

Receptores 5-HT_{1A}: de la biología molecular a la clínica neuropsiquiátrica

R. Navinés, E. Gómez y C. Gastó

Instituto de Psiquiatría y Psicología. Hospital Clínico. Barcelona

The 5-HT_{1A} receptors: from molecular biology to neuropsychiatric symptoms

Resumen

De entre los múltiples receptores de serotonina identificados hasta el momento, el subtipo 5-HT_{1A} es uno de los más conocidos, en parte porque desde hace más de 15 años se ha dispuesto de ligandos selectivos para su estudio. Utilizando derivados radioactivos de estos ligandos se ha podido demostrar la presencia de receptores 5-HT_{1A} principalmente en áreas límbicas, donde actúan como receptores postsinápticos y en los núcleos del rafe cerebrales, donde actúan como autorreceptores presinápticos. Estos últimos, al ser estimulados, regulan la liberación de serotonina en las regiones distales de la neurona mediante la atenuación de su disparo. De esta forma ayudan a mantener la serotonina en las regiones terminales en niveles fisiológicos, lo cual favorece el correcto funcionamiento neuronal.

En este artículo se revisa el conocimiento actual sobre los receptores 5-HT_{1A} en lo referente a su localización, métodos para su investigación, estructura molecular, mecanismos de transducción receptoral, diferencias funcionales entre los receptores 5-HT_{1A} pre y postsinápticos e implicaciones funcionales, especialmente en lo que concierne a respuestas cognitivas y emocionales. Se hace mención al papel de estos receptores en los procesos de neurogénesis de ciertas áreas cerebrales y a las posibles implicaciones clínicas y terapéuticas de dichos procesos.

Palabras clave: Serotonina (5-HT). Receptores 5-HT_{1A}. Biología molecular. Transducción. Cognición. Emoción. Neurodesarrollo.

Summary

Among the multiple serotonin receptors identified to date, the 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{1A} subtype is among the best known because selective ligands have been available for more than 15 years. Radioactive derivatives of these ligands make it possible to demonstrate the presence of 5-HT_{1A} binding sites mainly in the limbic areas and in the raphe nuclei in the brain, where they correspond to post-synaptic receptors and pre-synaptic autoreceptors respectively. On stimulation of 5-HT_{1A} autoreceptors, they regulate serotonin release in the distal regions of the neuron by inhibitory firing activity. In this way, they help to maintain the serotonin in the terminal regions at physiological levels, which favors correct neuronal functioning.

This review article summarizes key data on localization, study technique, molecular biology, signal transduction, differential functional properties of pre-synaptic versus post-synaptic 5-HT_{1A} receptors, and behavioral effects and clinical correlates of their activation, especially cognitive and emotional responses. Mention is made about the role of these receptors in the neurogenesis process of certain brain areas and of the possible clinical and therapeutic implications of these processes.

Key words: Serotonin (5-HT). 5-HT_{1A} receptor. Molecular biology. Signal transduction. Cognition. Emotion. Neurodevelopment.

LOS RECEPTORES SEROTONINÉRGICOS: EL SUBTIPO 5-HT_{1A}

La 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) y los receptores serotoninérgicos han sido implicados en la etiología de diversas enfermedades, particularmente en trastornos mentales, tales como trastornos depresivos,

esquizofrenia, trastornos de la alimentación, trastornos de la ansiedad y en el trastorno obsesivo-compulsivo. Algunos de los tratamientos empleados para dichos trastornos es sabido que actúan a través de la modulación del tono serotoninérgico^{1,2}.

Durante los pasados 10 años se han caracterizado diversos tipos de receptores serotoninérgicos y hasta la fecha han sido identificados al menos 15 subtipos diferentes. Inicialmente estos receptores se caracterizaron usando estrategias farmacológicas e inmunológicas. Recientemente las técnicas de biología molecular han permitido clonar y secuenciar estos receptores al ubicar los diferentes genes que los codifican³.

De entre los diferentes subtipos^{4,6}, los receptores 5-HT_{1A} son los que más han sido estudiados, en parte

Correspondencia:

Cristóbal Gastó
Instituto de Psiquiatría y Psicología
Hospital Clínico
Villarreal, 170
08036 Barcelona
Correo electrónico: esgomez@clinic.ub.es

debido a que los primeros agonistas selectivos y radioligandos selectivos de los receptores serotoninérgicos que se dispusieron fueron los de este subtipo⁷. Estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central⁸ y han sido implicados en la regulación de varias funciones fisiológicas y conductas, tales como la termorregulación, la función cardiovascular, la respuesta al dolor, las funciones cognitivas, la respuesta al estrés, la ansiedad, el estado de ánimo, las respuestas de impulsividad-agresividad, el apetito, el ciclo sueño-vigilia y la conducta sexual^{9,10}. Dada la relevancia de los receptores 5-HT1A en la fisiología de estas funciones y conductas, a continuación se realiza una revisión de la literatura sobre los hallazgos encontrados con respecto a la localización, estructura, mecanismos de transducción, diferencias funcionales entre los pre y postsinápticos y algunas de las funciones principales en las que han sido implicados estos receptores (tabla 1).

TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN DE LOS RECEPTORES 5-HT1A Y LOCALIZACIÓN CEREBRAL

En la actualidad se dispone de dos grupos de técnicas para la visualización de los receptores en el cerebro humano¹¹. Las técnicas invasivas, que requieren la obtención de tejido mediante biopsia o necropsia y su manipulación en el laboratorio para marcar selectivamente la entidad molecular de interés, y que incluyen: a) la autorradiografía; b) la inmunohistoquímica, y c) la hibridación *in situ*. El segundo grupo lo constituyen las técnicas no invasivas o de imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) que combinadas con las técnicas de imagen por resonancia magnética

(RM) permiten visualizar *in vivo* la distribución en el cerebro de ligandos selectivos de estos receptores.

Técnicas autorradiográficas

La autorradiografía es una técnica que consiste en el marcaje con un radioligando de secciones tisulares obtenidas por microtomía y su visualización (autorradiograma) tras la exposición a una emulsión fotográfica radiosensible¹²⁻¹⁵. El mapa de los receptores 5-HT1A en cerebro de rata fue establecido mediante esta técnica tan pronto como el primer radioligando selectivo 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) estuvo disponible^{7,16}. Más tarde han sido sintetizados numerosos radioligandos nuevos (tabla 2). Prácticamente todos estos estudios autorradiográficos en cerebro de rata han encontrado que los receptores 5-HT1A son especialmente abundantes en las siguientes áreas¹⁷: en el hipocampo (giro dentado y asta de Ammon), en el septo lateral, en las cortezas entorrinal y frontal, y principalmente en el núcleo dorsal del rafe. También se han encontrado en el asta dorsal de los cordones laterales de la médula espinal, y en menor densidad en algunos núcleos talámicos e hipotalámicos. En contraste, no se han identificado en estructuras extrapiramidales como sustancia negra, núcleo caudado, globo pálido y cerebelo (tabla 3).

