



## ORIGINAL BREVE

# Efectos de la administración de (RS)-3,4-DCPG, un antagonista mixto de los receptores AMPA y agonista de los receptores mGlu8, en la conducta agresiva de los ratones

José Francisco Navarro\*, Vanessa de Castro y Mercedes Martín-López

Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universidad de Málaga, Málaga, España

Recibido el 20 de enero de 2009; aceptado el 6 de mayo de 2009

### PALABRAS CLAVE

Agresión;  
Glutamato;  
Receptores mGlu8;  
Receptores AMPA;  
Conducta agonista

### Resumen

**Introducción:** Los receptores ionotrópicos y metabotrópicos (mGlu) de glutamato han sido implicados en la modulación de la agresión. Así, estudios recientes han encontrado una reducción de la agresión en ratones que carecen de la subunidad GluR-A de los receptores AMPA. Asimismo, los receptores mGlu1 y mGlu5 también se han involucrado en la regulación de la agresión. (RS)-3,4-DCPG es un antagonista mixto de receptores AMPA y agonista de receptores mGlu8. Su actividad antagonista AMPA está determinada por su isómero R, mientras que el isómero S es causal de sus propiedades agonistas mGlu8.

**Métodos:** En este estudio, se analiza el efecto de la administración de (RS)-3,4-DCPG (5, 10 y 20 mg/kg, intraperitoneal) en los encuentros agonistas entre ratones machos; 30 min después de la administración del fármaco se llevaron a cabo interacciones agonistas de 10 min de duración entre un animal aislado y un oponente anósmico en un área neutral. Dichos encuentros se grabaron en video para su análisis etológico mediante un programa de ordenador y se estimó el tiempo pasado por los ratones en cada una de diez categorías conductuales.

**Resultados y conclusiones:** Los resultados indicaron que el (RS)-3,4-DCPG no produjo cambios conductuales significativos, esto apunta a que el antagonismo de los receptores AMPA por el isómero R y la estimulación de los receptores mGlu8 por el isómero S no parecen actuar sinérgicamente sobre la agresión en la forma racémica del 3,4-DCPG.

© 2009 Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica.  
Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [navahuma@uma.es](mailto:navahuma@uma.es) (J.F. Navarro).

**KEYWORDS**

Aggression;  
Glutamate;  
mGlu8 receptor;  
AMPA receptor;  
Agonistic behavior

**Effects of (RS)-3,4-DCPG, a mixed AMPA antagonist/mGluR8 agonist, on aggressive behavior in mice****Abstract**

**Introduction:** Ionotropic and metabotropic (mGlu) receptors of glutamate have been suggested to be involved in the modulation of aggression. Thus, recent studies found reduced aggression in AMPA-type glutamate receptor GluR-A subunit-deficient mice. Likewise, mGlu1 and 5 receptors have also been implicated in aggression regulation. (RS)-3,4-DCPG is a mixed antagonist of AMPA receptors and an agonist of mGluR8. The AMPA antagonist activity of this compound is determined by its R isomer while the S isomer is responsible for its mGluR8 agonistic properties.

**Methods:** We analyzed the effects of (RS)-3,4-DCPG (5, 10 and 20 mg/kg, ip) on agonistic encounters between male mice. Individually housed mice were exposed to anosmic opponents 30 min after drug administration. Ten min of dyadic interactions were staged between a singly housed and an anosmic mouse in a neutral area. The encounters were videotaped and the accumulated time allocated by subjects to 10 broad behavioral categories was estimated using an ethologically based analysis.

**Results and conclusions:** The results indicated that (RS)-3,4-DCPG produced no significant behavioral changes, suggesting that antagonism of AMPA receptors by the R isomer and stimulation of mGluR8 by the S isomer do not act synergistically on aggression in the racemic form of 3,4-DCPG.

© 2009 Sociedad Española de Psiquiatría and Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central (SNC). Una vez liberado desde las vesículas presinápticas, se une a receptores postsinápticos ionotrópicos (NMDA, AMPA y kainato). Asimismo, activa receptores metabotrópicos (mGluR) que modulan su liberación, la respuesta postsináptica y la actividad de otras sinapsis. Hasta la fecha, se han descrito ocho subtipos de receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR1-8), divididos en tres grupos diferenciados según su homología en la secuencia de aminoácidos, los mecanismos de transducción de señales, el sistema de segundos mensajeros al que se acoplan y su farmacología. Así, tenemos los receptores metabotrópicos del grupo I, que incluiría el mGlu1 y el mGlu5, los del grupo II, formado por los receptores mGlu2 y mGlu3 y, por último, los del grupo III, en el que estarían incluidos los receptores mGlu4, 6, 7 y 8<sup>1-3</sup>.

