

01965



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE PSICOLOGIA

PARTICIPACION DE LOS RECEPTORES 5-HT<sub>2A/B/C</sub>  
EN LA CONSOLIDACION DE LA MEMORIA.

T E S I S

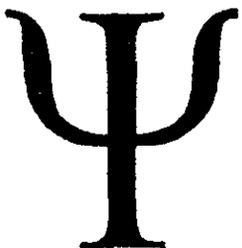
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRA EN PSICOLOGIA  
CON ESPECIALIDAD EN PSICOBIOLOGIA

P R E S E N T A :  
LIC. GABRIELA OROZCO CALDERON

276556

DIRECTORES DE TESIS: DR. ENRIQUE HONG CHONG  
DR. ALFREDO MENESES HERNANDEZ

SINODALES: DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET  
DR. GERMAN PALAFOX PALAFOX  
MTRO. GUSTAVO BACHA MENDEZ



MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Esta tesis fue realizada en la sección de Terapéutica Experimental del Departamento de Farmacología y Toxicología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

Fue dirigida por el Dr. Enrique Hong y el Dr. Alfredo Meneses

---

Now you all Know  
The bards and their song  
When hours have gone by  
I'll close my eyes  
In a world far away  
We may meet again  
But now hear my song  
About the dawn of the night  
Let's sing the bard song  
Tomorrow will take us away  
Far from home  
No one will ever know our names  
But the bards' song will remain  
Tomorrow will take it away  
The fear of today  
It will be gone  
Due to our magic songs  
There's only one song  
Left in my mind  
Tales of a brave man  
Who lives far from here  
Now the bard songs are over  
And it's time to leave  
No one should ask you for the name  
Of the one  
Who tells the story  
Tomorrow will take us away  
Far from home  
No one will never know our names  
But the bard's song will remain  
Tomorrow all will be known  
And you're not alone  
So don't be afraid  
In the dark and cold  
'Cause the bards' song will remain  
In my thoughts and in my dreams  
They're always in my mind  
These songs of hobbits, dwarves and men  
And elves  
Come close your eyes  
You can see them, too

## AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos aquellos que asesoraron y dirigieron este trabajo experimental que ha culminado en la tesis que aquí se presenta:

Al Dr. Hong: Por su apoyo espontáneo, por compartir su sabiduría y por su magistral dirección en todo momento durante la realización de este y otros trabajos.

Al Dr. Meneses: Por el apoyo y el tiempo invertido en la dirección de este trabajo y por enseñarme tantas cosas del trabajo del laboratorio.

A la Dra. Ostrosky: Por todo su esfuerzo y consejos en la revisión de este trabajo.

Al Dr. Palafox : Por su ayuda en la revisión y corrección de esta tesis.

Al Mtro Bachá: Por sus acertadas participaciones en la elaboración de esta tesis.

## Dedicatoria

A mi guerrero, bardo, Arargon , BRUJA.

A mi amigo, cómplice de travesuras y alegrías, lágrimas y desatinos

A mi amado Salvador Yei Acatl

## DEDICATORIA

Gracias a todos los habitantes de Eä que han recorrido valles y colinas de la tierra imperecedera conmigo:

A los Arboles de Valar: mi papá Rick y mi mami Gilda.

A los Hobbits: Mis hermanos y amigos Gilda, Ricky, Juany

A los Ents: Abuelitas Carmen y Aurora

A los hijos de Yavanna: Bertha, José Luis, Pepito, MariFer, María

A los Elfos Vanyar: Adela, Lore, Alizha, More, Lili, Sandy, Montse, Olga

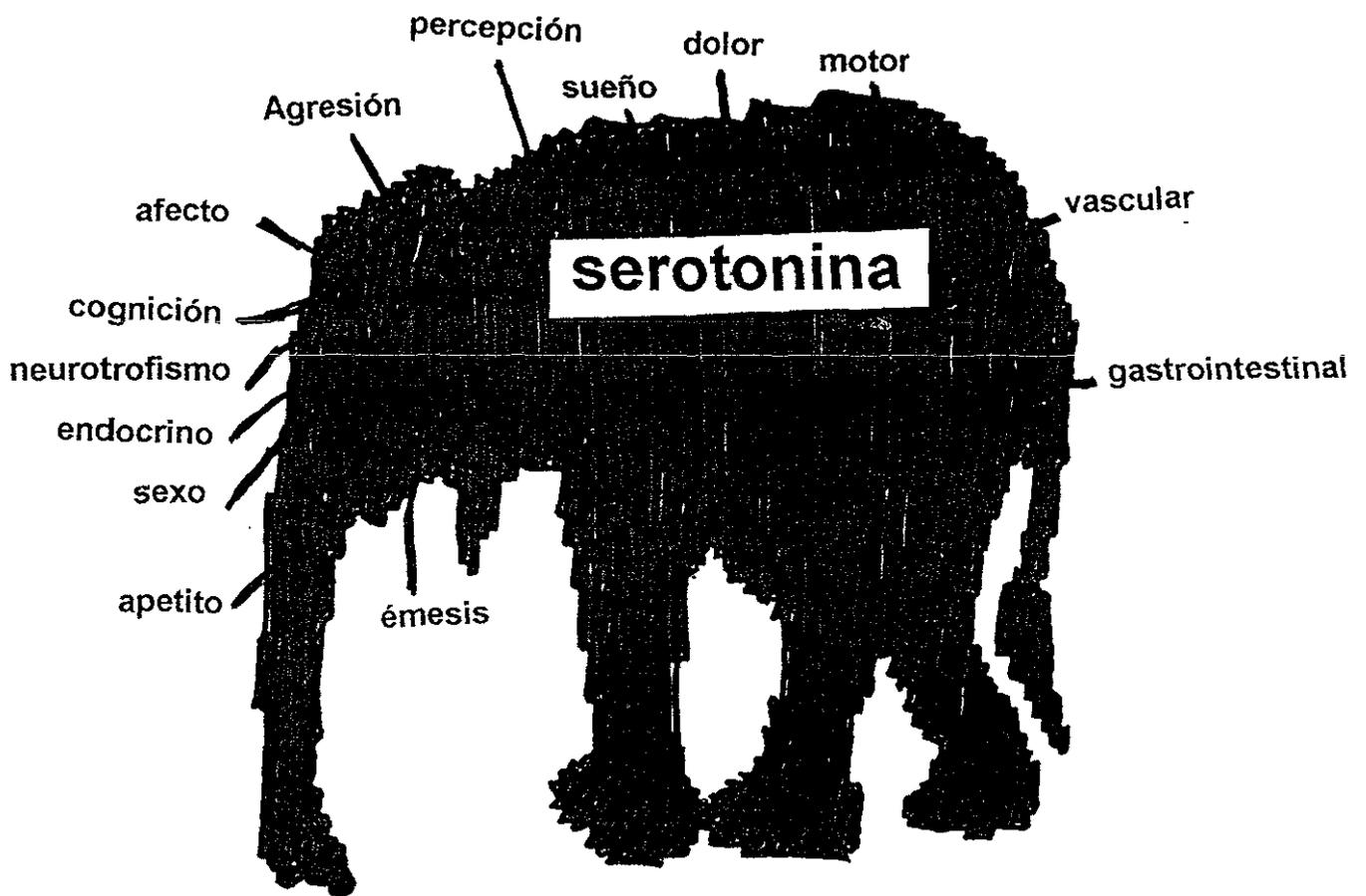
A los Elfos Falathrim: Cesarin, Juan-Jazz, Vladord, Rubenacus, jarkore, Chostar

A los Ainur: D. Velázquez, A. Salgado, G. Roldán y R. Villalobos

Al pequeño Robin de Locksley

Y en especial a Louis y Lestat

A mis alumnos



## GLOSARIO

1-NP	1-(1-naftil)-piperazina
5-HT	5-Hidroxitriptamina
5-HTP	5-Hidroxi-1-triptofano
8-OH-DPAT	(+/-)-8-hidroxi-dipropilaminotetralin
BIMU1	Endo-N-(8-metil-8-azabici-clo[3.2.1.]oct-3-yl)-2,3-dihidro-3-etil-2-oxo-1H-benzimidazole-1-carboxamida
BIMU8	Endo-N-(8-metil-8-azabici-clo[3.2.1.]oct-3-yl)-2,3-dihidro-1-metil-2-oxo-1H-benzimidazole-1-carboxamida
BW723C86	1-[5-(2-tienilmetoxi)-1H-3-indolil]propan-2-amina
DOI	1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)-2-aminopropano
GR127935	N-[4-metoxi-3-(4-metil-1-piperazinil)fenil-2'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-yl)[1.1-bifenil]-4-carboxamida
GR46611	(E)-3-[3-[2(dimetilamino)etil]-1H-indol-5-yl-N-[4-(metoxipenil)metil]propenamida
LY215840	[cis-N-(2-hidroxiciclofentil)-6-metil-1-(1-metiletil)-ergolina-8-carboxamida]
MDL100907	([R(+)- $\alpha$ -(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidina-metanol])
mCPP	m-cloro-fenilpiperazina
mCPBG	m-clorofenilbiguanida
NAN-190	1-(2-metoxifenil)-4-[4-(2-phtalimido)butil]piperazina
NMDA	N-metil.D-aspartato
ON	oxido nítrico
PCA	p-cloroanfetamina
SB200646	N-(1-metil-5indolil)-N'-(3-piridil)
SDZ205557	2-metoxi-4-amino-5-acido clorobenzoico2-(dietilamino)etil ester
TFMPP	N-3-triflurometilpiperazina
WAY100635	N-{2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}-N-(2-piridinil)ciclohexanecarboxamida

## RESÚMEN

La neurotransmisión inducida por la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) se lleva a cabo por medio de diferentes tipos y subtipos de receptores (5-HT<sub>1</sub> - 5-HT<sub>7</sub>) que han sido identificados por sus características farmacológicas, secuencias de aminoácidos y mecanismos de transducción intracelulares. Estos receptores están localizados en zonas del sistema nervioso asociadas con los procesos de memoria y aprendizaje tales como la corteza, el hipocampo, la amígdala, etc. En modelos animales se han utilizado compuestos serotoninérgicos tales como agonistas, antagonistas, inhibidores de la recaptura y depletors para estudiar los mecanismos básicos del aprendizaje y la memoria. Los resultados de tales estudios han llevado a la noción que la activación de los receptores 5-HT deteriora el aprendizaje y la memoria mientras que su bloqueo favorece estos procesos. Los efectos que tienen los fármacos sobre la adquisición y retención del aprendizaje pueden ser diferenciados por el momento en el cual son administrados. La administración post-entrenamiento permite estudiar los efectos que tienen los fármacos sobre la consolidación de la memoria, mientras que la previa al entrenamiento puede producir efectos sensoriales, perceptuales, motivacionales y/o motores así como sobre la adquisición. Se ha sugerido que los fármacos serotoninérgicos tienen aplicaciones terapéuticas. También, es posible que estos fármacos constituyan una herramienta para identificar los desordenes de los procesos de aprendizaje y memoria.

El objetivo del presente estudio fue obtener evidencia adicional acerca de la participación de los receptores 5-HT<sub>2C/B/A</sub> en la consolidación de la memoria. Específicamente, se probó el efecto del antagonista de los receptores 5-HT<sub>2C/B</sub> SB200646 sobre la consolidación de la memoria en la tarea de automoldeamiento. También se evaluó el efecto que tienen los fármacos 1-NP (agonista 5-HT<sub>1B/1D/2B/3</sub>), mCPP (agonista 5-HT<sub>1B/1D/2A/2C/3</sub>), DOI (agonista 5-HT<sub>2A/2C</sub>), LY215840 (antagonista 5-HT<sub>2C/2B/2A/7</sub>) y mesulergina (antagonista 5-HT<sub>2C</sub>) sobre la consolidación de la memoria. En una segunda fase se estudiaron las interacciones del SB200646 con el 1-NP, mCPP, DOI, LY215840, mesulergina, MDL100907 (antagonista 5-HT<sub>2A</sub>), escopolamina (antagonista colinérgico muscarínico) y dizolcipina (antagonista NMDA). Estos dos últimos fármacos son ampliamente utilizados para provocar un aprendizaje deficiente. Además se administró sistémicamente PCA en combinación con el

SB200646. Los resultados indican que el SB200646 no tuvo efectos sobre la consolidación del aprendizaje al administrarlo en diferentes dosis. El mCPP, 1-NP, mesulergina, escopolamina y dizolcipina produjeron un deterioro en la consolidación del aprendizaje. Este efecto fue revertido por el SB200646 en las pruebas de interacción. El DOI, el MDL100907 y el LY215840 no tuvieron ningún efecto en la consolidación de la memoria por sí mismos. Sin embargo, en las pruebas de interacción con estos fármacos se observó un ligero incremento en la consolidación del aprendizaje con el SB200646 y el MDL100907. Al administrar el SB200646 en el grupo pretratado con PCA no se observó ningún cambio en la consolidación del aprendizaje. En conjunto estos resultados llevan a concluir que el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2B/2C</sub> revierte los déficits en la consolidación de la memoria inducidos por la activación o bloqueo de algunos receptores de los sistemas serotoninérgico, colinérgico y glutamatérgico.

## I. INTRODUCCIÓN

El aprendizaje y la memoria hacen posible que los seres vivos puedan adaptarse a los cambios y restricciones del medio ambiente donde habitan. La importancia que tienen estos procesos en el ser humano viene a ser evidente cuando este envejece. Por esta razón ha surgido la necesidad de descubrir tratamientos que puedan ayudar o evitar la presencia de problemas cognitivos. También se ha intentado estudiar las bases que subyacen al aprendizaje y la memoria por medio del uso de fármacos en modelos animales.

Son muchas las sustancias neurotransmisoras que juegan un papel en los procesos cognitivos (McGaugh & Cahill, 1997). Una de estas sustancias es la serotonina (también llamada 5-Hidroxitriptamina ó 5-HT) que se encuentra distribuida ampliamente en el sistema nervioso central y está implicada en varias funciones fisiológicas que modifican la conducta (e.g. apetito, termorregulación, sueño, nocicepción, conducta sexual, agresión, impulsividad, percepción, función sensorial, conductas cognitivas) y fisiopatológicas (e.g. depresión, desorden obsesivo-compulsivo, ansiedad, disfunción sexual, desórdenes alimenticios, autismo, esquizofrenia, hipertensión, émesis, migraña, epilepsia, desordenes neurodegenerativos, etc.) (Aghajanian, 1997; Buhot, 1997).

Existen diversos subtipos de receptores serotoninérgicos identificados con base en criterios bioquímicos, farmacológicos y de biología molecular (Hoyer, 1994; Hoyer & Martin, 1997). Estos receptores han sido divididos en siete familias (5-HT<sub>1</sub>-5-HT<sub>7</sub>) y en subtipos: 5HT<sub>1A/1B/1D/1E/1F</sub>, 5-HT<sub>2A/2B/2C</sub>, 5-HT<sub>3a/3b</sub>, 5-HT<sub>4a/4b</sub>, 5-HT<sub>5A/5b</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7a/7b/7c/7d</sub>.

Un aspecto muy importante del estudio de fármacos serotoninérgicos es su posible aplicación terapéutica en desordenes cognitivos relacionados con la vejez, la enfermedad de Alzheimer, y la amnesia ya que la 5-HT se ha visto implicada en el tratamiento de desordenes psiquiátricos como depresión, la ansiedad, el desorden obsesivo-compulsivo, el alcoholismo, etc. (Blier & Montigny, 1997; Keane & Soubrié, 1997).

La parte que subyace la participación del sistema serotoninérgico en los procesos de aprendizaje y memoria se apoya en el hecho de que muchos de sus receptores están localizados en

estructuras cerebrales implicadas en procesos cognitivos (como hipocampo, amígdala, corteza frontal etc.; Buhot, 1997; Meneses, 1997). La evidencia que apoya la participación de los receptores a la serotonina en el aprendizaje y la memoria han arrojado resultados inconsistentes. Por ejemplo, tradicionalmente se sostiene que la estimulación de la actividad serotoninérgica en el cerebro deteriora el aprendizaje y la memoria, mientras que el bloqueo de tal actividad los mejora. Actualmente existen evidencias que desafían este punto de vista (Meneses, 1998; Meneses, 1999).

El objetivo de la presente investigación fue estudiar el papel que tienen los receptores 5-HT<sub>2B/2C</sub> sobre la consolidación de la memoria. La presente tesis está conformada de diez capítulos. En el primero (introducción) se intenta integrar al lector en el contexto general. En el capítulo II "Aprendizaje y Memoria" se incluyen algunos conceptos de aprendizaje y memoria, así como una breve explicación del procedimiento de condicionamiento clásico y una explicación del modelo de aprendizaje de automoldeamiento, finalizando con una breve presentación de estudios en los que ha sido utilizada esta tarea de aprendizaje. En el capítulo III "Receptores serotoninérgicos" se presentan datos generales de los receptores serotoninérgicos, desde su historia, clasificación y localización en sistema nervioso central (SNC). Son presentadas algunas implicaciones fisiológicas, patofisiológicas y conductuales y fármacos con afinidad por cada uno de los receptores a la 5-HT. En el siguiente capítulo (IV) "Participación de los receptores serotoninérgicos en el aprendizaje y la memoria" se describen los hallazgos más importantes acerca del papel que tienen algunos sistemas de neurotransmisión, además de explicar el papel que cada uno de los receptores 5-HT tienen en el aprendizaje y la memoria. Además se documenta la participación del subtipo de receptor 5-HT<sub>2</sub> en el aprendizaje y la memoria, comentando la posible aplicación terapéutica de este tipo de estudios. Todo este marco teórico sirve para apoyar el capítulo V "Justificación del estudio". El capítulo VI "Método" describe detalladamente a los sujetos, los aparatos, los compuestos y procedimientos utilizados en la investigación. En el capítulo VII "Resultados" se hace un reporte de los efectos que tienen algunos fármacos sobre la consolidación de la memoria presentando gráficas y análisis estadísticos. En el capítulo VIII se discuten los resultados obtenidos en el contexto del conocimiento actual sobre la participación de los receptores serotoninérgicos en el aprendizaje y la memoria y su interacción con otros sistemas de neurotransmisión. En el capítulo IX se enumeran las conclusiones surgidas al terminar este

trabajo. En el capítulo X “Referencias” se presentan un listado de las fuentes consultadas para la realización de este trabajo. Finalmente, el capítulo XI “Apéndice” se presentan conceptos de la farmacología y del aprendizaje y memoria que apoyen la lectura del presente escrito.

## II. APRENDIZAJE Y MEMORIA

El aprendizaje y la memoria son dos procesos de primordial importancia para la supervivencia de las especies. En algunos casos estos procesos se ven afectados por factores tales como la vejez, amnesia y enfermedades neurodegenerativas. Por esta razón ha sido necesario desarrollar modelos en animales que permitan dilucidar las causas y el posible para desordenes cognoscitivos que presentan algunos seres humanos.

### **Definiciones de Aprendizaje y de Memoria**

Thompson (1986) plantea que -"el aprendizaje es un cambio en la conducta debido a la experiencia y la memoria es la persistencia de dicho cambio". Squire (1986) define al aprendizaje como -"el proceso de adquisición de información y la persistencia de esta a la cual se tiene acceso posterior a la adquisición lo llama memoria"- . Para Kandel (1997) el aprendizaje es -"la modificación de la conducta debida a la experiencia y la memoria es el almacenamiento y preservación de la información aprendida"-.

El aprendizaje, es entonces, el proceso mediante el cual se recolecta información que sirve para modificar la conducta ante cambios ambientales. Por otra parte, la consolidación es el almacenamiento de información previamente adquirida y la evocación es entonces la recuperación de esa información a través del tiempo (Domjan, 1998; Kandel, Schwartz & Jessel, 1997; Klein, 1994; Squire, 1986; Thompson, 1986).

Se han identificado dos formas de aprendizaje y memoria implícitos en la vida cotidiana: El aprendizaje no-asociativo y el aprendizaje asociativo. Como aprendizaje no-asociativo tenemos a la habituación (que es un decremento en la respuesta debido a estimulación repetida), la sensibilización (se define como un incremento en la respuesta debido a una estimulación usualmente fuerte), deshabituación (es el restablecimiento de una respuesta habituada liberada por estimulación) y aprendizaje imitativo. Por otro lado se ha identificado al aprendizaje asociativo por medio de procesos experimentales como el condicionamiento clásico (relación de dos estímulos) y el condicionamiento operante (relación predictiva entre

---

estímulo-respuesta-estímulo). (Brunelli, García-Gil, Mozzachiodi, Scuri & Zaccardi, 1995; Squire, 1986; Thompson, 1986).

### Paradigma de Condicionamiento Clásico

Los estudios de condicionamiento clásico comenzaron a principios de siglo con el trabajo del fisiólogo Ivan Pavlov en perros (Domjan, 1998). Simultáneamente Edwin Twitmyer estudio el condicionamiento clásico en el reflejo de flexión patelar evocado por el sonido de una campana en estudiantes de preparatoria (Domjan 1998). El paradigma de condicionamiento clásico consiste en la presentación de dos estímulos (Figura 2.1), uno de los cuales puede ser por ejemplo un tono o una luz (en el dibujo un metrónomo), mientras que el otro estímulo puede ser por ejemplo alimento o una solución líquida (agua simple, o de algún sabor particular).

