

Control serotoninérgico de la corteza prefrontal

M.V. Puig, P. Celada, F. Artigas

SEROTONERGIC CONTROL OF PREFRONTAL CORTEX

Summary. Introduction and development. *The prefrontal cortex (PFC) plays a crucial role in higher brain functions such as working memory or cognition and controls, via the excitatory axons of pyramidal neurons, the activity of many subcortical motor and limbic areas. It receives a dense innervation from the brainstem aminergic nuclei, including the serotonergic raphe nuclei. Prefrontal function and metabolism is altered in patients with severe psychiatric disorders, like major depression or schizophrenia. Although the exact role of serotonergic neurotransmission in PFC remains largely unknown, the PFC contains a very large density of serotonin 5-HT_{1A} (inhibitory) and 5-HT_{2A} (excitatory) receptors. In addition, hallucinogens like LSD or DOI are agonists and atypical antipsychotics are antagonists at 5-HT_{2A} receptors. In this review we focus on the main excitatory and inhibitory mechanisms through which serotonin modulates pyramidal and GABAergic neuron activity in the PFC. Conclusions. We report on the presence of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor-mediated responses in pyramidal neurons of the PFC that exert opposite effects on their activity when recorded in vivo in the anesthetized rat. Despite the large co-expression of both receptors in pyramidal neurons of the PFC, physiological amounts of 5-HT mainly inhibit pyramidal neurons. This is probably due to the distinct location of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} in pyramidal neurons. Thus, 5-HT_{1A} receptors are mainly localized in the axon hillock, where they may have a prominent inhibitory role in the control of pyramidal activity given their coupling to GIRK channels. Moreover, 5-HT can inhibit pyramidal neurons indirectly through the activation of 5-HT_{2A} and 5-HT₃ receptors localized in GABAergic interneurons and a subsequent increase in synaptic GABA inputs. [REV NEUROL 2004; 39: 539-47]*

Key words. Antipsychotics. GABAergic interneurons. Prefrontal cortex. Pyramidal neurons. Schizophrenia. Serotonin.

INTRODUCCIÓN

La corteza prefrontal (CPF) constituye el nivel más elevado en la jerarquía cortical dedicada a la representación y ejecución de acciones y es la región neocortical más evolucionada en primates. Además del control cognitivo, la CPF desempeña un papel crucial en gran número de funciones cerebrales superiores, como el control de la conducta y del afecto [1-3]. Los elementos celulares clave para la realización de estas funciones son las neuronas piramidales y el proceso básico con el que opera la CPF es la memoria operativa o memoria a corto plazo (*working memory*), proceso esencial para la cognición humana [4].

La CPF es la parte más rostral del lóbulo frontal, con unas fronteras anatómicas imprecisas en las diversas especies de mamíferos. Sin embargo, en todas ellas posee una conectividad recíproca con el núcleo mediodorsal del tálamo [1,5], que posee una excelente organización topográfica y que se ha utilizado como criterio anatómico para identificar a la CPF en una gran variedad de especies [1,6]. En primates, la CPF comprende las áreas 8-13, 24, 32, 46 y 47 del mapa citoarquitectónico de Brodmann [7] y constituye casi una tercera parte del neocórtex. Puede dividirse en dos regiones principales: la región orbitomedial y la dorsolateral. La primera se implica en el comportamiento emocional/motivacional, mientras que la dorsolateral –la más desarrollada en humanos– participa en la organización temporal del comportamiento, la memoria operativa, el lenguaje y el razonamiento. En humanos se sabe que la CPF es una corteza de mielinización tardía –la mielinización total no llega hasta la adolescencia–, lo que es coherente con la evidencia de

que las funciones comportamentales que controla son de maduración tardía. Estudios neuroanatómicos distinguen en la CPF de la rata tres regiones principales: lateral, orbital y medial (CPFm); esta última se subdivide, a su vez, en tres zonas (de dorsal a ventral): cingulada anterior (Cg1), prelímbica (PL) e infralímbica (IL). Aunque no está clara la función de estas subdivisiones en la rata, estudios recientes infieren del patrón de proyecciones de la zona PL e IL que la primera participaría más en las funciones limbicocognitivas –homólogas a la CPF dorsolateral de primates–, y la segunda controlaría actividades viscerales-autónomas –homólogas a la CPF orbitomedial de primates– [8].

La función de la CPF y su metabolismo se alteran en pacientes con enfermedades psiquiátricas graves, como la esquizofrenia o la depresión [9-11]. Se sabe que los déficit cognitivos en los pacientes esquizofrénicos se provocan por alteraciones en circuitos cerebrales que implican a esta zona de la corteza cerebral [12,13]. Se conoce la gran importancia de la transmisión dopaminérgica en el control de la actividad de la CPF en animales de experimentación [14-18]. Por otra parte, estudios de neuroimagen en humanos muestran anomalías de la transmisión dopaminérgica en pacientes esquizofrénicos [19,20], lo que refuerza la importancia de este neurotransmisor en el control de la actividad de esta zona cortical. Sin embargo, el papel de la serotonina (5-HT) en el control de la actividad de las neuronas de la CPF está mucho menos explorado, a pesar de saberse que la CPF se inerva densamente por axones serotoninérgicos y que expresa algunos receptores para la 5-HT en alta densidad, principalmente los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} [21-29]. Además, agonistas no selectivos de los receptores 5-HT_{2A}, como LSD o DOI, poseen propiedades alucinógenas, mientras que los nuevos fármacos usados en el tratamiento de la esquizofrenia y otros estados psicóticos –denominados antipsicóticos atípicos– presentan un perfil de actividad farmacológica distinto de los antipsicóticos convencionales, bloqueadores de los receptores de dopamina D₂. Los antipsicóticos atípicos son igual o más

Recibido: 11.06.04. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 15.07.04.

Departamento de Neuroquímica. Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona-CSIC (IDIBAPS). Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Francesc Artigas. Departamento de Neuroquímica. Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona-CSIC (IDIBAPS). Rosselló, 161, 6.º. E-08036 Barcelona. E-mail: fapnqi@iibb.csic.es

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

efectivos que los fármacos convencionales y presentan una mayor afinidad por el receptor 5-HT_{2A} que por los receptores D₂ [30,31]. Esta menor afinidad por los receptores D₂ se traduce en un menor bloqueo de las acciones de la dopamina en la vía nigroestriatal y, consecuentemente, en una reducción drástica de los efectos secundarios motores. Recientemente se ha relacionado al receptor 5-HT_{2A} localizado en la CPF con la memoria operativa [32] y se han asociado distintos alelos con la capacidad memorística en humanos [33]. A su vez, los receptores 5-HT_{1A} se implican en ansiedad [34,35] y aprendizaje, y se ha descrito que antagonistas 5-HT_{1A} revierten déficit cognitivos inducidos por diversos fármacos [36-38]. Todas estas observaciones, junto con el hecho de que existen alteraciones en receptores serotoninérgicos en el lóbulo frontal de pacientes psiquiátricos [39-41], han llevado a estudiar el papel de la 5-HT en el control de la actividad de las neuronas de CPF como primer paso para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la modulación de receptores serotoninérgicos.

CITOARQUITECTURA Y CONECTIVIDAD DE LA CORTEZA PREFRONTAL

Las neuronas piramidales son la población neuronal mayoritaria en la corteza cerebral (~75-80% del total) y son glutamatérgicas. Morfológicamente, están constituidas por un soma de aproximadamente 25-50 µm de diámetro, un conjunto de dendritas basales distribuidas cerca del soma y una dendrita apical que proyecta hacia las capas superficiales. Gracias a esta dendrita apical las neuronas piramidales tienen la capacidad de captar señales excitatorias e inhibitorias a distintos niveles corticales y, una vez integrada esta información, emitir un impulso eléctrico hacia las distintas áreas de proyección. Existe una especificidad laminar en el tipo de proyecciones de la corteza frontal: las neuronas piramidales de las capas II/III tienden a proyectar a otras áreas de la corteza, las de la capa VI al tálamo y algunas zonas corticales y son principalmente las neuronas piramidales de las capas V y VI las que envían la señal de salida hacia gran número de estructuras subcorticales [42]. Las interneuronas gabérgicas representan el 15-25% de la población neuronal de la corteza y proporcionan un control local inhibitorio [43-45]. Se ha estudiado mucho su morfología, bioquímica y patrón de descarga, y de estos trabajos han surgido numerosas clasificaciones. Sin embargo, no se ha llegado a un consenso, probablemente porque existe una gran diversidad de tipos neuronales.

