

VI DISCUSSIÓ

Els resultats de la present tesi mostren que els receptors de serotonina 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} corticals modulen l'activitat de les neurones dopaminèrgiques de l'àrea tegmental ventral, l'alliberació de dopamina a l'EPFm i a l'ATV i l'alliberació de serotonina a l'EPFm a través de la modulació de les vies glutamatèrgiques corticals descendents.

1. PAPER DELS RECEPTOR 5-HT_{2A}

1.1. Modulació del sistema serotoninèrgic

L'escorça prefrontal medial projecta als nuclis del rafe (Peyron *et al.*, 1998) i controla l'activitat del sistema serotoninèrgic. Aquest control s'exerceix d'una manera complexa amb un control directe excitador (Celada *et al.*, 2001) a més d'un control inhibitori GABAèrgic (Celada *et al.*, 2001; Varga *et al.*, 2001).

Estudis anteriors del nostre laboratori en cervell de rata van mostrar que l'activació dels receptors 5-HT_{2A} de l'EPFm incrementaven tant l'alliberament de 5-HT a l'EPFm com l'activitat elèctrica de les neurones serotoninèrgiques del DR per mig d'un mecanisme dependent de receptors AMPA de glutamat (Martín – Ruiz *et al.*, 2001). Els resultats del treball 2 mostren que el mateix succeeix al cervell de ratolí, fent palesa la similitud entre les dues espècies de rosegadors (rata i ratolí). Aquest fet és important ja que treballar amb ratolins té l'avantatge de que existeixen soques nul·les per als receptors objecte d'aquesta tesi i es poden fer estudis on es pose de manifest el paper d'aquests receptors com per exemple en el treball 5.

Encara que el treball 2 suggereix que l'increment en l'alliberament de 5-HT de l'EPFm es degut a una interacció entre els receptors 5-HT_{2A} i els receptors AMPA del glutamat no coneixem com està regulada aquesta interacció. Es podria pensar que l'activació dels receptors 5-HT_{2A} (acobrats a fosfolipasa C) indueix un augment del Ca²⁺ intracel·lular (Pritchett *et al.*, 1988) igual al produït per l'activació dels receptors NMDA. D'aquesta manera l'efecte estaria mitjançat per un reclutament de receptors AMPA a la membrana cel·lular, fet

que provoca un increment immediat de la resposta neuronal al glutamat (Malenka i Nicoll, 1999).

D'acord amb el fet de l'existència de receptors 5-HT_{2A} en l'escorça i particularment en neurones piramidals de l'escorça prefrontal medial (Pazos i Palacios, 1985; Jakab i Goldman-Rakic, 1998; Santana *et al.*, 2004), l'administració sistèmica de DOI (agonista 5-HT_{2A/2C}) produeix un increment marcat de la freqüència de descàrrega d'aquestes neurones (treball 1). Així mateix la desinhibició química del tàlem per bicuculina produeix un increment similar a l'induït per DOI en l'alliberament cortical de 5-HT i en l'activitat de les neurones piramidals de l'EPFm. L'origen del glutamat i la localització dels receptors 5-HT_{2A} que medien els efectes excitadors abans descrits es controvertit. Alguns autors proposen que els receptors 5-HT_{2A} responsables de l'efecte són presents a les terminals tàlamo – corticals i aleshores seria el glutamat provinent del tàlem qui excitaria les neurones piramidals (Marek i Aghajanian, 1998; Marek *et al.*, 2001). Els resultats del treball 1 suggereixen que el glutamat provinent de les aferències tàlamo – corticals no és el responsable del increment en l'activitat cortical produït per l'activació de receptors 5-HT_{2A} per diverses raons:

- a) l'increment en l'alliberament de 5-HT induït per DOI ni s'antagonitza ni es reverteix pel DAMGO (agonista μ -opioide), fet que suggereix que el DOI no està activant terminals talamo – corticals (el receptor μ -opioide està present a terminals talàmics) sinó que està actuant de manera postsinàptica.
- b) Lesions talàmiques electrolítiques en les mateixes coordenades en les que Marek i col·laboradors (2001) observen una disminució de l'excitabilitat piramidal induïda per 5-HT, no alteren l'increment en la freqüència de descàrrega de les neurones piramidals de l'EPFm produït per l'administració sistèmica de DOI ni l'augment en l'alliberació cortical de 5-HT després de l'aplicació local del agonista 5-HT_{2A}.
- c) A més aquest efectes depenen de l'activació de receptors 5-HT_{2A} perquè es bloquegen amb M100907 inclòs 8 dies després de la lesió, quan els terminals talàmics dels nuclis danyats han degenerat.

