



**Universidad Autónoma de Tlaxcala**

---

**Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta  
Posgrado en Ciencias Biológicas**

Participación del sistema serotoninérgico en la  
modulación de la agresión promovida por la  
progesterona en la coneja

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
**MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

P r e s e n t a

Elia Martínez Álvarez

Director  
Dr. Kurt Leroy Hoffman

Tlaxcala, Tlax.

Marzo, 2013.



# Universidad Autónoma de Tlaxcala

Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta  
Posgrado en Ciencias Biológicas

Participación del sistema serotoninérgico en la  
modulación de la agresión promovida por la  
progesterona en la coneja

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P r e s e n t a

Elia Martínez Álvarez

### Comité Tutorial

Dr. Kurt Leroy Hoffman  
Dra. Ma. de los Ángeles Jiménez Estrada  
Dr. Francisco Castelán

Tlaxcala, Tlax.

Marzo, 2013.

## **AGRADECIMIENTOS.**

En primer lugar agradezco a la coordinación del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta (CTBC) de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, especialmente a la Maestría en Ciencias Biológicas. Agradezco también el financiamiento otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) mediante la beca 370967 durante el periodo Marzo 2011-Septiembre 2012.

Esta tesis fue realizada bajo la dirección del Dr. Kurt Leroy Hoffman; la tutoría de la Dra. María de los Ángeles Jiménez Estrada y el Dr. Francisco Castelán. La fase experimental fue realizada en el Centro de Investigación en Reproducción Animal (CIRA) plantel San Juan Totolac, Tlaxcala.

Agradezco también a mis revisores y miembros del jurado Dr. Angel Ismael Melo Salazar y Dr. Amando Bautista Ortega por sus sugerencias y apoyo.

Finalmente un agradecimiento especial a Rafael I. Rueda Morales por los consejos, el apoyo y el ánimo que siempre me brinda.

**DEDICATORIA.**

*A Dios, por todas las bendiciones que ha derramado sobre mí, por permitirme realizar mis sueños...*

*A mi familia, a mis amigos... a todos aquellos que han estado conmigo y han dedicado algo de su tiempo a llenar mi vida con alegrías ayudándome a llevar la pesada carga de los días difíciles:  
A todos ustedes ¡GRACIAS!*

*Si nuestra mente se ve dominada por el  
enojo, desperdiciaremos la mejor  
parte del cerebro humano: la  
sabiduría y la capacidad de discernir y  
decidir entre lo que está bien o lo que  
está mal...*

# INDICE

	Página
<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
1.1 Agresión: definición y clasificación	2
1.1.1 Agresión afectiva-ofensiva: descripción y prueba conductual para evaluarla	3
1.1.2 Agresión afectiva-ofensiva en el conejo silvestre	3
1.1.3 Agresión afectiva-defensiva: descripción y prueba conductual para evaluarla	4
1.2 Modulación de la agresión afectiva	5
1.3 El sistema serotoninérgico: anatomía y participación en la modulación de la agresión	6
1.3.1 Mecanismos de acción y descripción de los receptores a serotonina (5HT <sub>1A</sub> y 5HT <sub>2A/2C</sub> )	8
1.3.2 Receptores 5H <sub>1A</sub>	9
1.3.2.1 Agonistas y antagonistas de los receptores 5HT <sub>1A</sub>	9
1.3.2.2 Efecto de los antidepresivos sobre los receptores 5HT <sub>1</sub>	10
1.3.3 Receptores 5HT <sub>2A/2C</sub>	11
1.4 Áreas cerebrales moduladoras de la conducta agresiva	13
1.4.1 Área gris periacueductal (AGP)	14
1.4.2 Hipotálamo medio-dorsal	15
1.4.3 Amígdala	15
1.4.4 Corteza prefrontal	16
1.5 Áreas cerebrales involucradas en la modulación de la agresión defensiva en conejos	18
1.6 Agresión asociada con el ciclo reproductivo femenino	18

1.7 Agresión en la coneja	18
1.8 Posibles mecanismos de modulación de los cambios de estado de ánimo y/o agresión durante el ciclo reproductivo	20
1.8.1 Progesterona, metabolitos de progesterona y GABA	21
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>23</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>24</b>
<b>4. HIPÓTESIS</b>	<b>25</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
<b>6. METODOLOGÍA</b>	<b>26</b>
6.1 Animales	26
6.2 Cirugía	26
6.3 Prueba de agresión	26
6.4 Diseño experimental	27
6.5 Tratamientos experimentales	28
6.6 Experimentos	29
6.7 Análisis estadísticos	29
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>30</b>
7.1 Descripción y de conductas agresivas	30
7.2 Efecto de progesterona sobre conductas agresivas específicas	32
7.3 Efecto de la administración de un tratamiento con BE+P sobre la agresión selectiva	33
7.4 Experimento I: Efecto de la administración de un agonista del receptor 5HT <sub>1A</sub>	35

7.4.1 Efecto de la administración de 8-OH-DPAT sobre la agresión promovida por progesterona	35
7.4.2 Efecto de la administración de 8-OH-DPAT sobre la conducta sexual	39
7.5 Experimento II: Efecto de la administración de un agonista de los receptores 5HT2	39
7.5.1 Efecto de la administración de DOI sobre la agresión promovida por progesterona	39
7.5.2 Efecto de la administración de DOI sobre la conducta sexual	43
7.6 Experimento III: Efecto de la administración de un inhibidor de la recaptura de serotonina	43
7.6.1 Efecto de la administración de clomipramina sobre la agresión promovida por progesterona	43
7.6.2 Efecto de la administración de clomipramina sobre la conducta sexual	48
<b>8. DISCUSIÓN</b>	<b>49</b>
8.1 Efecto de la administración de progesterona y descripción de conductas agresivas	49
8.2 Experimento I: Efecto de la administración de un agonista del receptor 5HT1A (8-OH-DPAT) sobre la agresión promovida por progesterona	51
8.3 Experimento II: Efecto de la administración de un agonista del receptor 5HT2 (DOI) sobre la agresión promovida por progesterona	53
8.4 Experimento III: Efecto de la administración de un IRS (clomipramina) sobre la agresión promovida por progesterona	54
<b>9. CONCLUSIONES</b>	<b>55</b>
<b>10. LITERATURA CITADA</b>	<b>57</b>



## RESUMEN

La agresión es considerada como un fenómeno adaptativo y normal debido a que es una conducta empleada para promover la supervivencia de un individuo, grupo o especie. Sin embargo, a pesar de ser una conducta natural, la agresión también representa en nuestros días un problema social grave, al tornarse en una patología humana. Varios investigadores han sugerido que la agresión es modulada a través de diversos mecanismos, entre los que encontramos a la interacción entre el sistema serotoninérgico y las hormonas ováricas como la progesterona. La coneja es un modelo útil para estudiar conductas moduladas por la progesterona ya que en esta especie, el estradiol, derivado de los folículos ováricos, estimula el estro mientras que la progesterona inhibe la receptividad e incrementa la agresión. En nuestra investigación, formulamos tres objetivos relacionados con la pregunta general de ¿cuáles son los efectos de la modulación del sistema serotoninérgico sobre la agresión promovida por progesterona?: (1) determinar el efecto de la administración sistémica de un agonista del receptor  $5HT_{1A}$  (8-OH-DPAT) sobre la agresión promovida por la progesterona, (2) determinar el efecto de la administración sistémica de un agonista del receptor  $5HT_{2A/2C}$  (DOI) sobre la agresión promovida por la progesterona y (3) determinar el efecto de la administración subcrónica de un inhibidor de la recaptura de serotonina (clomipramina) sobre la agresión promovida por la progesterona. A partir de estos objetivos en la primera parte de nuestra investigación señalamos las conductas agresivas desplegadas por la coneja durante una prueba de agresión. Los resultados obtenidos de la segunda parte experimental revelaron que la conducta agresiva aumenta después de la administración de benzoato de estradiol más progesterona y que la aplicación de 8-OH-DPAT produce un efecto similar al de progesterona sobre la agresión. Por otro lado, encontramos que la administración de DOI disminuyó la latencia para desplegar agresión, mientras que la administración de clomipramina incrementó la agresión promovida por la progesterona. Estos resultados sugieren que la progesterona modula negativamente la agresión a través de una interacción con el sistema serotoninérgico, posiblemente mediante la inhibición de la liberación de serotonina.

## **1. INTRODUCCIÓN**

La agresión es una conducta básica que implica un alto costo y que está presente en toda clase de animales sin importar el tamaño ni el nivel de desarrollo cerebral (Moyer, 1968). Este tipo de conductas abarcan toda la escala evolutiva, pues va desde las anémonas hasta los humanos. Sin embargo, el hecho de que la agresión sea una conducta básica no la exenta de involucrar procesos de comunicación mediante señales que la estimulan (amenaza-ataque) así como una serie de mecanismos destinados a inhibirla. Debido a que es una conducta empleada para garantizar la supervivencia del individuo, del grupo y de la especie, la agresión es considerada un fenómeno adaptativo y por lo tanto normal (Moyer, 1976). A pesar de ser un proceso conductual natural, la agresión también representa en nuestros días una complicación grave al tornarse en un problema social. Por lo tanto, permite pensar en el desarrollo de estudios a base de modelos animales para obtener un mejor entendimiento de cómo es regulado el despliegue y desarrollo de las conductas agresivas. A partir de todos estos modelos, se han ido identificando los mecanismos y estructuras cerebrales involucradas en el despliegue de la conducta agresiva.

### **1.1 Agresión: definición y clasificación**

Según Moyer (1976), la agresión es un tipo de conducta amenazadora o dañina que puede perjudicar o destruir a otro organismo. Una definición semejante sugiere que la agresión es un fenómeno que incluye una variedad de procesos conductuales y que algunas formas de agresión pueden surgir por competencia entre organismos de la misma o de diferente especie ya sea por apareamiento, alimento o territorio. En diferentes investigaciones, han sido utilizados distintos modelos para estudiar la agresión animal. Estos estudios incluyen pruebas para observar el despliegue de agresión por inducción de miedo, agresión maternal, agresión entre machos asociada a la competencia por apareamiento, agresión por territorialidad entre residente e intruso y agresión predatoria. En estos modelos los individuos involucrados perciben un estímulo que provoca el despliegue de conductas agresivas. (Moyer, 1976; Siegel, 2005).

Datos empíricos, experimentales y etológicos indican que la conducta agresiva puede clasificarse en agresión afectiva y agresión predatoria. Dentro de la clasificación de agresión afectiva se han propuesto dos subclasificaciones: agresión afectiva-ofensiva (competitiva, territorial, instrumental, relacionada con el sexo) y afectiva-defensiva (irritativa y maternal) (Moyer, 1968; Valzelli, 1978, 1981; Sandler, 1979). La agresión predatoria es motivada principalmente por el hambre y la presencia de una presa como estímulo ambiental específico, ya que aparentemente las condiciones del entorno parecen no influir para promover este comportamiento agresivo (Moyer, 1968).

### **1.1.1 Agresión afectiva-ofensiva: descripción y prueba conductual para evaluarla**

La agresión afectiva-ofensiva es promovida por estados motivacionales como el hambre, competencia por apareamiento o defensa del territorio, entre otros. (Moyer, 1968). Este tipo de agresión aparece en ausencia de provocación aparente, es suscitada por la presencia de congéneres de la misma especie y es un tipo de agresión que se hace presente generalmente entre machos (Valzelli et al, 1981).

En estudios en roedores (principalmente la rata), un diseño experimental típico es el paradigma de residente-intruso. Al inicio de la prueba un individuo es habituado dentro de una jaula experimental. Transcurridos 15 minutos, se coloca al “intruso” dentro de la misma jaula durante un periodo de 10 minutos. Se realizan observaciones de aspectos relacionados con conducta agresivas como la latencia para desplegar agresión, mordidas, levantamientos y pilo erección (Ho et al, 2001). En roedores de laboratorio, este tipo de agresión involucra principalmente mordidas en el área del cuello y espalda, es decir, heridas que no resultarían letales (Blanchard, 1997).

### **1.1.2 Agresión afectiva-ofensiva en el conejo silvestre**

En la naturaleza, el conejo Europeo (*Oryctolagus cuniculus*) es una especie altamente territorial formando grupos mixtos de entre 5 a 8 individuos. Los grupos cuentan con un mayor número de hembras que de machos (Myers y Poole, 1961) y se organizan en dos

jerarquías dominantes, una de hembras y otra de machos (Mykytowycz, 1958; Myers y Poole, 1961). En el grupo existe una pareja dominante, la cual toma y ocupa los recursos más ventajosos, incluyendo los lugares más adecuados para pastar y las madrigueras menos propensas a sufrir inundaciones o ataques por parte de depredadores naturales como zorros, gatos, perros o águilas (Mykytowycz 1958 a, b). La pareja dominante defiende estos recursos mediante la expresión de conductas agresivas como corretearlos hasta sacarlos de su área (resumido en Hernandez-Decasa, 2011).

### **1.1.3 Agresión afectiva-defensiva: descripción y prueba conductual para evaluarla**

La respuesta de un animal ante estímulos amenazantes o estresantes, refiere como una reacción de defensa (Abrahams et al, 1960; 1964). Este tipo de agresión surge como resultado de un estado motivacional de miedo y es identificado por la percepción de peligro, el intento de huida o por consiguiente un ataque congruente a la situación (Moyer, 1976; Belestin y Samardzic, 1977; Valzelli, 1981).

Un ejemplo claro de la agresión afectiva-defensiva es la agresión maternal que presenta una rata madre en respuesta a un estímulo que represente amenaza para sus críos y/o el sitio del nido (por ejemplo, un depredador o un conoespecífico). Al igual que en otras especies de mamíferos, la rata, pelearía contra el intruso para mantener a salvo su sitio de anidación (Hurst, 1987). En las hembras roedores (agresión maternal) el repertorio de conductas defensivas incluye predominantemente mordidas directamente en el hocico y la cabeza del oponente, además de las típicas persecuciones y amenazas laterales (Svare, 1983).

El despliegue de esta forma de conducta agresiva puede provocarse mediante la estimulación eléctrica o química del área gris periacueductal (AGP) y el hipotálamo medio (Siegel, 2005). Uno de los paradigmas utilizados para el estudio de este tipo de conducta agresiva es una modificación de la prueba de residente intruso, en la que una rata hembra “intruso” es introducida en la jaula de una hembra gestante o lactante que contiene críos. Durante esta prueba, se mide el despliegue de conductas agresivas por parte de la hembra residente (Melo, 2009). La conducta propia de las madres que contrasta con el

comportamiento no agresivo de las hembras en otras fases del ciclo reproductivo, fue denominada por Moyer en 1976 como agresión maternal. Dicha conducta incluye en una serie de patrones de pelea por parte de las hembras, provocando en el intruso respuestas de sumisión o de escape ante el despliegue de conductas agresivas por parte de la hembra residente (Svare, 1981; Ostermeyer, 1983; Olivier y Mos, 1986).

En condiciones naturales la circunstancia más frecuente que evocaría una respuesta de agresión defensiva en especies como el conejo, sería una hembra gestante / lactante defendiendo su madriguera ante la amenaza de otras hembras de la colonia (revisado por Hernández-Decasa, 2011). Esta conducta fue descrita en un estudio realizado por Myers y Poole (1961), en el cual, de acuerdo a las observaciones realizadas por estos investigadores sugirieron que la coneja desplegó conducta agresiva hacia otras hembras, con los siguientes objetivos: 1) proteger las madrigueras, 2) por intolerancia hacia hembras que no pertenecen a su grupo, y 3) por una “irritabilidad” asociada con los periodos de estro y parto. Algunas veces, la hembra dominante mató a otras hembras durante peleas por la posesión de madrigueras mediante el desgarre del abdomen de su oponente con sus patas traseras ya sea durante un salto en el aire o mientras los dos se colocaban de costado en el suelo; también la hembra dominante propició mordidas justo arriba de la cola.

## **1.2 Modulación de la agresión afectiva**

En diferentes estudios se ha encontrado que en el equilibrio entre activación e inhibición de la agresión intervienen distintas sustancias químicas, tales como los neurotransmisores y las hormonas, por ejemplo, la serotonina y la progesterona (Siegel, 2005; Hoffman et al, 2009). La serotonina (5-hidroxitriptamina: 5HT) es uno de los neurotransmisores relacionados con el control de las emociones y es el más frecuentemente investigado por sus efectos sobre la agresión (Randall et al, 1989; Mendoza et al, 1990; Onyenkwere et al, 1993 a; b). La progesterona ejerce efectos importantes sobre ciertos aspectos de la conducta reproductiva de las hembras de mamíferos. Estos efectos se concentran en la estimulación e inhibición de la conducta sexual durante el estro y la

gestación, respectivamente. En algunas especies, por ejemplo, roedores (Albert et al., 1991) y la perra (Beach et al., 1982) la progesterona incrementa la conducta sexual, mientras que en otras, como en el caso de la coneja (Hudson et al, 1990), esta hormona tiene una función inhibitoria de la misma. La progesterona también puede estimular conductas maternas y en algunos casos promover el despliegue de conductas agresivas (González-Flores & Hoffman, 2009).

### **1.3 El sistema serotoninérgico: anatomía y participación en la modulación de la agresión**

El sistema serotoninérgico está conformado por neuronas serotoninérgicas, es decir, que sintetizan serotonina. Estas neuronas están presentes en la línea media del mesencéfalo, concentradas en varios grupos designados “B1”–“B9” conocidos como núcleos de rafe. En el mesencéfalo caudal, se encuentran los grupos B1- B4 mientras que los B5 - B9 se encuentran en el mesencéfalo rostral. Los núcleos B7 (núcleo dorsal de rafe, NDR) y B8 (núcleo medio de rafe, NMR) dan salida a múltiples grupos distintos de axones que forman caminos o vías separadas y dirigidas a diferentes regiones cerebrales, por ejemplo, el hipotálamo, el hipocampo y el séptum (estructuras límbicas, involucradas en la modulación de la emoción y en procesos de memoria) que parecen estar inervadas predominantemente por neuronas provenientes del NMR, mientras el estriado y la sustancia nigra (sistema de los ganglios basales que median la actividad motora) son inervados por el NDR. Los otros núcleos (B1 – B6) se proyectan hacia el cerebelo y la medula espinal (Törk, 1990).

El sistema serotoninérgico cerebral juega un papel muy importante en el control de diversas funciones fisiológicas, así como en el control de procesos cognitivos, estados de ánimo y conducta emocional. Numerosos estudios realizados en varias especies que van desde los crustáceos hasta el humano, han confirmado que existe una correlación entre la alteración del funcionamiento del sistema serotoninérgico y varias formas de agresividad (Ammar y Jouvent, 1995). Por ejemplo, la agresión maternal en la hembra cangrejo de río (*Cambarellus shufeldtii*), así como en otras especies de crustáceos, es modulada por la serotonina (Livingstone et al, 1980; Kravitz, 1988, 2000; Panksepp et al, 2003). Un estudio realizado por Lowe en 1956 describió el despliegue de conducta agresiva durante la maternidad y ciclo de

acarreamiento de huevos en el cangrejo de río. Las hembras de esta especie despliegan conductas agresivas, no solamente por competencia con sus conspecíficos por recursos, sino también contra mamíferos y aves que representan una amenaza para ellos. La expresión de la conducta agresiva en esta especie está modulada por la serotonina (Donald y Herberholz, 2006).

También se han realizado estudios en ratas en los que se han observado que el comportamiento agresivo mostrado por ratas hembras Wistar en el paradigma de residente-intruso fue mayor en fases no receptivas (metaestro, diestro) que en fases receptivas (proestro, estro) del ciclo estral. En este estudio, la evidencia de que la agresión es modulada por los cambios en los niveles de serotonina se obtuvo a partir de que la administración sub-crónica de un inhibidor de la recaptura de serotonina (fluoxetina) redujo el comportamiento agresivo durante el diestro (Ho et al, 2001).

En otros estudios realizados en humanos, se ha observado que la serotonina influye sobre la modulación de los cambios en el estado de ánimo, irritabilidad y agresión. Young y Leyton (2002) analizaron los efectos de la restricción aguda de triptófano (un precursor necesario de la serotonina) sobre el estado de ánimo, irritabilidad o conducta agresiva. Encontraron que la depleción aguda de triptófano mediante la ingestión de una mezcla de aminoácidos carente de triptófano resulta en una disminución transitoria de serotonina en el cerebro, lo que provoca un incremento de la irritabilidad o la respuesta agresiva.