La actividad de la corteza se organiza sobre la base de microcircuitos, que consisten en un conjunto de conexiones selectivas entre las neuronas piramidales y las interneuronas gabérgicas. En los últimos años se ha sugerido que existe un circuito básico que se adapta a cada neurona piramidal según sus conexiones de entrada y de salida. Este circuito básico se observa mejor en el hipocampo, cuya corteza se organiza de una forma más homogénea, ya que las neuronas piramidales se alinean espacialmente. Se ha observado que estos circuitos hipocámpales son idénticos o muy similares a los existentes en la isocorteza, donde se repetirían varias veces en cada capa. En este circuito, la neurona piramidal se controla a distintos niveles de su estructura por distintos tipos de interneuronas, que se especializan en el control del compartimento somatodendrítico –como, por ejemplo, las interneuronas en candelabro, que contactan con el cono axonal de la neurona piramidal a través de sinapsis axo-

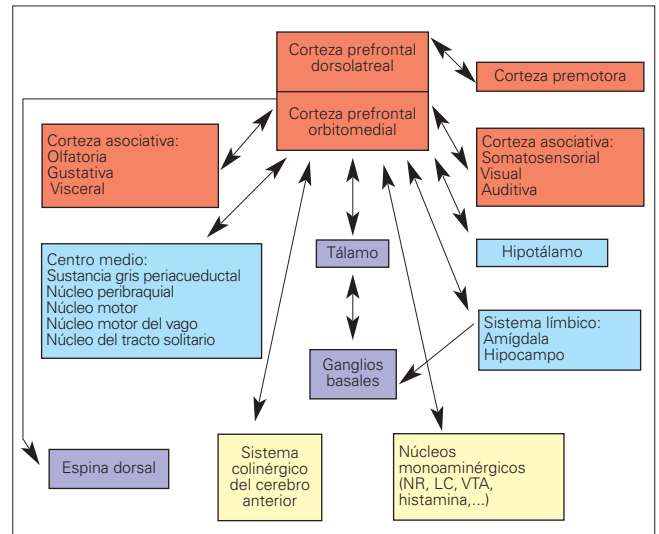


Figura 1. Esquema representativo de las aferencias y eferencias de la corteza prefrontal orbitomedial de primate (modificado de [5]).

axónicas– o de la dendrita apical. Además, existen conexiones intralaminares, para unir neuronas piramidales con propiedades similares, e interlaminares (columnares) para coordinar la actividad de distintos circuitos [44,46].

Las funciones de la CPF se ligan íntimamente a su conectividad con gran variedad de estructuras cerebrales [1,2]. Se trata de una corteza integradora de información que comprende un conjunto de áreas neocorticales interconectadas que envía y recibe proyecciones de casi todos los sistemas sensoriales corticales y motores. Además, la CPF tiene una densa conexión recíproca con numerosas estructuras subcorticales (Fig. 1), principalmente con el tálamo, el hipotálamo y el sistema límbico (amígdala e hipocampo) [5,47,48].

Probablemente, las interconexiones de la CPF con la amígdala y el hipocampo participan en el control del comportamiento emocional, mientras que las conexiones con el hipotálamo se involucran en funciones viscerales [1,5]. También existe una innervación mutua muy densa entre la CPF y los núcleos aminérgicos del cerebro medio –núcleos del rafe (NR), *locus coeruleus* (LC) y área tegmental ventral (ATV)–. El control de la corteza cerebral sobre estos núcleos moduladores es especialmente importante, ya que a través de ellos es capaz de influenciar a amplias zonas del cerebro de una forma coordinada a través de las proyecciones ascendentes catecolaminérgicas y serotoninérgicas. La CPF recibe aferencias excitadoras de otras áreas corticales, así como del tálamo, que se modulan por aferencias de los núcleos monoaminérgicos, principalmente a través de 5-HT, noradrenalina y dopamina. La innervación dopaminérgica de la CPF se ha estudiado extensamente tanto anatómicamente como funcionalmente [49-51].

Se sabe que, en primates, los terminales dopaminérgicos inervan toda la corteza frontal, mientras que en la rata esta innervación es más discreta y mayoritaria para la CPF. Sin embargo, la innervación noradrenérgica y serotoninérgica se conoce menos [52]. Según Branchereau et al [53], la noradrenalina ejerce respuestas complejas en la CPF, con una predominancia de respuestas inhibitorias mediadas, probablemente, por interneuronas gabérgicas corticales. En cuanto a las proyecciones serotoninérgicas, se ha descrito anatómicamente que los axones sero-

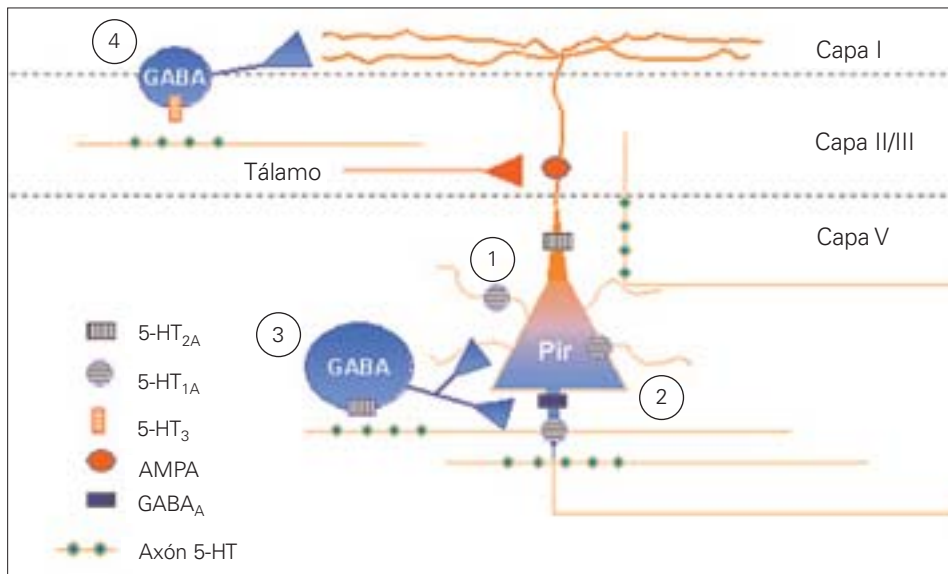


Figura 2. Representación esquemática de la posible localización de receptores serotoninérgicos en la corteza prefrontal medial (CPFm). La 5-HT despolariza las neuronas piramidales y activa receptores 5-HT_{2A} localizados en la dendrita apical (1). Además, la 5-HT inhibe a las neuronas piramidales directamente a través de receptores 5-HT_{1A} localizados en el compartimento somatodendrítico o en el cono axonal (2), o indirectamente a través de la activación de interneuronas gabérgicas que expresan el receptor 5-HT_{2A} (3) y 5-HT₃ (4). Las primeras son interneuronas en cesto de tamaño medio y grande que se especializan en la inhibición perisomática de las neuronas piramidales. Las segundas son interneuronas pequeñas que controlan las dendritas apicales de las neuronas piramidales.

toninérgicos originados en el núcleo dorsal del rafe (NDR) y el núcleo medial del rafe (NMR) son diferentes [54], aunque la distribución de sus terminales en la corteza frontal es similar y muy abundante [55].

