

LA PARTICIPACIÓN DE LOS RECEPTORES DE ACETILCOLINA NICOTÍNICOS EN TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Héctor E. López-Valdés*, Jesús García-Colunga*

SUMMARY

Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are cationic channels opened after binding of the neurotransmitter acetylcholine (ACh). These receptors are membrane proteins composed of five subunits and are the key for the cholinergic nicotinic transmission in the neuromuscular junction as well as in different areas of the peripheral and central nervous system (PNS and CNS respectively), where they are widely distributed. Muscle and PNS nAChRs are located postsynaptically, mediating excitatory responses. In the CNS the nAChRs are preferentially located in presynaptic neurons, modulating the release of neurotransmitters such as dopamine, serotonin, γ -aminobutyric acid, noradrenaline, ACh and glutamate. Up to this day, 17 different genes encoding nAChR subunits have been identified. The subunits that form fetal skeletal muscle nAChRs are $\alpha 1$, $\beta 1$, γ and δ . The γ subunit is changed by ϵ subunit in adult muscle nAChRs. In the nervous system the $\alpha 2$ - $\alpha 10$ and $\beta 2$ - $\beta 4$ nAChR subunits have been identified, being $\alpha 4$ and $\beta 2$ the predominant subunits in the brain. In the CNS, different combinations of subunits produce multiple nAChR subtypes, showing different functional properties. Each nAChR subtype may present different regional, cellular and subcellular distribution, which may help to explain the involvement of nAChRs in different physiological and pathological processes: muscle contraction, memory, attention, learning, the Alzheimer's and Parkinson's diseases, schizophrenia, anxiety and depression.

Alzheimer's disease is a neurodegenerative condition that mainly affects persons older than sixty-five years. It is characterized by a progressive cognitive impairment, including loss of memory. On the other hand, Parkinson's disease produces degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra and a motor dysfunction (muscular rigidity, tremor and bradykinesia). Patients with Parkinson's disease frequently present also cognitive dysfunctions or dementia. In patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases have been identified a decrease of both, cholinergic projections and quantity of nAChRs. The use of nicotine and nAChR agonists has beneficial effects in patients with these diseases. Furthermore, the treatment with nicotine increases the memory capacity and prevents the neurotoxin-induced loss of neurons. It has been suggested that the activation of nAChRs formed by $\alpha 4\beta 2$, the predominant nAChR subtype in the CNS, participate in learning and memory, and that their participation is very important in the beneficial

effects observed in patients with Alzheimer's and probably in Parkinson's diseases. It is also known that in schizophrenia the decrease in the $\alpha 7$ nAChR expression is closely related with alteration in the filtering of auditory signal mechanisms. In normal subjects, an initial auditory stimulus evokes an excitatory response that activates inhibitory mechanisms. These latter mechanisms decrease the excitatory response with a subsequent stimulus. In patients with schizophrenia subsequent auditory stimulus do not decrease the excitatory responses. This alteration is temporary alleviated by the administration of nicotine or while smoking. Although the roles of nAChRs in anxiety and depression have not been well studied, it is known that in animal models of anxiety and depression nicotine and some nAChRs agonists as ABT-418, present similar effects as those of anxiolytics and antidepressants. Moreover, application of nicotine patches to non-smoking patients produces antidepressant effects. Furthermore, diverse antidepressant substances interact with neuronal nAChRs, remaining unknown their functional roles.

The possible clinical uses of substances that interact with nAChRs have arisen high interest, due to the possibility of interfering in diverse mental processes.

In addition to the pathologies analyzed here, there is evidence that nAChRs participate in the Gilles de la Tourette's syndrome, in nocturnal frontal lobe epilepsy and in the attention deficit/hyperactivity disorder.

Finally, it is necessary to continue with the identification of nAChRs that participate in a determined physiological or pathological function, which might be useful for designing selective substances that interact with only one subtype of receptor, and thus use the selective nicotinic modulation with secure therapeutical purposes.

Key words: Nicotine, nicotinic acetylcholine receptors, neuropsychiatry disorders, depression, schizophrenia.

