



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

V. DISCUSIÓN

5.1. Consideraciones generales

Los resultados presentados en esta tesis ponen de manifiesto la modulación de las neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas de la corteza prefrontal por parte de los sistemas monoaminérgicos del tronco del encéfalo, a través de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos. Todos los subtipos de receptores estudiados se encuentran expresados en mayor o menor medida en estos dos tipos neuronales corticales. Asimismo, el aumento de la expresión de c-fos, tras la administración de un antagonista NMDA, en neuronas prefrontales así como en varias áreas subcorticales de proyección a la corteza, ponen de manifiesto la modulación de la actividad de las neuronas corticales a través del receptor glutamatérgico NMDA. Por otra parte, la reversión de este aumento de expresión por clozapina muestra un posible mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos.

La actividad de las neuronas piramidales de corteza prefrontal está modulada por una gran variedad de entradas sinápticas excitatorias e inhibitorias a través de una gran cantidad de receptores. Entre ellos, los receptores monoaminérgicos juegan un papel fundamental en esta modulación. Los fármacos antipsicóticos tanto típicos como atípicos ejercen su acción fundamentalmente a través de su interacción con receptores dopaminérgicos D₂ (típicos) así como serotoninérgico 5-HT_{2A} (atípicos). Además, todos ellos poseen gran afinidad por los receptores adrenérgicos α_1 .

5.2. Receptores monoaminérgicos en CPF

5.2.1. Receptores serotoninérgicos

Los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} se han encontrado expresados en cantidad moderada o abundante en varias regiones del neocortex, incluyendo la corteza prefrontal (Kia et al., 1996b;Kia et al., 1996a;Willins et al., 1997;Jakab and Goldman-Rakic, 1998;Jakab and Goldman-Rakic, 2000;Cornea-Hebert et al., 1999;Martin-Ruiz et al., 2001). Algunos de estos trabajos utilizan un criterio anatómico para la identificación de estas neuronas como excitatorias (glutamatérgicas), gracias al perfil celular observado mediante las técnicas inmunohistoquímicas. Los resultados de la presente tesis muestran que una gran proporción (entre un 40 y un 80%, dependiendo del área cortical) de neuronas glutamatérgicas de la CPF expresan el mRNA tanto del receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} como del 5-HT_{2A}. Para la identificación inequívoca de estas neuronas se utilizó transportador vesicular de glutamato vGluT1, considerado como marcador específico de este tipo neuronal

en corteza. Este resultado concuerda con el obtenido en trabajos previos del grupo que revelaron un alto porcentaje de coexpresión (alrededor del 80%) de estos dos receptores en CPF (Amargos-Bosch et al., 2004).

El presente estudio muestra que el ARNm de receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} se encuentra presente en todas las regiones de la pared medial de la corteza prefrontal (infralímbica, prelímbica, cingulada y motora secundaria) tanto en capas superficiales como profundas, siendo el 5-HT_{1A} más abundante en capas profundas (V-VI) y el 5HT_{2A} en capas más superficiales (III-V). Esta distribución concuerda con los resultados obtenidos por otros autores tanto en el caso de la proteína, evaluada por autorradiografía, como el ARNm de estos receptores (Pazos et al., 1985;Pazos and Palacios, 1985;Pompeiano et al., 1992;Pompeiano et al., 1994). La CPFm modula, a través de proyecciones subcorticales, la actividad de las neuronas monoaminérgicas de los núcleos del tronco del encéfalo (NR, VTA) (Sesack et al., 1989;Thierry et al., 1983;Hajos et al., 1998;Peyron et al., 1998;Carr and Sesack, 2000;Celada et al., 2001) por lo que la presencia de estos receptores podría suponer un mecanismo de modulación serotoninérgica de la salida cortical hacia éstos núcleos. Estos resultados son coherentes con estudios electrofisiológicos que muestran que la tanto la aplicación de serotonina y otros agonistas de estos receptores (Lejeune and Millan, 1998;Celada et al., 2001;Ichikawa et al., 2001;Martin-Ruiz et al., 2001), como la estimulación eléctrica de los núcleos del rafe (Puig et al., 2003;Amargos-Bosch et al., 2004) modulan la excitabilidad y la frecuencia de descarga de las neuronas corticales piramidales, influyendo así en la descarga eléctrica y liberación de neurotransmisores de las neuronas serotoninérgicas y dopaminérgicas mesencefálicas.