Técnicas inmunohistoquímicas

Las técnicas inmunohistoquímicas están basadas en la detección de los receptores mediante anticuerpos específicos del receptor 5-HT1A. Estos anticuerpos se han obtenido inyectando a conejos un péptido sintético correspondiente a una región altamente selectiva de la tercera porción intracelular del receptor 5-HT1A de la rata¹⁸. Mediante estas técnicas

TABLA 1. Características generales de los receptores 5-HT1A

Regiones con mayor densidad	Núcleo del rafe Hipocampo
Agentes farmacológicos Selectivos	8-OH-DPAT Ipsapirona Buspirona
No selectivos	RV 24969 D-LSD (-) Pindolol
Mecanismos efectores	Inhibición de la enzima adenil ciclasa Activación de fosfolipasas (C, A2 y D) Activación de canales de potasio Inhibición de canales de calcio
Efectos en la membrana neuronal	Hiperpolarización
Correlaciones funcionales	Termorregulación Funciones cognitivas (aprendizaje, memoria, atención) Ansiedad, impulsividad, agresividad Estado anímico

TABLA 2. Radioligandos más usados en técnicas autorradiográficas

Primeros radioligandos
[H ³]8-hidroxi-dimetil trifosfato
[H ³]ipsapirona
[H ³]5-metoxi-3-(di-n-propilamina)croman
[H ³]5-metil-urapidil
Ligandos radioyodados
[I ¹²⁵]Bolton-Hunter-8-metoxi-2[N-propil-N-(3'-yodo-4'-hidroxifenil)-propionamida-N-propilamina] tetralin (I ¹²⁵)-BH-8-MeO-N-PAT)
[I ¹²⁵]trans-8-hidroxi-PIPAT
Radioligandos de última generación
[H ³]5-metoxi-3-(di-n-propilamina)croman ([H ³]5-MeO-DPAC)
[H ³]alnespirona
[H ³]1-[2(4-fluorobenzoilo-amino)etil]-4-(7 metoxinaftil) piperazina [3H]S14506
[H ³]N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]N-(2-piperadinil)-ciclohexano-carboxamida
([H ³]WAY100635 [I ¹²⁵]4-(2'-metoxi-fenil)1-[2'-(N-2"-piridinil)-p-iodo-benzamida]-etilpiperazina-[I ¹²⁵]p-MPPI)

TABLA 3. Localización de receptores 5-HT1A

Hipocampo (giro dentado y asta de Ammon)
Septo lateral
Cortezas entorrinal y frontal
Núcleo dorsal del rafe
Asta dorsal de los cordones espinales
Núcleos talámicos e hipotalámicos

cas se ha encontrado que en el núcleo dorsal del rafe la inmunorreactividad contra los receptores 5-HT1A se presenta exclusivamente en los cuerpos neuronales y dendritas, indicando la localización presináptica de estos receptores. A nivel distal su localización coincide con la encontrada mediante técnicas autorradiográficas previamente referidas^{19,20}.

Técnica de hibridación *in situ*

La técnica de hibridación *in situ* está basada en la detección de moléculas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) en tejido cerebral utilizando un ácido nucleico de secuencia complementaria marcado bien radiactivamente con isótopos de fósforo o selenio o no isotópicamente con biotina o fosfatasa alcalina. La hibridación se produce por la formación de puentes de hidrógeno entre bases complementarias, y esta señal se visualiza mediante métodos autorradiográficos²¹⁻²⁴.

Hoy se sabe que el gen que codifica el receptor 5-HT1A está localizado en la parte distal del cromosoma 13 en la rata y en el cromosoma 5 (5q11.2q13) en humanos. Por ello se ha podido investigar en rata la distribución regional del ARNm que codifica este receptor. Los hallazgos encontrados mediante esta técnica sugieren que los receptores 5-HT1A no son transportados a mucha distancia de los lugares donde se sintetizan, en las neuronas de los núcleos del rafe dorsal. Una parte son dirigidos a porciones del soma y dendritas de estas neuronas presinápticas, mientras que otra parte son transportados distalmente, prioritariamente al hipocampo, donde adquieren una localización postsináptica. De hecho, sólo la mitad de los receptores 5-HT1A están localizados en cuerpos celulares, mientras que el resto están localizados en terminaciones nerviosas no serotoninérgicas²⁵. La distribución del ARNm de estos receptores en el cerebro es similar a la obtenida cuando se utilizan técnicas autorradiográficas e inmunohistoquímicas¹⁹⁻²⁰.

Técnicas de tomografía por emisión de positrones y de fotón único

Las técnicas de PET y SPECT se basan en la detección *in vivo* en cerebro de humanos y de animales de experimentación, de fotones emitidos por radioisótopos introducidos en sangre¹¹. Actualmente se dispone de un número considerable de radioligandos que pertenecen mayoritariamente a tres familias: a) derivados del agonista 5-HT1A 8-OH-DPAT; b) de estructura similar al antagonista 5-HT1A

WAY-100635, y c) derivados apomorfínicos²⁶. Estudios mediante estas técnicas han permitido investigar diferencias en la densidad (Bmáx) y afinidad (kDa) de radioligandos de receptores 5-HT1A *in vivo* en diferentes estructuras cerebrales y patologías neuropsiquiátricas y la ocupación de estos receptores por diversos fármacos^{27,28}.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS RECEPTORES 5-HT1A

Los primeros estudios realizados sobre la estructura de los receptores 5-HT1A purificados en hipocampo de rata demostraron que el complejo-receptor 5-HT1A correspondía a una glicoproteína con un peso molecular de alrededor 150 kilodalton (kDa), que en presencia de guanosintrifosfato (GTP) se disociaba en dos componentes de 60 y 90 kDa. El componente menor, de 60 kDa, correspondía al receptor en sí mismo, mientras que el componente de 90 kDa correspondía a una proteína G asociada^{29,30}.

1. *El receptor 5-HT1A* consiste en una proteína de 422 aminoácidos, cuya secuencia polipeptídica contienen siete fragmentos o porciones transmembranales de unos 20 aminoácidos cada uno. Existe un alto grado de homología en la secuencia transmembrana de todos los receptores de serotonina acoplados a proteína G, exceptuando en la porción amino terminal y en la tercera porción intracelular, que son específicas para cada tipo de receptor y por tanto permiten la producción de anticuerpos específicos antirreceptor^{18,31}. El grupo amino terminal se sitúa en el exterior de la célula, mientras que el grupo carboxi-terminal se localiza intracelularmente. En la segunda y tercera porción intracelular principalmente existen lugares destinados a la fosforilación mediante el acoplamiento con enzimas proteínas quinasas. El fragmento o lazo de localización intracelular que une el quinto y sexto fragmentos transmembranales, constituye la región del receptor a través de la cual éste interacciona con una compleja familia de proteínas intracelulares, las proteínas G, que son esenciales para la traducción de la señal recibida por el receptor³² (fig. 1).
2. *Las proteínas G* son llamadas así porque reconocen o interactúan con el GTP. Su estructura está constituida por tres subunidades: alfa, beta y gamma. La subunidad alfa es la más variable y es la que posee el lugar de unión a los nucleótidos de guanina GTP y guanosindifosfato (GDP). Se han identificado varias isoformas de las diferentes subunidades. El tipo de subunidad alfa confiere a las distintas proteínas G su especificidad funcional y su nombre: a) las proteínas Gs y Gi fueron inicialmente identificadas por su acción de estimular o inhibir, respectivamente, la adenil ciclasa. Los receptores 5-HT1A interaccionan básicamente con las proteínas Gi; b) la proteína Gq estimula la enzima fosfolipasa C, y c) la Go probablemente abre y cierra directamente canales iónicos³³. Todas ellas pueden ser activadas por la estimulación de los receptores 5-HT1A. El hecho de que