RESUMEN

Los receptores para acetilcolina de tipo nicotínico (R-nic) son canales catiónicos que se abren por la unión del neurotransmisor acetilcolina (AcCo). Estos receptores son proteínas de membrana compuestas por cinco subunidades y son la clave de la transmisión colinérgica nicotínica en la unión neuromuscular, así como

*Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Apartado Postal 1-1141, 76001, Juriquilla, Querétaro, México. Recibido primera versión: 22 de octubre de 2002. Recibido segunda versión; 16 de abril de 2003. Aceptado: 8 de mayo de 2003.

en diferentes áreas del Sistema Nervioso Periférico (SNP) y Central (SNC), donde están ampliamente distribuidos. Los R-nic musculares y los del SNP están ubicados postsinápticamente, mediando respuestas excitadoras. En el SNC los R-nic se localizan preferentemente en las neuronas presinápticas, donde modulan la liberación de los neurotransmisores tales como la dopamina, la serotonina, el ácido γ -aminobutírico, la noradrenalina, el AcCo y el glutamato. A la fecha han sido identificados 17 genes diferentes que codifican para subunidades de R-nic. En el músculo esquelético fetal los R-nic están formados por las subunidades $\alpha 1$, $\beta 1$, γ y δ , mientras que la subunidad γ se cambia por la ϵ en el músculo adulto. En el sistema nervioso se han identificado las subunidades de los R-nic $\alpha 2$ - $\alpha 10$ y las $\beta 2$ - $\beta 4$, y son $\alpha 4$ y $\beta 2$ las subunidades predominantes en el cerebro. En el SNC, las diferentes combinaciones de las subunidades producen múltiples subtipos de R-nic, que muestran diferentes propiedades funcionales. Cada subtipo de R-nic podría presentar una distribución regional, celular y subcelular distinta, lo cual podría contribuir a explicar la participación de los R-nic en diferentes procesos fisiológicos y patológicos: la contracción muscular, la memoria, la atención, el aprendizaje, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión, entre otros.

La enfermedad de Alzheimer es una condición neurodegenerativa que afecta con mayor frecuencia a personas mayores de sesenta y cinco años. Se caracteriza por un deterioro progresivo de las facultades cognitivas, incluyendo la pérdida de la memoria. Por otro lado, en la enfermedad de Parkinson hay una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y una disfunción motora (rigidez muscular, tremor y bradicinesia). Los enfermos de Parkinson a menudo presentan también, disfunciones cognitivas o demencia. En los enfermos con Alzheimer o con Parkinson se ha identificado una disminución tanto de la innervación colinérgica como de la cantidad de R-nic. El uso de la nicotina y de los agonistas de R-nic tiene efectos benéficos en los pacientes con estas enfermedades. También, el tratamiento con nicotina aumenta la capacidad de memoria y previene la pérdida de neuronas inducida por sustancias neurotóxicas. Se ha sugerido que la activación de los R-nic formados por $\alpha 4\beta 2$, que son predominantes en el SNC, interviene en los procesos de aprendizaje y de memoria, y que su participación es muy importante en los efectos benéficos observados en los pacientes con Alzheimer y probablemente con Parkinson. También se sabe que en la esquizofrenia la disminución en la expresión del R-nic del subtipo $\alpha 7$ está estrechamente relacionada con la alteración de los mecanismos de filtraje de las señales auditivas. En sujetos normales, un estímulo auditivo inicial desencadena una respuesta excitadora que activa los mecanismos inhibitorios. Estos últimos disminuyen la respuesta excitadora ante un estímulo subsiguiente. En los esquizofrénicos los estímulos auditivos subsiguientes no disminuyen las respuestas excitadoras. Esta alteración se alivia temporalmente con la administración de nicotina o al fumar. Si bien los papeles de los R-nic tanto en la ansiedad como en la depresión han sido menos estudiados, se sabe que en modelos animales de ansiedad y depresión la nicotina y algunos agonistas de los R-nic como el ABT-418, presentan efectos semejantes a los de los ansiolíticos y los antidepresivos. También, la aplicación de parches con nicotina a pacientes no fumadores tiene efectos antidepresivos. Además, diversas sustancias antidepresivas interactúan con R-nic neuronales, aun cuando sus papeles funcionales se desconocen. Los posibles usos clínicos de

las sustancias que interactúan con los R-nic han despertado gran interés, debido a su posibilidad de interferir en diversos procesos mentales.

Además de las patologías analizadas en este trabajo, existe evidencia de la participación de los R-nic en el síndrome de Gilles de la Tourette, en la epilepsia nocturna del lóbulo frontal y en el trastorno de hiperactividad y deficiencia de atención.

Finalmente, es necesario continuar con la identificación de los R-nic que participan en una determinada función fisiológica o patológica, lo cual podría ser útil para el diseño de fármacos selectivos que interactúen con un solo subtipo de receptor y para poder así, utilizar la modulación nicotínica selectiva con fines terapéuticos seguros.

Palabras clave: Nicotina, receptores de acetilcolina nicotínicos, trastornos neuropsiquiátricos, depresión, esquizofrenia.