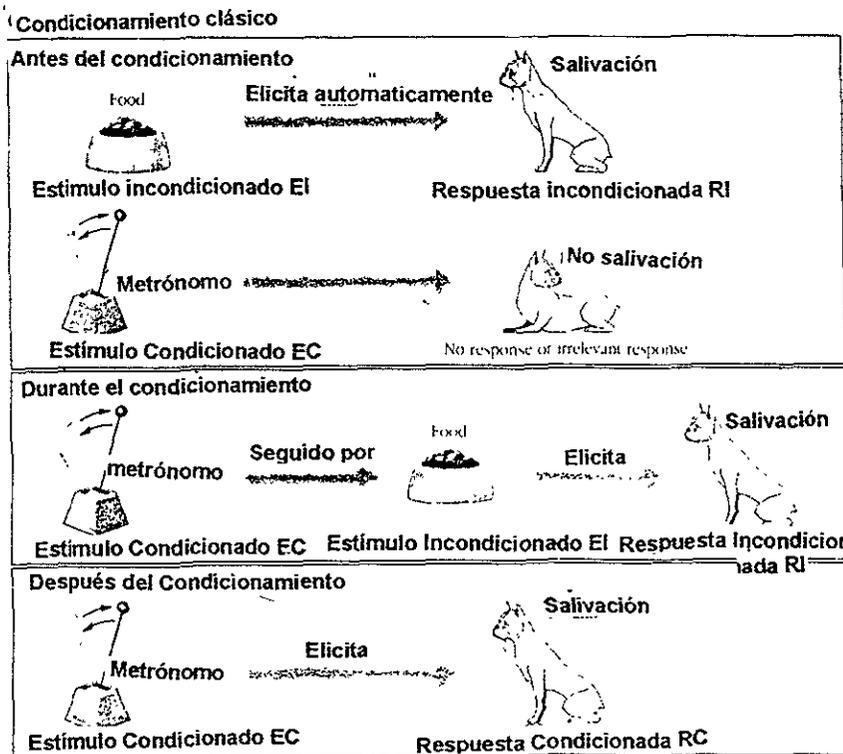


FIGURA 2.1. Antes del condicionamiento la presentación de alimento produce la salivación del animal, mientras que la presentación del metrónomo no produce una respuesta relevante. Durante el condicionamiento el apareamiento repetido del metrónomo con el alimento produce la respuesta de salivación. Después del condicionamiento la sola presentación del metrónomo produce la salivación del animal. (Figura tomada de Domjan, 1998).

El primer estímulo al que llamaremos *estímulo neutro (EN)*, no produce una respuesta al ser presentado (aunque podría producir una respuesta de orientación), el segundo estímulo se conoce como *estímulo incondicional (EI)* este producirá en el organismo, al ser presentado, una respuesta instintiva en ausencia de la experiencia (por ejemplo: la preparación para la ingestión o salivación) denominada respuesta incondicionada (RI). De tal manera que si presentamos a un organismo (perro, rata incluso humanos) él EN e inmediatamente después el EI (es decir, emparejando el EC con el EI), tras este condicionamiento la sola presentación del EN, que desde este momento se llamará *estímulo condicional (EC)* producirá la respuesta de salivación que se conocerá como *respuesta condicionada (RC)* (Domjan, 1998; Klein, 1994).

### **Automoldeamiento**

El automoldeamiento (o seguimiento de señales) es un paradigma experimental que contribuye a una concepción contemporánea del condicionamiento pavloviano. Se ha observado que los animales tienden a aproximarse y tener contacto con el estímulo que señala la disponibilidad de alimento. En el ambiente natural, la disponibilidad del alimento casi siempre es indicada por una característica de la comida (por ejemplo el olor) que aparentemente está a distancia. Los animales al aproximarse y tener contacto con dichos estímulos olfativos entran en contacto con el alimento. Por ejemplo para un depredador el olor, los movimientos y el sonido de la presa son indicadores de la posibilidad de ingerir comida (Domjan, 1998; Klein, 1994). El automoldeamiento se ha estudiado en el laboratorio presentando estímulos visuales discretos justo antes de la entrega de una pequeña cantidad de alimento. Esto es, se introduce al animal en el espacio experimental que contiene un operando (Figura 2.2) en este caso es una palanca que es iluminada por un breve periodo de tiempo, el alimento es entregado cuando la luz es apagada, independientemente de la conducta del animal (Domjan, 1998; Terrace, Locurto & Gibbon, 1981).

El procedimiento del automoldeamiento fue descrito por primera vez en palomas por Brown y Jenkins en 1968. Utilizaron una regla de reforzamiento en donde la liberación de alimento era condicional al estímulo pero incondicional a la conducta. Cuando presentaban a las palomas una tecla iluminada seguida de la entrega de alimento de manera repetida se condicionó a ciertos movimientos uno de estos fue que las palomas picoteaban la tecla iluminada. Por esto,

los autores estuvieron interesados en analizar las condiciones responsables de la emergencia de la respuesta automoldeada. Ellos encontraron que cuando presentaban el estímulo (tecla iluminada) seguido de comida emergía en las palomas una respuesta a picar la tecla iluminada, esto no pasaba al presentar primero la comida y luego el estímulo visual. También encontraron que la localización de la tecla cerca de la comida no es importante para que se produzca el apareamiento pero lo que si es relevante es el uso de la tecla iluminada como estímulo. A esta emergencia de "picar la tecla" la caracterizaron como un proceso de automoldeamiento cuya dirección es impuesta por factores biológicos de la conducta del animal. Y en este tipo de asociación entre la palanca y la entrega de comida permite establecer un condicionamiento clásico.

#### Comparación entre condicionamiento clásico y operante

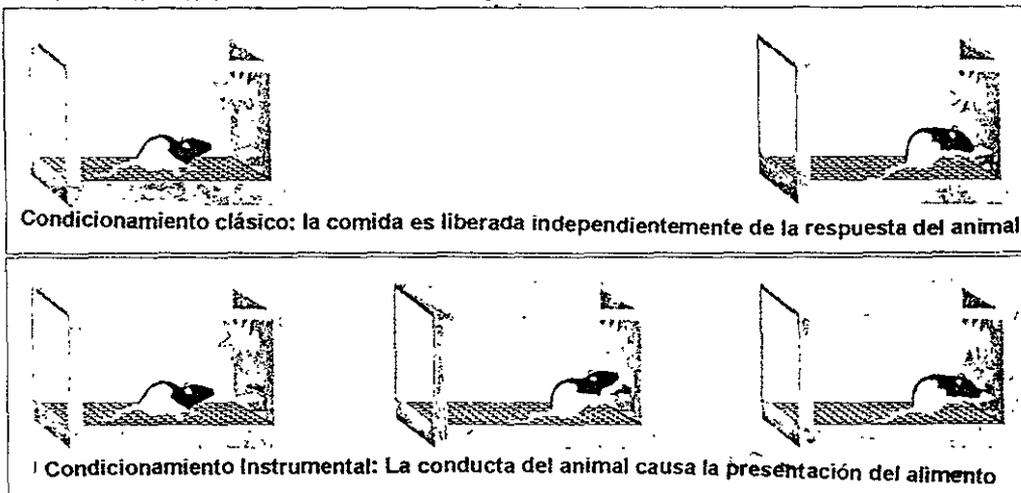


FIGURA 2.2. En el condicionamiento instrumental la conducta del animal causa la entrega del alimento. En el condicionamiento clásico la terminación de un estímulo (luz) produce la entrega del alimento independientemente de la conducta del animal. (Figura tomada de Domjan, 1998)

Una disertación importante de este estudio fue que adquisición la respuesta de los animales quedaba bajo el control de un reforzador como resultado del orden del apareamiento entre

estímulos (luz-comida). Williams y Williams (1969) utilizaron mas o menos el mismo procedimiento, la modificación que estos autores hicieron fue el omitir el estímulo reforzante (grano) ante las respuestas de los animales (palomas), lo interesante fue que aparentemente la conducta estaba regida por la asociación luz-comida a pesar de que las respuestas de los animales impedían la entrega del la recompensa (cabe mencionar que si no se presentaban respuestas el grano era entregado). El automoldeamiento ha demostrado ser una herramienta para investigar como es que las asociaciones entre estímulos son aprendidas (Domjan, 1998; Terrace et al, 1981), la relación o contingencia E-E es la responsable de la adquisición y mantenimiento de la respuesta al estímulo condicionado y esta relación es tan fuerte que se produce incluso cuando la emisión de respuesta produce la omisión de la recompensa.

El procedimiento de automoldeamiento no solo ha sido estudiado en palomas sino en varias especies tales como pollos, peces, lagartijas, perros, ratas, monos rhesus, mono ardilla, humanos niños y adultos etc. (Terrace et al 1981). Particularmente, en estudios de ratas se ha usado como estímulo condicionado a la palanca retráctil. En el procedimiento usado comunmente la rata hambrienta se introduce a la cámara experimental, se aproxima y hace contacto con la palanca y algunas veces la presiona. Se ha encontrado que roedores privados de alimento tienen contacto más frecuentemente con la palanca relacionada con el alimento en comparación con una palanca no asociada con la comida (Peterson, Ackil, Frommer y Hearst 1972). En general los resultado en ratas son muy parecidos a los encontrados en palomas.

### **Estudios Farmacológicos que han utilizado la tarea de automoldeamiento**

El automoldeamiento ha sido usado para estudiar el efecto que los fármacos tienen sobre el aprendizaje y la memoria. Este tipo de investigaciones ayudan a identificar fármacos que puedan ser utilizados para el tratamiento de desordenes cognitivos. Oscos, Martínez & McGaugh (1988) utilizaron este procedimiento (con respuestas a palancas retráctiles) en ratas para evaluar los efectos de la d-anfetamina sobre la consolidación del aprendizaje. Meneses y Hong han usado este procedimiento (con respuestas a palancas retráctiles) en combinación con fármacos serotoninérgicos en ratas normales (Hong & Meneses, 1997; 1996; Meneses & Hong, 1995) e hipertensas y de edad avanzada (Meneses & Hong, 1998; Meneses, Terron,

Ibarra & Hong,1997; Meneses, Castillo, Ibarra & Hong,1996). Recientemente Vanover & Barrett (1998) utilizaron la misma tarea pero con una respuesta de conducta ("nose poke" o contacto con la nariz) para evaluar fármacos serotoninérgicos, replicaron algunos de los resultados reportados por Meneses y Hong (1994). En el capítulo IV se describirán con detalle los resultados de experimentos en los que se ha utilizado el procedimiento de automoldeamiento junto con algunos fármacos serotoninérgicos.

### III. RECEPTORES SEROTONÉRGICOS

#### Historia

En 1884 Stevens y Lee sugirieron la existencia de una sustancia exógena que funcionaba como vasoconstrictora. Brodie (1900) demostró que en el suero de la sangre obtenido después de la coagulación incrementaba el tono vascular. Treinta años más tarde Vialli y Ersparmer estudiando la distribución de las células enterocromafines descubrieron la presencia de enteramina en el intestino, en las plaquetas de la sangre y en el sistema nervioso central. En 1947 Rapport reportó la existencia de una sustancia vasotónica en suero, la cual fue llamada serotonina (5-Hidroxitriptamina, 5-HT). Posteriormente se demostró que la serotonina era idéntica química y farmacológicamente a la enteramina. Hamlin y Fisher (1951) pudieron sintetizar por primera vez a la serotonina. Twarog y Page (1953) demostraron su presencia y su distribución heterogénea en el cerebro de mamíferos y sugirieron que podía actuar como neurotransmisor en el sistema nervioso central. Poco tiempo después, Gaddum y Picarelli (1957) describieron en íleo de cobayo la existencia de dos tipos de receptores que controlaban la contracción de este músculo a los que nombraron D y M. Los D porque lo que bloqueaba la respuesta era la dibenzilina y M porque eran bloqueados por la morfina. En 1969, Hong y cols. describieron a la quipazina, el primer agonista sintético de la serotonina, que también parecía actuar sobre los receptores D y M. En 1979, Peroutka y Snyder marcaron radioactivamente a la serotonina (estudios de radioligandos) y a fármacos agonistas de esta sustancia, identificando dos receptores a los que llamaron 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>. Pedigo (1981) describió que el 5-HT<sub>1</sub> presentaba distintas formas dependiendo de la afinidad por el espiroperidol (con alta afinidad 5-HT<sub>1A</sub>, con baja afinidad 5-HT<sub>1B</sub>) y los 5-HT<sub>2C</sub> con alta afinidad por la mesulergina. En 1986 Bradley y cols al revisar las diferentes acciones de la serotonina tanto central como periféricamente concluyeron que las acciones de esta sustancia se debían a la interacción de tres clases de receptores: 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub> (D y M respectivamente), además de un grupo heterogéneo con alta afinidad por la serotonina designado 5-HT<sub>1-like</sub>. Esta clasificación fue modificada por Peroutka (1990) que incorporó un nuevo subtipo el 5-HT<sub>1D</sub>, además de cambiar al subtipo 5-HT<sub>1C</sub> por el 5-HT<sub>2C</sub> por las similitudes farmacológicas y estructurales que presentaba el tipo de receptor 5-HT<sub>1C</sub> por los 5-HT<sub>2</sub>. Aunque esta clasificación no distinguiría a los

receptores 5-HT<sub>1D- $\alpha$</sub>  y 5-HT<sub>1D $\beta$</sub> . Después se propuso identificar a los receptores en base a la homología estructural y sistema de transducción; por lo que se distinguieron los receptores acoplados a proteínas G, de los que están ligados directamente a un canal iónico. La otra forma de identificación fue por el sistema de transducción, es decir, los 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>4</sub> están asociados con la adenil ciclasa y los 5-HT<sub>2</sub> con la fosfolipasa C (PLC). Frazer en el mismo año, propone una clasificación de los receptores análoga a la usada para las enzimas: refiriéndose al ligando que las activa, a la superfamilia (proteínas), al sistema de segundo mensajero dominante y a la secuencia primaria de aminoácidos. Aunque fue una buena opción, esta clasificación recibió críticas ya que las enzimas y los receptores son diferentes y el último criterio no es una característica intrínseca del receptor, además no tomaba en cuenta la caracterización farmacológica. Finalmente, Hoyer y cols (1994) proponen tres criterios para la clasificación de los receptores serotoninérgicos de acuerdo a sus características farmacológicas, de transducción y estructurales (Derek et al, 1992; Zifa & Fillion, 1992; Orozco, 1996).

### **Criterios de Clasificación**

Los tres criterios que se utilizan (Hoyer et al, 1994; Hoyer & Martin, 1997) para la clasificación y nomenclatura de los receptores serotoninérgicos son: el operacional, el transduccional y el estructural. El criterio operacional se refiere a la relación entre el receptor y las características de los fármacos (que pueden ser agonistas selectivos, antagonistas selectivos), es decir, a la afinidad que presentan estos en estudios de unión-ligando. El criterio estructural trata de la estructura molecular del receptor (secuencia de aminoácidos que lo componen). Y el transduccional se basa en los eventos que ocurren una vez que el receptor es activado, es decir, el mecanismo de transducción intracelular (si está ligado a un canal iónico o ligado a la familia de proteínas G).

Siguiendo estos criterios se ha desarrollado la subdivisión de los receptores serotoninérgicos actual (Fig. 3.1). El grupo 5-HT<sub>1</sub> ha sido dividido en 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> (h5-HT<sub>1B</sub> en humanos y r5-HT<sub>1B</sub> en roedores), 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>. La familia 5-HT<sub>2</sub> fue dividida en 5-HT<sub>2A</sub> (antes D), 5-HT<sub>2B</sub> (previamente 5-HT<sub>2F</sub>) y 5-HT<sub>2C</sub> (anteriormente 5-HT<sub>1C</sub>). Otros subtipos de receptores han sido agregados a la actual clasificación, en el grupo 5-HT<sub>3</sub> se conocen los subtipos 5-HT<sub>3a</sub> y 5-HT<sub>3b</sub>, de la familia 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>4a</sub> y 5-HT<sub>4b</sub>; del grupo 5-

es decir, sus fibras llegan a casi todo el sistema nervioso (ganglios basales, hipotálamo, tálamo, hipocampo, corteza cerebral, cerebelo y médula espinal por nombrar algunas zonas) (Fig. 3.2 y 3.3). La serotonina en el cerebro actúa como neurotransmisor, ya sea directamente o como neuromodulador a través de interacciones con otros sistemas de neurotransmisión.

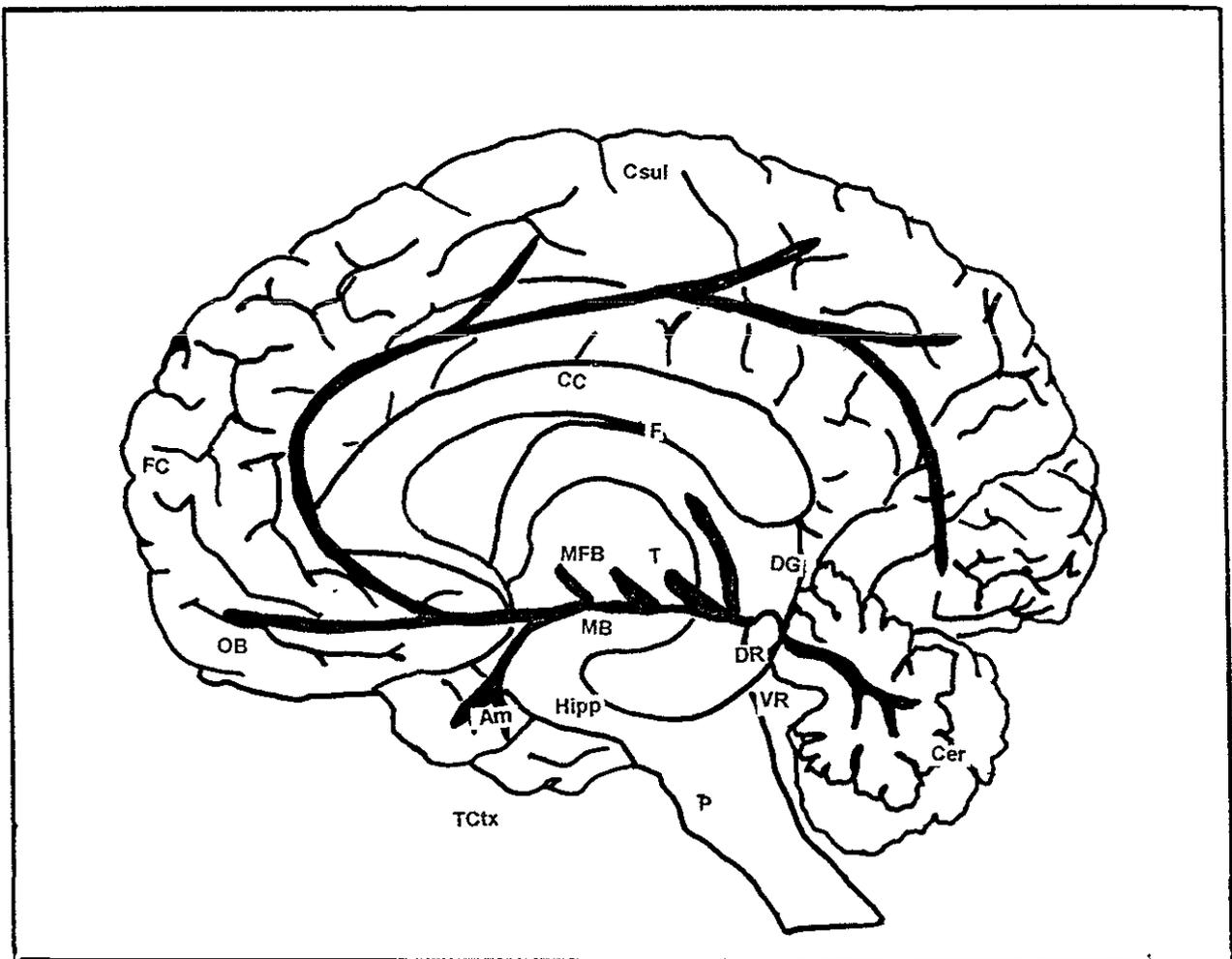


Fig.3.2. Distribución esquemática de las neuronas serotonérgicas en el sistema nervioso central del humano. CC=cuerpo calloso, Csul=surco central, FC= corteza frontal, F=fornix, OB=bulbo olfatorio, Am=amígdala, Hipp= hipocampo, MB=cuerpos mamilares, MFB=cerebro anterior medial, T=tálamo, DG=giro dentado, DR=rafé dorsal, VR=ventrículo rafé, CER= cerebelo, P=puente, TCtx=corteza temporal

