

## **PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES**

José Francisco Navarro; Vanessa De Castro; Mercedes Martín-López

Universidad de Málaga

[navahuma@uma.es](mailto:navahuma@uma.es)

Agresión, Glutamato, Modelos animales, Receptores mGlu

### **RESUMEN:**

En este trabajo se presenta una revisión actualizada del papel del glutamato en la regulación de la conducta agresiva en animales de experimentación. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central. Una vez liberado desde las vesículas presinápticas, se une a receptores postsinápticos ionotrópicos (NMDA, AMPA y kainato). Asimismo, activa receptores metabotrópicos (mGluR) que modulan su liberación, la respuesta postsináptica, así como la actividad de otras sinapsis. Tanto los receptores ionotrópicos como los receptores metabotrópicos (mGlu) de glutamato han sido implicados en la modulación de la conducta agresiva en modelos animales. En este sentido, estudios recientes han encontrado una reducción de la agresión en ratones que carecen de la subunidad GluR-A de los receptores AMPA. Asimismo, los receptores mGlu del grupo I (mGlu1 y mGlu5) han sido también claramente involucrados en la regulación de la agresión en roedores, utilizando un modelo animal de agresión inducida por aislamiento. Estos resultados sugieren una marcada implicación del glutamato en el control de la conducta agresiva.

## PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES

El ácido glutámico es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central. Se libera a partir de vesículas presinápticas y activa receptores ionotrópicos postsinápticos (NMDA, AMPA y kainato) regulando la transmisión sináptica rápida. Asimismo, activa receptores metabotrópicos (mGlu), que modulan su liberación, la respuesta postsináptica y la actividad de otras sinapsis.

### **RECEPTORES IONOTRÓPICOS DE GLUTAMATO (iGluR)**

Se conocen tres tipos de receptores ionotrópicos. Fueron caracterizados después de que identificaran los agonistas que los activaban selectivamente. Así, tenemos los receptores NMDA (ácido N-metil D-aspartato), los receptores AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y los receptores kainato (ácido 2-carboxi-3-carboximetil-4-isopropenilpirrolidina). Los receptores iGlu forman un canal catiónico que permite el paso selectivo de iones sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ) o calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), produciendo una despolarización de la neurona. A pesar de las diferencias que existen entre los grupos, como por ejemplo que sólo comparten un 20-30% de idénticas subunidades de aminoácidos, tienen características estructurales comunes. De esta forma, son complejos macromoleculares que constan de un dominio extracelular amino terminal y cuatro dominios membranales (1, 2, 3 y 4) que dan paso a un dominio intracelular carboxilo terminal. Los segmentos 1, 3 y 4 son transmembranales mientras que el 2 no llega a traspasar la membrana sino que forma una especie de horquilla, una reentrada desde y hasta el citoplasma. El sitio de unión del agonista está localizado entre la región extracelular amino terminal y el bucle extracelular que forman los segmentos transmembranales 3 y 4 [1, 2].

Los receptores NMDA están constituidos por siete subunidades: NR1, NR2A-D y NR3A-B. Su funcionalidad parece que depende de la combinación NR1 / NR2 o bien NR1 / NR2 / NR3. De este modo, las subunidades NR3 no tienen ninguna función cuando se expresa sólo con el NR1 o sólo con el NR2. En cambio, cuando se expresa con ambos a la vez, suprimen la conductancia del canal de NMDA y la permeabilidad al  $\text{Ca}^{2+}$ . Puesto que los receptores son exclusivamente canales iónicos controlados por ligando, se necesitan dos co-agonistas en los sitios de unión de la glicina y el glutamato. Estudios electrofisiológicos han evidenciado que la activación del receptor NMDA requiere como mínimo la ocupación de dos sitios de unión independientes de glicina y dos independientes de glutamato, localizados en el NR1 y NR2, respectivamente. En los receptores que contengan las tres subunidades, probablemente el NR3 sustituirá a uno de NR2. Existen numerosos compuestos que pueden inhibir, activar o aumentar la función de este receptor. En cuanto a los agonistas, a modo de ejemplo podemos citar, con respecto a los que ejercen su acción sobre los sitios de unión del glutamato, el NMDA mismo, el L-Aspartato o el quinolinato. Para los sitios de unión de la glicina tenemos la D-Serina; pero cualquier derivado de la glicina sería igualmente válido. Con respecto a los antagonistas, se han sintetizado un gran número de ellos. Los que reconocen el sitio del

## PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES

glutamato constan conformacionalmente de ácidos alfa-amino carboxílicos y un grupo ácido omega-fosfórico como el D-AP5 y el CGS 19755. Para el sitio de reconocimiento de la glicina, la mayoría son derivados del ácido kinurénico (MDL-105) o de la pirrodilona (HA-966) aunque éstos últimos tienen unos niveles mas moderados de selectividad. Finalmente, también existen moduladores alostéricos positivos. Los primeros que se describieron fueron las poliaminas, espermita y espermidina. Parece que actúan a través de dos mecanismos: uno dependiente de glicina, aumentando la afinidad del receptor para la glicina, y otro independiente de glicina que se mantiene en concentraciones saturadas de glicina y solo está presente en los receptores que contienen la subunidades NR2B. El magnesio mimetiza todos los efectos potenciadores de la poliaminas y debe ser un ligando endógeno. Otro potenciador de los receptores NMDA, que actúan a través de diferentes mecanismos, es el neuroesteroide endógeno sulfato de pregnenolona. Por su parte, los receptores AMPA están compuestos por una familia de cuatro subunidades, GluR1-4. Como los receptores NMDA, probablemente tengan una composición heteromérica. La subunidad GluR2 juega un papel importante en la determinación de la permeabilidad al  $Ca^{2+}$ , de modo que los receptores que no contengan esta subunidad son permeables al  $Ca^{2+}$ . La arginina es la responsable de conferir la impermeabilidad al calcio. Además, existen dos diferentes conformaciones espaciales llamadas Flip y Flop, lo que aumenta su complejidad. Y, por último, los receptores Kainato lo componen dos subunidades familiares relacionadas, GluR5-7 y KA1-2. Una vez más, es posible que los receptores nativos sean probablemente combinaciones tetraméricas, posiblemente tanto hetero- como homoméricas. No obstante, los estudios obtenidos a través del uso de agonistas y antagonistas no terminan de aclarar la composición de estos receptores, así como tampoco los estudios con ratones "knockout" han resuelto completamente esta cuestión [1, 2].

Los receptores ionotrópicos son los más abundantes de todo el sistema nervioso central de los mamíferos. En concreto, los receptores NMDA se localizan predominantemente en el prosencéfalo, como la corteza y el hipocampo. Los niveles más altos se aprecian en la región CA1 del hipocampo. También se encuentran en el mesencéfalo, cerebelo y médula espinal. Los receptores AMPA se encuentran principalmente en las células piramidales del hipocampo y giro dentado, corteza cerebral y cerebelo. Finalmente, los receptores Kainato aparecen más intensamente expresados en la región CA3 del hipocampo, estrato granular del cerebelo y en la médula espinal [3].

### **RECEPTORES METABOTROPICOS DE GLUTAMATO (mGLU)**

Hasta la fecha, se han descrito ocho subtipos de receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR1-8), divididos en tres grupos diferenciados en base a su homología en la secuencia de

## PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES

aminoácidos, los mecanismos de transducción de señales, al sistema de segundos mensajeros al que se acoplan y a su farmacología. Así, tenemos los receptores metabotrópicos del grupo I, que incluiría al mGlu1 y mGlu5, acoplándose a proteínas Gq y estimulando la fosfolipasa C, los del grupo II, formado por los receptores mGlu2 y mGlu3 y, por último, los del grupo III, en el que estarían incluidos los receptores mGlu4, 6, 7 y 8. Estos dos últimos grupos se acoplan a proteínas Gi/Go e inhiben la adenilciclase. Los receptores del grupo I se localizan fundamentalmente a nivel postsináptico, y su activación incrementa la excitabilidad, mientras que los receptores de los grupos II/III son generalmente presinápticos, y su activación reduce la liberación de glutamato [1, 4-7].

