

P 41 INVERSIÓN DEL EFECTO SOBRE EL APRENDIZAJE DEL 8-OH-DPAT EN RATAS TRAS INACTIVACIÓN IRREVERSIBLE DE LOS RECEPTORES 5-HT_{1A}. **Otano A., Ballaz S., Frechilla D. y Del Rio J.** Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

La administración de 8-OH-DPAT induce déficits cognitivos debido posiblemente a la activación de receptores 5-HT_{1A} localizados a nivel hipocámpico. En este trabajo se ha comparado el efecto de este agonista sobre la adquisición de un aprendizaje de evitación pasiva en condiciones normales y tras inactivación de receptores por tratamiento previo con EEDQ, agente alquilante que se une irreversiblemente a múltiples receptores acoplados a proteínas G, entre ellos receptores 5-HT. La administración de 8-OH-DPAT (0,1 mg/kg sc) 30 min antes de la adquisición disminuye de modo significativo el tiempo de latencia tras exposición de los animales 24 h después. Así mismo, la inyección de EEDQ (10 mg/kg sc) induce un déficit cognitivo 48 h después en este mismo test. Sin embargo, este déficit revierte significativamente por la administración de 8-OH-DPAT (0,1 mg/kg).

La recuperación parcial del proceso de adquisición por 8-OH-DPAT podría estar relacionada con la activación de algún tipo de receptor que posea una dinámica de recuperación más rápida que la del receptor 5-HT_{1A} tras la inactivación por EEDQ, y por el que este agonista presente buena afinidad, como el recientemente caracterizado receptor 5-HT₇. En este contexto se ha observado que la expresión del mRNA del receptor 5-HT₇ en hipocampo apenas se encuentra alterada 24, 48 y 72 h tras la inyección de EEDQ, mientras que existe un aumento significativo de la expresión del mRNA del receptor 5-HT_{1A} a las 24 h, que comienza a revertir a partir de las 48 h. Se da una correlación inversa entre estos resultados y los estudios de fijación de radioligandos, donde se ha observado una disminución más marcada de la densidad de receptores 5-HT_{1A} (60-90%) que del subtipo 5-HT₇ (30-40%). De otra parte, la administración de NAN 190 a una dosis (1 mg/kg ip) que carece de actividad intrínseca, 15 min antes del 8-OH-DPAT, revierte totalmente el déficit cognitivo inducido por EEDQ. Estos datos sugieren un posible papel funcional de los receptores 5-HT₇ en los procesos de aprendizaje, opuesto al mediado por el subtipo 5-HT_{1A}.

(Financiado por CICYT, SAF94-1381 y CEE, BIO4 CT96-0752).

P 43 LA DEPLECIÓN DE DOPAMINA DEL CÓRTEX PREFRONTAL MEDIAL INDUCE ANTIDEPRESIÓN, Y MODIFICA EL PERFIL DE DESIPRAMINA E IMPRAMINA EN LA PRUEBA DE PORSOLT. **Emilio Fernández Espejo, F. Javier Gutiérrez Caracul.** Depto. de Fisiología Médica y Biofísica, Universidad de Sevilla.

El papel en la depresión de la dopamina del córtex prefrontal no es conocido. Se sabe que la desipramina y la imipramina, inhibidores de la recaptación de monoaminas (IRM) y con eficacia antidepressiva, incrementan los niveles de dopamina (DA) en el córtex prefrontal medial (PFCX). Los objetivos fueron: 1) discernir los cambios en el estado depresivo tras la depleción de DA del PFCX medial mediante lesión con 6-OHDA (2µg/µl sitio), y 2) evaluar el efecto antidepressivo de los IRM en ratas lesionadas. Los niveles de dopamina, noradrenalina y serotonina en PFCX se midieron con HPLC. La desipramina y la imipramina se inyectaron 23.5, 5 y 1 h antes del test de natación forzada (0, 5, 10, 15 mg/kg IP), siguiendo la metodología de Porsolt, una semana tras la lesión del PFCX. En la prueba de Porsolt se cuantificaron la duración de inmovilidad, natación y "climbing". Los resultados neuroquímicos indicaron que los niveles de DA disminuyeron un 80%, más allá del límite de recuperación, y los niveles de serotonina y noradrenalina disminuyeron sólo un 21 y 18%. La depleción de DA conllevó una disminución significativa del estado depresivo de la rata, pues la inmovilidad se redujo y la natación se incrementó (p < 0.005). Este efecto activador es notable, pues el incremento en los niveles de DA, no el decremento, se considera una respuesta general tendente a la activación conductual en respuesta a un estímulo novedoso. Tras el empleo de los IRM en ratas control, se observó el esperado efecto antidepressivo, pues la inmovilidad se redujo y las conductas activas (natación, "climbing") se incrementaron. Sin embargo, la conducta de "climbing" en ratas lesionadas curiosamente se incrementó de modo específico, y la inmovilidad se redujo levemente. Considerando que un incremento específico de "climbing" es propio de estimulantes motores del tipo anfetamina, los IRM en ratas lesionadas se comportaron más como estimulantes motores que como antidepressivos en la prueba de Porsolt.

Financiado por Junta de Andalucía a EFE (grupo CVI 0127).