Por otro lado, el triptófano como suplemento alimenticio es un efectivo tratamiento para la depresión leve a moderada y algunos datos sugieren que también puede disminuir la agresión (Bell et al, 2001). En general, el resultado de este estudio apoya la idea de que una disminución en la concentración de serotonina puede predisponer a los sujetos con trastornos del estado de ánimo a cambios negativos en estados agresivos, mientras que los niveles más altos de serotonina pueden ayudar a disminuir la agresión.

Todos los efectos de la serotonina son ejercidos mediante su interacción con sus diferentes tipos de receptores localizados en áreas pre y/o post-sinápticas. Hasta el momento se han identificado siete miembros dentro de la familia de receptores a serotonina y diversos subtipos incluidos en algunos de estos miembros de receptores ( $5HT_{1A}$ ,  $5HT_{1B}$ ,  $5HT_{1D}$ ,  $5HT_{2A}$ ,

5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>, 5HT<sub>5A</sub>, 5HT<sub>5B</sub>, 5HT<sub>6</sub> y 5HT<sub>7</sub>) (Hoyer et al, 1994). Los receptores serotoninérgicos, se encuentran acoplados a proteínas G, con excepción del receptor 5HT<sub>3</sub> que forma un canal iónico que al unirse con la serotonina, permiten la entrada de cationes Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> (Wallis y Elliot, 1991).

Nuestro estudio se enfoca a los tipos 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub>, debido a que son los que más se han asociados con la modulación de la conducta agresiva (Siegel, 2007). Algunos estudios sugieren que los efectos anti agresivos de los agonistas del receptor 5HT<sub>1A</sub> están basados en la activación del receptor postsináptico en sitios somatodendríticos (Sanchis et al, 2003), esto se debe a que las investigaciones que se han realizado con anterioridad han encontrado que la destrucción de terminales serotoninérgicas presinápticas mediante la inyección de la neurotoxina 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT), no afecta a los efectos anti agresivos de 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT: agonista del receptor 5HT<sub>1A</sub>), lo que sugiere una acción pos sináptica (Sijbesma et al, 1991).

### **1.3.1 Mecanismos de acción y descripción de los receptores a serotonina (5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>2A/2C</sub>)**

Los resultados de diferentes investigaciones, han sugerido que la serotonina puede tener efectos estimulantes o inhibitorios sobre la conducta agresiva (Mann, 1999; Ho et al, 2001). Estos efectos, dependerían del tipo de receptor activado, las áreas cerebrales involucradas y el modelo o prueba utilizado para provocar y estudiar la conducta agresiva (Quadros et al, 2010). Hablando un poco acerca del mecanismo de acción de la serotonina, en diferentes estudios se ha implicado a las familias de receptores 5HT<sub>1</sub> y 5HT<sub>2</sub> en la modulación de la agresión (Miczek et al, 2002; Olivier, 2004). Estas dos familias de receptores a serotonina, son de particular interés en la presente investigación.



### **1.3.2 Receptores 5HT<sub>1A</sub>**

Los receptores 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>1B</sub>/5HT<sub>1D</sub> poseen un rol clave en la regulación de la transmisión serotoninérgica (Neumeister et al, 2004). La expresión de estos receptores se encuentra a nivel presináptico (por lo que son conocidos como auto receptores presinápticos), mientras que el receptor 5HT<sub>1A</sub> se encuentra en los cuerpos celulares y dendritas de las células serotoninérgicas en los núcleos de rafe; este último es conocido como auto receptor somato dendrítico (Roberts et al, 1997). Los autoreceptores somatodendríticos funcionan como sensores que responden a un exceso de serotonina endógena y que al activarse inhiben la generación de potenciales de acción, mientras que al activar a los autoreceptores presinápticos se inhibe la liberación sináptica de la serotonina (Adell et al, 2002). El receptor 5HT<sub>1A</sub> también se encuentra a nivel postsináptico en estructuras límbicas como el hipotálamo (Kia et al, 1996a; Riad et al, 2000; Passchier et al, 2001). Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> están acoplados a proteínas G del subtipo Gi / Go que al activarse promueven la inhibición de la enzima adenilato ciclasa. La activación de estos receptores provoca la hiperpolarización de la neurona debido al incremento en la conductancia de K<sup>+</sup>, reduciendo la frecuencia de potenciales de acción (Aghajanian y Lakoski, 1984; Sprouse y Aghajanian, 1986, 1987; Sinton y Fallon, 1988) así como la síntesis de serotonina y su liberación en áreas somatodendríticas y terminales (Hjorth y Magnusson, 1988; Sharp et al, 1989; Hjorth y Sharp, 1991; Invernizzi et al, 1991; Bonvento et al, 1992; Adell et al., 1993; Kreiss y Lucki, 1994; Bosker et al, 1994; Adell y Artigas, 1998; Casanovas et al, 2000).

#### **1.3.2.1 Agonistas y antagonistas de los receptores 5HT<sub>1A</sub>**

Existen fármacos que interactúan de manera positiva (agonistas) o negativa (antagonistas) con los receptores a serotonina para modular la conducta agresiva. La utilización de métodos experimentales ha demostrado que los agonistas del receptor 5HT<sub>1</sub> (8-OH-DPAT) reducen la agresión en algunas especies (Blanchard et al, 1988; Bell y Hobson, 1994; Van der Vegt et al, 2003). El efecto inhibitorio de 8-OH-PAT puede ser revertido por la administración del antagonista WAY100635, indicando que la activación del receptor 5HT<sub>1A</sub>

posee un rol importante en la modulación de la conducta agresiva (Zhuang et al., 1999) (Ver figura 1).

### **1.3.2.2 Efecto de los antidepresivos sobre los receptores 5HT<sub>1</sub>**

Se ha sugerido que los receptores 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>1B</sub>/5HT<sub>1D</sub> tienen un papel importante sobre la respuesta a los inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS's; como la clomipramina) y los inhibidores selectivos de la recaptura de Serotonina (ISRS; como la fluoxetina). Estos fármacos antidepresivos son utilizados en el tratamiento de trastornos afectivos y emocionales ya que actúan mediante el bloqueo del transportador de serotonina, cuyo papel biológico es la reabsorción de la serotonina desde el espacio sináptico hacia el interior de la neurona presináptica para su reutilización (Chavez-León et al, 2007). Al administrar dichos antidepresivos se provoca un incremento en la concentración de serotonina dentro del espacio sináptico activando los autoreceptores presinápticos 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>1B</sub>/5HT<sub>1D</sub>, provocando la inhibición aguda de la liberación de serotonina. La estimulación crónica de estos receptores resulta en un proceso de desensibilización de los receptores 5-HT<sub>1</sub>, es decir, una disminución en su respuesta a la serotonina, lo que “desinhibe” la liberación sináptica de serotonina. Esto lleva a un aumento en la concentración de serotonina en el área sináptica y a una modulación de la actividad de los receptores postsinápticos, que están relacionados al efecto terapéutico de estos fármacos (Hernán Silva et al, 2010).

Se ha observado que el efecto de los IRS's sobre la agresión varía de acuerdo a la duración del tratamiento y el tipo de agresión estudiado. La administración sistémica aguda de los IRS's redujo la agresión en la prueba de residente-intruso después de un periodo de administración corto (Ho et al, 2001), aunque después de un tratamiento crónico (21 días), incrementó la conducta agresiva. Por otro lado, la administración aguda de IRS's provocó un aumento de la agresión defensiva en ratones expuestos a una rata (un predador natural), pero un tratamiento crónico provocó una disminución en la agresión (Griebel et al, 1995). Mientras que se considera la agresión observada en la prueba de residente-intruso como agresión “ofensiva” y relacionada al estado de dominancia del residente, se puede considerar a la agresión expresada por un ratón ante una rata como una reacción exclusivamente defensiva.

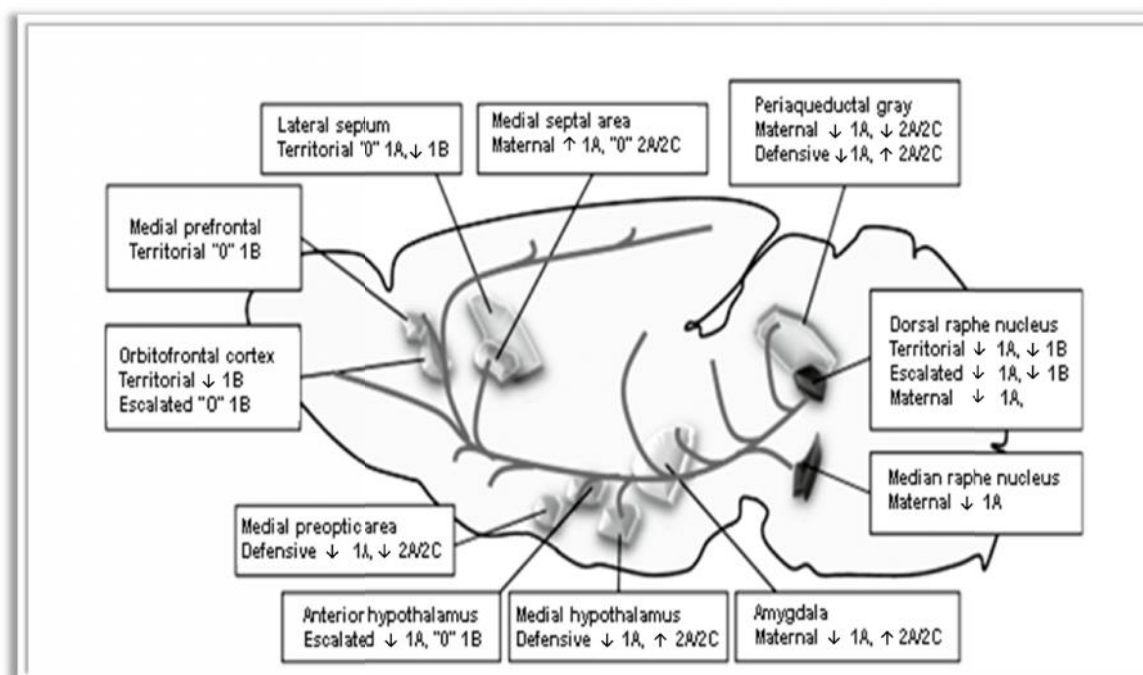
Al parecer, en humanos un efecto importante de un tratamiento crónico con IRS's es la disminución de la respuesta de ciertas regiones límbicas a estímulos emocionalmente incitadores. Como ya se ha mencionado anteriormente, el sistema serotoninérgico es uno de los sistemas implicados en el desarrollo de una conducta social normal. Sus eferentes neuronales proyectan hacia varias regiones cerebrales involucradas en el procesamiento emocional de individuos sanos (Phillips et al, 2003; Critchley, 2005; Phillips et al, 2008). Recientemente se han realizado estudios a cerca del efecto que causa el uso de antidepresivos tricíclicos como la clomipramina. En estos estudios, se ha encontrado que la administración de antidepresivos durante cierto periodo de tiempo (cuatro semanas) influye de manera importante sobre la percepción y respuesta a ciertos estímulos emocionales (visuales y auditivos) como la ira y la alegría. Aunque existe cierto grado de variabilidad en la actividad neuronal de los lugares específicos relacionados con los cambios emocionales, se identificó un patrón de disminución consistente de la actividad después de un uso repetido de clomipramina. La disminución en la actividad ocurre en regiones neurales implicadas en el procesamiento de estímulos emocionales (giro hipocampal, giro cingulado anterior, insula, estriado, tálamo y corteza pre frontal) (Phillips et al, 2003; Phillips et al, 2008). Estos hallazgos sugieren que la inhibición de la recaptura de serotonina (4 semanas) puede modificar el procesamiento cerebral de respuestas a estímulos emocionales, independientemente de las características patológicas del estado de ánimo (de Almeida et al, 2006).

### **1.3.3 Receptores 5HT<sub>2A/2C</sub>**

Los receptores 5HT<sub>2</sub> presentan tres subtipos A, B y C. Los receptores 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>2C</sub> se encuentran en el sistema nervioso central, mientras que el receptor 5HT<sub>2B</sub> se expresa solamente en el sistema nervioso periférico. Los receptores 5HT<sub>2A</sub> y 2C se ubican postsinápticamente en las capas I a V de la neocorteza, hipocampo, núcleo accumbens, entre otras regiones cerebrales (Pazos et al, 1985). La activación de los receptores 5HT<sub>2</sub> estimula y en general aumenta la actividad de la neurona postsináptica a través de la acción de segundos mensajeros. Los receptores 5HT<sub>2</sub> se encuentran acoplados a proteínas Gq, produciendo un aumento en la hidrólisis del inositol trifosfato y también un aumento en la concentración

intracelular del ión  $Ca^{+2}$ . Esto provoca una apertura en los canales de  $Ca^{+2}$  en el retículo endoplásmico. El calcio secuestrado es liberado al citosol, por lo tanto la concentración de calcio aumenta rápidamente provocando la activación de la proteína quinasa C (PKC) (Turkel et al, 2001; Hoyer et al, 2002; Gillman, 2006).

Se han utilizado diversos paradigmas para estudiar el efecto de la activación de los receptores  $5HT_2$  sobre la conducta agresiva. En la prueba de residente-intruso, la activación de los receptores  $5-HT_{2A/2C}$  mediante la administración sistémica de un agonista de estos receptores, estimuló la agresión defensiva (Shaikh et al, 1997; Hassanain et al, 2003) (Ver figura 1).



**Figura 1:** Modulación serotérgica de la agresión. Los cuadros de texto muestran la modulación de diferentes tipos de agresión en diferentes regiones cerebrales a través de la activación de los receptores  $5HT_{1A}$  y  $5HT_{2A/2C}$ . (Quadros et al, 2010).

#### 1.4 Áreas cerebrales moduladoras de la conducta agresiva

Los animales presentan una serie de reacciones agresivas una vez que perciben estímulos amenazantes o estresantes. A esta serie de reacciones se le conoce como reacción de defensa y se caracteriza por cambios en el comportamiento, además de cambios fisiológicos (cardiovasculares y respiratorios) que predisponen al animal para huir o pelear (Siegel et al, 2007). Los procesos que modulan la conducta agresiva ocurren en diferentes sustratos o áreas cerebrales estudiadas anteriormente. Algunos de estos estudios han demostrado que en especies como el gato, las áreas neurales moduladoras de la agresión defensiva involucran, por ejemplo, el área gris periacueductal (AGP), el hipotálamo, estructuras límbicas como la amígdala, área septal y la formación hipocampal (Siegel, 2007).

De las estructuras mencionadas anteriormente, es posible diferenciar dos grupos funcionales: el primero, constituido por áreas como el AGP y el hipotálamo medio. Estas son áreas que al ser estimuladas eléctricamente (por medio de un electrodo implantado dentro del área en cuestión) facilitan la agresión defensiva (Gregg y Siegel, 2001). El segundo incluye áreas del sistema límbico como la amígdala, la formación hipocampal, la corteza prefrontal y el área septal. Estas áreas modulan la agresión mediante efectos ejercidos sobre el AGP y el hipotálamo.

Con respecto a los receptores a la serotonina, los subtipos que han sido implicados en la modulación de la agresión son 5HT<sub>1A</sub>, 1B, 2A y 2C. La expresión de estos receptores está presente en el septum, la amígdala, los núcleos de rafe y el área pre óptica del hipotálamo (Pazos y Palacios, 1985; Pompeiano et al, 1992; Kia et al, 1996 b). Hablando acerca de los receptores 5HT<sub>2A/2C</sub>, se encuentran en altas densidades en los plexos coroideos (Palacios et al, 1986), así como en regiones pertenecientes al sistema límbico y otras áreas asociadas con la actividad motora. Otras áreas que presentan expresión de estos receptores, aunque en menor proporción que en los plexos coroideos, son la corteza frontal y el núcleo olfatorio, (Pazos et al, 1985; Clemett et al, 2000).

### **1.4.1 Área gris periacueductal (AGP)**

Aunque se han reportado resultados contradictorios, la mayoría de ellos sugieren que el AGP es el centro organizacional de la expresión de los componentes conductuales de la respuesta de agresión defensiva (Gregg y Siegel, 2001). El AGP está conectado con varias regiones del sistema nervioso central como el hipotálamo, la amígdala, la corteza prefrontal y núcleo septal (Gregg y Siegel, 2001). A su vez, el AGP proyecta sus axones hacia otras áreas ubicadas en el tronco cerebral, regiones que están involucradas en el control de componentes somatomotores de la respuesta agresiva. Por lo tanto, la estimulación eléctrica del AGP en el gato provoca a la dilatación pupilar, pilo erección, retracción de las orejas, salivación, desenvainado de garras, vocalización y patadas (Siegel, 2007).

El AGP también ha sido implicado en la regulación autonómica, regulación cardiovascular, modulación del miedo y de la conducta de escape o pelea (Bandler et al, 2000; Omori et al, 2001). En estudios realizados en gatos, la estimulación eléctrica de el AGP provoca cambios fisiológicos propios de la reacción de defensa tales como incremento en el ritmo cardíaco, aumento en la presión arterial y flujo sanguíneo e incremento en la frecuencia respiratoria (Siegel et al, 2007). Además, la activación del AGP provoca que los animales vocalicen. La vía responsable de este efecto desciende desde el AGP hacia el núcleo ambiguo y la región retroambiguo (RAB), a la formación reticular pontina, el núcleo parabrancial (NPB) y el núcleo motor trigeminal (Bernston, 1972; Jurgens, 1998; Luthe et al 2000). Las proyecciones del RAB llegan hasta las neuronas espinales motoras, lo que permite pensar que probablemente participen en el despliegue de vocalizaciones (Jurgens, 1998).

Por lo anterior, el AGP es de crucial importancia para la expresión de la conducta de agresión defensiva. Este comportamiento se produce cuando el AGP envía comandos a través de proyecciones descendentes a las regiones efectoras en el tronco del encéfalo y las regiones efectoras envían señales a los músculos y glándulas, lo que produce la expresión de los componentes de la agresión defensiva (dilatación pupilar, aumento del ritmo cardíaco, vocalización). La activación del hipotálamo medial provoca agresión defensiva a través de sus proyecciones hasta el AGP.

### **1.4.2 Hipotálamo medio-dorsal**

Otras de las áreas relacionadas con la modulación de las emociones son el hipotálamo medio (la región perifornical y el núcleo ventromedial) e hipotálamo anterior puesto que inervan de manera abundante al AGP (Siegel 2007). Se ha observado que la estimulación del hipotálamo medial provoca reacciones agresivas y de ataque acompañados de reacciones fisiológicas como aumento en el ritmo cardiaco, liberación de adrenalina, aumento en la presión arterial y disminución en la motilidad intestinal (Hess, 1957). El núcleo ventromedial proyecta eferentes al hipotálamo anterior, una región que, al estimularse eléctricamente también provoca a reacciones de agresión defensiva a través de sus eferentes dirigidos al AGP. El hallazgo de este tipo de reacciones proporcionó la posibilidad de relacionar al hipotálamo con la iniciación del proceso de la respuesta agresiva, y podría ser responsable de modular los cambios fisiológicos que preceden a la conducta de defensa afectiva (Sánchez-Navarro y Román 2004). En un estudio realizado en el gato, la administración del 8-OH-DPAT dentro del hipotálamo mediodorsal provocó una inhibición de la agresión defensiva provocada por estimulación eléctrica del AGP, mientras que la administración del DOI ((+/-)-2,5-dimethioxi-4-iodolanfetamina) en la misma región facilitó la respuesta agresiva (Hassanain, 2003).

