

Posible participación del receptor acoplado a proteínas G 55 (GPR55) del hipocampo dorsal en la preferencia de lugar condicionada inducida por nicotina

Possible involvement of dorsal hippocampal G-protein coupled receptor 55 (GPR55) in nicotine-induced conditioned place preference in rats

Oliver A. Colis-Arenas¹, Angélica Muñoz-Pelayo¹, Carlos H. López-Lariz², Jesús Chávez-Reyes²
y Bruno A. Marichal-Cancino^{2*}

¹Departamento de Medicina, Centro de Ciencias de la Salud; ²Departamento de Fisiología y Farmacología, Centro de Ciencias Básicas. Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, Ags., México

Resumen

Antecedentes: El receptor acoplado a proteínas G 55 (GPR55) puede interactuar con cannabinoides y lisofosfolípidos. Se expresa en diversos tejidos en los mamíferos, incluyendo el sistema nervioso central (SNC). Sus acciones en el SNC se conocen parcialmente e incluyen efectos en ansiedad, memoria espacial, recompensa y dolor. Un estudio reciente reportó que la administración sistémica de O-1602 (agonista GPR55) inhibe la preferencia de lugar condicionada (CPP) inducida por nicotina, pero el silenciamiento del GPR55 en el núcleo accumbens no modifica las acciones del O-1602, por lo que su sitio de acción se desconoce. El GPR55 se expresa significativamente en el hipocampo dorsal, una estructura involucrada en la asociación contextual de la recompensa por drogas. **Objetivo:** Analizar de manera preliminar la participación potencial del GPR55 en la CPP inducida por nicotina. **Método:** Ratas Wistar macho fueron canuladas en el hipocampo dorsal para recibirla con: (a) vehículo (DMSO10%); (b) ML184 (0.48 nmol; GPR55 antagonista), o (c) CID16020046 (1.16 nmol; GPR55 antagonista) durante la fase de condicionamiento en el CPP mediado por nicotina. **Resultados:** Los animales a los cuales se les administró con vehículo pasaron más tiempo en la cámara emparejada con nicotina en comparación con la línea base ($p < 0.05$). Por el contrario, ML184 y CID16020046 previnieron la CPP inducida por la nicotina ($p > 0.05$). **Conclusión:** Bajo nuestras condiciones experimentales, la manipulación farmacológica del GPR55 en el hipocampo dorsal previno la CPP inducida por nicotina por mecanismos aún no identificados.

Palabras clave: GPR55. Preferencia de lugar condicionado. Nicotina. Hipocampo dorsal. Recompensa del cerebro.

Abstract

Background: The G-protein coupled receptor 55 (GPR55) is a cannabinoid/lysophospholipid target expressed in several tissues in mammals, including the central nervous system (CNS). Its actions in CNS are only partially known and include anxiety, spatial memory, reward, and pain. A recent study reported that systemic O-1602 (a GPR55 agonist) blocked the nicotine-induced conditioned place preference (CPP), but the knockdown of GPR55 in the nucleus accumbens did not modify the actions of O-1602, so its site of action remains obscure. GPR55 is expressed significantly in the dorsal hippocampus, a structure involved in the context-association to drugs-reward. **Objective:** To preliminary analyze the potential participation of dorsal-

*Correspondencia:

Bruno A. Marichal-Cancino
E-mail: bruno.marichal@edu.uaa.mx

Fecha de recepción: 25-09-2024
Fecha de aceptación: 22-01-2025
DOI: 10.24875/ANC.M25000035

Disponible en línea: 23-01-2026
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(4):181-188
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2025 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

hippocampal GPR55 in the nicotine-induced CPP. Method: Male Wistar rats were implanted in dorsal hippocampus to receive: (i) vehicle (dimethyl sulfoxide 10%); (ii) ML184 (0.48 nmol; GPR55 agonist); or (iii) CID16020046 (1.16 nmol; GPR55 antagonist) during the conditioning phase in the nicotine-mediated CPP paradigm. **Results:** Animals from the vehicle group exhibited an increased time in the nicotine-paired chamber compared with its baseline ($p < 0.05$). In contrast, both ML184 and CID16020046 prevented the nicotine-induced CPP ($p > 0.05$). **Conclusion:** Under our experimental conditions, pharmacological manipulation of GPR55 in the dorsal hippocampus prevented the nicotine-induced CPP due to mechanisms that remain to be identified.

Keywords: G-protein coupled receptor 55. Conditioned place preference. Nicotine. Dorsal hippocampus. Brain reward.

Declaración de relevancia

Nuestros hallazgos avalan informes previos que confirman la implicación del GPR55 en el sistema nervioso central en las acciones reforzadoras de la nicotina y proponen al GPR55 en el hipocampo dorsal como uno de los posibles sitios de acción.