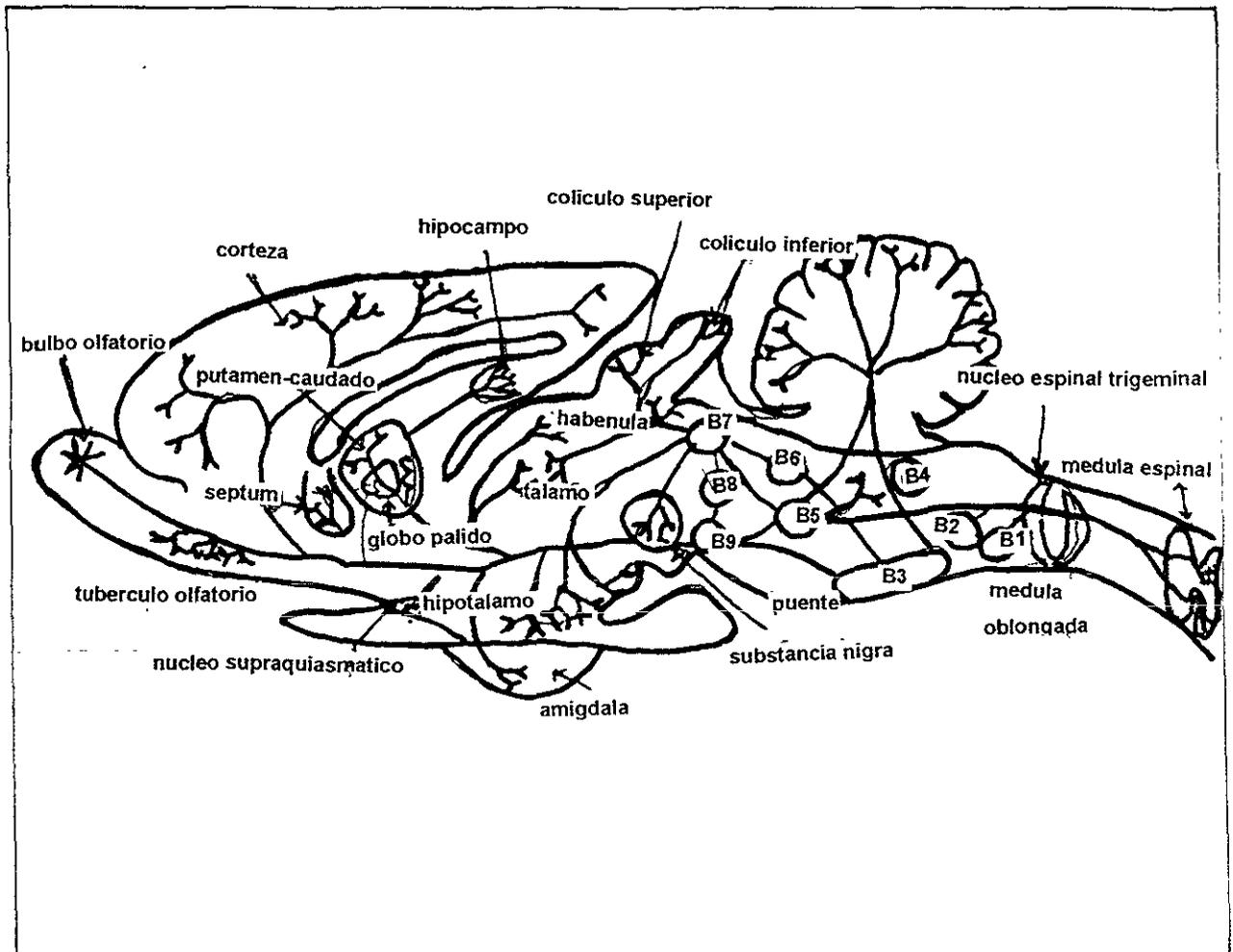


Fig.3.3. Distribución esquemática de las neuronas serotonérgicas en el sistema nervioso central de la rata. B1-B9 grupos de cuerpos celulares serotonérgicos en varios núcleos del raquí

## Generalidades de los receptores serotonérgicos

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

Como se mencionó, esta familia se subdivide en 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>. El subtipo 5-HT<sub>1A</sub> se ha encontrado concentrado en el sistema límbico, particularmente en hipocampo, núcleo del raquí, septum y amígdala. Está como

autorreceptor somatodendrítico en núcleos del raquí e hipocampo (fig. 3.3). Activa un canal de potasio e inhibe un canal de calcio. Participa en la ingesta de alimento, regulación de la temperatura, conducta sexual, aprendizaje y memoria, ansiedad, desorden obsesivo-compulsivo, conducta violenta, esquizofrenia, alcoholismo, depresión y función cardiovascular (Gerhasrt & Heerikhuizen, 1997; Meneses & Hong, 1997<sup>a</sup>). Los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> están localizados predominantemente, en terminales axónicas (fig.3.3). Los receptores 5-HT<sub>1B</sub> se localizan presinápticamente en núcleos del raquí funcionando como autoreceptores, y como heteroreceptores están localizados en hipocampo y también ha sido localizado en globus pallidus, subculículo dorsal del hipocampo, sustancia nigra y ganglios basales. Los receptores 5-HT<sub>1D</sub>, se encuentra abundantemente en sustancia nigra, ganglios basales, y se ha localizado en células de Purkinje en el cerebelo, en la región CA1 del hipocampo y en putamen-caudado. Ambos subtipos 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> participan en la liberación presináptica de serotonina y otros neurotransmisores (acetilcolina, glutamato, dopamina, noradrenalina y ácido gama amino butírico). Participan en la respuesta contráctil a la serotonina en arterias humanas, en aprendizaje y memoria, migraña, termoregulación, respiración, incremento de la ansiedad, locomoción, decremento de la ingesta de alimento, actividad sexual; y en patologías como el trastorno obsesivo-compulsivo (Pawels, 1997; Gerhasrth & Heerikhuizen; Pregonzer, 1997). Se ha reportado que esta población de receptores disminuye en pacientes con la enfermedad de Huntington en la vía que va de estriado a sustancia nigra. Estos receptores también median y modulan la neurotransmisión serotonérgica. (Sari et al, 1997; Gerhart & Heerikhuizen, 1997). El subtipo de receptor 5-HT<sub>1E</sub> se ha localizado en corteza cerebral y estriado y se sabe poco acerca de su papel fisiológico. El 5-HT<sub>1F</sub> participa en la inflamación neurogénica producida en un modelo de migraña. Se ha localizado en cerebro anterior incluyendo regiones del hipocampo (Hartig, 1997; Gerharth & Heerikhuizen, 1997). El mecanismo de transducción de esta familia es por medio de las proteínas G decrementando la actividad de la adenilciclase. Además han sido descubiertos fármacos agonistas y antagonistas selectivos para casi todos los subtipos de receptores de esta familia (tabla 3.4).

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

Esta familia de receptores 5-HT se ha dividido en tres subtipos: 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> (tabla 3.5). Los 5-HT<sub>2A</sub> están distribuidos ampliamente en el sistema nervioso central en

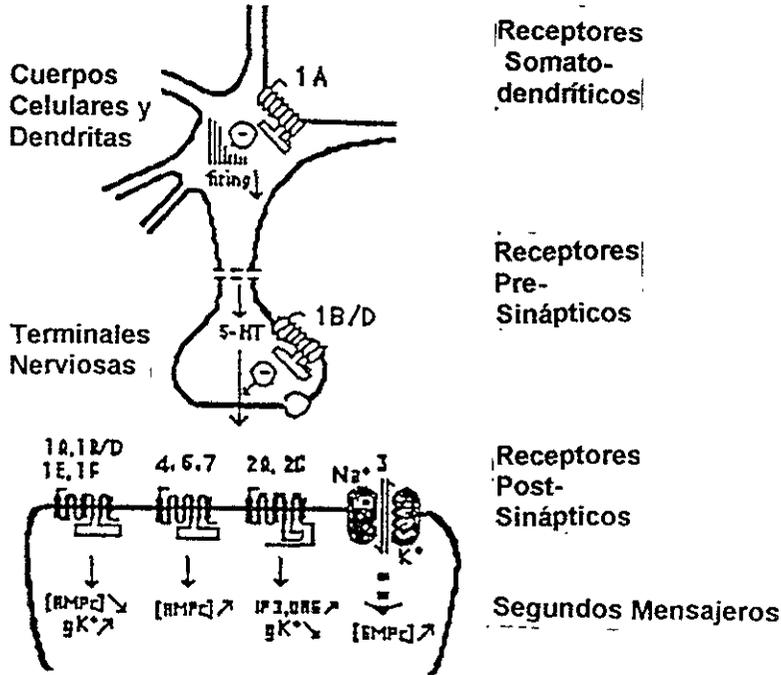


Fig. 3.4 Localización pre y postsináptica de los subtipos de receptor 5-HT en neuronas serotonérgicas

Familia y subtipo	Mecanismo de transducción	Agonistas *selectivo	Antagonistas * selectivo
5-HT1	Proteínas G/Go, decremantan la actividad de la adenilciclasa		
5-HT1A	Incrementa conductancia de K	8-OH-DPAT* U920116A*	WAY100635*
5-HT1B 5-HT1D		CP93129, L694247 L694247	GR55562*, SB6641*, 5-HTmodulina
5-HT1E 5-HT1F		RU24969 LY334370*, LY344864*	BRL15572, GR127935 Metiotepina Metiotepina

Tabla 3.4 Receptores 5-HT1 en mamíferos y sus principales características (adaptado de Martin, 1998; Hoyer & Martin, 1997 ; Uphouse, 1997)

áreas como la corteza prefrontal, claustró, tubérculo olfatorio, neocórtex además se encuentra en el tubo digestivo y plaquetas. Participa en funciones periféricas y centrales tales como la contracción de músculo liso, agregación plaquetaria, control hormonal,

liberación de neurotransmisor, control de actividad sexual, regulación del sueño, conducta motora, aprendizaje y memoria y en desórdenes psiquiátricos como epilepsia, migraña, ansiedad, depresión, esquizofrenia y alucinaciones. El receptor 5-HT<sub>2B</sub> se describió primero en el fondo gástrico y está localizado en corteza, amígdala, núcleo caudado e hipotálamo.

El último miembro de esta familia, 5-HT<sub>2C</sub> se localiza en el plexo coroideo, tejido epitelial, sustancia nigra, globus pallidus, neocórtex, hipocampo. Dentro de sus funciones se ha visto que controla el intercambio entre sistema nervioso central y fluido cerebro espinal, y ha sido asociado con la conducta motora y la modulación del apetito. Esta familia de

Familia y subtipos	Mecanismo de transducción	Agonistas *selectivos	Antagonistas *selectivos
5-HT <sub>2</sub>	Proteínas Gg/G11 Incrementan la actividad de la fosfolipasa C		
5-HT <sub>2A</sub>		$\alpha$ -metil-5-HT, DOI	Ketanserina*, MDL100907*
5-HT <sub>2B</sub>		BW723C86*	SB200646, SB204741
5-HT <sub>2C</sub>		$\alpha$ -metil-5-HT, DOI	RS102221*, SB200646

**Tabla 3.5 Receptores 5-HT<sub>2</sub> en mamíferos y sus principales características (adaptado de Martín, 1998; Hoyer & Martín, 1997 ; Uphouse, 1997)**

receptores de la 5-HT tiene como sistema de segundo mensajero a las proteínas G incrementando la actividad de la fosfolipasa C. Cabe destacar que recientemente se han descubierto algunos agonistas y antagonistas selectivos (tabla 3.5). (Goodman & Gilman, 1996; Hoyer & Martin, 1997).

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

Este es el único subtipo de receptor de monoamina neurotransmisora que funciona como un canal iónico operado por ligandos (Goodman & Gilman 1996) (tabla 3.6). Su activación produce una depolarización mediada por cationes. Esta situado en tubo digestivo y en el sistema nervioso central se encuentra en mayor densidad en el núcleo del haz solitario y en el área postrema. Ocupa una posición somatodendrítica subcelular y está distribuido en la corteza cerebral y en varias zonas del hipocampo. En sistema nervioso central y tubo digestivo participa en la función emética. Se han descrito algunos fármacos agonistas y antagonistas selectivos para este receptor (tabla 3.6) (Goodman y Gilman, 1996; Hartig, 1997).

Familia y subtipos	Mecanismo de transducción	Agonistas *selectivos	Antagonistas *selectivos
5-HT <sub>3</sub>	Canal iónico de compuerta, promueve el incremento de calcio intracelular	2-Me-5-HT* mCFBG*	Tropisetron*, ondansetron*, granisetron*
5-HT <sub>4</sub>	Proteína Gs  Incrementan la actividad de la	BIMU8*, RS67506*, ML10302*	GR113808*, SB204070*
5-HT <sub>5A</sub>	Adenilciclase	--	--
5-HT <sub>5b</sub>		--	--

Tabla 3.6 Receptores 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> y 5-HT<sub>5</sub> en mamíferos y sus principales características (adaptado de Martin, 1998; Hoyer & Martin, 1997; Uphouse, 1997)

### Receptor 5-HT<sub>4</sub>

Este subtipo está presente en todo el cuerpo. En sistema nervioso central está localizado en sistema límbico, particularmente en hipocampo sugiriendo su participación en el

aprendizaje. Se acopla a una proteína G incrementando la actividad de la adenil ciclasa (tabla 3.6). Se han descubierto fármacos agonistas y antagonistas selectivos para este receptor. (Goodman & Gilman, 1996; Hoyer & Martin, 1997).

### Receptor 5-HT<sub>5</sub>

Este se ha dividido en 5-HT<sub>5A</sub> y 5-HT<sub>5B</sub>. El primero se ha localizado en todo el cerebro, mientras que el tipo 5-HT<sub>5B</sub> se restringe a la región CA1 del hipocampo, la hipófisis medial y el núcleo del rafe. Su localización cromosómica en humanos y ratón corresponde a regiones en donde, si hubiera una mutación, se produciría un desarrollo anormal del cerebro, por esto se ha sugerido que el receptor 5-HT<sub>5A</sub> participa en el desarrollo cerebral. La tabla 3.6 muestra el mecanismo de acción y los fármacos afines a este receptor. (Hoyer & Martin, 1997; Gerharth & Heerikhuizen, 1997).

### Receptor 5-HT<sub>6</sub>

Esta familia es expresada endógenamente en tejido neuronal, es decir, se ha localizado solamente en el sistema nervioso central, concentrándose en regiones corticales, límbicas y estriadas. También se ha encontrado en membranas del núcleo caudado de cerdo y cuerpo estriado de rata. Por su localización en sistema límbico se piensa que desempeña un papel en los desórdenes neuropsiquiátricos. La tabla 3.7 explica su mecanismo de acción (Hoyer & Martin, 1997; Gerharth & Heerikhuizen, 1997).

Familia y subtipos	Mecanismo de transducción	Agonistas *selectivos	Antagonistas *selectivos
5-HT <sub>6</sub>	Proteína Gs	--	--
5-HT <sub>7</sub>	Incrementan la actividad de la adenilciclase	--	SB258719* Mefloquina, Clozapina, espiroperona, LY215840

Tabla 3.7 Receptores 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> en mamíferos y sus principales características (adaptado de Martin, 1998; Hoyer & Martin, 1997; Uphouse, 1997)

### Receptor 5-HT<sub>7</sub>

Se han identificado variantes de este receptor en los humanos, estas han sido llamadas h-5-HT<sub>7a</sub> y h-5-HT<sub>7b</sub>. En rata se han encontrado las llamadas r-5-HT<sub>7c</sub> y r-5-HT<sub>7d</sub>. Este

receptor se ha localizado en el núcleo talámico medial, sistema límbico y regiones corticales (hipocampo, núcleo del rafe dorsal, sustancia nigra e hipotálamo). Muestra afinidad por compuestos antidepresivos y está implicado en la conducta afectiva, procesos sensoriales y regulación de cambios circadianos. Se ha sugerido su participación en desórdenes neuropsiquiátricos debido a la afinidad que muestra por los neurolépticos. La tabla 3.7 explica su mecanismo de acción y recopila algunos fármacos con afinidad por este receptor. (Eglen et al, 1997; Hartig, 1997; Hoyer & Martin, 1997, Stam, 1997).

## IV. PARTICIPACIÓN DE LOS RECEPTORES SEROTONÉRGICOS EN EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA

### **Sistemas de neurotransmisión que participan en el aprendizaje y la memoria**

En los procesos de aprendizaje y memoria está inmersa la participación de varios sistemas de neurotransmisión (adrenérgico, GABAérgico, opioide, NMDA, colinérgico, dopaminérgico, serotoninérgico y óxido nítrico, entre otros), teniendo cada uno de ellos diferentes efectos sobre la memoria y el aprendizaje (McGaugh & Cahill, 1997). Por ejemplo, el bloqueo de los receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA o glutamatérgicos) previene la adquisición pero no la expresión del condicionamiento pavloviano al miedo en ratas (Kim, DeColla, Cadeira-Fernández & Fanselow, 1991). En memoria de trabajo el bloqueo de receptores glutamatérgicos y muscarínicos producen un deterioro en la ejecución de ratas en la tarea de corredor de tres paneles (Ohno, Yamamoto & Watanabe, 1993a). Por otra parte, el óxido nítrico (ON) ha sido estudiado en varias especies tales como ratas, pulpos, conejos y pollos, coincidiendo con la noción que la presencia del ON facilita el aprendizaje y la memoria en diferentes tareas tales como evitación pasiva (Hölscher & Rose, 1992), evitación inhibitoria (Huang & Lee, 1995), memoria de trabajo, (Ohno, Yamamoto, Watanabe, 1993b; Estall, Grant & Cicala, 1993) aprendizaje táctil (Robertson, Bonaventura & Kohm, 1994), condicionamiento palpebral y aprendizaje espacial (Chapman, Atkins, Allen, Haley & Steimetz, 1992). La dopamina presenta efectos mediadores en memoria de trabajo espacial en monos (Cai & Arnsten, 1997), en alternación demorada en primates (Watanabe, Kodama & Hikosaka, 1997), en memoria de trabajo en humanos (Kimberg, D'Esposito, & Farah, 1997) y en aprendizaje espacial en ratas (Ploeger, Spruijt & Cools, 1992). El sistema colinérgico ha sido el sistema por excelencia asociado con procesos cognitivos pues el bloqueo en la actividad colinérgica está asociada con deficiencias en aprendizaje y memoria. Este sistema ha sido ampliamente estudiado en diferentes modelos animales de aprendizaje y memoria (Aiger & Mishkin, 1993; Baratti, Opezza & Kopf, 1993; Bymaster, Heat, Hendrix & Shannon; Decker & Majchrzak, 1993; Prado-Alcalá, Haiek, Rivas, Roldán-Roldán & Quirarte, 1994; Roldán-Roldán, Bolaños-Badillo, González-Sánchez, Quirarte & Prado-Alcalá, 1997), e incluso, este sistema

ha sido correlacionado con las enfermedades que llevan implícito un desorden cognitivo (tales como la enfermedad de Alzheimer).

Evidencia reciente indica que la serotonina también desempeña un papel en los procesos cognitivos. El sistema serotoninérgico ha sido presentado como un neuromodulador de los procesos cognitivos por la interacción que tiene con el sistema colinérgico (Buhot, 1997; Santucci, Knott & Harotunian, 1996; Stecler, Sahgal, Aggleton & Drinkenburg, 1998). Sin embargo, recientemente se ha propuesto la participación per se de la serotonina en el aprendizaje y la memoria (Meneses, 1998)

### **Participación de la 5-HT en el aprendizaje y la memoria**

La participación de los receptores serotoninérgicos en el proceso de aprendizaje y memoria ha sido un tema muy abordado. Se ha especulado que las diferencias encontradas en la participación de la actividad serotoninérgica en estos procesos puede deberse a los roles diferenciales de los diferentes subtipos de receptores. Con la ayuda de los diferentes modelos conductuales que se han desarrollado a lo largo de los años se sigue intentando integrar una respuesta para explicar el papel que ejerce cada uno de los subtipos de receptores en el aprendizaje y la memoria.

El punto de vista tradicional acerca de la participación serotoninérgica en los procesos cognitivos ha indicado que se produce una mejora en el aprendizaje al activar los receptores y un deterioro al bloquearlos; esta visión se ha visto desafiada con la propuesta de la participación que puede tener por sí misma la serotonina en los procesos cognitivos (Meneses, 1999).

La parte que subyace la participación del sistema serotoninérgico en los procesos de aprendizaje y memoria se apoya en el hecho de que muchos de sus receptores se han localizado en estructuras cerebrales implicadas en el aprendizaje y la memoria (como hipocampo, amígdala, corteza frontal etc.; Buhot, 1997; Meneses & Hong, 1997b) (tabla 4.1, Meneses, 1999).

### **Depleción, liberación y alteración de 5-HT**

En investigación básica, la liberación, depleción serotoninérgica o incluso la alteración de la síntesis de 5-HT han elucidado la participación de la 5-HT en el aprendizaje y la memoria.

Brevemente, la liberación de 5-HT por medio de la administración de la neurotoxina PCA (p-cloroanfetamina) produce deterioro en la retención de la memoria en las tareas de laberinto radial y prevención pasiva en ratas (Santucci et al, 1996); y en la tarea de prevención pasiva produce una pérdida en la retención de la memoria en ratas, este efecto es prevenido por el pre-tratamiento con inhibidores de la recaptura de la 5-HT (Ogren, 1985). La restricción de triptofano (precursor de la síntesis de 5-HT) en la dieta de ratas produce una mayor capacidad para resolver el laberinto de Biel en comparación con ratas con dieta normal (González-Burgos et al 1988). El tratamiento con el 5-HTP (precursores de la 5-HT) reduce el déficit de aprendizaje espacial en ratas (Richter-Levin & Seagal, 1996). La depleción de 5-HT durante la sinaptogénesis decreta la densidad sináptica 5-HT y esto tiene asociados déficits de aprendizaje (Mezar, 1997 citado en Meneses, 1998). También el uso de inhibidores de la recaptura de 5-HT, son usados para estudiar a la 5-HT por ejemplo, al aumentar la cantidad de 5-HT en las neuronas pre y postsinápticas se ha visto que promueven la ejecución en diferentes tareas cognitivas (Meneses & Hong 1995; Meneses, 1998a; 1998b).

