, J. J., Christoffel, D. J., Heifets, B. D., Ben-Dor, G. A., Selimbeyoglu, A., Hung, L. W., Deisseroth, K., & Malenka, R. C. (2018). 5-HT release in nucleus accumbens rescues social deficits in mouse autism model. *Nature*, *560*(7720), 589–594. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0416-4>
106. Walsh, J. J., Christoffel, D. J., & Malenka, R. C. (2022). Neural circuits regulating prosocial behaviors. *Neuropsychopharmacology*, *48*(1), 79–89. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01348-8>
107. Walsh, J. J., Llorach, P., Cardozo Pinto, D. F., Wenderski, W., Christoffel, D. J., Salgado, J. S., Heifets, B. D., Crabtree, G. R., & Malenka, R. C. (2021). Systemic enhancement of serotonin signaling reverses social deficits in multiple mouse models for ASD. *Neuropsychopharmacology*, *46*(11), 2000–2010. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01091-6>

108. Wei, D., Talwar, V., & Lin, D. (2021). Neural circuits of social behaviors: Innate yet flexible. *Neuron*, *109*(10), 1600–1620. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.02.012>
109. Whishaw, I. Q., & Kolb, B. (2020). Analysis of Behavior in Laboratory Rats. En *The Laboratory Rat* (pp. 215–242). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814338-4.00008-8>
110. Wöhr, M., & Krach, S. (2017). Social Behavior from Rodents to Humans. En *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 30). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-47429-8>
111. Wojtas, A., Herian, M., Skawski, M., Sobocińska, M., González-Marín, A., Noworyta-Sokołowska, K., & Gołombiowska, K. (2021). Neurochemical and Behavioral Effects of a New Hallucinogenic Compound 25B-NBOMe in Rats. *Neurotoxicity Research*, *39*(2), 305–326. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00297-8>
112. World Health Organization. (2022). Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact. *Scientific brief*, *2*(March), 1–11. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1
113. Wu, R., Gao, J., Chou, S., Davis, C., & Li, M. (2016). Behavioral, pharmacological and neuroanatomical analysis of serotonin 2C receptor agonism on maternal behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology*, *73*, 252–262. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.017>
114. Wu, Y. E., & Hong, W. (2022). Neural basis of prosocial behavior. *Trends in Neurosciences*, *45*(10), 749–762. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.06.008>
115. Young, K. A., Liu, Y., Gobrogge, K. L., Wang, H., & Wang, Z. (2014). Oxytocin Reverses Amphetamine-Induced Deficits in Social Bonding: Evidence for an Interaction with

- Nucleus Accumbens Dopamine. *Journal of Neuroscience*, 34(25), 8499–8506.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4275-13.2014>
116. Young, L. J., Lim, M. M., Gingrich, B., & Insel, T. R. (2001). Cellular Mechanisms of Social Attachment. *Hormones and Behavior*, 40(2), 133–138.
<https://doi.org/10.1006/hbeh.2001.1691>
117. Zayara, A. E., McIver, G., Valdivia, P. N., Lominac, K. D., McCreary, A. C., & Szumlinski, K. K. (2011). Blockade of nucleus accumbens 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors prevents the expression of cocaine-induced behavioral and neurochemical sensitization in rats. *Psychopharmacology*, 213(2–3), 321–335. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1996-3>
118. Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, 15(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
119. Zhao, C., & Li, M. (2010). C-Fos identification of neuroanatomical sites associated with haloperidol and clozapine disruption of maternal behavior in the rat. *Neuroscience*, 166(4), 1043–1055. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.023>

