



Revisión

## Interacción de los receptores NMDA - 5-HT6 en la investigación preclínica de las alteraciones cognitivas relacionadas con la esquizofrenia



Alfredo Briones Aranda<sup>a,\*</sup>, José Eduardo Suárez Santiago<sup>b</sup>, Manuela Castellanos Pérez<sup>a</sup> y Víctor Manuel Vega Villa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina Humana, Universidad Autónoma de Chiapas (UNACH), Chiapas, México

<sup>b</sup> Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Distrito Federal, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 24 de enero de 2015

Aceptado el 10 de febrero de 2015

#### Palabras clave:

Receptor NMDA  
Receptor 5-HT6  
Deterioro cognitivo  
Serotonina  
Glutamato  
Esquizofrenia

### R E S U M E N

Diversos antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (RNMDA) como la fenciclidina o la ketamina estudiados en roedores han permitido inducir alteraciones cognitivas similares a las observadas en la esquizofrenia. Casualmente, uno de los receptores a serotonina, el 5-HT6, ha cobrado interés en la búsqueda de nuevos fármacos con propiedades procognitivas.

Con la finalidad de comprender mejor la interacción de ambos receptores (NMDA y 5-HT6) en la regulación cognitiva se realizó una revisión exhaustiva en la literatura.

Varios estudios con esquemas agudos o subcrónicos de los antagonistas NMDA en roedores fueron evaluados en distintas pruebas, en donde se encontró deterioro cognitivo. Fue común que el esquema agudo de diversos fármacos serotoninérgicos 5-HT6 revirtiera el deterioro cognitivo inducido por la administración previa de los antagonistas del RNMDA. Por el contrario y sorprendentemente, la inyección aguda y combinada tanto de los antagonistas NMDA como de los fármacos serotoninérgicos 5-HT6 lograron fortalecer la memoria.

El esquema subcrónico de los antagonistas NMDA representa el modelo más integrador para el estudio de las alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia. Aunque el deterioro y el efecto procognitivo mediados por estos receptores pudieran ser explicados mediante la regulación conjunta que ejercen ambos receptores sobre la liberación de distintos neurotransmisores como el glutamato, es una situación compleja que se requiere continuar investigando para fundamentar mejor estas ideas.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

### Interaction of nmda AND 5-HT6 receptors in the preclinical investigation of schizophrenia-related cognitive changes

#### A B S T R A C T

Diverse antagonists of the NMDA receptor studied in rodents, such as phencyclidine or ketamine, have enabled researchers to induce cognitive changes similar to those found in schizophrenia. Interestingly, one of the serotonin receptors, 5-HT6, has attracted much attention for the development of new drugs with pro-cognitive properties. With the aim of better understanding the interaction of both NMDA and 5-HT6 in cognitive regulation, an exhaustive review of the literature was carried out.

Various studies have found cognitive impairment, evaluated in rodents using different tests, after applying acute or sub-chronic schemes of NMDA antagonists. An acute scheme of applying different serotonergic 5-HT6 receptors has often reversed the cognitive impairment induced by the previous administration of NMDA antagonists. Surprisingly, an acute injection of a combination of suboptimal doses of NMDA and 5-HT6 antagonists resulted in strengthening memory.

#### Keywords:

NMDA receptor  
5-HT6 receptor  
Cognitive impairment  
Serotonin  
Glutamate  
Schizophrenia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alfred725@hotmail.com](mailto:alfred725@hotmail.com) (A. Briones Aranda).

The sub-chronic scheme of NMDA antagonists represents the most reliable model for the study of cognitive changes associated with schizophrenia. Cognitive impairment, as well as a pro-cognitive effect mediated by NMDA and 5-HT<sub>6</sub>, may be explained by a joint regulation of these receptors to modulate the release of distinct neurotransmitters, such as glutamate. This represents a complex interaction that requires ongoing research to clarify the mechanisms at play.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

## Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y crónica cuya incidencia a nivel mundial es del 1%<sup>1</sup>. La investigación de los mecanismos neurofisiológicos asociados a diversos agentes farmacológicos capaces de imitar los síntomas característicos de la esquizofrenia, también se han utilizado como un medio para comprender mejor la base de la patología en modelos animales. Por ejemplo, los antagonistas del receptor NMDA (RNMDA), como la fenciclidina (PCP) y la ketamina, son fármacos que evocan tanto los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia<sup>2–7</sup>.

Por otra parte, el receptor 5-HT<sub>6</sub> (R5-HT<sub>6</sub>) perteneciente a la superfamilia de la serotonina (5-HT) se encuentra principalmente en el cuerpo estriado, el tubérculo olfatorio, el núcleo accumbens, así como en el hipocampo<sup>8–10</sup> y en algunas regiones corticales<sup>11–14</sup>. La distribución del R5-HT<sub>6</sub> a nivel cortical y del sistema límbico en áreas como el cuerpo estriado fortalece la hipótesis de que este receptor participa en la regulación de diversos trastornos neuropsiquiátricos, incluido el deterioro cognitivo<sup>15–18</sup>.

Antagonistas selectivos del R5-HT<sub>6</sub> recientemente descubiertos se han propuesto para el tratamiento de los trastornos cognitivos que incluyen el deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia<sup>15,16</sup>.