### **1.4.3 Amígdala**

Por sus funciones, se ha considerado que la amígdala podría ser una estructura esencial involucrada en el procesamiento emocional de los estímulos sensoriales, puesto que recibe aferentes de áreas sensoriales y talámicas (Le Doux, 1987). Estos hechos permitieron pensar en que la amígdala estaría modulando la formación de asociaciones entre los estímulos y la recompensa o el castigo, dando significado a los estímulos sensoriales simples, por ejemplo, un ruido o un flash de luz previamente asociados con un evento gratificante o nocivo (Weiskrantz, 1956; Jones y Mishkin, 1972; Rolls, 1986). En humanos, se ha estudiado la participación de la amígdala sobre el control de la conducta emocional a través de la aplicación de neuroimagen funcional. En individuos neurológicamente normales, se ha observado que la amígdala es activada durante una prueba de percepción de estímulos que

provocaban miedo (al observar fotografías con caras que expresan diferentes emociones negativas y contenidos desagradables). La mayor actividad de la amígdala ante expresiones de miedo fue percibida en la amígdala izquierda (Sánchez-Navarro y Román 2004).

En otro estudio, Sato et al, 2004, encontraron que un paradigma que involucraba estímulos visuales relacionados con la ira, también provocaban la activación de la amígdala izquierda. Por otro lado, estímulos auditivos que tenían relevancia emocional, como la risa y el llanto, incrementaba la actividad en la amígdala derecha. Por su parte, Tarbet et al (2001) utilizaron una prueba en la cual, los individuos examinados tenían que seleccionar de entre tres palabras la más desagradable o la más imparcial. Los resultados de este estudio revelaron que había una actividad mayor en la amígdala derecha cuando los sujetos seleccionaban la palabra más desagradable.

Los resultados de estos estudios sugieren que la amígdala posee un papel muy importante en el procesamiento de la información procedente de estímulos emocionales que implican peligro y que permiten al individuo prepararse para actuar, ya sea huyendo o peleando (Sánchez-Navarro y Román 2004).

En la rata, una microinyección de 8-OH-DPAT en la amígdala (núcleo centro-medial) disminuyó la agresión maternal (agresión defensiva) (De Almeida 1997). Por otro lado, la agresión maternal aumentó después de la administración de un agonista ( $\alpha$ -metil-5-hidroxitriptamina malato) de los receptores  $5HT_{2A/2C}$  dentro del núcleo central de la amígdala (de Almeida 2005).

#### **1.4.4 Corteza prefrontal**

Generalmente, los estudios neurobiológicos acerca de la emoción se centran en estructuras subcorticales (hipotálamo y algunas regiones del sistema límbico como la amígdala), varias investigaciones experimentales han asociado también a la corteza prefrontal con la emoción en humanos (Damasio y Van Hoesen, 1984; Borod, 1992; Davidson, 1995; Davidson et al, 2000; Phillips et al, 2003; Sánchez-Navarro et al, 2004). Esta región cerebral está implicada de manera importante con la experiencia y expresión de las emociones. Varios autores han referido que la corteza prefrontal se distingue de las demás regiones frontales por



diversas características como su composición celular, las inervaciones dopaminérgicas y las aferencias talámicas (ver Fuster, 1980; Groenewen et al, 1997; Davidson et al, 2000).

La corteza prefrontal se divide en tres regiones diferentes: 1) la corteza dorsolateral, 2) la corteza orbitofrontal y 3) la corteza prefrontal media. La corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal media son las regiones que están más estrechamente relacionadas con la modulación de la emoción. Por un lado, la región orbitofrontal es inervada por áreas sensoriales, además recibe aferencias desde la amígdala, la corteza entorrinal y el cíngulo, que a su vez se proyecta hacia la corteza temporal inferior, corteza entorrinal, cíngulo, hipotálamo lateral, área tegmental ventral, núcleo caudado y la amígdala. Por otro lado, la corteza prefrontal media recibe proyecciones de las mismas regiones que la corteza orbitofrontal, aunque con algunas diferencias. Pues la corteza prefrontal media no recibe tantas aferencias por parte de la amígdala, sino que en su mayoría, las aferencias en la corteza prefrontal media provienen del hipocampo y proyecciones sensoriales auditivas (Kaufer y Lewis, 1999).

Un estudio realizado en el mono, reveló que lesionando la corteza orbitofrontal se produce un cambio en el control inhibitorio de la emoción, produciendo una incapacidad de modificar su conducta, cuando los estímulos percibidos cambian (Días et al, 1996). Además, las investigaciones que se han realizado mediante la aplicación de técnicas de neuroimagen funcional a pacientes con daño cerebral han evidenciado que la corteza prefrontal presenta actividad a través de todos los estados emocionales, lo que significaría que esta región participa en la modulación de distintos aspectos emocionales. Los resultados de algunos estudios señalan que hay una mayor actividad en la corteza prefrontal media cuando los individuos percibieron estímulos positivos y negativos que cuando se les proporcionaron estímulos neutros. La actividad se dio principalmente en el hemisferio derecho. Específicamente, encontraron que la corteza orbitofrontal tuvo mayor actividad ante la percepción de expresiones de felicidad, mientras que la región de la corteza prefrontal media se activó en mayor grado ante las expresiones que mostraban enojo, lo que significaría que el valor afectivo de los estímulos influiría en la respuesta ante los estímulos percibidos (Sánchez-Navarro et al, 2004).

## **1.5 Áreas cerebrales involucradas en la modulación de la agresión defensiva en conejos**

Varios estudios realizados en el conejo han mostrado que la estimulación eléctrica o neuroquímica (microinyección de glutamato) de la región ventroperifornical del hipotálamo y el AGP provoca el despliegue de los componentes autonómicos de la reacción de defensa (por ejemplo: pilo erección, desvainado de garras, dilatación de las pupilas), por medio de eferentes dirigidos a la medula rostral ventromedial (Carrie et al, 1991).

Solo un estudio (Palka y Sawyer 1966) ha investigado los sitios cerebrales que podrían mediar la respuesta agresiva promovida por la progesterona. Encontraron que conejas ovariectomizadas y tratadas sistémicamente con estradiol, mostraron un comportamiento “nervioso”, defensivo y ligeramente agresivo, acompañado con vocalizaciones después de la aplicación de la progesterona en el hipotálamo ventromedial. Cabe mencionar que dicha región, la cual se encuentra de forma ventral a la región ventroperifornical del hipotálamo, contiene una alta densidad de receptores a progesterona así como al estradiol, mientras que la región ventroperifornical del hipotálamo, por contraste, expresa receptores al estradiol, pero no receptores a la progesterona (Caba et al, 2003).

## **1.6 Agresión asociada con el ciclo reproductivo femenino**

Se puede hablar del ciclo estral tanto en términos de cambios hormonales como de cambios conductuales. El ciclo estral está dividido en dos fases; la fase folicular, que consta de las etapas de proestro y estro; y la fase lútea (diestro y metaestro). Generalmente el celo (cuando la hembra despliega conducta de estro) ocurre durante el periodo pre ovulatorio, cuando los niveles de estrógeno producidos por los folículos maduros son muy altos (Moralí y Beyer, 1979). Por otro lado, la fase lútea (diestro y metaestro) que es el periodo durante el cual predomina la influencia de la progesterona es asociada con la inhibición de la expresión de la conducta sexual, provocando frecuentemente que la hembra muestre actitudes de rechazo hacia el macho (McDonald, 1986). Por ejemplo, Crowell – Davis (2007), en una revisión sobre la conducta sexual de las yeguas, describió la conducta de la yegua en diestro (periodo en el que la hembra no está receptiva): durante esta etapa, la yegua muestra conductas de

rechazo hacia el macho como músculos faciales tensos, mueve las orejas hacia atrás, dilata la nariz y pateo al macho.

En estudios anteriores se ha encontrado que la poca presencia de actividad sexual que se observa durante la gestación puede ser debida a la acción inhibitoria causada por los altos niveles de progesterona secretada por parte de los cuerpos lúteos y las bajas cantidades de secreción de estrógenos como resultado de la ausencia de desarrollo folicular puesto que en las especies en las que los altos niveles de estrógenos son producidos por la placenta y otros tejidos usualmente presentan conducta sexual durante la gestación (Beyer y McDonald, 1973).

### **1.7 Agresión en la coneja**

La coneja es un modelo útil para estudiar conductas moduladas por la progesterona. La coneja es un ovulador inducido y en esta especie el estradiol, que deriva de los folículos ováricos, estimula el estro (receptividad y conducta de marcaje; Beyer et al, 2007). Después de la ovulación, los niveles de progesterona se incrementan, manteniéndose a si durante la gestación. Durante la gestación, la atractividad disminuye, la receptividad es inhibida, mientras que la conducta agresiva aumenta. Algunos estudios indican que la progesterona influye en muchos de los cambios conductuales asociados con la gestación, por ejemplo, la inhibición de la conducta de estro y la estimulación de la agresión (Beyer y Rivaud, 1970).

En el estudio de Hudson et al, 1990, utilizando conejas ovariectomizadas, se estudiaron los efectos de la administración de una inyección diaria de benzoato de estradiol (BE; 1 o 10 µg) durante 7 días y después, una inyección diaria de BE más progesterona (10 mg), sobre la conducta de marcaje y receptividad sexual (lordosis). Ambos tratamientos con estradiol resultaron en un incremento significativo en los dos aspectos revisados en un periodo de 1 a 3 días. De modo contrario, la administración de progesterona a las hembras previamente tratadas con estradiol tuvo un efecto inhibitorio en la conducta de marcaje y lordosis y un aumento en la conducta agresiva. Estas respuestas a estos tratamientos corresponden a los patrones reportados para las hembras intactas en estro (tratamiento con estradiol) y gestación (estradiol más progesterona).

En el estudio realizado por Hoffman et al, 2009 se encontró que, mientras las conejas ovariectomizadas y tratadas con vehículo y BE desplegaron bajos niveles de agresión, la aplicación de progesterona a la hembra incrementó significativamente la conducta agresiva. Las conejas que fueron tratadas con BE+P desplegaron conductas de agresión hacia el macho, tales como ataques con mordidas, patadas o rasguños, así como amenazas vocales o gruñidos. El antagonista del receptor de la progesterona RU486 bloqueó el efecto de la progesterona. Estas conductas pudieron estar influenciadas por efecto de la administración de progesterona o en su caso por el efecto de la misma secretada durante la gestación, ya que las hembras con 13 y 16 días de gestación desplegaron conductas similares de agresión como las mencionadas ya anteriormente (Martínez- Álvarez, 2010). Este estudio sugiere que la poca presencia de actividad sexual que se observa durante la gestación podría deberse al aumento en la agresión inducido por altos niveles de la progesterona circulante (Hoffman et al, 2009). En la coneja, las conductas agresivas de las hembras sometidas a los tratamientos hormonales con RU486 y CA (acetato de clormadenona: progestina sintética) no fueron diferentes significativamente en comparación con las hembras tratadas únicamente con BE, lo que podría sugerir que la activación o la inhibición del receptor de progesterona no es suficiente para el despliegue de las conductas atractivas o repulsivas para indicar al macho que la hembra no está receptiva. Las conductas de rechazo descritas con base en estos resultados sugieren que estas conductas son desplegadas debido al efecto inhibitorio que la progesterona ejerce sobre la atractividad, receptividad y proceptividad de la coneja (Martínez – Álvarez, 2010).

### **1.8 Posibles mecanismos de modulación de los cambios de estado de ánimo y/o agresión durante el ciclo reproductivo**

La conducta agresiva parece estar modulada por distintos sistemas de neurotransmisores cerebrales entre los que se encuentran el glutamato (Navarro et al, 2006; Navarro et al, 2008), la serotonina, la dopamina y el ácido gamma amino butírico (GABA) (Miczek, 2002). La existencia de una relación clara entre el GABA y la conducta agresiva se ha demostrado con distintos estudios farmacológicos en los que se han empleado diferentes modelos de agresión.

### 1.8.1 Progesterona, metabolitos de progesterona y GABA

La progesterona tiene efectos importantes sobre la expresión de varias conductas durante el ciclo reproductivo, incluyendo la agresión. En el estudio realizado por Ho y colaboradores en 2001 por ejemplo, en el que se analiza la conducta agresiva en ratas Wistar, se encontró que esta conducta se manifiesta en mayor grado en fases no receptivas (metaestro y diestro) que en fases receptivas (proestro y estro) del ciclo estral, y que se puede reducir mediante la ovariectomía. La administración de un inhibidor de la recaptación de serotonina (fluoxetina; 10 mg/kg, 4-5 días) redujo la conducta agresiva durante la fase de diestro de ratas con ciclo normal, así como la conducta agresiva desplegada por la administración de estradiol mas progesterona después de la ovariectomía.

La fuente principal de progesterona son las células luteínicas del ovario (McDonald, 1986; Falcone y Little, 1994). La progesterona, como todos los esteroides se deriva de una molécula, el colesterol. Este es reducido a pregnanolona por intervención de la enzima  $3\beta$ -deshidrogenasa/5-4-isomerasa. La pregnanolona en turno se convierte en progesterona por la acción de la enzima  $3\beta$ -hydroxysteroideshidrogenasa. La  $5\alpha$ -reductasa cataliza la reducción de progesterona a  $5\alpha$ -dihidroprogesterona ( $5\alpha$ -DHP), la  $5\beta$ -reductasa, reduce la progesterona a  $5\beta$ -dihidroprogesterona ( $5\beta$ -DHP) (Rupprecht, 2003). En el cerebro, la progesterona puede convertirse en metabolitos que pueden modular la actividad de ciertos receptores de neurotransmisores, como el receptor de GABA. Numerosas investigaciones han estudiado y caracterizado los mecanismos de acción de la progesterona y las progestinas sintéticas; han demostrado que muchos de los efectos de la progesterona así como las progestinas sintéticas involucran su interacción con el RP dentro de los tejidos de las células blanco (Rupprecht, 2003).

En casi todos los tejidos de las células blanco, la progesterona se difunde por toda la membrana uniéndose con el receptor a progesterona (RP). Esta unión permite que el complejo hormona receptor se una a los elementos que responden a la progesterona en el genoma dentro del núcleo celular. Después ocurre la unión a factores de transcripción sobre el sitio de iniciación en el ADN induciendo el comienzo de la transcripción de genes que responden a la progesterona y traslación eventual de secuencias de genes específicas reguladas por la

progesterona (Beyer & Gonzáles-Flores, 2000). Los genes modulados por la progesterona podrían incluir enzimas y otras proteínas reguladoras. La expresión celular de estas proteínas cambia la fisiología de las neuronas y por tanto la actividad de circuitos neuronales que controlan la conducta por ejemplo, la conducta sexual.

Los metabolitos neuroactivos de la progesterona también pueden tener importantes efectos fisiológicos a través de su efecto sobre la actividad del receptor de GABA. Los metabolitos de progesterona fueron algunos de los primeros neuroesteroides descubiertos, a los que se describió la modulación de la excitabilidad neuronal por su interacción con el GABA que es el neurotransmisor transmisor inhibitorio más abundante en el cerebro. Dependiendo de la región cerebral, se estima que del 20 al 50% de las sinapsis neuronales utilizan al GABA como neurotransmisor (Rupprecht, 2003). El receptor GABA es parte de una familia de receptores localizados pre y postsinápticamente formando un canal que al abrirse permite el paso de aniones cloro al interior de la neurona. La unión de GABA al receptor GABA aumenta la conducción cloro, lo que provoca hiperpolarización neuronal y disminución de la excitabilidad neuronal. Tal es el caso de la agresión promovida por la progesterona en la coneja, estudios indican que dicho aumento en la agresión depende en la activación del receptor a la progesterona y al parecer la formación de metabolitos neuroactivos no es necesaria para mediar este efecto de la progesterona (Hoffman 2009). Sin embargo, en la práctica clínica se observa la existencia de relación entre la modulación del GABA cerebral y la agresión. Así, sabemos que las benzodiazepinas se emplean frecuentemente para el control de la agitación y en los accesos agresivos (Gourley, 2005; Siegel et al, 2007), y que algunos fármacos que aumentan la acción de GABA, como el divalproato sódico, han sido propuestos para el tratamiento de la agresión y la irritabilidad (Kavoussi, 1997).

## 2. ANTECEDENTES

- 1). **Palka Y Sawyer en 1966** encontraron que al implantar progesterona o progestinas sintéticas dentro del hipotálamo ventromedial en conejas ovariectomizadas (OVX), aumentó la conducta agresiva de las conejas a las que se les colocó el implante.
- 2). En el estudio de **Hudson *et al.*, 1990**; se observó que la administración de BE+progesterona resultó en un marcado incremento de la conducta agresiva de conejas OVX.
- 3). **Ho *et al.*, 2001**: la agresión en ratas hembra fue más alta en fases no receptivas que en fases receptivas del ciclo estral. Además, la ovariectomía o la administración subcrónica de fluoxetina (inhibidor de la recaptura de 5HT) redujeron la conducta agresiva.
- 4). Conejas gestantes (13 y 16 días), se mostraron más agresivas que las hembras en estro. Por otro lado, las conejas OVX y tratadas con BE se mostraron poco agresivas, mientras que al administrar BE/P incrementó la conducta agresiva (**Hoffman *et al.*, 2009**; **Martínez-Álvarez, 2010**).

### 3. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que la agresión es un proceso conductual natural, también representa en nuestros días una complicación grave al tornarse en parte de un problema social. En los últimos años, se han realizado diversos estudios para determinar los efectos de fármacos selectivos en el manejo de la conducta agresiva en humanos. Una clase de fármacos frecuentemente utilizados para tratar la agresión patológica involucra a los inhibidores de la recaptura de la serotonina (IRS), sugiriendo que el sistema serotoninérgico tiene un papel importante en la modulación de la conducta agresiva. Sin embargo, para caracterizar los sustratos y mecanismos cerebrales que subyacen la agresión, así como desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos, es necesario contar con modelos animales.

En ciertos casos, la agresión es asociada con cambios hormonales. Por ejemplo, en la rata se ha observado que la progesterona es responsable de un aumento en la conducta agresiva y que el incremento en la concentración de serotonina reduce estos comportamientos agresivos (Ho et al, 2001). En el caso de la coneja, en nuestro laboratorio hemos observado una asociación entre la progesterona producida durante la gestación o administrada experimentalmente y un aumento en la agresión (Hoffman et al, 2009; Martínez Álvarez, 2010). Estas observaciones hacen de la coneja un modelo apto para investigar la interacción entre las hormonas reproductivas y la función del sistema serotoninérgico para modular la conducta agresiva.

En la presente investigación iniciamos experimentos con el fin de determinar si la agresión promovida por la progesterona en la coneja es modulada por el sistema serotoninérgico. Los resultados serían útiles para el desarrollo de un modelo animal que responda las tantas preguntas que se han formulado en torno a la conducta agresiva, así como para proveer un modelo animal que permita investigar nuevos tratamientos farmacológicos.



#### **4. HIPÓTESIS**

En la coneja, la agresión promovida por progesterona es modulada por el sistema serotoninérgico.

De acuerdo con otras investigaciones realizadas en especies como el gato y la rata, a continuación se presentan algunas predicciones:

- 1) La activación del receptor  $5HT_{1A}$  mediante la administración de un agonista selectivo disminuirá la agresión promovida por progesterona.
- 2) La activación de los receptores  $5HT_{2A/2C}$  mediante la administración de un agonista selectivo aumentará la agresión promovida por progesterona.
- 3) La administración de un inhibidor de la recaptura de serotonina (clomipramina) disminuirá la agresión promovida por progesterona.

#### **5. OBJETIVOS**

##### **Objetivo general:**

Determinar la participación del sistema serotoninérgico en la modulación de la conducta agresiva promovida por la progesterona.

##### **Objetivos específicos:**

- 1). Determinar el efecto de un agonista del receptor  $5HT_{1A}$  (8-OHDPAT) sobre la agresión inducida a través de un tratamiento con progesterona.
- 3). Determinar el efecto de un agonista del receptor  $5HT_{2A/2C}$  (DOI) sobre la agresión inducida a través de un tratamiento con progesterona.
- 3) Determinar el efecto de un ISR (Clomipramina) sobre la agresión inducida a través de un tratamiento con progesterona.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1 Animales**

Para realizar los experimentos se utilizaron 22 conejas blancas Nueva Zelanda adultas, multíparas y ovariectomizadas con un peso de entre 3 y 4 Kg, criadas en el Centro de Investigación en Reproducción Animal (CIRA), planta San Juan Totolac de la Universidad Autónoma de Tlaxcala y CINVESTAV Tlaxcala. Cada coneja fue colocada en una jaula individual dentro de un bioterio con ciclos de luz artificial controlada (14 hrs luz: 10 hrs oscuridad). Recibieron alimento y agua *ad libitum*. El cuidado de los animales obedece a la Ley de protección de los animales del estado de Tlaxcala (capítulo XII, artículos 57, 58, 59).