Los avances para entender la estructura, la función, la regulación y la distribución de los receptores para acetilcolina nicotínicos en el sistema nervioso central, y su participación en diversas funciones fisiológicas como memoria y cognición, han generado una serie de trabajos donde se muestra que la transmisión colinérgica nicotínica también está implicada en enfermedades tales como Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, ansiedad y depresión, entre otras. En esta revisión analizamos algunas evidencias experimentales y epidemiológicas que muestran que la transmisión nicotínica participa de forma relevante en dichas neuropatologías, y que éstas se podrían tratar clínicamente con compuestos que regulan la función de los receptores nicotínicos neuronales.

Receptores de acetilcolina nicotínicos

En los vertebrados, el neurotransmisor acetilcolina (AcCo) activa a dos clases de receptores, que difieren en su estructura química y en sus propiedades fisiológicas. Unos son denominados receptores nicotínicos (R-nic) y los otros muscarínicos, debido a que la nicotina y la muscarina funcionan como agonistas específicos de unos y otros, respectivamente (8).

Los R-nic, junto con los receptores del ácido γ aminobutírico ($GABA_A$, c), de la glicina y de la serotonina (5-TH_3), pertenecen a la misma familia génica de los canales iónicos activados por ligando, llamados receptores ionotrópicos. Todos estos receptores tienen una estructura y un funcionamiento similares (4, 11, 32).

Estos receptores están formados por cinco subunidades protéicas y presentan tres dominios bien diferenciados: uno extracelular y otro intracelular, ambos hidrofílicos; además de un dominio transmembranal hidrofóbico. Cada subunidad atraviesa la membra-

na lipídica formando cuatro dominios transmembranales denominados M1-M4. Los aminoácidos que forman el dominio M2 de cada subunidad forman la pared del poro conductor de iones. Los sitios de unión para la AcCo se ubican en el amino terminal (4, 11).

Los R-nic se localizan en el músculo esquelético, en los ganglios del Sistema Nervioso Periférico (SNP) y en diversas regiones del Sistema Nervioso Central (SNC) y son permeables a Na^+ , K^+ y Ca^{2+} (8, 59). Los R-nic musculares y los del SNP, ubicados en la postsinapsis, median respuestas excitadoras. En el SNC los R-nic se localizan preferentemente en la presinapsis, modulando la liberación de neurotransmisores como dopamina, serotonina, GABA, adrenalina, AcCo y glutamato (58).

A la fecha, se han identificado 17 subunidades protéicas, codificadas por diferentes genes. Los R-nic musculares están compuestos por dos subunidades $\alpha 1$ y una de $\beta 1$, δ y γ . Se localizan de forma difusa en el tejido muscular de embriones de aves y de mamíferos, y en los órganos eléctricos de las rayas y de las anguilas eléctricas. En la unión neuromuscular de aves y mamíferos adultos la subunidad γ se cambia por la subunidad ϵ . Por otro lado, los R-nic del SNP y del SNC, llamados R-nic neuronales, también están constituidos por cinco subunidades, producto de la combinación de subunidades α ($\alpha 2$ - $\alpha 6$) y β ($\beta 2$ - $\beta 4$), formados sólo por cinco subunidades α idénticas ($\alpha 7$ - $\alpha 9$), o bien por subunidades α diferentes ($\alpha 9$ - $\alpha 10$) (13, 41).

Los múltiples subtipos de R-nic neuronales muestran diferentes propiedades, dependiendo de las subunidades que los forman y cada subtipo puede presentar una distribución regional, celular y subcelular distinta, lo cual podría contribuir a explicar la participación de los R-nic en una diversidad de procesos fisiológicos y patológicos (10).

Los R-nic en los procesos cognoscitivos

Se ha demostrado en fumadores y no fumadores, que la nicotina mejora el aprendizaje, la atención y la memoria (40, 57). De forma congruente, el antagonista nicotínico mecamilamina produce detrimento en el aprendizaje y la memoria (47).

En roedores y primates no humanos la nicotina y los agonistas nicotínicos (lobelina, DMAE-II) aumentan la capacidad de memoria (9, 14, 15, 39, 40). Además, en estudios en los que se han realizado lesiones en diversos núcleos colinérgicos, la nicotina ha restaurado la realización adecuada de las tareas (15, 28).

En ratones carentes de la subunidad $\beta 2$ (*Knock Out*), se observan deficiencias en el aprendizaje espacial (54). Sin embargo, en los animales sin la subunidad $\alpha 7$ no hay diferencias con los ratones controles (51). Así, es

probable que los R-nic $\alpha 4\beta 2$ sean los que más participan en los procesos de aprendizaje y de memoria.

Los R-nic en la enfermedad de Alzheimer

La demencia del tipo Alzheimer se caracteriza por múltiples deficiencias cognoscitivas progresivas. Se manifiesta por deterioro de la memoria, además de afasia, apraxia y/o agnosia (3). Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a personas mayores de sesenta y cinco años (37).