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

El efecto de la estimulación o bloqueo de estos receptores es controversial. Por ejemplo, la activación del receptor 5-HT<sub>1A</sub> por medio del agonista selectivo 8-OH-DPAT mejora la consolidación de la memoria a bajas dosis (0.015-0.062, 0.1 mg/kg i.p.), la adquisición (dosis 15 y 30 mg/kg i.p.) en la tarea de automoldeamiento (Meneses & Hong, 1994). Usando la misma tarea, el antagonista 5-HT<sub>1B/1D</sub> GR127935 en una dosis de 1.0 mg/kg i.p. deteriora y en otra dosis (10.0 mg/kg i.p.) aumenta la consolidación de la memoria y antagoniza el decremento producido por el GR46611 (agonista 5-HT<sub>1A/1B/1D</sub>), TFMPP (agonista 5-HT<sub>1B/1D/2C</sub>) y mCPP (agonista 5-HT<sub>1B/1D/2A/2C/3</sub>) (Meneses, 1997d). Del mismo modo, la 5-HT modulina (afinidad 5-HT<sub>1B/D</sub>) mejora el aprendizaje y antagoniza el efecto del TFMPP, GR46611, GR127935, pero no a la escopolamina (antagonista colinérgico muscarínico) (Hong, Meneses & Fillion). El 8-OH-DPAT no tiene efecto por sí solo en la adquisición del aprendizaje, sin embargo, es capaz de bloquear el deterioro producido por la escopolamina y este efecto del agonista 5-HT<sub>1A</sub> es bloqueado a su vez por el antagonista WAY100635 (Carli, Bonalumi & Samanin, 1998).

RECEPTOR 5-HT	AREA CEREBRAL
5-HT 1 <sup>a</sup>	Hipocampo (giro dentado, CA1, CA3), septum lateral, rafe dorsal, corteza entornial, amígdala central.
5-HT 1B	(rata y ratón) globus pallidus, sustancia nigra (pars reticulata) núcleo olivar preteccal, subculiculum dorsal, colículo superior (capa superficial).
5-HT 1D	(en humanos y otras especies) globus pallidus, sustancia nigra, putamen-caudado, núcleo acumbens, corteza frontal.
5-HT 1E	corteza frontoparietal y estriada, putamen caudado, septum, hipocampo (giro dentado, CA1-CA3).
5-HT 1F	corteza frontoparietal (capas III-V) corteza cingulada, hipocampo (giro dentado, CA1-CA3), putamen-caudado, amígdala, corteza entornial, hipotálamo.
5-HT 2 <sup>a</sup>	claustró, tubérculo olfatorio, corteza frontal, neocorteza (capa IV).
5-HT 2B	corteza, amígdala, caudado, hipocampo.
5-HT 2C	plexo coroidco, sustancia nigra, globus pallidus, neocorteza (capa III), hipocampo (CA1, CA3).
5-HT 3	amígdala, (núcleo basolateral), corteza entornial, hipocampo.
5-HT 4A/B	Hipocampo (CA1), caudado, amígdala, colículo superior.
5-HT 5	Hipocampo, habenula
5-HT 5B	habenula, hipocampo (CA1)
5-HT 6	corteza prefrontal, corteza piriforme, striatum, hipocampo (CA1, CA3, giro dentado), amígdala.
5-HT 7 <sup>a</sup>	Hipocampo, amígdala, corteza.
5-HT P	Hipocampo

Tabla.4.1. Regiones cerebrales implicadas en el aprendizaje y la memoria (Meneses 1998).

Los antagonistas NAN-190 y pindolol incrementan la memoria en ratas en la tarea de prevención pasiva (Petrov, Belcheva, Konstantinova & Kehayov, 1995). La estimulación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> por medio del agonista CP-93129 deteriora la ejecución de ratas en la tarea laberinto radial (Buhot, Patra & Naili, 1995). Debido a la importancia que representa el subtipo 5-HT<sub>2</sub> se explicará posteriormente.

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

Los antagonistas y agonistas 5-HT<sub>3</sub> tienen generalmente influencia sobre el aprendizaje. Por ejemplo en la tarea de aprendizaje asociativo automoldeamiento se ha encontrado que la mCPBG (agonista específico 5-HT<sub>3</sub>) deteriora el aprendizaje mientras que los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> tropisetron (0.01 y 0.1 mg/kg) y ondansetron (0.1 y 1.0 mg/kg) mejoran este proceso y revierten el efecto de la mCPBG (Meneses y Hong, 1996). En las tareas de prevención pasiva el tropisetron, pero no el ondansetron, revierte el déficit en memoria y ejecución producido por la escopolamina, sin embargo, el ondansetron si es capaz de revertir al antagonista muscarínico en una tarea de aprendizaje espacial (Carli, Luschi & Samanin, 1997). Usando también la tarea de prevención pasiva, el itrasetron (antagonista 5-HT<sub>3</sub>) mejoró la retención de la memoria (Pitsikas & Borsini, 1996; 1997). El efecto de estos tres compuestos se decrementa con el pre-tratamiento de PCA lo que sugiere la participación presináptica de los receptores 5-HT<sub>3</sub>. En la enfermedad de Alzheimer este receptor es el único que no sufre cambios (Meneses, 1998a; 1998b). El antagonista Y-25130 no presenta efecto al administrarlo solo, pero puede atenuar el incremento de errores producidos por la escopolamina en una tarea que implica la memoria de trabajo (Ohno & Watanabe, 1997).

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

Los efectos de los agonistas 5-HT<sub>4</sub> depende del momento en el cual son administrados y de la tarea que se utiliza. Por ejemplo, los agonistas BIMU1 y BIMU8 tienen efectos diferentes dependiendo del tiempo en el que son administrados, en automoldeamiento estos compuestos mejoran el aprendizaje al administrarse pre-entrenamiento y lo deterioran si se administran post-entrenamiento (Meneses & Hong, 1997e). Los mismos agonistas previenen la inducción de amnesia producida por SDZ205,557 y GR125487 en prevención pasiva (Galeotti,

Gheraldini & Bartolini, 1998). En aprendizaje olfatorio-asociativo y memoria olfativa-social el BIMU1 mejora la memoria y este efecto es bloqueado por el antagonista GR125487 en ambas tareas (Marchetti-Gauthier, Roman, Dumuis, Bockaert & Soumireu-Mourat, 1997; Letty, Child, Dumuis, Pantaloni, Bockaert & Rondouin, 1997). En macacos la administración del agonista selectivo RS17017 mejora la ejecución en igualdad a la muestra demorada (Terry, Buccafusco, Jackson, Prendergast, Fontana, Wong, Bonhaus, Weller & Eglen, 1998). Los antagonistas SDZ205,557 (10 mg/kg) y GR125487 (20 y 5 mg/kg) pero no la PCA revierten el efecto post-entrenamiento del BIMU1 y BIMU8 en automoldeamiento sugiriendo la participación post-sináptica de los receptores 5-HT<sub>4</sub> (Meneses et al 1997e).

### **Receptores 5-HT<sub>5</sub>, receptores 5-HT<sub>6</sub> y receptores 5-HT<sub>7</sub>**

Estos subtipos de receptores están distribuidos en regiones del cerebro asociadas con el aprendizaje y la memoria (tabla IV.1 y Figura 4.1.) por lo que se ha sugerido su participación en estos procesos. Por ejemplo, el subtipo 5-HT<sub>5</sub> está localizado en hipocampo y habénula; El subtipo 5-HT<sub>6</sub> en corteza prefrontal, piriforme, striatum, hipocampo y amígdala; el subtipo 5-HT<sub>7</sub> se ha localizado en hipocampo, amígdala y corteza. Son receptores que han sido poco estudiados en lo referente a procesos cognitivos. Por ejemplo usando el antagonista (5-HT<sub>2B/2C/2A/7</sub>) LY215840 en administraciones post-entrenamiento en la tarea de automoldeamiento se ha encontrado que por si mismo no afecta al aprendizaje, pero revierte el deterioro de memoria producido por la escopolamina y la dizolcipina (Meneses, Orozco, Hong & Fillion, 1998d)

### **Participación de receptores 5-HT<sub>2</sub> en el aprendizaje y la memoria**

Se explica este receptor hasta el final porque el presente escrito está enfocado al mismo. Como se dijo anteriormente, la familia de receptores 5-HT<sub>2</sub> se subdivide en 3 tipos conocidos a la fecha como 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. y están distribuidos ampliamente en SNC, particularmente en zonas asociadas con el aprendizaje y la memoria (hipocampo, corteza frontal, neocorteza-capa IV, núcleo del rafe, amígdala, caudado, hipotálamo, plexo coroideo, sustancia nigra, globus pallidus, claustró, tubérculo olfatorio). Varios fármacos con afinidad por el receptor 5-HT<sub>2</sub> han sido investigados por su potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas como la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, los trastornos del sueño, el abuso de drogas, del aprendizaje y la memoria. Otros compuestos con afinidad

por este receptor se usan para evaluar desordenes cardiovasculares y migraña (Meneses, 1998a; 1998b; Baxter, Kennett, Blaney & Blackburn, 1995). De todos los ligandos disponibles para los receptores 5-HT<sub>2</sub>, pocos muestran selectividad por alguno de los tres subtipos; por lo tanto, la forma de caracterización ha sido por medio de la exclusión.

La evidencia apoyando el papel de los receptores 5-HT<sub>2</sub> en el aprendizaje y la memoria indica que el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> facilitan el aprendizaje (Meneses, 1998b). Muchos de los farmacos 5-HT<sub>2A</sub> 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> disponibles hasta el momento no son del todo selectivos. No obstante lo anterior, se ha podido observar que el bloqueo de estos receptores produce una mejora en el aprendizaje (Meneses & Hong, 1997a; Meneses & Hong, 1997b). Por ejemplo, la ketanserina (antagonista 5-HT<sub>2A/C</sub>), la ritanserina (antagonista selectivo 5-HT<sub>2A</sub>), el DOI (agonista 5-HT<sub>2A/2C</sub>) favorecieron la consolidación de la memoria en la tarea de automoldeamiento mientras que el TFMPP (agonista/antagonista 5-HT<sub>1B/1D/2C</sub>), el mCPP (agonista/ antagonista 5-HT<sub>1B/1D/2A/2C/3</sub>), el 1-NP (agonista/antagonista<sub>1B/1D/2B/3</sub>) y la mesulergina (antagonista 5-HT<sub>2C</sub>) decrementaron la consolidación del aprendizaje en la misma tarea. El efecto del TFMPP fué revertido por el pindolol (antagonista 5-HT<sub>1A/1B</sub>), la ketanserina, la ritanserina y la PCA. El efecto del mCPP lo antagonizó el propranolol (antagonista 5-HT<sub>1A/1B</sub>), la ketanserina, la ritanserina y el MDL72222 (antagonista 5-HT<sub>3</sub>); mientras que el efecto producido por el 1-NP se revirtió con la ketanserina, la ritanserina y PCA. Asimismo el efecto facilitador producido por el DOI se vió aumentado por la ketanserina, y revertido por la ritanserina, la mesulergina y PCA (Meneses & Hong, 1997b). En otro estudio, Meneses & Hong (Meneses & Hong, 1997c) encontraron que la administración postentrenamiento del MDL100 907 (antagonista 5-HT<sub>2A</sub>) no tuvo efectos por si mismo sobre la consolidación de la memoria; sin embargo, fué capaz de abolir el incremento producido por el DOI, la ketanserina, y el TFMPP e inhibir moderadamente el decremento producido por el mCPP, el 1-NP o la mesulergina. Estos datos en conjunto describen la posible participación de los receptores 5-HT<sub>2A/B/C</sub> en la consolidación de la memoria.

#### **Nuevas herramientas farmacológicas para el estudio de los receptores 5-HT<sub>2A/2B/2C</sub>**

Se reporto que en estudios de union-ligando el N-1-Methyl-5-indolyI)-N'-(3-pyridyl)urea (SB200646) mostro selectividad por el receptor 5-HT<sub>2B/2C</sub> (anteriormente llamado 5-HT<sub>1C</sub>) (Forbes, Kennett, Grade, Ham, Harward, Martin, Thompson, Wood, Baxter, Glen, Murphy,

steward & Blackburn, 1993), el cual podría ser útil en la caracterización in vivo o in vitro de tales receptores. Por ejemplo, se encontró que la administración del SB200646 incrementa la interacción social y revierte conductas tales como: la hipolocomoción, la conducta ansiogénica y la hipofagia; todas ellas mediadas por los receptores 5-HT<sub>2B/2C</sub> mCPP (Kennett, Wood, Glen, Grewal, Forbes, Grade & Blackburn, 1994). Además, el SB200646 disminuye per se la ansiedad (Kennett, Bailey, Piper & Blackburn, 1994) y revierte el efecto del BW 723C86 (un agonista 5-HT<sub>2B</sub>) (Duxon, Kennett, Lightowler, Blackburn & Fone, 1997).

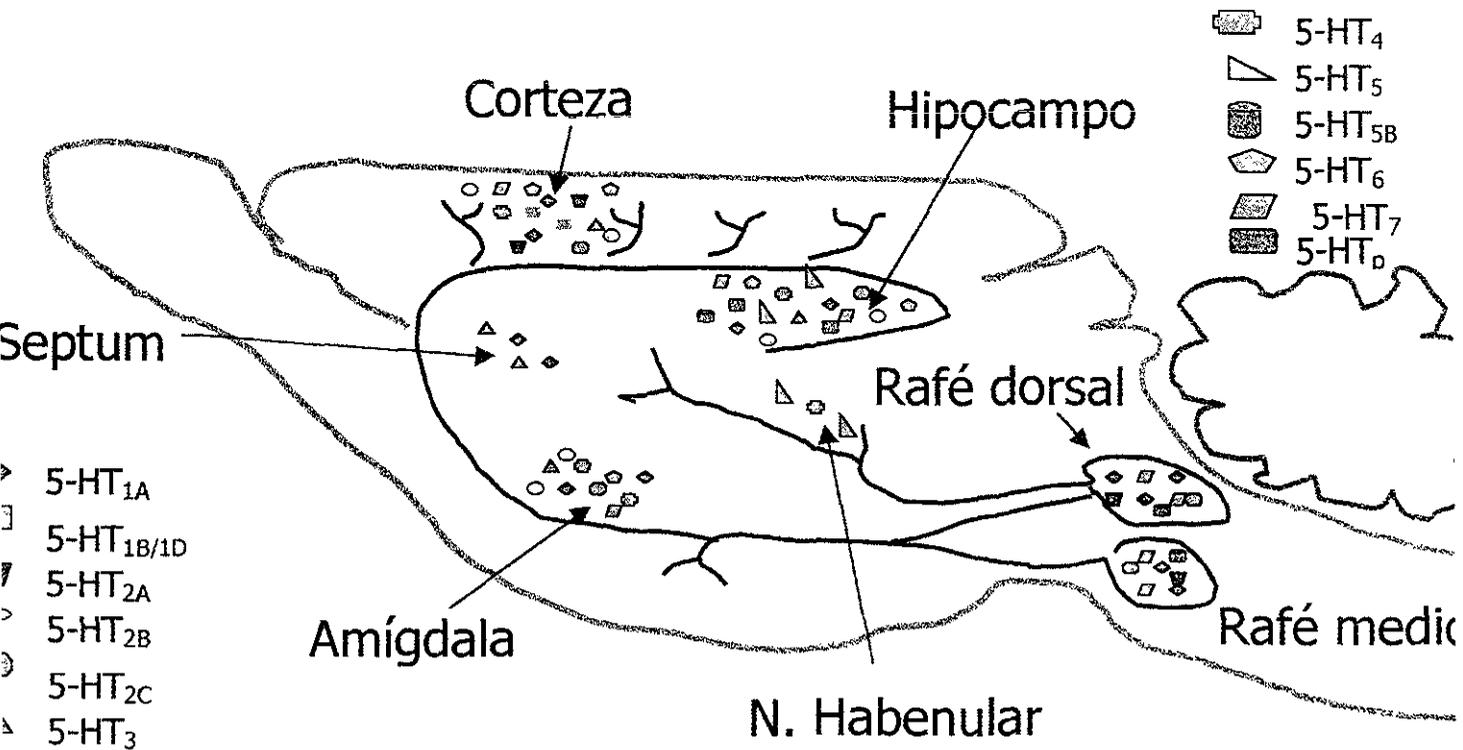


Fig.4.2. Localización de algunos subtipos de receptores 5-HT en zonas de cerebro de rata asociadas con el aprendizaje y la memoria

### **Aplicaciones terapéuticas**

En estudios postmortem en humanos con la enfermedad de Alzheimer se ha encontrado un deterioro serotonérgico en el número de células serotonérgicas, receptores y su metabolito. Es ampliamente aceptado que personas afectadas por la enfermedad de Alzheimer en sus procesos cognoscitivos, presentan un deterioro colinérgico (Benzi & Moretti, 1998; Palmer & DeKosky, 1993) y agonistas colinérgicos o inhibidores de la acetilcolinesterasa (la enzima encargada de degradar a la acetilcolina) mejoran parcialmente los desordenes cognitivos. Cabe destacar que también en personas con la enfermedad de Alzheimer se presenta un deterioro serotonérgico (Meneses, 1998b). Asimismo, estudios en envejecimiento han aportado evidencia que déficits cognitivos podrían estar correlacionados con un deterioro serotonérgico en áreas cerebrales asociadas con el aprendizaje y la memoria (McEntee & Crook, 1991). Finalmente, aunque existen divergencias sobre los efectos que producen algunos fármacos serotonérgicos, atribuibles al proceso cognitivo bajo investigación (Santucci, Knott & Harotunian, 1996), hay evidencia que fármacos serotonérgicos modula el aprendizaje y la memoria en humanos y animales (Meneses, 1998a). Adicional apoyo han aportado los estudios en envejecimiento donde el deterioro en los procesos cognoscitivos en modelos de envejecimiento (e.g. enfermedades neurodegenerativas y amnesia) están asociados con un deterioro los receptores 5-HT están presentes en áreas asociadas con estos procesos (Meneses & Hong, 1997a; Meneses, 1998a; 1998b).

Por lo tanto, el estudio de los receptores serotonérgicos puede aportar información acerca de que fármacos agonistas y antagonistas 5-HT pueden ser utilizados para el tratamiento de desordenes cognitivos debidos a la vejez, enfermedades neurodegenerativas etc.

## V. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En el presente trabajo se intentó aportar información adicional al estudio de los mecanismos serotoninérgicos involucrados en la consolidación de la memoria, así como ayudar en la identificación de fármacos útiles en el tratamiento de alteraciones en el aprendizaje y la memoria, por medio de los siguientes objetivos:

### Objetivo General

Determinar la participación de los receptores 5-HT<sub>2A/2B/2C</sub> del sistema de neurotransmisión serotoninérgico en la consolidación de la memoria.

### Objetivos Específicos

- 1.- Evaluar el efecto del SB200,646 (N-1-Methyl-5-indolyl)-N'-(3-pyridyl)urea) sobre la consolidación de la memoria.
- 2.- Determinar el efecto de los agonistas mCPP (m-cloro-fenilpiperazina), 1-NP (1-(1-naftil)-piperazina), DOI (1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)-2-aminopropano) y antagonistas mesulergina, MDL100,907 ([R(+)- $\alpha$ -(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidina-metanol]) y LY215,840 ([cis-N-(2-hidroxiciclofentil)-6-metil-1-(1-metiletil)-ergolina-8-carboxamida]) sobre la consolidación de la memoria.
- 3.- Con el objeto de producir una consolidación deficiente de la memoria se administrará escopolamina y dizolcipina y se estudiarán en interacción con el SB200,646.
- 4.- Para determinar si los receptores serotoninérgicos actúan pre o post-sinápticamente, se estudiará el efecto de la PCA (p-cloroanfetamina) la cual es un agente que depleta e inhibe la síntesis de la serotonina.

## VI. MÉTODO

### Sujetos:

Se utilizaron 129 ratas macho de la cepa Wistar de tres meses de edad (250-300 g) sin experiencia experimental previa. Los animales se obtuvieron del bioterio del Centro de Investigación de Estudios Avanzados (CINVESTAV) IPN. Se les permitió el acceso libre al agua y alimento, posteriormente se les controló la cantidad de alimento con el fin de reducirlos al 80% de su peso inicial, esta condición se mantuvo durante todo el experimento. Fueron alojadas en grupo bajo un ciclo de luz-obscuridad normal de 12h.