### **6.2 Cirugía**

Ovariectomía. El procedimiento se realiza bajo anestesia general y consiste en entrar en el abdomen mediante incisiones a los costados para localizar y extraer ambos ovarios. Antes de empezar se rasura y desinfecta la zona alrededor de la incisión. Una vez extraídos los ovarios, se ligan las arterias que los irrigan de sangre, para cortarlos si provocar hemorragias, después se corta el ovario y el cirujano sutura por separado las distintas capas de tejido que se incidieron al comenzar: músculo (al costado), musculo medio, subcutáneo y piel. La piel se une con un hilo no absorbible. Después de realizar la ovariectomía se permitió un tiempo de recuperación de al menos dos semanas. Trascurrido este tiempo, se procedió con el inicio de los experimentos.

### **6.3 Prueba de agresión**

. En esta prueba se emplearon 3 animales: una hembra “experimental” (sometida a alguno de los tratamientos previamente descritos), una hembra “par” (tratada con BE durante todo el bloque experimental) y un macho sexualmente experto. Al inicio de la prueba, las 2 hembras fueron colocadas simultáneamente en una arena de aproximadamente 1.5 m por lado, rodeada por paredes de malla de alambre de 0.6 m de alto durante dos minutos; transcurrido este tiempo, se introdujo un macho a la arena y se observó la conducta de los 3 animales

durante 5 minutos. Originalmente esta prueba conductual fue utilizada para observar la conducta sexual de conejas sometidas a diferentes tratamientos hormonales, pero se observó que funcionaba también como prueba para cuantificar la agresión (Hoffman et al 2009). Estas pruebas fueron grabadas en video para su posterior observación. A partir del análisis de los videos, se registró la latencia para desplegar la primera conducta agresiva y la frecuencia de conductas agresivas que cada hembra experimental desplegó hacia la hembra par o hacia el macho, el tipo de agresión desplegada (rasguños, brincos, mordidas o amenazas), la dirección de la agresión (macho o hembra), la latencia de cada hembra experimental para atacar al macho o a la hembra par, así como la conducta sexual de las hembras experimentales (número de montas, latencia para ser montada, eyaculaciones recibidas y la latencia de cada eyaculación).

#### **6.4 Diseño Experimental**

Se realizaron tres experimentos, cada uno probando el efecto de un fármaco sobre la agresión promovida por la progesterona (ver objetivos específicos). Cada experimento constó de dos bloques de pruebas, la duración de cada bloque fue de 4 semanas, puesto que se tenían cuatro tratamientos a probar y cada tratamiento duraba una semana. Cada semana, las conejas experimentales recibieron uno de los cuatro tratamientos experimentales (BE, BE+P, BE+fármaco y BE+P+fármaco); la secuencia temporal de los tratamientos fue asignado de una manera pseudo-aleatoria. La coneja “par” recibió un tratamiento exclusivamente de BE durante el primer bloque experimental. Para el segundo bloque de pruebas, las conejas “experimentales” durante el primer bloque fueron conejas “pares”, mientras que las conejas “pares”, fueron designadas como conejas “experimentales”.

## **6.5 Tratamientos experimentales**

### **1). Benzoato de estradiol (BE):**

Se utilizaron 5 µg de BE por cada 0.5 ml de vehículo (aceite vegetal). Se administró una inyección diaria de 5 µg de BE durante seis días. El séptimo día, quince minutos antes de realizar las pruebas se administraron 200 µl de solución salina y posteriormente se realizaron las pruebas de agresión.

### **2). BE/fármaco:**

Se administró una inyección diaria de 5 µg de BE durante seis días. El séptimo día, quince minutos antes de realizar las pruebas se administró la dosis correspondiente del fármaco para cada experimento y posteriormente se realizaron las pruebas de agresión.

### **3). BE/progesterona (BE+P)**

Se administró una inyección diaria de 5 µg de BE durante seis días; el sexto día se administró una inyección de BE (5 µg) más progesterona (10 mg). El séptimo día, quince minutos antes de realizar las pruebas se administró solución salina y se realizaron las pruebas de agresión.

### **4). BE/P/fármaco**

Se administró una inyección diaria de 5µg de BE durante seis días; el sexto día aplicación de una inyección de BE (5µg) y progesterona (10 mg). El séptimo día, quince minutos antes de realizar las pruebas se administró la dosis correspondiente del fármaco y se realizaron las pruebas de agresión.

## 6.6 Experimentos

Se realizaron tres experimentos, cada uno involucrando un fármaco diferente:

**Experimento 1:** (8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin 8-OH-DPAT; 150µg/kg), un agonista del receptor de la serotonina 5HT<sub>1A</sub>.

**Experimento 2.** (+/-)-2,5-dimetioxi-4-iodolanfetamina DOI 21.4µg/kg), un agonista del receptor 5HT .

**Experimento 3.** Clomipramina (un inhibidor de la recaptura de serotonina) 20 mg/día, durante los 5 días previos a la prueba de agresión.

## 6.7 Análisis estadísticos

Se analizó el número de agresiones desplegadas por las hembras experimentales en respuesta a cada uno de los 4 tratamientos. Los resultados de cada experimento se analizaron mediante pruebas no-paramétricas, para muestras dependientes: (1) Friedman, para comparar entre los cuatro tratamientos experimentales ( $p < 0.05$ ); (2) Wilcoxon, para comparar el entre dos diferentes tratamientos ( $p < 0.05$ ).

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Descripción de las conductas agresivas

Cuantificamos y describimos las conductas agresivas que como hemos visto son promovidas por progesterona. De acuerdo a estos datos, se realizó una caracterización de las conductas más evidentes desplegadas por las hembras cuando recibieron el tratamiento con BE+P.

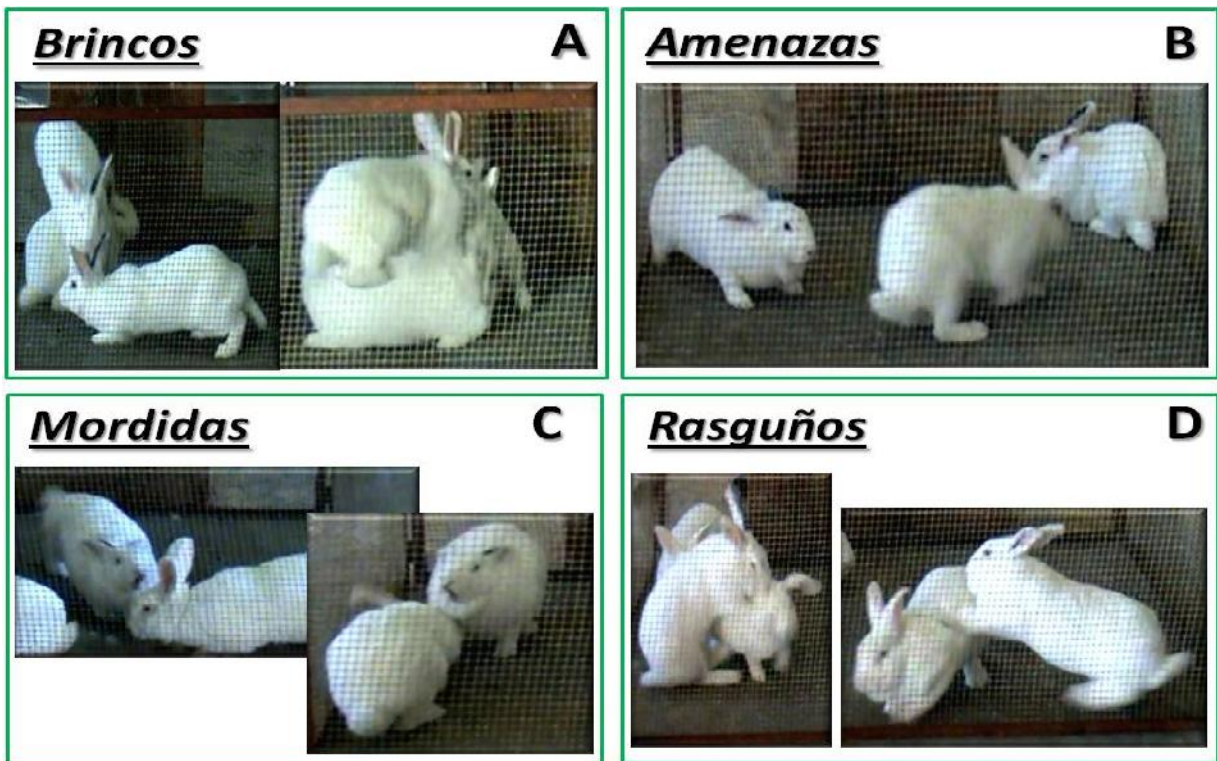
A continuación se describen estas conductas:

**1). Mordidas:** La hembra se abalanza sobre los otros individuos, mordiendo el cuerpo de éstos. Después de morder, la hembra corre para alejarse (Fig. 1C).

**2). Rasguños:** La hembra utiliza sus patas delanteras para rasguñar el cuerpo de los demás individuos involucrados en la prueba. Ésta conducta generalmente aparece después de que la hembra intenta alejarse de ellos, y al no poder hacerlo, la hembra recurre a los rasguños para alejar a los otros individuos (Fig. 1D).

**3). Amenazas:** La hembra se apoya sobre sus patas delanteras sin desplegar otro tipo de conducta agresiva ante el acercamiento ya sea del macho o de la otra hembra. Esta conducta va acompañada por un movimiento de orejas hacia atrás, y algunas veces va acompañada también por la presencia de vocalizaciones (Fig.1B).

**4). Brincos:** La hembra se desplaza mediante brincos cayendo encima de los otros individuos involucrados en las pruebas de agresión. Esta conducta es típicamente desplegada cuando el macho o la otra hembra involucrada intentan acercarse a ella (Fig.1A).



**Figura 1.** Descripción de conductas agresivas observadas en las hembras experimentales durante las pruebas de agresión. 1A) brincos, 1B) amenazas, 1C) mordidas y 1D) rasguños.

## 7.2 Efecto de progesterona sobre conductas agresivas específicas

Se analizaron los datos obtenidos de la administración de un tratamiento con BE y BE+P de todas las hembras utilizadas en los experimentos I y II. Observamos que la progesterona provocó un incremento significativo de la agresión hacia el macho de manera global, sin aumentar o disminuir la expresión de un tipo de agresión específica. Así, un análisis de Chi-cuadrada mostró que las distribuciones de los diferentes tipos de agresión no variaron entre los tratamientos BE y BE+P ( $p = 0.11$ ) como se muestra en la siguiente tabla:

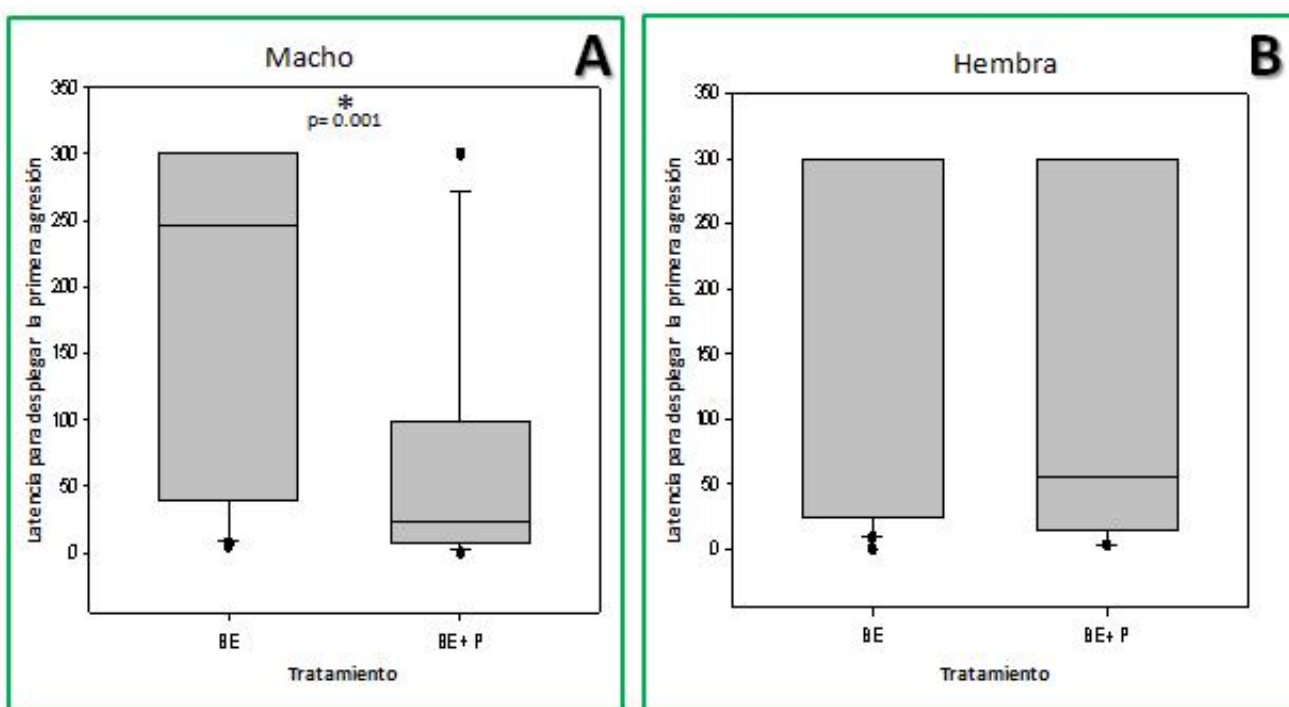
Tipo de agresión	BE (n=63)	BE+P(n=151)	X <sup>2</sup> P
Mordidas	0.32	0.26	p=0.377
Rasguños	0.25	0.16	p=0.104
Amenazas	0.25	0.36	p=0.141
Brincos	0.16	0.16	p=0.997

**Tabla 1:** Proporción de la frecuencia de conductas agresivas observadas durante una prueba de agresión. Prueba de X<sup>2</sup>. p 0.05 indica diferencia estadísticamente significativa.

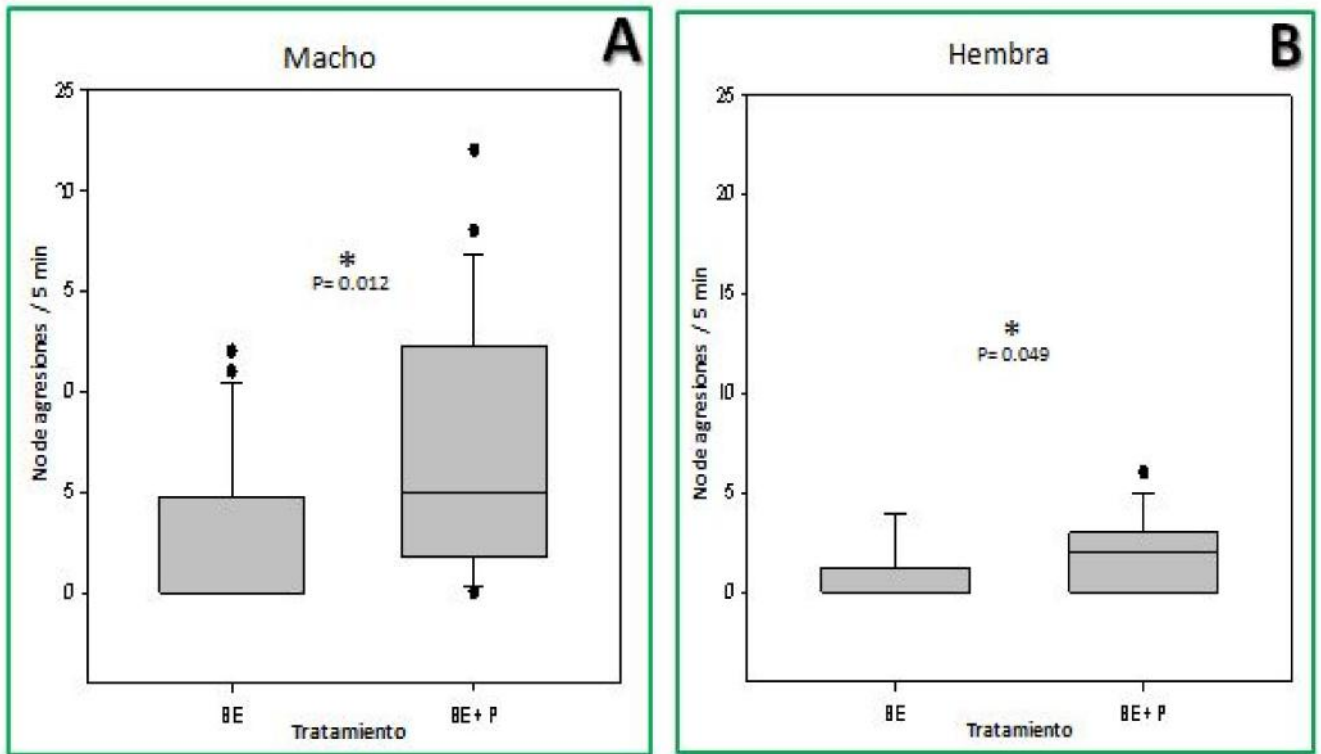


### 7.3 Efecto de la administración de un tratamiento con BE+P sobre la agresión selectiva

De acuerdo a la prueba de Wilcoxon el tratamiento con BE+P tuvo un efecto significativo disminuyendo la latencia para desplegar la primera conducta agresiva, esto sucedió solamente en el caso de la agresión dirigida hacia el macho ( $p=0.001$ ) (Grafica 1A). En cuanto el número de agresiones, el tratamiento con BE+P incremento significativamente el número de agresiones desplegadas para los dos casos, es decir, la agresión dirigida tanto hacia machos ( $p=0.031$ ) (Grafica 2A) como hacia hembras ( $p=0.031$ ) (Grafica 2B).



**Gráfica 1:** Efecto de la administración de BE+P sobre la agresión (**latencia para desplegar la primera agresión**), comparando entre la agresión dirigida hacia el macho (A) y la agresión dirigida hacia la hembra (B). \* indica diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de comparación ( $p < 0.05$ , Wilcoxon Test); las cajas grises representan el rango intercuartil y la línea dentro de cada caja representa la mediana.



**Gráfica 2:** Efecto de la administración de BE+P sobre la agresión (**frecuencia de conductas agresivas**), comparando entre la agresión dirigida hacia el macho (A) y la agresión dirigida hacia la hembra (B). \* indica diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de comparación ( $p < 0.05$  Wilcoxon Test); las cajas grises representan el rango intercuartil y la línea dentro de cada caja representa la mediana.