Numerosos estudios utilizando técnicas histoquímicas de hibridación "in situ", así como técnicas inmunohistoquímicas han evidenciado distintos patrones de distribución del ARN, y de inmunoreactividad para los ocho subtipos de receptores mGlu en el sistema nervioso central de mamíferos, especialmente en ratas y ratones. Cada subtipo de receptor exhibe un patrón de expresión definido en diversas regiones cerebrales. En las neuronas, los receptores mGlu1 y mGlu5 se localizan generalmente en las densidades postsinápticas y modulan la eficacia de la transmisión postsináptica, mientras que los receptores mGlu2/3, mGlu4, mGlu7 y mGlu8 se encuentran principalmente a nivel presináptico, regulando la liberación del neurotransmisor. Asimismo, se han localizado receptores mGlu en células gliales, donde su activación ejerce una variedad de efectos que pueden ser cruciales para la interacción neurona-glia bajo condiciones fisiológicas y patológicas [8]. Por otro lado, datos recientes indican que la función de los receptores mGlu no se circunscribe a la regulación de la transmisión sináptica. De hecho, estos receptores se expresan en una amplia diversidad de células periféricas, incluyendo hepatocitos, células pancreáticas, osteoblastos y células del sistema inmunitario [9].

Estudios utilizando técnicas histoquímicas y de autorradiografía han evidenciado una extensa distribución a lo largo del SNC del ARNm e inmunoreactividad para los receptores mGlu1, mGlu5, mGlu3 y mGlu7, mientras que para los receptores mGlu2, mGlu4 y mGlu8 se encuentra más restringida a regiones cerebrales específicas. En concreto, los receptores mGlu1 se expresan más intensamente en las células de Purkinje de la corteza cerebelosa, bulbo olfativo, células granulares del giro dentado, neuronas piramidales de CA3, neocorteza, así como en neuronas del septum lateral, globus pallidus, núcleo entopeduncular, pálido ventral, núcleo preóptico magnocelular, sustancia negra, núcleo coclear dorsal, sustancia gris periacueductal, amígdala, tálamo y algunos núcleos hipotalámicos (área lateral, supraóptico y paraventricular). Por su parte, los receptores mGlu5 exhiben también una extensa distribución cerebral, con una mayor expresión en regiones telencefálicas, incluyendo la corteza cerebral, hipocampo, subículo, bulbo olfatorio, estriado, accumbens, núcleo septal lateral y amígdala. El ARNm para los receptores mGlu2 se distribuye en regiones más limitadas del SNC, en comparación con el mGlu1, mGlu5 y mGlu3, con una elevada

## PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES

expresión en los cuerpos celulares de la mayoría de las estructuras del sistema límbico del prosencéfalo (incluyendo algunos núcleos talámicos, giro dentado del hipocampo, núcleo mamilar medial y amígdala), así como en la corteza cerebelosa y el bulbo olfatorio. Aunque existe cierto solapamiento, como en el hipocampo y en la amígdala, la expresión del ARNm para los receptores mGlu3 parece estar más dispersa. Por otro lado, la expresión de los receptores mGlu4 es más intensa en corteza cerebelosa, estructuras olfatorias, septum lateral, núcleos talámicos, núcleo mamilar lateral y motoneuronas espinales. El ARNm de los receptores mGlu6 se restringe a la retina, sin aparente expresión en otras regiones cerebrales. Los receptores mGlu7 tienen su expresión más prominente en bulbos olfativos, neocorteza, hipocampo, estriado, accumbens, claustró, amígdala, región preóptica, hipotálamo, corteza cerebelosa, numerosas estructuras de la parte inferior del troncoencéfalo y asta dorsal de la médula espinal. Por último, los receptores mGlu8 se expresan de manera más restringida, en comparación con los mGlu7, especialmente en bulbos olfativos, corteza piriforme, núcleos pontinos y núcleo reticular lateral del bulbo raquídeo [10,11].

La diversidad molecular de receptores mGlu se traduce en una variada implicación funcional. Así, por ejemplo, estudios preclínicos recientes indican que los agonistas de los receptores mGlu2/3 y los antagonistas mGlu5 podrían ser de utilidad para el tratamiento de trastornos de ansiedad y por abuso de drogas, mientras que los agonistas mGlu2/3, además, parecen ser eficaces en modelos de psicosis. Igualmente, es interesante señalar que diversos ligandos de los receptores mGlu5 podrían mejorar la cognición y ser de utilidad en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia, mientras que los antagonistas de los receptores mGlu2/3 parecen tener actividad en modelos animales de depresión. En contraste, es mucho menos conocido el posible papel de otros receptores mGlu (mGlu1, 4, 7, y 8) en los trastornos psiquiátricos [12-18].