### Aparatos:

Se utilizaron 4 cajas de condicionamiento operante (Coulbourn Instruments, Lehigh Valley, PA) sono-amortiguadas con las dimensiones 25 cm de ancho, 29 cm de longitud y 25 cm de altura. Las cajas estuvieron provistas de una palanca retráctil e iluminable en el centro de la

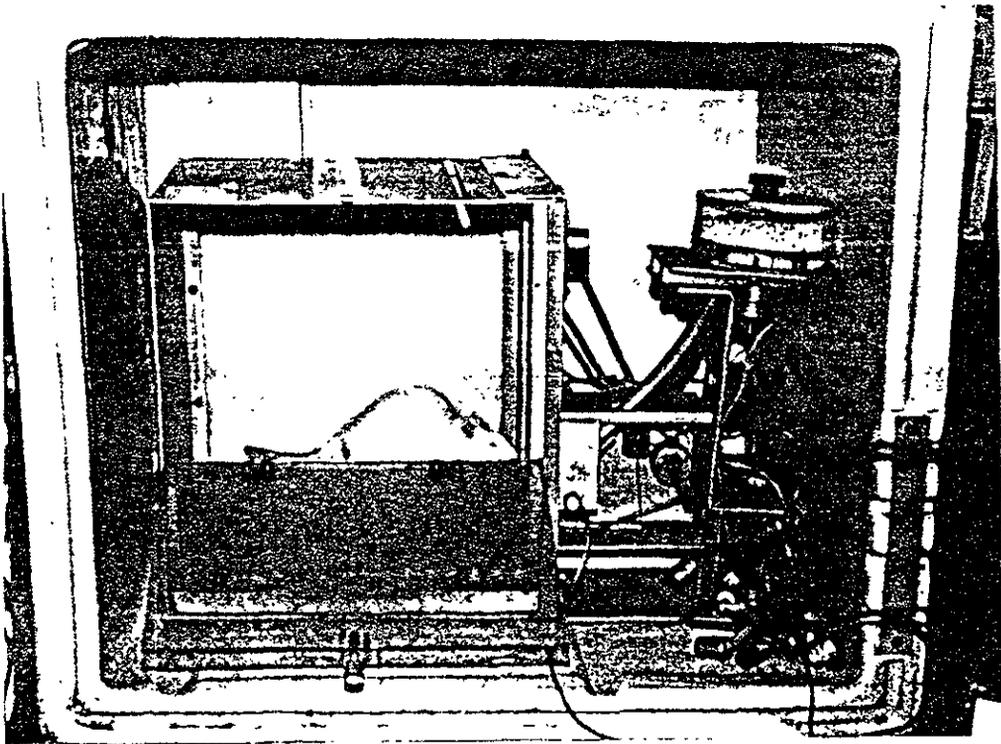


Figura 6.1. Caja de conducta operante provista de una palanca retráctil e iluminable, luz ambiental, ruido blanco, comedero, piso de barrotes, colocada dentro de un cubículo sonoamortiguado.

pared frontal a 4 cm del piso de barrotes de acero inoxidable, además de la luz ambiental y una bocina para el ruido blanco. El dispensador de alimento se localizó a 5 cm a la derecha de la palanca y 3 cm sobre el piso. Se utilizaró un equipo de estado sólido programado para el control y registro conductual (Coulbourn Instruments).

### **Procedimiento:**

El procedimiento fue basado en el modelo de automoldeamiento usado por Meneses y Hong (1994;1997). Previo al entrenamiento los animales fueron reducidos gradualmente al 85% de su peso inicial. Las ratas fueron individualmente colocadas dentro del ambiente experimental hasta que encontraron y consumieron 50 pellas de alimento (45 mg cada una, BIO SERV). Inmediatamente después, comenzó el programa de automoldeamiento. Este consistió en la presentación de la palanca retráctil iluminada durante 8 s (considerada como estímulo condicionado, EC), seguida de la entrega de una pella de alimento (estímulo incondicionado, EI) este evento se presentó cada 60 s. Cuando fué presionado el EC se apagó y fué introducido a la caja, entonces el EI se liberó inmediatamente. Esto fué considerado como una respuesta condicionada (RC). El incremento o decremento en el porcentaje de la RC fué considerado como el aumento o disminución del aprendizaje. Las ratas recibieron 2 sesiones de 10 y 20 ensayos respectivamente. Los fármacos fueron administrados intraperitonealmente (i.p.) después de la primera sesión (Tabla 6.1.). Los animales fueron probados 24 h después en la misma tarea lo que permitió observar sus efectos sobre la consolidación de la memoria. Cada grupo tendrá un total de 8 animales y se asignaron a las siguientes manipulaciones farmacológicas:

### **Experimento 1**

El propósito de esta primer serie de experimentos fue evaluar el efecto que tienen los fármacos por sí mismos sobre consolidación de la memoria.

*Sujetos:* Se utilizarón 57 ratas macho Wistar sin experiencia experimental previa, estos animales se mantuvieron con privación de alimento para mantenerlos al 85% de su peso inicial y con acceso libre a la ingesta de agua.

*Procedimiento:* El procedimiento utilizado en estos experimentos está explicado en el procedimiento general. Para cada una de las dosis del compuesto SB200646 el número de sujetos utilizados fue de 8, de igual forma fueron usados 6- 8 animales en cada uno de los grupos en donde fueron probados los demás fármacos. Cabe mencionar que cada uno de los animales fue utilizado una sola vez en los experimentos es decir, únicamente estuvieron expuestos a una sola administración de los compuestos y una vez probados en la tarea fueron desechados. Además para cada uno de los experimentos se usó un grupo control en el cual a los animales en lugar de los fármacos se le administraba solución salina.

*Análisis de datos:* Se recolectaron los datos correspondientes a la segunda sesión, es decir, el número de respuestas emitidas ante la presencia del EC. De tal forma que en el análisis estadístico fueron comparados todos los grupos de fármacos con el grupo de salina.

Los fármacos probados fueron:

- 1.- SB200646 (2 mg/kg) n=8
- 2.- SB200646 (10mg/kg) n=8
- 3.- SB200646 (20mg/kg) n=8
- 4.- SB200646 ( 40 mg/kg) n=8
- 5.- mCPP (5.0mg/kg) n=6
- 6.- 1-NP (0.5mg/kg) n=7
- 7.- DOI (0.01mg/kg) n=6
- 8.- Mesulergina (0.04mg/ kg) n=6

## **Experimento 2**

En esta segunda serie de experimentos se estudiaron las interacciones del SB200646 (2 mg/kg) con cada uno de los agonistas (mCPP, 1-NP y DOI) o antagonistas (mesulergina, MDL100907, LY215840) así como con la escopolamina y la dizocilpina.

*Sujetos:* Se utilizaron 64 ratas macho Wistar sin experiencia experimental previa, estos animales se mantuvieron con privación de alimento para mantenerlos al 85% de su peso inicial y con acceso libre a la ingesta de agua.

*Procedimiento:* El procedimiento utilizado en estos experimentos está explicado en el procedimiento general. Para cada una de las interacciones el total de sujetos utilizados fue de 8. Cabe mencionar que cada uno de los animales fue utilizado una sola vez en los experimentos es decir, únicamente estuvieron expuestos a una sola administración de los compuestos. Y para cada uno de los experimentos se usó un grupo control en el cual a los animales en lugar de los fármacos se le administraba solución salina.

*Análisis de datos:* Se recolectaron los datos correspondientes a la segunda sesión, es decir, el número de respuestas emitidas ante la presencia del EC. De tal forma que en el análisis estadístico fueron comparados todos los grupos de fármacos con el grupo de salina.

Los fármacos probados fueron:

- 9.-SB200646 (2.0mg/kg) + mCPP (5.0mg/kg) n=8
- 10.-SB200646 (2.0mg/kg) + 1-NP (0.5mg/kg) n=8
- 11.-SB200646 (2.0mg/kg) + DOI (0.01mg/kg) n=8
- 12.-SB200646 (2.0mg/kg) + MES (0.04mg/kg) n=8
- 13.-SB200646 (2.0mg/kg) + MDL 100,907 (1.0mg/kg) n=8
- 14.-SB200646 (2.0mg/kg) + LY215840 (0.56mg/kg) n=8
- 15.-SB200646 (2.0mg/kg) + Dizocilpina (0.1mg/kg) n=8
- 16.-SB200646 (2.0mg/kg) + escopolamina (0.17mg/kg) n=8

### **Experimento 3**

Este experimento intentó aportar información sobre la participación en el aprendizaje y la memoria de los receptores serotoninérgicos localizados pre o postsinápticamente.

*Sujetos:* Se utilizaron 8 ratas macho Wistar sin experiencia experimental previa, estos animales se mantuvieron con privación de alimento para mantenerlos al 85% de su peso inicial y con acceso libre a la ingesta de agua.

*Procedimiento:* El procedimiento utilizado en estos experimentos está explicado en el procedimiento general. Este grupo en especial recibió un pretratamiento con la neurotoxina paracloroanfetamina (PCA). Este consistió en administrar la PCA ocho días antes del experimento durante dos días, es decir, los días ocho y siete antes del experimento. Y el día del experimento fue administrado el compuesto SB200646 solo. Cabe mencionar que cada uno de los animales fue utilizado una sola vez en los experimentos es decir, únicamente estuvieron expuestos a una sola administración de los compuestos. Y se usó un grupo control en el cual a los animales en lugar de los fármacos se le administraba solución salina.

*Análisis de datos:* Se recolectaron los datos correspondientes a la segunda sesión, es decir, el número de respuestas emitidas ante la presencia del EC.

El fármaco probado fue:

17.- PCA (10.0) + SB200646(2.0) n = 7

#### **Fármacos:**

Los fármacos que se utilizaron en el presente estudio fueron: N-(1-metil-5-indolil)-N'-(3-piridil)urea hidrocloreto (SB200646, regalo de Smith Kline, UK), p-cloroanfetamina (PCA, Sigma), m-clorofenilpiperazina HCL (mCPP), 1-(1-naftil)-piperazina HCL (1-NP), (±)-2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina HCL (DOI), Mesulergina (Research Biochemical, Wayland, MA) y (±)-2,3-dimetoxifenil-1[2-(4-piperidina)-metanol] (MDL100907, regalo de Merrel Dow, Cincinnati, OH), (-) Escopolamina HCL (Sigma), (+)- MK801 (RBI), LY215840 (Eli Lilly). Todos los fármacos fueron disueltos en solución salina excepto el SB200646 y el LY215840 los cuales fueron suspendidos en metil celulosa.

<b>PROGRAMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS PARA ALTERAR APRENDIZAJE</b>	
<i>Tiempo</i>	<i>Proceso</i>
Pre-entrenamiento	Adquisición
Post-entrenamiento	Consolidación
Pre-retención	Evocación

**Tabla 6.1.** El momento en el cual es administrado el fármaco indicará el proceso a estudiar. si el fármaco es administrado antes del entrenamiento se verán sus efectos sobre la adquisición del aprendizaje. Por otro lado, si es administrado después de que se llevó a cabo el entrenamiento el proceso estudiado será la consolidación del aprendizaje. Y para estudiar los efectos del fármaco sobre la evocación o recuperación de la información, este es administrado justo antes de la sesión posterior a las sesiones de entrenamiento. (Tabla tomada de Meneses & Hong, 1997)

### **Análisis Estadístico**

El porcentaje de respuestas en presencia del EC fueron analizadas usando un análisis de varianza (ANOVA) analizando dosis vs control aplicando en los casos convenientes una prueba de comparaciones post- hoc (Dunnett) usando un criterio de significancia de  $p < 0.05$ . También se utilizó la prueba t de student de grupos independientes (Wallace Hayes, 1989).

## VII. RESULTADOS

Los resultados son presentados como el promedio  $\pm$  el error estandar del porcentaje de respuestas en presencia del estímulo condicionado, es decir, las RC (respuestas condicionadas, RC). El porcentaje de RC se usó como índice de aprendizaje y memoria, un aumento o decremento en este parámetro se traduce como una mejora o deterioro de la consolidación de la memoria. Los resultados graficados corresponden a la segunda sesión llevada a cabo 24 hrs después de la administración de los fármacos.

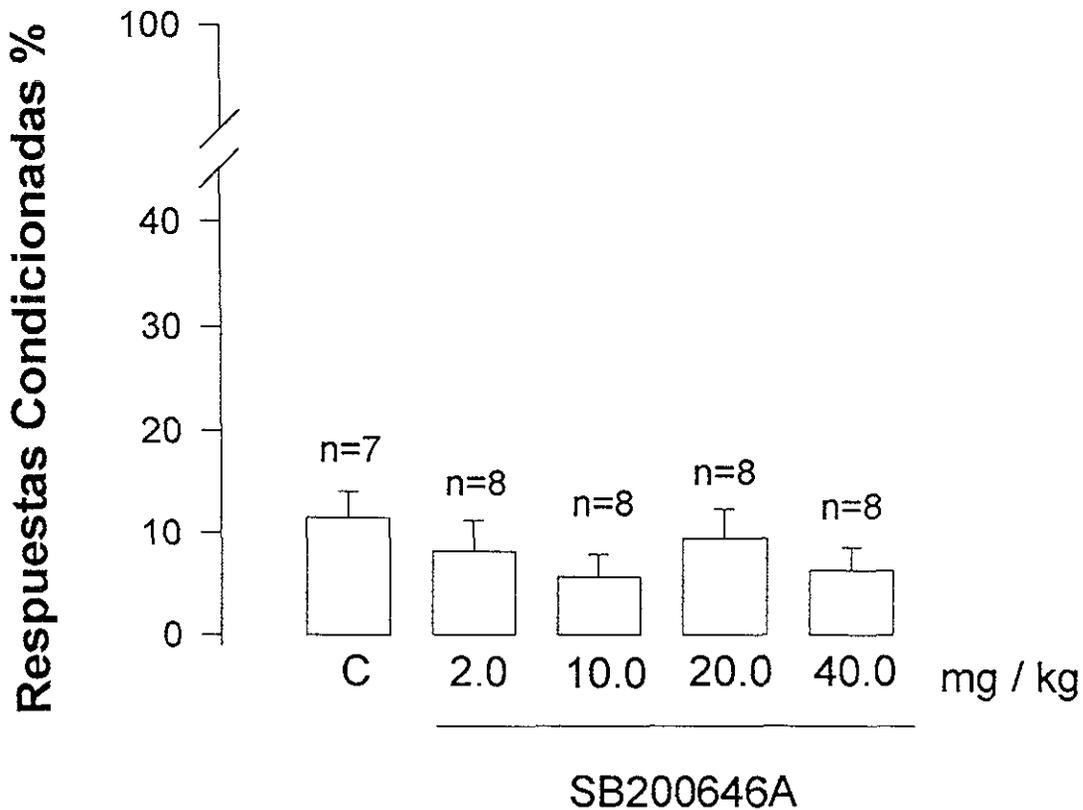


Fig. 7.1 Efecto de la inyección post-entrenamiento (i.p.) de SB200646 en la tarea de automoldeamiento.

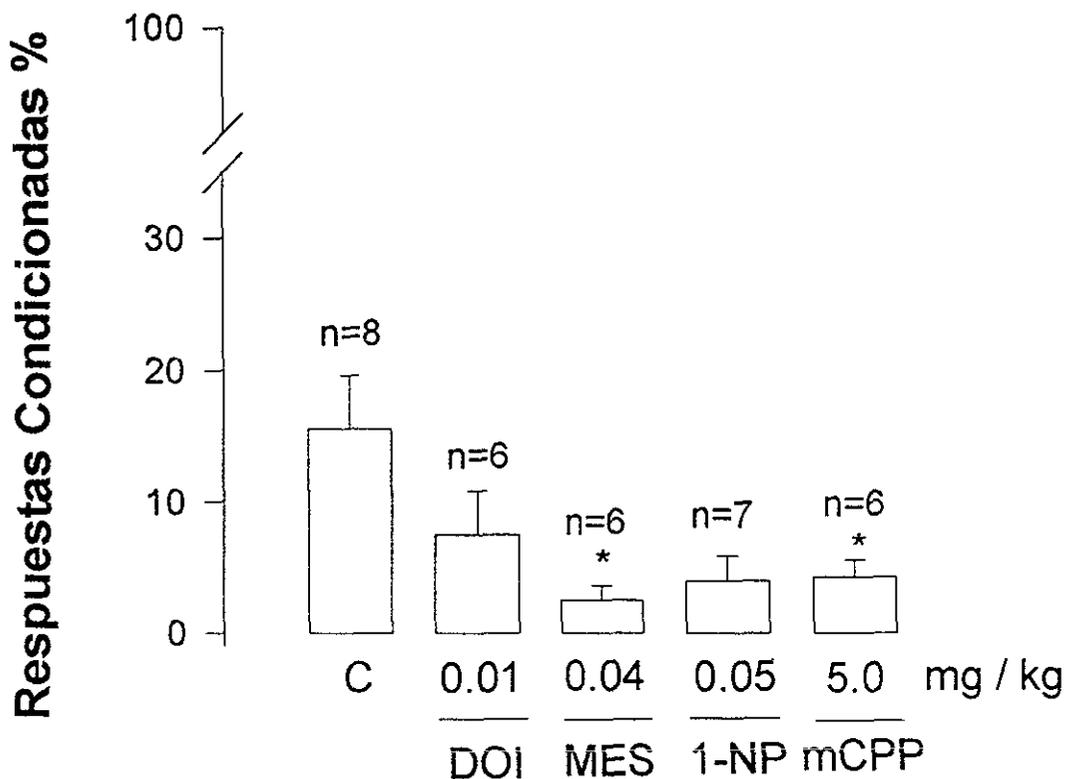


Fig.7.2. Efecto de la inyección post-entrenamiento i.p. de los agonistas serotoninérgicos DOI, 1-NP y mCPP y del antagonista mesulergina, en la tarea de automoldeamiento. Los datos son presentados como el promedio +/- el error estándar del porcentaje de respuestas condicionadas. \*Dunnnett  $p < 0.05$ .

El porcentaje de respuestas en presencia del EC fueron analizadas usando una ANOVA seguida de analizando dosis vs control aplicando en los casos convenientes una prueba de comparaciones post hoc (Dunnnett) usando un criterio de significancia de  $p < 0.05$ . En el caso de las comparaciones entre el fármaco SB200646 en interacción con los diferentes agonistas y antagonistas se utilizó la prueba t de student de grupos independientes para identificar si efectos previos producidos por el compuesto evaluado podía ser revertido por el antagonista SB200646.

**Efecto de agonistas y antagonistas 5-HT al aplicarlos solos sobre la consolidación de la memoria.**

Como se muestra en la figura 7.1 cada una de las dosis probadas del SB200646 (2, 10, 20 y 40 mg/kg) no tuvieron ningún efecto significativo al compararlo con el grupo control respecto

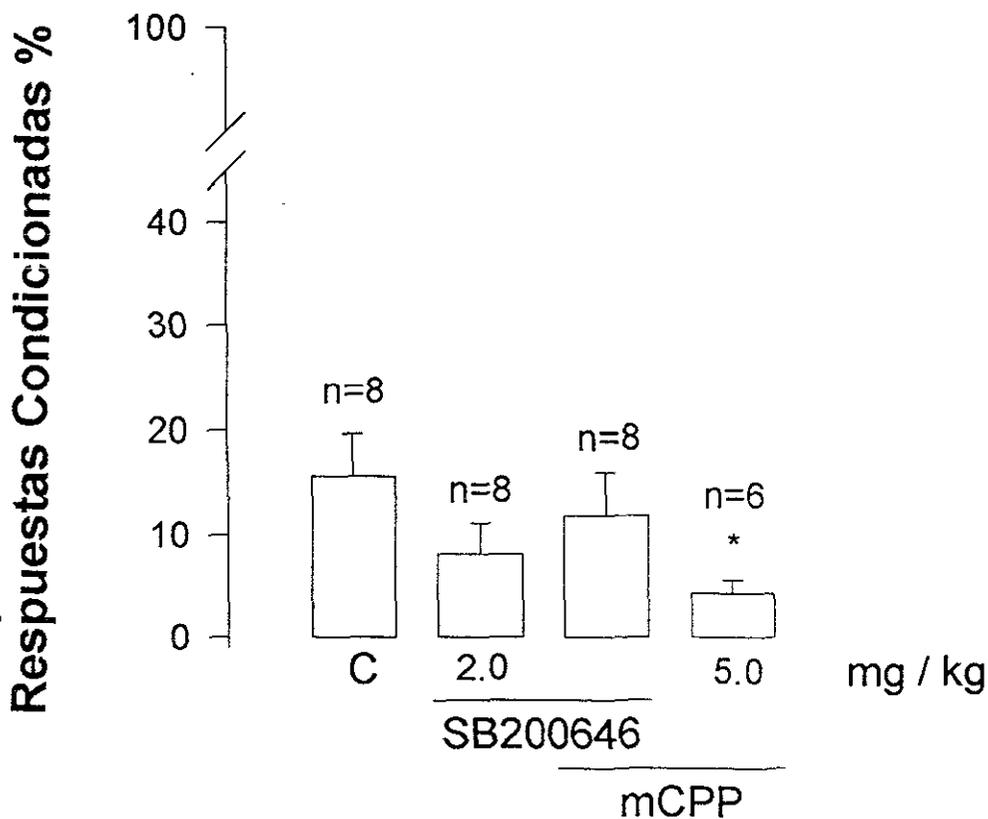


Fig7.3. Efecto de la inyección post-entrenamiento i.p. del agonista 5-HT<sub>2C/2A</sub> mCPP en interacción con el antagonista 5-HT<sub>2C/2B</sub>, SB200646, en la tarea de automoldeamiento. Los datos son presentados como el promedio +/- el error estándar del porcentaje de respuestas condicionadas.\*Dunnett p<0.05.