Este tipo de demencia se asocia con la degeneración de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior basal que inervan la corteza cerebral y el hipocampo (6).

Datos epidemiológicos demuestran que los fumadores tienen menos probabilidades de presentar Alzheimer (36). Por otro lado, se ha encontrado que la nicotina, inyectada o en parches, y el agonista nicotínico ABT-418 mejoran la atención, la memoria y el aprendizaje de los enfermos con este trastorno (31, 56, 60, 71). En contraste, la mecamilamina aplicada a personas ancianas sin Alzheimer, provoca deficiencias cognoscitivas, semejantes a las que presentan los pacientes con esta enfermedad (47, 48).

En estudios *post mortem*, además de la presencia de cúmulos neurofibrilares intracelulares (proteína tau) y de las placas neuríticas seniles extracelulares (péptido β amiloide) (16, 23), hay pérdida tanto de la inervación colinérgica en la corteza cerebral y el hipocampo como del número de R-nic (6, 72). El R-nic $\alpha 4\beta 2$ es el que más se pierde, y es la subunidad $\alpha 4$ la más afectada (70). En la vejez disminuyen los niveles de RNAm para las subunidades $\alpha 4$ y $\beta 2$ en corteza y $\beta 2$ en hipocampo (68); en cambio, la subunidad $\alpha 3$ no sufre alteración (66), por lo que es factible que la pérdida de los R-nic $\alpha 4\beta 2$ esté relacionada con las alteraciones observadas en estos enfermos. Además, en ratones sin la subunidad $\beta 2$ hay pérdida de sitios de unión para nicotina tritiada y además presentan deficiencias en el aprendizaje (54).

Recientemente, se encontró que los R-nic $\alpha 7$ están presentes en las placas seniles (69) y que la nicotina puede inhibir, *in vitro*, la formación de nuevas placas seniles, así como destruir las ya existentes (49). Además, se demostró que un fragmento del péptido β amiloide (A β 1-42) bloquea reversiblemente a los R-nic $\alpha 7$ (53). El papel de esta interacción en el desarrollo de la enfermedad aún se desconoce.

Los R-nic en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una condición neurológica lentamente progresiva, caracterizada por tembor, rigidez muscular, bradicinecia e inestabilidad en la postura (3). Los enfermos de Parkinson a menudo

presentan disfunciones cognoscitivas o demencia (34).

En la enfermedad de Parkinson tiene lugar la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Al igual que en la enfermedad de Alzheimer, hay una disminución de células colinérgicas en el cerebro basal anterior y una reducción en el número de sitios de unión a nicotina (6, 35, 52).

Estudios epidemiológicos muestran que la estimulación de los R-nic por fumar tabaco parece proveer protección contra esta enfermedad (46). El tratamiento con nicotina disminuye el tremor y la bradicinecia y mejora la disfunción cognoscitiva (33). En ratas, el tratamiento crónico con nicotina protege la región nigroestriatal contra lesiones mecánicas y por toxinas. Asimismo, protege contra la degeneración de las neuronas dopaminérgicas e incrementa los niveles de dopamina (20, 30). Por otra parte, en monos tratados con neurotóxicos, la aplicación de SIB-1508Y (agonista con mayor selectividad para $\alpha 4\beta 2$) mejora la realización de tareas motoras y cognoscitivas, pero en los animales controles no se observan diferencias (12, 63).

Los R-nic en la esquizofrenia

Este trastorno aparece entre la adolescencia tardía y la etapa adulta temprana. Se caracteriza por presentar al menos dos de los siguientes síntomas: delirio, alucinaciones, conversación desorganizada y comportamiento catatónico (3, 5).

Se ha sugerido que su sintomatología se debe a un aumento en la secreción de dopamina. La relación inicial con los R-nic, se ha encontrado mediante estudios epidemiológicos. Entre los pacientes con esta afección, la tasa de fumadores es de 88-90%, frente a 33% en la población general (29, 42). En estudios *post mortem* en pacientes con esquizofrenia, el número de sitios de unión de la α -bungarotoxina (antagonista de los R-nic $\alpha 7$) en el hipocampo está reducido (17), en tanto que en la corteza frontal existe una reducción significativa de R-nic $\alpha 7$ (25).

Por otro lado, se ha sugerido que fumar, ayuda a disminuir los problemas de atención asociados con la esquizofrenia. Al parecer, los esquizofrénicos prestan atención particular a estímulos ambientales, que generalmente son ignorados por personas sanas. Asimismo, se ha planteado que los mecanismos neuronales que filtran estas señales sensoriales están dañados (2). Se ha propuesto que estas disfunciones sensoriales pueden conducir a los rasgos paranoides frecuentemente observados en los esquizofrénicos (38).