Treballs d'altres grups reforcen els nostres resultats: en l'EPFm els receptors 5-HT_{2A} es localitzen principalment a nivell postsinàptic, en espines dendrítiques

de neurones piramidals i GABAèrgiques. Una petita proporció es troba a nivell presinàptic, però en terminals amb un perfil aminèrgic i molt rarament en terminals glutamatèrgics (Miner *et al.*, 2003).

1.2. Modulació del sistema dopaminèrgic

L'escorça també projecta a l'ATV (Carr i Sesack, 2000; Thierry *et al.*, 2000), així en estimular l'EPFm a una freqüència fisiològica (10-20 Hz) s'incrementa l'alliberament de dopamina a l'ATV (treball 3). Aquest efecte està mitjançant per un augment en l'alliberació de glutamat pels terminals piramidals que fan sinapsi a l'ATV ja que s'evita amb la perfusió de MK-801 (antagonista NMDA). Per altra banda l'estimulació farmacològica mitjançant l'aplicació cortical de bicuculina que bloqueja les entrades GABA_A i així incrementa l'activitat de les neurones piramidals de l'EPFm que projecten a altres àrees del cervell, també augmenta l'alliberació de dopamina a l'ATV. Podem concloure que un increment en l'activitat cortical es tradueix en un increment en l'activitat de les neurones DA de l'ATV (Murase *et al.*, 1993).

En paral·lel a l'increment en l'activitat piramidal cortical causat pel DOI (treball 1), tant l'activitat elèctrica de les neurones dopaminèrgiques com l'alliberament de dopamina a l'EPFm i a l'ATV s'incrementen després de l'administració sistèmica o local a l'EPFm del agonista 5-HT_{2A/2C} DOI (treball 3). La similitud dels efectes locals i sistèmics junt amb la elevada quantitat de receptors 5-HT_{2A} que s'expressen a l'EPFm (Pompeiano *et al.*, 1994; Amargós-Bosch *et al.*, 2004; Santana *et al.*, 2004) fa pensar que aquests receptors corticals exerceixen un control molt efectiu sobre les neurones dopaminèrgiques, encara que també hi ha receptor 5-HT_{2A} a l'ATV (Nocjar *et al.*, 2002). Tant els efectes locals com sistèmics del DOI son deguts a l'activació dels receptors 5-HT_{2A} ja que es van revertir amb M100907 (antagonista 5-HT_{2A}) i/o ritanserina (antagonista 5-HT_{2A/2C}), encara que no podem descartar una participació dels receptors 5-HT_{2C} ja que dades preliminar del laboratori mostren que l'efecte del DOI també es reverteix amb l'antagonista 5-HT_{2C} SB 242068. Un fet interessant és que l'administració de M100907 baixa

l'activitat o l'alliberament de dopamina per sota dels nivells basals fet que ens pot estar indicant una activitat tònica basal dels receptors 5-HT_{2A}.

Com ja hem exposat a la introducció no totes les neurones dopaminèrgiques de l'ATV reben innervació directa de l'EPFm, de fet les neurones que projecten al nucli accumbens no tenen innervació cortical (Carr i Sesack, 2000). D'acord amb aquest fet no totes les neurones dopaminèrgiques van ser sensibles (10 de 29) a l'efecte de l'aplicació de DOI local a l'EPFm, posant de manifest la necessitat de complementar aquest treball estudiant la modulació del circuit mesolímbic pel receptor 5-HT_{2A}.