Nuestros datos también indican una modulación serotoninérgica de las neuronas GABAérgicas de corteza prefrontal a través de los receptores 5HT_{1A}, 5HT_{2A} y 5-HT₃. El ARNm de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} se expresa en un 10-30% de las interneuronas GABAérgicas de las diferentes áreas de la corteza prefrontal medial, a excepción del 5-HT_{2A} en capa VI, donde este receptor se expresa en menor proporción. Existen evidencias funcionales *in vivo* e *in vitro* que ponen de manifiesto un efecto inhibitorio de los receptores 5-HT_{2A} sobre las neuronas piramidales prefrontales, tras la administración sistémica o local de agonistas de este receptor (Ashby, Jr. et al., 1990;Zhou and Hablitz, 1999;Puig et al., 2003) y mediante técnicas inmunohistoquímicas, el 5-HT_{2A} se ha encontrado en interneuronas GABAérgicas perisomáticas con con morfología de neuronas en cesto de gran tamaño (Jakab and Goldman-Rakic, 1998;Jakab and Goldman-Rakic, 2000) o colocalizando con PV (Willins et al., 1997). Nuestros resultados muestran la presencia del ARNm de este receptor principalmente en las capas III-V de la CPF, lo que concuerda bien

con la función específica de estos dos tipos de interneuronas, encargadas de la inhibición del soma y la parte proximal del axón de las neuronas piramidales corticales.

Por otra parte, los resultados de la presente tesis indican que el ARNm del receptor 5-HT₃ se encuentra prácticamente ausente en neuronas piramidales de la corteza prefrontal, y su expresión se limita a las interneuronas GABAérgicas de las capas superficiales (I-II), donde recibirían la inervación de un denso plexo de fibras serotoninérgicas (Blue et al., 1988). Esta localización coincide con la encontrada por otros autores mediante estudios funcionales (Zhou and Hablitz, 1999; Ferezou et al., 2002); este estudio) e histológicos, donde, el receptor 5-HT₃ se ha encontrado en interneuronas GABAérgicas superficiales de pequeño tamaño que contenían calbindina y calretinina (Morales and Bloom, 1997; Jakab and Goldman-Rakic, 2000). La presencia del receptor 5-HT₃ en neuronas GABAérgicas de capa I sugiere que la serotonina puede modular indirectamente las entradas sobre las dendritas apicales de las neuronas piramidales, y controlar de esta manera la inervación cortico-cortical y talamo-cortical de la corteza prefrontal a través de un aumento de la inhibición GABAérgica local. La localización diferencial de los receptores serotoninérgicos excitatorios 5-HT₃ y 5-HT_{2A} sobre distintas subpoblaciones GABAérgicas corticales podría suponer una especialización funcional de las acciones de la serotonina en la modulación del control GABAérgico de la actividad de las neuronas piramidales.

Nuestros resultados también indican la presencia inequívoca del receptor 5-HT_{1A} en interneuronas GABAérgicas de corteza prefrontal. Existen muy pocos estudios previos de la localización celular de este receptor, así como de sus efectos desinhibitorios sobre las neuronas piramidales corticales. Hay evidencias de una modulación de las corrientes excitatorias postsinápticas registradas en supuestas interneuronas GABAérgicas de la corteza entorinal, mediada por el receptor 5-HT_{1A} (Schmitz et al., 1998). Por otra parte, se ha mostrado inmunoreactividad 5-HT_{1A} en una alta proporción de neuronas corticales que contienen parvalbúmina y calbindina (Aznar et al., 2003), lo que contrasta con los resultados aquí presentados donde sólo un ~25% de las neuronas GABAérgicas de CPF expresan el ARNm de este receptor. Esta diferencia puede ser debida a una sobreestimación de la señal de inmunoreactividad, que en ocasiones carece de suficiente especificidad (Saper and Sawchenko, 2003).