Numerosos estudios indican que el glutamato está implicado en la regulación de la agresión. Así, en los primeros trabajos en los que se examinó la administración de antagonistas del receptor NMDA del glutamato, como la fenciclidina (PCP) o la dizocilpina (MK-801), se evidenciaron cambios en la conducta agresiva de los animales, aunque con resultados contradictorios, y se observó un efecto tanto proagresivo como antiagresivo, según los ligandos utilizados, las dosis administradas y la especies animales elegidas como sujetos experimentales<sup>4-6</sup>. Más recientemente, Belozertseva et al<sup>7</sup>, mediante un modelo de agresión inducida por aislamiento, analizaron el efecto de agentes que actuaban sobre el receptor NMDA con características farmacodinámicas distintas: antagonistas no competitivos (PCP, MK-801), antagonistas con poca afinidad por el receptor NMDA (memantina y MRZ 2/579) y antagonistas competitivos (D-CPPene). Los

resultados mostraron que, a dosis bajas, aunque sin diferencias significativas, se apreciaba una tendencia proagresiva tras la administración de antagonistas no competitivos del receptor NMDA. Todos los agentes que demostraron un efecto antiagresivo lo hacían con dosis a las que también producían deterioros de la actividad motora, y la mayoría de ellos no aumentaba las conductas sociales no agresivas, a excepción del D-CPPene, único antagonista competitivo evaluado.

Por otro lado, se ha constatado la implicación del receptor AMPA en la conducta agresiva. Así, en un primer estudio, Vekovischeva et al<sup>8</sup> encontraron una reducción de la conducta agonista en ratones machos manipulados genéticamente que carecían de la subunidad GluR-A de este receptor. En un trabajo posterior, se comparó el efecto de distintos antagonistas del receptor AMPA, dos de ellos competitivos y poco selectivos (CNQX y NBQX) y uno no competitivo y muy selectivo (GYKI 52466), en la conducta agresiva de dos grupos de ratones que diferían en sus grados de agresión innata. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que la administración de antagonistas competitivos disminuía el componente “morder” de la conducta de ataque en los dos grupos de ratones, mientras que la administración del antagonista no competitivo producía una disminución de todos los componentes de la conducta de ataque en ambos grupos. Aunque todos ellos ocasionaron una disminución de alguna categoría de la conducta agresiva, también incrementaron los grados de ansiedad durante el encuentro agonista<sup>9</sup>. Asimismo, otros fármacos que actúan (al menos parcialmente) en la modulación de la actividad de los receptores AMPA, como el topiramato, también han demostrado efectos antiagresivos en modelos animales<sup>10</sup>.

Una reciente línea de investigación se está centrando en la manipulación de la enzima dipeptidasa acídica acoplada

a la  $\alpha$ -N-acetilada (NAALADasa), que interviene en la formación de glutamato en el SNC. Esta enzima se caracteriza por hidrolizar el neurotransmisor N-acetil-aspartilglutamato (NAAG) y convertirlo en glutamato y N-acetilaspartato, con lo que su inhibición impide la transformación de NAAG en glutamato; de este modo disminuye la cantidad de glutamato cerebral. Así, Lumley et al<sup>11</sup> observaron que tras la administración de GPI-2232, agente farmacológico que inhibe la enzima NAALADasa, se producía un efecto antiagresivo, con un modelo de agresión inducida por aislamiento. La inhibición de esta enzima produce una disminución del glutamato cerebral por distintas vías. Por un lado, que NAAG no se transforme en glutamato hace que decaiga el valor de glutamato en el SNC y, por otra parte, esta inhibición origina una acumulación de NAAG en el cerebro, y esta sustancia actúa como agonista total para los receptores presinápticos mGlu3 del glutamato, que además es un agonista parcial para los receptores NMDA.