al porcentaje de RC. Al evaluar el efecto que los agonistas y antagonistas 5-HT tienen por sí mismos sobre este índice de aprendizaje (Fig.7.2) se encontró que tanto el antagonistas

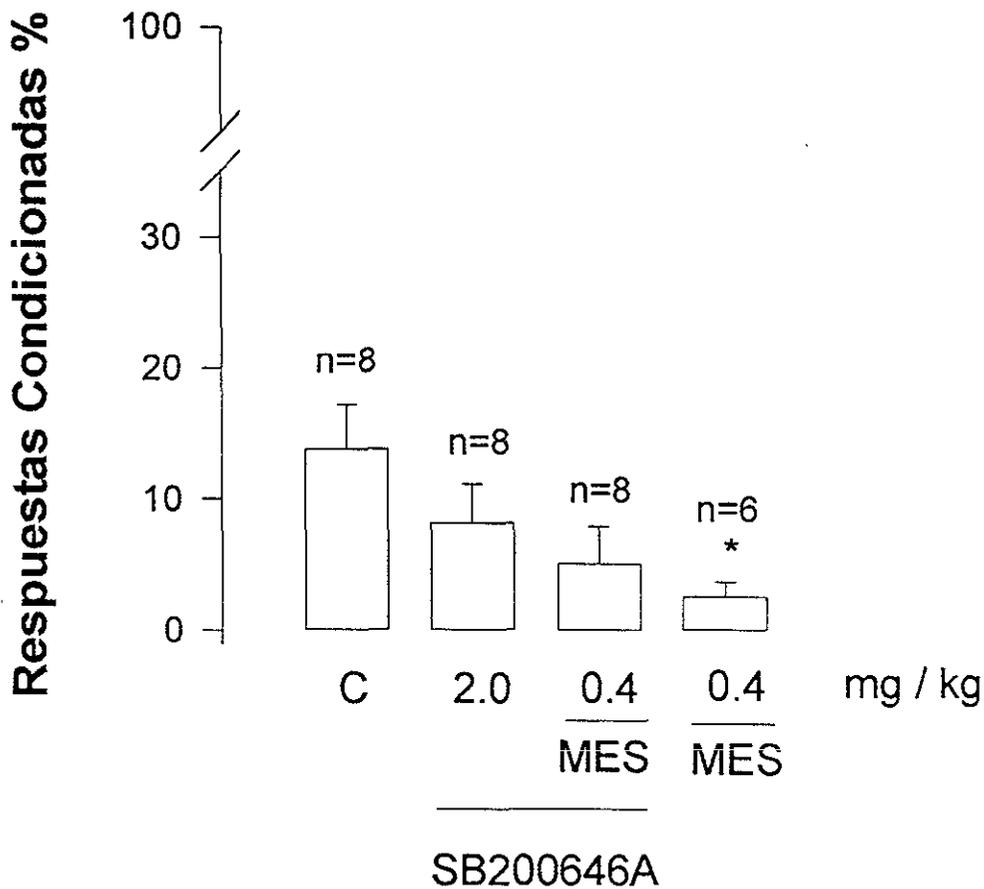


Fig.7.4. Efecto de la inyección post-entrenamiento i.p. del antagonista 5-HT<sub>2C</sub> mesulergina en interacción con el antagonista 5-HT<sub>2C/2B</sub>, SB200646, en la tarea de automoldeamiento. Los datos son presentados como el promedio +/- el error estándar del porcentaje de respuestas condicionadas. \*Dunnett p<0.05.

(5-HT<sub>2C</sub>) mesulergina (0.4mg/kg) como el agonista (5-HT<sub>2C/2A</sub>) mCPP (5 mg/kg) decrementaron significativamente el porcentaje de RC (  $F = (4, 31) = 13.4$  ,  $p < 0.05$  y  $F = (4, 31) = 11.8$  ; $p < 0.05$ , respectivamente. Por otra parte, la administración post-entrenamiento de los agonistas DOI y 1-NP no presentan efectos significativos en el porcentaje de respuestas condicionadas.

-

#### Efecto de la interacción del antagonista SB200646 con agonistas y antagonistas serotoninérgicos

Mientras que el SB200646 no mostró efecto alguno sobre el porcentaje de RC, el déficit en consolidación de la memoria producido por el mCPP (5 mg/kg) y mesulergina (0.4mg/kg) fué

revertido aunque solo parcialmente por el SB200646 (2 mg/kg) (Figs. 7.3 y 7.4 respectivamente).

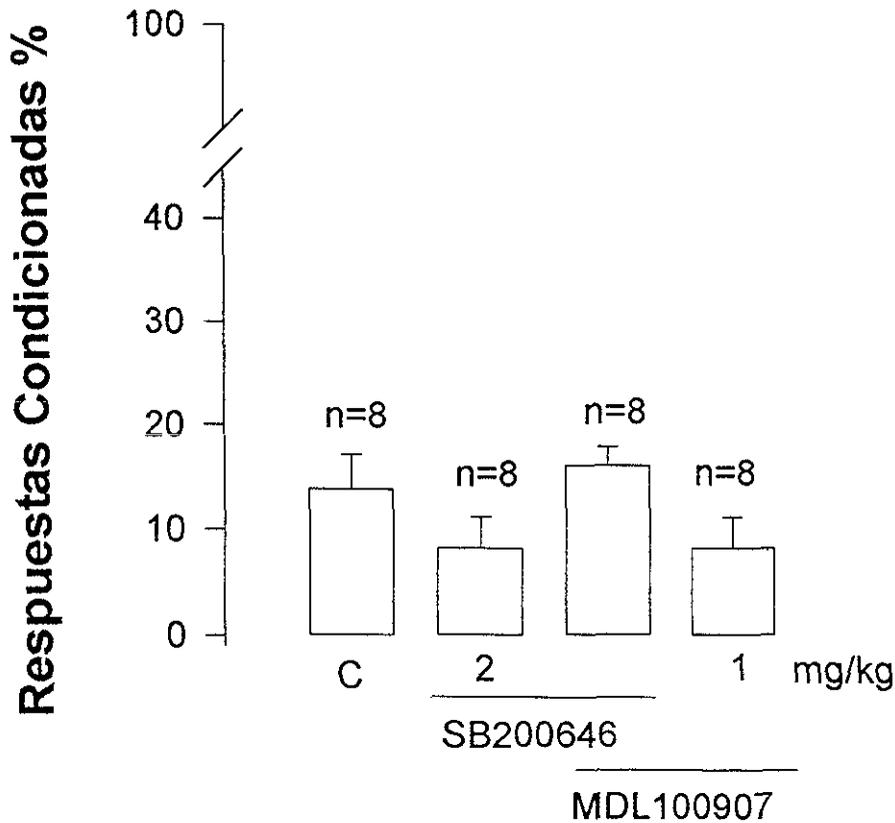


Fig.7.5. Efecto de la inyección post-entrenamiento i.p. del antagonista 5-HT<sub>2A</sub> MDL100907 en interacción con el antagonista 5-HT<sub>2CB</sub>, SB200646, en la tarea de automoldeamiento.

El MDL100907(1 mg/kg), no muestra efecto alguno sobre el porcentaje de RC, sin embargo, al combinarse con el SB200646 (2 mg/kg) se observa un incremento no significativo de la RC (Fig.7.5). La administración post-entrenamiento de los fármacos 1-NP (0.5 mg/kg) y DOI (0.01 mg/kg) en combinación con el SB200646 (2 mg/kg) no presentan cambio significativos sobre el porcentaje de respuestas condicionadas)(Fig.7.6 y 7.7 respectivamente).

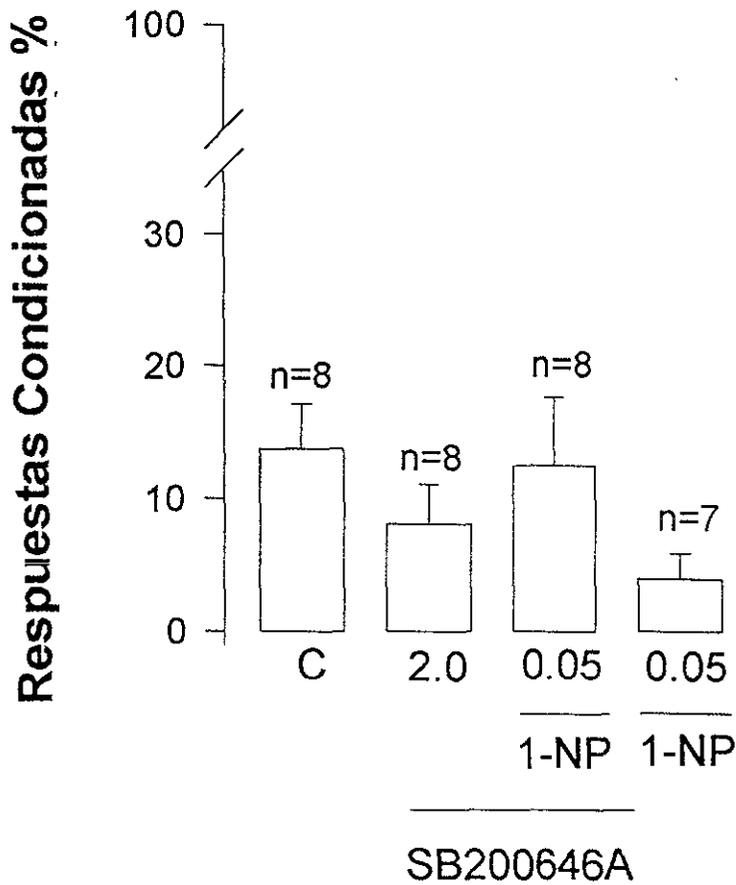


Fig.7.6. Efecto de la inyección post-entrenamiento i.p. del agonista  $5\text{-HT}_{2B}$  1-NP en interacción con el antagonista  $5\text{-HT}_{2CB}$ , SB200646, en la tarea de automoldeamiento.

El antagonista LY215840 no tiene efecto sobre el porcentaje de RC al administrarse solo o en combinación con el SB200646 (2mg/kg) (Fig. 7.8).

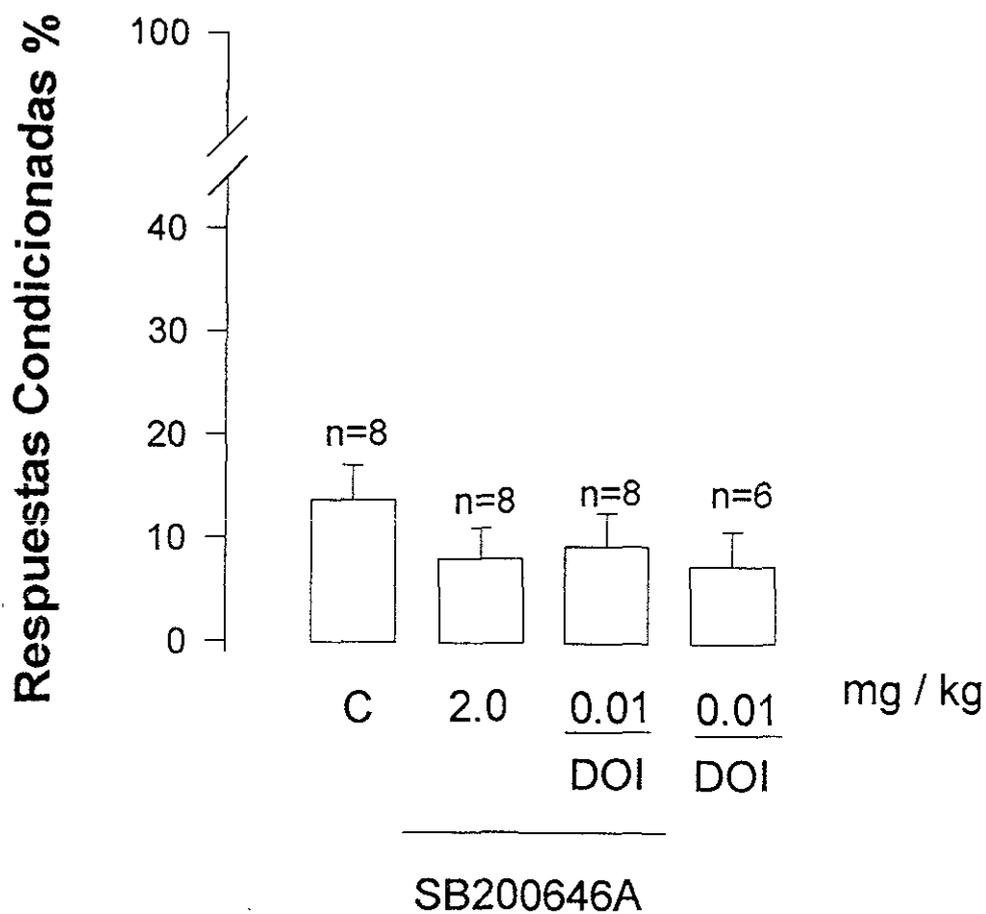


Fig.7.7. Efecto de la inyección post-entrenamiento i.p. del agonista  $5\text{-HT}_{2A}$  DOI en interacción con el antagonista  $5\text{-HT}_{2C/2B}$ , SB200646, en la tarea de automoldeamiento.

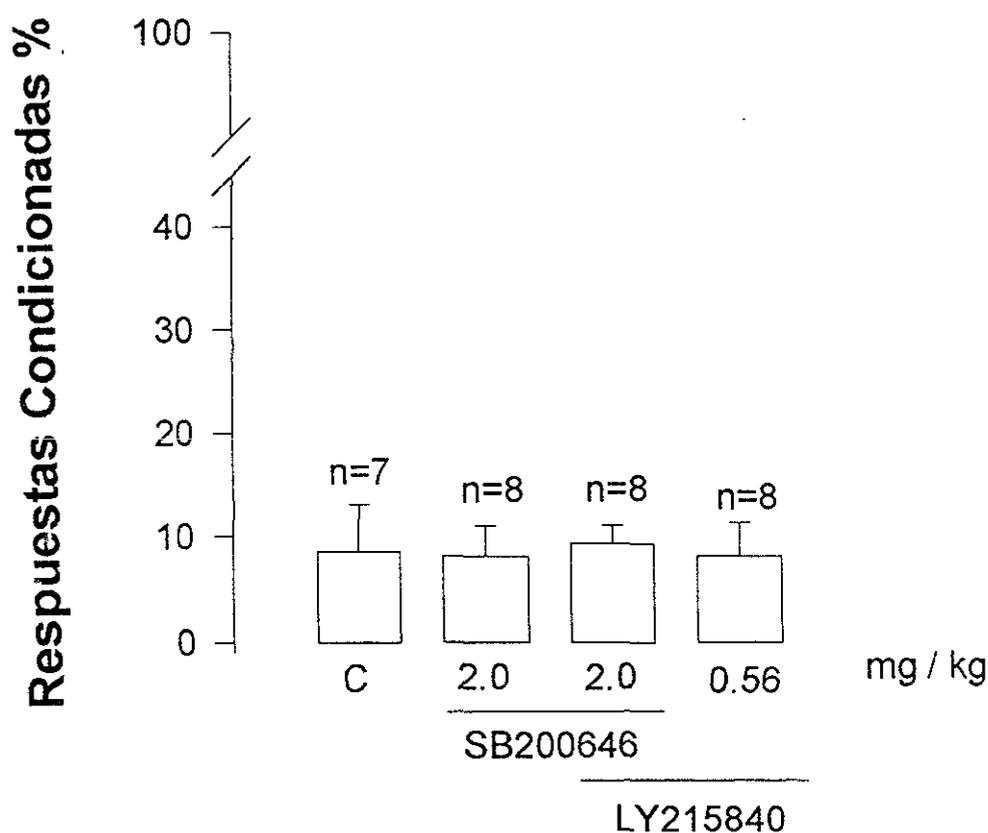


Fig.7.8. Efecto de la inyección post-entrenamiento i.p. del antagonista 5-HT<sub>2B/C/A</sub> LY215840 en interacción con el antagonista 5-HT<sub>2C/2B</sub>, SB200646, en la tarea de automoldeamiento.

**Efecto de la interacción del SB200646 con la escopolamina y la dizolcipina sobre la consolidación de la memoria.**

El déficit en el porcentaje de Rc inducido por el antagonista colinérgico escopolamina (0.17 mg/kg) fué revertido en la tarea de automoldeamiento de forma significativa por el SB200646 (2 mg/kg)( $t=2.679$ ,  $gl=14$ ,  $p<0.05$ ) (Fig. 7.9).

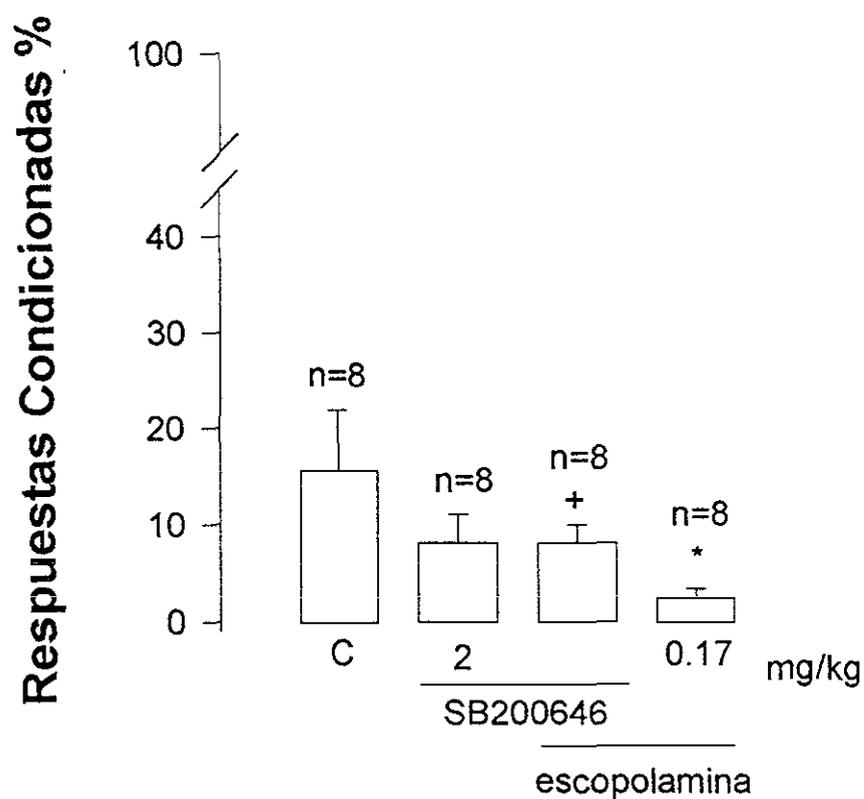


Fig.7.9. Efecto de la inyección post-entrenamiento i.p. del antagonista colinérgico muscarínico escopolamina en interacción con el antagonista 5-HT<sub>2C/2B</sub>, SB200646, en la tarea de automoldeamiento. Los datos son presentados como el promedio +/- el error estándar del porcentaje de respuestas condicionadas. \*Dunnett p<0.05. + prueba t de student p<0.05

El decremento en el porcentaje de RC en la tarea de automoldeamiento producido por el antagonista NMDA dizolcipina (0.1 mg/kg) se ve bloqueado parcialmente por el SB200646 (Fig.7.10)

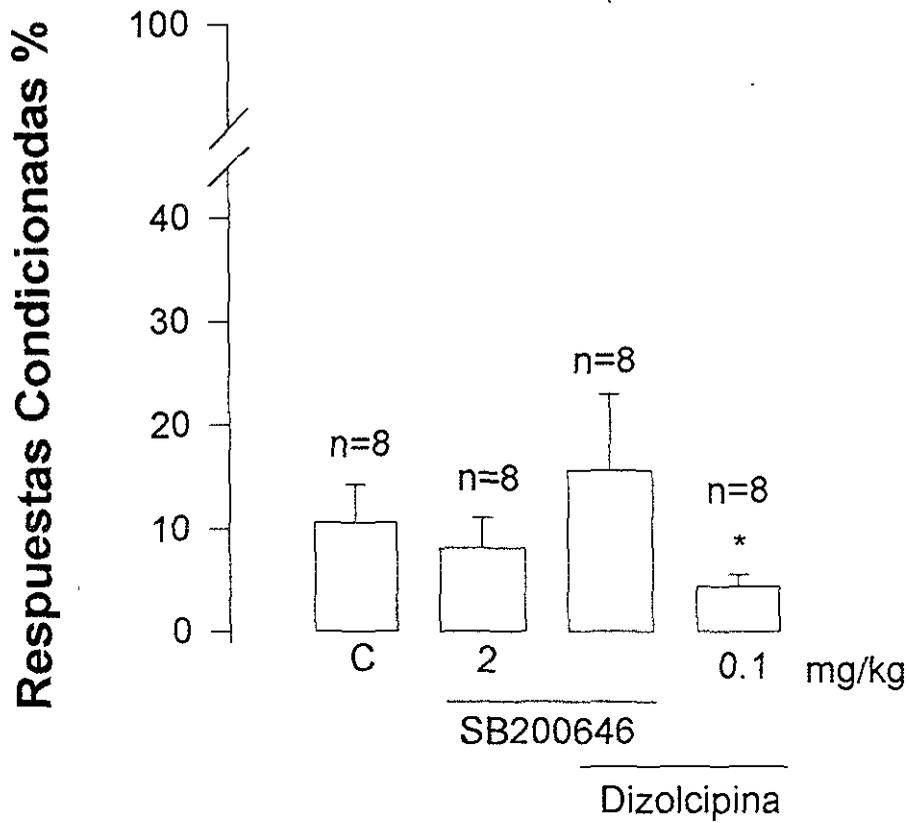


Fig.7.10. Efecto de la inyección post-entrenamiento i.p. del antagonista NMDA dizolcipina en interacción con el antagonista 5-HT<sub>2C/2B</sub>, SB200646, en la tarea de automoldeamiento. Los datos son presentados como el promedio +/- el error estándar del porcentaje de respuestas condicionadas. \*Dunnett  $p < 0.05$ .