Recíprocamente, la CPF –y en la rata, especialmente, la CPF medial (CPFm)– proyecta a los núcleos monoaminérgicos. De nuevo, las proyecciones entre la CPF y el sistema dopaminérgico han sido las más estudiadas. Trabajos de microscopía electrónica muestran que los terminales de la CPF inervan neuronas dopaminérgicas que vuelven a la CPF y neuronas gabérgicas que proyectan al núcleo *accumbens*, y que estos circuitos son de una extraordinaria especificidad [56,57]. Se conoce también que la CPF proyecta al LC, sobre el que ejerce una potente excitación tónica, y contacta con las dendritas de las neuronas noradrenérgicas en la zona adyacente a la parte central del núcleo [58]. Otros trabajos señalan una acción inhibitoria de otra área frontal (Cgl) sobre el LC [59]. Con respecto a los NR, se describieron inicialmente aferencias desde la corteza en la rata [60]. Estudios realizados en la rata mediante trazado retrógrado describen que todas las zonas de la CPFm (Cg, PL e IL) proyectan, en mayor o menor grado, al NDR [61-63]. Trabajos más recientes muestran proyecciones distintas entre las cortezas PL e IL, y la primera es la que mayoritariamente proyecta a los NR [8].

EL SISTEMA SEROTONINÉRGICO Y LA CORTEZA PREFRONTAL

El sistema serotoninérgico está constituido por un conjunto de núcleos localizados en la línea media del cerebro (los NR), que contienen los cuerpos celulares de las neuronas sintetizadoras de 5-HT. Las proyecciones de las neuronas serotoninérgicas constituyen uno de los sistemas anatómicos y funcionales más

complejos y extensos del cerebro de los mamíferos [64]. En los últimos 15 años se ha caracterizado un número importante de receptores para la 5-HT, y se han contabilizado en estos momentos 14 subtipos diferentes, lo que hace de este sistema uno de los que cuentan con mayor número de receptores. Los receptores serotoninérgicos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (receptores metabotrópicos), que también incluye a los receptores dopaminérgicos y adrenérgicos, con excepción de los receptores 5-HT₃, que forman un canal iónico y pertenecen, por tanto, a la familia de receptores ionotrópicos [65].

Estudios en diversas disciplinas ponen de manifiesto la existencia de una importante interacción anatómica y funcional entre la CPFm y los NR [8,61-63,66-68]. Al menos en la rata, la CPFm controla la actividad de las neuronas serotoninérgicas del NDR

a través de un mecanismo que implica una excitación inicial glutamatérgica mediada por receptores ionotrópicos del glutamato (iGluR) NMDA y AMPA/KA, que induce un aumento en la liberación de 5HT en el NDR responsable de la autoinhibición de otras neuronas serotoninérgicas a través de receptores 5-HT_{1A}. Adicionalmente, la excitación de interneuronas gabérgicas de los NR inhibe a neuronas serotoninérgicas a través de receptores GABA_A [69]. A su vez, la corteza cerebral se inerva densamente por fibras serotoninérgicas [24,54,55,70]. Las neuronas de la CPF expresan múltiples receptores 5-HT, y los receptores 5-HT_{1A} (inhibitorios) y 5-HT_{2A} (excitatorios) son los más abundantes [22,23,25,26]. La activación de estos receptores corticales controla distalmente el circuito CPFm-NR, lo que se pone de manifiesto mediante la administración local de agonistas de receptores 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT) y 5-HT_{2A} (DOI), que disminuyen y aumentan, respectivamente, la actividad de las neuronas serotoninérgicas del NDR y la liberación de 5-HT en la CPFm [71,72].

Funcionalmente, la 5-HT ejerce efectos complejos en la actividad de las neuronas corticales. Así, estudios *in vitro* describen tanto respuestas inhibitorias como excitadoras de la 5-HT sobre la actividad de neuronas piramidales [73-79]. Estudios realizados *in vivo* muestran que el efecto predominante de la 5-HT en la corteza es inhibitorio, a pesar de la presencia de una elevada densidad de receptores excitadores 5-HT_{2A} [80-82].

MECANISMOS EXCITATORIOS MEDIADOS POR RECEPTORES 5-HT_{2A} EN LA CORTEZA PREFRONTAL

En la corteza cerebral, los receptores 5-HT_{2A} se expresan en un 50-80% de las neuronas piramidales de CPF, con excepción del área IL y la capa VI, donde su abundancia es menor. Por otra parte, alrededor de un 20-30% de las interneuronas gabérgicas

también expresan este receptor [83-86] (Fig. 2). La activación de estos receptores induce respuestas excitatorias en las neuronas, que lo expresan a través de la activación de la proteína G_q y el aumento en la hidrólisis de fosfoinosítidos. Estudios *in vitro* indican que la activación de receptores 5-HT_{2A} corticales induce efectos opuestos en las neuronas piramidales, y se registran tanto despolarizaciones como hiperpolarizaciones [73-75,77-79,87]; estas últimas se median, muy probablemente, por la activación de receptores 5-HT_{2A} localizados en interneuronas gárgicas [79]. Mediante registros extracelulares en rata anestesiada se ha demostrado que la estimulación eléctrica de los NR induce excitaciones ortodrómicas en las neuronas piramidales de la CPFm mediadas por receptores 5-HT_{2A} (Fig. 3), lo que indica que la 5-HT endógena es capaz de activar a estos receptores *in vivo* [82,88,89]. Además, la activación de estos receptores por el agonista parcial 5-HT_{2A/2C} DOI ejerce un efecto globalmente excitatorio sobre la actividad de las neuronas piramidales de la CPFm [88]. El hecho que el DOI sea un compuesto alucinógeno sugiere que el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} por los fármacos antipsicóticos de segunda generación (antipsicóticos atípicos) podría desempeñar un papel importante en la reversión de los síntomas positivos de la esquizofrenia.

El aumento en la liberación de 5-HT producido por la administración local de DOI en la CPFm se debe a la activación del circuito CPF-NR, se revierte por un antagonista AMPA/KA y se reproduce por la perfusión de AMPA. Además, la reducción de la transmisión glutamatérgica mediante la aplicación local de agonistas de los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR) de las familias II/III, que inhiben presinápticamente la liberación de glutamato y posinápticamente la actividad de las neuronas corticales, revierte el aumento de 5-HT producido por DOI [72,88]. Estos resultados indican que existe una importante interacción entre la activación de receptores 5-HT_{2A} corticales y la transmisión glutamatérgica en la CPFm, al igual que lo observado anteriormente en estudios *in vitro* con el empleo de rodajas de CPF [75,76,90]. Asimismo, la liberación cortical de 5-HT también aumenta cuando se incrementan las concentraciones extracelulares de glutamato endógeno, ya sea bloqueando su recaptación o incrementando su liberación desde terminales talámicos tras la estimulación eléctrica del tálamo. De igual forma, la desinhibición farmacológica del tálamo mediante bicuculina produce un incremento similar en la liberación cortical de 5-HT y, además, aumenta de forma muy marcada la frecuencia de descarga de las neuronas piramidales de la CPFm [88].

El mecanismo implicado en la interacción de la neurotransmisión serotoninérgica y glutamatérgica en la CPFm no está claro y existen opiniones controvertidas sobre el origen del glutamato y la localización de los receptores 5-HT_{2A} que median los efectos excitadores sobre la actividad cortical. Una limitación técnica importante para poder dilucidar este mecanismo es el hecho de que los niveles extracelulares de glutamato no son representativos del glutamato liberado *in vivo* en procesos de neurotransmisión, sino del glutamato metabólico, que depende de un intercambiador de cisteína-glutamato [91,92]. A pesar de la elevada densidad de receptores 5-HT_{2A} en la dendrita apical de las neuronas piramidales, Aghajanian y Marek han propuesto que la población de receptores 5-HT_{2A} responsables de la activación cortical por 5-HT se localiza en terminales talamocorticales. De esta forma, sería el glutamato procedente del tálamo el que activaría receptores AMPA/KA en las neuronas piramidales y produciría, así, un aumento de su excitabilidad. Esta

