

El antagonista mGluR5 MPEP reduce las propiedades discriminativas de la anfetamina

Miranda Florencio,¹ Cedillo Z Laura,¹ Sandoval S Alma,¹
Hernández Juan C,¹ Sánchez Hugo,² Velázquez-Martínez David N²

RESUMEN

Introducción: Las drogas de abuso, como la anfetamina, comparten la capacidad de activar el sistema mesolímbico cuyo principal neurotransmisor es la dopamina (DA). Los efectos conductuales de la anfetamina son mediados en gran parte por un aumento en la neurotransmisión de la DA en el núcleo accumbens. Sin embargo, hay evidencia de que el sistema del glutamato (Glu) puede regular la función de la DA. **Objetivo:** En la presente investigación se examinó el efecto de la administración del antagonista de los receptores mGluR5 6-metil-2-(feniletinil)piridina (MPEP) sobre las propiedades discriminativas de la anfetamina. **Método:** Se utilizaron ratas Wistar machos privadas de agua que se sometieron a un procedimiento de discriminación de drogas con el condicionamiento aversivo a los sabores. Las ratas recibieron la administración de 1.0 mg/kg de anfetamina 30 min antes del acceso a la sacarina, e inmediatamente después se les administró una inyección de LiCl. En días alternos, las ratas recibieron salina antes y después del consumo de sacarina. Una vez que las ratas aprendieron la discriminación anfetamina-salina, la anfetamina se sustituyó por diferentes dosis de anfetamina o la administración del antagonista MPEP y anfetamina. **Resultados:** Los resultados mostraron que el MPEP redujo la señal discriminativa de la anfetamina. **Conclusiones:** Estos datos sugieren que el sistema del Glu puede jugar un papel importante en la modulación de las propiedades discriminativas de la anfetamina. **Palabras clave:** dopamina, glutamato, discriminación de drogas, anfetamina.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(3): 206-211

mGluR5 antagonist MPEP reduces discriminative signal of amphetamine

ABSTRACT

Introduction: Drug of abuse, such as amphetamine, share the ability to activate the mesolimbic dopamine (DA) system. The behavioral effects of amphetamine are mediated in large part by increasing DA neurotransmission in the nucleus accumbens. However, there is evidence that the glutamate (Glu) system may be able to regulate forebrain DA function. **Objective:** The present study examined the effects of mGluR5 6-methyl-2-(phenylethynyl)pyridine antagonist MPEP on the discriminative stimulus properties of amphetamine using conditioned taste aversion (CTA) as the drug discrimination procedure. **Method:** Male Wistar rats were deprived of water and trained in the CTA procedure. They received the administration of amphetamine (1.0 mg/kg) before a 10 min period of saccharin access that was followed by an injection of LiCl; on alternate days, subjects received saline before and after the access to saccharin. After rats learned amphetamine-saline discrimination, amphetamine was substituted by different doses of amphetamine or MPEP antagonist and amphetamine. **Results:** It was observed that the MPEP antagonist reduced the discriminative signal of amphetamine. **Conclusions:** These data suggest that the Glu system plays an important role in the discriminative properties of amphetamine.

Key words: Dopamine, glutamate, drug discrimination, amphetamine.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(3): 206-211

1. Facultad de Estudios Superiores-Iztacala.
2. Departamento de Psicofisiología, Facultad de Psicología. Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia:

Dr. Florencio Miranda

Facultad de Estudios Superiores Iztacala
Investigación y Posgrado

Av. de los Barrios 1, Los Reyes Iztacala
Tlalnepantla, Edo. de México, CP 54090.