En sujetos normales, un estímulo auditivo inicial desencadena una respuesta excitadora con una latencia de 50 ms (onda P-50), que activa los mecanismos

inhibitorios; éstos, ante un estímulo subsiguiente, disminuyen la amplitud de la respuesta excitadora. En los esquizofrénicos, los estímulos auditivos subsecuentes no disminuyen la excitación (1). Esta alteración se alivia temporalmente con la administración de nicotina o al fumar (2). Además, en ratones de la cepa DBA, un modelo animal de esquizofrenia, que presentan la misma disfunción sensorial y una disminución significativa de R-nic $\alpha 7$, la aplicación de nicotina también alivia esta disfunción (65). Así, la disminución de R-nic $\alpha 7$ puede ser importante en este padecimiento.

Los R-nic en la ansiedad y en la depresión

Las personas con trastorno de ansiedad presentan excesiva ansiedad y preocupación, con dificultad para controlar esta última. La ansiedad y la preocupación están asociadas con tres o más de los siguientes síntomas: experimentan sensación de inquietud y agitación, se fatigan con facilidad, tienen dificultad para concentrarse, presentan irritabilidad, tensión muscular y alteración del sueño (3, 22).

Las manifestaciones más comunes de la depresión son el abatimiento del ánimo y la pérdida de interés o placer en casi todas las actividades. En niños y adolescentes, el ánimo podría ser irritable más que triste. El individuo debe experimentar al menos cuatro de los siguientes síntomas: a) cambios en el apetito o peso, el sueño y la actividad psicomotora, b) disminución de la energía, c) sentimiento de culpabilidad o inutilidad, d) dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones, e) pensamientos recurrentes de muerte, o ideas, planes o intentos de suicidio (3, 62).

En estudios epidemiológicos se ha mostrado que entre los pacientes con trastornos de ansiedad y depresión, es mayor el número de fumadores (49%) con respecto al resto de la población (22-30%), y se ha sugerido que la nicotina podría tener efectos benéficos para estos pacientes (29). En modelos animales de ansiedad y depresión se ha demostrado que la nicotina y algunos agonistas nicotínicos (ABT-418) producen efectos semejantes a los de los ansiolíticos y los antidepresivos (14, 55, 64, 67). Además, la aplicación de parches con nicotina a pacientes no fumadores tiene efectos antidepresivos (61).

El sistema colinérgico septo-hipocampal se ha relacionado con el control de la ansiedad y la depresión (24); también, la nicotina actúa directamente en el hipocampo y produce efectos antiansiolíticos (50).

Por otra parte, se sabe que diversos antidepresivos pueden interactuar con los R-nic en el sistema nervioso. Tanto los antidepresivos tricíclicos imipramina y clorimipramina (43, 44), como los inhibidores de la recaptura de serotonina: paroxetina, bupropion,

sertalina, nefazadona, venlafaxina, fluoxetina y norfluoxetina (que se produce *in vivo* por desmetilación de la fluoxetina), inhiben de manera no competitiva diferentes subtipos de R-nic (18, 19, 21, 27, 43). El significado funcional de este bloqueo se desconoce, pero es probable que esta interacción contribuya a la presentación de algunos efectos secundarios; por otro lado, apoya la hipótesis de que los antidepresivos pueden constituir un tratamiento útil para dejar de fumar (7). De los antidepresivos antes mencionados, el bupropion ya ha sido aprobado para estos fines en aproximadamente 50 países (26).

CONCLUSIONES

La evidencia disponible demuestra que la alteración en la densidad y/o en la función de los receptores nicotínicos es relevante en las patologías aquí presentadas. Por otro lado, los posibles usos clínicos de agonistas o antagonistas de receptores nicotínicos han despertado gran interés debido a su posibilidad de interferir en diversos procesos mentales. Es necesario continuar con la identificación de los R-nic que participan en una determinada función fisiológica o patológica. También, el diseño de ligandos altamente selectivos a los subtipos de receptores nicotínicos, facilitará la elucidación de los papeles funcionales así como el potencial terapéutico de los diversos subtipos de receptores nicotínicos neuronales. Lo anterior permitiría utilizar la modulación nicotínica selectiva con fines terapéuticos seguros.

Finalmente, es importante mencionar que además de las patologías analizadas en este trabajo, hay evidencias de la participación de los R-nic en el síndrome de Gilles de la Tourette (45), en la epilepsia nocturna del lóbulo frontal y en el trastorno de hiperactividad y deficiencia de atención (57).

Este trabajo fue apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, G2575N, 35033-N, 3717P-N9608.