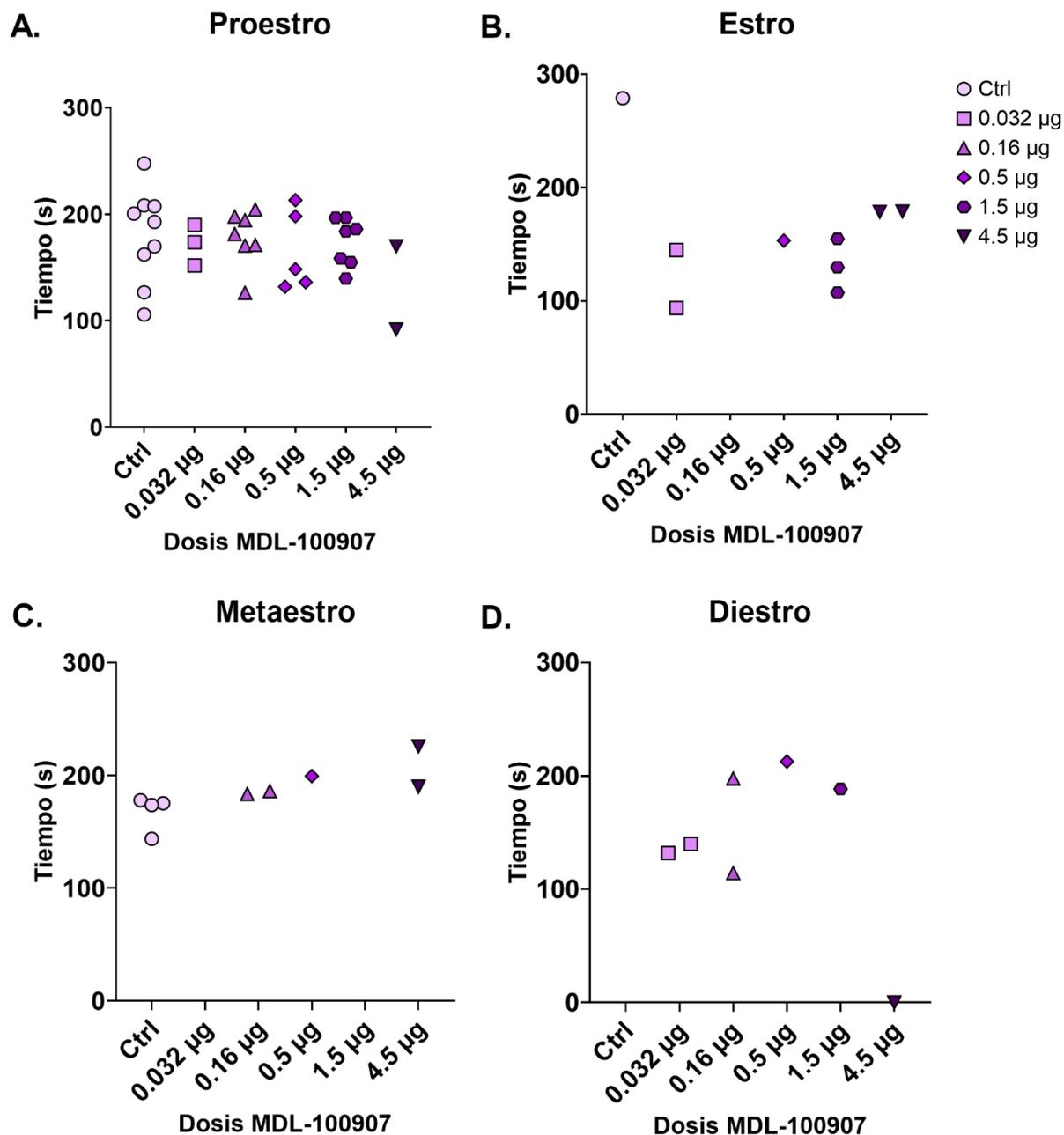
ANEXOS

Preferencia social



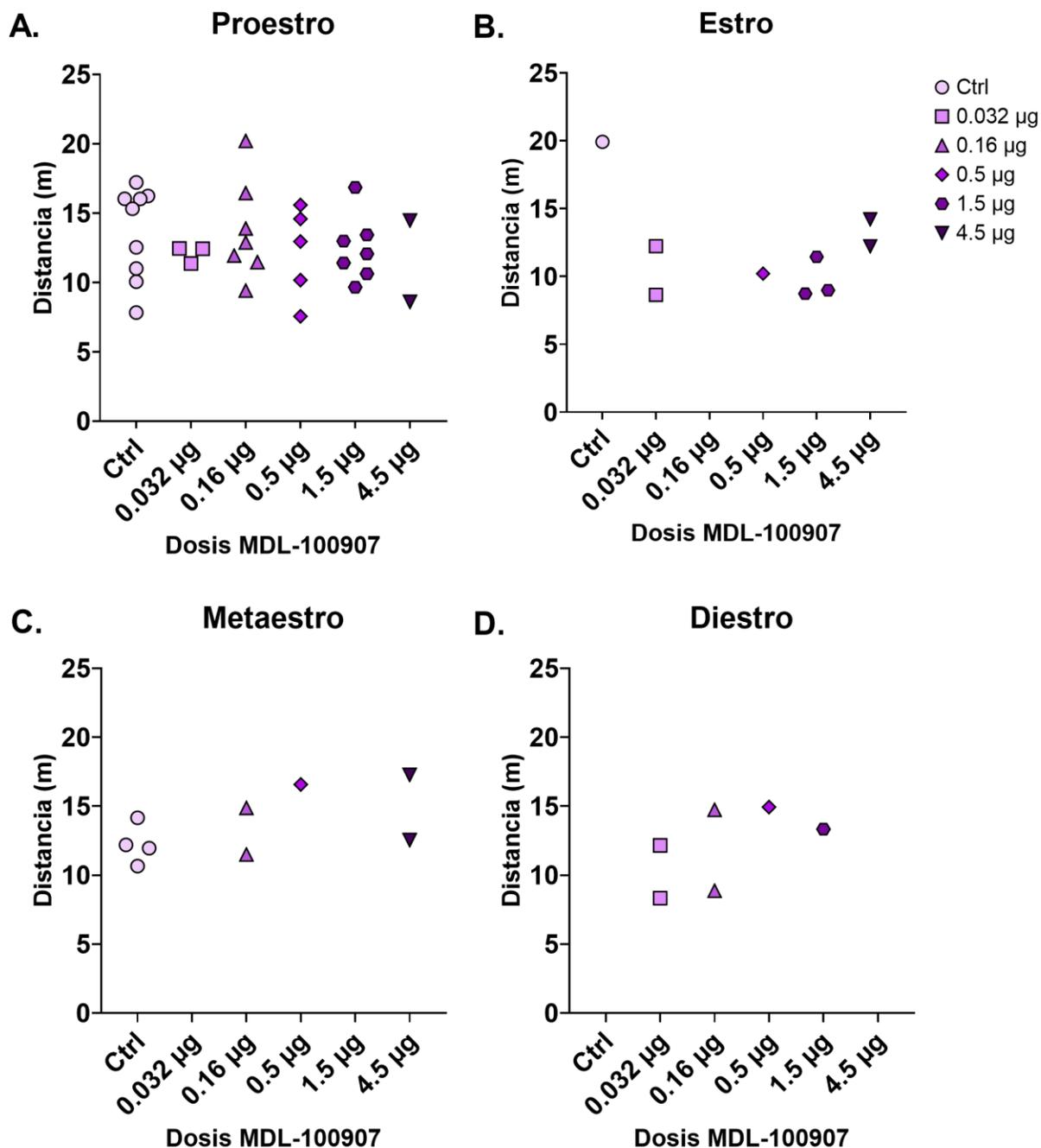
Anexo 1. Fases del ciclo estral en las que se encontraban los diferentes grupos de las hembras durante la prueba de PS. Se pueden observar las variaciones conductuales de acuerdo con cada una de las fases del ciclo estral. **A.** Fase de proestro. **B.** Fase de estro. **C.** Fase de metaestro. **D.** Fase de diestro.