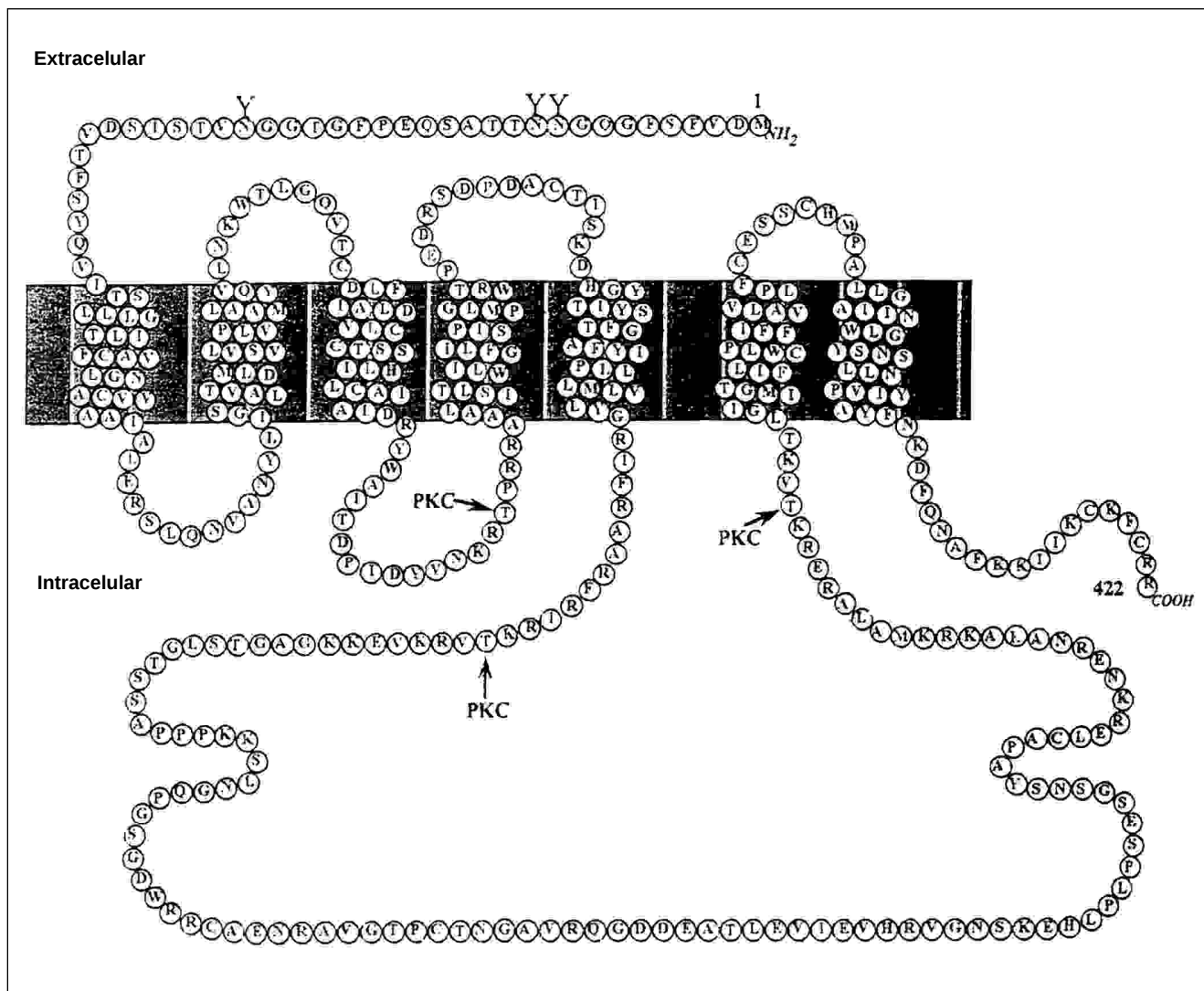


Figura 1. Estructura molecular de los receptores 5-HT1A.

el mismo tipo de receptor puede estar unido a diferentes tipos de proteínas G permite explicar los diferentes efectos inducidos por agonistas y antagonistas de estos receptores en distintas áreas cerebrales³⁰.

MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN INTRACELULAR ASOCIADOS A LOS RECEPTORES 5-HT1A

Las proteínas G se consideran las moléculas transductoras de la señal química porque acoplan la unión del mensajero químico al receptor con la respuesta celular. La forma inactiva de la proteína G está unida al GDP y mantiene asociadas sus tres subunidades. La interacción del agonista con el receptor 5-HT1A cambia su conformación y favorece el intercambio de GDP en GTP en la

subunidad alfa de la proteína G³⁴. La proteína G activada se desacopla del receptor en las subunidades alfa-GTP y el dímero beta-gamma. No se conoce con precisión si es la subunidad alfa-GTP y/o el complejo beta-gama que interacciona con dos clases de proteínas efectoras, modulándolas positiva o negativamente: a) con enzimas intracelulares que generan segundos mensajeros, y b) con canales iónicos³⁵.

La activación de los receptores 5-HT1A afecta principalmente al sistema enzimático de la adenil ciclasa, pero también al sistema enzimático de la fosfolipasa C y de la fosfolipasa A2 y D y a canales de potasio y calcio (fig. 2).

Sistema de la adenil ciclasa

Actualmente parece claro que la activación de los receptores 5-HT1A produce una inhibición de la enzima ade-

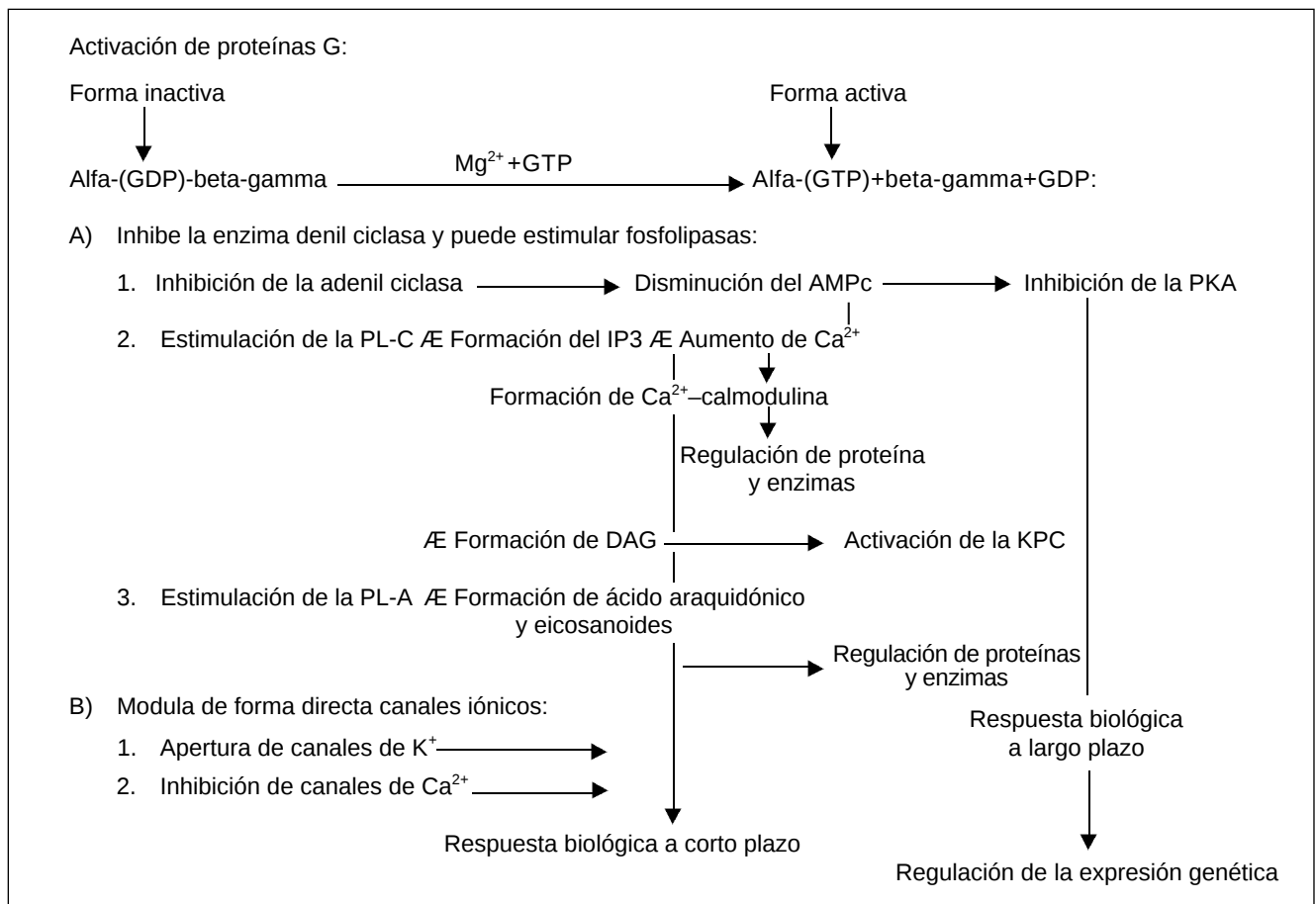


Figura 2. Estimulación del receptor 5-HT1A (unión del neurotransmisor al receptor).

nil ciclasa mediada por la activación de la proteína Gi^{30} . Esta inhibición produce una disminución del AMP cíclico (AMPc) en el interior de la célula y secundariamente una inhibición de una proteína quinasa dependiente de AMPc, la proteína quinasa A (PK-A)³⁶.