5.2.3. Receptores dopaminérgicos

Los resultados de esta tesis muestran la presencia de los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ en diferentes capas corticales de la CPFm. El receptor D₁ está más ampliamente expresado que el D₂, siendo su localización preferentemente en capas profundas (V-VI) así

como en una fina lámina superficial (capa II). El receptor D₂ sin embargo, está localizado de forma más restringida, casi exclusivamente en capa V. El patrón laminar de expresión de ambos receptores obtenido en este estudio concuerda con los resultados previos de la literatura. Los receptores D₁ y D₂ se han encontrado consistentemente en la CPF de rata. El mRNA del receptor D₁ está presente predominantemente en capas profundas de CPFm, así como en áreas perirhinales y en corteza piriforme (Mengod et al., 1992; Mansour et al., 1992c; Fremeau et al., 1991; Gaspar et al., 1995; Weiner et al., 1991), y se ha encontrado también en capa II (Mansour et al., 1992b; Gaspar et al., 1995). El receptor D₂ se localiza principalmente en capa V de CPFm (Gaspar et al., 1995; Le Moine and Gaspar, 1998; Mansour et al., 1990; Bouthenet et al., 1991; Weiner et al., 1991). Estudios de unión a ligando también muestran la presencia de ambos receptores en capas profundas de CPF (Davidoff and Benes, 1998; Mansour et al., 1992a; Vincent et al., 1993; Mansour et al., 1990). Sin embargo, pesar de la gran cantidad de trabajos dirigidos a conocer la distribución general de los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, existen muy pocos estudios que describan su localización celular específica en CPFm, un área potencialmente implicada en el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos. Hasta la fecha, los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ se han encontrado en tipos neuronales con morfología grande y pequeña en este área cortical, teóricamente correspondientes a neuronas piramidales e interneuronas GABAérgicas, respectivamente (Vincent et al., 1993; Davidoff and Benes, 1998). También se han identificado colocalizando con PV y CB, proteínas de unión a calcio que identifican ciertas subpoblaciones de células GABAérgicas (Le Moine and Gaspar, 1998). Los resultados de la presente tesis suponen el primer estudio cuantitativo que muestra la distribución celular de los receptores D₁ y D₂ en los dos subtipos neuronales mayoritarios de la CPF, ambos identificados con marcadores específicos (vGluT1 y GAD, para células glutamatérgicas y GABAérgicas, respectivamente). Entre un 5 y un 40% de las neuronas piramidales expresaron el receptor D₁ o D₂, dependiendo de la capa cortical considerada. Las interneuronas GABAérgicas también expresaron ambos receptores, en una proporción de entre el 10-15% para el D₂ y de un 25 a un 40% en el caso del D₁. Se ha prestado una particular atención a la corteza prefrontal medial, donde la mayoría de los registros electrofisiológicos se han llevado a cabo en la literatura. A pesar de que muchos de estos estudios han llegado a conclusiones no convergentes e incluso a veces opuestas, se han propuesto algunas características comunes a las acciones de la dopamina en CPF (ver Seamans and Yang, (2004) para una revisión detallada). Primero, la DA ejerce efectos bifásicos en neuronas de CPF, tanto a nivel temporal (actividad disminuída seguida de actividad incrementada) como de concentración (excitación a concentraciones bajas seguida de inhibición a altas concentraciones). Segundo, la DA puede activar múltiples mecanismos