Introducción

La preferencia de lugar condicionado (PLC) es un paradigma clásico para evaluar el potencial de las drogas para fomentar conductas inducidas por recompensa a través de la experiencia en 2 contextos sensoriales distintos, uno de ellos asociado al fármaco y el otro a su vehículo¹. Estudios previos han analizado y concluido que el hipocampo dorsal (una región clave del cerebro implicada en las memorias contextuales y el reconocimiento espacial) participa en el establecimiento de la PLC^{2,3}. Por ello, el hipocampo dorsal (particularmente la estructura CA1) representa un área cerebral asociativa interesante cuya fisiología podría permitir comprender los circuitos neuronales implicados en los fenómenos de búsqueda y consumo de drogas⁴⁻⁶. Además, el hipocampo, la amígdala y el estriado ventral reciben dopamina de la región tegmental ventral; este circuito constituye el sistema mesolímbico, cuyas funciones incluyen la recompensa cerebral, la motivación, la conducta alimentaria, el control del flujo sanguíneo, entre otras⁷⁻⁹. La función del sistema mesolímbico está fuertemente modulada por el sistema endocannabinoide¹⁰.

Las funciones hipocámpales se modulan mediante (i) mediadores clásicos tales como las catecolaminas¹¹ y (ii) mediadores no clásicos tales como los opioides y los cannabinoides^{12,13}. Entre los mediadores no clásicos, los cannabinoides actúan sobre el receptor acoplado a la proteína G 55 (GPR55), cuya farmacología es compleja e incluye agonismo sesgado por lisofosfolípidos (p. ej., LPI) y cannabinoides^{14,15}. Además de en varios tejidos periféricos, el GPR55 se expresa abundantemente en el sistema nervioso central y se

ha asociado al dolor, la ansiedad, la memoria y la recompensa cerebral¹⁶⁻²¹. Interesantemente, este receptor podría desempeñar un papel funcional clave en ciertas regiones cerebrales, tales como el estriado²² y el hipocampo¹⁹. Avalando lo anterior, en un modelo preclínico de Parkinson inducido por 6-hidroxidopamina, tanto el LPI (agonista endógeno de GPR55) como el ML193 (antagonista sintético) fueron capaces de mejorar la locomoción²². Asimismo, las inyecciones de LPI y CID1602046, pero no de su vehículo, deterioraron la memoria espacial en el laberinto de Barnes¹⁹. En un estudio previo, se informó que tanto el ML184 (agonista de GPR55) como el ML193 (antagonista de GPR55), administrados por vía intracerebroventricular, evitaban la PLC mediada por nicotina²¹. Otro estudio independiente concluyó que el GPR55 en el estriado ventral podría explicar parcialmente las acciones preventivas del O-1602 (agonista de GPR55) frente a la PLC inducida por nicotina²³. No obstante, dichas acciones preventivas de O-1602 persistieron tras el silenciamiento del receptor GPR55 en el estriado ventral mediante shRNA lentiviral selectivo²³, lo cual sugiere la participación de otras regiones cerebrales. En este sentido, el presente estudio se diseñó para investigar las acciones farmacológicas de los fármacos sintéticos asociados a GPR55, ML-184 (agonista) y CID16020046 (antagonista), administrados en el hipocampo dorsal, sobre la PLC inducida por nicotina en ratas.

Materiales y métodos

Animales

Se obtuvieron 34 ratas macho Wistar (250-300 g) de un bioterio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. Los animales fueron alojados para habituación durante 3 días a una temperatura constante de 23 ± 1 °C, humedad del 28–35 % y un ciclo luz/oscuridad de 12 horas, iniciando la luz a las 10:00 AM. Agua y alimento se ofrecieron *ad libitum*. Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité Institucional de Ética (CEADI-UAA) y

realizados de conformidad con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, "Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio". Nuestro estudio se realizó de conformidad con las guías ARRIVE sobre investigación preclínica con animales, la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio en EE.UU.²⁴ y la Directiva 2010/63/UE del Parlamento y Consejo Europeos del 22 de septiembre del 2010 sobre la protección de animales utilizados para fines científicos (disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PD>).

Fármacos

El CID16020046 ("ácido 4-[4-(3-hidroxifenil)-3-(4-metilfenil)-6-oxo-1,4-dihidropirrol-3,4-d]pirazol-5-il] benzoico"), ML184 (CID2440433, "3-[4-(2,3-dimetilfenil) piperazina-1-carbonil]-N,N-dimetil-4-(pirrolidin-1-il) benceno-1-sulfonamida") y la nicotina se obtuvieron de Sigma-Aldrich®. La nicotina (0,6 mg/kg) se preparó en una solución salina (0.9% p/v NaCl) y administró por vía subcutánea en un volumen de 0.3 ml. ML184 (0.425 nmol; cada lado, 1 µl) y el CID16020046 (1.16 nmol; cada lado, 1 µl) se diluyeron en dimetilsulfóxido al 10% y en una solución salina (0.9% p/v). Las concentraciones mencionadas corresponden a su base libre. Las soluciones se prepararon frescas cada día experimental.

Cirugía estereotáxica

Las ratas fueron anestesiadas con una combinación de Zoletil® 50 (tiletamina 125 mg + zolazepam 125 mg) y xilazina (35 mg/kg + 8 mg/kg, respectivamente) en un volumen de 1 ml/kg por vía intraperitoneal. Bajo anestesia profunda, las ratas fueron colocadas en un marco estereotáxico y se procedió a implantar bilateralmente 2 cánulas (22G × 10 mm) en el hipocampo dorsal donde fueron inyectados los compuestos. Las coordenadas de canulación intrahipocámpal fueron: anteroposterior -3.24 mm, mediolateral ± 1.6 mm y dorsoventral 2.8 mm²⁵. Se emplearon 2 tornillos de acero inoxidable fijados al cráneo y 1 capa de acrílico dental solidificado para asegurar las cánulas durante el experimento. Tras la cirugía, los animales se alojaron individualmente y se dejaron recuperarse durante 7 días bajo las condiciones ya descritas. Además, recibieron un ungüento de neomicina (Brosín®) y ketoprofeno 2.5 mg/kg por vía subcutánea durante 3 días con posterioridad a la cirugía (Fig. 1).