En contraste con los receptores inotrópicos de glutamato, escasamente se ha investigado la posible implicación de los receptores mGlu en la modulación de la conducta agresiva<sup>12-16</sup>. Navarro et al<sup>12</sup> han encontrado que la administración de un antagonista no competitivo de los receptores mGlu5 (MPEP) produjo una reducción significativa de las conductas ofensivas (amenaza y ataque) en ratones machos. Más recientemente, se ha constatado que el bloqueo de los receptores mGlu1 (con el antagonista selectivo JNJ16259685) se asocia a una robusta reducción de la agresión<sup>14</sup>. Asimismo, aunque los resultados son menos claros, los receptores mGlu2/3 y mGlu7 (pero no los mGlu8) también podrían estar implicados en la regulación de la conducta agresiva en roedores<sup>15,16</sup>.

En un intento por profundizar en el papel de los receptores de glutamato AMPA y mGlu8 en la modulación de la conducta agresiva, realizamos un experimento para analizar el efecto de la administración de (RS)-3,4-DCPG (5, 10 y 20 mg/kg, intraperitoneal [i.p.]), un antagonista mixto de receptores AMPA y agonista de receptores mGlu8, en las interacciones agonistas entre ratones machos, mediante un modelo de agresión inducida por aislamiento. Su actividad antagonista AMPA está determinada por su isómero R, mientras que el isómero S es causal de sus propiedades agonistas mGlu8<sup>17</sup>.

## Metodología

### Animales

Se utilizó un total de 94 ratones albinos adultos de la cepa OF.1. A la llegada a nuestro laboratorio todos los animales se alojaron en grupos de 5 durante una semana para permitir su adaptación a nuestras instalaciones y al ciclo de luz/oscuridad impuesto (luz, desde las 20.00 a las 8.00), antes de iniciar el periodo de aislamiento. Transcurrido el periodo de adaptación, la mitad de los animales ( $n = 47$ ) se distribuyó como grupos experimental y control, y se alojaron individualmente (durante un periodo de 30 días) en jaulas de plástico transparentes (Tecniplast-Letica, Madrid) de  $24 \times 13,5 \times 13$  cm. Una vez finalizado el periodo de aislamiento, estos animales fueron distribuidos aleatoriamente a las dis-

tintas condiciones experimentales (control y dosis de 5, 10 y 20 mg/kg de (RS)-3,4-DCPG. Los otros ratones se utilizaron como oponentes “anósicos”, y fueron alojados en grupos de 5 en jaulas de las mismas características que las anteriores hasta el momento de la realización de la prueba conductual. Para todos los animales la comida y la bebida se administraron *ad libitum*. Las condiciones ambientales del laboratorio donde estaban ubicados los animales fueron cuidadosamente controladas, manteniéndose una temperatura ( $20^{\circ}\text{C}$ ) y una humedad constantes.

Este experimento se ha realizado de acuerdo con los principios de la guía para el cuidado y el uso de los animales de laboratorio aprobado por la Directiva del Consejo de la Comunidad Europea (86/609/EEC).

### Modelo de agresión inducida por aislamiento y descripción de la anosmia

En nuestra investigación hemos empleado el modelo de agresión inducida por aislamiento, considerado uno de los modelos de elección para provocar conductas ofensivas entre ratones machos. El procedimiento seguido consiste en alojar a los animales machos en jaulas individuales durante un periodo de 30 días, durante los cuales disponen de comida y bebida *ad libitum*. Pasado ese tiempo, se realizan los encuentros conductuales de agresión cuya duración es de 10 min. El animal dominante muestra conductas de amenaza y ataque dirigidas hacia el oponente, mientras que el subordinado no ataca y adopta posturas defensivas.

Numerosas evidencias implican al sistema olfatorio en el desencadenamiento de la conducta agresiva en roedores. Así, se ha demostrado que una vez extirpados los bulbos olfatorios, los animales ya no manifiestan conductas ofensivas, ni siquiera ante mordeduras entre miembros de una misma especie<sup>18</sup>. El procedimiento más habitual para producir una anosmia periférica (y transitoria) consiste en administrar sulfato de cinc (al 4%) a través de los orificios nasales, lo que origina una necrosis reversible del epitelio nasal. La razón por la cual los ratones machos no luchan contra sus oponentes se encuentra, probablemente, en que no pueden oler la feromona presente en la orina de los ratones, que es una señal desencadenante de la conducta ofensiva de los ratones con olfato normal<sup>19</sup>. En nuestro caso, la anosmia se llevó a cabo mediante instilación de un volumen de 0,025 ml de sulfato de cinc al 4% en cada orificio nasal de los roedores. Este procedimiento se efectuó los días 1 y 3 previos a la realización de cada prueba conductual.