P 42 MDL-72222, ANTAGONISTA SELECTIVO DEL RECEPTOR 5-HT₃ Y SDZ-205.557, ANTAGONISTA 5-HT₄. INDUCEN ANALGESIA VISCERAL E HIPOALGESIA CUTÁNEA POR VÍA SISTÉMICA. **Emilio Fernández Espejo, Eladio Gil.** Depto. de Fisiología Médica y Biofísica, Univ. de Sevilla.

Los subtipos de receptores 5-HT₃ y 5-HT₄ están involucrados en la nocicepción. La densidad mayor de 5-HT₃ se localiza en las terminaciones sensoriales periféricas y en el asta dorsal medular. Los receptores 5-HT₄ abundan en las neuronas entéricas, sistema límbico y sustancia periacueductal. El objetivo fue estudiar el efecto nociceptivo de dichos fármacos sobre el dolor visceral entérico (test del retorcimiento) y el dolor cutáneo térmico (test de la placa caliente), administrados por vía sistémica. Se utilizó un rango de dosis altamente selectivo y que minimiza la participación de otros subtipos de receptores de serotonina (0.001, 0.01, 0.1, 1 mg/kg IP). También se evaluó el efecto de una combinación 1:1. Respecto al dolor visceral, los resultados mostraron que MDL-72222 indujo una intensa analgesia en todo el rango de dosis (p < 0.01), al igual que SDZ-205.557 a 1 mg/kg (p < 0.01), aunque su efecto fue menor a bajas dosis (p < 0.05). La combinación 1:1 produjo resultados similares a los del MDL-72222 solo. Debido a que SDZ-205.557 actúa también sobre receptores 5-HT₃ a la dosis de 1 mg/kg, los resultados indican que la inactivación de receptores 5-HT₃, probablemente entéricos, media un efecto hipotalgésico mayor que la de 5-HT₄. Respecto al dolor cutáneo, ambos fármacos indujeron hipotalgesia a 1 mg/kg, y MDL-72222 a 0.1 mg/kg también, lo que indica que el efecto parece estar mediado por receptores 5-HT₃ cutáneos. Curiosamente, la combinación 1:1 hizo desaparecer el efecto hipotalgésico. Considerando que respuestas motoras complejas se afectaron, este efecto puede ser debido a que el antagonismo combinado de receptores 5-HT₃ y 5-HT₄ a nivel central antagoniza el efecto hipotalgésico periférico.

Financiado por la Junta de Andalucía a EFE (grupo CVI 0127).

P 44 LA UNIÓN AL TRANSPORTADOR DE DOPAMINA AUMENTA EN LOS NUCLEOS CAUDADO Y ACCUMBENS TRAS LA EXTINCIÓN DE LA CONDUCTA DE AUTOADMINISTRACIÓN DE COCAINA EN RATAS. **González A.M., Crespo J.L.A., Ferrado R., Martín S., García-Lecumberri C., Ambrosio E.** 1. Dpto. Fisiología y Farmacología, Fac. Medicina, Univ. Cantabria, 39011 Santander. 2. Dpto. Psicobiología, Fac. Psicología, UNED, 28040 Madrid. 3. Dpto. Psicología Biológica y de la Salud, Fac. Psicología, UAM, 28049 Madrid.

En experimentos previos hemos comprobado que la retirada de cocaína cuando los animales se han autoadministrado esta droga de forma contingente se traduce en una reducción significativa de la densidad de receptores D₂ dopaminérgicos comparada con la administración pasiva (no contingente) de la droga. El propósito de los experimentos actuales ha sido estudiar el efecto de la retirada de cocaína sobre la unión a los transportadores de dopamina y noradrenalina empleando el paradigma de la autoadministración intravenosa de cocaína.

Quince ratas Lewis macho se asignaron al azar en triadas a una de las tres condiciones siguientes: a) autoadministración intravenosa de cocaína (1mg/Kg/inyección) de forma contingente (CONT); b) administración de 1mg/Kg/inyección de cocaína de forma pasiva (NOCONT) cuando el animal que se autoadministraba recibía su inyección de cocaína y c) administración de suero salino de forma pasiva como ocurre en b). Los animales se autoadministraron cocaína siguiendo un programa de RF5 en sesiones diarias de 2 horas durante un largo periodo de tiempo (4-6 semanas). Después de que se alcanzara una línea base estable de autoadministración, la droga se sustituyó por suero salino durante al menos 5 días. Después de este primer periodo de extinción, los animales readquirieron su conducta de autoadministración durante un periodo adicional mínimo de 2 semanas. 20 días después de la retirada de la droga los cerebros de los animales de cada triada se procesaron para su estudio mediante autoradiografía cuantitativa, empleando ³H-WIN 35428 y ³H-Nisoxetina para marcar los transportadores dopaminérgico y noradrenérgico, respectivamente.

La unión al transportador de noradrenalina no registró diferencias significativas entre las tres condiciones estudiadas en ninguna región cerebral. Sin embargo, la unión al transportador de dopamina en los dos grupos de animales de cocaína apareció significativamente diferente a la del grupo de salino (CONT, p < 0.05; NOCONT, p < 0.01) en los núcleos caudado y accumbens, pero no hubo diferencias significativas ni en el túbulo olfatorio ni en la sustancia nigra. Estos resultados sugieren que en algunos de los efectos de la retirada de cocaína pueden mediar modificaciones de la unión al transportador de dopamina y descartar una posible función del transportador de noradrenalina en los procesos neurobiológicos que subyacen en la abstinencia de cocaína.

(Financiado por la DGICYT PB93-0290).