



UNIVERSITAT DE BARCELONA



# Receptores Monoaminérgicos en Corteza Prefrontal: Mecanismo de Acción de Fármacos Antipsicóticos

Tesis Doctoral presentada por

**Noemí Santana Ramos**

Barcelona, julio de 2007

## VI. CONCLUSIONES

1. Los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> están abundantemente expresados en diversas regiones de la corteza prefrontal de rata, tanto en su aspecto medial como dorsolateral, así como en tenia tecta y en corteza piriforme. Ambos presentan un patrón de laminación cortical característico, siendo el receptor 5-HT<sub>1A</sub> más abundante en capas profundas (V-VI) y el 5-HT<sub>2A</sub> en capas intermedias (III-V).
2. Las neuronas glutamatérgicas de corteza prefrontal medial de rata expresan en una alta proporción (~50-80%) los ARNm de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>, sin embargo no expresan el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>3</sub>.
3. Las neuronas GABAérgicas de corteza prefrontal de rata expresan el ARNm de estos mismos receptores, incluido el 5-HT<sub>3</sub>, aunque en una menor proporción que las glutamatérgicas: alrededor de un 20-30%, en el caso de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>, y entre un 6 y un 40%, dependiendo de la capa, del receptor 5-HT<sub>3</sub>.
4. Las neuronas que expresan los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> en corteza prefrontal constituyen dos poblaciones ampliamente segregadas, con excepción de capa V en la corteza prefrontal medial, donde ambos receptores parecen coexistir. Ambos se encuentran en una proporción variable de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas en distintas capas corticales y presentan una gran variabilidad celular en su expresión.
5. Los tres subtipos distintos de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ ) se encuentran ampliamente segregados en diversas capas y áreas en corteza prefrontal. Por otra parte, la mayor parte de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas (hasta un 80%) expresan dicho receptor, lo que sugiere un papel muy importante en el control de la actividad de la corteza prefrontal.
6. Los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos presentan una muy alta co-localización celular con los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en la corteza prefrontal de rata, superior al 80% en algunas zonas, y, en sistemas celulares *in vitro*, los tres subtipos ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ ) son capaces de formar heterodímeros estables con receptores 5-HT<sub>2A</sub>, lo que puede explicar las interacciones farmacológicas observadas anteriormente *in vivo*.
7. La administración del antagonista NMDA no competitivo fenciclidina produce un marcado aumento de la expresión del gen de activación temprana *c-fos*, que se expresa mayoritariamente en neuronas glutamatérgicas en diversas áreas cerebrales, pero especialmente en corteza (prefrontal, retrosplenial, entorrinal) y en núcleos talámicos relacionados anatómicamente y funcionalmente con dichas cortezas. Este efecto se acompaña de profundas alteraciones de la actividad eléctrica de neuronas de la corteza prefrontal y está muy probablemente relacionado con las propiedades psicotomiméticas de los antagonistas NMDA.
8. En conjunto, los datos obtenidos refuerzan el papel de la corteza prefrontal en el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos, mostrando que una gran proporción de neuronas piramidales y/o GABAérgicas en dicha área cortical expresan los receptores por los que dichos fármacos muestran mayor afinidad. Asimismo, dichos fármacos revierten las alteraciones en el funcionamiento de la corteza prefrontal inducido por el bloqueo de receptores NMDA.