### Efecto del SB200646 sobre la consolidación de la memoria en un grupo pretratado con PCA

El SB200646 (2 mg/kg) no alteró la consolidación de la memoria, ni fue modificada en el grupo pretratado con la PCA(Fig. 7.11).

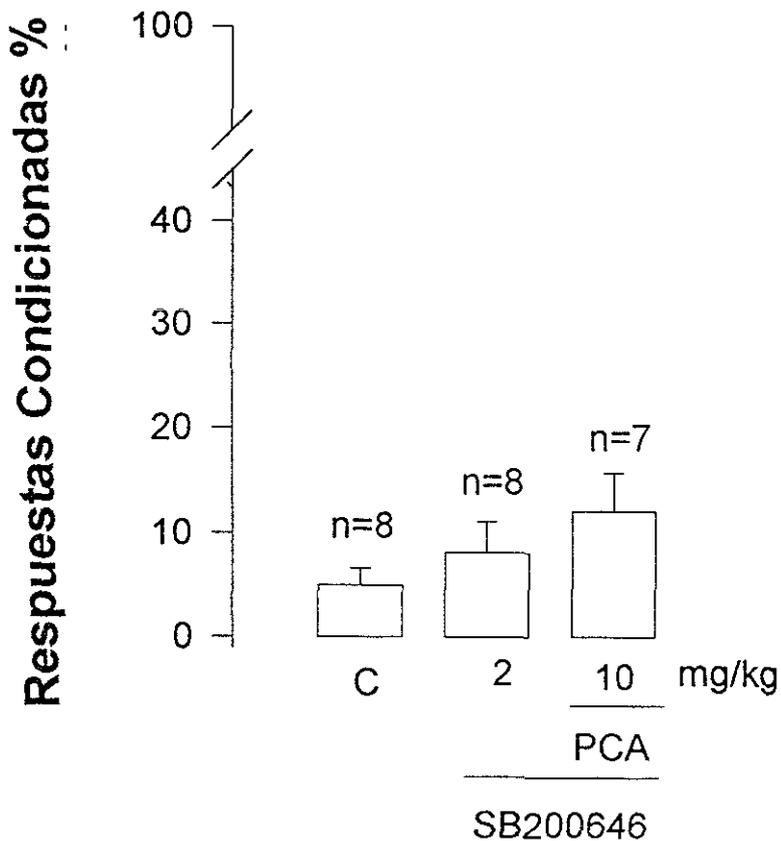


Fig.7.11. Efecto de la inyección post-entrenamiento i.p. del antagonista  $5\text{-HT}_{2C/2B}$ , SB200646, en un grupo pretratado con PCA sobre la tarea de automoldeamiento. Los datos son presentados como el promedio  $\pm$  el error estándar del porcentaje de respuestas condicionadas

## VII. DISCUSIÓN

La 5-HT está claramente implicada en los procesos de aprendizaje y memoria, como se dijo anteriormente debido a que casi todos sus receptores están localizados en áreas involucradas en los procesos cognitivos (ver tabla 4.1 y figura 4.1). Aunque hasta ahora, no ha sido posible describir claramente el papel que desempeña esta monoamina en la cognición debido a los inconsistentes resultados que han sido obtenidos al estimular o inhibir los diferentes subtipos de receptores 5-HT. Por ejemplo, en algunos estudios se propone que la estimulación de los receptores 5-HT deterioran el aprendizaje mientras que su bloqueo lo favorece. Sin embargo, evidencia reciente indica que no puede darse una explicación sencilla acerca de la participación de los receptores serotoninérgicos ya que su estimulación o inhibición ha dado resultados contradictorios; esto es, algunos antagonistas pueden deteriorar el aprendizaje y la memoria mientras que algunos agonistas pueden favorecerlos. Por ejemplo, (tabla 8.1) se ha encontrado que el agonista (5-HT<sub>2A</sub>) DOI incrementa la consolidación de la memoria y el antagonista (5-HT<sub>2C</sub>) mesulergina decreta el aprendizaje (Meneses, 1999; 1997c; 1997d),

FARMACO	ACCIÓN	EFEECTO
TFMPP	Agonista 5-HT <sub>2C</sub>	Decremento
MCP	Agonista 5-HT <sub>2A/2C</sub>	Decremento
DOI	Agonista 5-HT <sub>2A</sub>	Incremento
Ketanserina	Antagonista 5-HT <sub>2A</sub>	Incremento
Ritanserina	Antagonista 5-HT <sub>2A/2C</sub>	Incremento
1-NP	Agonista 5-HT <sub>2B</sub>	Decremento
Mesulergina	Antagonista 5-HT <sub>2C</sub>	Decremento

Tabla 8.1. Los fármacos agonistas y antagonistas serotoninérgicos tienen diferentes efectos sobre el aprendizaje y la memoria.

por lo tanto se ha sugerido que el papel de los receptores 5-HT en el aprendizaje y la memoria varia dependiendo de la tarea utilizada, el momento en que son administrados los fármacos y el subtipo de receptor.

En el presente estudio se examinó el efecto de la inyección post-entrenamiento del antagonista 5-HT<sub>2B/C</sub> SB200646 en el modelo de automoldeamiento para observar los efectos que puede tener sobre la consolidación de la memoria solo y en combinación con agonistas y antagonistas serotoninérgicos, así como con antagonistas colinérgicos y glutamatérgicos y con la neurotóxina PCA. Se mostró que el SB200646 en las dosis probadas (2-40 mg/kg) no modificó por sí mismo sobre la consolidación de la memoria. Usando una dosis de 2 mg/kg de SB200646, Duxon (1997) encontró que no altera las conductas de interacción social y locomoción por sí mismo sin embargo el pre-tratamiento con este antagonista previene el efecto ansiolítico medido como el incremento en interacción social producido por el agonista 5-HT<sub>2B</sub> BW723C86. Es importante mencionar que el SB200646 ha sido probado en tareas de ansiedad y ha sido descrito como ansiolítico por sus efectos en pruebas de interacción social en ratas (Kennett et al, 1994), miedo condicionado (Mora, Ferreira & Graeff, 1997) y en modelos de conflicto en rata y monos (Kenett et all 1995). Sin embargo no habían sido probados sus efectos sobre los procesos cognitivos. Anteriormente se ha indicado que el mCPP, la 1-NP y la mesulergina provocan un deterioro en la consolidación del aprendizaje (Meneses & Hong 1997c) los resultados del presente estudio corroboran estos resultados.

El SB200646 no tuvo efectos sobre la consolidación de la memoria al administrarlo solo, sin embargo, se pudo observar que cuando este fármaco fue administrado con la mesulergina, el mCPP y el 1-NP revertió sus efectos. Por ejemplo, el mCPP que al administrarlo solo produjo una consolidación deficiente de la memoria y este efecto fue revertido por el SB200646. El SB200646 también revirtió otros efectos producidos por el mCPP tales como la hipolocomoción, la hipofagia, inducción de erección penil y la ansiedad (Millan, Peglion, Lavielle & Perrin-Monneyron, 1997; Kennett et al, 1994). Estudios previos han propuesto el papel que tienen los receptores 5-HT<sub>2</sub> en los estados cognitivos. Por ejemplo, se ha descrito que el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A/C</sub> mejora el aprendizaje. También se ha visto que en la tarea de automoldeamiento los compuestos DOI (agonista 5-HT<sub>2A/2C</sub>), ritanserin (antagonista selectivo 5-HT<sub>2A</sub>) y ketanserin (antagonista 5-HT<sub>2A/2C</sub>) favorecen el aprendizaje. En contraste

con estos efectos, se ha observado que el TFMPP (agonista/antagonista 5-HT<sub>1B/1D/2C</sub>), 1-NP (agonista/antagonista 5-HT<sub>1B/1D/2B/3</sub>), mCPP (agonista/antagonista 5-HT<sub>1B/1D/2A/2C/3</sub>) y mesulergina (antagonista 5-HT<sub>2C</sub>) decremantan el aprendizaje. Cabe destacar que los efectos del 1-NP son bloqueados por el ketanserin, ritanserin y PCA (Meneses & Hong, 1997c; 1997d). Al probar la 1-NP en la consolidación del aprendizaje se encontró un deterioro que ha producido anteriormente, y este efecto fue antagonizado por el SB200646. El MDL100907 no produjo cambios por si mismo (Meneses & Hong, 1997d), pero puede abolir los efectos de decremento de consolidación producidos por el TFMPP y la mejora producida por el DOI y el ketanserin. Interesantemente la combinación del MDL100907 con el SB200646 facilitó el aprendizaje.

Los sistemas colinérgico y glutamatérgico NMDA también son importantes para la función de la memoria y el aprendizaje. La evidencia indica que el antagonista colinérgico muscarínico escopolamina deteriora el aprendizaje y la memoria en animales (Casasola, 1996; Carli et al, 1997; Ohno & Watanabe, 1997) y en humanos (Little, Broocks, Martin, Hill, Tune, Mack, Cantillon, Molchan, Murphy & Sunderland, 1995). Consistente con esta información, en este estudio se observó que la administración post-entrenamiento de la escopolamina decremanta la consolidación de la memoria, el antagonista SB200646 revierte este efecto significativamente. La neurotransmisión colinérgica se ha propuesto que esta modulada por la 5-HT en animales y humanos debido a una relación funcional compleja entre neuronas serotoninérgicas y colinérgicas (Steckler & Sahgal, 1995). Por ejemplo, los efectos conductuales, fisiológicos y cognitivos producido por la escopolamina son exacerbados al administrarse simultaneamente con la mCPP en ancianos normales (Little et al 1995).

El antagonista NMDA glutamatérgico dizolcipina produce un deterioro en la ejecución, consolidación y evocación al probarlo en tareas de aprendizaje y memoria. Por ejemplo en laberinto radial de 16 brazos provoca déficits en memoria de trabajo y de referencia (Levin, Bettegowda, Weaver & Christofer, 1998), también deteriora la adquisición y consolidación de memoria en laberinto radial solo a dosis que no provocan intoxicación o efectos motores (0.1 mg/kg) (Wozniak, Olney, Kettinger, Price & Miller, 1990). Löscher & Hönack (1992) proponen que el sistema serotoninérgico participa en el mecanismo por el cual la dizolcipina produce sus efectos conductuales. En el presente trabajo la dizolcipina produjo un decremento

del aprendizaje al ser administrado post-entrenamiento y este efecto lo revierte el antagonista 5-HT<sub>2B/C</sub> SB200646.

	Vejez	Amnesia	Enfermedad de Alzheimer
Complejo rafé	nd	Nd	-
Liberación de 5-HT	-	Nd	nd
Transportadores 5-HT	nd	Nd	-
5-HT1A	-	Nd	-
5-HT1B/D	nd	Nd	-
5-HT2A	nd	Nd	-
5-HT3	nd	Nd	=
5-HT4	nd	Nd	-

**Tabla 8.2. Cambios de la función 5-HT durante fisiopatologías. +aumento,- disminución,=sin cambio Nd no determinado (Meneses,1998)**

Considerando previos y presentes datos se puede sugerir que es posible que la serotonina tenga un papel *per se* y no solo como modulador en la cognición (Meneses,1999)., ya que se ha comprobado que existen cambios en la función serotoninérgica durante fisiopatologías, e.g. estos cambios se han observado en la patología de Alzheimer presentandose como una disminución en el complejo rafé, transportadores 5-HT, y en el número de receptores 5-HT<sub>1A</sub>,5-HT<sub>1B/D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>4</sub> ; Además se ha notado un declive en el sistema de neurotransmisión serotoninérgico asociados a la vejez. (tabla 8.2).

Como se menciona en la introducción, la función de la serotonina es muy variada y parece participar en el aprendizaje y memoria, control del apetito, sueño, temperatura regulación afectiva (incluyendo conducta sexual y conducta halucinogena), temperatura, control muscular, función cardiovascular, regulación endócrina y depresión entre otros. Las aplicaciones terapéuticas de los agentes selectivos a los receptores serotoninérgicos incluyen

demencias seniles como la enfermedad de Alzheimer (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, inhibidores de la recaptura de 5-HT), neurolépticos como la clozapina (antagonista del receptor 5-HT<sub>2</sub>), antidepresivos (inhibidores de la recaptura de monoaminas como la fluoxetina y la fluvoxamina), ansiolíticos (los agonistas 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>), analgésicos (fluoxetina), antimigrañosos (antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, sumatriptan), anoréxicos (agonistas 5-HT<sub>1A</sub>, agentes liberadores de 5-HT), antieméticos (antagonistas 5-HT<sub>3</sub>), sustancias de abuso como por ejemplo el alcohol, la cocaína (inhibidores recaptura de 5-HT decremantas el consumo y antagonistas 5-HT<sub>3</sub> reducen los efectos recompensantes de la morfina), nociocepción (antagonistas 5-HT<sub>3</sub>) entre otras funciones.

Nombre	Fase de desarrollo	Acción	Prescripción
AP-159	Descubrimiento	5-HT <sub>1A</sub>	Alzheimer
AP-521	Descubrimiento	5-HT <sub>1A</sub>	Amnesia
RS-56812	Descubrimiento	5-HT <sub>3</sub>	Desorden cognitivo
SL-650101	Fase I	5-HT <sub>4</sub>	Alzheimer
Adataserin	Fase II	5-HT <sub>1A</sub>	Alzheimer, ansiedad, depresión
CL-275838	Fase II	5-HT <sub>2</sub>	Desordenes
		Inhib. Recap. 5-HT	cognitivos, Alzheimer
S-9977	Fase II	Inhib. Rec. 5-HT	Alzheimer, migraña
		Inhib de AchE	
SL-650102	Fase I	5-HT <sub>4</sub>	Alzheimer
Renzapride	Fase II	5-HT <sub>3</sub>	Alzheimer
		5-HT <sub>4</sub>	

Tabla 8.3. Fármacos en desarrollo para el tratamiento de alteraciones en el aprendizaje y memoria. (Meneses 1998).

Apoyando la noción del importante papel que puede jugar la serotonina en el aprendizaje se ha notado que actualmente se elaboran fármacos serotoninérgicos que están en diferentes etapas de desarrollo para el tratamiento de alteraciones (en algunos casos para desórdenes cognitivos; Tabla 8.3).

Cabe mencionar que nuevas evidencias (Meneses, 1998;1999) han permitido apreciar que varios de los fármacos con afinidad para los receptores 5-HT<sub>2A/2B/2C</sub> no son selectivos, son agonistas parciales y/o agonistas inversos por lo que no se puede concluir definitivamente si los efectos observados son del todo atribuibles a una acción agonística, agonística inversa o antagonística.

## IX. CONCLUSIÓN

En conclusión podemos decir que:

- 1.- La inyección sistémica del antagonista 5-HT<sub>2B/C</sub> SB200646 no produce efecto por si solo en la consolidación de la memoria.
  - 2.- El decremento de aprendizaje producido por los agonistas/antagonistas 5-HT mCPP, 1-NP y mesulergina fue revertido por el antagonistas SB200646.
  - 3.- De igual forma este antagonista revierte el deficit de consolidación de la memoria producido por la escopolamina y la dizolcipina.
  - 4.- Se propone entonces que el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2B/C</sub> revierte el aprendizaje deficiente producido por fármacos serotoninérgicos, colinérgicos y glutamatérgicos.
  - 5.-El potencial terapéutico de los antagonistas 5-HT<sub>2B/C</sub> en problemas de aprendizaje merece continuar el esfuerzo iniciado en esta tesis.
-

## X. APÉNDICE

### Conceptos Generales de Farmacología

*RECEPTOR*: Macromoléculas insertadas en las membranas o en el interior de las células (citosol) capaces de reconocer y acoplarse con las moléculas que transportan un mensaje químico. Por esta propiedad reciben información biológica, la procesan y desencadenan la reacción bioquímica que origina la respuesta celular.

*SELECTIVIDAD O ESPECIFICIDAD*: Los fármacos son selectivos en sus acciones porque se unen a uno o varios tipos de receptor con mayor fuerza que otros. Frecuentemente un agonista es más potente para ciertos receptores, pero también estimula a otros. El agonista A puede ser más selectivo con el receptor A y en menor grado con los receptores AB y B .

*AFINIDAD*: Es la capacidad del fármaco para combinarse a los receptores.

*ACTIVIDAD INTRINSECA O EFICACIA*: Es la propiedad de inducir estímulos al unirse el fármaco con los receptores lo que a su vez da lugar a respuestas.

*AGONISTA FARMACOLOGICO*: Sería un fármaco con afinidad y eficacia para producir efecto, tiene actividad intrínseca.

*AGONISTA COMPLETO*: Es el que produce una respuesta máxima, con la ocupación de todos sus receptores.

*AGONISTA PARCIAL*: Los fármacos son capaces de unirse a receptores que dan lugar a respuestas biológicas tienen dos características : la afinidad y la actividad intrínseca o eficacia. Este funciona como agonista a concentraciones bajas y como antagonista competitivo en concentraciones altas.

*ANTAGONISTA FARMACOLOGICO*: Son fármacos que al unirse a un receptor inhiben la acción del agonista y no tienen actividad intrínseca. Será entonces un fármaco con afinidad y eficacia no tiene actividad intrínseca. Al unirse al receptor evita la acción del agonista.

*ANTAGONISTA COMPETITIVO*: Posee alta afinidad por el receptor y una baja eficacia por lo que al unirse, el efecto biológico no es observable. Es el que tiene alta afinidad por el receptor y baja eficacia. Compite con el agonista para ocupar al receptor. Este tipo de

---

antagonista desplaza la curva dosis o concentración-respuesta hacia la derecha sin cambiar su forma, declive o respuesta máxima.

*ANTAGONISTA NO COMPETITIVO*: Este antagonista evita que el agonista produzca el efecto máximo en el receptor ocasionando que el efecto producido sea insuperable. El efecto neto será una disminución en la curva dosis -respuesta, y se interpreta como el reflejo de una disminución en el número de complejos fármaco.agonista-receptor. Este desplaza la curva concentración -respuesta hacia la derecha sin cambiar su forma o respuesta máxima.

*AGONISTA-ANTAGONISTA*: Se explica por dos receptores que no están en competencia. Puede activar unos receptores y bloquear otros, o puede activar y bloquear al mismo tiempo.

(Consultado en: Carmona, 1999; Goodman & Gilman, 1996; Ruffolo, 1982)

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## Conceptos Generales Conductuales

*ADQUISICIÓN*: La etapa inicial del aprendizaje.

*CONDICIONAMIENTO*: La modificación de los sistemas instintivos como resultado de la experiencia.

*CONDICIONAMIENTO CLÁSICO*: La adquisición de una respuesta condicionada cuando se empareja el estímulo condicionado con el estímulo incondicionado.

*CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA*: El establecimiento de una memoria en una forma relativamente permanente, o la transferencia de información de memoria de corto plazo a memoria de largo plazo.

*ESTÍMULO*: Evento ambiental que produce un cambio en la conducta de un organismo.

*ESTÍMULO CONDICIONADO*: Estímulo que adquiere la capacidad de producir una respuesta Condicionada como consecuencia de su emparejamiento con un Estímulo incondicionado.

*ESTÍMULO INCONDICIONADO*: Un estímulo que puede producir una reacción instintiva en ausencia de experiencia.

*EVOCACIÓN*: Recuperación de la información de un almacén de memoria.

*MEMORIA*: Instancia en donde la conducta de un organismo es determinada por algunos aspectos de su experiencia previa.

*RESPUESTA*: Consecuencia conductual de la presentación de un estímulo ante el organismo.

*RECOMPENSA*: un objeto satisfactorio que puede fortalecer la asociación E-R (estímulo-respuesta).

*REFORZADOR*: Un estímulo cuya presencia aumenta la frecuencia de la conducta que la precede.