Administración intradorsal-hipocámpal de los fármacos

Se insertó un inyector (30G × 11 mm) conectado mediante tubería Tygon® (0.25 × 150 mm) a una jeringa Hamilton® de 10 µL suavemente en la cánula, administrándose 1 µl de cada pretratamiento bilateralmente (0.018 µl/s) durante 1 min mediante una bomba de jeringa modelo 35 s (Sage Instruments™).

Grupos experimentales

Para analizar la PLC inducida por nicotina, las 34 ratas fueron distribuidas aleatoriamente en los siguientes grupos: (i) ratas intactas (recibieron tratamiento con 0.6 mg/kg de nicotina durante la fase de acondicionamiento; n = 6); (ii) grupo control (pretratamiento intradorsal-hipocámpal con dimetilsulfóxido al 10%; n = 4); (iii) grupo nicotina (pretratamiento intradorsal-hipocámpal con dimetilsulfóxido al 10% y tratamiento con 0.6 mg/kg de nicotina; n = 8); (iv) grupo agonista de GPR55 (pretratamiento intradorsal-hipocámpal con 0.48 nmol de ML-184 y tratamiento con 0.6 mg/kg de nicotina; n = 8); (v) grupo antagonista de GPR55 (pretratamiento intradorsal-hipocámpal con 1.16 nmol de CID16020046 y tratamiento con 0.6 mg/kg de nicotina; n = 8). Todos los grupos siguieron procedimientos experimentales sincrónicos en el tiempo²⁶.

Parámetro de preferencia de lugar condicionado (PLC)

APARATO DE PLC

El paradigma de PLC de elección no forzada consta de 2 compartimentos acrílicos (30 × 30 × 45 cm) conectados por una cámara intermedia estrecha (14.5 × 13 × 30 cm) con 2 compuertas verticales tipo guillotina que permiten o bloquean el acceso a los compartimentos externos (Fig. 1). Los compartimentos difieren en señales visuales y táctiles, de modo que uno resulta más confortable para el animal. El compartimento izquierdo tenía paredes blancas y suelo liso y el derecho, 2 paredes con líneas verticales en blanco y negro y las otras 2, líneas diagonales en blanco y negro. La sala de PLC se mantuvo con iluminación a base de luz roja y mínimo estímulo sonoro.

Fase de preacondicionamiento

El protocolo de PLC se realizó tal y como se describió previamente²¹. En la etapa de preacondicionamiento, la