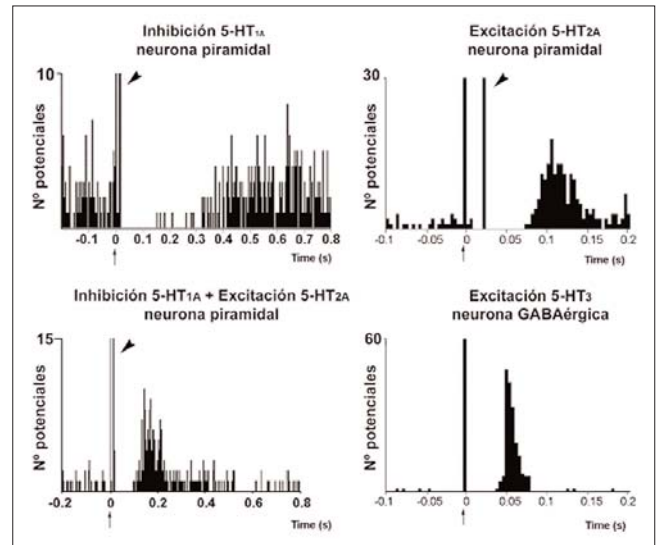


Figura 3. Respuestas de las neuronas prefrontales a la estimulación eléctrica de los núcleos del rafe (NR). Los resultados se representan en forma de periestímulos, que cuantifican los potenciales de acción de la neurona registrada en los milisegundos posteriores al estímulo eléctrico (flecha vertical a 0 en la abscisa). Las puntas de flecha muestran las respuestas antidrómicas de las neuronas registradas, lo que indica que son neuronas que proyectan a los NR y, por lo tanto, piramidales. Las interneuronas gárgicas prefrontales no son neuronas de proyección y no responden a la estimulación eléctrica mediante activaciones antidrómicas. El hecho de que las neuronas piramidales registradas respondan con inhibiciones o excitaciones a la estimulación eléctrica de los NR y, a la vez, con activaciones antidrómicas, pone de manifiesto la densa conexión recíproca entre la CPF y los NR.

argumentación surge de distintas observaciones experimentales. En estudios realizados en rodajas de corteza el aumento en la excitabilidad de las neuronas piramidales por la aplicación de 5-HT se reduce mediante agonistas μ -opioides y lesiones del tálamo. Se ha sugerido la presencia de receptores μ -opioides en terminales talámicos de corteza debido a que la proteína se detecta principalmente en corteza y su ARNm en el tálamo [93,94]. Además, se trata de un mecanismo presináptico, porque la activación de los receptores μ -opioides no suprime la excitación AMPA [95,96]. Sin embargo, en estos estudios las lesiones del tálamo disminuyen la densidad de receptores μ -opioides, pero aumentan la densidad de receptores 5-HT_{2A} en CPFm, lo que es discordante con la existencia de una densidad significativa de receptores 5-HT_{2A} en terminales talamocorticales. Estudios electrofisiológicos *in vivo* muestran que la desinhibición del tálamo produce un aumento en la liberación de 5-HT en la CPFm por la activación del circuito CPFm-NR, que se revierte por la activación de receptores μ -opioides y agentes que reducen la transmisión glutamatérgica: antagonistas AMPA/KA y agonistas mGluR II/III [88]. Sin embargo, el incremento en la liberación de 5-HT producido por DOI ni se antagoniza ni se revierte por el bloqueo de receptores μ -opioides, lo que sugiere que el DOI no activa terminales talamocorticales, sino que actúa posinápticamente. Por otra parte, lesiones electrolíticas del tálamo dorsomedial y centromedial producen una disminución moderada de la excitabilidad piramidal inducida por 5-HT *in vitro*, pero no alteran los efectos producidos por la administración sistémica de DOI sobre la actividad de las neuronas piramidales ni el aumento de la liberación cortical de 5-HT tras la aplicación local de DOI en CPFm. Además, estos efectos dependen todavía de la activación de receptores 5-HT_{2A} incluso

8 días después de la lesión, cuando los terminales talámicos de los núcleos lesionados han degenerado [88]. Estos resultados sugieren que el DOI no actuaría liberando glutamato de aferencias talamocorticales, sino activando receptores 5-HT_{2A} de neuronas intrínsecas de CPF, muy posiblemente piramidales, para producir estos efectos. Trabajos publicados recientemente refuerzan este punto de vista: en la CPFm los receptores 5-HT_{2A} se localizan principalmente posinápticamente, en espinas de neuronas piramidales y dendritas piramidales y gabérgicas; una pequeña proporción se encuentra presinápticamente, pero en terminales con un perfil monoaminérgico y muy raramente en terminales glutamatérgicos [97]. Por otra parte, recientes estudios *in vitro* muestran que la despolarización de neuronas piramidales de CPF inducida por 5-HT depende exclusivamente de los receptores 5-HT_{2A} expresados por las neuronas registradas [98].

Queda por determinar la naturaleza de la interacción entre los receptores 5-HT_{2A} y la neurotransmisión glutamatérgica mediada por receptores AMPA en las neuronas piramidales de CPFm. Sin embargo, no sería descabellado pensar que la activación de receptores 5-HT_{2A} (acoplados a fosfolipasa C) en neuronas piramidales induce un aumento de Ca²⁺ intracelular [99], análogo al producido por la activación de receptores NMDA. Este efecto se ha relacionado con la presencia de LTP y se media por un reclutamiento de receptores AMPA del compartimento intracelular a la membrana, lo que provoca un aumento inmediato de la respuesta neuronal al glutamato [100].

MECANISMOS INHIBITORIOS MEDIADOS POR RECEPTORES 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃ Y GABA_A EN LA CORTEZA PREFRONTAL

Se ha descrito la presencia de receptores 5-HT_{1A} en la CPFm [25,101], que se expresan en cerca del 60% de neuronas piramidales y en alrededor de un 25% de interneuronas gabérgicas [86] (Fig. 2). La activación de estos receptores en neuronas piramidales es la responsable, en parte, de las acciones hiperpolarizantes que la 5-HT induce *in vitro* [73]. En estudios realizados *in vivo* la estimulación eléctrica de los NR induce inhibiciones en neuronas piramidales que se bloquean parcialmente con antagonistas de los receptores 5-HT_{1A} [82,89,102] (Fig. 3).

Estudios de microscopia electrónica señalan que las neuronas serotoninérgicas del cerebro medio inervan células neocorticales no piramidales [103,104]. A su vez, se sabe que las interneuronas gabérgicas corticales expresan distintos tipos de receptores para la 5-HT, y destacan los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃ [83,105-108]. Las neuronas piramidales contienen distintos segmentos, muy especializados, que se controlan funcionalmente por distintas interneuronas gabérgicas. Jakab y Goldman-Rakic [106] describen que, al menos en cerebro de macaco, existe una especialización anatómica y funcional de las interneuronas que expresan los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃. Los receptores 5-HT_{2A} se detectan en interneuronas en cesto de tamaño medio y grande que expresan parvalbúmina y calbindina, y se especializan en la inhibición perisomática de las neuronas piramidales. Por otra parte, los receptores 5-HT₃ se localizan en interneuronas pequeñas que expresan calbindina y medianas que expresan calretinina, dos tipos de interneuronas que preferentemente controlan las dendritas de las neuronas piramidales. En la rata los receptores 5-HT₃ y 5-HT_{2A} se expresan en la corteza, los primeros mayoritariamente (> 90%) en interneuronas gabérgicas [105,108,109] y los segundos tanto en interneuronas ga-

bérgicas (población minoritaria) como en neuronas piramidales (población mayoritaria) [83]. Existe un gradiente descendente desde la capa I a VI para los receptores 5-HT₃, lo contrario a lo que sucede con los receptores 5-HT_{2A} [105,108]. Esta localización característica sugiere que los receptores 5-HT₃ son la diana del denso plexo de terminales serotoninérgicos que llegan a las capas superficiales de la corteza [24] y, posiblemente, modulan la actividad piramidal a través de sus contactos con las dendritas apicales.

La presencia de estos dos receptores serotoninérgicos en interneuronas gabérgicas corticales se pone de manifiesto, aunque de forma indirecta, en trabajos realizados tanto *in vitro* como *in vivo*, en los que la aplicación tanto de agonistas 5-HT₂ como 5-HT₃ inhiben la actividad de las neuronas piramidales de CPF [79,110,111]. Por otra parte, en registros de neuronas gabérgicas corticales se ha descrito la presencia de corrientes excitadoras 5-HT₃ de elevada amplitud y desensibilización rápida [79,112]. Recientemente, se han detectado *in vivo* neuronas prefrontales de capas superficiales que descargan espontáneamente de forma lenta y responden a la 5-HT endógena con excitaciones ortodrómicas [108] (Fig. 3), cuyas características concuerdan con una corriente producida por un canal iónico [112,113]. Estas activaciones tienen una latencia y duración inferiores y una concordancia superior a las excitaciones ortodrómicas mediadas por los receptores 5-HT_{2A} en neuronas piramidales y se bloquean con antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃ (Fig. 3). Las diferencias en latencia y duración tras la activación de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃ sugieren que existe un patrón temporal que puede ser esencial en la activación cortical y en la sincronización de los distintos microcircuitos de la CPF por acción de la 5-HT liberada en distintos compartimientos corticales.