## **7.4 Experimento I: efecto de la administración de un agonista del receptor 5HT<sub>1A</sub>**

Se realizaron pruebas de agresión observando la conducta de las hembras que recibieron los cuatro tratamientos experimentales, registrando el número de agresiones desplegadas por las hembras tanto hacia el macho como hacia la hembra par involucrados en las pruebas de agresión, así como la latencia para desplegar la primera conducta agresiva, obteniendo los siguientes resultados:

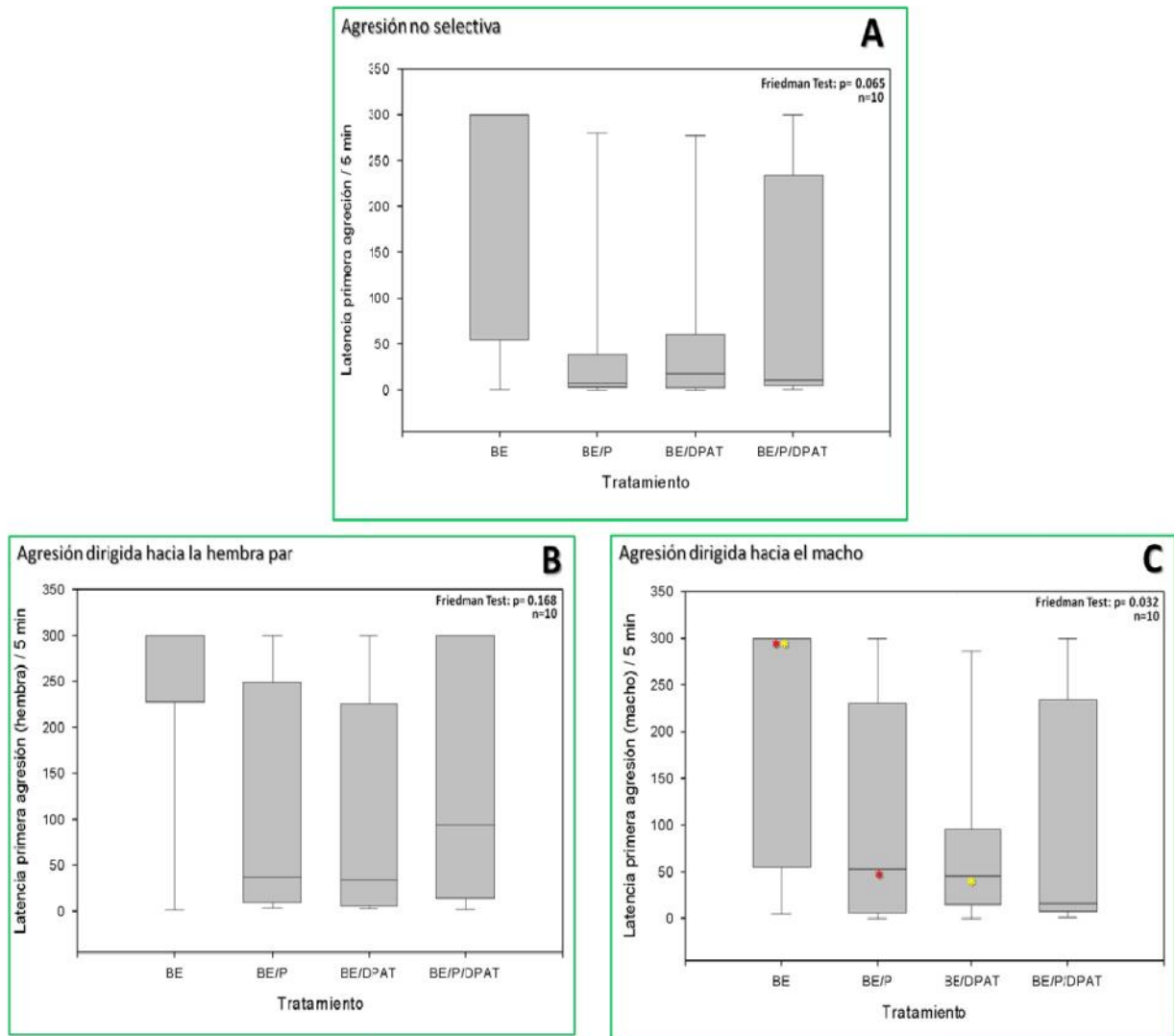
### **7.4.1 Efecto de la administración de 8-OH-DPAT sobre la agresión promovida por progesterona**

#### **A) Latencia para desplegar agresión**

**1). Agresión no selectiva.** Una prueba inicial de Friedman mostró que no había diferencias significativas entre los cuatro tratamientos ( $p=0.065$ ) (Gráfica 3A).

**2). Agresión dirigida hacia la hembra par.** La prueba de Friedman no mostró diferencias significativas entre los tratamientos ( $p=0.168$ ) (Gráfica 3B).

**3). Agresión dirigida hacia el macho.** Los resultados de la prueba de Friedman mostraron diferencias significativas entre los tratamientos ( $p=0.032$ ). La prueba de Wilcoxon mostró que un tratamiento con BE+P disminuyó la latencia para desplegar la primera agresión en comparación con BE ( $p=0.017$ ), mientras que el tratamiento con BE+8-OH-DPAT también disminuyó la latencia para desplegar la conducta agresiva (Wilcoxon  $p=0.008$ ). No encontramos diferencias significativas entre los tratamientos de BE+P+8-OH-DPAT contra el tratamiento de BE+P (Wilcoxon  $p=0.674$ ) (Gráfica 3C).



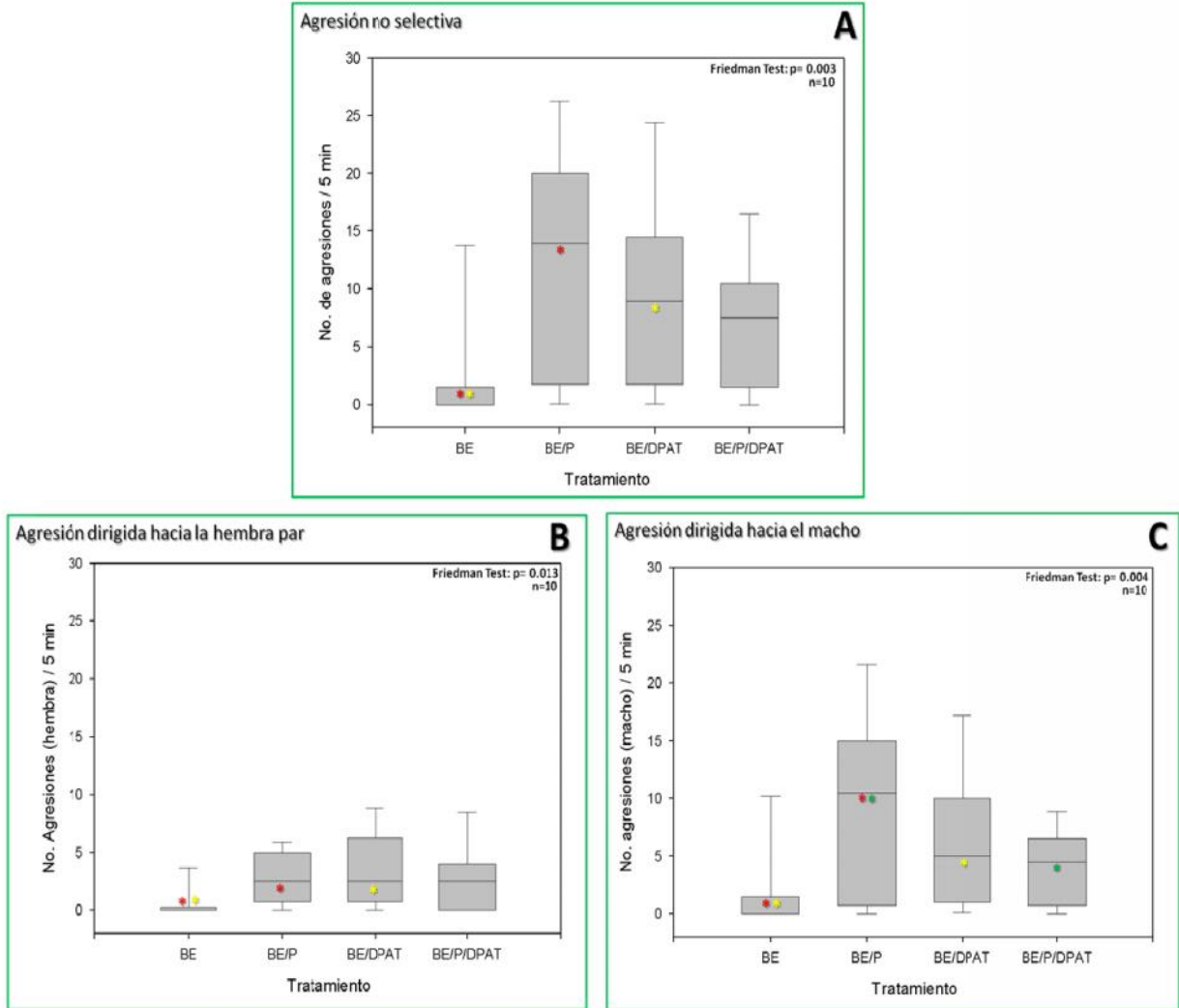
**Gráfica 3.** Efecto de la administración de un agonista del receptor  $5HT_{1A}$  (8-OH-DPAT) sobre la conducta agresiva (**latencia para desplegar la primera agresión**) comparando entre cuatro tratamientos experimentales (BE, BE+P, BE+8-OH-DPAT y BE+P+8-OH-DPAT) y evaluando: A) agresión no selectiva, B) agresión dirigida hacia la hembra par y C) agresión dirigida hacia el macho. Asteriscos del mismo color indica diferencia estadísticamente significativa entre los grupos señalados ( $p < 0.05$  Friedman y Wilcoxon Test), las cajas grises representan el rango intercuartil y la línea dentro de cada caja representa la mediana.

## **B) Frecuencia de conductas agresivas**

**1). Agresión no selectiva.** La prueba de Friedman reveló diferencias significativa entre los cuatro tratamientos ( $p=0.003$ ). En cuanto al número de conductas agresivas desplegadas por las conejas tratadas, encontramos que la administración de BE+P incrementó el número de agresiones en comparación con el tratamiento de BE (Wilcoxon  $p=0.008$ ). El tratamiento con BE+8OHDPAT también incrementó significativamente el número de conductas agresivas desplegadas en comparación con el tratamiento de BE (Wilcoxon  $p=0.008$ ), mientras que el tratamiento con BE+P+8-OH-DPAT no afectó el número de agresiones en comparación con BE+P (Wilcoxon  $p=0.069$ ) (Gráfica 4A).

**2). Agresión dirigida hacia la hembra par.** La prueba de Friedman reveló diferencias significativas entre los tratamientos ( $p=0.013$ ). El tratamiento con BE+P incrementó significativamente el número de agresiones desplegadas en comparación con BE (Wilcoxon  $p=0.015$ ), el tratamiento con BE+8-OH-DPAT también incrementó significativamente el número de conductas agresivas cuando se comparó con el tratamiento de BE (Wilcoxon:  $p=0.012$ ). Mientras que el tratamiento de BE+P+8-OH-DAT no afectó el número de agresiones desplegadas con el tratamiento de BE+P (Wilcoxon:  $p=0.504$ ) (Gráfica 4B).

**3). Agresión dirigida hacia el macho.** Encontramos diferencias significativas entre los tratamientos, de acuerdo con la prueba de Friedman ( $p=0.004$ ). Los resultados mostraron que el tratamiento con BE+P incrementó el número de agresiones en comparación con BE (Wilcoxon:  $p=0.012$ ), mientras que el tratamiento con BE+8-OH-DPAT también provocó un aumento en el número de agresiones (Wilcoxon:  $p=0.007$ ). También encontramos que el número de agresiones en conejas tratadas con BE+P+8-OH-DPAT fue significativamente menor comparado con las que fueron tratadas con BE+P (Gráfica 4C).



**Gráfica 4.** Efecto de la administración de un agonista del receptor  $5HT_{1A}$  (8-OH-DPAT) sobre la conducta agresiva (**frecuencia de conductas agresivas**) comparando entre cuatro tratamientos experimentales (BE, BE+P, BE+8-OH-DPAT y BE+P+8-OH-DPAT) y evaluando: A) agresión no selectiva, B) agresión dirigida hacia la hembra par y C) agresión dirigida hacia el macho. Asteriscos del mismo color indica diferencia estadísticamente significativa entre los grupos señalados ( $p < 0.05$  Friedman y Wilcoxon Test), las cajas grises representan el rango intercuartil y la línea dentro de cada caja representa la mediana.

#### **7.4.2 Efecto de la administración de 8OHDPAT sobre la conducta sexual**

**1).Número de montas:** No encontramos diferencias significativas entre los tratamientos de acuerdo con el resultado de la prueba de Friedman ( $p=0.153$ ).

**2). Latencia para recibir la primera monta:** No encontramos diferencias significativas entre los tratamientos de acuerdo con el resultado de la prueba de Friedman ( $p=0.112$ ).

#### **7.5 Experimento II: efecto de la administración de un agonista de los receptores 5HT2**

Después de realizar las pruebas de agresión para este experimento, encontramos los siguientes resultados:

##### **7.5.1. Efecto de la administración de DOI sobre la agresión promovida por progesterona**

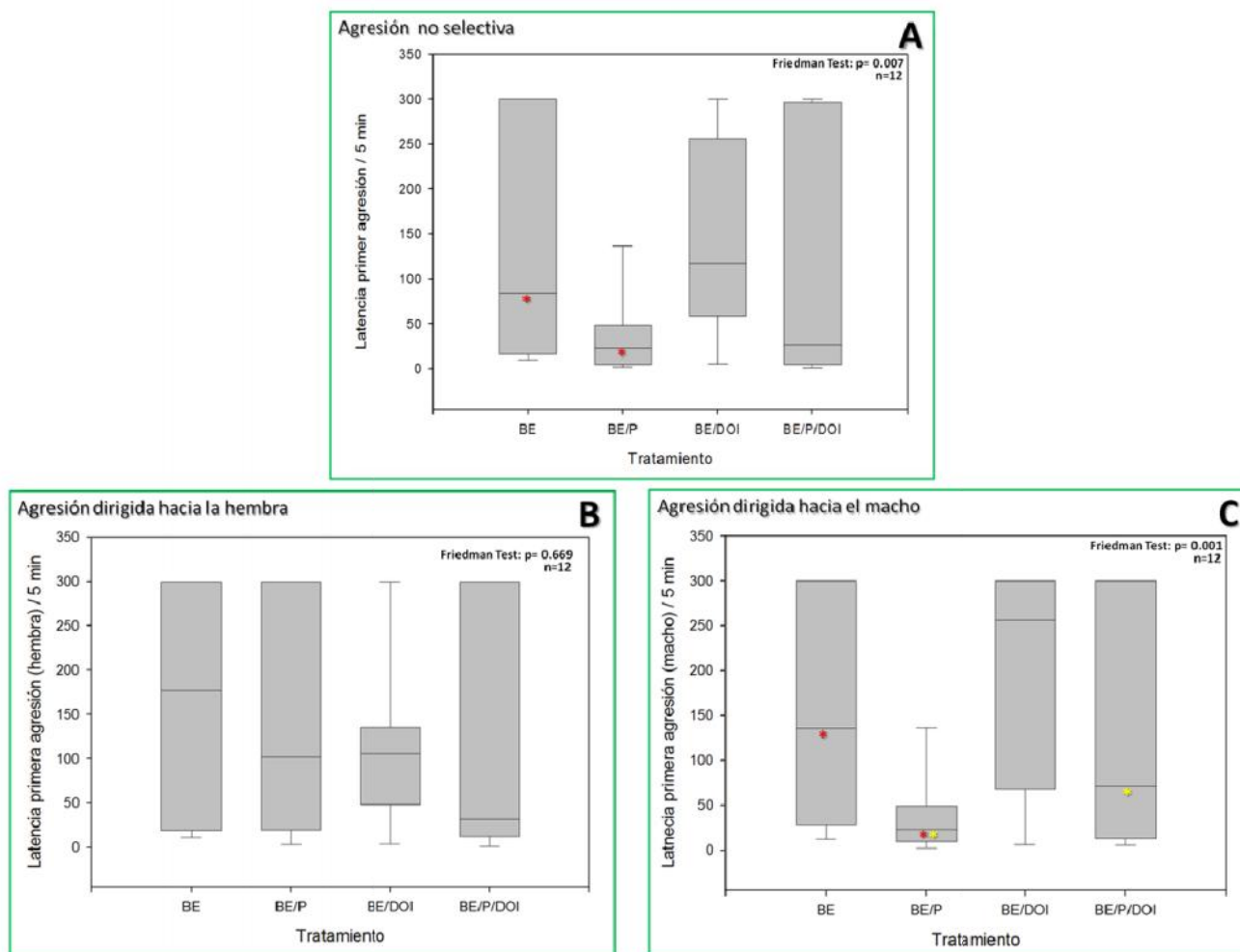
###### **A). Latencia para desplegar agresión.**

**1). Agresión no selectiva.** De acuerdo a la prueba de Friedman, encontramos diferencias significativas dentro de la comparación de los cuatro tratamientos ( $p=0.007$ ). Encontramos que la administración de el tratamiento de BE+P provocó una disminución en la latencia para desplegar la primera conducta agresiva comparado con el tratamiento de BE (Wilcoxon:  $p= 0.006$ ). No se encontró un efecto del tratamiento con BE+P+DOI sobre el efecto de BE+P sobre la latencia para desplegar agresión (Wilcoxon:  $p=0.099$ ) (Gráfica 5A).

**2). Agresión dirigida hacia la hembra par.** De acuerdo a la prueba de Friedman, no encontramos diferencias significativas entre los cuatro tratamientos ( $p=0.069$ ) (Gráfica 5B).

**3). Agresión dirigida hacia el macho.** Cuando analizamos los resultados con la prueba de Friedman, si hubo diferencias significativas entre los cuatro tratamientos ( $p=0.001$ ). De acuerdo a la prueba de Wilcoxon encontramos que BE+P disminuyo la latencia para desplegar la primera agresión en comparación con BE ( $p=0.005$ ). Por otro lado encontramos

que el tratamiento con BE+P+DOI incremento de manera significativa la latencia para desplegar la primera agresión dirigida hacia el macho en comparación con BE+P ( $p=0.011$ ) (Gráfica 5C).



**Gráfica 5.** Efecto de la administración de un agonista de los receptores  $5HT_{2A/2C}$  (DOI) sobre la conducta agresiva (**latencia para desplegar la primera agresión**) comparando entre cuatro tratamientos experimentales (BE, BE+P, BE+DOI y BE+P+DOI) y evaluando: A) agresión no selectiva, B) agresión dirigida hacia la hembra par y C) agresión dirigida hacia el macho. Asteriscos del mismo color indica diferencia estadísticamente significativa entre los grupos señalados ( $p<0.05$  Friedman y Wilcoxon Test), las cajas grises representan el rango intercuartil y la línea dentro de cada caja representa la mediana.

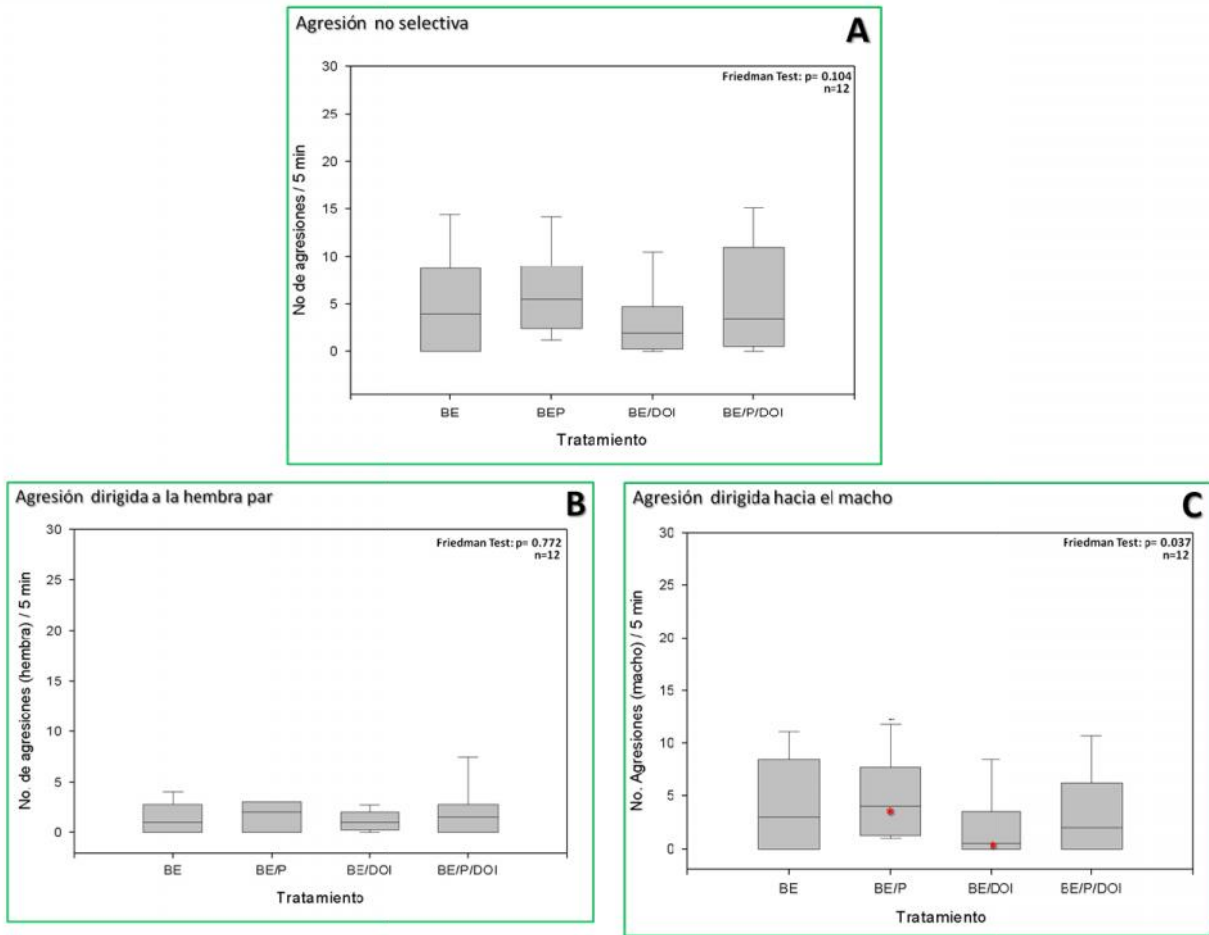


## **B) Número de agresiones**

**1). Agresión no selectiva.** La prueba de Friedman no encontró diferencias significativas entre los tratamientos ( $p=0.104$ ) (Gráfica 6A).