En ese sentido, investigaciones preclínicas actuales con antagonistas del RNMDA han cobrado especial interés, sobre todo, cuando se administran junto con fármacos serotoninérgicos 5-HT<sub>6</sub> para tratar de revertir las alteraciones cognitivas. Sin embargo, todavía es poco clara la explicación del efecto procognitivo de los fármacos 5-HT<sub>6</sub> (agonistas y antagonistas), en especial cuando se combinan en dosis subóptimas con antagonistas del RNMDA.

Por todo lo anterior, el propósito principal de este trabajo fue realizar una revisión de las investigaciones preclínicas más recientes, en donde se utilicen ambos fármacos, antagonistas del RNMDA y fármacos serotoninérgicos 5-HT<sub>6</sub>, con la finalidad de comprender mejor los posibles mecanismos implicados en la interacción de estos receptores (NMDA - 5-HT<sub>6</sub>).

## Investigaciones preclínicas de los antagonistas del RNMDA en diferentes modelos conductuales

Alteraciones cognitivas con diversos esquemas farmacológicos de ketamina han sido reportadas en múltiples investigaciones preclínicas (tabla 1). Por ejemplo, la administración crónica de ketamina (20 y 30 mg/kg) por vía intraperitoneal (i. p.) en ratones entre 14–90 días de tratamiento, indujo deterioro en la memoria cuando los animales fueron experimentados en distintas pruebas conductuales como el laberinto en Y (LY), la prueba de inhibición de prepulso (PIP) y el laberinto acuático de Morris (LAM)<sup>19–21</sup>.

Por otro lado, la administración subcrónica de ketamina (30 mg/kg i. p.) en roedores durante un periodo de 5 o 10 días, también fue capaz de inducir alteraciones en la memoria en modelos conductuales como el modelo de reconocimiento de un objeto nuevo (MRON)<sup>22,23</sup>, la prueba de cambio de tarea (PCT)<sup>24</sup>, la prueba de escaqueo condicionado (PEC)<sup>25</sup>, la prueba de

reconocimiento de olores (PRO)<sup>26</sup> y LAM<sup>27</sup>. Asimismo, la administración aguda de ketamina en dosis más altas (100 mg/kg i. p.) indujo deterioro cognitivo en el LAM<sup>28</sup>. Es notable el predominio de los tratamientos subcrónicos con los antagonistas del RNMDA y la capacidad de los mismos para inducir alteraciones cognitivas.

Así también, cuando se inyectó una dosis aguda de otro antagonista del RNMDA, el MK-801, en dosis que oscilaban entre 0,1–1,0 mg/kg por vía i. p. o subcutánea en roedores, también se observó deterioro cognitivo cuando los animales fueron experimentados en el MRON (tabla 2)<sup>29–32</sup>. Además, la inyección aguda y subcrónica de PCP en roedores, en dosis que fluctuaban entre 1–10 mg/kg administradas por las mismas vías anteriormente descritas presentaron deterioro cognitivo en el mismo modelo (tabla 2)<sup>33–36</sup>.

## Investigaciones preclínicas de fármacos 5-HT<sub>6</sub> en distintos modelos conductuales

Como se puede observar en la tabla 3, la inyección de dosis aguda o subcrónicas de diversos antagonistas 5-HT<sub>6</sub> como el SB-271046, SB-317114, el Ro-046790, etc., en dosis que oscilaban entre 1–30 mg/kg, administradas por vía oral o intraperitoneal ejercieron un efecto procognitivo cuando los animales fueron experimentados en diferentes pruebas conductuales de: reconocimiento social (PRS)<sup>37</sup>, espontaneidad (PE)<sup>38</sup>, automoldeamiento (PAM)<sup>39</sup>, LAM<sup>40–42</sup> y MRON<sup>42–45</sup>. Destaca la prevalencia de estudios con esquemas agudos y el uso de diversos antagonistas del R5-HT<sub>6</sub>, además de que se observan escasos estudios con agonistas de este receptor, como lo reportado por Kendal et al.<sup>44</sup>

## Interacción de los receptores NMDA-5-HT<sub>6</sub> en modelos experimentales para el estudio de la esquizofrenia

Todos los estudios que se analizan en la tabla 4 se realizaron en ratas. La administración subcrónica de PCP en diferentes dosis (1–5 mg/kg) inyectadas por 5 y 7 días indujeron deterioro cognitivo en 2 modelos de condicionamiento, la caja de Eskiner y la tarea de configuración cambiante (TCC). Este deterioro fue revertido con la administración aguda e individualizada de 2 antagonistas 5-HT<sub>6</sub> (GSK-742457 y SB271046)<sup>46,47</sup>. Coincidentemente, 2 esquemas farmacológicos, uno agudo y otro subcrónico, de distintos antagonistas NMDA (PCP y ketamina) fueron administrados en ratas, las cuales presentaron alteraciones en la PIP<sup>48,49</sup>, desafortunadamente ningún antagonista del R5-HT<sub>6</sub> fue capaz de revertir esta alteración.

Por otra parte, la administración subcrónica de PCP o ketamina (7 y 10 días) en ratas que se experimentaron en el MRON, también indujo alteraciones en la memoria, mientras que dosis individualizadas y agudas de un agonista (EMD 386088) o un antagonista (Lu AE58054) del R5-HT<sub>6</sub> lograron revertir esta alteración cognitiva<sup>49,50</sup>. Por el contrario, ratas experimentadas en un modelo cognitivo similar y que fueron tratadas con una dosis aguda del antagonista MK-801, presentaron deterioro en la memoria, que no pudo ser prevenido con la administración del antagonista del R5-HT<sub>6</sub> (Ro 04-6790)<sup>45</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4188610>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4188610>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)