### Administración del fármaco

El (RS)-3,4-DCPG fue adquirido comercialmente en los laboratorios Tocris (Reino Unido), y disuelto en suero salino para preparar las dosis correspondientes. Las dosis elegidas para el tratamiento fueron 5, 10 y 20 mg/kg ( $n = 11$  por grupo), mientras que los animales del grupo control recibieron suero salino ( $n = 14$  por grupo). En ambos casos, la administración se realizó por vía i.p. y de forma proporcional al peso del animal (volumen constante de 10 ml/kg). Tanto el fármaco como el vehículo fueron administrados 30 min antes de la realización de la prueba conductual.

## Evaluación conductual

Los encuentros agonistas entre los animales aislados (experimentales y controles) y los oponentes anósmicos tuvieron lugar en un área neutral. Como zona neutral se utilizó un recipiente de cristal transparente con dimensiones de 50 × 26 × 30 cm. Tras la realización de cada encuentro se renovaba el serrín de dicho recipiente, con el fin de evitar posibles interferencias de olores.

Antes de comenzar la prueba conductual se mantenía a los 2 animales en extremos opuestos del área neutral durante un periodo de adaptación de 1 min, tras lo cual se retiraba el separador y daba comienzo la prueba conductual, que duraba 10 min. Todos los encuentros agonistas se grabaron en vídeo para su posterior análisis etológico mediante un programa de ordenador diseñado al efecto<sup>20</sup>. Todas las pruebas conductuales se realizaron a los 30 min tras la administración del fármaco, y los encuentros agresivos se iniciaron en la segunda hora del periodo de oscuridad (y, por lo tanto, de actividad) de los ratones.

Las diez categorías conductuales analizadas fueron las siguientes: *a)* cuidado corporal; *b)* escarbar; *c)* exploración no social; *d)* exploración a distancia; *e)* investigación social; *f)* amenaza; *g)* ataque; *h)* evitación/huida; *i)* defensa/sumisión, y *j)* inmovilidad. Cada categoría representa una suma de diferentes elementos y posturas. Una descripción más detallada de estas categorías, así como de sus elementos constituyentes, se puede encontrar en Brain et al<sup>20</sup>. La evaluación conductual se efectuó tan sólo sobre las conductas exhibidas por el animal experimental. La valoración se realizó de manera ciega, en la que el investigador inicialmente desconocía en qué condición experimental se encontraba cada animal evaluado.

## Análisis estadístico

Con el objeto de establecer si había diferencias significativas entre los diferentes grupos experimentales (control y tratamiento) en cada una de las categorías conductuales evaluadas, se realizó un análisis de variancia no paramétrico

(prueba de Kruskal-Wallis). Para realizar comparaciones entre pares de grupos se utilizó una prueba no paramétrica para muestras independientes (prueba de la U de Mann-Whitney).

## Resultados y discusión

En la tabla 1 se muestran las medianas (con sus intervalos) del tiempo acumulado (en segundos) en cada una de las categorías conductuales para cada grupo de tratamiento. La prueba de Kruskal-Wallis indicó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos experimentales. Del mismo modo, la prueba de Mann-Whitney no mostró diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos.

El modelo de agresión inducida por aislamiento (modelo de agresión ofensiva) ha demostrado poseer una significativa validez aparente y, especialmente, una excelente validez predictiva en relación con la agresión humana<sup>21</sup>. En este sentido, las conductas ofensivas evaluadas en este modelo se han comparado con la violencia impulsiva/reactiva/hostil definida en humanos<sup>22</sup>. Por otra parte, muchos de los fármacos que han resultado de utilidad para el control de la agresión en humanos han demostrado un evidente perfil antiagresivo al evaluarlos con este modelo de agresión<sup>23</sup>.

Los estudios farmacológicos para examinar el papel funcional de los receptores mGlu8 han estado limitados por la carencia de ligandos selectivos para dichos receptores. Recientemente, sin embargo, se han caracterizado varios fármacos que actúan como agonistas de dichos receptores y son activos cuando se administran sistémicamente<sup>24</sup>. Estos receptores se localizan principalmente a nivel presináptico y se considera que actúan como autorreceptores, y en los últimos años se los ha implicado en diversas funciones. Así, se ha apuntado a un papel potencial de dichos receptores en la regulación de la ansiedad<sup>24,25</sup>, la autoadministración de alcohol<sup>26</sup> y la modulación del dolor en ratones<sup>27</sup>.