de señalización intracelular a través del mismo receptor y puede ejercer efectos específicos celulares y sinápticos, a menudo a través de una interacción directa con receptores GABA y NMDA. Tercero, los efectos de la DA dependen del potencial de membrana de la célula registrada y de el nivel de actividad de redes locales y la DA puede ejercer efectos opuestos a niveles altos y bajos de actividad. Finalmente, la DA puede ejercer acciones a largo plazo que se extienden más allá del periodo de aplicación. El presente estudio proporciona información celular y anatómica que puede ayudar a explicar algunas de las divergencias y acuerdos observados en la literatura. Así, la presencia de receptores D_1 y D_2 tanto en neuronas piramidales como GABAérgicas, unido a su diferente proporción y nivel de expresión en ambos tipos celulares podría explicar en parte los efectos bifásicos de la DA. Por otra parte, las frecuentes asociaciones observadas entre neuronas no GABAérgicas (probablemente piramidales) positivas para el receptor D_2 y neuronas GABAérgicas negativas para este receptor, podrían ser la base de una modulación específica de las acciones de la DA a nivel piramidal a través del receptor D_2 . Asimismo, el patrón laminar diferencial de ambos receptores en CPFm pone de manifiesto un posible mecanismo de control diferencial de la salida cortical por parte de la DA a través de diferentes poblaciones de neuronas piramidales.

Sería necesario un estudio anatómico del resto de los subtipos de receptores dopaminérgicos pertenecientes a las familias D_1 y D_2 (receptores D_3 , D_4 y D_5) para elucidar su posible contribución a los efectos de la dopamina sobre la CPF encontrados en ensayos funcionales.

5.2.2. Receptores adrenérgicos

Los resultados más destacados del presente estudio son fundamentalmente cuatro: a) Los tres subtipos del receptor adrenérgico α_1 (α_{1A} , α_{1B} y α_{1D}) se encuentran localizados en capas corticales diferenciadas en la CPF de rata. b) Tanto las neuronas glutamatérgicas como las GABAérgicas de éste área cortical expresan en una alta proporción los tres subtipos de este receptor (entre un 60 y un 85%). c) El receptor serotoninérgico $5-HT_{2A}$ colocaliza ampliamente con los receptores adrenérgicos α_{1A} , α_{1B} y α_{1D} en CPF de rata. d) El receptor $5-HT_{2A}$ es capaz de formar heterodímeros con cada uno de los subtipos del receptor α_1 adrenérgico en un sistema *in vitro*.

La acción excitatoria de la noradrenalina a través de los receptores α_1 adrenérgicos se ha comprobado con gran reproducibilidad mediante estudios funcionales *in vitro* e *in vivo*. Así, la aplicación de noradrenalina produjo un potente efecto depolarizante sobre las neuronas piramidales de capa V de CPF *in vitro*, acción bloqueada por prazosin (Araneda and

Andrade, 1991). Además, este antagonista α_1 -adrenérgico (pero no la yohimbina, antagonista α_2 -adrenérgico) también bloqueó el aumento de corrientes excitatorias postsinápticas inducidas por noradrenalina, registradas en neuronas de capa V de secciones de CPF de rata (Marek and Aghajanian, 1999). Notablemente, ambos efectos (aumento en la excitabilidad y la descarga piramidales) también fueron evocados por serotonina actuando sobre receptores 5-HT_{2A} (Araneda and Andrade, 1991; Marek and Aghajanian, 1999).