Tel. 56232993 Ext. 131

Correo electrónico: fmirandah@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Las drogas de abuso pertenecen a diferentes clases, y aunque poseen varios mecanismos moleculares en diversos sitios neuroanatómicos, tienen en común aumentar la neurotransmisión de la dopamina (DA) en el núcleo accumbens.¹ En el caso particular de los psicoestimulantes, como la cocaína y la anfetamina (ANF), hay evidencia de que su mecanismo neurobiológico implica un aumento en la neurotransmisión de la DA en el circuito mesolímbico

que surge del área tegmental ventral y proyecta al núcleo accumbens;² la cocaína inhibe el transportador de la recaptura de la DA mientras que la ANF facilita la liberación de DA en las terminales presinápticas al revertir la función de los transportadores de las vesículas y de las membranas plasmáticas de las neuronas DAérgicas.³ De esta forma, el efecto funcional de ambas drogas es prolongar la estimulación de los receptores DAérgicos en el núcleo accumbens.^{4,2}

Actualmente hay evidencia de que las interacciones entre la DA y el glutamato (Glu) juegan un papel muy importante en los efectos conductuales de los psicoestimulantes.^{5,6} Aunque inicialmente se evaluó el papel de antagonistas de receptores ionotrópicos del Glu en la hiperlocomoción provocada por cocaína,⁷ recientemente se ha comenzado a explorar el papel que juegan los receptores metabotrópicos del Glu en algunas propiedades conductuales de los psicoestimulantes. Por ejemplo, Chiamulera, *et al.*⁸ reportaron que los ratones que les falta el gen que codifica a los receptores metabotrópicos 5 del Glu (mGluR5) no se autoadministran cocaína ni muestran un aumento en la locomoción después del tratamiento con cocaína. Adicionalmente, se ha reportado que el bloqueo de los mGluR5 por el antagonista 6-metil-2-(feniletinil)piridina (MPEP) inhibe los efectos conductuales de la cocaína y la anfetamina relacionados con su abuso.^{9,10}

Las investigaciones anteriores indican que los mGluR5 contribuyen de manera importante en los efectos conductuales de los psicoestimulantes que están relacionados con la adicción. El presente estudio fue diseñado para evaluar los efectos del antagonista MPEP en las propiedades discriminativas de la ANF utilizando el condicionamiento aversivo a los sabores (CAS) como procedimiento de discriminación de drogas. Este procedimiento se utiliza para definir y clasificar las acciones farmacológicas de las drogas y los resultados muestran correlaciones significativas con los efectos subjetivos en humanos, así como similitudes en la clasificación de drogas entre humanos y animales.¹¹⁻¹³ Por lo tanto, el procedimiento de discriminación de drogas con animales es útil para elucidar los mecanismos subyacentes a los efectos conductuales de diferentes drogas de abuso.

MÉTODO

Sujetos

Se utilizaron 10 ratas machos de la cepa Wistar de aproximadamente 120 días de edad al inicio de la investigación, cuyo peso corporal fue de entre 200 a 250 g, provenientes del Bioterio General de la

FES-Iztacala. Las ratas se alojaron individualmente en cajas-hogar de acero inoxidable y bajo un ciclo luz-oscuridad controlado (luz: 8:00 am-8:00 pm) y a una temperatura ambiente de 23 (±1) °C. La comida siempre estuvo disponible.

No hay distribución o asignación de sujetos. Son los mismos en todas las fases de la investigación. Esto es así porque los animales aprenden primero la discriminación de ANF-salina y después se les somete a pruebas de sustitución. En estas pruebas se evalúa si una droga determinada sustituye a la droga de entrenamiento, por eso, no tiene sentido que unos animales aprendan la discriminación ANF-salina y otros sean sometidos a las pruebas de sustitución. En conclusión, en los estudios de discriminación de drogas se utiliza en entrenamiento y pruebas de sustitución a los mismos animales.

Procedimiento

- **Habituaación al consumo de agua.** A su llegada al laboratorio, a todos los sujetos se les restringió el consumo de agua a un período de 20 minutos al día durante siete días, con la finalidad de entrenar a los animales a beber únicamente en ese período.
- **Habituaación al consumo de sacarina.** Después de la habituaación al consumo de agua, a todos los sujetos se les permitió consumir la solución de sacarina por un período de 10 minutos al día durante dos días consecutivos, con la finalidad de que se habituaran al consumo de un líquido novedoso.
- **Adquisición de la discriminación ANF-salina.** El procedimiento para adquirir la discriminación ANF-salina constó de dos tipos de ensayos:

1. *Ensayos droga.* A las ratas se les administró 1.0 mg/kg de ANF y 30 minutos después se les permitió el acceso a la sacarina durante 10 minutos. Después de finalizar este período, se les administró 2.0 mL/kg de 0.17 M de LiCl.
2. *Ensayos salina.* A las ratas se les administró salina y 30 minutos después se les permitió el acceso a la sacarina durante 10 minutos. Después de finalizar este período, se les administró 1.0 mL/kg de salina.