1.3. Modulació de l'efecte del DOI per fàrmacs antipsicòtics

L'aplicació local a l'EPFm tant d'antipsicòtics clàssics (clorpromacina i haloperidol) com d'antipsicòtics atípics (clozapina i olanzapina) reverteix l'increment en l'alliberament de 5-HT cortical induït per l'aplicació local de DOI en rata i en ratolí (treball 2). Aquest dos grups de fàrmacs presenten unes característiques farmacològiques ben diferents. Els antipsicòtics clàssics tenen una elevada afinitat pels receptors de dopamina D2 dels quals en són antagonistes, encara que també presenten afinitat per altres receptors com l'adrenoreceptor α_1 -adrenèrgic. Pel contrari els antipsicòtics atípics tenen afinitat per una ampla varietat de receptors dels que podem destacar els receptors, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} i també α_1 -adrenèrgic. També alguns d'ells presenten activitat directa o indirecta pel receptor 5-HT_{1A}. Dins d'aquest diferent perfil farmacològic l'únic receptor pel qual tenen afinitat els quatre fàrmacs és el α_1 -adrenèrgic. El prazosin (antagonista α_1 -adrenèrgic) anul·la l'efecte del DOI, així podem pensar que els antipsicòtics estan revertint l'efecte del DOI per una acció sobre l'adrenoreceptor, per exemple reduint l'excitabilitat de les neurones piramidals corticals on estan presents tots dos tipus de receptors (5-HT_{2A} i α_1 -adrenèrgic). Aquesta idea ve reforçada pel fet de que tots aquest fàrmacs redueixen l'increment de 5-HT induït per l'agonista α_1 -adrenèrgic cirazolina (Amargós-Bosch *et al.*, 2003) i també s'ha demostrat que el bloqueig α_1 -

agrenèrgic potencia els efectes antipsicòtics del antagonistes D2 (Wadenberg *et al.*, 2000).

Malgrat l'alta afinitat de tots quatre pel receptor α_1 -agrenèrgic, no es poden excloure altres mecanismes que també explicarien l'efecte observat. L'olanzapina, la clozapina i la clorpromacina son antagonistes del receptor 5-HT_{2A} amb una afinitat alta, així aquest fàrmacs poden estar revertint l'increment de 5-HT induït per DOI directament competint pel mateix receptor, aquest mecanisme d'acció, però no estaria implicat en el cas de l'haloperidol.

Un altre receptor que pot estar jugant un paper important en la reversió de l'efecte del DOI pels antipsicòtics atípics és el 5-HT_{1A}. Tant l'agonisme directe com l'agonisme indirecte per bloqueig dels receptors 5-HT_{2A} (que incrementaria la transmissió mitjançada pel receptor 5-HT_{1A}) (Ichikawa *et al.*, 2001) indueixen hiperpolarització neuronal (Tanaka i North, 1993) que podria explicar la reversió del increment de 5-HT induït pel DOI. Aquest últim mecanisme d'acció ve reforçat pel fet de que la coperfusió de BAY x 3702 (agonista 5-HT_{1A} selectiu) reverteix l'efecte del DOI en ratolí (treball 2) i en rata (Amargós-Bosch *et al.*, 2004), i de que en el cas del increment de l'activitat del sistema dopaminèrgic l'efecte dels antipsicòtics atípics s'evita en ratolins nuls per al receptor 5-HT_{1A} (treball 5).

És interessant ressaltar que les tres activitats del fàrmacs antipsicòtics (antagonisme α_1 -adrenèrgic, antagonisme 5-HT_{2A} i agonisme 5-HT_{1A}) reverteixen l'efecte del DOI i que aquest tres receptors estan expressats en les neurones piramidals prefrontals (Jakab i Goldman-Rakic, 1998; DeFelipe *et al.*, 2001; Czyrak *et al.*, 2003; Santana *et al.*, 2004; Santana *et al.*, en preparació). Així podria ser que els antipsicòtics tinguen un substrat cel·lular comú per a la seua acció independentment del mecanisme farmacològic inicial.

2. PAPER DELS RECEPTORS 5-HT_{1A}

En el treball 1 mostrem com l'activació dels receptors excitadors 5-HT_{2A} pel DOI incrementa l'activitat elèctrica de les neurones piramidals prefrontals, mentre que l'activació dels receptors inhibidors 5-HT_{1A} amb l'agonista endogen

o amb l'estimulació elèctrica des del DR inhibeix l'activitat elèctrica d'aquestes cèl·lules (Araneda i Andrade, 1991; Ashby *et al.*, 1994; Amargós-Bosch *et al.*, 2004; Puig *et al.*, 2005). L'explicació dels efectes oposats abans descrits és que tots dos receptors s'expressen en les mateixes neurones piramidals de l'EPFm (Amargós-Bosch *et al.*, 2004). Contràriament a l'esperat l'administració sistèmica de BAY x 3702 (repinotan) indueix un increment en la freqüència de descàrrega de la major part de les neurones piramidals de l'EPFm que projecten a l'ATV (treball 4). Aquest efecte ja havia estat prèviament descrit per altres grups amb altres agonistes 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) i per a neurones de l'escorça no identificades antidròmicament (Borsini *et al.*, 1995; Hajós *et al.*, 1999). La novetat del nostre treball és que les neurones registrades han estat identificades com a neurones de projecció des de l'ATV per la qual cosa podrien estar controlant a les neurones dopaminèrgiques d'aquesta zona i a més hem utilitzat un fàrmac agonista 5-HT_{1A} amb molta afinitat i eficàcia intrínseca pel receptor 5-HT_{1A} postsinàptic (DeVry, *et al.*, 1998).