Tiempo en movimiento



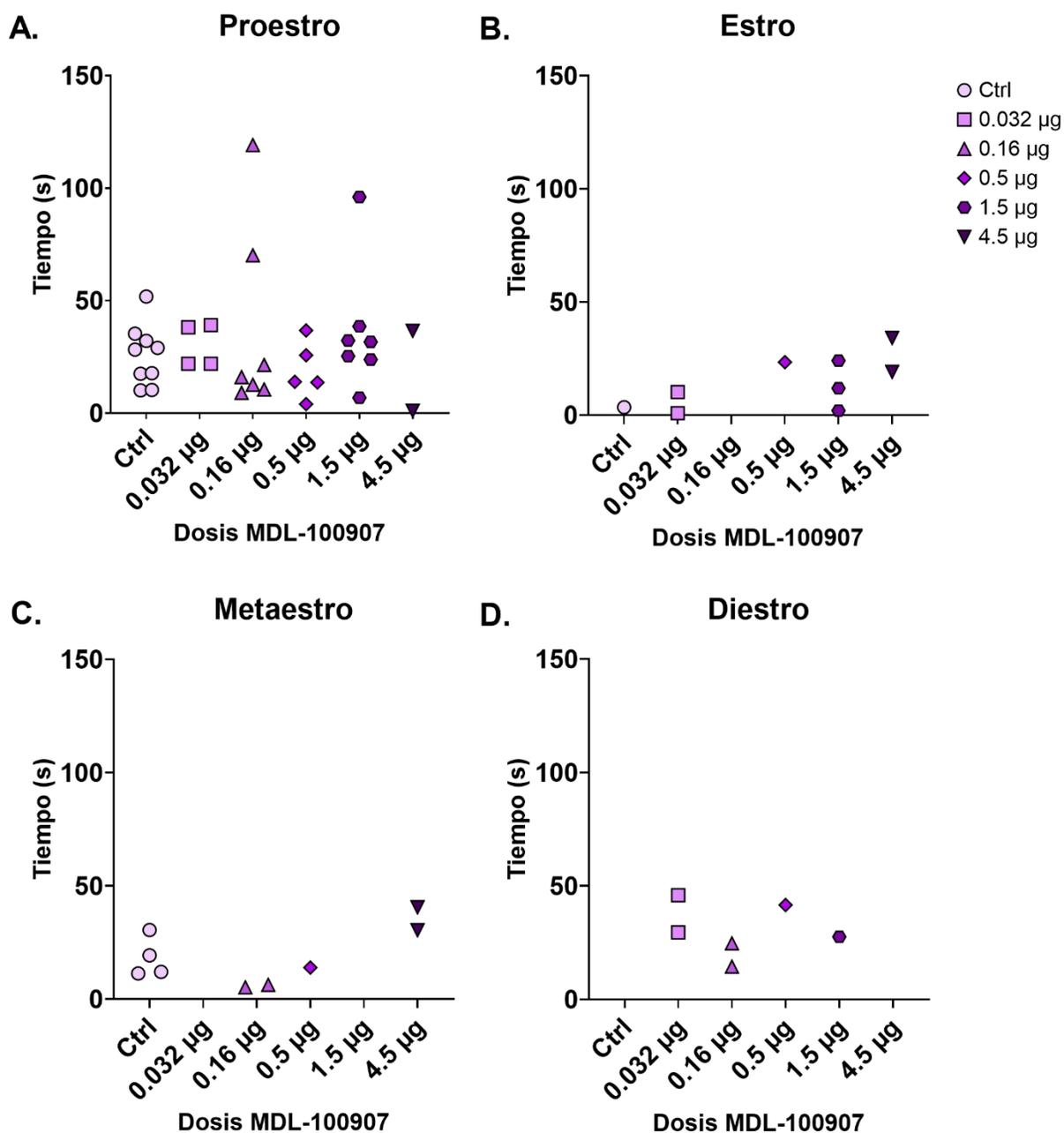
Anexo 2. Fases del ciclo estral en las que se encontraban los diferentes grupos de las hembras durante la evaluación que las ratas permanecieron en movimiento durante la prueba de CA. Se pueden observar las variaciones conductuales de acuerdo con cada una de las fases del ciclo estral. **A.** Fase de proestro. **B.** Fase de estro. **C.** Fase de metaestro. **D.** Fase de diestro.