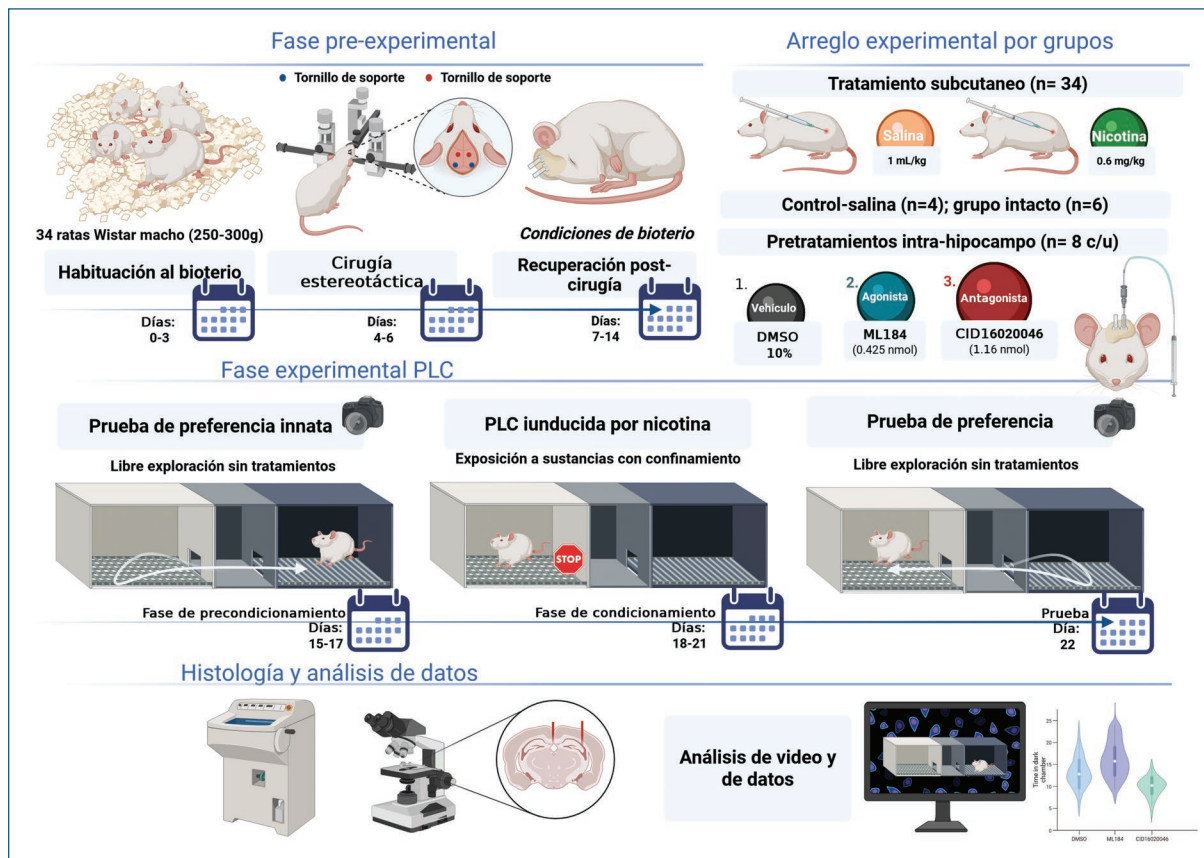


Figura 1. Esquema del diseño experimental. Creada en <https://BioRender.com>

rata fue colocada en el compartimento central y se le permitió explorar libremente el aparato durante 15 minutos durante 3 días consecutivos (Fig. 1). Las sesiones fueron videograbadas con una cámara web (Logitech mod. C922PRO) de 1.280 × 720 píxeles y 30 fps. El tiempo en cada compartimento se midió en los 3 días calculándose la media para determinar la preferencia natural de cada animal por una cámara específica.

Fase de acondicionamiento

Los animales fueron expuestos a los entornos de PLC en un esquema contraequilibrado. Teniendo siempre en cuenta la preferencia natural, se les inyectó aleatoriamente una solución salina o nicotina por la mañana (10:00 h), siendo confinados durante 30 minutos en (i) la cámara preferida (asociada a salina) o (ii) la no preferida (asociada a nicotina). Seis horas después, se aplicó el tratamiento opuesto y se confinó al animal en la cámara contraria. Este procedimiento se repitió durante 4 días consecutivos (Fig. 1), alternando el

orden para evitar sesgos: los animales que recibieron solución salina por la mañana el día anterior, fueron los primeros en recibir nicotina al día siguiente, y viceversa.

Prueba de PLC

La prueba se realizó el día 22 (Fig. 1) sin administración de tratamientos ni pretratamientos. Cada rata se colocó en el compartimento central y se le permitió desplazarse libremente entre las cámaras durante 15 minutos. Se consideró como efecto reforzador un aumento significativo en el tiempo en la cámara asociada a nicotina durante la prueba frente a la fase de preacondicionamiento. Después, se evaluó la influencia de ML-184 y CID16020046 sobre dicho efecto reforzador.

Histología

Se aplicó la tinción de Nissl para confirmar la colocación correcta de las cánulas (Fig. 2). Los cerebros