Por otra parte, estudios realizados *in vivo* muestran que las inhibiciones registradas en las neuronas piramidales de CPFm tras la estimulación eléctrica de los NR tienen un componente inicial insensible al bloqueo de receptores 5-HT_{1A} [82,89]. El bloqueo parcial por picrotoxina y la corta latencia sugieren la participación del GABA en este tipo de respuestas. Muy posiblemente existe liberación de GABA tras la activación de interneuronas corticales que expresan los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃. Sin embargo, la latencia de las inhibiciones es demasiado corta (~9 ms) para la velocidad de conducción de los axones serotoninérgicos. Estos resultados inducen a considerar la existencia de una proyección gabérgica desde los NR a la CPFm [82] similar a la identificada para el ATV [114], cuya estimulación eléctrica induce inhibiciones en las neuronas piramidales con una latencia prácticamente idéntica a la registrada tras la estimulación de los NR. De hecho, se ha descrito que una tercera parte de los axones que proyectan desde los NR a la corteza (~30%) no son serotoninérgicos [54,70] y parte de ellos se han caracterizado como gabérgicos [68]. Así pues, parece que no sólo los receptores 5-HT_{1A}, sino también los GABA_A, serían los responsables de las respuestas inhibitorias inducidas en las neuronas piramidales tras la estimulación eléctrica de los NR.

COEXPRESIÓN DE RECEPTORES 5-HT_{1A} Y 5-HT_{2A} EN NEURONAS PIRAMIDALES DE CORTEZA PREFRONTAL

Existe una superposición en la distribución de receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en la CPF, tanto de la proteína como del ARNm [22,23,25,26]. Las neuronas de la CPF expresan receptores 5-HT_{1A}

y 5-HT_{2A} [83,85,115], que se coexpresan ampliamente (alrededor de un 80% en la mayor parte de áreas de la CPF) [86,89]. Los receptores 5-HT_{2A} se localizan preferentemente en la dendrita apical [85,116]. Los receptores 5-HT_{1A}, sin embargo, se extienden más por el soma y las dendritas basales [101,117], aunque se ha descrito en la corteza una localización más específica en el cono axonal de las neuronas piramidales [115,118], una región estratégicamente importante para el control de la generación del potencial de acción [119] (Fig. 2). Esta controversia surge por la existencia de anticuerpos que tienen distintos sitios de unión al receptor 5-HT_{1A}.

Funcionalmente, estudios electrofisiológicos realizados *in vitro* e *in vivo* sugieren la colocalización de receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en las mismas neuronas piramidales [73,120], cuya activación mediaría efectos opuestos sobre su excitabilidad. Una evidencia del efecto dual de la 5-HT sobre la actividad piramidal es que el bloqueo de algunas inhibiciones mediadas por receptores 5-HT_{1A} e inducidas por la estimulación eléctrica de los NR desenmascara una excitación que, a su vez, se revierte por antagonistas 5-HT_{2A}. Probablemente estas neuronas se excitan e inhiben simultáneamente, aunque la respuesta inhibitoria predomina [89], quizá por la localización de los receptores 5-HT_{1A} en el cono axonal de las neuronas piramidales. En este sentido, la estimulación en doblete de los NR –que produce un mayor aumento de liberación cortical de 5-HT que la estimulación con pulsos únicos [121]– no induce una mayor proporción de respuestas excitatorias –tal y como cabría esperar de la menor afinidad *in vitro* de la 5-HT por receptores 5-HT_{2A}– [122, 123], sino que aumenta la proporción y la magnitud de las inhibiciones [82]. Por otra parte, excitaciones 5-HT_{2A} e inhibiciones 5-HT_{1A} pueden alternarse en la misma neurona piramidal al estimular consecutivamente distintos grupos neuronales dentro de los NR. Dado que la 5-HT actúa de forma paracrina, estos resultados sugieren la existencia de distintas poblaciones de neuronas 5-HT en los NR, cuyos axones pasarían cerca de la dendrita apical o el cono axonal, y generarían respuestas opuestas en la misma neurona (Fig. 2). De hecho, se ha descrito la existencia de dos plexos muy densos de axones serotoninérgicos en las capas I y Va de la corteza somatosensorial. Entre ambos, los axones serotoninérgicos se disponen verticalmente [24], paralelos a las dendritas apicales enriquecidas en receptores 5-HT_{2A} [107]. A su vez, se ha descrito la existencia de axo-

nes serotoninérgicos que pasan horizontalmente cerca del cono axonal de neuronas piramidales, áreas ricas en receptores 5-HT_{1A} y GABA_A [115]. Estos receptores GABA_A son los responsables de las sinapsis axoaxónicas que interneuronas en candelabro realizan sobre neuronas piramidales (sinapsis exclusivas de la corteza cerebral) [44]. Tal como se ha comentado anteriormente, una localización análoga de los receptores 5-HT_{1A} podría explicar el potente papel inhibitorio que desempeñan estos receptores sobre la generación del potencial de acción en las neuronas piramidales.

También existen evidencias neuroquímicas del papel opuesto de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en la CPFm. La activación del receptor 5-HT_{1A} cortical por agonistas selectivos revierte la liberación de 5-HT aumentada por la aplicación local de DOI y S-AMPA en CPF, presumiblemente por la hiperpolarización piramidal que provoca su activación y la consiguiente reducción de la actividad del circuito CPFm-NR. Además, esta acción inhibitoria se media exclusivamente por los receptores 5-HT_{1A}, ya que su inactivación con toxina pertúsica o EEDQ, o la aplicación del antagonista WAY 100635, la revierten y está totalmente ausente en ratones mutantes nulos para este receptor [89].

CONCLUSIONES

La serotonina ejerce efectos complejos sobre la actividad de las neuronas piramidales de la CPF, con un predominante papel inhibitorio. Aunque existe una elevada coexpresión de receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en las mismas neuronas piramidales, que ejercen efectos opuestos sobre su actividad, la respuesta inhibitoria mediada por receptores 5-HT_{1A} predomina, posiblemente por la localización de estos receptores en el cono axonal piramidal. Además, la serotonina inhibe la actividad piramidal a través de la activación de interneuronas gabérgicas que expresan receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃. Finalmente, la posible existencia de proyecciones gabérgicas desde los NR a la CPF es coherente con la presencia de inhibiciones GABA_A registradas en la CPFm tras la estimulación de los NR. El mayor conocimiento del papel de la serotonina en la función prefrontal puede ayudar a comprender mejor el funcionamiento de la CPF y a mejorar algunos tratamientos psiquiátricos que implican a estos receptores corticales, en especial los fármacos antipsicóticos atípicos utilizados para tratar la esquizofrenia y otros estados psicóticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster JM. The prefrontal cortex. Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
2. Fuster JM. The prefrontal cortex-an update: time is of the essence. *Neuron* 2001; 30: 319-33.
3. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 167-202.
4. Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron* 1995; 14: 477-85.
5. Groenewegen HJ, Uylings HB. The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Prog Brain Res* 2000; 126: 3-28.
6. Rose JE, Woolsey CN. The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Res Pub Ass Res Nerv Ment Dis* 1948; 27: 210-32.
7. Brodmann K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnhinde*. Leipzig: Barth; 1909.
8. Vertes RP. Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse* 2004; 51: 32-58.
9. Weinberger DR, Aloia MS, Goldberg TE, Berman KF. The frontal lobes and schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 419-27.
10. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles-
11. Ponto LL, et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 1997; 349: 1730-4.
12. Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res* 2001; 126: 413-31.
13. Bertolino A, Esposito G, Callicott JH, Mattay VS, Van Horn JD, Frank JA, et al. Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 26-33.
14. Elvevag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol* 2000; 14: 1-21.
15. Glowinski J, Tassin JP, Thierry AM. The mesocortico-prefrontal dopaminergic neurons. *Trends Neurosci* 1984; 84: 415-8.
16. Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 1995; 376: 572-5.
17. Goldman-Rakic PS. Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13473-80.
18. Robbins TW. From arousal to cognition: the integrative position of the prefrontal cortex. *Prog Brain Res* 2000; 126: 469-83.
19. O'Donnell P. Dopamine gating of forebrain neural ensembles. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 429-35.

19. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, et al. Single-photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9235-40.
20. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martínez D, Huang Y, et al. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 2002; 22: 3708-19.
21. Azmitia EC, Segal M. An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 1978; 179: 641-68.
22. Pazos A, Palacios JM. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res* 1985; 346: 205-30.
23. Pazos A, Cortés R, Palacios JM. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Res* 1985; 346: 231-49.
24. Blue ME, Yagaloff KA, Mamounas LA, Hartig PR, Molliver ME. Correspondence between 5-HT₂ receptors and serotonergic axons in rat neocortex. *Brain Res* 1988; 453: 315-28.
25. Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G. Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5-HT_{1A} receptor in the rat brain: correlation with receptor binding. *J Neurosci* 1992; 12: 440-53.
26. Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G. Distribution of the serotonin 5-HT₂ receptor family mRNAs: comparison between 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *Mol Brain Res* 1994; 23: 163-78.
27. Hall H, Farde L, Halldin C, Lundkvist C, Sedvall G. Autoradiographic localization of 5-HT(2A) receptors in the human brain using [(3)H]M100907 and [(11)C]M100907. *Synapse* 2000; 38: 421-31.
28. Talvik-Lotfi M, Nyberg S, Nordstrom AL, Ito H, Halldin C, Brunner F, et al. High 5HT_{2A} receptor occupancy in M100907-treated schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 2000; 148: 400-43.
29. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Prog Brain Res* 2002; 136: 443-53.
30. Kroeze WK, Roth BL. The molecular biology of serotonin receptors: therapeutic implications for the interface of mood and psychosis. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1128-42.
31. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 106-15.
32. Williams GV, Rao SG, Goldman-Rakic PS. The physiological role of 5-HT_{2A} receptors in working memory. *J Neurosci* 2002; 22: 2843-54.
33. De Quervain DJ, Henke K, Aerni A, Coluccia D, Wollmer MA, Hock C, et al. A functional genetic variation of the 5-HT_{2A} receptor affects human memory. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1141-2.
34. Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH, et al. Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15049-54.
35. Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin(1a) receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10734-9.
36. Harder JA, Ridley RM. The 5-HT_{1A} antagonist, WAY 100635, alleviates cognitive impairments induced by dizocilpine (MK-801) in monkeys. *Neuropharmacology* 2000; 39: 547-52.
37. Mello NK, Negus SS. Effects of indatraline and buprenorphine on self-administration of speedball combinations of cocaine and heroin by rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 104-17.
38. Misane I, Ogren SO. Selective 5-HT_{1A} antagonists WAY 100635 and NAD-299 attenuate the impairment of passive avoidance caused by scopolamine in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 253-64.
39. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Postmortem findings in suicide victims. Implications for in vivo imaging studies. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836: 269-87.
40. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, Rabiner EA, Messa C, Meyer J, et al. Brain serotonin_{1A} receptor binding measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 174-80.
41. Gurevich I, Tamir H, Arango V, Dwork AJ, Mann JJ, Schmauss C. Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron* 2002; 34: 349-56.
42. Lambe EK, Goldman-Rakic PS, Aghajanian GK. Serotonin induces EPSCs preferentially in layer V pyramidal neurons of the frontal cortex in the rat. *Cereb Cortex* 2000; 10: 974-80.
43. Beaulieu C. Numerical data on neocortical neurons in adult rat, with special reference to the GABA population. *Brain Res* 1993; 609: 284-92.
44. Somogyi P, Tamas G, Lujan R, Buhl EH. Salient features of synaptic organisation in the cerebral cortex. *Brain Res Rev* 1998; 26: 113-35.
45. DeFelipe J. Cortical interneurons: from Cajal to 2001. *Prog Brain Res* 2002; 136: 215-38.
46. DeFelipe J, Alonso-Nanclares L, Arellano JI. Microstructure of the neocortex: comparative aspects. *J Neurocytol* 2002; 31: 299-316.
47. Berendse HW, Groenewegen HJ. Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. *Neuroscience* 1991; 42: 73-102.
48. Groenewegen HJ, Wright CI, Uylings HB. The anatomical relationships of the prefrontal cortex with limbic structures and the basal ganglia. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 99-106.
49. Lewis DA, Sesack SR. Dopamine systems in the primate brain. *Handbook of chemical neuroanatomy*. Amsterdam: Elsevier; 1997. p. 263-375.
50. Carr DB, O'Donnell P, Card JP, Sesack SR. Dopamine terminals in the rat prefrontal cortex synapse on pyramidal cells that project to the nucleus accumbens. *J Neurosci* 1999; 19: 11049-60.
51. Sesack SR, Carr DB. Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiol Behav* 2002; 77: 513-7.
52. Robbins TW. Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Exp Brain Res* 2000; 133: 130-8.
53. Branchereau P, Van Bockstaele EJ, Chan J, Pickel VM. Pyramidal neurons in rat prefrontal cortex show a complex synaptic response to single electrical stimulation of the locus coeruleus region: evidence for antidromic activation and GABAergic inhibition using in vivo intracellular recording and electron microscopy. *Synapse* 1996; 22: 313-31.
54. O'Hearn E, Molliver ME. Organization of raphe-cortical projections in rat: a quantitative retrograde study. *Brain Res Bull* 1984; 13: 709-26.
55. O'Hearn E, Battaglia G, De Souza EB, Kuhar MJ, Molliver ME. Methylenedioxymphetamine (MDA) and methylenedioxyamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci* 1988; 8: 2788-803.
56. Carr DB, Sesack SR. Terminals from the rat prefrontal cortex synapse on mesoaccumbens VTA neurons. *Ann NY Acad Sci* 1999; 877: 676-8.
57. Carr DB, Sesack SR. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 3864-73.
58. Jodo E, Chiang C, Aston-Jones G. Potent excitatory influence of prefrontal cortex activity on noradrenergic locus coeruleus neurons. *Neuroscience* 1998; 83: 63-79.
59. Sara SJ, Herve-Minvielle A. Inhibitory influence of frontal cortex on locus coeruleus neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6032-6.
60. Aghajanian GK, Wang RY. Habenular and other midbrain raphe afferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique. *Brain Res* 1977; 122: 229-42.
61. Sesack SR, Deutch AY, Roth RH, Bunney BS. Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tract-tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J Comp Neurol* 1989; 290: 213-42.
62. Peyron C, Petit JM, Rampon C, Jouvett M, Luppi PH. Forebrain afferents to the rat dorsal raphe nucleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing methods. *Neuroscience* 1998; 82: 443-68.
63. Hajós M, Richards CD, Szekely AD, Sharp T. An electrophysiological and neuroanatomical study of the medial prefrontal cortical projection to the midbrain raphe nuclei in the rat. *Neuroscience* 1998; 87: 95-108.
64. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992; 72: 165-229.
65. Peters JA, Malone HM, Lambert JJ. Recent advances in the electrophysiological characterization of 5-HT₃ receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 391-7.
66. Takagishi M, Chiba T. Efferent projections of the infralimbic (area 25) region of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tracer PHA-L study. *Brain Res* 1991; 566: 26-39.
67. Heidbreder CA, Groenewegen HJ. The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehavioral Rev* 2003; 27: 555-79.
68. Jankowski MP, Sesack SR. Prefrontal cortical projections to the rat dorsal raphe nucleus: ultrastructural features and associations with serotonin and γ -aminobutyric acid neurons. *J Comp Neurol* 2004; 468: 518-29.
69. Celada P, Puig MV, Casanovas JM, Guillazo G, Artigas F. Control of dorsal raphe serotonergic neurons by the medial prefrontal cortex: Involvement of serotonin-1A, GABA(A), and glutamate receptors. *J Neurosci* 2001; 21: 9917-29.
70. Kosofsky BE, Molliver ME. The serotonergic innervation of cerebral cortex: different classes of axon terminals arise from dorsal and median raphe nuclei. *Synapse* 1987; 1: 153-68.
71. Casanovas JM, Hervás I, Artigas F. Postsynaptic 5-HT_{1A} receptors control 5-HT release in the rat medial prefrontal cortex. *Neuroreport* 1999; 10: 1441-5.
72. Martín-Ruiz R, Puig MV, Celada P, Shapiro DA, Roth BL, Mengod G, et al. Control of serotonergic function in medial prefrontal cortex by serotonin-2A receptors through a glutamate-dependent mechanism. *J Neurosci* 2001; 21: 9856-66.
73. Araneda R, Andrade R. 5-hydroxytryptamine₂ and 5-hydroxytrypta-