REFERENCIAS

- ADLER LA, FREEDMAN R, ROSS RG, OLINCY A, WALDO MC: Elementary phenotypes in the neurobiological and genetic study of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46:8-18, 1999.
- ADLER LE, OLINCY A, WALDO M, HARRIS JG, GRIFFITH J, STEVENS K, FLACH K, NAGAMOTO H, BICKFORD P, LEONARD S, FREEDMAN R: Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull*, 24:189-202, 1998.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Cuarta edición.

- Washington, 1994.
- ARIAS HR: Binding sites for exogenous and endogenous non-competitive inhibitors of the nicotinic acetylcholine receptor. *Biochem Biophys Acta*, 1376:173-220, 1998.
 - ARNOLD SE, TROJANOWSKI JQ: Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol (Berl)*, 92:217-231, 1996.
 - AUBERT I, ARAUJO DM, CECYRE D, ROBITAILLE Y, GAUTHIER S, QUIRION R: Comparative alterations of nicotinic and muscarinic binding sites in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurochem*, 58:529-541, 1992.
 - BALFOUR DJK, RIDLEY DL: The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction? *Pharmacol Biochem Behav*, 66:79-85, 2000.
 - BARRANTES JF: Canales activados por ligandos. En: Latorre R, López Barneo J, Bezanilla F, Llinás R (eds). *Biofísica y Fisiología Celular*. Universidad de Sevilla, 337-351, Sevilla, 1996.
 - BUCCAFUSCO JJ, JACKSON WJ: Beneficial effects of nicotine administered prior to a delayed matching-to-sample task in young and aged monkeys. *Neurobiol Aging*, 12:233-238, 1991
 - CLEMENTI F, FORNASARI D, GOTTI C: Neuronal nicotinic receptors, important new players in brain function. *Eur J Pharmacol*, 393:3-10, 2000.
 - CORRINGER PJ, LE NOVERE N, CHANGEUX JP: Nicotinic receptors at the amino acid level. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 40:431-458, 2000.
 - COSFORD ND, BLEICHER L, HERBAUT A, MCCALLUM JS, VERNIER JM y cols.: (S)-(-)-5-ethynyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)pyridine maleate (SIB-1508Y): a novel anti-parkinsonian agent with selectivity for neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J Med Chem*, 39:3235-3237, 1996.
 - CHANGEUX JP, EDELSTEIN SJ: Allosteric mechanisms in normal and pathological nicotinic acetylcholine receptors. *Curr Op Neurobiol*, 11:369-377, 2001.
 - DECKER MW, BRIONI JD, SULLIVAN JP, BUCKLEY MJ, RADEK RJ y cols.: (S)-3-methyl-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)isoxazole (ABT 418): a novel cholinergic ligand with cognition-enhancing and anxiolytic activities: II. In vivo characterization. *J Pharmacol Exp Ther*, 270:319-328, 1994.
 - DECKER MW, MAJCHRZAK MJ, ARNERIC SP: Effects of lobeline, a nicotinic receptor agonist, on learning and memory. *Pharmacol Biochem Behav*, 45:571-576, 1993.
 - DELACOURTE A, DEFOSSEZ A: Alzheimer's disease: Tau proteins, the promoting factors of microtubule assembly, are major components of paired helical filaments. *J Neurol Sci*, 76:173-186, 1986.
 - FREEDMAN R, HALL M, ADLER LE, LEONARD S: Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 38:22-33, 1995.
 - FRYER JD, LUKAS RJ: Antidepressants noncompetitively inhibit nicotinic acetylcholine receptor function. *J Neurochem*, 72:1117-1124, 1999a.
 - FRYER JD, LUKAS RJ: Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther*, 288:88-92, 1999b.
 - FUXE K, JANSON AM, JANSSON A, ANDERSSON K, ENEROTH P, AGNATI LF: Chronic nicotine treatment increases dopamine levels and reduces dopamine utilization in substantia nigra and in surviving forebrain dopamine nerve terminal systems after a partial di-mesencephalic hemitranssection. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 341:171-181, 1990.