El fet de que el BAY x 3702 incrementa l'activitat de les neurones piramidals es pot explicar per diferents raons:

- a) Pot ser el resultat de la supressió de l'activitat serotoninèrgica (Dong *et al.*, 1998; Casanovas *et al.*, 2000) i la consegüent caiguda del to 5-HT en receptors prefrontal que controlen l'activitat piramidal (per exemple receptors 5-HT_{2A} o 5-HT₃ localitzats en interneurons GABAèrgiques; Puig *et al.*, 2004; Santana *et al.*, 2004). No obstant la DE₅₀ per a la supressió de la descàrrega 5-HT en el DR es de 0.5-1 µg/kg i.v. mentre que l'efecte observat és a partir de 10µg/kg de BAY x 3702, la qual cosa suggereix la participació de receptors 5-HT_{1A} postsinàptics, menys sensibles als efectes dels agonistes (Sprouse i Aghajanian, 1987).
- b) També pot ser degut a l'activació de receptors 5-HT_{1A} en interneurons GABAèrgiques de l'EPFm (Santana *et al.*, 2004) produint-se una supressió de entrades locals inhibidores.
- c) El BAY també pot estar modulant l'activitat de les neurones piramidals corticals de forma distal a través de l'activació de receptors 5-HT_{1A} en altres àrees relacionades amb l'EPFm. Entre elles una zona que pot estar molt involucrada és l'hipocamp ja que és molt rica en receptor 5-HT_{1A} (Pompeiano *et al.*, 1992) i les neurones piramidals de CA1 i del

subiculum controlen l'activitat de les neurones piramidals de l'EPFm de forma directa o a través de interneurons GABAèrgiques (Thierry *et al.*, 2000; Gabbott *et al.*, 2002; Tierney *et al.*, 2004). A més les neurones piramidals d'aquesta zona s'inhibeixen després de l'administració local o sistèmica d'agonistes del receptor 5-HT_{1A} (Romero *et al.*, 1996; Tada *et al.*, 1999).

Encara que el efecte predominat després de l'administració del repinotan és el descrit abans també hi ha una petita proporció de neurones piramidals que es van inhibir. Aquesta inhibició molt probablement està reflectint l'agonisme directe sobre el receptor expressat en la mateixa neurona piramidal registrada.

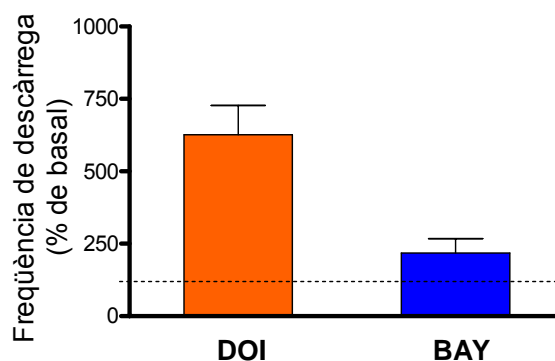


Figura 14. Cal destacar que encara que tant l'agonisme 5-HT_{2A} (excitador) com l'agonisme 5-HT_{1A} (inhibitori) indueixen el mateix efecte en les neurones prefrontals piramidals, la magnitud de l'efecte és molt diferent: mentre que el DOI incrementa un 616% la freqüència de descàrrega, el BAY x 3702 només augmenta un 218%.

Paral·lelament a l'efecte observat en l'EPFm, l'administració de repinotan a les mateixes dosis va incrementar l'activitat elèctrica (freqüència de descàrrega i percentatge de descàrregues en forma de ràfega) de neurones amb fenotip dopaminèrgic espontàniament actives (treball 5).

