

II. OBJECTIUS

La present Tesi Doctoral s' ha dut a terme sota la hipòtesi de treball que els fàrmacs antipsicòtics atípics exerceixen en part la seva acció terapèutica a través de la interacció amb receptors de neurotransmissors presents a l' EPF, tot reduint l' activitat de les neurones piramidals que projecten cap a regions subcorticals, i en particular al mesencèfal. Com a part d' un esforç conjunt en aquest camp, la present tesi ha tingut els següents objectius:

Objectius generals

1. Caracteritzar el paper que exerceixen receptors excitadors i inhibitoris presents a l' EPF sobre l' activitat del circuit escorça prefrontal – nuclis del rafe.
2. Estudiar l' acció dels fàrmacs antipsicòtics sobre els receptors postsinàptics presents a l' EPF implicats en l' alliberament de 5-HT.

Objectius concrets

1. Caracteritzar el paper dels receptors serotoninèrgics 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} postsinàptics localitzats a l' EPFm de rata i ratolí sobre el control de l' activitat del sistema serotoninèrgic, tot estudiant la regulació de l' alliberació de serotonina a l' EPFm. Dins d' aquest objectiu s'inclou la caracterització neuroquímica i farmacològica de ratolins genoanul.lats (*knockout*) dels receptors 5-HT_{1A} emprats en aquests treballs.
2. Estudi del paper dels receptors adrenèrgics α_1 postsinàptics localitzats a l' EPFm en la modulació de l' alliberació local de serotonina així com entendre la contribució relativa d' aquests receptors corticals en la modulació del circuit EPFm-NDR.
3. Caracteritzar els efectes de l' augment de la neurotransmissió glutamatèrgica a l' EPFm (aplicació local de S-AMPA, desinhibició de les aferències talàmiques)

i dels antagonistes NMDA (PCP, ketamina, MK-801) sobre l' alliberament cortical de serotonina.

4. Estudiar els efectes dels fàrmacs antipsicòtics típics (haloperidol i clorpromacina) i atípics (clozapina i olanzapina) sobre l' alliberament *in vivo* de serotonina a l' EPFm induït per l' estimulació de receptors excitadors presents en neurones piramidals: 5-HT_{2A}, α_1 -adrenèrgics i AMPA.