Distancia recorrida



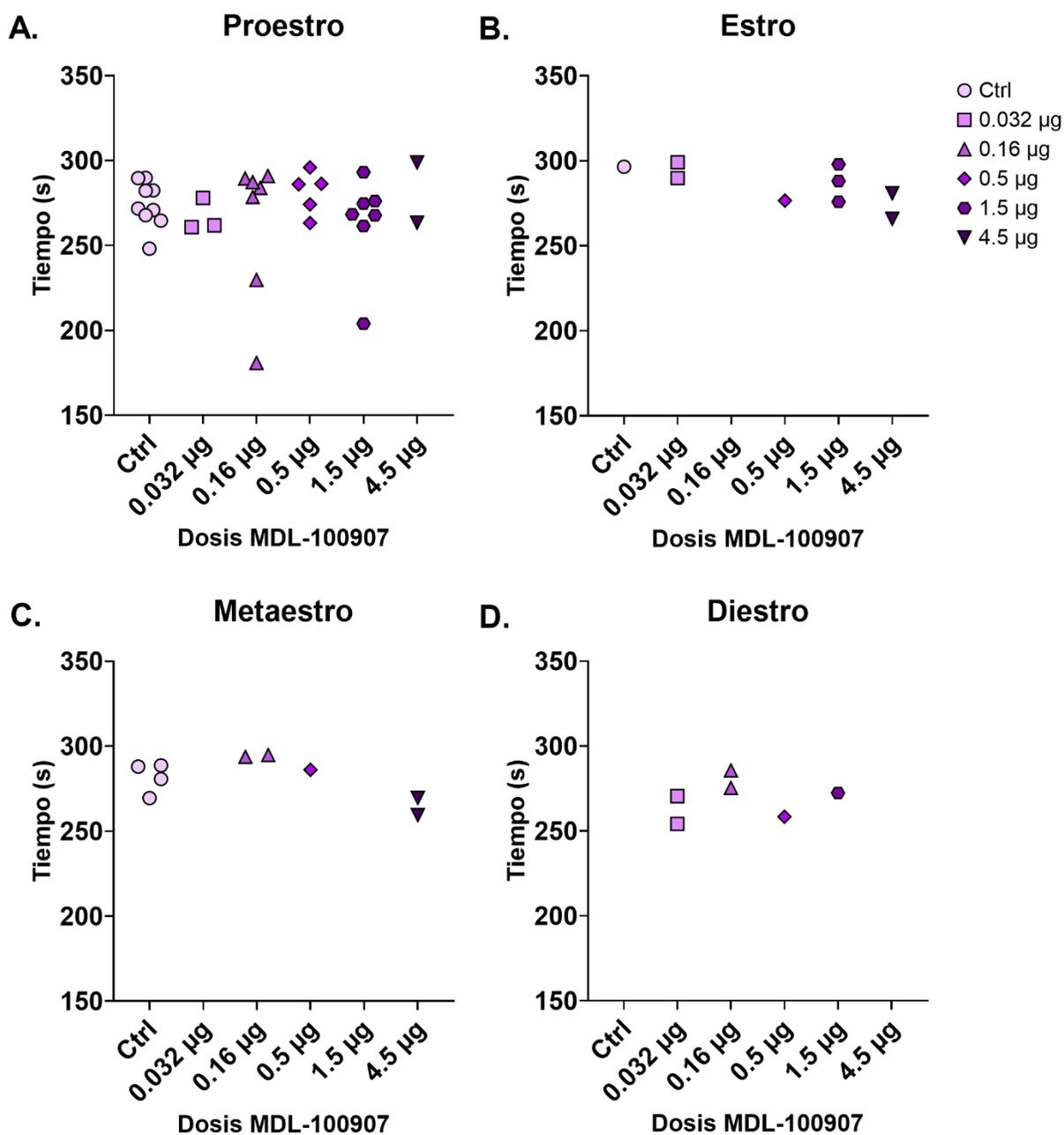
Anexo 3. Fases del ciclo estral en las que se encontraban los diferentes grupos de las hembras durante la evaluación de la distancia recorrida por las ratas durante la prueba de CA. Se pueden observar las variaciones conductuales de acuerdo con cada una de las fases del ciclo estral. **A.** Fase de proestro. **B.** Fase de estro. **C.** Fase de metaestro. **D.** Fase de diestro.

Zona central



Anexo 4. Fases del ciclo estral en las que se encontraban los diferentes grupos de las hembras durante la evaluación que las ratas permanecieron en la zona central durante la prueba de CA. Se pueden observar las variaciones conductuales de acuerdo con cada una de las fases del ciclo estral. **A.** Fase de proestro. **B.** Fase de estro. **C.** Fase de metaestro. **D.** Fase de diestro.

Zona periférica



Anexo 5. Fases del ciclo estral en las que se encontraban los diferentes grupos de las hembras durante la evaluación que las ratas permanecieron en la zona periférica durante la prueba de CA. Se pueden observar las variaciones conductuales de acuerdo con cada una de las fases del ciclo estral. **A.** Fase de proestro. **B.** Fase de estro. **C.** Fase de metaestro. **D.** Fase de diestro.