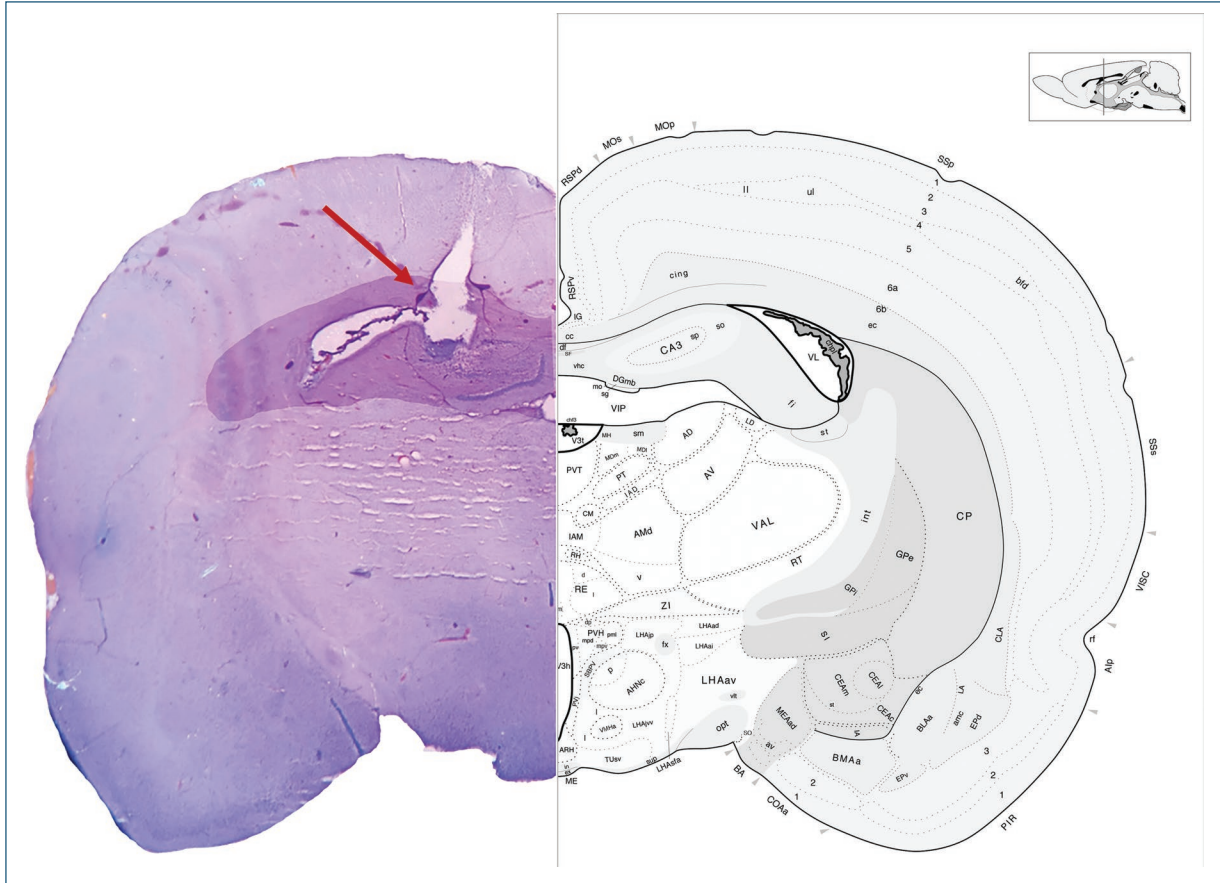


Figura 2. Fotomicrografía representativa del sitio de infusión en el hipocampo dorsal. La flecha indica el sitio de la inyección.

se extrajeron tras perfusión con solución salina y paraformaldehído al 4% p/v, se refrigeraron una semana a 4 °C y luego se mantuvieron otra semana en sacarosa al 20% p/v. Los cerebros se seccionaron en sentido coronal, se colocaron en el criostato para cortes de 70 µm, se montaron en un portaobjetos para la tinción de Nissl y, finalmente, las posiciones de las cánulas se corroboraron mediante microscopía (Fig. 2) y se compararon según lo descrito²⁵.

Limitaciones experimentales

Al tratarse de un estudio preliminar, los autores reconocen ciertas limitaciones: (i) se inyectaron volúmenes intracerebrales elevados (1 μ l) debido a limitaciones de solubilidad de los compuestos; (ii) fue necesario utilizar dimetilsulfóxido al 10% como disolvente; y (iii) solo se empleó una única dosis de cada fármaco, sin analizar curvas dosis-respuesta.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con Sigma Plot 12.0 (Systat Software Inc., San José, CA, EE.UU.). Para cada variable cuantitativa del paradigma PLC se aplicó la prueba t pareada. Aunque no fue posible el ciego de los operadores debido al esquema contraequilibrado, el análisis de datos lo realizaron a ciegas autores distintos de aquellos que fueron los que realizaron los experimentos. En todas las pruebas, la medida de tendencia central fue la media, y la dispersión, el error estándar de la media. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La **figura 3A** muestra que las inyecciones intradorsales en el hipocampo del vehículo (dimetilsulfóxido al 10%) no produjeron cambios ($t_3 = 0.268$, $p > 0.05$) en el tiempo pasado en la cámara asociada a la solución salina el día de la prueba frente a los valores basales. Además, la nicotina (0.6 mg/kg, s.c.) aumentó el tiempo