El paral·lisme entre l'efecte del BAY x 3702 en les neurones piramidals de l'EPFm i l'efecte en les neurones dopaminèrgiques de l'ATV junt amb el fet de que en rates sotmeses a transecció cortical el fàrmac no faja cap efecte, suggereix que el mecanisme pel qual l'agonista 5-HT_{1A} està afectant a les neurones dopaminèrgics és per mig de les neurones piramidals prefrontals que projecten a l'ATV. Aquesta projecció pot ser be d'una manera directa (Carr i Sesack, 2000; Thierry *et al.*, 2000), o be per un circuit indirecte a través dels nuclis de la PPTg/LDT o des del pàl·lid ventral (Tzschenke i Schmidt, 2000; Floresco *et al.*, 2003; Sesack *et al.*, 2003; Adell i Artigas, 2004; Omelchenko i Sesack, 2005).

L'activació de l'entrada directa des de l'EPFm i de la indirecta passant per la PPTg/LDT produiria l'increment del percentatge de descàrregues disparades en forma de ràfegues mediades per l'activació dels receptors NMDA de glutamat, mentre que l'entrada provinent del pàl·lid ventral, que és GABAèrgica, induiria un increment de les neurones dopaminèrgiques espontàniament actives (Floresco *et al.*, 2003; West *et al.*, 2003). En els nostres experiments no hem mesurat la quantitat de neurones espontàniament actives abans i després de l'administració de l'agonista 5-HT_{1A}. En canvi hem observat un fort augment de la descàrrega en forma de ràfegues. Aquest fet està d'acord en un increment de la transmissió glutamatèrgica de les aferències que arriben a l'ATV, a més l'increment de la descàrrega en forma de ràfegues està relacionada en un increment en l'alliberament de dopamina a terminals (Chergui *et al.*, 1994). Així l'administració de repinotan a les mateixes dosis i en les mateixes condicions que els experiments d'electrofisiologia, produeix un increment de l'alliberament de dopamina en EPFm i en la ATV. Aquest augment va ser sensible a la perfusió de nomifensina (inhibidor de la recaptació de dopamina) posant de manifest que possiblement l'augment de dopamina en aquestes condicions es conseqüència d'un increment de la dopamina alliberada de forma fàscica (Floresco *et al.*, 2003; veure introducció), observació que també està d'acord en el fet del increment de les ràfegues.

Tant els efectes en l'activitat elèctrica com els efectes en l'alliberació de dopamina són deguts al receptor 5-HT_{1A} ja que tots dos efectes han estat revertits per l'antagonista selectiu WAY100635. Aquest receptors no estan tònicament activats ja que l'administració de l'antagonista sol no te cap efecte.

Degut a que els efectes del BAY x 3702 semblen estar exercint-se a través de l'EPFm el pas següent va ser administrar el fàrmac de forma local a aquesta àrea i sorprenentment vam observar un efecte bifàsic en funció de la concentració aplicada. Aquest efecte bifàsic que depèn dels receptors 5-HT_{1A} (en ratolins nuls per a aquest receptor no es dona) ha d'estar implicant diferents poblacions de receptors 5-HT_{1A}. L'increment en l'alliberament cortical de dopamina produït per la concentració baixa de fàrmac podria ser per desinhibició de les neurones piramidals en inhibir les interneurons GABAèrgiques que expressen el receptor 5-HT_{1A} (Santana *et al.*, 2004), com es posa de manifest amb la coperfusió de l'antagonista GABA_A bicuculina. De

l'efecte a altes dosis seria directament responsable el receptor 5-HT_{1A} present a les neurones piramidals de l'EPFm en disminuir el to excitador cap a l'ATV. Es pot excloure que els efectes siguin produïts per receptors 5-HT_{1A} presinàptics ja que aquest receptors mai s'expressen a terminals axònics (Azmitia *et al.*, 1996; Riad *et al.*, 2000; De Felipe *et al.*, 2001; Czyrak, 2003). Aquesta diferent sensibilitat cel·lular dels receptors 5-HT_{1A} no la podem explicar encara que hi ha treballs previs d'acord amb aquesta possibilitat (Sprouse i Aghajanian, 1987; Beck *et al.*, 1992), i potser siga deguda al nivell d'expressió del receptor per poblacions neuronals diferents (Hoyer i Boddeke, 1993).