Como se aprecia en la tabla 1, ninguna de las dosis de (RS)-3,4-DCPG utilizadas en este estudio (5, 10 y 20 mg/kg,

**Tabla 1** Medianas (intervalos) para los tiempos (s) asignados a las diez categorías conductuales examinadas en ratones tratados con (RS)-3,4-DCPG (5-20 mg/kg)

Categorías conductuales	Dosis de (RS)-3,4-DCPG (mg/kg)			
	Control (n = 14)	5 (n = 11)	10 (n = 11)	20 (n = 11)
Cuidado corporal	8,9 (0-22)	10 (1,5-28)	10 (2-44)	12,4 (3-32)
Escarbar	17 (1-56)	8,7 (0,5-52)	4,2 (0-48)	9,2 (0-57)
Exploración no social	376 (241-484)	328 (255-446)	361 (203-392)	416 (231-503)
Exploración a distancia	14,3 (2,3-52)	16,9 (5,4-52)	14,2 (5,7-35)	20,4 (6-47,5)
Investigación social	76,6 (2-125)	75,7 (8-268)	60 (19-301)	59,6 (18-173)
Amenaza	89,8 (0-289)	84,4 (0-177)	116,7 (45-200)	49,1 (0-118)
Ataque	6,6 (0-34)	11,3 (0-69)	23,7 (6-53)	6,7 (0-35)
Evitación/huida	0 (0-21)	0 (0-12)	0 (0-5)	0 (0-19)
Defensa-sumisión	0	0	0	0
Inmovilidad	0	0	0	0

i.p.) modificó de forma estadísticamente significativa las conductas ofensivas (amenaza y ataque), en comparación con el grupo control. Del mismo modo, tampoco se observaron diferencias significativas en el resto de las categorías conductuales examinadas. Estos resultados están en consonancia con los encontrados tras la administración del enantiómero (S)-3,4-DCPG16, que actúa selectivamente en los receptores mGlu8, sin mostrar afinidad por los receptores AMPA.

En conclusión, los resultados obtenidos en el presente experimento indican que el antagonismo de los receptores AMPA por el isómero R y la estimulación de los receptores mGlu8 por el isómero S no parecen actuar sinérgicamente en la agresión en la forma racémica del 3,4-DCPG. Una limitación de este trabajo es que sólo se evalúa el perfil conductual de la forma racémica del 3,4-DCPG. Por lo tanto, son necesarios experimentos adicionales que comparen también entre sí ambos isómeros del DCPG.