(Consultado en: Domjan, 1998; Klein, 1994)

## XI.REFERENCIAS

- 1.- Aigner, T.G., and Mishkin M.Scopolamine impairs recall of one trial stimulus-reward association in monkeys. **Behavioural Brain Research**.vol.54:133-136.1993.
  - 2.-Aghajanian, G.K. (1997) What is the function of serotonin?. **Serotonin Notes**, vol.4(5): 1-4.
  - 3.- Andrews, J.S., Jansen, J.H.M., Linders,S., Princen, A. & Broekkamp, L.E.Performance of four different rat strains in the autoshaping, two-object discrimination, and swin maze tests of learning and memory.**Physiology & Behavior**, vol.57(4):785-790.1995
  - 4.- Benzi, G. & Moretti, A. Is there a rationale use of acetylcholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer's disease. **European Journal of Pharmacology**, vol.346:1-13.1998.
  - 5.-Baratti, C., Opezza, J.W. and Kopf S. R. Facilitation of memory storage by the acethylcholine M2 muscarinic receptor antagonist AF-DX116. **Behavioural and Neural Biology**.vol.60:69-74.1993.
  - 6.-Baxter,G., Kennett,G., Blaney, F., and Blackburn, T. .5-HT2 receptor subtypes: a family re-united?. **TIPS**.vol.16:105-110.1995.
  - 7.- Blier, P. and De Montigny, C. Current psychiatric uses of drugs acting on the serotonin system. En:**Handbook of experimental pharmacology**,vol.129.Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS.Springer-Verlag Berlin Heidelberg.1997.
  - 8.- Brown , P.L. & Jenkins, H.M.Auto-Shaping of the Pigeons Key-Peck. **Journal of the Experimental Analysis of Behavior**,vol.11:1-8.1968.
  - 9.-Brunelli,M., García-Gil, R., Mozzachiodi, R., Scuri, R. & Zaccardi, M.L.Neurobiological Principles of Learning and Memory. **Archives Italiennes de Biologie**, vol.135:15-36.1997.
  - 10.-Bymaster,F.P., Heat,I., Hendrix, J.C. and Shannon, H.E. Comparative behavioural and neurochemical activities of cholinergic antagonists in rats. **Journ. Pharmacol. And Exper. Therape**.vol.267(1):16-24.1993.
  - 11.-Buhot, M.C. Serotonin receptors in cognitive behaviours.**Current Opinion in Neurobiology**.vol.7:243-254.1997
  - 12.-Buhot, M.C., Patra, P. & Nahili. Spatial memory deficits following stimulation of hippocampal 5-HT1B receptors in the rat. **Eur.J. Pharm.** Vol285(3):221-228. 1995
  - 13.-Cai, J.X. and Arnsten, A.F.T. Dose-Dependent effects of the dopamine D1 receptor agonists A77636 or SKF81297 on spatial working memory in aged monkeys.**Journ. Pharmacol. And Exper. Therap**.vol.283:183-189.1997.
-

- 14.- Carli, M., Luschi, R., & Samanin, R. (1997) Dose relates impairment of spatial learning by intrahippocampal scopolamine: antagonism by ondansetron a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. **Behav. Brain Res.** vol 82(2): 185-194.1997.
- 15.- Carmona Aparicio Liliana. Respuesta alfa 1 adrenérgica en arterias de ratas con insuficiencia cardiaca inducida por infarto al miocardio. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, UNAM. **Tesis Inédita.**
- 16.-Chapman,P.F.,Atkins,C.M., Allen,M.T., Haley, J.E. and Steinmetz, J.E.. Inhibition of nitric oxide synthesis impairs two different forms of learning **NeuroReport**.vol.3:567-570.1992.
- 17.-Casasola Castro Cesar.Recuperación de la información espacial:Comparación entre el efecto de la microinfusión aguda de escopolamina y de la lesión electrolítica en el hipocampo dorsal en ratas.Facultad de Psicología UNAM. **Tesis Inédita.**
- 18.-Decker, M.W., and Majchrzak, M.J. Effects of central nicotinic cholinergic receptors blockade produced by chlorisondamide on learning and memory performance in rats.**Behavioural and Neural Biology**.vol.60:163-171.1993.
- 19.-Derek, N., Middlemiss and Mark D. Tricklebank (1992)Centrally Active 5-HT Receptor Agonists and Antagonists. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, vol.16:75-82.
- 20.- Domjan, M.(1998) **The principles of learning and behavior**.Ed. Brooks/Cole Publishing Company.
- 21.-Duxon,M.S., Kennett,G.A., Lightowler,S.,Blackburn, T.P. and Fone, K.C.F.. Activation of 5-HT 2B receptor in the medial amigdala causes anxyolisis in the social interaction test in the rat. **Neuropharmacology**, vol.36 (4/5):601-608.1997
- 22.- Estall,L.B., Grant, S.J. and Cicala, C.A.. Inhibition of nitric oxide (NO) production selectively impairs learning and memory in rat. **Pharm.Biochem. And Behav**.vol.46:959-962.1993.
- 23.- Fontana, D.J., Daniels, S.E., Henderson, C., Eglen, R.M., Wong, E.H. Ondansetron improves cognitive performance in the morris water maze spatial navigation task. **Psychopharmacology**. vol. 120(4):409-417.1995
- 24.-Forbes,I.,Kennett,G.,Grade,A., Ham,P., Hayward,C., Martin, R., Thompson,M.,Wood,M., Baxter,G.,Glen,A.,Murphy,O.,Steward, B. and Blackburn, T. N-(methyl-5-indolyl)-N'-(3-pyridyl)urea hydrochloride: the first selective 5-HT<sub>1C</sub> receptor antagonist. **J. Med. Chem**.vol.36:1104-1107.1993.
- 25.-Galeotti, N. Gheraldini, C. & Bartolini , A.Role of 5-HT<sub>4</sub> receptors in the mouse passive avoidance test. **J.Pharmacol.Exp.Ther.** vol286(3):1115-21.1998

- 26.-Gerhardt, C. & Van Heerikhuizen (1997) Functional characteristics of heterologously expressed 5-HT receptors. **European Journal of Pharmacology**, vol. 334 (1):1-23.
- 27.-Goodman & Gilman (1996) **Las bases farmacológicas de la terapéutica**. Capítulo 11. Novena Edición. Mc graw Hill, Interamericana.
- 28.-González-Burgos,I, Pérez-Vega,M.I., Del Angel-Meza, A.R., and Feria-Velasco.Effect of tryptophan restriction on short-term memory. **Physiology & Behavior**.vol.63(2):165-169.1998.
- 29.-Hartig, P.R.(1997) Molecular biology and Transductional characteristics of 5-HT Receptors. En: **Handbook of experimental pharmacology**, vol.129.Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- 30.- Hölscher, C. and Rose, S.P.R.An inhibitor of nitric oxide prevents memory formation in the chick.**Neuroscience Letters**.vol.145:165-167.1992.
- 31.-Hong, E., Pardo, E., Sancilio, L. & Vargas (1969) Posibles analogías entre la serotonina y el maleato de quipazina. **Ga. Med. Mex.** Vol.99:758-765.
- 32.-Hong, E. & Meneses, A. & Fillion, G. Effect of 5-Ht moduline (a 5-Ht1B/D receptor agonist) on associative learning. **Soc. Neurosci. Abstr.** 23:1685.1997.
- 33.-Hoyer, D. Clarke, D., Fozard, J., Hartig, P., Martin, G., Mylecharane, E., Saxena,P. (1994) VII. International Union of pharmacology classification of receptors for 5-hidroxitriptamine (serotonin). **Pharmacological Reviews**,vol.46(2):158-193.
- 34.-Hoyer, D. & Martin, G.(1997) 5-Ht receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with human genome. **Neuropharmacology**, vol.36(4/5):419-428.
- 35.- Huang, A.M. and Lee, E.H.Y..Role of hippocampal Nitric Oxide in Memory Retention in Rats.**Pharm. Bioch. And Behav**.vol.50(3):327-332.1995
- 36.-Jackson, Bearham, Hutchins Mazurkiewicz Needham & Heal. Investigation of the mechanism underlying the hypofagic effect of the 5-HT and NA reuptake inhibitor sibrutamine in the rat. **Br.J.Pharm**.vol.121(8):1613-8. 1997
- 37.-Kandel, E. Schwartz & Jessel(1997)**Neurociencia y Conducta**. Prentice Hall.
- 38.- Klein, S. (1994)**Aprendizaje: principios y aplicaciones**. McGraw Hill.pp:
- 39.- Keane, P.E. and Soubrié, P. Animal Models of Integrated Serotonergic Functions: Their Predictive Value for the Clinical Applicability of Drugs Interferin with Serotonergic Transmission. En: **Handbook of experimental pharmacology**, vol.129. Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS.Springer-Verlag Berlin Heidelberg.1997.

- 40.-Kennett,G.A.,Wood,M.D.,Glen,A., Grewal, S., Forbes, I. Grade, A. & Blackburn, T.P.. In vivo properties of SB200646, a 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor antagonist. **Br. J. Pharmacol.** vol.111:797-802.1994
- 41.-Kennett,G.A. Bailey,F.,Piper,D.C.,Blackburn. T.P. Effect of SB200646. a 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> antagonist in two conflict models of anxiety. **Psychopharmacology**, vol.118:178-182.1995
- 42.-Kim,J.J., DeColla,J.P., Cadeira-Fernández, J. and Fanselow, M.E.. N-Methyl-D-Aspartate receptor Antagonist APV blocks acquisition but not expression on fear conditioning. **Behav. Neurosc.** vol.105(1):126-133.1991.
- 43.-Kimberg,D.Y., D'Espocito, M. and Farah, M.J..Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity.**NeuroReport**.vol.8:3581-3585.1997.
- 44.-Kirk, W.J., Schaus, J.M., Durkin, M.M., Audia, JE, Kaldor, SW, Flaugh, ME, Adham,N,Zgombick, JM, Cohen, M, Brancheck, TA & Phebus, LA (1997) 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists inhibit neurigenic dural inflammation in guines pig. **NeuroReport**, vol.8:2237-2240.
- 45.- Letty, S.Child,R. Dumuis, A.Pantolini,A. Bockaert , J.& Rondouin , G.5-HT<sub>4</sub> receptors improve social olfactory memory in the rat. **Neuropharm.**vol3636(4-5):681-687.1997
- 46.-Levin , E., Bettgowda , C.,Weaver , T.,& Christopher,C.Nicotine-dizolcipine interactions and working and reference memory performance of rats in the radial arm-maze. **Pharm.Biochem,Behav.**vol61(3):335-340.1998
- 47.-Little Broocks Martin Hill Tune Mack Cantillon Molchan Murphy & Sunderland . Serotonergic modulation of anticholinergic effects on cognition and behavior in the elderly humans.**Psychopharm.**vol.120:280-88.1995
- 48.-Löcher ,W.& Hönack, D. The behavioral effects of MK-801 in rats involvement of dopaminergic, serotonergic and noradrenergic systems. **Eur.J. Pharm.**vol.215:199-208.1992
- 49.-Marchetti-Gautier, Roman, Dumuis,A., Bockaer, J.t & Soumireu-Mourat, B..BIMU1 increases associative memory in rats by activating 5-HT<sub>4</sub> receptors. **Neuropharm.**vol.36(4-5):697-706. 1997
- 50.-Martin,GR.5-hydroxytryptamine Receptors. the IUPHAR **Compendium of Receptor characterization and Classification.1998.**
- 51.-McGaugh, J.L. & Cahill, L.. Interaction of neuromodulatory systems in modulating memory sotage.**Behav.Brain Re.**,vol.83:31-38.1997.
- 52.-McEntee, W.J. & Crook, T.. Serotonin, Memory and the aging brain. **Psychopharmacology**, vol.103:143-149.1991.
-

- 53.- Meneses, A. & Hong, E. Modification of 8-OH-DPAT effects on learning by manipulation of the assay conditions. **Behavioral and neural biology**, Vol.61, pp:29-35.1994
- 54.- Meneses, A. & Hong, E. Effect of fluoxetine on learning and memory involve multiple 5-HT systems. **Pharmacol.Biochem.Behav.** vol.52:341-346.1995
- 55.-Meneses, A., Castillo, C., Ibarra, M. & Hong, E. Effects of aging and hypertension on learning, memory and activity in rats. **Physiology & Behavior**, vol.60(2):341-345.1996a.
- 56.-Meneses, A. & Hong, E. Systemic injection of p-chloroamphetamine eliminates the effect of the 5-HT<sub>3</sub> compounds on learning. **Pharmacology Biochemistry & Behavior**, vol.53(4):765-769. 1996b.
- 57.-Meneses, A. & Hong, E. (1997a)Role of 5-HT<sub>1A</sub> Receptors in Acquisition, Consolidation and Retrieval of Learning. **CNS Drug Reviews**. vol.3(1):68-82.
- 58.- Meneses, A. and Hong, E.. A pharmacological analysis of serotonergic receptors:effects of their activation or blockade in learning. **Prog.Neuro-Psychopharmacol.&Biol.Psychiat.** vol.21:273-296.1997b.
- 59.-Meneses, A. & Hong, E. Role of 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors in learning. **Behavioural Brain Research**. Vol87:105-110.1997c.
- 60.- Meneses, A. & Hong, E.. Effects of the 5-HT receptor antagonists GR127935 (5-HT<sub>1B/D</sub>) and MDL100907 (5-HT<sub>2A</sub>) in the consolidation of learning. **Behavioural Brain Research**. Vol 89 (1-2):217-223.1997d.
- 61.-Meneses A. & Hong E. Effects of 5-HT<sub>4</sub> receptor agonists and antagonists in learning. **Pharmacol. Biochem & Behav.** vol.56 (3):347-351.1997e
- 62.- Meneses, A., Terróm, J.A., Ibarra, M. & Hong ,E. Effects of nimodipine on learning in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Behavioural Brain Research**, vol.85:121-125.1997f
- 63.-Meneses, A. 5-HT receptors as targets for drugs for the treatment of learning and memory dysfunctions. **Current Drugs Research in Serotonin**, vol.3(6):219-228.1998.
- 64.-Meneses, A.. Physiological, pathophysiological and therapeutic roles of 5-HT systems in learning and memory. **Rev.Neurosci**.vol.9:275-289.1998b.
- 65.- Meneses, A. & Hong, E. Spontaneously Hypertensive Rats: a potential model to identify drugs for treatment of learning disorders. **Hypertesion**, vol.31:968-972.1998c.
- 66.-Meneses, A., Orozco, G., Hong, E. & Fillion. Effect of 5-HT receptor antagonists SB200646 (5-HT<sub>2B/C</sub>) and LY215840 (5-HT<sub>7</sub>) on learning. **Soc. Neurosci. Abstr.** 24:1371.1998d.
-

- 67.-Meneses, A. 5-HT systems modulate physiological, pathophysiological and therapeutic mechanisms in learning and memory. **Neurosci. Biobehav. rev.** En Prensa. 1999
- 68.-Millan, Plegion, Lavielle & Perrin-Monneyron. 5-HT<sub>2C</sub> receptor mediate penile erections in rats: actions of novel and selective agonists and antagonists. **Eur. J. Pharm.** vol.325(1):9-12. 1997
- 69.-Mora, P., Ferreira, C. & Graeff, F. Role of the 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor subtype in the two types of fear generated by the elevated T-maze. **Pharm. Biochem. Behav.** vol.58(4):1051-1057. 1997
- \*ent in rats. **European journal of Pharmacology**, vol.295:7-17. 1996.
- 70.-Ogren, S.O. Evidence for a role of brain serotonergic neurotransmission in avoidance learning. **Acta Physiol. Scand. Suppl.** vol.544:1-71-1985
- 71.- Ohno, M., Yamamoto, T., and Watanabe, S. Amygdaloid NMDA and Muscarinic receptor involved in working memory performance in rats. **Physiology and Behav.** vol.54:993-997. 1993.
- 72.-Ohno, M., Yamamoto, T., Watanabe, S. Deficits in working memory following inhibition of hippocampal nitric oxide synthesis in rat. **Brain Research.** vol.632:36-40. 1993.
- 73.-Ohno, M. & Watanabe, S. Differential effects of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonism on working memory failure due to deficiency of hippocampal cholinergic and glutamatergic transmission in rats. **Brain Res.** vol. 762 (1-2):211-215. 1997
- 74.-Orozco G. (1996) Control de Estímulos por el indorrenato: Generalización de Estímulos con el 8-OH-DPAT. Facultad de Psicología, UNAM. **Tesis Inédita.**
- 75.- Oscos, A., Martínez, J.L. & McGaugh, L. (1988) Effects of post-training d-amphetamine on acquisition of an appetitive autoshaped lever press response in rats. **Psychopharmacology**, vol.95:132-134.
- 76.-Palmer & DeKosky. Monoamine neurotransmission in aging and Alzheimer disease. **J. Neural. Trans. Gen. Sect.** vol.91(2-3):135-59. 1993
- 77.-Pawels, P.J. (1997) 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor antagonists. **Gen. Pharmac.** vol.29(3):293-303.
- 78.-Pitsikas, N. & Borsini, F. Trazetron prevents age-related memory deficits in the rat in a multiple choice avoidance task. **Eur. J. Pharm.** vol.311 (2-3):115-119. 1996.
- 79.-Pitsikas, N. & Borsini, F. Different effects of tropisetron and ondansetron in learning and memory paradigms. **Pharm. Biochem. & Behav.** vol.56(4):571-576. 1997.
- 80.-Ploeger, G.E., Spruijt, B.M. and Cools, A.R. Effects of haloperidol on the acquisition of a spatial learning task. **Physiology and Behaviour.** vol.52:979-983. 1992.
-

- 81.-Prado-Alcalá,R., Haiek,M., Rivas, S. Roldán-Roldán, G. and Quirarte, G.Reversal of extinction by scopolamine.**Physiology and Behaviour**.vol.56(1):27-30.1994.
- 82.-Pregenzer, JF, Alberts, GL, Bock, JH, Slightom, JL & Bin, IW (1997) Characterization of ligand binding properties of the 5-HT1D receptors cloned from chimpanzee, gorilla and rhesus monkey in comparison with those from human and the guinea pig receptors. **Neuroscience Letters**, vol.235:117-120.
- 83.-Petrov, Belcheva, Konstantinova & Kehayov. Participation of different 5-HT receptors in the memory process in rats and its modulation by the serotonergic depletor p-chlorophenylalanine.**Acta Neurobiol.Exp**.vol.55(4):243-52- 1995
- 84.-Roldán,G., Bolaños-Badillo,E., González-Sánchez, H., Quirarte, G.L. & Prado-Alcalá,R . Selective M1 muscarinic receptor antagonists disrupt memory consolidation of inhibitory avoidance in rats. **Neuroscience Letters**.vol.230:93-96.1997.
- 85.-\*Richter-Levin & Seagal.Age related cognitive deficits in rats are associated with a combined loss of cholinergic and serotonergic functions. **Ann.N.Y. Acad.Sci**.vol.695:254-7.1993
- 86.-Robertson,J.D. Bonaventura, J. and Kohm, A.P.Nitric oxide is required for tactile learning on *octopus vulgaris*. **Proc.R.Soc.Lond.B**.vol.256:269-273.1994.
- 87.-Santucci,A., Knott, P.J. and Haroutunian, V.Excessive Serotonin release, not depletion, leads to memory impairment in rats.**European Journal of Pharmacology**.vol.295:7-17.1996.
- 88.- Squire, L.( 1986) Mechanisms of Memory. **Science**, vol.232:1612-1619.
- 89.-Sari, Y., Levefèvre, K., Bancila, M., Quignon, M., Miquel, M.C., Langlois, X.,Hamon, M. & Vergé, D. (1997) Light and electron microscopic immunocytochemical visualization of 5-HT1B receptors in the rat brain.**Brain Research**, vol.760:281-286.
- 90.-Stam, NJ, Roesink, C, Garristen, F, VanHerpen,A, & Olijve, W. (1997) Human serotonin 5-HT7 receptors : cloning and pharmacological characterisation of two receptor variants. **FEBS Lettrs**, vol.413:489-494.
- 91.-Steckler, T. & Sahgal, A.The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behavior.**Behav.Brain Res**.vol.67:165-199.1995.
- 92.-Steckler,T.,Sahgal,A., Aggleton, J.P. and Drinkenburg,W.H.M.. Recognition memory in rats-III Neurochemical substrates. **Progress in Neurobiology**.vol.54: 333-348.1998.
- 93.-Smith Baxter.G. Novel discriminatory ligands for the 5-HT2B receptors. **Behavioral Brain Research**, vol.73:149-152.1996.
- 94.- Thompson, R. (1986) The Neurobiology of Learning and Memory. **Science**, vol.233: 941-947.
-

- 95.- Terrace,H.s., Locurto,c.M. & Gibbon, J.(1981)**Autoshaping and Conditioning Theory**. Academic Press.pp:1-
- 96.-Terry Buccafuso, Jackson, Prendergast, Fontana, Wong , Bonhaus Weller & Eglen .Enhaced delayed matching performance in younger and older macaques administred the 5-HT4 receptor agonist, RS17017.**Psychopharm**.vol.135:407-415.1998
- 97.-Uphouse, L. Multiple Serotonin Receptors: Too Many, Not Enough, or Just the Right Number?.(1997) **Neuroscience and Behavioral Reviews**, vol.21(5):679-698.
- 98.-Vanover, K.E. & Barrett, J.E.(1998)An automated learning and memory model in mice:pharmacological and behavioral evaluation of an autoshaped response. **Behavioural Pharmacology**,vol9:273-283.
- 99.-Watanabe,M.,Kodama, T. and Hikosak, K. Increase of extracellular dopamine im primate prefrontasl cortex during a working memory task. **J. Neurophysiol**.vol.78:2795-2798.1997.
- 100.-Zifa, Emilie and Fillion, Gilles (1992) 5-Hidroxitryptamine Receptors. **Pharmacology reviews**, vol.44 (3):402-458.

\*\*\*\*