3. ANTIPSICÒTICS ATÍPICS I RECEPTORS 5-HT_{1A}

Estudis previs d'altres grups han demostrat que l'administració sistèmica d'antipsicòtics atípics en rata incrementen la dopamina extracel·lular per un mecanisme depenent de receptors 5-HT_{1A} (Rollema *et al.*, 1997, 2000; Kuroki *et al.*, 1999; Ichikawa *et al.*, 2000) i també que incrementen l'activitat de les neurones dopaminèrgiques (Gessa *et al.*, 2000). En aquesta tesi (treball 5), a més de corroborar aquest resultats mitjançant els estudis amb els ratolins nuls per al receptor 5-HT_{1A}, també suggerim:

- a) que aquests efectes depenen de l'activació de receptors 5-HT_{1A} presents a l'EPFm, ja que els efectes quan s'administren els antipsicòtics atípics de forma local o sistèmica són molt similars i que el increment en l'activitat elèctrica de les neurones dopaminèrgiques de la ATV produït per l'administració de ziprasidona s'evita decorticant a l'animal.
- b) que un representant dels antipsicòtics clàssics com l'haloperidol no comparteixen aquest mecanisme d'acció.

Els antipsicòtics atípics administrats de forma sistèmica o local a l'EPFm incrementen l'alliberament de dopamina a aquesta mateixa zona tant en rata com en ratolí. Com ja hem esmentat al llarg d'aquesta tesi els antipsicòtics atípics tenen afinitat per multitud de receptors presents al sistema nerviós central, entre ells podem destacar els receptors 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i α_1 -adrenèrgic. La elevada afinitat pel receptor α_1 -adrenèrgic la comparteixen amb els

antipsicòtics clàssics. El mecanisme pel qual els antipsicòtics atípics incrementen l'alliberament de dopamina a l'EPFm no és mitjançant el receptor $\alpha 1$ -agrenèrgic, ja que l'haloperidol, amb alta afinitat per aquest receptor no ho fa ni en ratolins controls ni en nuls. Tots els antipsicòtics atípics independentment del grau d'afinitat pel receptor 5-HT_{1A} (veure taula 1 de la introducció) modulen de la mateixa manera l'alliberament de dopamina a l'EPFm. L'efecte dels antipsicòtics amb alta afinitat per aquest receptor (ziprasidona) pot ser directament agonitzant-lo directament a interneurons GABAèrgiques (veure apartat 1.3 de la discussió). L'agonisme 5-HT_{1A} als receptors de les neurones GABAèrgiques existeix, ja que la coperfusió de bicuculina evita l'efecte dels antipsicòtics. En el cas de la clozapina encara que te una baixa afinitat pel receptor 5-HT_{1A} (700nM) desplaça la unió del [¹¹C]-WAY-1000635 en el cervell de mico (Chou *et al.*, 2003). La existència d'aquest efecte en els antipsicòtics atípics amb nul·la afinitat cap al receptor 5-HT_{1A} (olanzapina) pot tenir diferents explicacions:

- a) Agonisme indirecte en incrementar el to endogen serotoninèrgic cap al receptor 5-HT_{1A} després d'antagonitzar altres receptors serotoninèrgics pel quals si que tenen afinitat directa els AA com els 5-HT_{2A} i que col·localitzen a l'EPFm (Amargós-Bosch *et al.*, 2004; Santana *et al.*, 2004). Ara be, aquesta explicació falla en el fet de que un antagonista pur dels receptors 5-HT_{2A} no incrementa l'alliberació de DA (treball 3).
- b) Una altra possible explicació pot ser la dimerització de receptors amb segons missatgers comuns, com per exemple podria ser el cas del receptor 5-HT_{1A} i el receptor de glicina pel qual tenen afinitat els antipsicòtics atípics.

Malgrat aquestes hipòtesis s'haurà de seguir estudiant el mecanisme d'acció pel qual els antipsicòtics atípics que no tenen afinitat pels receptors 5-HT_{1A} incrementen la dopamina cortical d'una forma que depèn d'aquest mateix receptor.

Menció apart mereix el cas del fàrmac antipsicòtic atípic aripiprazol (treball 6). Estudis previs habien posat de manifest el caracter agonista parcial dels receptors 5-HT_{1A} i DA D₂ (Amano *et al.*, 1995; Burris *et al.*, 2002; Green, 2004) i antagonista dels receptors 5-HT_{2A} (Lawler *et al.*, 1999). Teòricament, un agonisme dopaminèrgic parcial hauria de reduir el símptomes possitius i

negatius associats a l'esquizofrènia al mateix temps que hauria de mantenir nivells baixos de símptomatologia extrapiramidal i de discinècia tardana, de totes maneres els avantatges i desavantatges potencials d'aquest nou antipsicòtic no estan clars (Crismon *et al.*, 2003; DeLeon *et al.*, 2004).