Entre los ensayos droga y los ensayos salina hubo dos días de descanso, donde se les permitió el acceso al agua simple durante 30 minutos en las cajas-hogar. El ciclo ensayo droga-ensayo salina se repitió 11 ocasiones en un orden aleatorio, con la restricción de que no tuvieran lugar más de dos ensayos droga consecutivos.

- **Pruebas de sustitución.** Comenzaron dos días después de finalizar la adquisición de la discrimi-

minación ANF-salina y en ellas se sustituyó la dosis de entrenamiento de la ANF por diferentes dosis de ANF o diferentes dosis del antagonista MPEP antes de la administración de 1.0 mg/kg de ANF. Los ensayos de prueba se hicieron sobre un ciclo de cuatro días. En el día uno, las ratas se sometieron a un procedimiento similar al que se sometieron en el ensayo droga. En el día dos, a los sujetos se les permitió consumir agua simple durante 30 minutos en sus cajas-hogar. El día tres fue idéntico a los ensayos salina. El día cuatro fue de prueba, la cual consistió en administrar una dosis de una droga de prueba (diferentes dosis de ANF o diferentes dosis del antagonista MPEP antes de la administración de ANF). El procedimiento fue similar al utilizado en el día uno con excepción de que se utilizó una prueba de dos botellas. Esta prueba consistió en permitirles el acceso durante 10 minutos a dos botellas, una con agua simple y otra con sacarina. Con cada droga evaluada se ajustó el tiempo entre su administración y el inicio del acceso a las dos botellas con el objetivo de tener el máximo efecto farmacológico, según se ha descrito en la literatura. Las drogas y dosis que se utilizaron el día cuatro fueron ANF (0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg) y MPEP (antagonista mGluR5; 1.0, 3.0 y 10.0 mg/kg)+ANF (1.0 mg/kg). Las dosis evaluadas se eligieron al azar y el ciclo de cuatro días de repitió hasta que todas las dosis de las drogas de prueba se evaluaron. También se evaluó la dosis de entrenamiento de la ANF (1.0 mg/kg) y la administración de salina antes de iniciar la evaluación de cada droga.

Drogas

Las drogas que se utilizaron en esta investigación fueron sulfato de d-anfetamina y 6-metil-2-(feniletinil)piridina (MPEP) que se obtuvieron de Sigma-Aldrich (Sigma, St. Louis, MO, USA). Todas las dosis de las drogas se calcularon de acuerdo con el peso de la sal y se administraron intraperitonealmente en un volumen de 1.0 mL/kg excepto el LiCl que se administró a una dosis de 2.0 mL/kg de 0.17 M. La solución con sabor fue sacarina (Elly Lilly, México) al 0.15% (p/v) en agua destilada. La ANF se administró 30 min antes de iniciar las sesiones experimentales y el MPEP se administró 20 min antes de la administración de la ANF. Ambas drogas se disolvieron en solución salina.

Análisis estadístico

Se registró el consumo de sacarina en los ensayos droga y los ensayos salina y se analizó con un ANOVA factorial de dos factores, con los tipos de ensayos (ensayo droga-ensayo salina) como primer

factor y el número de ensayo (se analizaron los últimos tres ensayos de cada condición) como segundo factor. Se registró también el consumo de líquidos en las pruebas de sustitución. A partir de estos datos se calculó un índice de aversión a la sacarina el cual se obtuvo con la fórmula $A/A+B$; donde A fue el consumo de sacarina y B fue el consumo de agua. Con este índice, un valor de 1.0 indicó preferencia por la sacarina y un valor de 0.0 una aversión por la sacarina. Estos datos se analizaron usando un ANOVA de una vía; cuando los ANOVAs fueron significativos, se llevó a cabo un análisis de comparaciones posteriores con la prueba Newman Keuls. En todas las pruebas, el nivel de rechazo del error tipo I fue de 0.05.