### **GLUTAMATO Y CONDUCTA AGRESIVA**

Diversos estudios realizados con modelos animales han involucrado al neurotransmisor glutamato en la regulación de la conducta agresiva, especialmente a través de su interacción con receptores ionotrópicos NMDA y AMPA. Así, en los primeros trabajos en los que se examinó la administración de antagonistas del receptor NMDA del glutamato, como la fenciclidina (PCP) o la dizocilpina (MK-801), se evidenciaron cambios en la conducta agresiva de los animales, aunque con resultados contradictorios, observando un efecto tanto proagresivo como antiagresivo, dependiendo de los agentes farmacológicos utilizados, las dosis administradas y la especie animal elegida como sujetos experimentales [19,20]. En un estudio reciente, además, se ha constatado un aumento de la agresión en ratas subcrónicamente tratadas con PCP (10 mg/kg) [21].

Por otro lado, Belozertseva & Beshpalov [22], utilizando un modelo de agresión inducida por

## PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES

aislamiento, analizaron el efecto de agentes que actuaban sobre el receptor NMDA con características farmacodinámicas distintas: antagonistas no competitivos (PCP, MK-801), antagonistas con poca afinidad por el receptor NMDA (memantina y MRZ 2/579) y antagonistas competitivos (D-CPPene). Los resultados mostraron que, a dosis bajas, aunque sin diferencias significativas, se apreciaba una tendencia proagresiva tras la administración de antagonistas no competitivos del receptor NMDA. Todos los agentes que demostraron un efecto antiagresivo lo hacían a dosis a las que también producían déficits en la actividad motora, y la mayoría de ellos no aumentaba las conductas sociales no agresivas, a excepción del D-CPPene, único antagonista competitivo evaluado.

Una reciente línea de investigación está centrando en la manipulación de la enzima dipeptidasa ácida (NAALADasa), que interviene en la formación de glutamato en el SNC. Esta enzima se caracteriza por hidrolizar al neuromodulador N-acetil-aspartilglutamato (NAAG) y convertirlo en glutamato y N-acetilaspártato, con lo que su inhibición impide la transformación de NAAG en glutamato, disminuyendo de este modo la cantidad de glutamato cerebral. Así, Lumley et al. [23] observaron que tras la administración de GPI-2232, agente farmacológico que actúa inhibiendo la enzima NAALADasa, se producía un efecto antiagresivo, utilizando un modelo de agresión inducida por aislamiento. La inhibición de esta enzima provoca una disminución del glutamato cerebral por distintas vías. Por un lado, la no transformación de NAAG en glutamato, hace que decaiga el nivel de glutamato en el SNC y, por otra parte, esta inhibición origina una acumulación de NAAG en el cerebro, y esta sustancia podría actuar como agonista total para los receptores presinápticos mGlu3 del glutamato, siendo además un agonista parcial de los receptores NMDA.

El receptor AMPA ha sido también implicado en la regulación de la conducta agresiva. En concreto, en un primer estudio, Vekovischeva et al. [24] encontraron una reducción de la conducta agonística en ratones machos que carecían de la subunidad GluR1 de este receptor. En un trabajo posterior, se comparó el efecto de distintos antagonistas del receptor AMPA, dos de ellos competitivos y poco selectivos (CNQX y NBQX) y uno no competitivo y muy selectivo (GYKI 52466), sobre la conducta agresiva de dos grupos de ratones que diferían en sus niveles de agresión innata. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que la administración de antagonistas competitivos disminuía el componente "morder" de la conducta de ataque en los dos grupos de ratones, mientras que la administración del antagonista no competitivo producía una disminución de todos los componentes de la conducta de ataque en ambos grupos. Aunque todos ellos ocasionaron una disminución de alguna categoría de la conducta agresiva, también incrementaron los niveles de ansiedad durante el encuentro agonístico [25]. Asimismo, otros fármacos que actúan (al menos parcialmente) modulando la actividad de los receptores AMPA, como el topiramato, han demostrado

## PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES

también efectos antiagresivos en modelos animales [26].