21. GARCIA-COLUNGA J, AWAD JN, MILEDI R: Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac). *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:2041-2044, 1997.
22. GELDER M, GATH D, MAYOU R, COWEN P: Mood disorders. En: *Oxford Textbook of Psychiatry*. Tercera edición, 197-245, Oxford, Nueva York, 1996.
23. GLENNER GG, WONG CW, QUARANTA V, EANES ED: The amyloid deposits in Alzheimer's disease: their nature and pathogenesis. *Appl Pathol*, 2:357-369, 1984.
24. GRAY JA: Behavioural and neural-system analyses of the actions of anxiolytic drugs. *Pharmacol Biochem Behav*, 29:767-769, 1988.
25. GUAN ZZ, ZHANG X, BLENNOW K, NORDBERG A: Decreased protein level of nicotinic receptor alpha7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *NeuroReport*, 10:1779-1782, 1999.
26. HAYS JT, EBBERT JO: Bupropion for the treatment of tobacco dependence: guidelines for balancing risk and benefits. *CNS Drugs*, 17:71-83, 2003.
27. HENNINGS ECP, KISS JP, VIZI ES: Nicotinic acetylcholine receptor antagonist effect of fluoxetine in rat hippocampal slices. *Brain Res*, 759:292-294, 1997.
28. HIRAMATSU M, YAMATSU T, KAMEYAMA T, NABESHIMA T: Effects of repeated administration of (-)-nicotine on AF64A-induced learning and memory impairment in rats. *J Neural Transm*, 109:361-375, 2002.
29. HUGHES JR, HATSUKAMI DK, MITCHELL JE, DAHLGREN LA: Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*, 143:993-997, 1986.
30. JANSON AM, HEDLUND PB, FUXE K, VON EULER G: Chronic nicotine treatment counteracts dopamine D2 receptor upregulation induced by a partial mesodiencephalic hemitransection in the rat. *Brain Res*, 655:25-32, 1994.
31. JONES GM, SAHAKIAN BJ, LEVY R, WARBURTON DM, GRAY JA: Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)*, 108:485-494, 1992.
32. KARLIN A: Emerging structure of the nicotinic acetylcholine receptors. *Nat Rev*, 3:102-114, 2002.
33. KELTON MC, KAHN HJ, CONRATH CL, NEWHOUSE PA: The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn*, 43:274-282, 2000.
34. KORCZYN AD: Parkinson's disease. En: Bloom FE, Kupfer DV (eds). *Psychopharmacology: The Four Generation of Progress*. Raven Press, 1479-1484, Nueva York, 1995.
35. LANGE KW, WELLS FR, JENNER P, MARSDEN CD: Altered muscarinic and nicotinic receptor densities in cortical and subcortical brain regions in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 60:197-203, 1993.
36. LEE PN: Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology*, 13:131-144, 1994.
37. LENDON CL, GOATE AM: Towards an understanding of genetics of Alzheimer's disease. En: Bloom FE, Kupfer DV (eds). *Psychopharmacology: The Four Generation of Progress*. Raven Press, 1361, Nueva York, 1995.
38. LEONARD S, ADLER LE, BENHAMMOU K, BERGER R, BRESE CR y cols.: Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav*, 70:561-570, 2001.
39. LEVIN ED, ROSE JE, ABOOD L: Effects of nicotinic dimethylaminoethyl esters on working memory performance of rats in the radial-arm maze. *Pharmacol Biochem Behav*, 51:369-373, 1995.
40. LEVIN ED: Nicotine systems and cognitive function. *Psychopharmacology (Berl)*, 108:418-431, 1992.
41. LINDSTROM J: Purification and cloning of nicotinic acetylcholine receptor. En: Arneric SP, Brianni JD (eds). *Neuronal Nicotinic Receptors*. Wiles-Liss, 3-23, Nueva York, 1999.
42. LOHR JB, FLYNN K: Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res*, 8:93-100, 1992.
43. LOPEZ-VALDES HE, GARCIA-COLUNGA J: Antagonism of nicotinic acetylcholine receptors by inhibitors of monoamine uptake. *Mol Psychiatry*, 6:511-519, 2001.
44. LOPEZ-VALDES HE, GARCIA-COLUNGA J, MILEDI R: Inhibition on neuronal nicotinic receptors by clomipramine. *Eur J Pharmacol*, 444:13-19, 2002.
45. MIHAILESCU S, DRUCKER-COLIN R: Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arch Med Res*, 31:131-144, 2000.
46. MORENS DM, GRANDINETTI A, REED D, WHITE LR, ROSS GW: Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue?. *Neurology*, 45:1041-51, 1995.
47. NEWHOUSE PA, POTTER A, CORWIN J, LENOX R: Acute nicotinic blockade produces cognitive impairment in normal humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 108:480-484, 1992.
48. NEWHOUSE PA, POTTER A, CORWIN J, LENOX R: Age-related effects of the nicotinic antagonist mecamylamine on cognition and behavior. *Neuropsychopharmacology*, 10:93-107, 1994.
49. ONO K, HASEGAWA K, YAMADA M, NAIKI H: Nicotine breaks down preformed Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *Biol Psychiatry*, 52:880-886, 2002.
50. OUAGAZZAL AM, KENNY PJ, FILE SE: Stimulation of nicotinic receptors in the lateral septal nucleus increases anxiety. *Eur J Neurosci*, 11:3957-3962, 1999.
51. PAYLOR R, NGUYEN M, CRAWLEY JN, PATRICK J, BEAUDET A, ORR-URTREGER A: Alpha7 nicotinic receptor subunits are not necessary for hippocampal-dependent learning or sensorimotor gating: a behavioral characterization of Acra7-deficient mice. *Learn Mem*, 5:302-316, 1998.
52. PERRY EK, MORRIS CM, COURT JA, CHENG A, FAIRBAIRN AF y cols.: Alteration in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neuroscience*, 64:385-395, 1995.
53. PETTIT DL, SHAO Z, YAKEL JL: β -amyloid₁₋₄₂ peptide directly modulates nicotinic receptors in the rat hippocampal slice. *J Neurosci*, 21(RC120):1-5, 2001.
54. PICCIOTTO MR, ZOLI M, LENA C, BESSIS A, LALLEMAND Y y cols.: Abnormal avoidance learning in mice lacking functional high-affinity nicotine receptor in the brain. *Nature*, 374:65-67, 1995.
55. POMERLEAU OF: Nicotine as a psychoactive drug: anxiety and pain reduction. *Psychopharmacol Bull*, 22:865-869, 1986.
56. POTTER A, CORWIN J, LANG J, PIASECKI M, LENOX R, NEWHOUSE PA: Acute effects of the selective cholinergic channel activator (nicotinic agonist) ABT-418 in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)*, 142:334-342, 1999.
57. REZVANI AH, LEVIN ED: Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*, 49:258-267, 2001.
58. ROLE LW, BERG DK: Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. *Neuron*, 16:1077-1085, 1996.
59. ROLE LW: Diversity in the primary structure and function

