



Acció de fàrmacs antipsicòtics sobre el circuit escorça prefrontal-nuclis del rafe

Tesi Doctoral presentada per
Mercè Amargós i Bosch
Barcelona, maig de 2005

**TREBALL PRESENTAT PER A OPTAR AL GRAU DE DOCTOR EN FARMÀCIA
PER LA UNIVERSITAT DE BARCELONA, PROGRAMA DE DOCTORAT DE
NEUROCIÈNCIES (Departament de Biologia Cel·lular i Anatomia Patològica,
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona).**

**DEPARTAMENT DE NEUROQUÍMICA
INSTITUT D' INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES DE BARCELONA (IIBB)
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)**

Els directors:

**Dr. Albert Adell i Calduch
Científic Titular del CSIC**

**Dr. Francesc Artigas i Pérez
Professor d' Investigació del CSIC**

**Signat: Mercè Amargós i Bosch
Barcelona, maig 2005**

El present treball ha estat finançat amb els següents projectes:

1. Control de la actividad de las neuronas aminérgicas (5-HT y NA) por la corteza prefrontal. CICYT SAF 2001-2133.
2. Nuevas estrategias terapéuticas en el trastorno depresivo mayor. Fundació La Marató de TV3.
3. Circuitos de control de las neuronas serotoninérgicas y su regulación por antidepresivos. Estudios preclínicos y clínicos. Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 2001-1147).

I ha estat realitzat amb l' ajuda de la següent beca predoctoral:

“Beca de Formació de Personal Investigador Institut d' Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)”.

ÍNDEX

I. INTRODUCCIÓ 1

1. ESQUIZOFRÈNIA.....1

1.1. Etiologia.....2

1.2. Fisiopatologia i models animals d' esquizofrènia.....3

1.2.1. Hipòtesi dopaminèrgica.....4

1.2.2. Hipòtesi serotoninèrgica.....6

1.2.3. Hipòtesi glutamatèrgica.....8

1.2.4. Hipòtesi del neurodesenvolupament.....11

1.2.5. Hipòtesi genètica.....12

2. ESCORÇA PREFRONTAL.....13

2.1. L' escorça prefrontal i la seva implicació en l' esquizofrènia.....13

2.2. Citoarquitectura de l' escorça prefrontal.....17

2.3. Connectivitat.....20

2.3.1. Connectivitat amb el tàlem.....22

2.3.2. Connectivitat amb els nuclis aminèrgics del mesencèfal.....23

2.4. Neurotransmissors i receptors presents a l' escorça prefrontal medial.....26

2.4.1. Receptors serotoninèrgics26

2.4.2. Receptors adrenèrgics30

2.4.3. Receptors dopaminèrgics32

2.4.4. Receptors glutamatèrgics33

3. FARMACOLOGIA DELS TRACTAMENTS ANTIPSICÒTICS.....36

3.1. Fàrmacs antipsicòtics.....36

3.2. Altres tractaments (experimentals).....39

II. OBJECTIUS 41

III. MATERIALS I MÈTODES 45

| | |
|--|----|
| 1. MATERIALS | 47 |
| 1.1. Animals d' experimentació | 47 |
| 1.2. Compostos i fàrmacs emprats | 47 |
| 2. MÈTODES | 49 |
| 2.1. Construcció de les sondes de diàlisi | 49 |
| 2.2. Implantació de les sondes de diàlisi | 50 |
| 2.3. Obtenció de mostres de dialitzat cerebral | 53 |
| 2.4. Administració de fàrmacs | 55 |
| 2.4.1. <i>Administració local</i> | 55 |
| 2.4.2. <i>Administració sistèmica aguda</i> | 56 |
| 2.4.3. <i>Administració sistèmica crònica</i> | 57 |
| 2.5. Inactivació dels receptors 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} de rata | 58 |
| 2.6. Model de desinhibició talàmica | 59 |
| 2.7. Comprovació de la localització de la sonda de diàlisi | 59 |
| 2.8. Anàlisi de les mostres de diàlisi | 61 |
| 2.9. Anàlisi estadística de les dades | 63 |

IV. RESULTATS 65

| | |
|--|-----|
| Treball 1 | 67 |
| Co-expression and <i>in vivo</i> interaction of serotonin _{1A} and serotonin _{2A} receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex | |
| Treball 2 | 89 |
| <i>In vivo</i> modulation of 5-hydroxytryptamine release in mouse prefrontal cortex by local 5-HT _{2A} receptors: effect of antipsychotic drugs | |
| Treball 3 | 103 |
| <i>In vivo</i> efflux of serotonin in the dorsal raphe nucleus of 5-HT _{1A} receptor knockout mice | |

| | |
|--|-----|
| Treball 4 | 113 |
| Stimulation of α_1 -adrenoceptors in the rat medial prefrontal cortex increases the local <i>in vivo</i> 5-hydroxytryptamine release: reversal by antipsychotic drugs | |
| Treball 5 | 127 |
| Antipsychotic drugs reverse the AMPA receptor-stimulated release of 5-HT in the medial prefrontal cortex | |
| Treball 6 | 155 |
| Clozapine, but not haloperidol, suppresses serotonin efflux in medial prefrontal cortex elicited by phencyclidine and ketamine. | |