Esta proteína fosforila un gran número de proteínas diana, entre las que cabe destacar los canales dependientes de voltaje para el calcio, el receptor beta-adrenérgico, la enzima tirosina hidroxilasa o en el interior de la célula a moléculas reguladoras de la transcripción, como la proteína CREB (*cyclic-AMP response element binding protein*). Esta proteína CREB por una parte se une al ácido desoxirribonucleico (ADN) promoviendo la expresión de genes específicos. Por otra, regula el gen *c-fos*, que a su vez es uno de los componentes del factor de transcripción de la proteína activadora tipo 1 (AP-1)³⁷. La importancia de esta proteína viene dada por su capacidad de regular la expresión génica de la tirosina hidroxilasa, paso limitante en la síntesis de catecolaminas, proencefalina y neurotensina³⁸. Por ello la inactivación de la enzima PK-A secundaría a la inhibición de la adenil ciclasa regula la expresión de dichos genes y, en consecuencia, la síntesis de enzimas como la tirosina hidroxilasa^{39,40}.

Otros sistemas enzimáticos

Los receptores 5-HT1A afectan también a otros sistemas enzimáticos como el sistema de la fosfolipasa C (PL-C) y el de la fosfolipasa A2 y D (PL-A2, FL-D). A través de la activación de estos sistemas los segundos mensajeros que se generan (inositol-1,4,5-trifosfato [IP3], diacilglicerol [DAG], calcio [Ca^{2+}], prostaglandinas y tromboxanos, leucotrienos, etc.), pueden: a) regular la conductancia de canales iónicos; b) regular la movilización y homeostasis de calcio; c) modificar la actividad de proteínas y enzimas celulares clave, y d) alterar la expresión génica^{33,35}. Las respuestas que se producen, al igual que en el caso del sistema de la adenil ciclasa, dado el tiempo empleado en las reacciones químicas que tienen lugar, son en general de aparición lenta, aunque se produce también un efecto de amplificación de la señal en cada secuencia de la cascada química^{41,42}. Por ello los receptores 5-HT1A se han relacionado con la codificación de la información neural a largo plazo.

Canales iónicos

La activación de los receptores 5-HT1A, a través de su interacción con un subtipo de proteína Go , provoca la

apertura de canales de potasio, con la consiguiente hiperpolarización neuronal y reducción de la actividad eléctrica de las neuronas serotoninérgicas⁴³. Ello provoca una inhibición de la descarga neuronal y de la liberación del neurotransmisor. A través de proteínas Go los receptores 5-HT1A también pueden producir inhibición de canales de calcio⁴⁴. La respuesta que se produce actuando a nivel de canales iónicos es de aparición rápida, y consiste, por tanto, en la aparición de potenciales postsinápticos inhibitorios.

DIFERENCIAS FUNCIONALES DE LOS RECEPTORES 5-HT1A PRE Y POSTSINÁPTICOS

Los receptores serotoninérgicos de tipo 1A tienen dos localizaciones específicas, una localización presináptica, en los cuerpos de las neuronas de los núcleos del rafe y una localización postsináptica, principalmente en las neuronas hipotalámicas. Ambos grupos de receptores presentan características diferenciales⁴⁵:

1. En el núcleo del rafe los receptores 5-HT1A actúan como autorreceptores somatodendríticos⁴⁶, mientras que en las proyecciones neuronales serotoninérgicas actúan como heterorreceptores postsinápticos⁴⁷. Por este motivo la serotonina y los agonistas de los receptores 5-HT1A poseen un efecto dual en la neurotransmisión serotoninérgica: actuando sobre los autorreceptores inhiben la actividad eléctrica de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y de este modo reducen la liberación distal de serotonina y la neurotransmisión serotoninérgica⁴⁸. En contraste, actuando directamente en los receptores postsinápticos, los agonistas remedian el efecto de la liberación de serotonina y facilitan así la neurotransmisión serotoninérgica. En base a esta acción dual se ha demostrado mediante estudios electrofisiológicos tanto *in vivo* como *in vitro* que la estimulación crónica de estos receptores, resultante del tratamiento durante 2 ó 3 semanas con fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), produce una desensibilización de los autorreceptores somatodendríticos 5-HT1A, sin que se afecten los receptores postsinápticos⁴⁹. Además, tras dichos tratamientos, la capacidad de los agonistas 5-HT1A para hiperpolarizar las membranas neuronales se reduce marcadamente en las neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal, pero sin afectar las neuronas hipocámpicas.
2. La relación entre el sistema serotoninérgico y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal también es diferente según la localización. La expresión de los receptores 5-HT1A está regulada en el hipocampo de forma negativa por la corticosterona, pero no en el núcleo dorsal del rafe. Así, la adrenalectomía, que conlleva la supresión de corticosterona endógena, incrementa en el hipocampo la concentración de

ARNm complementario al ADN que codifica el receptor 5-HT1A y la fijación con marcadores de los receptores 5-HT1A en el hipocampo⁵⁰, pero estos parámetros no se ven afectados en el núcleo dorsal del rafe⁵¹. La estimulación específica con mineralcorticoides parece ser responsable de la desensibilización de dichos receptores en el hipocampo⁵², mientras que este mismo efecto es debido a la estimulación con glucocorticoides de los receptores del núcleo dorsal del rafe⁵³. Además, bajo situaciones de estrés, cuando se secreta corticosterona endógena, la desensibilización afecta a los autorreceptores 5-HT1A somatodendríticos, pero no a heterorreceptores 5-HT1A postsinápticos⁵⁴.

3. También se han encontrado diferencias con respecto a la funcionalidad y capacidad reguladora de estos receptores en diferentes áreas^{17,35}. Por ejemplo, la influencia de los agonistas y antagonistas de los receptores 5-HT1A en la estimulación o inhibición de los canales de potasio acoplados a los receptores varía de unas áreas a otras^{55,48}.

CORRELACIONES FISIOLÓGICAS, CONDUCTUALES Y CLÍNICAS

Tradicionalmente el sistema serotoninérgico había sido descrito como un sistema básicamente modulador, pero en los últimos años se está demostrando su papel primordial en distintas funciones y conductas biológicas. Los receptores 5-HT1A se han involucrado en procesos cognitivos (aprendizaje y memoria, atención)⁵⁶, emocionales (ansiedad, impulsividad, conductas agresivas, estado anímico)^{57,58} y en la neurogénesis de ciertas regiones cerebrales, tanto en el período gestacional como posteriormente⁵⁹. La alteración de estos receptores, tanto en número y densidad como en función, está implicada en la patogénesis de diversas patologías neuropsiquiátricas (tabla 4).