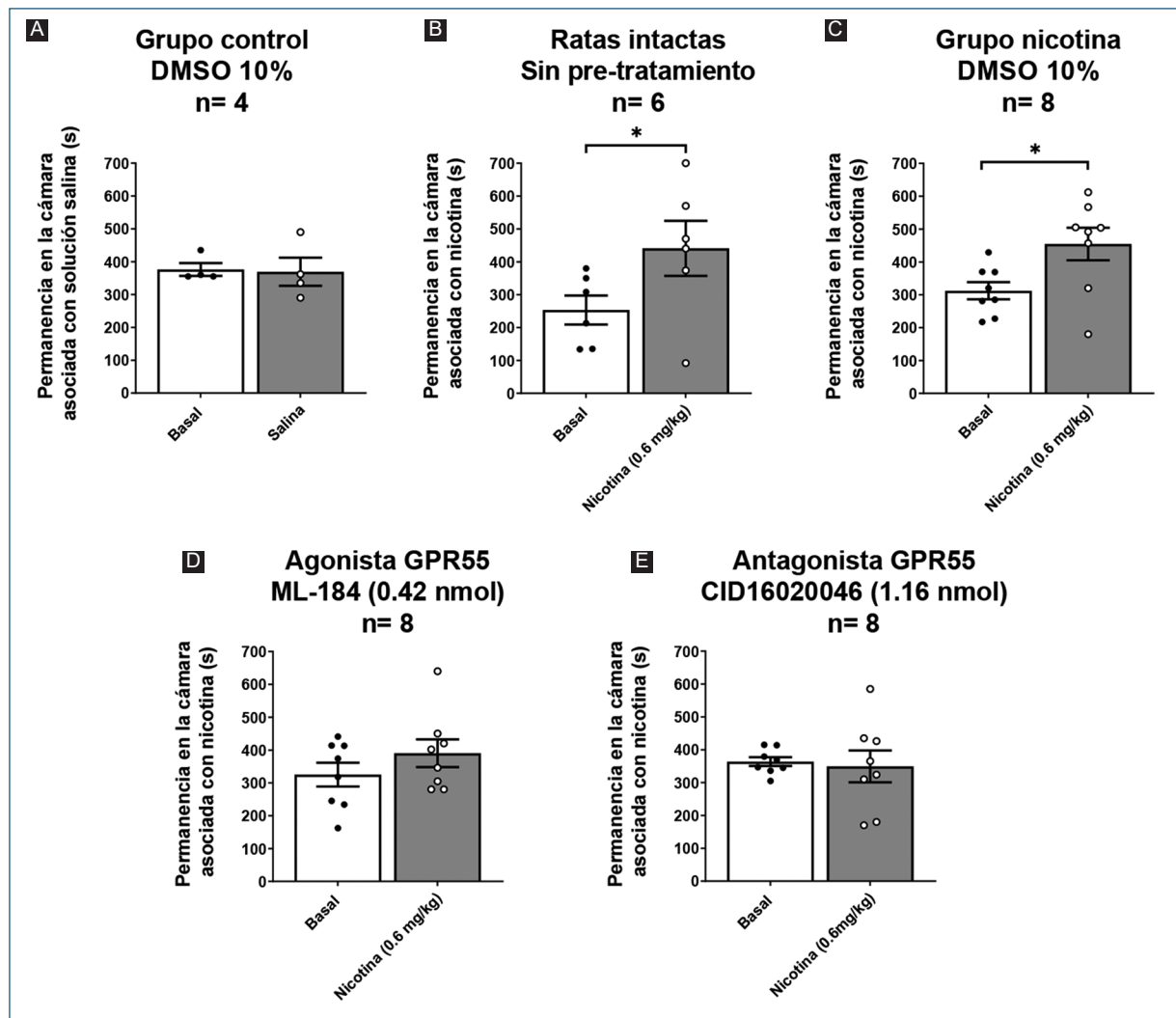


Figura 3. Efecto de las inyecciones intradorsales de hipocampo de dimetilsulfóxido (DMSO) al 10% (n = 4); A: sobre el tiempo pasado en la cámara asociada a solución salina (1 mL/kg) o en ratas intactas sin pretratamiento (n = 6); B: vehículo DMSO al 10% (n = 8); C: ML-184 (0.42 nmol; n = 8); D: o CID16020046 (1.16 nmol; n = 8); E: sobre la PLC inducida por nicotina (0.03 mg/kg, s.c.), *p < 0.05 frente a la línea basal correspondiente. Los datos expresan la media $\pm$ error estándar de la media y se analizaron mediante prueba t pareada.

en la cámara asociada tras la fase de acondicionamiento frente a los valores basales ($t_5 = -2.626$, $p < 0.05$) en ratas intactas (Fig. 3B).

Los animales que recibieron un pretratamiento intradorsal con vehículo durante la fase de acondicionamiento incrementaron su preferencia por la cámara asociada a nicotina frente a los valores basales ($t_7 = -2.898$, $p < 0.05$; Fig. 3C). En cambio, tanto ML-184 (0.48 nmol; agonista de GPR55) como CID16020046 (1.16 nmol; antagonista de GPR55) evitaban el cambio de preferencia inducido por nicotina, ya que el tiempo registrado en la línea basal no varió del observado en la prueba ($t_7 = -1.106$, $p > 0.05$ y $t_7 = 0.387$, $p > 0.05$, respectivamente; Fig. 3D y 3E).

Discusión

Liu et al.²³ informaron que: (i) la inyección sistémica de un agonista de GPR55 (O-1602) evitó la PLC mediada por nicotina; (ii) 0.5 mg/kg de nicotina incrementaron los niveles séricos de dopamina –efecto prevenido por O-1602– pero no modificaron los niveles en el núcleo accumbens y (iii) la reducción selectiva de GPR55 en núcleo accumbens no alteró los efectos preventivos de O-1602 sobre la PLC mediada por nicotina, lo cual sugiere la participación de otras regiones cerebrales. En trabajos previos, nuestro grupo confirmó que varios fármacos asociados a GPR55 administrados por vía intracerebroventricular evitaron la PLC

mediada por nicotina en ratas²¹. El hallazgo principal del presente estudio es la posible participación del hipocampo dorsal como sitio de acción de fármacos dirigidos a GPR55 para prevenir la PLC inducida por nicotina.

Como GPR55 se expresa funcionalmente en el hipocampo de la rata, donde parece intervenir en el aprendizaje y la memoria espacial¹⁹, quizás su actividad basal sea necesaria para un funcionamiento correcto del conectoma hipocampal. De hecho, tanto la estimulación como el bloqueo de GPR55 en hipocampo dorsal han mostrado ser capaces de disminuir la memoria de lugar en ratas¹⁹. Desde un punto de vista neuroanatómico, el hipocampo dorsal parece modificar la adquisición de memorias contextuales en roedores expuestos a cocaína, interfiriendo en la recuperación y extinción de la preferencia de lugar en el paradigma de PLC tras la estimulación farmacológica de receptores GABA_A hipocampales dorsales². Asimismo, el comportamiento de recompensa contextual se asocia a la fuerza de las sinapsis entre el hipocampo y el núcleo accumbens²⁷. El refuerzo está directamente vinculado a la actividad dopaminérgica mesolímbica, principalmente en la región tegmental ventral y el núcleo accumbens, donde el GPR55 hipocampal parece aumentar la descarga de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas²⁸. En este sentido, el GPR55 hipocampal surge como una posible diana farmacológica para modular las acciones reforzadoras de la nicotina en el paradigma de PLC.