## Bibliografía

1. Luján-Miras R. Receptores metabotrópicos del glutamato: nuevas dianas moleculares en la terapia de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. *Rev Neurol.* 2005;40:43-53.
2. Kew JNC, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor: structure and pharmacology. *Psychopharmacology.* 2003;179:4-29.
3. Ferraguti F, Shigemoto R. Metabotropic glutamate receptors. *Cell Tissue Res.* 2006;326:483-504.
4. Musty RE, Consroe PF. Phencyclidine produces aggressive behaviour in rapid eye movement sleep-deprived rats. *Life Sci.* 1982;30:1733-8.
5. McAllister K. Ethological analysis of the effects of MK-801 upon aggressive male mice: similarity to chlordiazepoxide. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990;37:101-6.
6. Miczek KA, Hanney M. Psychomotor stimulant effects of D-amphetamine, MDMA and PCP-aggressive and schedule-controlled behaviour in mice. *Psychopharmacology.* 1994;115:358-65.
7. Belozertseva IV, Bespalov AY. Effects of NMDA receptor channel blockade on aggression in isolated male mice. *Aggressive Behav.* 1999;25:381-96.
8. Vekovisheva OY, Aitta-aho T, Echenko O, Kankaanpaa A, Seppala T, Honkanen A, et al. Reduced aggression in AMPA-type glutamate receptor GluR-A subunit-deficient mice. *Genes Brain Behav.* 2004;3:253-65.
9. Vekovisheva OY, Aitta-aho T, Verbitskaya E, Sandnabba K, Korpi ER. AMPA-type glutamate receptor antagonists on intermale social behaviour in two mouse lines bidirectionally selected for offensive aggression. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;87:241-7.
10. Navarro JF, Burón E, Martín-López M. Antiaggressive effects of topiramate in agonistic encounters between male mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2007;29:195-8.
11. Lumley LA, Robinson LC, Slusher BS, Wozniak K, Dawood M, Meyerhoff JL. Reduced isolation-induced aggressiveness in mice following NAALADase inhibition. *Psychopharmacology.* 2004;171:375-81.
12. Navarro JF, Postigo D, Martín M, Burón E. Antiaggressive effects of MPEP, a selective antagonist of mGlu5 receptors, in agonistic interactions between mice. *Eur J Pharmacol.* 2006;551:67-70.
13. Huertas P, Martín-López M, Burón E, Navarro JF. Efectos de la administración de (RS)-2-cloro-5-hidroxifenilglicina sobre la conducta agonística en ratones. *Psiq Biol.* 2007;14:199-203.
14. Navarro JF, De Castro V, Martín-López M. JNJ16259685, a selective mGlu1 receptor antagonist, suppresses isolation-induced aggression in male mice. *Eur J Pharmacol.* 2008;586:217-20.
15. Navarro JF, Luque MJ, Martín-López M. Effects of LY379268, a selective agonist of mGlu2/3 receptors, on isolation-induced aggression in male mice. *The Open Pharmacol J.* 2009;3:17-20.
16. Navarro JF, De Castro V, Martín-López M. Behavioural profile of selective ligands for mGlu7 and mGlu8 glutamate receptors in agonistic encounters between male mice. *Psicothema.* 2009;21:475-9.
17. Owssowska K, Pietraszek M, Wards J, Wolfarth S. Potential antipsychotic and extrapyramidal effects of (RS)-3,4-dicarboxyphenylglycine ((RS)-3,4-DCPG), a mixed AMPA antagonist/mGluR8 agonist. *Pol J Pharmacol.* 2004;56:295-304.
18. Bergvall AH, Matuszczyk JV, Dahöf LG, Hansen S. Peripheral anosmia attenuates female-enhanced aggression in male mice. *Physiol Behav.* 1991;10:79-81.
19. Mugford RA, Novell NM. Pheromones and their effect on aggression in mice. *Nature.* 1970;226:967-8.
20. Brain PF, McAllister KH, Walmsey S. Drug effects on social behaviour. En: Boulton AA, Baker GB, Greenshaw AJ, editores. *Neuromethods.* New Jersey: Humana Press; 1989. p. 687-739.
21. Oliver B, Young LJ. Animal models of aggression. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff CH, editores. *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress.* American College of Neuropsychopharmacology; 2002. p. 1699-708.
22. McEllistrem JE. Affective and predatory violence: A bimodal classification system of human aggression and violence. *Aggr Viol Behav.* 2004;10:1-30.
23. Siegel A, Bhatt S, Bhatt R, Zalcman SS. The neurobiological bases for development of pharmacological treatment of aggressive disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2007;5:135-47.
24. Linden AM, Bergeron M, Baez M, Schoepp DD. Systemic administration of the potent mGlu8 receptor agonist (S)-3,4-DCPG induces c-Fos in stress-related brain regions in wild-type, but not mGlu8 receptor knockout mice. *Neuropharmacology.* 2003;45:473-83.
25. Duvoisin RM, Zhang C, Pfankuch TF, O'Connor H, Gayet-Primo J, Quraishi S, et al. Increased measures of anxiety and weight gain in mice lacking the group III metabotropic glutamate receptor mGluR8. *Eur J Neurosci.* 2005;22:425-36.
26. Bäckström P, Hyttia P. Suppression of alcohol self-administration and cue-induced reinstatement of alcohol seeking by the mGlu2/3 receptor agonist LY379268 and the mGlu8 receptor agonist (S)-3,4-DCPG. *Eur J Pharmacol.* 2005;528:110-8.
27. Marabese I, Rossi F, Palazzo E, De Novellis V, Starowicz K, Cristina L, et al. Periaqueductal gray metabotropic glutamate receptor subtype 7 and 8 mediate opposite effects on amino acid release, rostral ventromedial medulla cell activities, and thermal nociception. *J Neurophysiol.* 2007;98:43-53.