La distribución general de los receptores α_{1A} , α_{1B} y α_{1D} coincide con resultados previos, donde se han encontrado los tres subtipos en varias áreas corticales (Pieribone et al., 1994; Day et al., 1997). Sin embargo, hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio cuantitativo de su localización regional y celular en la CPF de rata. La distribución laminar cortical complementaria observada para los tres subtipos del receptor α_1 sugiere roles específicos de cada uno de ellos respecto a las diferentes funciones de entrada y salida de la CPF. Por otra parte, la alta proporción neuronas glutamatérgicas (60-85%) y GABAérgicas (50-80%) que expresan el receptor α_1 , contrasta ampliamente con el resto de receptores monoaminérgicos presentes en la CPF, especialmente en el caso de las células GABAérgicas. Entre un 10-30% de las interneuronas GABAérgicas de CPF expresaron los receptores serotoninérgicos 5HT_{1A} y 5-HT_{2A} y dopaminérgicos D₁ y D₂ (Santana et al., 2004; Santana et al., in preparation), y hasta un máximo del 40% colocan con el 5-HT₃ (Puig et al., 2004), receptor que se expresa casi exclusivamente en interneuronas GABAérgicas en CPF e hipocampo (Morales et al., 1996; Puig et al., 2004). En el caso de las neuronas piramidales, aunque menos notable, la diferencia es aún importante, dado que sólo un máximo del ~40% y ~65% de ellas expresaron los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, y serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, respectivamente (Santana et al., 2004; Santana et al., in preparation). Estos datos ponen de manifiesto la importancia de la regulación noradrenérgica sobre la actividad de los circuitos locales y las neuronas de proyección de la corteza prefrontal.

Por otra parte, los resultados de este trabajo muestran una alta coexpresión de los receptores serotoninérgico 5-HT_{2A} con cada uno de los receptores α_1 adrenérgicos, α_{1A} , α_{1B} y α_{1D} , en CPF de rata. Dado que los adrenoceptores α_1 se expresan en una mayor proporción de interneuronas GABAérgicas que los receptores 5-HT_{2A}, es posible que esta coexpresión se dé mayoritariamente en neuronas piramidales. Además, los resultados de coinmunoprecipitación y FRET en cultivos celulares de células HEK293T, revelan la capacidad de heterodimerización del receptor 5-HT_{2A} con los tres subtipos del receptor α_1 adrenérgico. Estas evidencias, junto con el hecho de ambos tipos de receptores comparten la vía de señalización intracelular de acoplamiento a la proteína Gq y activación de la fosfolipasa C (Molinoff, 1984; Claro et al., 1993; Michel et al., 1993; Bartrup and Newberry,

1994;Berg et al., 1998) sugieren una estrecha relación entre ellos y una posible convergencia de señales excitatorias serotoninérgicas y noradrenérgicas en neuronas piramidales y posiblemente GABAérgicas de CPF.

Ejemplos previos de dimerización de otros receptores acoplados a proteína G (GPCRs) respaldan esta hipótesis. Existen evidencias recientes que indican que los adrenoreceptores α_1 pueden formar dímeros entre sí y que estas interacciones afectan a su funcionalidad. Así, el receptor adrenérgico α_{1D} sólo se expresa en la superficie celular cuando se encuentra dimerizando con receptores α_{1B} o β adrenérgicos (Hague et al., 2006;Uberti et al., 2005). Este fenómeno de dimerización también se ha observado en el caso de algunos receptores serotoninérgicos, como el 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, capaces de formar homodímeros cuando se expresan por separado, y de heterodimerizar cuando se coexpresan (Xie et al., 1999). Además, la homodimerización parece ser un requisito esencial para la correcta función del receptor serotoninérgico 5-HT_{2C} (Herrick-Davis et al., 2005).

Los resultados *in vitro* presentados en esta tesis no aseguran que este fenómeno de heterodimerización entre los receptores 5-HT_{2A} y α_1 adrenérgico se produzca *in vivo*, sin embargo existen varias evidencias anatómicas y funcionales que respaldan esta interacción. Estudios inmunohistoquímicos muestran la coincidencia de la localización subcelular de ambos receptores en cuerpos celulares y dendritas apicales en neuronas piramidales (Jakab and Goldman-Rakic, 1998;Jakab and Goldman-Rakic, 2000;Cornea-Hebert et al., 1999;Martin-Ruiz et al., 2001;Acosta-Martinez et al., 1999). Además, se han descrito varias interacciones funcionales entre el receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} y adrenérgico α_1 . Estudios de comportamiento y neuroquímicos muestran la habilidad del antagonista α_1 prazosin para antagonizar el efecto del DOI, agonista 5-HT_{2A} (Schreiber et al., 1995;Dursun and Handley, 1996;Bortolozzi et al., 2003;Amargos-Bosch et al., 2003). Además, el antagonista 5-HT_{2A} M100907 revirtió el aumento de serotonina en CPFm de rata inducido por la aplicación local de cirazolina, agonista α_1 adrenérgico (Amargos-Bosch et al., 2003). Finalmente, una interacción funcional entre ambos receptores media respuestas neuroquímicas y comportamentales inducidas por opiáceos y psicoestimulantes, como se muestra en ratones transgénicos (Auclair et al., 2004).