El hecho de que un agonista y un antagonista del mismo receptor (GPR55) produzcan un efecto funcional similar no es intuitivo. No obstante, esta misma observación se ha descrito en el cuerpo estriado por otro grupo independiente²² que propuso que el GPR55 podría controlar un mecanismo clave cuyo desequilibrio, en cualquier dirección, interrumpe el procesamiento correcto. Otra explicación, igualmente especulativa, es la participación de múltiples receptores o mecanismos. Cabe admitir que una limitación de nuestros resultados preliminares es la ausencia de una curva dosis-respuesta que analice varias concentraciones de diferentes agonistas y antagonistas del GPR55.

Finalmente, se debe mencionar que el GPR55 participa en múltiples funciones fisiológicas y fisiopatológicas centrales y periféricas, incluida la regulación del flujo sanguíneo, patologías proliferativas y cancerosas, procesos metabólicos y dolor^{15-21,29-33}. Cualquier aplicación clínica potencial que implique al GPR55 debe manejarse con suma cautela.

Conclusiones

Nuestros hallazgos sugieren que: (i) el hipocampo dorsal podría participar en la PLC inducida por nicotina, y (ii) el GPR55 hipocampal dorsal es capaz modular farmacológicamente (previniendo) la PLC inducida por nicotina.

Contribución de los autores

B.A. Marichal-Cancino tuvo la idea original y los protocolos experimentales. O.A. Colis-Arenas, A. Muñoz-Pelayo y J. Chávez-Reyes realizaron los experimentos y recopilaron la base de datos. B.A. Marichal-Cancino y C.H. López-Lariz analizaron los datos, elaboraron las figuras y redactaron el manuscrito. O.A. Colis-Arenas, A. Muñoz-Pelayo y J. Chávez-Reyes revisaron y corrigieron el manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Esta investigación fue financiada por la Dirección General de Investigación y Posgrado de la Universidad Autónoma de Aguascalientes (Subvención: PIFF24-1).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se realizaron conforme a las normas éticas del comité responsable de experimentación con animales y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité Institucional de Ética.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. Las directrices SAGER no aplican.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Hoffman DC. The use of place conditioning in studying the neuropharmacology of drug reinforcement. *Brain Res Bull.* 1989;23:373-87.