RESULTADOS

La figura 1 muestra el consumo de sacarina durante los ensayos droga y los ensayos salina. Como puede observarse, el consumo de sacarina durante la línea base, el primer ensayo droga y el primer ensayo salina fue muy similar ($F[2,27] = 0.410$, $p > 0.05$). También puede observarse que durante los ensayos en que se administró la ANF seguido por los apareamientos sacarina-LiCl se produjo una reducción del consumo de sacarina. El ANOVA factorial mostró diferencias significativas al comparar el consumo de sacarina de los últimos tres ensayos droga con el consumo de sacarina de los

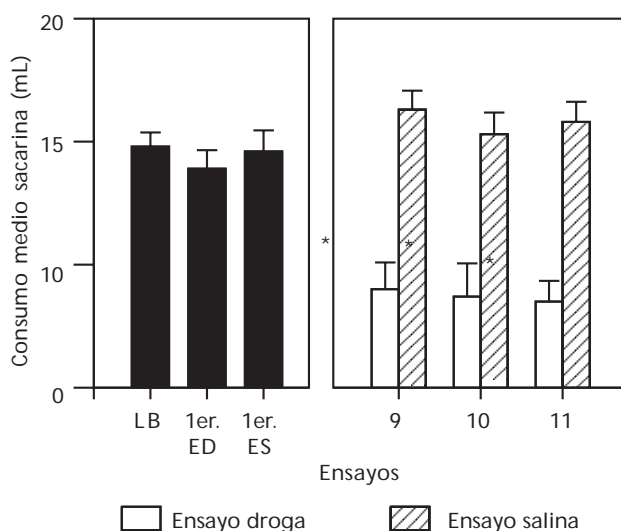


Figura 1. Adquisición discriminación ANF-salina. Discriminación producida por ANF. El lado izquierdo muestra el consumo medio de sacarina (\pm el error estándar de la media) en los primeros ensayos de la adquisición de la discriminación ANF-salina. El lado derecho muestra los resultados de los últimos tres ensayos droga y los últimos tres ensayos salina. Los asteriscos indican diferencias significativas respecto a los correspondientes ensayos salina ($p < 0.05$ Newman-Keuls), LB indica la línea base del consumo de sacarina, 1er. ED y 1er. ES indican primer ensayo droga y primer ensayo salina, respectivamente.

últimos tres ensayos salina. Las diferencias se debieron al tipo de ensayo ($F[1,54] = 78.33, p < 0.0001$), ya que el número de ensayo ($F[2,54] = 0.242, p > 0.05$) y la interacción tipo de ensayo y número de ensayo ($F[3,60] = 0.085, p > 0.05$) no fueron significativas. Las comparaciones *a posteriori* indicaron que el consumo de sacarina en cada uno de los últimos tres ensayos droga difirió significativamente con el consumo de sacarina de cada uno de los últimos tres ensayos salina.

La figura 2 muestra los resultados de las pruebas de sustitución con ANF. Como se puede notar, las diferentes dosis de ANF evaluadas en las pruebas de dos botellas produjeron una sustitución dependiente de la dosis. Un ANOVA de una vía reveló diferencias significativas en la preferencia por la sacarina ($F[4,45] = 9.711, p < 0.001$). Las comparaciones *a posteriori* con la prueba Newman-Keuls revelaron que la preferencia por la sacarina cuando se administraron las dosis de 0.1, 0.3 mg/kg de ANF o salina difirió significativamente con la preferencia por la sacarina obtenida durante la administración de la dosis de entrenamiento de ANF.