En roedores, se ha localizado actividad glutamatérgica en diversas regiones cerebrales implicadas en la conducta agresiva, incluyendo el hipotálamo o la amígdala medial [27]. Por ejemplo, en ratas, la denominada "área de ataque hipotalámica" (ATH) posee una densa actividad glutamatérgica [28], y la infusión de l-glutamato en una región homóloga hipotalámica en el gato activa una respuesta agresiva [29]. La naturaleza excitatoria del sistema glutamatérgico sobre la agresión ha sido ligada a la acción del glutamato en receptores ionotrópicos NMDA, AMPA y kainato. En este sentido, en ratas, la coinfusión de un agonista del kainato y un antagonista GABA-A en el ATH parece elicitar conductas de ataque, mientras que la administración periférica de antagonistas NMDA bloquea la agresión inducida por la retirada de morfina en ratones [30]. Respecto a la familia de receptores AMPA, como señalamos con anterioridad, la subunidad GluR1 parece jugar un destacado papel en la facilitación de la agresión, habiéndose descrito expresión ARNm para dicha proteína en regiones hipotalámicas y límbicas, incluyendo los núcleos hipotalámicos anterior, medial y ventrolateral, septum lateral, y núcleos amigdaloides. Asimismo, los receptores que contienen la subunidad GluR1 co-localizan dentro de neuronas que expresan el receptor androgénico en el hipotálamo y estructuras límbicas [31].

En contraste con los receptores ionotrópicos, el posible papel de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu) en la modulación de la agresión no es conocido. Recientemente, hemos comprobado en nuestro laboratorio que la administración aguda de antagonistas selectivos de los receptores mGlu5 (MPEP; 5-25 mg/kg, ip) y mGlu1 (JNJ16259685; 0.125-8 mg/kg) produce una potente reducción de las conductas ofensivas (amenaza y ataque), sin afectar a la motilidad, en un modelo animal de agresión inducida por aislamiento, indicando un papel de dichos receptores en la regulación de la agresión [32,33]. Asimismo, los resultados obtenidos en dos experimentos preliminares con ligandos selectivos de los receptores mGlu2/3 (LY379268) y mGlu7 (AMN082) sugieren que estos receptores podrían estar también implicados en la agresión [34, 35]. En la Tabla 1 se presenta un cuadro-resumen con los experimentos que han examinado el papel de los receptores mGlu en la conducta agresiva en modelos animales.

PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES

TABLA 1. Receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu) y conducta agresiva

GRUPO	SUBTIPO	LIGANDO	DOSIS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES	AUTORES
<b>GRUPO I</b>	mGlu1	JNJ16259685 (antagonista)	0.125 - 8 mg/kg	1- Disminución conductas ofensivas (amenaza y ataque) y escarbar. 2- Aumento exploración no social. 3- Sin inmovilidad.	Potente efecto antiagresivo con todas las dosis	Navarro et al., 2008 [33]
	mGlu5	MPEP (antagonista)	5 - 25 mg/kg	1- Disminución conductas ofensivas (amenaza y ataque). 2- Aumento conductas exploratorias (exploración no social e investigación social). 3- Sin inmovilidad.	1- Potente efecto antiagresivo con todas las dosis. 2- Efecto ansiolítico.	Navarro et al., 2006 [32]
<b>GRUPO II</b>	mGlu2/3	LY379268 (agonista)	0.25 - 4 mg/kg	1- Disminución conductas ofensivas y escarbar (2 y 4 mg/kg). 2- Inmovilidad (4 mg/kg)	1- Acción antiagresiva (2 y 4 mg/kg). 2- Efecto inespecífico (4 mg/kg)	Navarro et al., 2009 [34]
<b>GRUPO III</b>	mGlu7	AMN082 (agonista)	0.5 - 4 mg/kg	1- Disminución conductas ofensivas y escarbar (4 mg/kg). 2- Aumento conductas exploratorias (expl. a distancia y expl. no social)(4 mg/kg) 3- Sin inmovilidad	1- Acción antiagresiva (4 mg/kg). 2- Posible efecto ansiolítico (4 mg/kg)	Navarro et al., 2009 [35]
	mGlu8	(S)-3,4-DCPG (agonista)	2.5 - 10 mg/kg	Sin significaciones estadísticas en ninguna categoría conductual	No está implicado en la modulación de la agresión	Navarro et al., 2009 [35]
		(RS)-3,4-DCPG (antagonista mixto AMPA y agonista mGlu8)	5 - 20 mg/kg	Sin significaciones estadísticas en ninguna categoría conductual	No está implicado en la modulación de la agresión	Navarro et al., 2009 [36]

# PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES

## REFERENCIAS

1. Kew NC, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor: structure and pharmacology. *Psychopharmacology* 2005; 179: 4-29.
2. Oswald RE, Ahmed A, Fenwick MK, Loh AP. Structure of glutamate receptors. *Curr Drugs Targets* 2007; 8: 573-582.
3. Ozawa S, Kayima H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian Central Nervous System. *Prog Neurobiol* 1998; 54: 581-618.
4. Luján-Miras R. Receptores metabotrópicos de glutamato: nuevas dianas moleculares en la terapia de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. *Rev Neurol* 2005; 40: 43-53.
5. Ferraguti F, Shigemoto R. Metabotropic glutamate receptors. *Cell Tissue Res* 2006; 26: 483-304.
6. Ferraguti F, Crepaldi, L, Nicoletti F. Metabotropic glutamate 1 receptor: current concepts and perspective. *Pharmacol Rev* 2008; 60: 436-481.
7. Byrnes KR, Loeane DJ, Faden, AI. Metabotropic glutamate receptors as targets for multipotential treatment of neurological disorders. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 94-107.
8. D'Antoni S, Berretta A, Bonaccorso CM, Bruno V, Aronica E, Nicoletti F et al. Metabotropic glutamate receptors in glial cells. *Neurochem Res* 2008; 33: 2436-2443.
9. Nicoletti F, Battaglia G, Storto M, Ngomba RT, Iacovelli L, Arcella A. et al. Metabotropic glutamate receptors: beyond the regulation of synaptic transmission. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32 (supl. 1): S40-45.
10. Gu G, Lorrain DS, Wei H, Cole RL, Zhang X, Daggett LP. et al. Distribution of metabotropic glutamate 2 and 3 receptors in the rat forebrain: Implication in emotional responses and central disinhibition. *Brain Res* 2008; 1197: 47-62.
11. Shigemoto R, Mizuno N. Metabotropic glutamate receptors—immunocytochemical and in situ hybridization analyses. En: *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol 18, Glutamate* (Ottersen OP, Storm-Mathisen J, eds), 2000, pp 63–98, Elsevier Science, New York.
12. Spooren W, Gasparini F. mGlu5 receptor antagonists: a novel class of anxiolytics?. *Drug News*

## PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES

Persp 2004; 17: 251-257.

13. Steckler T, Lavreysen H, Oliveira AM., Aerts N, van Craenendonck H, Prickaerts J. et al. Effects of mGlu1 receptor blockade on anxiety-related behaviour in the rat lick suppression test. *Psychopharmacology* 2005; 179: 198-206.

14. Imre G. The preclinical properties of a novel group II metabotropic glutamate receptor agonist LY379268. *CNS Drug Rev* 2006; 13: 1-21.

15. Dravolina OA, Zakharova ES, Shekunova EV, Zvartau EE, Danysz, W, Bernalov AY. mGlu<sub>1</sub> receptor blockade attenuate cue/and nicotine/induced reinstatement of extinguished nicotine self/administration behavior in rats. *Neuropharmacology* 2007; 52: 263-269.

16. Palucha A, Pilc A. Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs. *Pharmacol Ther*, 2007; 115: 116-147.

17. Woolley ML, Pemberton DJ, Bates S, Corti C, Jones DN. The mGlu2 but not the mGlu3 receptor mediates the actions of the mGluR2/3 agonist, LY379268, in mouse models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology* 2008; 196: 431-440.

18. Conn PJ, Lindsley CW, Jones, CK. Activation of metabotropic glutamate receptors as a novel approach for the treatment of schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 25-31.

19. Mustly RE, Consroe PF. Phencyclidine produces aggressive behaviour in rapid eye movement sleep-deprived rats. *Life Sci* 1982; 30: 1733-1738.