2. Hitchcock LN, Lattal KM. Involvement of the dorsal hippocampus in expression and extinction of cocaine-induced conditioned place preference. *Hippocampus*. 2018;28:226-38.
3. Raybuck JD, Lattal KM. Differential effects of dorsal hippocampal inactivation on expression of recent and remote drug and fear memory. *Neurosci Lett*. 2014;569:1-5.
4. Jia W, Kawahata I, Cheng A, Sasaki T, Sasaoka T, Fukunaga K. Amelioration of nicotine-induced conditioned place preference behaviors in mice by an FABP3 inhibitor. *Int J Mol Sci*. 2023;24:6644.
5. Amirteymori H, Veisi A, Khaleghzadeh-Ahangar H, Mozafari R, Haghparsast A. Involvement of orexin-2 receptors in the CA1 region of the hippocampus in the extinction and reinstatement of methamphetamine-induced conditioned place preference in the rats. *Peptides*. 2023;160:170926.
6. Jamali S, Dezfouli MP, Kalbasi A, Daliri MR, Haghparsast A. Selective modulation of hippocampal theta oscillations in response to morphine versus natural reward. *Brain Sci*. 2023;13:322.
7. Helbing C, Brocka M, Scherf T, Lippert MT, Angenstein F. The role of the mesolimbic dopamine system in the formation of blood-oxygen-level dependent responses in the medial prefrontal/anterior cingulate cortex during high-frequency stimulation of the rat perforant pathway. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:2177-93.
8. De Jong JW, Vanderschuren LJ, Adan RA. The mesolimbic system and eating addiction: what sugar does and does not do. *Curr Opin Behav Sci*. 2016;9:118-25.
9. Salamone John D, Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*. 2012;76:470-85.
10. Kibret BG, Canseco-Alba A, Onaivi ES, Engidawork E. Crosstalk between the endocannabinoid and mid-brain dopaminergic systems: implication in dopamine dysregulation. *Front Behav Neurosci*. 2023;17:1137957.
11. Vargas LS, Ramires Lima K, Piaia Ramborger B, Roehrs R, Izquierdo I, Mello-Carpes PB. Catecholaminergic hippocampal activation is necessary for object recognition memory persistence induced by one-single physical exercise session. *Behav Brain Res*. 2020;379:112356.
12. Pu L, Bao GB, Xu NJ, Ma L, Pei G. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. *J Neurosci*. 2002;22:1914-21.
13. Robledo-Menendez A, Vella M, Grandes P, Soria-Gomez E. Cannabinoid control of hippocampal functions: the where matters. *FEBS J*. 2022;289:2162-75.
14. Akimov MG, Gamisonia AM, Dudina PV, Gretskeya NM, Gaydaryova AA, Kuznetsov AS, et al. GPR55 receptor activation by the N-Acyl dopamine family lipids induces apoptosis in cancer cells via the nitric oxide synthase (nNOS) over-stimulation. *Int J Mol Sci*. 2021;22:622.
15. Calvillo-Robledo A, Cervantes-Villagrana RD, Morales P, Marichal-Cancino BA. The oncogenic lysophosphatidylinositol (LPI)/GPR55 signaling. *Life Sci*. 2022;301:120596.
16. Morales P, Guerrero-Alba R, Marichal-Cancino BA. Linking the G-protein-coupled receptor 55 (GPR55) to the cannabinoid receptors (CB1 and CB2): a new narrative. In: Martin CR, Patel VB, Preedy VR, editors. *Cannabis Use, Neurobiology, Psychology, and Treatment*. Ch. 29. Cambridge: Academic Press; 2023. p. 395-406.
17. Marichal-Cancino BA, Sanchez-Fuentes A, Mendez-Diaz M, Ruiz-Contreras AE, Prospero-Garcia O. Blockade of GPR55 in the dorsolateral striatum impairs performance of rats in a T-maze paradigm. *Behav Pharmacol*. 2016;27:393-6.
18. Marichal-Cancino BA, Fajardo-Valdez A, Ruiz-Contreras AE, Mendez-Diaz M, Prospero-Garcia O. Advances in the physiology of GPR55 in the central nervous system. *Curr Neuroparmacol*. 2017;15:771-8.
19. Marichal-Cancino BA, Fajardo-Valdez A, Ruiz-Contreras AE, Mendez-Diaz M, Prospero-Garcia O. Possible role of hippocampal GPR55 in spatial learning and memory in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2018;78:41-50.
20. Vázquez-León P, Miranda-Páez A, Calvillo-Robledo A, Marichal-Cancino BA. Blockade of GPR55 in dorsal periaqueductal gray produces anxiety-like behaviors and evokes defensive aggressive responses in alcohol-pre-exposed rats. *Neurosci Lett*. 2021;764:136218.
21. Díaz-Barba A, Calvillo-Robledo A, Vázquez-León P, Gallegos-Vieyra E, Quintanar JL, Marichal-Cancino BA. Central GPR55 may prevent nicotine reinforcing actions: a preliminary study. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2022;82:304-14.
22. Fatemi I, Abdollahi A, Shamsizadeh A, Allahtavakoli M, Roohbakhsh A. The effect of intra-striatal administration of GPR55 agonist (LPI) and antagonist (ML193) on sensorimotor and motor functions in a parkinson's disease rat model. *Acta Neuropsychiatr*. 2021;33:15-21.
23. Liu Q, Yu J, Li X, Guo Y, Sun T, Luo L, et al. Cannabinoid receptor GPR55 activation blocks nicotine use disorder by regulation of AMPAR phosphorylation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238:3335-46.
24. Bayne K. Revised guide for the care and use of laboratory animals available. *American physiological society. Physiologist*. 1996;39:199, 208-11.
25. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 7th ed. New York: Academic Press; 2014.
26. Calvillo-Robledo A, Samson-Soleil, Marichal-Cancino BA, Medina-Pizaño MY, Ibarra-Martínez D, Ventura-Juárez J, et al. Rapid liver self-recovery: a challenge for rat models of tissue damage. *Life Sci*. 2024;357:122975.
27. LeGates TA, Kvarta MD, Tooley JR, Francis TC, Lobo MK, Creed MC, et al. Reward behaviour is regulated by the strength of hippocampus-nucleus accumbens synapses. *Nature*. 2018;564:258-62.
28. Kramar C, Loureiro M, Renard J, Laviolette SR. Palmitoylethanolamide modulates GPR55 receptor signaling in the ventral hippocampus to regulate mesolimbic dopamine activity, social interaction, and memory processing. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2:8-20.
29. Guerrero-Alba R, Barragan-Iglesias P, Gonzalez-Hernandez A, Valdez-Morales EE, Granados-Soto V, Condes-Lara M, et al. Some prospective alternatives for treating pain: the endocannabinoid system and its putative receptors GPR18 and GPR55. *Front Pharmacol*. 2018;9:1496.
30. Marichal-Cancino BA, Altamirano-Espinoza AH, Manrique-Maldonado G, MaassenVanDenBrink A, Villalon CM. Role of pre-junctional CB1, but not CB2, TRPV1 or GPR55 receptors in anandamide-induced inhibition of the vasodepressor sensory CGRpergic outflow in pithed rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114:240-7.
31. Marichal-Cancino BA, González-Hernández A, MaassenVanDenBrink A, Ramírez-San Juan E, Villalón CM. Potential mechanisms involved in palmitoylethanolamide-induced vasodepressor effects in rats. *J Vasc Res*. 2020;57:152-63.
32. Marichal-Cancino BA, Manrique-Maldonado G, Altamirano-Espinoza AH, Ruiz-Salinas I, Gonzalez-Hernandez A, Maassenvandenbrink A, et al. Analysis of anandamide- and lysophosphatidylinositol-induced inhibition of the vasopressor responses produced by sympathetic stimulation or noradrenaline in pithed rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;721:168-77.
33. Ramirez-Orozco RE, Garcia-Ruiz R, Morales P, Villalon CM, Villafan-Bernal JR, Marichal-Cancino BA. Potential metabolic and behavioural roles of the putative endocannabinoid receptors GPR18, GPR55 and GPR119 in feeding. *Curr Neuroparmacol*. 2019;17:947-60.