Aprendizaje y memoria

La estimulación de los receptores 5-HT1A afecta negativamente a la memoria de trabajo o memoria ejecutiva⁶⁰. Diversos estudios en animales de experimentación apoyan esta hipótesis:

1. La inyección tanto sistémica como intrahipocámpica de 8-OH-DTP, un agonista específico de estos receptores, perjudica en roedores la adquisición de tareas en las que está implicada la memoria espacial.
2. Combinando ambos tipos de inyección con un antagonista de los receptores 5-HT1A, Carli et al.⁶¹ demostraron que la activación selectiva de los receptores 5-HT1A en el hipocampo perjudica la discriminación espacial, pero no la visual.
3. En ratas, la inyección tanto sistémica como local de un antagonista 5HT1A antagoniza el efecto negativo de la inyección intrahipocámpica de esco-

TABLA 4. Alteraciones descritas de los receptores 5-HT1A en patología neuropsiquiátrica

<i>Patología</i>	<i>Autorreceptores</i>	<i>Receptores postsinápticos</i>
Depresión	Incremento de la densidad Desensibilización o menor funcionalidad	Sin diferencias en la densidad en la corteza frontal Mayor funcionalidad
Ansiedad	Disminución de la densidad Desensibilización o menor funcionalidad	Sin diferencias en la densidad Desensibilización o menor funcionalidad
Patologías con aumento de impulsividad (alcoholismo, personalidad límite, bulimia)	Incremento de la densidad Desensibilización o menor funcionalidad	Sin diferencias en la densidad Desensibilización o menor funcionalidad
Esquizofrenia	Incremento de la densidad Sin diferencias en la funcionalidad	Sin diferencias en la densidad Menor funcionalidad
Demencia	Disminución de densidad Sin diferencias en funcionalidad	Disminución de la densidad Mayor funcionalidad

polamina en el aprendizaje de tareas que requieren memoria espacial⁶².

- De manera similar, la dificultad de aprendizaje provocado por la destrucción de neuronas hipotálamicas en roedores puede ser aliviado con la administración de un antagonista de estos receptores⁶³.
- La administración antes del entrenamiento de un agonista de los receptores 5-HT1A con un anticolinérgico como la escopolamina empeora en ratas el aprendizaje de ciertas tareas realizadas en el test del laberinto. No obstante, si se administra después del entrenamiento no dificulta el test, lo cual sugiere que este receptor interviene en los procesos de aprendizaje, pero no en la memoria de retención, aunque existen controversias al respecto^{64,65}. Los receptores 5-HT1A implicados en este efecto probablemente son los receptores postsinápticos localizados en células piramidales del hipocampo.

En resumen, la activación de los receptores 5-HT1A posee un efecto negativo en el aprendizaje y la memoria ejecutiva (de trabajo), mientras que su inactivación selectiva antagoniza este efecto y aquéllos asociados con una disfunción colinérgica.

Atención

La atención ha sido estudiada en animales utilizando modelos que intentan comprender los mecanismos empleados normalmente para filtrar o controlar los estímulos sensoriales que se reciben^{66,67}. Se han desarrollado medidas funcionales de estos mecanismos basados en la llamada respuesta al sobresalto. Se ha comprobado que cuando un estímulo que produce una respuesta de sobresalto se encuentra precedido por otro estímulo previo de baja intensidad se reduce la respuesta refleja al sobresalto. Este efecto es denominado inhibición prepulso del sobresalto (IPP)⁶⁸. Diversos estudios apoyan que esta respuesta está mediada por los receptores 5-HT1A, especialmente los autorreceptores, además de otros receptores serotoninérgicos como los de tipo 5-HT1B y los 5-HT2⁶⁹:

- En ratas, la IPP se reduce por el tratamiento sistémico con agonistas directos de los receptores 5-HT1A⁷⁰.
- La reducción en la IPP inducida por los compuestos que aumentan la liberación de 5-HT en las terminaciones presinápticas se evita con tratamiento previo con un ISRS⁷¹.
- La alteración de la IPP inducida por agonistas directos del receptor 5-HT1A en ratas puede bloquearse por sus antagonistas⁷².

En resumen, la reducción o alteración de la respuesta al sobresalto tras estímulo previo está mediada por la activación de los receptores 5-HT1A, en particular los autorreceptores, aunque también parecen intervenir otros receptores como los 5-HT1B y 5-HT2. Según este modelo, la serotonina probablemente desempeña un papel en la atención, así como en la inhibición conductual.

Ansiedad, impulsividad y agresividad

Los receptores 5-HT1A tienen un papel relevante en la modulación del estrés y en las respuestas de ansiedad, y parece que este efecto ansiolítico está mediado, al menos en parte, por los receptores de tipo presináptico⁷³:

- Se ha comprobado que los agonistas parciales de estos receptores como las azapironas gepirona, ipsapirona y tandospirona disminuyen la ansiedad^{74,75}.
- Las ratas con niveles reducidos o con receptores 5-HT1A eliminados resultan menos reactivas, pero más ansiosas⁵⁸.

Por otra parte, la serotonina parece tener un importante rol en humanos y otras especies determinando la vulnerabilidad para conductas agresivas y violentas, pues se ha encontrado en diversos estudios una relación inversa entre la actividad del sistema serotoninérgico (y en particular de los receptores 5-HT1A) y las conductas agresivas³.

- Se ha descrito que los individuos que presentan conductas impulsivas y/o violentas (trastornos de

personalidad antisocial, alcoholismo) presentan respuestas aplanadas en las pruebas neuroendocrinas que utilizan agonistas 5-HT1A como activadores de la respuesta hormonal.

2. Se ha encontrado una alteración en la densidad de estos receptores en el cerebro de individuos que han presentado conductas suicidas violentas.
3. La ratas con niveles reducidos o con receptores 5-HT1A eliminados resultan menos reactivas y posiblemente menos agresivas⁵⁸.

Estado anímico

Existen numerosas evidencias de que en la fisiopatología de la depresión está implicada la función serotoninérgica, aunque la naturaleza precisa de esta alteración continúa sin conocerse⁷⁶. Los receptores 5-HT1A son de gran importancia en la investigación de esta alteración, dado que los autorreceptores 5-HT1A están involucrados en la modulación de la transmisión serotoninérgica^{46,77,78}, y los receptores 5-HT1A postsinápticos están localizados en áreas corticales cerebrales y regiones límbicas implicadas en los estados emocionales. Estudios realizados mediante técnicas que evalúan la densidad (B_{máx}) y afinidad (K_D) de estos receptores (técnicas de fijación de radioligandos a receptores 5-HT1A en muestras de tejido cerebral de sujetos postmórtem), o que evalúan la funcionalidad o sensibilidad de los mismos (técnicas neuroendocrinas), han encontrado alteraciones en estos parámetros en pacientes depresivos⁴⁵. Los primeros en conjunto no apoyan la existencia de diferencias relevantes en la densidad de los receptores 5-HT1A en la corteza cerebral de sujetos afectos de depresión, aunque sugieren un incremento de los receptores presinápticos a nivel de los núcleos del rafe⁷⁹⁻⁸¹. Aunque los hallazgos encontrados con pruebas neuroendocrinas no son concluyentes, en general parecen indicar que tanto los receptores 5-HT1A presinápticos como los receptores 5-HT1A postsinápticos se encuentran desensibilizados o hipofuncionantes en la depresión⁴⁵.

Influencia de los receptores 5-HT1A en el neurodesarrollo

Además del papel de la serotonina como neurotransmisor, estudios recientes han investigado la posibilidad de que este neurotransmisor pueda intervenir en la modulación del desarrollo cerebral tanto durante el período embrionario como en la vida adulta^{82,83}. A diferencia de la mayoría de las regiones cerebrales cuyo desarrollo tiene lugar de forma relativamente rápida durante la gestación, la región del giro dentado del hipocampo se desarrolla durante un extenso período que empieza en la gestación y continúa durante la vida adulta. Esta región posee una elevada densidad para receptores 5-HT1A⁸⁴. Se ha sugerido que la serotonina, a través de la activación de los receptores serotoninérgicos, especialmente de los 5-HT1A, interviene en la neurogénesis de esta región⁸⁵.