20. Miczek KA, Hanney M. Psychomotor stimulant effects of D-amphetamine, MDMA and PCP-aggressive and schedule-controlled behaviour in mice. *Psychopharmacology* 1994; 115: 358-365.

21. Audet MC, Goulet S, Doré FY. Impaired social motivation and increased aggression in rats subchronically exposed to phencyclidine. *Physiol Behav* 2009; 96: 394-398.

22. Belozertseva IV, Bernalov AY. Effects of NMDA receptor channel blockade on aggression in isolated male mice. *Aggressive Behav* 1999; 25: 381-396.

23. Lumley LA, Robison LC, Slusher BS, Wozniak K, Dawood M, Meyerhoff JL. Reduced isolation-induced aggressiveness in mice following NAALADase inhibition. *Psychopharmacology* 2004; 171:

## PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES

375-381.

24. Vekovischeva, OY, Aitta-aho T, Echenko O, Kankaanpaa A, Seppala T, Honkanen A, et al. Reduced aggression in AMPA-type glutamate receptor GluR-A subunit-deficient mice. *Genes Brain Behav* 2004; 3: 253-265.

25. Vekovischeva OY, Aitta-aho T, Verbitskaya E, Sandnabba K, Korpi ER. Acute effects of AMPA-type glutamate receptor antagonists on intermale social behavior in two mouse lines bidirectionally selected for offensive aggression. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 87: 241-249.

26. Navarro JF, Burón E, Martín-López M. Antiaggressive effects of topiramate in agonistic encounters between male mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007; 29: 195-198.

27. Fisher SG, Ricci LA, Melloni, RH. Repeated anabolic/androgenic steroid exposure during adolescence alters phosphate-activated glutaminase and glutamate receptor 1 (GluR1) subunit immunoreactivity in Hamster brain: correlation with offensive aggression. *Behav Brain Res* 2007; 180: 77-85.

28. Hrabovszky E, Halasz J, Meelis W, Kruk MR, Liposits Z, Haller J. Neurochemical characterization of hypothalamic neurons involved in attack behavior: glutamatergic dominance and co-expression of thyrotropin releasing hormone in a subset of glutamatergic neurons. *Neuroscience* 2005; 133: 657-66.

29. Brody JF, DeFeudis PA, DeFeudis FV. Effects of micro-injections of glutamate into the hypothalamus on attack and flight behaviour in cats. *Nature* 1969; 224: 1330.

30. Sukhotina IA, Beshpalov AY. Effects of the NMDA receptor channel blockers memantine and MRZ 2/579 on morphine withdrawal-facilitated aggression in mice. *Psychopharmacology* 2000; 149: 345-350.

31. Diano S, Naftolin F, Horvath TL. Gonadal steroids target AMPA glutamate receptor-containing neurons in the rat hypothalamus, septum and amygdala: a morphological and biochemical study. *Endocrinology* 1997; 138: 778-789,

32. Navarro JF, Postigo D, Martín M, Burón, E. Antiaggressive effects of MPEP, a selective antagonist of mGlu5 receptors, in agonistic interactions between mice. *Eur J Pharmacol* 2006; 551: 67-70.

## PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA REGULACIÓN DE LA CONDUCTA AGRESIVA EN MODELOS ANIMALES

33. Navarro JF, De Castro V, Martín-López M. JNJ16259685, a selective mGlu1 antagonist, suppresses isolation-induced aggression in male mice. *Eur J Pharmacol* 2008; 586: 217-220.
34. Navarro JF, Luque, MJ, Martín-López M. Effects of LY379268, a selective agonist of mGlu2/3 receptors, on isolation-induced aggression in male mice. *The Open Pharmacol J* 2009; 3: 17-20.
35. Navarro JF, De Castro V, Martín-López M. Behavioural profile of selective ligands for mGlu7 and mGlu8 glutamate receptors in agonistic encounters between male mice. *Psicothema* 2009; 21: 475-479.
36. Navarro JF, De Castro V, Martín-López M. Efectos de la administración de (RS)-3,4-DCPG, un antagonista mixto de los receptores AMPA y agonista de los receptores mGlu8, sobre la conducta agresiva en ratones. *Rev Psiquiatría Salud Ment* 2009; 2: 133-137.