**2). Agresión dirigida hacia la hembra par.** De acuerdo con la prueba de Friedman, no hubo diferencias significativas entre los tratamientos ( $p=0.772$ ) (Gráfica 6B).

**3). Agresión dirigida hacia el macho.** Cuando analizamos los resultados con la prueba de Friedman, encontramos diferencias significativas entre los cuatro tratamientos ( $p=0.037$ ). De acuerdo a la prueba de Wilcoxon encontramos que el tratamiento con BE+DOI disminuyó el número de agresiones en comparación con BE+P (Wilcoxon  $p=0.027$ ) (Gráfica 6C).



**Gráfica 6.** Efecto de la administración de un agonista de los receptores  $5HT_{2A/2C}$  (DOI) sobre la conducta agresiva (**frecuencia de conductas agresivas**) comparando entre cuatro tratamientos experimentales (BE, BE+P, BE+DOI y BE+P+DOI) y evaluando: A) agresión no selectiva, B) agresión dirigida hacia la hembra par y C) agresión dirigida hacia el macho. Asteriscos del mismo color indica diferencia estadísticamente significativa entre los grupos señalados ( $p < 0.05$  Friedman y Wilcoxon Test), las cajas grises representan el rango intercuartil y la línea dentro de cada caja representa la mediana.

### **7.5.2 Efecto de la administración de DOI sobre la conducta sexual**

**1). Número de montas.** La prueba de Friedman no encontró diferencias significativas entre los tratamientos ( $p=0.104$ ).

**2). Latencia para recibir la primera monta:** La prueba de Friedman encontró diferencias significativas entre los tratamientos ( $p=0.035$ ). El tratamiento con BE+P incrementó la latencia para recibir la primera monta en comparación con el tratamiento de BE (Wilcoxon:  $p= 0.004$ ). Mientras que la administración de un tratamiento con BE+DOI disminuyó la latencia para recibir la primera monta comparado al tratamiento con BE (Wilcoxon:  $p=0.013$ ).

### **7.6 Experimento III: Efecto de la administración de un inhibidor de la recaptura de serotonina**

#### **7.6.1 Efecto de la administración de clomipramina sobre la agresión promovida por progesterona**

Después de haber realizado los experimentos I y II, se seleccionaron a las hembras que tuvieron mayor respuesta al tratamiento con BE+P, es decir, las que mostraron mayor agresión. De este modo realizamos un tercer experimento, en el cual observamos el efecto que tuvo la administración de clomipramina sobre la agresión promovida por progesterona, obteniendo los siguientes resultados:

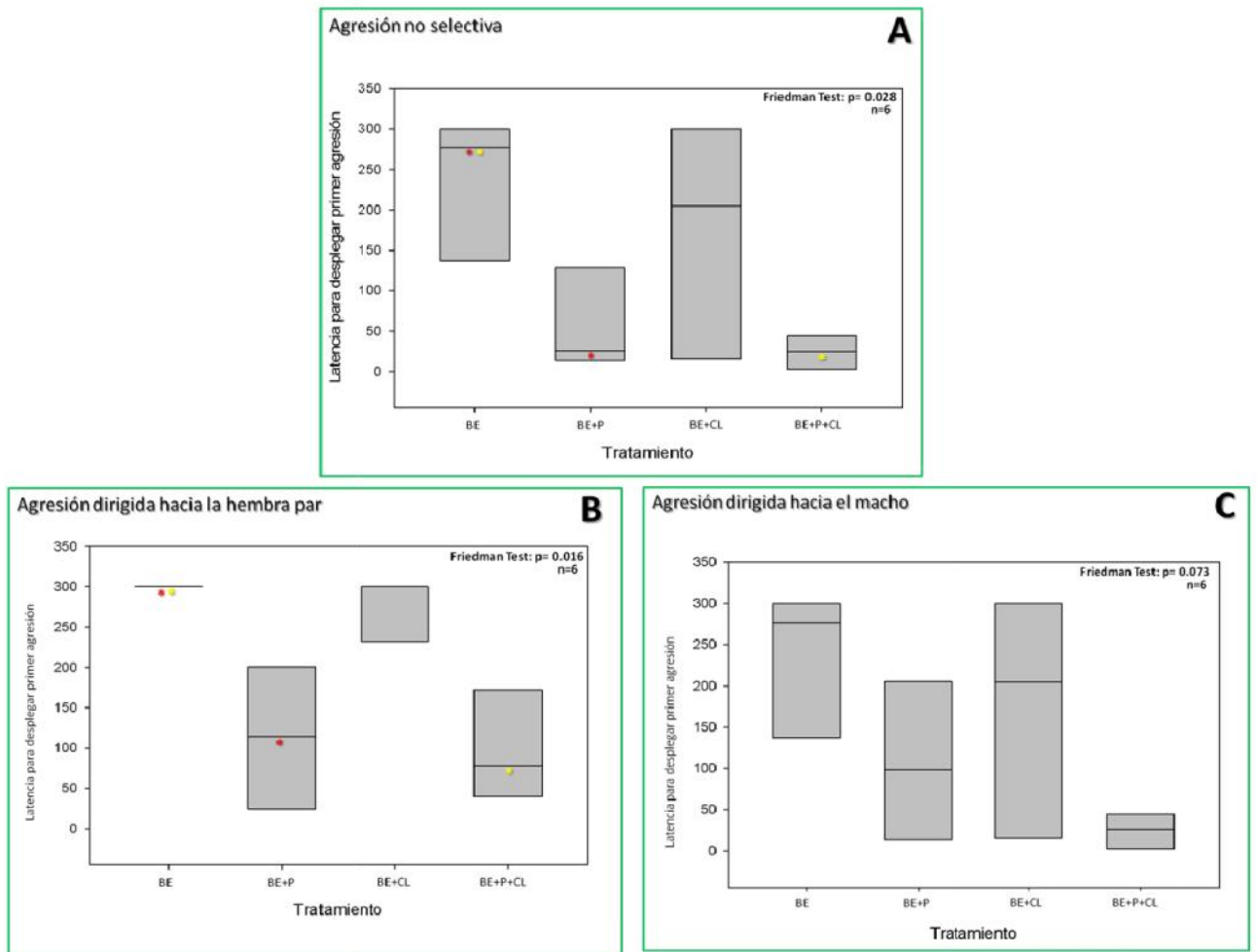
#### **A) Latencia para desplegar agresión**

**1). Agresión no selectiva.** Según la prueba de Friedman encontramos que hubo diferencias significativas entre los cuatro tratamientos ( $p=0.028$ ). En primer lugar, el tratamiento con BE+P disminuyó la latencia para desplegar la primera agresión (Wilcoxon:

$p=0.028$ ). Por otro lado el tratamiento de BE+P+Clomipramina disminuyó la latencia para desplegar agresión en comparación con el tratamiento de BE (Wilcoxon:  $p=0.028$ ) (Gráfica 7A).

**2). Agresión dirigida hacia la hembra par.** Según la prueba de Friedman, hubo diferencias significativas entre los tratamientos ( $p=0.016$ ). Además encontramos que BE+P disminuyó la latencia para desplegar la primera agresión en comparación con BE (Wilcoxon:  $P=0.043$ ). El tratamiento de BE+P+clomipramina disminuyó la latencia para desplegar la primera agresión (Wilcoxon:  $p= 0.028$ ) comparando con el tratamiento de BE (Gráfica 7B).

**3). Agresión dirigida hacia el macho.** No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los tratamientos comparados ( $p=0.073$ ) (Gráfica 7C).



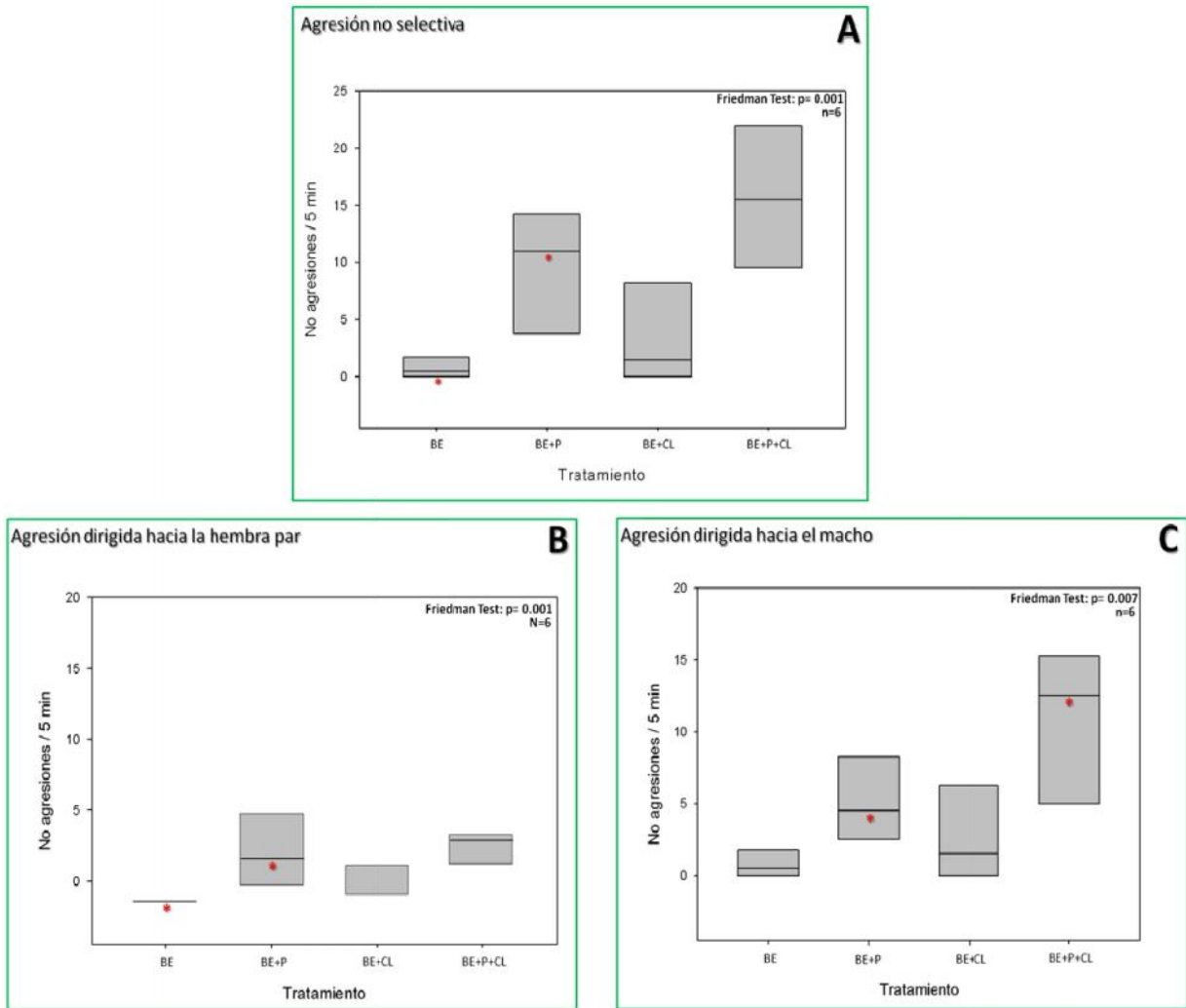
**Gráfica 7.** Efecto de la administración de un inhibidor de la recaptura de serotonina (IRS; clomipramina) sobre la conducta agresiva (**latencia para desplegar la primera agresión**) comparando entre cuatro tratamientos experimentales (BE, BE+P, BE+clomipramina y BE+P+clomipramina) y evaluando: A) agresión no selectiva, B) agresión dirigida hacia la hembra par y C) agresión dirigida hacia el macho. Asteriscos del mismo color indica diferencia estadísticamente significativa entre los grupos señalados ( $p<0.05$  Friedman y Wilcoxon Test), las cajas grises representan el rango intercuartil y la línea dentro de cada caja representa la mediana.

## **B) Frecuencia de las conductas agresivas**

**1). Agresión no selectiva.** La prueba de Friedman confirmó que hubo diferencias significativas entre los tratamientos ( $p=0.001$ ). Con respecto al número de agresiones desplegadas, encontramos que el tratamiento con BE+P incrementó el número de agresiones en comparación con el tratamiento de BE (Wilcoxon:  $p=0.027$ ). El tratamiento con BE+P+clomipramina no afectó el número de agresiones cuando lo comparamos contra BE+P (Wilcoxon:  $p= 0.112$ ) (Gráfica 8A).

**2). Agresión dirigida hacia la hembra par.** De acuerdo con el resultado de la prueba de Friedman, encontramos diferencias significativas en la comparación de los cuatro tratamientos ( $p=0.007$ ). El tratamiento con BE+P incrementó el número de agresiones con respecto al tratamiento de BE (Wilcoxon:  $p=0.043$ ) (Gráfica 8B).

**3). Agresión dirigida hacia el macho.** De acuerdo con el resultado de la prueba de Friedman, encontramos diferencias significativas en la comparación de los cuatro tratamientos ( $p=0.007$ ). Encontramos que el tratamiento con BE+P incrementó el número de agresiones con respecto al tratamiento de BE (Wilcoxon:  $p=0.050$ ), además, BE+P+clomipramina también incrementó el número de agresiones ( $p=0.027$ ) en comparación con el tratamiento de BE+P (Gráfica 8C).



**Gráfica 8.** Efecto de la administración de un inhibidor de la recaptura de serotonina (IRS; clomipramina) sobre la conducta agresiva (**frecuencia de conductas agresivas**) comparando entre cuatro tratamientos experimentales (BE, BE+P, BE+clomipramina y BE+P+clomipramina) y evaluando: A) agresión no selectiva, B) agresión dirigida hacia la hembra par y C) agresión dirigida hacia el macho. Asteriscos del mismo color indica diferencia estadísticamente significativa entre los grupos señalados ( $p < 0.05$  Friedman y Wilcoxon Test), las cajas grises representan el rango intercuartil y la línea dentro de cada caja representa la mediana.

### **7.6.2 Efecto de la administración de clomipramina sobre la conducta sexual**

**1). Número de montas.** Los resultados de la prueba de Friedman señalaron diferencias significativas en la comparación de los cuatro tratamientos ( $p=0.033$ ). El tratamiento de BE+clomipramina disminuyó el número de montas recibidas en comparación con el tratamiento de BE (Wilcoxon:  $p=0.039$ ).

**2). Latencia para recibir la primera monta.** La prueba de Friedman no encontró diferencias entre los tratamientos comparados (Wilcoxon:  $p=0.055$ ).



## 8. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos de este estudio se obtuvieron a partir del planteamiento de tres objetivos: 1) comparar la conducta agresiva de hembras ovariectomizadas sometidas a diferentes tratamientos con un agonista del receptor a serotonina 5HT<sub>1A</sub>; 2) comparar la conducta agresiva de hembras ovariectomizadas sometidas a diferentes tratamientos con un agonista del receptor a serotonina 5HT y 5HT<sub>2A/2C</sub>.

Después de realizar los experimentos con los agonistas de los receptores a serotonina, se seleccionaron a las hembras que mostraron una respuesta mayor a la progesterona, es decir, las que mostraron un incremento en la conducta agresiva cuando recibieron un tratamiento a base de benzoato de estradiol y progesterona. Lo anterior, con el fin de realizar un tercer objetivo que fue: probar el efecto de un inhibidor de la recaptura de serotonina (IRS), clomipramina sobre la conducta agresiva mostrada por las hembras seleccionadas, con el propósito de determinar si este IRS modularía la expresión de la agresión promovida por la progesterona.

### 8.1 Efecto de la administración de progesterona y descripción de las conductas agresivas observadas

Como se ha recalado ya, la administración de BE+P provocó un incremento de la conducta agresiva en las conejas en comparación con el periodo en el que solamente recibieron tratamiento a base de BE. Lo dicho hasta aquí, hace suponer que la conducta agresiva de las conejas incrementa de manera paralela con respecto a la dirección de la agresión, es decir, que la coneja agrede con la misma frecuencia a la hembra par o al macho, involucrados junto con la hembra experimental dentro de la prueba de agresión. Hacemos mención de lo anterior debido a que nuestros resultados mostraron un incremento significativo en la conducta agresiva tanto dirigida hacia al macho, como hacia la hembra par. Todo esto parece confirmar lo observado por Myers y Poole en 1961. Ellos mencionaron que en el caso del conejo europeo en condiciones semi naturales, las hembras manifestaban una “irritabilidad” en presencia de otras hembras asociada con los periodos de estro y parto, y que la agresividad se restringía particularmente a estos dos periodos una vez que se habían

formado los grupos y seleccionado las áreas que ocuparían. Interesantemente, estos autores también mencionaban que las hembras generalmente no agreden a los machos, y que la agresión hembra-macho solamente ocurría durante los periodos de establecimiento de las colonias. Considerando que nuestras observaciones fueron realizadas en condiciones de laboratorio, y que a diferencia de Myers y Poole, nosotros observamos una disminución en la latencia para desplegar la primera agresión hacia el macho, pero no hacia la hembra, después de tratarlas con progesterona. Este incremento en la agresión podría explicarse con el hecho de que durante las pruebas, la hembra experimental agredía al macho debido a que éste intenta acercarse para aparearse con ella; por lo tanto, la hembra desplegaba una serie de conductas que podrían interpretarse como agresión defensiva desplegada como un signo de rechazo al macho, mismo que podría ser causado por la inhibición de la receptividad sexual provocada por la progesterona tanto en condiciones naturales como en condiciones de laboratorio. Esta observación podría sugerir que la conducta agresiva mostrada por las hembras corresponde a la agresión maternal. El apoyo a esta hipótesis proviene de especies de mamíferos, ya que la agresión incrementa de manera significativa durante el la gestación y la lactancia (cuando los niveles de progesterona circulante incrementan también de manera significativa) (Boness et al, 1982; Derix et al, 1993; McDonough, 1994; Wolff y Peterson, 1998; Rodel et al. 2008).