1. Diversas condiciones asociadas con una disminución en la neurogénesis como son la malnutrición⁸⁶, el envejecimiento^{87,88}, los elevados niveles de corticosterona y del estrés⁸⁹ y la activación de los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA)⁹⁰, disminuyen la densidad de los receptores 5-HT1A e inhiben la liberación de serotonina en el giro dentado⁹¹⁻⁹³.
2. En contraste, intervenciones que estimulan la génesis de células granulares de dicha región como son la provocación de convulsiones⁹⁵, la adrenalectomía⁸⁹ y los antagonistas de receptores NMDA⁹⁰ incrementan la densidad de estos receptores o la liberación de serotonina en dicha región^{93,96,97}.
3. Por otro lado, la administración de compuestos que aumentan los niveles de serotonina en el hipocampo, como la fenfluramina o los agonistas de los receptores 5HT1A, incrementan la proliferación de células granulares en esta región⁹⁸. Todos estos datos indican que la estimulación de los receptores 5-HT1A interviene en la producción de células granulares en hipocampo.

El papel de las formaciones hipocámpicas en el aprendizaje y en la memoria es reconocido desde hace décadas⁹⁹, aunque los mecanismos subyacentes implicados en estas funciones continúan sin conocerse. Se ha sugerido que el desarrollo cerebral que tiene lugar durante la vida adulta en los mamíferos está implicado en gran medida en los procesos de aprendizaje y memoria y los receptores 5-HT1A mediarían estos procesos.

1. La supresión de la neurogénesis inducida por el estrés y reportada después de tratamientos con corticosterona genera déficit en el aprendizaje y en la memoria^{100,101}.
2. Algunos trastornos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer conllevan una pérdida prominente de receptores 5-HT1A¹⁰². Por ello actualmente se está proponiendo la utilización de antagonistas de receptores 5-HT1A como tratamiento de la demencia¹⁰³.
3. La estimulación de los receptores 5-HT1A en roedores posee un efecto neuroprotector en el daño hipocámpico producido después de un accidente vascular¹⁰⁴⁻¹⁰⁵; por ello, el desarrollo de fármacos que modulen estos receptores podría prevenir cambios neuronales que acontecen tras procesos de isquemia cerebral¹⁰⁶.

CONCLUSIÓN

Los receptores 5-HT1A actualmente están bien caracterizados y su localización es conocida porque se dispone de radioligandos para los mismos desde hace muchos años. Las diferentes técnicas existentes para su visualización han permitido demostrar su presencia principalmente en los núcleos del rafe y en áreas límbicas cerebrales, donde corresponden a localizaciones presinápticas y postsinápticas, respectivamente. Estos re-

ceptores pertenecen al grupo de receptores asociados a proteínas G y su estimulación provoca básicamente activación de canales de potasio, inhibición de canales de calcio e inhibición de la enzima adenil ciclasa, además de otros cambios enzimáticos que acaban generando segundos mensajeros. Los segundos mensajeros pueden activar enzimas proteínas quinasas, a través de las cuales multitud de proteínas, canales, enzimas y/o factores transcripcionales como el CREB o el *c-fos* sufren procesos de fosforilación y son responsables en último término de modificar la expresión génica y en consecuencia funciones celulares, el metabolismo celular, la síntesis y liberación de neurotransmisores, la sensibilidad de receptores o el potencial de membrana. Estos receptores participan en la regulación de diversas funciones fisiológicas y conductas y están implicados en la patogénesis de funciones como el aprendizaje, memoria y atención, en patología ansiosa y afectiva y estudios recientes también apoyan una influencia en el neurodesarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

- Baumgarten HG, Göthert M. Serotonergic neurons and 5-HT receptors in the CNS. Berlín: Springer-Verlag, Handbook of Experimental Pharmacology, 1997; vol 129.
- Gómez E, Catalán R, Navinés R, Gastó C. Alteraciones de los receptores serotoninérgicos en la depresión: evidencias y limitaciones. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29(3): 186-94.
- Barnes N, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999;38:1083-152.
- Albert P, Zhou Q, Van Tol H, Bunzon JR, Civelli O. Cloning, functional expression and mRNA tissue distribution of the rat 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene. *Biol Chem* 1990;265:5825-32.
- Fargin A, Raymond JR, Lohse MJ, Kobilka BK, Caron MG, Lefkowitz RJ. The genomic clone G-21 which resembles a beta-adrenergic receptor sequence encodes the 5-HT1A receptor. *Nature* 1988;335:358-60.
- Kobilka BK, Frielle T, Collins S, Yang-Feng T, Caron MG. An intronless gene encoding a potential member of the family of the receptors coupled to guanine nucleotide regulatory protein. *Nature* 1987;329:75-9.
- Gozlan H, El Mestikawy S, Pichat L, Glowinski J, Hamon M. Identification of presynaptic autoreceptors using a new ligand: 3H-PAT. *Nature* 1983;305:140-2.
- Kia HK, Miquel MC, Brisorgueil MJ, Daval G, Riad M, El Mestikawy S. Immunocytochemical localization of serotonin 1A receptors in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1996;365:289-305.
- Gerhard C, Van Heerikhuizen H. Functional characteristics of heterologously expressed 5-HT receptors. *Eur J Pharmacol* 1997;334:1-23.
- El Mestikawy S, Fargin A, Raymond JR, Gozlan H, Hnatowich M. The 5-HT1A receptor: an overview of recent advances. *Neurochem Res* 1991;16:1-10.
- Palacios Santibáñez, Mengod Losarcoss G. Selectividad regional de los antipsicóticos atípicos. En: García Ribera C, editor. *Nuevos antipsicóticos atípicos*. Barcelona: Masson, 1996; p. 25.
- Roth LJ, Stumpe WE. Autoradiography of diffusible substances. Nueva York: Academic Press, 1969.
- Bylund DB, Yakamura HI. Methods in receptor binding. En: Yamamura HI, Enna SJ, Kuhar MJ, editores. *Methods in neurotransmitter receptor analysis*. Nueva York: Raven Press, 1990; p. 1-36.
- Kuhar MJ, Unnerstall JR. Quantitative receptor autoradiography: some current technical procedures. *Trends Neurosci* 1985;8:48-53.
- Wharton J, Polak M. Receptor autoradiography. Oxford: Oxford University Press, 1993.
- Hall MD, El Mestikawy S, Emerit MB, Pichat L, Hamon M, Gozlan H. [3H]8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin binding to pre and postsynaptic 5-hydroxytryptamine sites in various regions of the rat brain. *J Neurochem* 1985;44: 1685-96.
- Marcinkiewicz M, Vergé D, Gozlan H, Pichat L, Hamon M. Autoradiographic evidence for the heterogeneity of 5-HT1A sites in the rat brain. *Brain Research* 1984;291:159-63.
- El Mestikawy S, Riad M, Laporte A, Vergé D, Daval G, Gozlan H, et al. Production of specific anti-rat 5-HT1A receptor antibodies in rabbits injected with a synthetic peptide. *Neurosci Lett* 1990;118:189-92.
- Kia HK, Miquel MC, Brisorgueil MJ, Daval G, Riad M, El Mestikawy S, et al. Immunocytochemical localization of serotonin 1A receptors in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1996;365:289-305.
- Miquel MC, Doucet E, Boni C, El Mestikawy S, Matthiesen L, Daval G, et al. Central serotonin 1A receptors. Respective distributions of encoding mRNA, receptor protein and binding sites by *in situ* hybridization histochemistry, radioimmunohistochemistry and autoradiographic mapping in the rat brain. *Neurochem Int* 1991; 19:453-46.
- Chesselet MF. *In situ* hybridization histochemistry. CRC Press, 1990.
- Polak JM, McGee JO. *In situ* hybridization. Principles and practice. Oxford: Oxford University Press, 1990.
- Valentino KL, Eberwine JH, Bachas JD. *In situ* hybridization: application to neurobiology. Oxford: Oxford University Press, 1987.
- Vilaró MT, Mengod D, Palacios JM. Neurotransmitter receptor histochemistry: the contribution of *in situ* hybridization. *Life Sciences* 1995;57:1141-54.
- Vergé D, Daval G, Marcinkiewicz M, Patey A, El Mestikawy S, Gozlan H, et al. Quantitative autoradiography of multiple 5-HT1A receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *J Neurosci* 1986; 6:3474-82.
- Passchier J, Van Waarde A. Visualisation of serotonin-1A (5-HT1A) receptors in the central nervous system. *Eur J Nucl Med* 2001;28:113-26.
- Dhaenen H. Imaging the serotonergic system in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251:76-80.
- Sedvall G, Farde L. Chemical brain anatomy in schizophrenia. *Lancet* 1995;346:743-9.
- Harrington MA, Zhong P, Garlow SJ, Ciaranello RD. Molecular biology of serotonin receptors. *J Clin Psychiatry* 1992;53;10(Suppl):8-22.
- Lanfume L, Hamon M. Central 5-HT1A receptors: regional distribution and functional characteristics. *Nucl Med* 2000;27:429-35.
- Vergé D, Hamon M. Antibodies for the study of serotonin receptors in the central nervous system. *Serotonin ID. Current Drugs* 1997;2:409-19.