En la figura 2 se muestran también los resultados de las pruebas de sustitución con la administración conjunta de MPEP+ANF. Como se puede notar, la administración de MPEP anuló, dependiendo de la dosis, la señal discriminativa de la ANF. El

ANOVA de una vía reveló diferencias significativas entre la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de entrenamiento de ANF y las dosis de MPEP+ANF ($F[4,45] = 8.710, p < 0.0001$). Las comparaciones *a posteriori* revelaron diferencias en la preferencia por la sacarina durante la administración de la dosis de entrenamiento de ANF y la administración de salina, así como con la preferencia por la sacarina mostrada durante la administración de la dosis de entrenamiento de la ANF y la preferencia por la sacarina mostrada durante la administración de la dosis más alta de MPEP + la administración de ANF.

DISCUSIÓN

La presente investigación demostró que la administración de ANF puede inducir un control discriminativo sobre el consumo de sacarina en un procedimiento de discriminación de drogas utilizando el condicionamiento aversivo a los sabores. Este control fue evidente en dos situaciones. La primera de ellas, fue durante el aprendizaje de discriminación ANF-salina. Cuando la administración de ANF precedió los apareamientos sacarina-LiCl, las ratas disminuyeron el consumo de sacarina. Sin embargo, el consumo de sacarina aumentó o se mantuvo al nivel basal, cuando la administración de salina precedió los apareamientos sacarina-salina. En la segunda situación que evidencia el control discriminativo fue durante las pruebas de sustitución con diferentes dosis de ANF, las ratas mostraron un control discriminativo sobre el consumo de sacarina. Este control fue una función directa de las dosis de prueba de la ANF. A mayor similitud entre la dosis de prueba y la dosis de entrenamiento, menor preferencia por la sacarina. Estos datos son similares a los de estudios previos utilizando como droga de entrenamiento a la ANF^{14,15} o el indorrenato.¹⁶

En cuanto a los resultados de las pruebas de sustitución con MPEP+ANF, éstos mostraron que el MPEP anuló la señal discriminativa de la ANF de forma dependiente de la dosis de MPEP; la dosis más alta de MPEP (10.0 mg/kg) anuló completamente la señal discriminativa producida por 1.0 mg/kg de ANF. Estos resultados son consistentes con los reportados en estudios previos que muestran que el MPEP atenúa los efectos conductuales de los psicoestimulantes que están relacionados con la adicción. Por ejemplo, McGeehan, *et al.*¹⁰ reportaron que la actividad locomotora inducida por 3 mg/kg de ANF en ratones fue anulada por la administración sistémica de MPEP (1-30 mg/kg ip). Pietraszek, *et al.*¹⁷ también reportaron que la administración ip de 5 mg/kg de MPEP produjo una disminución dependiente de la dosis del aumento en la locomoción inducido por 1 mg/kg de ANF en ratas.

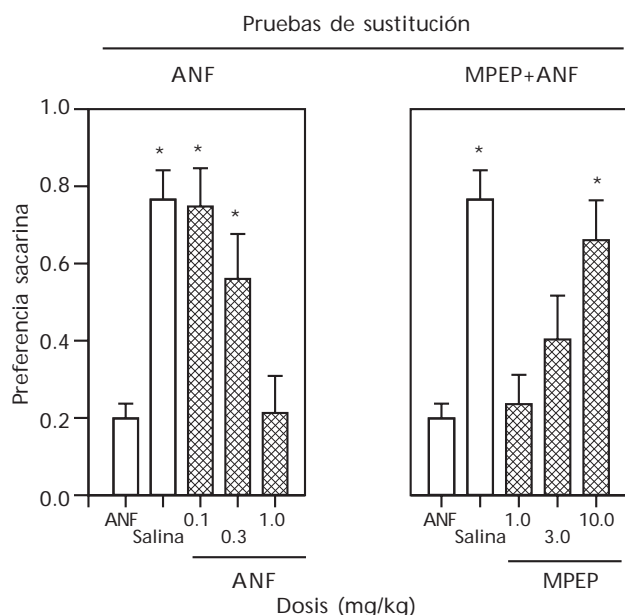


Figura 2. Efectos del MPEP sobre la discriminación producida por ANF. La figura muestra la preferencia por la sacarina (\pm el error estándar de la media) durante las pruebas de sustitución con ANF y MPEP+ANF. Los asteriscos indican diferencias significativas respecto a la condición de entrenamiento cuando se administró sólo anfetamina ($p < 0.05$ Newman-Keuls). ANF y salina indican la preferencia por sacarina cuando se administró la dosis de entrenamiento de la ANF (1.0 mg/kg) y 1 mL/kg de salina, respectivamente.