Después de haber comprobado que la progesterona provoca un incremento en la conducta agresiva, describimos una serie de conductas agresivas mostradas por algunas de las hembras empleadas en los experimentos, conductas tales como: mordidas (figura 1C), rasguños (figura 1D), amenazas (figura 1C) y brincos (figura 1A). Esta serie de conductas agresivas coinciden con las mencionadas en el estudio realizado Myers y Poole en 1961 en el que describieron la conducta agresiva de la coneja viviendo en condiciones naturales. Ellos observaron que las conejas desplegaron conducta agresiva hacia otras hembras. Algunas veces, la hembra dominante mató a otras hembras durante peleas por la posesión de madrigueras mediante el desgarre del abdomen de su oponente con sus patas traseras ya sea durante un salto en el aire o mientras las dos hembras se colocaban sobre sus costados en el suelo, también propició mordidas justo arriba de la cola. La descripción de este repertorio de conductas agresivas en la coneja silvestre coincide con las que observamos durante las pruebas de agresión realizadas en conejas Nueva Zelanda. Cabe resaltar que en el estudio de Myers y

Poole, la conducta agresiva se restringía al periodo de estro y a la época de parto, periodos durante los que las hormonas ováricas influyen fuertemente sobre la conducta de la coneja: la receptividad sexual aumenta durante el estro por la acción del estrógeno que es producido por los folículos en hembras intactas; mismo efecto que provoca la administración de BE a hembras ovariectomizadas. Mientras que el estro es inhibido después del apareamiento debido al efecto de la progesterona producida por los cuerpos lúteos que se desarrollan después de la ovulación. Este mismo efecto se obtiene con la administración de progesterona a conejas ovariectomizadas tratadas con estradiol (Beyer y Rivaud, 1970; Hudson et al, 1990). El despliegue de estas agresiones durante periodos reproductivos específicos tanto en conejas silvestres como en conejas de laboratorio podría llevarnos a pensar que en la coneja, la influencia de la progesterona provoque el despliegue de “agresión maternal” ya que como se ha recalcado ya, la administración de BE+P provocó un incremento de la conducta agresiva en las conejas que recibieron el tratamiento, simulando quizá el estado hormonal de la gestación en cuanto la progesterona se refiere, en comparación con el periodo en el que solamente recibieron tratamiento a base de BE (periodo de estro en la coneja en condiciones naturales).

## **8.2 Experimento I: Efecto de la administración de un agonista del receptor 5HT<sub>1A</sub> (8-OH-DPAT) sobre la agresión promovida por progesterona**

En primer lugar, tratadas los resultados reflejaron que el tratamiento con BE+P provocó un incremento en la conducta agresiva. El tratamiento con BE+8-OH-DPAT replicó el efecto de la progesterona, incrementando la conducta agresiva en comparación con el tratamiento de BE (Grafica 1). Sabemos que en la coneja, la progesterona provoca un incremento en la conducta agresiva (Hoffman, 2009; Martínez-Álvarez; 2010), por su parte algunos autores sugieren que los altos niveles de progesterona circulate en la sangre durante la gestación inhiben la receptividad sexual de la coneja durante este periodo (Beyer & McDonald, 1973; Hudson et al, 1990). Esto podría explicar la presencia de la conducta agresiva de las hembras tratadas con BE+P como una conducta defensiva causada por la progesterona.

Como anteriormente se mencionó, el agonista del receptor 5HT<sub>1A</sub> (8-OH-DPAT) tuvo un efecto propio, incrementando la agresión de las hembras de manera similar al de progesterona.

Este resultado podría sugerir que el agonista del receptor  $5HT_{1A}$  activó los receptores presinápticos estimulando un efecto inhibitorio sobre la actividad de las neuronas serotoninérgicas, provocando la disminución de la actividad de estas neuronas e inhibiendo la liberación de serotonina y reduciendo la concentración de serotonina cerebral y provocando así, un incremento en la respuesta agresiva. De acuerdo a esto, estudios neurobiológicos indican que los efectos de los agonistas de los receptores  $5HT_{1A}$  y  $1B$  reducen la actividad de las neuronas disminuyendo la liberación de serotonina en sitios de proyección (Sprouse y Aghajanian, 1987; Bonvento et al, 1992; Adell et al, 2002). Sugiriendo mecanismos de mediación presinápticos que producen los efectos antiagresivos de estos fármacos. Consistentemente con esta propuesta, en otro estudio se observó que la microinfusión de 8-OH-DPAT dentro del NDR aumentó la agresión maternal. Por otro lado, la activación de los autoreceptores  $5HT_{1A}$  y  $1B$  en el núcleo dorsal del rafe (NDR) mediante la microinfusión de agonistas de estos receptores disminuyó el comportamiento agresivo defensivo en ratas y ratones, pero con una reducción importante de la actividad motora e interacciones sociales (Mos et al, 1993; Van Der Vegt et al, 2003; Bannai et al, 2007; Faccidomo et al, 2008).

Cabe mencionar que nuestro resultado no coincide con los resultados obtenidos de otras investigaciones realizadas en el gato, en las que se evidencia que la activación de los receptores  $5HT_{1A}$ , ya sea mediante la administración sistémica de agonistas de este receptor o mediante la estimulación eléctrica provoca una disminución en la conducta agresiva (Kavoussi et al, 1997; Siegel., 2007). Aunque por otro lado, se sabe que en general los agonistas del receptor  $5HT_{1A}$  inhiben la agresión, nuestros resultados coinciden con otros estudios realizados en la rata en el que se observó que la administración local de un agonista del receptor  $5HT_{1A}$  dentro de “área septal media” provocó un incremento en la agresión maternal de las hembras que recibieron el tratamiento (de Almeida, 1997). Otro estudio en el que se observó un incremento en la conducta agresiva al administrar un agonista del receptor  $5HT_{1A}$  (8-OH-DPAT) fue realizado en la mosca de la fruta (*Drosophila melagaster*) (Johnson et al, 2009).

Otro aspecto que es necesario enfatizar, es el hecho de que la administración de 8-OH-DPAT tuvo un efecto inhibitorio sobre la agresión promovida por la progesterona al administrar un tratamiento con BE+P+8-OH-DPAT (Gráficas 3 y 4). Este resultado podría

sugerir que en la coneja, la progesterona actuaría incrementando la expresión de receptores 5HT<sub>1A</sub> postsinápticos dentro de áreas cerebrales que están involucradas con la modulación de la conducta agresiva como el hipotálamo y el AGP. Apoyando esta hipótesis, está el hecho de que en investigaciones preclínicas, la administración sistémica de agonistas del receptor 5HT<sub>1A</sub>, promueve efectos antiagresivos en diferentes especies que van desde peces, anfibios, aves, roedores, cujos y primates no humanos (Olivier et al, 1992; Bell y Hobson 1994; Blachard et al, 1997; Sperry et al, 2003; de Boer y Koolhaas 2005; Clotfelter et al, 2007; Ten Eyck 2008).

### **8.3 Experimento II: Efecto de la administración de un agonista del receptor 5HT<sub>2</sub> (DOI) sobre la agresión promovida por progesterona**

Los resultados obtenidos de las pruebas de agresión realizadas a las hembras tratadas con BE+P, mostraron que este tratamiento incrementó la conducta agresiva disminuyendo la latencia para desplegar la primera agresión en las conejas tratadas. Por su parte, DOI influyó sobre la conducta agresiva de las hembras disminuyendo la agresión (latencia para desplegar agresión) en comparación con el tratamiento de BE+P. Sugiriendo que DOI inhibió la conducta agresiva de la coneja activando los receptores 5HT<sub>2A</sub> y <sub>2C</sub> postsinápticos activando una vía desconocida que disminuyó la conducta agresiva. Se sabe que la activación de los receptores 5HT<sub>2A</sub> y <sub>2C</sub> mediante la administración de agonistas a estos receptores como el DOI provoca una reducción en la conducta agresiva en algunas especies como moscas, anfibios, ratas y ratones (Boson et al,1994; Ten Eyck, 2008; Johnson et al, 2009). Sin embargo, los efectos de este compuesto son acompañados por efectos sedativos. Por otro lado la infusión de agonistas de los receptores 5HT<sub>2A</sub> y <sub>2C</sub> dentro del AGP, redujo la agresión maternal en ratas (de Almeida et al, 2005).

#### **8.4 Experimento III: Efecto de la administración de un IRS (clomipramina) sobre la agresión promovida por progesterona**

El resultado que se esperaba en la presente investigación es que la administración de un tratamiento subcrónico de clomipramina tendría un efecto inhibitorio sobre la conducta agresiva. El resultado obtenido de esta investigación, es que clomipramina no influyó sobre la agresión no selectiva (es decir, la agresión fue dirigida tanto hacia la hembra par como hacia el macho). La clomipramina en combinación con BE incrementó la conducta agresiva disminuyendo la latencia para desplegar la primera agresión y aumentando el número de agresiones desplegadas por las hembras en dirección hacia la hembra par involucrada en la prueba de agresión, puesto que la clomipramina no influyó sobre la agresión dirigida hacia los machos. El aumento en la conducta agresiva sabemos que es causado por la influencia de progesterona, y el nulo efecto que mostro clomipramina para inhibir esta agresión quizá e debió a que la duración del tratamiento con clomipramina fue sub-crónico (es decir de cuatro días) y esto no fue suficiente para inhibir la conducta agresiva en la coneja. Observamos cierta tendencia a hacia el aumento de la conducta agresiva cuando las conejas fueron tratadas con BE+clomipramina. Un efecto similar al que se observó en otro estudio realizado en ratones en el que se observó que la administración sistémica de un IRSs aumentó la agresión defensiva, mientras que un tratamiento crónico la redujo (Griebel et al, 1995). A diferencia de lo que observó Ho (2001): la agresión ofensiva en la rata después de un corto periodo de administración de un IRS's (5 días) fue reducida.

## 9. CONCLUSIONES

De acuerdo con la hipótesis de esta investigación, en la que se tenían tres predicciones:

1). *La activación del receptor 5HT<sub>1A</sub> mediante la administración de un agonista selectivo (8-OH-DPAT) disminuirá la agresión promovida por progesterona.*

Los resultados del experimento I apoyaron parcialmente esta predicción, ya que la administración de 8-OH-DPAT tuvo un efecto inhibitorio sobre el número de conductas agresivas dirigidas hacia el macho. Pero de manera inesperada, el 8-OH-DPAT tuvo un efecto similar al de la progesterona, aumentando la agresión cuando las hembras fueron tratadas con BE+8OHDPAT. Dado este resultado, sugerimos que, el efecto inhibitorio de 8-OH-DPAT sobre la conducta agresiva en la coneja, podría deberse a la activación de los receptores 5HT<sub>1A</sub> postsinápticos dentro de áreas cerebrales que están involucradas con la inhibición de la conducta agresiva, como el hipotálamo y el AGP (Fig 1). Por otro lado, la similitud entre los efectos pro-agresivos de progesterona y 8-OH-DPAT podría sugerir que la progesterona actúa a través de inhibir la liberación de la serotonina, ya que se sabe que el 8-OH-DPAT inhibe la liberación de la serotonina mediante de la activación de los receptores somatodendríticos 5HT<sub>1A</sub>.

2). *La activación de los receptores 5HT<sub>2A/2C</sub> mediante la administración de un agonista selectivo (DOI) aumentará la agresión promovida por progesterona.*

DOI inhibió parcialmente la latencia agresión promovida por progesterona. Este resultado sugiere que la activación de los receptores 5HT<sub>2A/2C</sub> podría contrarrestar el efecto de la progesterona sobre la agresión defensiva.

3). *La administración sub-crónica de un IRS (clomipramina) disminuirá la agresión promovida por progesterona.*

Los resultados no apoyan esta predicción, ya que la administración de clomipramina aumentó la agresión promovida por progesterona. Este resultado podría deberse a la corta duración de tiempo y/o el tipo de agresión involucrado. Este resultado coincide con otro estudio realizado en el ratón en el que la agresión defensiva fue aumentada por un tratamiento sub-crónico con IRS.

Los resultados obtenidos de los tres experimentos realizados y explicado previamente sugieren que la progesterona incrementa la agresión a través de una interacción con el sistema serotoninérgico, posiblemente mediante la inhibición de la liberación de serotonina y/o una disminución en la actividad de los receptores “5HT<sub>2</sub>”.



## 10. LITERATURA CITADA.

**Abrahams VC.** 1960. Hilton, S. M, Zbrozyna, A. W. Active muscle vasodilatation produced by stimulation of the brain stem: Its significance in the defense reaction. *J. Physiol.* (Lond.) 154: 491-513.

**Abrahams VC.** 1964. Hilton, S. M, Zbrozyna, A. W. The role of active muscle vasodilatation in the alerting stage of the defense reaction. *J. Physiol.* (Lond.) 171: 189-202.

**Adell A** and Artigas F. 1998. A microdialysis study of the *in vivo* release of 5-HT in the median raphe nucleus of the rat. *Br.J.Pharmacol.* 125:1361-137.

**Adell A**, Carceller A and Artigas F. 1993. *In vivo* brain dialysis study of the somatodendritic release of serotonin in the raphe nuclei of the rat. Effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin. *J.Neurochem.* 60:1673-1681.

**Adell A**, Celada P, Abellan MT and Artigas F. 2002. Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. *Brain Res.Brain Res.Rev.* 39:154-180.

**Aghajanian GK** and Lakoski JM. 1984. Hyperpolarization of serotonergic neurons by serotonin and LSD: studies in brain slices showing increased K<sup>+</sup> conductance. *Brain Res.* 305:181-185.

**Albert DJ**, Jonik RH, Gorzalka BB, Newlove T, Webb B and Walsh M. L. 1991. Serum Estradiol Concentration Required to Maintain Body Weight, Attractivity, Proceptivity, and Receptivity in the Ovariectomized Female Rat. *Physiology and Behavior.* 49:225 – 231.

**Ammar S** y Jouvent R. 1995. "Éxitos y paradojas de los antidepresivos", Mundo Científico, 163: 1072-1077.

**Bandler R**, Keay KA, Floyd N. and Price J. 2000. Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping. *Brain Res. Bull.* 53: 95-104.

**Bannai M and** Fish EW, Faccidomo S and Miczek KA. 2007. Antiaggressive effects of agonists at 5HT<sub>1B</sub> receptors in the dorsal raphe nucleus of mice. *Psychopharmacology* 193: 295-304.

**Beach FA**, Dunbar FI and Buehler. 1982. Sexual Characteristics of Female Dogs during Successive Phases of the Ovarian Cycle. *Hormones and Behavior.* 16: 414 – 442.

**Belestin DB** and Samardzic RA. 1977. Muscarine and carbachol-induced aggressions; Fear and irritable kinds of aggressions. *Psychopharmacology.* 55: 233

**Bell C**, Abrams J y Nutt D. 2001. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatry* 178: 399-405.

**Bell R** and Hobson H. 1994. 5HT<sub>1A</sub> receptor influences on rodent social and agonistic behavior: a review and empirical study. *Neurosci Biobehav Rev* 18: 325-338.

**Bernston GG**. 1972. Blockade and release of hypothalamically and naturally elicited aggressive behaviors in cats following midbrain lesions. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 81:541-554.

**Beyer C** and McDonald P. 1973. Hormonal control of sexual behavior in the female rabbit. *Adv. Reprod. Physiol.* 6: 185-219.

**Beyer C**, Rivaud N and Cruz ML. 1970. Initiation of sexual behavior in prepuberally ovariectomized rabbits. *Endocrinology.* 86: 171-174.

**Beyer C** and González Flores O. 2000. Mecanismos Moleculares de Acción de las hormonas esteroides en mamíferos. En: Biomedicina y Genética Molecular. Orozco M. E., Garglio P. G. Eds. Editorial Limusa. México IPN.

**Beyer C**, Hoffman KL and González-Flores, O., 2007. Neuroendocrine regulation of estrous behavior in the rabbit: similarities and differences with the rat. *Hormones and Behavior*. **52**: 2–11.

**Blanchard DC**, Rodgers RJ, Hendrie CA and Hori K. 1998. “Taming” of wild rats (*Rattus rattus*) by 5HT<sub>1A</sub> agonist buspirone and gepirone. *Pharmacol Biochem Behav* 31: 269-278.

**Blanchard DC**. 1997. Stimulus and environmental control of defensive behaviors, in the Functional Behaviorism of Robert C. Bolles: Learning Motivation and Cognition. (Bouton, M. and Fanselow, M., eds.), *American Psychological Associations*, Washington, DC, pp. 283-305.

**Boness DJ**, Anderson SS and Cox CR. 1982. Functions of female aggression during the pupping and mating season of grey seals, *Halichoerus grypus* (Fabricius). *Canadian Journal of Zoology*. 60: 2270-2278.

**Bonson KR**, Johnson RG, Fiorella D, Rabin RA and Winter JC. 1994. Serotonergic control of androgen-induced dominance. *Pharmacol Biochem Behav*. 49: 313-322.

**Bonvento G**, Scatton B, Claustre Y and Rouquier L. 1992. Effect of local injection of 8-OH-DPAT into the dorsal or median raphe nuclei on extracellular levels of serotonin in serotonergic projection areas in the rat brain. *Neurosci. Lett*. 137:101-104.

**Borod, JC**. 1992. Interhemispheric and intrahemispheric control of emotion: A focus on unilateral brain damage. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 339-348.

**Bosker F**, Klompmakers A and Westenberg H. 1994. Extracellular 5-hydroxytryptamine in median raphe nucleus of the conscious rat is decreased by nanomolar concentrations of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin and is sensitive to tetrodotoxin. *J. Neurochem.* 63:2165-2171.

**Caba M**, Rovirosa MJ, Beyer C and González-Mariscal. 2003. Immunocytochemical Detection of Progesterone Receptor in the female rabbit forebrain: distribution and regulation by Oestradiol and Progesterone. *J. of Neuroendocrinology.* 15: 855-864.

**Carrie G**, Markgraf R, Winters W, Liskowsky DR., Phillip M., McCabe, Edward JG and Schneiderman N. 1991. Hypothalamic, Midbrain and Bulbar areas involved in the defense reaction in rabbits 1. *Physiology & Behavior.* 49: 493-500.

**Casanovas JM**, Berton O, Celada P and Artigas F. 2000. *In vivo* actions of the selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist BAYx3702 on serotonergic cell firing and release. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 362:248-254.

**Clemett DA**, Punhani T, Duxon MS, Blackburn TP, Fone KC. 2000. Immunohistochemical localisation of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor protein in the rat CNS. *Neuropharmacology.* 39:123-132.

**Clotfelter ED**, O'Hare EP, McNitt MM., Carpenter RE and Summers CH. 2007. Serotonin decreases aggression via 5HT<sub>1A</sub> receptors in the fighting fish *Betta splendens*. *Pharmacol Biochem Behav.* 87: 222-231.

**Chavez-León E**. Fármacos antidepresivos. En: Chávez-León E, Del Bosque-Garza J, Ontiveros-Uribe MP (eds). Manual de psicofarmacología. Capítulo 1. México: Asociación Psiquiátrica Mexicana; 2007; 5-9.

**Critchley HD**. 2005. Neural mechanism of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol*; 493(1): 154-66.

**Crowell–Davis SL. 2007.** Sexual Behavior of mares. Science Direct: *Hormones and Behavior*. 52:12 – 17.

**Damasio AR y Van Hoesen GW. 1984.** Emotional disturbances associated with focal lesions of the limbic frontal lobe. En K.M. Heilman y P. Satz (Eds.), *Neuropsychology of human emotion*. New York: The Guilford Press.

**Davidson RJ. 1995.** Cerebral asymmetry, emotion, and affective style. En R.J. Davidson y K. Hugdahl (Eds.), *Brain asymmetry*. Cambridge: The Mit Press.

**Davidson RJ, Jackson, DC and Kalin, NH. 2000.** Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin*, 126, 890-909.

**de Almeida RMM and Lucion AB. 1997.** 8-OH-DPAT in the median raphe, dorsal periaqueductal gray and corticomедial amygdala nucleus decreases, but the medial septal area it can increase maternal aggressive behavior in rats. *Psychopharmacology*. 134: 392-400.

**de Almeida RMM, Gioverardi M., da Silva SP, de Oliveira VP and Stein DJ. 2005.** Maternal aggression in Wistar rats: effect of 5HT<sub>2A/2C</sub> receptor agonist and antagonist microinjected into the dorsal periaqueductal gray matter and medial septum. *Braz J Med Biol Res*. 38: 597-602.

**de Almeida RMM, Rosa MM, Santos DM, Saft DM., Benini Q and Miczek K. A. 2006.** 5HT<sub>1B</sub> receptors, ventral orbitofrontal cortex, and aggressive behavior in mice. *Psychopharmacology*. 185:441-450.

**de Boer SF and Koolhaas JM. 2005.** 5HT<sub>1A</sub> and 5HT<sub>1B</sub> receptor agonist and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. *Eur J Pharmacol*. 526: 125-139.

**Derix R**, Vanhooff, J, Devries H. and Wensing J. 1993. Male and female mating competition in wolves - female suppression vs male intervention. *Behaviour*. 127, 141-174.