TREBALLS ANNEXES

| | |
|--|-----|
| Treball 7 | 171 |
| Effects of acute olanzapine after sustained fluoxetine on monoamine efflux in the rat frontal cortex | |
| Treball 8 | 185 |
| The therapeutic role of 5-HT _{1A} and 5-HT _{2A} receptors in depression | |

| | |
|---------------------|------------|
| V. DISCUSSIÓ | 201 |
|---------------------|------------|

| | |
|------------------------|------------|
| VI. CONCLUSIONS | 221 |
|------------------------|------------|

| | |
|--------------------------|------------|
| VII. BIBLIOGRAFIA | 225 |
|--------------------------|------------|

ABREVIATURES

| | |
|-------------------|--|
| 1S,3S-ACPD | Àcid 1S,3S-aminaciclopentà dicarboxílic |
| 5-HIAA | Àcid 5-hidroxiindolacètic |
| 5-HT | 5-Hidroxitriptamina o serotonina o serotoninèrgic |
| 8-OH-DPAT | 8-Hidroxi-2-(di- <i>n</i> -propilamino)tetralina |
| AAT | Antipsicòtics atípics |
| AID | Àrea insular agranular dorsal de l'escorça prefrontal lateral |
| AIV | Àrea insular agranular ventral de l'escorça prefrontal lateral |
| AMPA | Àcid α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiònic |
| AP | Antero-posterior |
| ARNm | Àcid ribonucleic missatger |
| AT | Antipsicòtics típics o clàssics |
| ATV | Àrea tegmental ventral |
| BAY x 3702 | R-(-)-2-[4-[(croman-2-ilmetil)-amino]-butil]-1,1-dioxo-benzo[d]isotiazolona |
| CB | Proteïna d'unió a calci calbindina |
| CCK | Neuropèptid colecistoquinina |
| Cg1 | Àrea cingulada anterior de l'escorça prefrontal medial |
| CM | Nucli centromedial del tàlem |
| CP 93129 | 1,4-dihidro-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-5H-pirrolo[3,2-b]pirridin-5-ona |
| CR | Proteïna d'unió a calci calretinina |
| DA | Dopamina |
| DCS | D-cicloserina |
| DE | Diàmetre extern |
| DI | Diàmetre intern |
| DMSO | Dimetil sulfòxid |
| DMT | N,N-dimetiltriptamina |
| DOB | 4-Bromo-2,5-dimetoxifenilisopropilamina |
| DOI | 1-(2,5-dimetoxi-4-iodofenil)-2-aminopropà |
| DOM | 1-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminopropà |
| DOPAC | Àcid 3,4-dihidroxifenilacètic |
| DV | Dorso-ventral |

| | |
|----------------|--|
| EDTA | Àcid etilendiaminotetraacètic |
| EEDQ | N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina |
| EPF | Escorça prefrontal |
| EPFm | Escorça prefrontal medial |
| EPSCs | Corrents excitadors postsinàptics |
| GABA | Àcid γ -aminobutíric |
| GLU | Glutamat |
| HPLC | Cromatografia líquida d' alta resolució |
| IL | Àrea infralímbica de l' escorça prefrontal medial |
| i.p. | Administració intraperitoneal |
| ISRN | Inhibidor selectiu de la recaptació de noradrenalina |
| ISRS | Inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina |
| KA | Kaïnàt |
| KO | Genoanul·lat, <i>knockout</i> |
| L | Lateral |
| LC | <i>Locus coeruleus</i> |
| LCR | Líquid cèfalo-raquidi |
| LDT | Nucli lateral dorsal tegmental |
| LO | Àrea orbital lateral de l' escorça prefrontal ventral |
| LSD | Dietilamida de l' àcid lisèrgic |
| M100907 | R-(+)-alpha-(2,3-dimetoxifenil)-1-[4-fluorofeniletil]-4-piperidina-metanol |
| MD | Nucli mediodorsal del tàlem |
| mGluR | Receptors glutamatèrgics metabotròpics |
| MK-801 | Dizocilpina |
| NA | Noradrenalina |
| NAA | N-acetilaspargat |
| NAc | Nucli accumbens |
| NBQX | 2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoil-benzo(f)quinoxalina |
| NDR | Nucli dorsal del rafe |
| NMDA | N-metil-D-aspartat |
| NMR | Nucli medial del rafe |
| NPY | Neuropèptid Y |
| NR | Nuclis del rafe |
| NRG1 | Neuregulina 1 |
| PCP | Fenciclidina |

| | |
|-------------------|--|
| PET | Tomografia d' emissió de positrons |
| PL | Àrea prelímbica de l' escorça prefrontal medial |
| PPI | Inhibició pre-pols de la resposta al sobresalt (<i>pre-pulse inhibition</i>) |
| PPTg | Nucli tegmental pedunculopontí |
| PV | Proteïna d' unió a calci parvalbúmina |
| SB 242084 | 6-cloro-5-metil-1-[6-(2-metilpiridin-3-iloxi)piridin-3-ilcarbamòil]-indolina |
| s.c. | Administració subcutània |
| SN | Substància negra |
| SNC | Sistema nerviós central |
| SPECT | Tomografia computada de fotó únic |
| SS | Neuropèptid somatostatina |
| SV | Subiculum ventral |
| TTX | Tetrodotoxina |
| VCA1 | Hipocamp ventral |
| VIP | Neuropèptid vasoactiu intestinal |
| VO | Àrea orbital ventral de l' escorça prefrontal ventral |
| WAY-100635 | N-{2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil}-N-(2-piridil)ciclehexà-carboxamida |