Otros han reportado que el MPEP atenúa algunos de los efectos conductuales que están relacionados con adicción a la cocaína. Por ejemplo, Chiamulera, *et al.*⁸ reportaron que el MPEP inhibió la autoadministración de cocaína en ratones. Este efecto también fue observado en monos ardilla.⁹ McGeehan, *et al.*¹⁰ reportaron que el MPEP atenúa de manera dependiente de la dosis los efectos locomotores inducidos por cocaína en ratones; resultados similares también se han observado con ratas.¹⁸ Adicionalmente, se ha reportado que el MPEP inhibe las propiedades reforzantes de la cocaína cuando se utiliza el condicionamiento de preferencia de lugar, tanto en ratones¹⁹ como en ratas.¹⁸

Los reportes previos y los resultados obtenidos en el presente experimento muestran que el MPEP reduce algunos de los efectos conductuales de los psicoestimulantes como la cocaína y la ANF. Debido a que el MPEP es un antagonista selectivo y potente en los mGluR5 (20) y que éstos se encuentran densamente distribuidos en el cerebro anterior y en regiones límbicas relacionadas con el abuso de drogas como el núcleo accumbens^{21,22} se puede sugerir un papel importante de los mGluR5 en la modulación de los efectos conductuales de los psicoestimulantes como la cocaína y la ANF. Por lo anterior, se podría sugerir que los efectos de los psicoestimulantes podrían ser producto de la interacción de los sistemas de la DA y el Glu.

La evidencia experimental indica que el núcleo accumbens es una estructura crítica en las conductas relacionadas con el abuso de los psicoestimulantes debido a que la administración de estas drogas aumenta los niveles de DA en el accumbens.¹ No obstante, el accumbens recibe proyecciones glúrgicas provenientes de la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala²³ y también recibe proyecciones DAérgicas provenientes del área tegmental ventral. Ambas proyecciones, glúrgicas y DAérgicas forman contactos sinápticos en las mismas neuronas del accumbens.²⁴ Estos contactos sinápticos pueden proporcionar las bases de una interacción entre los sistemas de la DA y el Glu en los efectos conductuales de los psicoestimulantes. Chiamulera, *et al.*⁸ sugieren que la neurotransmisión glúrgica podría tener un papel sinergista en la neurotransmisión DAérgica en el Nac. Así, podemos sugerir que la administración de MPEP, antagonista selectivo y potente de los mGluR5 redujo las acciones de la DA en el accumbens, necesarias para la expresión de los efectos conductuales de los psicoestimulantes como la ANF y la cocaína.

Los resultados del presente experimento demostraron que la administración de MPEP anuló completamente la señal discriminativa de la ANF. Esto

proporciona evidencia adicional del papel del Glu, particularmente, el de los mGluR5, en regular los efectos conductuales de los psicoestimulantes relacionados con la adicción. Sin embargo, es necesaria mayor investigación para una conclusión definitiva.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue financiada por la Universidad Nacional Autónoma de México (PAPITT IN301205-2).