32. Mengod G, Palacios JM. Biología y estructura molecular de los receptores asociados a proteínas G. En: García Sevilla JA, editor. Receptores para neurotransmisores. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1996.
33. Montes Ramírez MR, Gurpegui Fernández de Legaria M. Neuroquímica psiquiátrica. En: Cervilla JA, García Ribera C, editores. Fundamentos biológicos en psiquiatría. Barcelona: Masson, 1999.
34. Codina Salada J. Relación estructura-función de las subunidades de las proteínas G. Rev R A Med 1989; 4:1655-67.
35. El Mestikawy S, Fargin A, Raymond JR, Gozlan H, Hanatowich M. The 5-HT_{1A} receptor: an overview of recent advances. Neurochem Res 1991;16:1-10.
36. Raymond JR, Olsen CL, Gettys TW. Cell-specific physical and functional coupling of human 5-HT_{1A} receptors to inhibitory G protein alpha-subunits and lack of coupling to Gs alpha. Biochemistry 1993;32:11064-73.
37. Meyer TE, Habener JE. Cyclic adenosine 3'5'-monophosphate response element-binding protein (CREB) and related transcription-activating deoxyribonucleic acid-binding proteins. Endocr Rev 1993;14:269-90.
38. Dahmen N, Fehr CH, Reuss S, Hiemke CH. Stimulation of immediate early gene expression by desipramine in rat brain. Biol Psychiatry 1997;42:317-23.
39. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element-binding protein (CREB) in rat hippocampus. J Neurosci 1996;16:2365-72.
40. García Valdecasas F, Cuenca E, Álamo C, López-Muñoz F. Farmacología de la actividad cerebral. En: López-Muñoz F, Álamo C, editores. Historia de la neuropsicofarmacología. Madrid: Ediciones Eurobook, 1998.
41. Fargin A, Raymond JR, Regan JW, Cotecchia S, Lefkowitz RJ, Caron M. Effector coupling mechanisms of the cloned 5-HT_{1A} receptor. J Biol Chem 1989;264:14848-52.
42. Hamon M, Gozlan H, El Mestikawy S, Emerit MB, Bolaños F, Schechter L. The central 5-HT_{1A} receptors: pharmacological, biochemical, functional and regulatory properties. Ann NY Acad Sci 1990;600:114-31.
43. Haj-Dahmane S, Hamon M, Lanfumey L. K⁺ Channel and 5-hydroxytryptamine 1A autoreceptor interactions in the rat dorsal raphe nucleus: an *in vitro* electrophysiological study. Neuroscience 1991;41:495-505.
44. Oleskevich S. G alpha o1 decapeptid modulates the hippocampal 5-HT_{1A} potassium current. J Neurophysiol 1995; 74:2189-93.
45. Cowen PJ. Psychopharmacology of 5-HT_{1A} receptors. Nucl Med Biol 2000;27(5):437-9.
46. Sprouse JS, Aghajanian GK. Responses of hippocampal pyramidal cells to putative serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} agonist: a comparative study with dorsal raphe neurons. Neuropharmacology 1988;27:707-15.
47. Andrade R, Nicoll RA. Pharmacologically distinct actions of serotonin on single pyramidal neurones of the rat hippocampus recorded *in vitro*. J Phys 1987;394:99-124.
48. Corradetti R, Laaris N, Hanoun N, Laporte AM, Le Poul E, Hamon M, et al. Antagonist properties of pindolol and WAY 100635 at somatodendritic and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors in the rat brain. Br J Pharmacol 1998; 123:449-62.
49. Le Poul E, Boni C, Hanoun N, Laporte A, Laaris N, Chauveau J, et al. Differential adaptation of brain 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors and 5-HT transporter in rats treated chronically with fluoxetine. Neuropharmacology 2000; 39:111-13.
49. Le Poul E, Laaris N, Doucet E, Laporte AM, Hamon M, Lanfumey L. Early desensitization of somato-dendritic 5-HT_{1A} autoreceptors in rats treated with fluoxetine or paroxetine. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1995;352: 141-8.
50. Burnet PW, Mefford IN, Smith CC, Gold P, Sstenberg E. Hippocampal [3H]-hydroxy-2(di-n-propylamino)tetralin binding sites densities, serotonin receptor (5-HT_{1A}) messenger ribonucleic acid abundance, and serotonin levels parallel the activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in rat. J Neurochem 1992;59:1062-70.
51. Laaris N, Le Poul E, Hamon M, Lanfumey L. Stress induced alterations of somatodendritic 5-HT_{1A} autoreceptor sensitivity in the rat dorsal raphe nucleus. *In vitro* electrophysiological evidence. Fundam Clin Pharmacol 1997; 11:206-14.
52. Joëls M, Heslen W, De Kloet ER. Mineralcorticoid hormones suppress serotonin-induced hyperpolarization of rat hippocampal CA1 neurons. J Neurosci 1991;11: 2288-94.
53. Laaris N, Haj-Dahmane S, Hamon M, Lanfumey L. Glucocorticoid receptor-mediated inhibition by corticosterone of 5-HT_{1A} autoreceptor functioning in the rat dorsal raphe nucleus. Neuropharmacology 1995;34:1201-10.
54. Laaris N, Le Poul E, Laporte AM, Hamon M, Lanfumey L. Differential effects of stress on presynaptic and postsynaptic 5-hydroxytryptamine-1A receptors in the rat brain: an *in vitro* electrophysiological study. Neurosci 1999; 91:947-58.
55. Corradetti R, Le Poul E, Laaris N, Hamon M, Lanfumey L. Electrophysiological effects of N-(2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl)-N-(2-pyridinyl) cyclohexane carboxamide (WAY 100635) on dorsal raphe serotonergic neurons and CA1 hippocampal pyramidal cells *in vitro*. J Pharmacol Exp Ther 1996;278:679-88.
56. Buhot MC. Serotonin receptors in cognitive behaviors. Cur Op Neurobiol 1997;7:243-54.
57. Mann J. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. Neuropsychopharmacology 1999;21(Suppl 2):100-5.
58. Zhuang X, Gross C, Santarelli L, Compan V, Triillat AC, Hen R. Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT_{1A} or 5-HT_{1B} receptors. Neuropsychopharmacology 1999;21(Suppl 2):53-9.
59. Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. Neuropsychopharmacology 1999;21(Suppl 2):46-51.
60. Herremans AH, Hijzen TH, Olivier B, Slangen JL. Serotonergic drug effects on a delayed conditional discrimination task in the rat: involvement of the 5-HT_{1A} receptor in working memory. J Psychopharmacol 1995; 9:242-50.
61. Carli M, Luschi R, Garroffalo P, Samanin R. 8-H-DPAT impairs spatial but not visual learning in a water maze by stimulating 5-HT_{1A} receptors in the hippocampus. Behav Brain Res 1995;67:67-74.
62. Carli M, Lushi R, Samanin R. (S)-WAY 100135, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, prevents the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal scopolamine. Eur J Pharmacol 1995;283:133-9.
63. Fletcher A, Forster EA, Bill D, Brown G, Cliffe IA, Hartley JE, et al. Electrophysiological, biochemical, neurohormonal and behavioural studies with WAY-100635, a potent, selective and silent 5-HT_{1A} antagonist. Behav Brain Res 1996;73:337-53.