- of neuronal nicotinic acetylcholine receptor channels. *Curr Op Neurobiol*, 2:254-262, 1992.
60. SAHAKIAN BJ, JONES GMM: The effects of nicotine on attention, information processing, and working memory in patients with dementia of the Alzheimer type. En: Adkofer F, Thruau K (eds). *Effects of Nicotine on Biological Systems*. Birkhauser Verlag, 230-623, Basilea, 1991.
 61. SALIN-PASCUAL RJ, ROSAS M, JIMENEZ-GENCHI A, RIVERA-MEZA BL, DELGADO-PARRA V: Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in non smoking patients with mayor depression. *J Clin Psychiatry*, 57:387-389, 1996.
 62. SALIN-PASCUAL RJ: Neurobioquímica de la depresión. En: *Bases Bioquímicas y Farmacológicas de la Neuropsiquiatría*. McGraw-Hill Interamericana, 95, México, 1997.
 63. SCHNEIDER JS, VAN VELSON M, MENZAGHI F, LLOYD GK: Effects of the nicotinic acetylcholine receptor agonist SIB-1508Y on object retrieval performance in MPTP-treated monkeys: comparison with levodopa treatment. *Ann Neurol*, 43:311-317, 1998.
 64. SEMBA J, MATAKI C, YAMADA S, NANKAI M, TORU M: Antidepressant like effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats. *Biol Psychiatry*, 43:389-391, 1998.
 65. STEVENS KE, KEM WR, MAHNIR VM, FREEDMAN R: Selective $\alpha 7$ -nicotinic agonists normalize inhibition of auditory response in DBA mice. *Psychopharmacology* (Berl), 136:320-327, 1998.
 66. TERZANO S, COURT JA, FORNASARI D, GRIFFITHS M, SPURDEN DP y cols.: Expression of the alpha3 nicotinic receptor subunit mRNA in aging and Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res*, 63:72-78, 1998.
 67. TIZABI Y, OVERSTREET DH, REZVANI AH, LOUIS VA, CLARK E JR y cols.: Antidepressant effects of nicotine in an animal model of depression. *Psychopharmacology* (Berl), 142:193-199, 1999.
 68. TOHGI H, UTSUGISAWA K, YOSHIMURA M, NAGANE Y, MIHARA M: Age-related changes in nicotinic acetylcholine receptor subunits alpha4 and beta2 messenger RNA expression in postmortem human frontal cortex and hippocampus. *Neurosci Lett*, 245:139-142, 1998.
 69. WANG HY, LEE DH, D'ANDREA MR, PETERSON PA, SHANK RP, REITZ AB: B-amiloid (1-42) binds to alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor with high affinity. Implications for Alzheimer's disease. *J Biol Chem*, 275:5626-5632, 2000.
 70. WARPMAN U, NORDBERG A: Epibatidine and ABT 418 reveal selective losses of alpha 4 beta 2 nicotinic receptors in Alzheimer brains. *NeuroReport*, 6:2419-2423, 1995.
 71. WHITE HK, LEVIN ED: Four week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* (Berl), 143:158-165, 1999.
 72. WHITEHOUSE PJ, PRICE DL, STRUBLE RG, CLARK AW, COYLE JT, DELON MR: Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215:1237-1239, 1982.