Els nostres resultats que indiquen que l'aripirazol reverteix parcialment l'efecte inhibitori de l'apomorfina en l'activitat de les neurones dopaminèrgiques de l'ATV estan d'acord amb l'agonisme parcial D2 postulat *in vitro* i reforçen la idea de que aquest fàrmac pot estar modulant d'una forma molt fina el sistema dopaminèrgic mesocortical i mesolímbic actuant a nivell presinàptic.

En quant a l'alliberament de dopamina a l'EPFm la dosi de 3 mg/kg i.v. fa el mateix efecte que la resta d'AAT posant de manifest la necessitat de l'expressió dels receptors 5-HT_{1A}, ja que l'increment induït en els ratolins salvatges no es va donar en els ratolins nuls per al receptor 5-HT_{1A}. Contràriament al cas dels altres AAT l'aplicació local a l'EPFm d'aripirazol no va induir un increment en l'alliberament de dopamina a aquesta mateixa àrea fet que indica que els altres mecanismes del fàrmac (antagonisme 5-HT_{2A}, agonisme parcial D₂) podrien estar impedit l'efecte net sobre els receptors 5-HT_{1A}.

En resum, els resultats de la tesi mostren com es produeix la modulació dels sistemes monoaminèrgics del mesencèfal pels receptors de serotonina 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} de l'escorça prefrontal medial. El control cortical sobre aquests nuclis pot estar implicat en el mecanisme d'acció terapèutic dels antipsicòtics atípics i ser una possible explicació per la qual aquest fàrmacs produeixen una millora clínica (inclosos els símptomes negatius) sense produir els greus efectes secundaris extrapiramidals deguts a l'antagonisme del receptor de DA D₂.

VII CONCLUSIONS

1. L'estimulació dels receptors 5-HT_{2A} incrementa l'activitat de les neurones piramidals de l'escorça prefrontal medial activant així el circuit EPFm – DR i per tant incrementant l'alliberament de 5-HT a escorça. La desinhibició del tàlem induïx el mateix efecte en l'activitat piramidal i en l'alliberament de 5-HT. En contra de treballs previs aquest efectes no semblen estar mitjançats per receptors 5-HT_{2A} de terminals talàmics ja que la lesió del tàlem no els impedeix.
2. L'increment en l'alliberació de 5-HT induït per l'activació dels receptors 5-HT_{2A} corticals involucra a la transmissió glutamatèrgica mitjançada per receptors AMPA del glutamat, aquest fenomen es dona igual en rata i en ratolí, la qual cosa permet el treball en models murins que no existeixen en rata.
3. L'activació dels receptors 5-HT_{2A} corticals incrementa l'activitat de les neurones dopaminèrgiques de l'àrea tegmental ventral i l'alliberament cortical i a ATV de DA de forma paral·lela a l'increment induït a les neurones piramidals de l'escorça prefrontal medial, posant de manifest un control del sistema mesocortical pels receptors 5-HT_{2A} corticals.
4. Igualment existeix un control del sistema mesocortical pels receptors 5-HT_{1A} corticals ja que l'activació dels receptors 5-HT_{1A} de l'EPFm també incrementa l'activitat de les neurones dopaminèrgiques de l'àrea tegmental ventral i l'alliberament cortical i a ATV de DA de forma paral·lela a l'increment induït a les neurones piramidals de l'escorça prefrontal medial que projecten a l'ATV. En aquest efecte semblen estar implicades les interneurones GABAèrgiques de l'EPFm.
5. Els fàrmacs antipsicòtics reverteixen l'efecte excitador sobre el sistema 5-HT produït pel DOI mentre que els antipsicòtics atípics incrementen l'activitat del sistema dopaminèrgic mesocortical per un mecanisme que sembla implicar els receptors 5-HT_{1A} expressats a les interneurones GABAèrgiques de l'escorça prefrontal medial. Aquests efectes poden estar jugant un paper clau en el mecanisme terapèutic pels quals els antipsicòtics atípics milloren l'esquizofrènia sense produir efectes adversos extrapiramidals.