64. Riekkien M, Sirviö J, Toivanen T, Riekkinen P. Combined treatment with a 5-HT_{1A} receptor agonist and a muscarinic acetylcholine receptor antagonist disrupts water maze navigation behavior. *Psychopharmacology* 1995;122:137-46.
65. Kant GJ, Meininger GR, Maughan KR, Wright W, Robinson T. Effects of the serotonin receptor agonists 8-OH-DPAT and TFMPP on learning as assessed using a novel water maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;53:385-90.
66. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia: human and animal model studies. *Arch Gen Psych* 1990;47:181-88.
67. Bolino F, Di Michele V, Di Cicco L, Manna V, Caneluzzo E, Gassachia M. Sensorimotor gating and habituation evoked by electrocutaneous stimulation in schizophrenia. *Biol Psych* 1994;36:670-9.
68. Ison JR, McAddam DW, Hammond GR. Latency and amplitude changes in the acoustic startle reflex produced by variations in auditory prestimulation. *Physiol Behav* 1973;10:1035-9.
69. Sipes TA, Geyer MA. Multiple serotonin receptor subtypes modulate prepulse inhibition of the startle response in rats. *Neuropsychopharmacology* 1994;33:441-8.
70. Dulawa SC, Geyer MA. Psychopharmacology of prepulse inhibition in mice. *Chin J Physiology* 1996;39:139-46.
71. Martínez DL, Geyer MA. Characterization of the disruptions or prepulse inhibition and habituation of startle induced by alpha-ethyltryptamine. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:246-55.
72. Sipes TE, Geyer MA. 8-OH-DPAT disruption of prepulse inhibition in the rat: localization of site of action with WAY 100135. *Psychopharmacology* 1995;117:41-8.
73. De Vry. 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology* 1995;121:1-26.
74. Tunnicliff G. Molecular basis of buspirone's anxiolytic action. *Pharmacol Toxicol* 1991;69:149-56.
75. Peroutka SJ. Selective interaction of novel anxiolytics with 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors. *Biol Psychiatry* 1985;20:971-9.
76. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. *Int Clin Psychopharm* 1995;9:41-5.
77. Blier P, De Montigny C, Chaput Y. A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence. *J Clin Psychiat* 1990;51 (Suppl 4):14-21.
78. Barnes NM, Sharp T. A review of 5-HT receptor subtypes and their function. *Neuropharmacology* 1999;38:1083-152.
79. Arranz B, Eriksson A, Mellerup E, Plenge P, Marcusson J. Brain 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, y 5-HT₂ receptors in suicide victims. *Biol Psychiatry* 1994;35:457-63.
80. Lowther S, De Parmentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona C, Horton R. 5-HT_{1A} receptor binding sites in postmortem brain samples from depressed suicides and controls. *J Affect Dis* 1997;42:199-207.
81. Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, Kolli TM, Friedman L, Rajkowska G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression. Postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci* 1998;18:7394-401.
82. Mazer C, Muneyirici J, Taheny K, Raio N, Borella A, Whitaker-Azmitia P. Serotonin depletion during synaptogenesis leads to decreased synaptic density and learning deficits in the adult rat: a possible model of neurodevelopmental disorders with cognitive deficits. *Brain Res* 1997;760:68-73.
83. Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(Suppl 2):46-51.
84. Azmitia EC, Gannon PJ, Kheck NM, Whitaker-Azmitia PM. Cellular localization of 5-HT_{1A} receptor in primate neurons and glial cells. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:35-46.
85. Fanburg BL, Lee SL. A new role for an old molecule: serotonin as a mitogen. *Am J Physiol* 1997;272:795-806.
86. Debassio WA, Kemper TL, Tonkiss J, Galler JR. Effect of prenatal protein deprivation on postnatal granule cell generation in the hippocampal dentate gyrus. *Brain Res Bull* 1996;41:379-83.
87. Khun HG, Dickkinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996;16:2027-33.
88. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves AJ, Shors TJ. Hippocampal-dependent enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neuroscience* 1999;2:260-5.
89. Cameron HA, Gould E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience* 1994;61:203-9.
90. Cameron HA, McEwen BS, Gould E. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. *J Neurosci* 1995;15:4687-5692.
91. Blatt GJ, Chen JC, Rosene DL, Volicer L, Galler JR. Prenatal protein malnutrition effects on the serotonergic system in the hippocampal formation: an immunocytochemical, ligand binding and neurochemical study. *Brain Res Bull* 1994;34:507-18.
92. Nishimura A, Ueda S, Takeuchi Y, Sawada T, Kawata M. Age-related decrease of serotonergic fibres and 5-HT₁₀₀ beta immunoreactivity in the rat dentate gyrus. *Neuroreport* 1995;6:1445-8.
93. Whitton PS, Richards DA, Briggs CS, Fowler LJ. N-methyl-D-aspartate receptors modulate extracellular 5-hydroxytryptamine concentration in rat hippocampus and striatum *in vivo*. *Neurosci Lett* 1994;169:215-8.
94. Nyakas C, Oosterink BJ, Keijser J, Felszeghy K, De Jong GI. Selective decline of 5-HT_{1A} receptor binding sites in rat cortex, hippocampus and cholinergic basal forebrain nuclei during aging. *J Chem Neuroanat* 1997;13:53-61.
95. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geschwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1997;17:3727-38.
96. Hayakawa H, Shimizu M, Nishida A, Motohashi N, Yamawaki S. Increase in serotonin 1A receptors in the dentate gyrus as revealed by autoradiographic analysis following repeated electroconvulsive shock but not imipramine treatment. *Neuropsychobiology* 1994;30:53-6.
97. Burnett PW, Mead A, Eastwood SL, Lacey K, Harrison PJ, Sharp T. Repeated ECS differentially affects rat brain 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor expression. *Neuroreport* 1995;6:901-4.
98. Jacobs BL, Tanapat P, Reeves AJ, Gould E. Serotonin stimulates the production of new hippocampal granule neurons via the 5HT_{1A} receptor in the adult rat. *Soc Neurosci Abstr* 1998;24:1992.
99. Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *EEUU: Proc Nat Acad Sci* 1996;93:13515-22.

100. Bodnoff SR, Huphreys AG, Lehman JC, Diamond DM, Rose GM, Meaney MJ. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathy in young and mid-aged rats. *J Neurosci* 1995;15:61-9.
101. Krugers HJ, Douma BR, Andringa G, Bohus B, Korf J, Luiten PG. Exposure to chronic psychosocial stress and corticosterone in the rat: effects on spatial discrimination learning and hippocampal protein kinase Cgamma immunoreactivity. *Hippocampus* 1997;7: 427-36.
102. Cross AJ, Slater P, Perry EK, Perry RH. An autoradiographic analysis of serotonin receptors in human temporal cortex: changes in Alzheimer's-type dementia. *Neurochem Int* 1988;13:89-96.
103. Schechter LE, Dawson LA, Harder JA. The potential utility of 5-HT1A receptor antagonists in the treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2002;8(2):139-45.
104. Bielenberg GW, Burkhard M. 5-hydroxytryptamine 1A agonist: a new therapeutic principle for stroke treatment. *Stroke* 1990;21(Suppl 4):161-3.
105. Prehn JH, Welsh M, Backhauss C, Nuglish J, Ausmeier F, Karkoutly C. Effects of serotonergic drugs in experimental brain ischaemia. Evidence for a protective role of serotonin in cerebral ischaemia. *Brain Res* 1993;630:10-20.
106. Wilson MS, Hamm RJ. Effects of fluoxetine on the 5-HT1A receptor and recovery of cognitive function after traumatic brain injury in rats. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81(5):364-72.