- mine_{1A} receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. *Neuroscience* 1991; 40: 399-412.
74. Tanaka E, North RA. Actions of 5-hydroxytryptamine on neurons of the rat cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1993; 69: 1749-57.
 75. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. *Neuropharmacology* 1997; 36: 589-99.
 76. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin-glutamate interactions: A new target for antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacol* 1999; 21: 122-33.
 77. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Rev* 2000; 31: 302-12.
 78. Arvanov VL, Liang XF, Magro P, Roberts R, Wang RY. A pre- and postsynaptic modulatory action of 5-HT and the 5-HT_{2A} (2C) receptor agonist DOB on NMDA-evoked responses in the rat medial prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 2917-34.
 79. Zhou FM, Hablitz JJ. Activation of serotonin receptors modulates synaptic transmission in rat cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2989-99.
 80. Lakoski JM, Aghajanian GK. Effects of ketanserin on neuronal responses to serotonin in the prefrontal cortex, lateral geniculate and dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacol* 1985; 24: 265-73.
 81. Ashby CR, Edwards E, Wang RY. Action of serotonin in the medial prefrontal cortex: mediation by serotonin₃-like receptors. *Synapse* 1992; 10: 7-15.
 82. Puig MV, Artigas F, Celada P. Modulation of the activity of pyramidal neurons in rat prefrontal cortex by raphe stimulation in vivo: involvement of serotonin and GABA. *Cereb Cortex* 2004; URL: <http://cercor.oupjournals.org/cgi/reprint/bhh104v1>.
 83. Willins DL, Deutch AY, Roth BL. Serotonin 5-HT_{2A} receptors are expressed on pyramidal cells and interneurons in the rat cortex. *Synapse* 1997; 27: 79-82.
 84. Hamada S, Senzaki K, Hamaguchi-Hamada K, Tabuchi K, Yamamoto H, Yamamoto T, et al. Localization of 5-HT_{2A} receptor in rat cerebral cortex and olfactory system revealed by immunohistochemistry using two antibodies raised in rabbit and chicken. *Mol Brain Res* 1998; 54: 199-211.
 85. Jakab RL, Goldman-Rakic PS. 5-Hydroxytryptamine(2A) serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 735-40.
 86. Santana N, Bortolozzi A, Serrats J, Mengod G, Artigas F. Expression of serotonin_{1A} and serotonin_{2A} receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2004; 14: 1100-9.
 87. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin, via 5-HT_{2A} receptors, increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release. *Brain Res* 1999; 825: 161-71.
 88. Puig MV, Celada P, Díaz-Mataix L, Artigas F. In vivo modulation of the activity of pyramidal neurons in the rat medial prefrontal cortex by 5-HT_{2A} receptors. Relationship to thalamocortical afferents. *Cereb Cortex* 2003; 13: 1870-82.
 89. Amargós-Bosch M, Bortolozzi A, Puig MV, Serrats J, Adell A, Celada P, et al. Co-expression and in vivo interaction of serotonin_{1A} and serotonin_{2A} receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2004; 14: 281-99.
 90. Marek GJ, Wright RA, Schoepp DD, Monn JA, Aghajanian GK. Physiological antagonism between 5-hydroxytryptamine(2A) and group II metabotropic glutamate receptors in prefrontal cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 76-87.
 91. Timmerman W, Westerink BHC. Brain microdialysis of GABA and glutamate: what does it signify? *Synapse* 1997; 27: 242-61.
 92. Baker DA, Kalivas PW. Cocaine-induced alterations in extracellular glutamate levels: role of cystine/glutamate exchange. *Soc Neurosci Abstr* 2000; 26: 792.
 93. Delfs JM, Kong H, Mestek A, Chen Y, Yu L, Reisine T, et al. Expression of μ -opioid receptor mRNA in rat brain: an in situ hybridization study at the single cell level. *J Comp Neurol* 1994; 345: 46-68.
 94. Zastawny RL, George SR, Nguyen T, Chen R, Tsatsos J, Briones-Urbina R, et al. Cloning, characterization, and distribution of a μ -opioid receptor in rat brain. *J Neurochem* 1994; 62: 2099-105.
 95. Marek GJ, Aghajanian GK. 5-hydroxytryptamine-induced excitatory postsynaptic currents in neocortical layer V pyramidal cells: suppression by μ -opioid receptor activation. *Neuroscience* 1998; 86: 485-97.
 96. Marek GJ, Wright RA, Gewirtz JC, Schoepp DD. A major role for thalamocortical afferents in serotonergic hallucinogen receptor function in the rat neocortex. *Neuroscience* 2001; 105: 379-92.
 97. Miner LA, Backstrom JR, Sanders-Bush E, Sesack SR. Ultrastructural localization of serotonin(2A) receptors in the middle layers of the rat prefrontal cortex. *Neuroscience* 2003; 116: 107-17.
 98. Beiue JC, Gingrich JA, Andrade R. Testing the 5-HT_{2A} receptor retrograde messenger hypothesis in the prefrontal cortex. *Soc Neurosci Abstr* 2003; 468: 15.
 99. Pritchett DB, Bach AW, Wozny M, Taleb O, Dal Toso R, Shih JC, et al. Structure and functional expression of cloned rat serotonin 5HT-2 receptor. *EMBO J* 1988; 20: 4135-40.
 100. Malenka RC, Nicoll RA. Long-term potentiation – a decade of progress? *Science* 1999; 285: 1870-4.
 101. Kia HK, Brisorgueil MJ, Hamon M, Calas A, Verge D. Ultrastructural localization of 5-hydroxytryptamine(1A) receptors in the rat brain. *J Neurosci Res* 1996; 46: 697-708.
 102. Hajós M, Gartside S, Varga V, Sharp T. In vivo inhibition of neuronal activity in the rat ventromedial prefrontal cortex by midbrain-raphe nuclei: role of 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacol* 2003; 45: 72-81.
 103. DeFelipe J, Hendry SH, Hashikawa T, Jones EG. Synaptic relationships of serotonin-immunoreactive terminal baskets on GABA neurons in the cat auditory cortex. *Cereb Cortex* 1991; 1: 117-33.
 104. Smiley JF, Goldman-Rakic PS. Serotonergic axons in monkey prefrontal cerebral cortex synapse predominantly on interneurons as demonstrated by serial section electron microscopy. *J Comp Neurol* 1996; 367: 431-43.
 105. Morales M, Bloom FE. The 5-HT₃ receptor is present in different subpopulations of GABAergic neurons in the rat telencephalon. *J Neurosci* 1997; 17: 3157-67.
 106. Jakab RL, Goldman-Rakic PS. Segregation of serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₃ receptors in inhibitory circuits of the primate cerebral cortex. *J Comp Neurol* 2000; 417: 337-48.
 107. Jansson A, Tinner B, Bancila M, Verge D, Steinbusch HW, Agnati LF, et al. Relationships of 5-hydroxytryptamine immunoreactive terminal-like varicosities to 5-hydroxytryptamine-2A receptor-immunoreactive neuronal processes in the rat forebrain. *J Chem Neuroanat* 2001; 22: 185-203.
 108. Puig MV, Santana N, Celada P, Mengod G, Artigas F. In vivo excitation of GABA interneurons in the medial prefrontal cortex through 5-HT₃ receptors. *Cereb Cortex* 2004; URL: <http://cercor.oupjournals.org/cgi/reprint/bhh097v1>.
 109. Morales M, Battenberg E, Delecea L, Bloom FE. The type 3 serotonin receptor is expressed in a subpopulation of GABAergic neurons in the rat neocortex and hippocampus. *Brain Res* 1996; 731: 199-202.
 110. Ashby CR, Edwards E, Harkins K, Wang RY. Characterization of 5-hydroxytryptamine₃ receptors in the medial prefrontal cortex: a microiontophoretic study. *Eur J Pharmacol* 1989; 173: 193-6.
 111. Ashby CR, Minabe Y, Edwards E, Wang RY. 5-HT₃-like receptors in the rat medial prefrontal cortex: an electrophysiological study. *Brain Res* 1991; 550: 181-91.
 112. Férézou I, Cauli B, Hill EL, Rossier J, Hamel E, Lambolez B. 5-HT₃ receptors mediate serotonergic fast synaptic excitation of neocortical vasoactive intestinal peptide/cholecystokinin interneurons. *J Neurosci* 2000; 22: 7389-97.
 113. Maricq AV, Peterson AS, Brake AJ, Myers RM, Julius D. Primary structure and functional expression of the 5HT₃ receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science* 1991; 254: 432-7.
 114. Carr DB, Sesack SR. GABA-containing neurons in the rat ventral tegmental area project to the prefrontal cortex. *Synapse* 2000; 38: 114-23.
 115. De Felipe J, Arellano JI, Gómez A, Azmitia EC, Muñoz A. Pyramidal cell axons show a local specialization for GABA and 5-HT inputs in monkey and human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 2001; 433: 148-55.
 116. Xu T, Pandey SC. Cellular localization of serotonin(2A) (5HT(2A)) receptors in the rat brain. *Brain Res Bull* 2000; 51: 499-505.
 117. Riad M, García S, Watkins KC, Jodoin N, Doucet E, Langlois X, et al. Somatodendritic localization of 5-HT_{1A} and preterminal axonal localization of 5-HT_{1B} serotonin receptors in adult rat brain. *J Comp Neurol* 2000; 417: 181-94.
 118. Cruz D, Egan S, Azmitia EC, Lewis DA. Serotonin 1A receptors at the axon initial segment of prefrontal pyramidal neurons in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 739-42.
 119. Colbert CM, Johnston D. Axonal action-potential initiation and Na⁺-channel densities in the soma and axon initial segment of subicular pyramidal neurons. *J Neurosci* 1996; 16: 6676-86.
 120. Ashby CR, Edwards E, Wang RY. Electrophysiological evidence for a functional interaction between 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors in the rat medial prefrontal cortex: an iontophoretic study. *Synapse* 1994; 17: 173-81.
 121. Gartside SE, Hajós-Korcsok E, Bagdy E, Harsing LG, Sharp T, Hajós M. Neurochemical and electrophysiological studies on the functional significance of burst firing in serotonergic neurons. *Neuroscience* 2000; 98: 295-300.
 122. Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: differential binding of [³H]5-hydroxytryptamine, [³H]lysergic acid, diethylamide and [³H]spiropiperidol. *Mol Pharmacol* 1979; 16: 687-99.
 123. Hoyer D, Engel G, Kalkman HO. Molecular pharmacology of 5-HT₁ and 5-HT₂ recognition sites in rat and pig brain membranes: radioligand binding studies with (³H)5-HT, (3H)8-OH-DPAT, (-) (125I)iodocyanopindolol, (³H)mesulergine and (³H)ketanserin. *Eur J Pharmacol* 1985; 118: 13-23.