En resumen, el presente estudio muestra que una gran mayoría de las neuronas de la CPF expresan receptores α_1 adrenérgicos a través de los cuales la noradrenalina podría ejercer una potente acción moduladora sobre la actividad cortical. Además, los sistemas ascendentes serotoninérgico y noradrenérgico comparten acciones comunes en la CPF a través de la expresión concurrente de receptores 5-HT_{2A} y α_1 en una gran cantidad de neuronas de CPF y de la posible formación de heterodímeros entre estos dos receptores.

5.3. Activación de la CPF por antagonistas NMDA

Los efectos de los antagonistas no competitivos del receptor NMDA, tales como la fenciclidina (PCP) o el MK801, modelan un amplio espectro de los síntomas de la esquizofrenia, incluyendo los positivos, negativos y cognitivos. En animales de experimentación, son capaces de producir un síndrome comportamental, así como déficits cognitivos y sensoriales, que se parecen en gran medida a los síntomas sufridos por pacientes esquizofrénicos (Javitt and Zukin, 1991; Krystal et al., 1994; Malhotra et al., 1997; Newcomer et al., 1999). Sin embargo, a pesar del amplio uso de estos fármacos como modelos farmacológicos de esquizofrenia en animales de experimentación, las bases moleculares de su mecanismo de acción son aún poco conocidas.

Estudios previos muestran un aumento de la excitabilidad neuronal en neuronas aparentemente piramidales de CPF tras la administración sistémica de PCP y MK-801 (Steriade 1993; Suzuki 2002). Asimismo, el MK-801 sistémico, pero no local, aumentó la liberación de glutamato y serotonina en CPF de rata (Adams and Moghaddam, 1998; López-Gil, 2007), lo que sugiere que los receptores NMDA responsables de estos efectos pueden estar localizados fuera de la CPF, posiblemente en interneuronas GABAérgicas que inhiben tónicamente entradas glutamatérgicas distales a la CPF (Krystal et al., 2003; Tsai et al., 2002; Jodo et al., 2005)

En el presente trabajo, la administración sistémica de PCP aumentó marcadamente la expresión de c-fos en una gran proporción de neuronas piramidales (50%) de CPF. Este aumento se dió tanto a nivel celular como de número de células que expresaron este marcador de actividad neuronal. Los efectos excitatorios de la PCP en neuronas piramidales también podrían estar causados por la desinhibición de interneuronas GABAérgicas de la CPF, como se ha sugerido para el MK-801 (Jackson and Moghaddam, 2004). Sin embargo nuestros resultados no respaldan esta hipótesis dado que las interneuronas GABAérgicas de CPF no experimentaron aumento de expresión de c-fos tras la administración de PCP. Por otra parte, nivel subcortical, se evaluaron una serie de estructuras subcorticales que inervan ampliamente a la corteza prefrontal, tales como el tálamo, el hipocampo y la amígdala. El mayor aumento de expresión de c-fos se dió en una serie de núcleos talámicos (MD, CM, Re y Rh) recíprocamente que proyectan densamente a las áreas cingulada, prelímbica e infralímbica de la CPF (Berendse and Groenewegen, 1991; Kuroda et al., 1998; Vertes et al., 2006). El hipocampo ventral ha sido sugerido como una posible área de acción de los antagonistas NMDA a través de la vía CA1-VS-CPF (Jodo et al, 2005, López-Gil et al, 2007), sin embargo, los presentes resultados indican una activación mucho más moderada de las neuronas glutamatérgicas de esta región tras la administración de PCP, comparado con el efecto en los núcleos talámicos. Por otra parte, la activación