REFERENCIAS

1. Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. Neuroscience of addiction. *Neuron* 1998; 21: 467-76.
2. Koe BK. Molecular geometry of inhibitors of the uptake of catecholamines and serotonin in synaptosomal preparations of rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 199: 649-61.
3. Rothman RB, Baumann MH. Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *Eur J Pharmacol* 2003; 479: 23-40.
4. Groves PM, Rebec GV. Biochemistry and behavior: some central actions of amphetamine and antipsychotic drugs. *Ann Rev Psychology* 1976; 129: 91-127.
5. Kalivas PW. A role for glutamate transmission in addiction to psychostimulants. *Addiction Biol* 2000; 5: 325-39.
6. Wang JQ, McGinley JF. Glutamate-dopamine interactions mediate the effects of psychostimulant drugs. *Addic Biol* 1999; 4: 141-50.
7. Uzbay IT, Wallis CJ, Lal H, Forster MJ. Effects of NMDA receptor blockers on cocaine-stimulated locomotor activity in mice. *Behav Brain Res* 2000; 108: 57-61.
8. Chiamulera C, Epping-Jordan MP, Zocchi A, Marcon C, Cottiny C, Tacconi S, Corsi M, Orzi F, Conquet F. Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nat Neurosci* 2001; 4: 873-4.
9. Lee B, Platt DM, Rowlett JK, Adewale AS, Spealman RD. Attenuation of behavioral effects of cocaine by the metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 6-methyl-2-(phenylethynyl)pyridine in squirrel monkeys: comparison with dizocilpine. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 1232-40.
10. McGeehan AJ, Janak PH, Olive MF. Effect of the mGluR5 antagonist 6-methyl-2-(phenylethynyl)pyridine (MPEP) on the acute locomotor stimulant properties of cocaine, D-amphetamine and the dopamine reuptake inhibitor GBR12909 in mice. *Psychopharmacology* 2004; 174: 266-73.
11. Colpaert F. Drug discrimination in neurobiology. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 64: 337-45.
12. Kamien JB, Bickel WK, Hughes JR, Higgins ST, Smith BJ. Drug discrimination by humans compared to nonhumans: Current status and future directions. *Psychopharmacology* 1993; 111: 259-70.
13. Schuster CR, Johanson CE. Relationship between the discriminative stimulus properties and subjective effects of drugs. In: Colpaert FC, Balster RL eds. *Psychopharmacology, Series 4: Transduction Mechanisms of Drug Stimuli*. Berlin: Springer; 1988, p. 161-75.

14. Miranda F, Velázquez-Martínez D. Discriminative stimulus properties of amphetamine in a conditioned taste aversion paradigm. *Behav Pharmacol* 1997; 8: 458-64.
15. Miranda F, Hermosillo A, Sánchez H, Velázquez-Martínez DN. Mecanismos no dopaminérgicos en las propiedades discriminativas de la anfetamina: efectos de agonistas serotoninérgicos. *Rev Mex Psicol* 2005; 22(2): 553-9.
16. Miranda F, Hong E, Velázquez-Martínez DN. Discriminative stimulus properties of indorenate in a conditioned taste aversion (CTA) paradigm. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68: 427-33.
17. Pietraszek M, Rogo Z, Wolfarth S, Ossowska K. Opposite influence of MPEP, an mglu5 antagonist, on the locomotor hyperactivity induced by PCP and amphetamine. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55(3): 587-93.
18. Herzig V, Schmidt WJ. Effects of MPEP on locomotion, sensitization and conditioned reward induced by cocaine or morphine. *Neuropharmacology* 2004; 47: 973-84.
19. McGeehan AJ, Olive MF. The mGluR5 antagonist MPEP reduces the conditioned rewarding effects of cocaine but not other drug of abuse. *Synapse* 2003; 47: 240-2.
20. Gasparini F, Lingenhohl K, Stoehr N, Flor PJ, Heinrich M, Vranesic I, Biollaz M, Allgeier H, Heckendorn R, Urwyler S, Varney MA, Johnson EC, Hess SD, Rao SP, Saccaan AI, Santori EM, Velicelebi G, Kuhn R. 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1493-503.
21. Romano C, Sesma MA, McDonald CT, O'Malley K, Van den Pol AN, Olney JW. Distribution of metabotropic glutamate receptor mGluR5 immunoreactivity in rat brain. *J Comp Neurol* 1995; 355: 455-69.
22. Kenny PJ, Markou A. The ups and downs of addiction: role of metabotropic glutamate receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25(5): 265-72.
23. Meredith GE, Pennartz CMA, Groenewegen HJ. The cellular framework for chemical signaling in the nucleus accumbens. *Prog Brain Res* 1993; 99: 3-24.
24. Sesack SR, Pickel VM. In the rat medial nucleus accumbens, hippocampal and catecholaminergic terminals converge on spiny neurons and are in apposition to each other. *Brain Res* 1990; 527: 266-79.