CONTROL SEROTONINÉRGICO DE LA CORTEZA PREFRONTAL

Resumen. Introducción. La corteza prefrontal (CPF) desempeña un papel crucial en funciones cerebrales superiores como la memoria operativa y los procesos cognitivos y controla, a través de los axones excitatorios de las neuronas piramidales, la actividad de gran número de áreas subcorticales límbicas y motoras. La CPF recibe una densa inervación de los núcleos aminérgicos del mesencéfalo, incluyendo los núcleos serotoninérgicos del rafe. La actividad y el metabolismo de la CPF están alterados en pacientes con trastornos psiquiátricos graves, como la depresión o la esquizofrenia. Aunque el papel exacto que desempeña la serotonina en la CPF todavía no se conoce bien, posee una muy alta densidad de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} (inhibitorios) y 5-HT_{2A} (excitatorios). Sustancias alucinógenas como el LSD o el DOI son agonistas, mientras que los antipsicóticos atípicos son antagonistas del receptor 5-HT_{2A}. En el presente artículo revisamos los principales mecanismos excitatorios e inhibitorios a través de los cuales la serotonina regula la actividad de las neuronas piramidales e interneuronas gabérgicas de la CPF. Conclusiones. La serotonina ejerce efectos opuestos sobre neuronas piramidales de CPF, inhibiciones a través del receptor 5-HT_{1A} y excitaciones a través del receptor 5-HT_{2A}. A pesar de la amplia co-expresión de ambos receptores en neuronas piramidales de la CPF, cantidades fisiológicamente relevantes de serotonina, producidas por la estimulación de los núcleos del rafe a baja frecuencia, mayoritariamente inhiben la actividad de las neuronas piramidales. Esta respuesta inhibitoria preferente se debe posiblemente a la distinta localización de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} en las neuronas piramidales. Así, los receptores 5-HT_{1A} se han descrito en el segmento inicial del axón piramidal, donde pueden ejercer una prominente acción inhibitoria a través de canales GIRK. Además, la serotonina puede inhibir neuronas piramidales a través de la activación de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃ localizados en tipos de interneuronas gabérgicas y el posterior incremento de entradas sinápticas gabérgicas en la neurona piramidal. [REV NEUROL 2004; 39: 539-47]

Palabras clave. Antipsicóticos. Corteza prefrontal. Esquizofrenia. Interneuronas GABA. Neuronas piramidales. Serotonina.

CONTROLO SEROTONINÉRGICO DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL

Resumo. Introdução e desenvolvimento. O córtex pré-frontal (CPF) desempenha um papel crucial nas funções cerebrais superiores, tais como a memória do trabalho ou a cognição e controla, através dos axónios excitatórios dos neurónios piramidais, a actividade de diversas áreas motoras e límbicas subcorticais. Recebe uma densa inervação os núcleos aminérgicos do tronco cerebral, incluindo os núcleos ráficos serotoninérgicos. A função e o metabolismo pré-frontal estão alterados em doentes com perturbações psiquiátricas graves, como a depressão maior e a esquizofrenia. Embora o papel exacto da neurotransmissão serotoninérgica no CPF permaneça em grande parte desconhecida, o CPF contém uma densidade muito grande de receptores da serotonina 5-HT_{1A} (inibidores) e 5-HT_{2A} (excitadores). Adicionalmente, alucinógenos como o LSD e o DOI são agonistas e os antipsicóticos atípicos são antagonistas nos receptores 5-HT_{2A}. Nesta revisão focamos os principais mecanismos excitatórios e inibitórios através dos quais a serotonina modula a actividade neuronal piramidal e GABAérgica no CPF. Conclusões. Referimos sobre a presença das respostas mediadas pelos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} nos neurónios piramidais do CPF que exercem efeitos opostos sobre a sua actividade quando observados in vivo no rato anestesiado. Apesar da grande co-expressão de ambos os receptores sobre os neurónios piramidais do CPF, 5-HT em quantidades fisiológicas inibe principalmente os neurónios piramidais. Isto deve-se provavelmente à localização distinta do 5-HT_{1A} e do 5-HT_{2A} nos neurónios piramidais. Desta forma, os receptores 5-HT_{1A} estão principalmente localizados no hillock axonal, onde poderão exercer um papel preeminentemente inibitório no controlo da actividade piramidal, dado o seu acoplamento com os canais GIRK. Além disso, o 5-HT pode inibir indirectamente os neurónios piramidais através da activação dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT₃ localizados nos interneurónios GABAérgicos e do subsequente aumento dos inputs GABA sinápticos. [REV NEUROL 2004; 39: 539-47]

Palavras chave. Antipsicóticos. Córtex pré-frontal. Esquizofrenia. Interneurónios GABA. Neurónios piramidais. Serotonina.