prácticamente nula de las interneuronas GABAérgicas del núcleo reticular del tálamo, que proporciona una entrada inhibitoria a las neuronas glutamatérgicas del resto del tálamo, respalda la idea de una desinhibición talámica por parte de la PCP. Este resultado es consistente con observaciones previas que indican que la retirada del tono inhibitorio GABA en los núcleos CM/MD con bicuculina aumenta la expresión de c-fos y la frecuencia de descarga piramidal en CPF .

La implicación de las entradas talamocorticales en las acciones de la PCP en CPF también es sugerida en este trabajo por el aumento de expresión de c-fos producido por PCP en capa III profunda/capa V superficial de CPF y en la capa IV de la corteza parietal, las cuales son la diana de las entradas del MD en neuronas piramidales de PFC en la rata (Kuroda et al., 1998).

Por otra parte, la PCP afectó marcadamente a la frecuencia de descarga de la mayoría de las neuronas piramidales registradas en CPF. La reducción del disparo neuronal evocada por PCP en algunas neuronas (33%) es consistente con el papel excitatorio de los receptores NMDA corticales en neuronas piramidales y su bloqueo por PCP (Suzuki et al., 2002; Shi et al., 2003). Por otra parte, el aumento en la frecuencia de descarga en el 45% de las neuronas sensibles a PCP concuerda bien con el aumento de liberación glutamato inducido en la CPF por bloqueo no competitivo de receptores NMDA (Adams and Moghaddam., 1998, Lopez-Gil 2007). Además, la administración sistémica de PCP redujo marcadamente la sincronía cortical en el rango de frecuencia delta (0.3-4 Hz), resultando en una descarga aleatoria de las neuronas piramidales. Este cambio drástico del patrón de actividad cortical podría tener un profundo efecto sobre la eficiencia del procesamiento de la información cortical.

Otra observación relevante del presente estudio es que la CLZ y el HAL normalizaron la alteración de la función cortical a nivel celular y poblacional. Ambas drogas son igualmente efectivas en la reversión del efecto del bloqueo del receptor NMDA en algunos modelos experimentales (p.ej, aumento en liberación de glutamato, Adams 1998; Lopez-Gil 2007) aunque se han encontrado diferencias en modelos comportamentales (Krystal 2003; Geyer 2001). CLZ y HAL posiblemente reviertan los efectos de la PCP a través de un antagonismo 5-HT_{2A} y D2, respectivamente. Estas acciones prevented los efectos neuroquímicos y comportamentales de los antagonistas del receptor NMDA (Krystal 2003; Martin 1997; Ceglia 2004), aunque también se han reportado resultados discrepantes (Adams 2001). La base celular para estos efectos es todavía poco conocida. El bloqueo del receptor 5-HT_{2A} puede atenuar la transmisión glutamatérgica en CPFm (Aghajanian 1999). Por otra parte, la

estimulación del área tegmental ventral excitó interneuronas de disparo rápido y concurrentemente inhibió neuronas piramidales de CPF (Tseng 2006). Por lo tanto, HAL puede atenuar la excitación piramidal inducida por PCP vía activación de los receptores dopamina D1, secundario aun aumento de la liberación de dopamina en CPF mediado por autoreceptor.

En resumen, las acciones de la PCP parecen estar asociadas a una profunda alteración de la función prefrontal y sus efectos son revertidos tanto por antipsicóticos clásicos como atípicos, indicando una convergencia celular de los efectos de ambas drogas en la CPF, independientemente de sus diferentes acciones farmacológicas.