**Días R**, Robbins TW and Roberts AC. 1996. Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, 380, 69-72.

**Donald HE** and Herberholz J. 2006. Crustacean Models of Aggression. En: Biology of Aggression. Randy J. Nelson (Eds). Editorial. Oxford University Press. New York. pp. 38 Libro.

**Faccidomo S**, Bannai M and Miczek KA. 2008. Escalated aggression after alcohol drinking in male mice: dorsal raphe and prefrontal cortex serotonin and 5HT<sub>1B</sub> receptors. *Neuropsychopharmacology*. 33: 2888-2899.

**Falcone T** and Little B. 1994. Placental Synthesis of Steroid Hormones. In: Tulchinsky D. and Little AB. Maternal Fetal Endocrinology. W.B Saunders, Philadelphia. p: 1 – 14. female mammals. *Ethol. Ecol. Evol.*, 10, 227-239.

**Fuster JM**. 1980. *The prefrontal cortex*. New York: Raven Press.

**Gillman PK**. 2006. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanism of antidepressant drug action. *Biol. Psychiatry*. 59(11): 1046-1051.

**González-Flores O** and Hoffman KL. 2009. Modulation of Female Sexual Behavior by the Progesterone Receptor in the Rat and Rabbit. *Advances in Selected Topics in Endocrinology*. 93-111.

**Gourley SL**, DeBold JF, Yin W, Cook J and Miczek KA. 2005. Benzodiazepines and heightened aggressive behaviour in rats: reduction by GABA<sub>A</sub>/alpha1 receptor antagonists. *Psychopharmacology*; 178: 232-240.

**Gregg TR** and Siegel A. 2001. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*; 25: 91-140.

**Griebel G** y Blanchard C. 1995. Differential modulation of antipredator defensive behavior in Swiss-Webster mice Following acute or chronic administration of imipramine and fluoxetine. *Psychopharmacology*. 120: 57-66.

**Groenewegen HJ**, Wright CI and Uyling HBM. 1997. The anatomical relationship of the prefrontal cortex with limbic structures and the basal ganglia. *Journal of Psychopharmacology*, 11, 99-106.

**Hassanain M**, Bhatt S and Siegel A. 2003. Differential modulation of feline defensive rage behavior in the medial hypothalamus by 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Brain Res.* 981: 201-209.

**Hernán SI**, Patricia Iturra PC, Solari AI, Villarroel JG, Jerez SC, Roa NV and Bustamante MLC. 2010. Respuesta a fluoxetina y polimorfismos del transportador de serotonina en trastorno límite de personalidad. *Rev chil neuro-psiquiat*; **48 (1)**: 29-37.

**Hernandez-Decasa DM**. 2011. Modulación de la Conducta por Frotamiento del Mentón (CMFM) por la memoria visual y las características físicas de objetos en el conejo doméstico (*Oryctolagus cuniculus*). Tesis de Licenciatura en Biología, Facultad de Agrobiología, Universidad Autónoma de Tlaxcala. Tlaxcala, México.

**Hess WR.** 1957. *The functional organization of the diencephalon.* New York: Grune&Stratton.

**Hjorth S** and Magnusson T. 1988. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-OH-DPAT preferentially activates cell body 5-HT autoreceptors in rat brain *in vivo*. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.* 338:463-471.

**Hjorth S** y Sharp T. 1991. Effect of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-OH-DPAT on the release of 5-HT in dorsal and median raphe-innervated rat brain regions as measured by *in vivo* microdialysis. *Life Sci.* 48:1779-1786.

**Ho HP,** Olsson M, Pharm M, Westberg- Lars BS, Melke JMS and Eriksson E. Ph. D. 2001. The Serotonin Reuptake Inhibitor Fluoxetine Reduces Sex Steroid-Related Aggression in Female Rats: An animal Model of Premenstrual Irritability? *Neuropsychopharmacology.* **24:** 502- 510.

**Hoffman KL,** Martínez-Álvarez E, Rueda-Morales RI. 2009. The inhibition of female rabbit sexual behavior by progesterone: Progesterone receptor-dependent and-independent effects. *Horm. Behav.* **55**(1):84-92.

**Hoyer D,** Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR and Humphrey PPA. 1994: "VII International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-hidroxitryptamine (serotonin). *Pharmacology Review;* 46: 157-203.

**Hoyer D,** Hannon JP and Martin GR. 2002. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5HT receptors. *Pharmacology, Biochemical and Behavior;* 71: 533-554.

**Hudson R,** Gonzáles-Mariscal G and Beyer C. 1990. Chin Marking Behavior, Sexual Receptivity and Pheromone Emmision in Steroid – Treated, Ovariectomized Rabbits. *Hormones and Behavior.* **24:** 1–13.



**Hurst JL.** 1987. Behavioral variation in wild house mice *Mus domesticus* Ratty: A quantitative assessment of female social organization . *Anim. Behav.* , 35 : 1846 – 1857.

**Invernizzi R,** Carli M, Di Clemente A and Samanin R. 1991. Administration of 8-Hydroxy-2-(Di-n-Propylamino)tetralin in raphe nuclei dorsalis and medianus reduces serotonin synthesis in the rat brain: differences in potency and regional sensitivity. *J. Neurochem.* 56:243-247.

**Johnson O,** Becnel J and Nichols CD. 2009. Serotonin 5HT<sub>2</sub> and 5HT<sub>1A</sub>- like receptors differentially modulate aggressive behaviors in *Drosophila melanogaster*. *Neuroscience.* 158: 1292-1300.

**Jurgens U.** 1998. Neuronal control of mammalian vocalization, with special reference to the squirrel monkey. *Naturwissenschaften* 85: 376-388.

**Kaufer DI** and Lewis DA. 1999. Frontal lobe anatomy and cortical connectivity. En B.L. Miller y J.L. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes. Functions and disorders.* New York: The Guilford Press.

**Kavoussi RJ,** Armstead P and Coccaro E. 1997. The neurobiology of impulsive aggression. *Psychiatr Clin North Am.* 20: 395-403.

**Kia HK,** Miquel MC, Brisorgueil MJ, Daval G, Riad M, ElMestikawy S, Hamon M and Vergé D. 1996a. Immunocytochemical localization of serotonin-<sub>1A</sub> receptors in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.* **365**: 289–305.

**Kia HK,** Miquel MC, Brisorgueil MJ, Daval G, Riad M, Elmestikawy S, Hamon M and Vergé D. 1996b. Immunocytochemical localization of serotonin(<sub>1A</sub>) receptors in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.* 365:289305.

**Kravitz EA.** 1988. Hormonal control of behavior: Amines and the biasing of behavioral output in lobsters. *Science*, 241, 1775-1781.

**Kravitz EA.** 2000. Serotonin and aggression: Insights gained from a lobster model system and speculations on the role of amine neurons in a complex behavior like aggression. *J. Comparative Physiology A*; 186, 221-238.

**Kreiss DS** and Lucki I. 1994. Differential regulation of 5-HT release in the striatum and hippocampus by 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors of the dorsal and median raphe nuclei. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269:1268-1279.

**Livingstone MS**, Harris-Warrick RM and Kravitz, EA. 1980. Serotonin and octopamine produce opposite postures in lobsters. *Science*, 208, 76–79. *Mammalogy*, 75, 189-198.

**Luthe L**, Hausler U and Jurgens. 2000. Neuronal activity in the medulla oblongata during vocalization. A single-unit recording study in the squirrel monkey. *Behav. Brain Res.* 116:197-210.

**Mann JJ.** 1999. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 21:99S-105S.

**Martínez-Álvarez E.** 2010. Papel del receptor de la progesterona en la modulación de la atraktividad sexual de la coneja (*O. cuniculus*) durante su ciclo reproductivo. Tesis de Licenciatura en Biología Agropecuaria, Facultad de Agrobiología, Universidad Autónoma de Tlaxcala. Tlaxcala.

**McDonald LE.** 1986. Aparato reproductor de la hembra. En: *Veterinaria: Reproducción y Endocrinología*, 2ª edición. Edit: Oceáno, Interamericana. México D.F. 387-401.

**McDonough CM.** 1994. Determinants of aggression in 9-banded armadillos. *J. of Mammalogy*; 75: 189-198.

**Melo AI,** Hernández-Curiel M and Hoffman KL. 2009. Maternal and peer contact during the postnatal period participate in the normal development of maternal aggression, maternal behavior, and the behavioral response to novelty. *Behav Brain Res.*

**Mendoza DL,** Mayagoitia R, Mondragón R and Randall C. 1990. Behavioral effects of fluprazine in lactating hamsters. *Psychological Records.*

**Miczek KA,** Fish EW, Bold JF and De Almeida RM. 2002. Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gammaaminobutyric acid systems. *Psychopharmacology*; 163: 434-458.

**Jones B** y Mishkin, M. 1972. Limbic lesions and the problem of stimulus-reinforcement associations. *Experimental Neurology*, 36, 362-377.

**Moralí G** and Beyer C. 1979. Neuroendocrine Control of Mamalian Estrous Behavior. *Endocrine Control of Sexual Behavior.* p.p: 33 – 75.

**Mos J,** Olivier B, Poth M, Van Oorschot R and Van Aken H. 1993. The effects of dorsal raphe administration of eltoprazine, TFMPP and 8-OH-DPAT on resident intruder aggression in the rat. *Eur J Pharmacol.* 238: 411-415.

**Moyer KE. 1976.** *The psychology of aggression.* Harper Row, New York, NY.

**Moyer KE. 1968.** Kinds of aggression and their physiological basis. *Communications in Behavioral Biology* 2: 65-87.

**Myers K** and Poole EW. 1961. A Study of the biology of the wild rabbit, *Oryctolagus cuniculus* (L.) In confined populations. The effects of season and population increase on behavior.

**Mykytowycz R.** 1958(a). Social behavior of an experimental colony of wild rabbits, *Oryctolagus cuniculus* (L). I Establishment of the colony. CSIRO. *Wildlife Review*; 3: 7-25.

**Mykytowycz R.** 1958(b). Social behavior of an experimental colony of wild rabbits, *Oryctolagus cuniculus* (L). II The first breeding season. CSIRO *Wildlife Review*. 4: 1-13.

**Navarro JF**, De Castro V and Martín-López M. 2008. JNJ16259685, a selective mGlu1 antagonist, suppresses isolation-induced aggression in male mice. *Eur J Pharmacol*; 586: 217-220.

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

**Neumeister A**, Bain E, Nugent AC, Carson RE, Bonne O, Luckenbaugh DA, Eckelman W, Herscovitch P, Charney DS and Drevets WC. 2004. Reduced serotonin type  $1A$  receptor binding in panic disorder. *J Neurosci* 24:589 –591.

**Olivier B** and Mos J. 1986. A female aggression paradigm for use in psychopharmacology: Maternal agonistic behavior in rats. In PF Brain, JM Ramírez, editors. Cross-disciplinary studies on aggression, pp. 73-111. Seville, Spain: University of Seville Press.

**Olivier B.** 2004. Serotonin and aggression. *Annu NY Acad Sci*. 1036: 382-392.

**Olivier B** Mos J, Tulp MTM and van der Poel AM. 1992. Animal models of anxiety and aggression in the study of serotonergic agents. In: Langer S. Z (Ed) Serotonin receptor subtypes: Pharmacological significance and clinical implications. Karger, Basel. pp. 67-79.

**Omori N**, Ishimoto T, Motoh F. and Chiba. 2001. Kindling of the midbrain periaqueductal gray in rats. *Brain Res.* 903: 162-167.

**Onyenkwere DI**, Mendoza, DL and Ramírez, JM. 1993a. "Effects of buspirone on offense, defense and locomotion in hamsters", *Aggressive Behavior* 19: 27.

**Onyenkwere DI**, Mendoza DL and Ramírez, JM. 1993b. "Effects of buspirone on offense, defense and locomotion in hamsters", *Aggressive Behavior* 19: 64.

**Ostermeyer MC**. 1983. Maternal aggression. In RW Elwood, editor. Parental behaviour of rodents, pp. 151-179. New York: Wiley.

**Palacios JM**, Markstein R and Pazos A. 1986. Serotonin-<sub>1C</sub> sites in the choroid plexus are not linked in a stimulatory or inhibitory way to adenylate cyclase. *Brain Res.* 380: 151-154.

**Palka YS**. and Sawyer CH. 1966. Induction of estrous behavior in rabbits by hypothalamic - implants of testosterone. *Amer. J. Physiol.*; 211: 225 - 228.

**Panksepp JB**, Yue Z, Drerup C, and Huber R. 2003. Amine neurochemistry and aggression in crayfish. *Microscopy Research and Technique*, 60, 360–368.

**Passchier J** and Van Waarde A. 2001. Visualisation of serotonin-1A (5-HT<sub>1A</sub>) receptors in the central nervous system. *Eur. J. Nucl. Med.* 28; 113–129.

**Pazos A** y Palacios JM. 1985. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res.* 346: 205-230.

**Phillips ML**, Laundouceur CD and Drevets WC. 2008. The neural basis of voluntary and automatic emotion regulation: Implications for understanding the neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*.

**Phillips ML**, Drevets, WC, Rauch SL and Lane R.. 2003. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry*; 54, 515–528.

**Phillips ML**, Drevets WC, Rauch SL and Lane R. 2003. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54, 504-514.

**Pompeiano M**, Palacios JM and Mengod G. 1992. Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5HT<sub>1A</sub> receptor in the rat brain: correlation with receptor binding. *J. Neurosci*. 12:440-453.

**Quadros IM**, Takahashi A and Miczek KA. 2010. Serotonin and aggression. In: Muller, C.P. & Jacob, B.L. (Eds), *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin* (pp. 687 – 713). Burlington, MA: Academic Press.

**Randall CB**, Mendoza DL and Ramirez, JM. 1989. Efectos de DU27716 sobre la conducta materna del hamster, *III Congreso Español de Neurociencia*, Sevilla, p. 104.

**Riad M**, Garcia S, Watkins KC, Jodoin N, Doucet, É, Langlois X, El Mestikawy S, Hamon M. and Descarries L. 2000. Somatodendritic localization of 5-HT<sub>1A</sub> and preterminal axonal localization of 5-HT<sub>1B</sub> serotonin receptors in adult rat brain. *J. Comp. Neurol*. 417(2):181-94.

**Roberts C**, Price GW, Gaster L, Jones BJ, Middleemis DN, Routledge C. 1997. Importance of 5HT<sub>1B</sub> receptor selectivity for 5HT terminal autoreceptor activity: an *in vivo* microdialysis study in the freele-moving guinea-pig. *Neuropharmacol*; 36: 549-557.

**Rodel HG**, Starkloff A, Bautista A, Friedrich AC and von Holst D. 2008. Infanticide and maternal offspring defence in european rabbits under natural breeding conditions. *Ethology*, 114, 22-31.

**Rolls ET**. 1986. Neural systems involved in emotion in primates. En R. Plutchik y H. Kellerman (Eds.), *Emotion: Theory, research, and experience* (Vol. 3). New York: Academic Press.

**Rupprecht R**. 2003. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology*. **28**: 139 – 168.

**Sánchez-Navarro JP** and Román F. 2004. Amígdala, corteza prefrontal y especialización hemisférica en la experiencia y expresión emocional. *Anales de psicología*; 20(2): 223-240.

**Sanchis S**, de Boer S. F., Koolhaas J. M. 2003. Activation of serotonergic neurotransmission during the performance of aggressive behavior in rats. *Behav Neurosci* 117: 667-674.

**Sato W**, Yoshikawa S, Kochiyama T and Matsumura M. 2004. The amygdale processes the emotional significance of facial expressions: an fMRI investigation using the interaction between expression and face direction. *NeuroImage*; 22:1006-1013.

**Shaikh MB**, De Lamnerolle NC and Siegel A. 1997. Serotonin 5HT<sub>1A</sub> and 5HT<sub>2/1C</sub> receptors in the midbrain periaqueductal gray differentially modulate defensive rage behavior elicited from the medial hypothalamus of the cat. *Brain Res*: 765: 198-207.

**Sharp T**, Bramwell SR and Grahame-Smith DG. 1989. 5-HT<sub>1</sub> agonists reduce 5-hydroxytryptamine release in rat hippocampus *in vivo* as determined by brain microdialysis. *Br. J. Pharmacol*; 96:283-290.

**Siegel A.** 2005. *The Neurobiology of Aggression and Rage* ., CRC press, Boca Raton, FL, pp. 1-293.

**Siegel A**, Bhatt S, Bhatt R and Zalcman SS. 2007. The Neurobiological Bases for Development of Pharmacological Treatments of Aggressive Disorders. *C. Neuropharmacology*. 5: 135-147.

**Sijbesma H**, Schipper J, De Kloet ER, Mos J, Van Aken H and Olivier B. 1991. Postsynaptic 5HT<sub>1</sub> receptors and offensive aggression in rats: a combined behavioural and autoradiographic study with eltoprazine. *Pharmacol Biochem Behav*. 38: 447-458.

**Sinton CM** and Fallon SL. 1988. Electrophysiological evidence for a functional differentiation between subtypes of the 5-HT<sub>1</sub> receptor. *Eur. J. Pharmacol*; 157:173-181.

**Sperry TS**, Thompson CK and Wingfield JC. 2003. Effects of acute treatment with 8-OH-DPAT and fluoxetine in aggressive behavior in male song sparrows (*Melospiza melodia morphna*). *J. Neuroendocrinol*. 15: 150-160.

**Sprouse JS** and Aghajanian GK. 1986. (-)-Propranolol blocks the inhibition of serotonergic dorsal raphe cell firing by 5-HT<sub>1A</sub> selective agonists. *Eur. J. Pharmacol*. 128:295-298.

**Sprouse JS** and Aghajanian GK. 1987. Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> agonists. *Synapse* 1:3-9.

**Svare B.** 1981. Models of aggression employing female rodents, En: PF Brain and D Benton (eds), *The biology of aggression*, Sythoff & Noordhoff, Alphen a/d Kijn.

**Svare B.** 1983. Psychobiological determinants of maternal aggressive behavior, En: ES Simmel, ME Hahn and JK Walters (eds), *Aggressive behavior: genetic and neural approaches*, Hillsdale: Erlbaum, 129-146.



**Tabert MH**, Borod JC, Tang CY, Lange G, Wei TC, Johnson R., Nusbaum AO and Buchsbaum MS. 2001. Differential amygdala activation during emotional decision and recognition memory tasks using unpleasant words: An fMRI study. *Neuropsychology*, 39, 556-573.

**Ten Eyck**. 2008. Serotonin modulates vocalizations and territorial behavior in amphibian. *Behav Brain Res*. 193: 144- 147.

**Törk I**. 1990. Anatomy of the serotonergic system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 600:9-34.

**Turkel SB**, Nadala JG and Wincor MZ. 2001. Possible serotonin síndrome in association with 5HT3 antagonist agents. *Psychosomatics*; 42(3): 258-260.

**Valzelli L**. 1981. Psychobiology of aggression and violence. Nueva York: Raven Press.

**Van Der Vegt BJ**, Lieuwes N, van de Wall EH, Kato K, Moya-Albiol L, Martinez-Sanchis S, de Boer SF and Koolhaas JM. 2003. Activation of serotonergic neurotransmission during the performance of aggressive behavior in rats. *Behav Neurosci*. 117: 667-674.

**Wallis DI** and Elliott P. 1991. The electrophysiology of 5-HT Serotonin: Molecular biology, receptors and functional effects. Basel: Birkhauser Verlag; 203–219. 219eds. Fozard, J.R. and Saxena, P.R.

**Weiskrantz, L**. 1956. Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49, 381-391.

**Wolff JO** and Peterson JA. 1998. An offspring-defense hypothesis for territoriality in female mammals. *Ethol. Ecol. Evol.*, 10, 227-239.

**Young SN**, Leyton M. 2002. The role of serotonin in human mood and social interaction: Insight from altered tryptophan levels. *Serotonin: Pharm Biochem & Bahav.* 71(4): 857-865.

**Zhuang X**, Gross C, Santarelli L, Compan V, Trilliant AC and Hen R. 1999. Altered emotional states in knockout mice lacking 5HT<sub>1A</sub> or 5HT<sup>1B</sup> receptors. *Neuropsychopharmacology* 21: S52-S60.