

**EFFECTOS DE LA NEUROMODULACIÓN POR SEROTONINA EN LA
PERCEPCIÓN SENSORIAL**

FUNDAMENTOS CELULARES DE CIRCUITOS NEURALES - MONOGRAFÍA

Estudiante: Rocío Cabral

Instituto de Ingeniería Eléctrica - Facultad de Ingeniería - UDELAR

1. Introducción

La serotonina es un neurotransmisor conocido por sus efectos modulatorios en múltiples funciones fundamentales como pueden ser la regulación del ritmo circadiano y los ciclos del sueño, la agresividad y el estado de ánimo o la percepción sensorial [1]. El siguiente trabajo se centrará en esta última, primero realizando una descripción de la función estudiada así como de las principales características del sistema serotoninérgico y su modulación y finalmente pasando a ejemplos concretos. Con esto se pretende estudiar los efectos modulatorios del neurotransmisor tanto a nivel celular y circuital como conductual.

2. Generalidades del procesamiento sensorial

Antes de estudiar los efectos de determinado neurotransmisor sobre una función, es necesario conocer el funcionamiento usual de la misma. Por lo tanto, a continuación se dan algunas nociones básicas sobre el procesamiento de estímulos sensoriales.

La señal externa (sonido, imagen, presión) es recibida primero por los órganos asociados a los sentidos (ojos, oídos, piel) quienes son los encargados de acondicionarla. Por ejemplo en el caso de la vista la señal de entrada es la luz, que se recibe como ondas electromagnéticas de cuyo ancho de banda (y por lo tanto, de cuya frecuencia) dependen los colores. Distintos mecanismos del ojo pueden regular qué rango de frecuencias llegarán a la retina y por lo tanto podrán ser percibidos por los fotorreceptores que se encuentran en esta. Dichos receptores (o sus equivalentes para las demás modalidades sensoriales) generan, a partir de la señal recibida, un patrón de actividad neural asociado a la misma. Esto es, un tren de potenciales de acción con determinada frecuencia y amplitud que puede relacionarse con el estímulo externo que lo genera mediante el llamado código neural. Este patrón de disparos es el que se verá afectado por la neuromodulación, como se detallará más adelante [2].

3. Sistema serotoninérgico

3.1. Generalidades del sistema serotoninérgico

La 5-hidroxitriptamina o serotonina es un neurotransmisor generado en el intestino y, en menor medida, en el cerebro de los mamíferos. Sin embargo, debido a su composición resulta una molécula hidrofílica por lo que la serotonina producida en el intestino no puede llegar al cerebro. Esto se debe a la presencia de la barrera hematoencefálica, cuyo principal cometido es proteger al sistema nervioso central (SNC) de posibles agentes patógenos, impidiendo el flujo de ciertas moléculas desde el torrente sanguíneo hacia el SNC [1]. Por lo tanto, este trabajo se centrará en la serotonina sintetizada en el cerebro. Dentro del cerebro los somas de las neuronas serotoninérgicas se distribuyen principalmente en la línea media del tronco encefálico, separadas en conjuntos de células especializadas, numeradas de B1 a B9 en la Figura 1. Los axones de estas neuronas presentan ramificaciones hacia diversas áreas del SNC, participando por lo tanto en la neuromodulación de distintos procesos llevados a cabo por el mismo [3]. En particular las neuronas que participan de la modulación de la percepción sensorial, en la que se centrará este trabajo, se encuentran ubicadas en los llamados núcleos dorsal y medial del Rafe [4].

Actualmente se tienen caracterizadas catorce subtipos receptores de serotonina, los cuales a su vez pueden ser ordenados en siete familias llamadas $5-HT_{1..7}$. La mayoría de estos son receptores acoplados a proteínas tipo G es decir que no interactúan directamente con el medio intracelular sino que activan dichas proteínas de manera que estas transmitan la señal recibida,

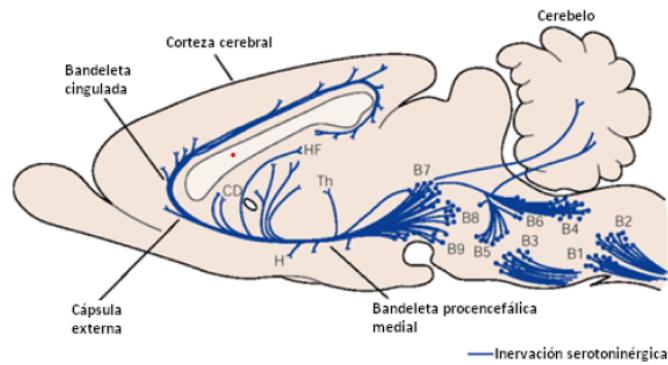


Figura 1: Corte sagital del encéfalo de rata, mostrando la ubicación de los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas así como sus principales proyecciones. Los grupos de células B6 y B7 corresponden al núcleo dorsal del Rafe, mientras que B5 y B8 corresponden al núcleo medial del Rafe. CD: núcleo caudado; HF: formación del hipocampo; H: hipotálamo; Th: tálamo. Tomado de [3]

como se ejemplifica en la Figura 2. La excepción a esto es la familia 5 – HT_3 , que corresponde a un canal iónico activado por ligando (es decir, un canal activado al acoplarse a determinado ion) [5].

3.2. Intercambio de serotonina con el medio extracelular

El neurotransmisor se encuentra contenido en vesículas dentro de las neuronas serotoninérgicas, por lo que su salida de estas se da mediante exocitosis. Dicho proceso consiste en la fusión de las vesículas que contienen el neurotransmisor en la membrana plasmática de la célula, vertiendo el total de su contenido al espacio extracelular; normalmente esta fusión es impulsada por un aumento del calcio intracelular. La ubicación de la serotonina en vesículas es apoyada por evidencia como que la misma que presenta una ionización que no le permitiría atravesar la membrana plasmática directamente por difusión simple, además de que suele ser liberada junto con otras sustancias normalmente contenidas en vesículas, lo cual relaciona la liberación de serotonina con la fusión de vesículas en la membrana plasmática. Finalmente, se ha probado que la salida de serotonina de la célula está mediada por la entrada de calcio a la célula. [1]

La liberación del contenido de dichas vesículas se da de dos maneras: por transmisión sináptica y por transmisión paracrina o por volumen. La primera corresponde a contactos sinápticos entre dos neuronas y suele tener un efecto más rápido en la postsináptica. La segunda en cambio corresponde a la liberación de serotonina que luego se difunde hacia cualquier neurona cercana que cuente con receptores del neurotransmisor, sin necesidad de que estas estén conectadas directamente con la neurona serotoninérgica. La liberación por volumen además no está limitada a los axones, sino que puede darse desde el soma o las dendritas de la neurona que libera el neurotransmisor [6].

Adicionalmente, la liberación de serotonina puede ser autorregulada por dos mecanismos: la recaptación del neurotransmisor por parte de las neuronas serotoninérgicas, o la presencia de autoreceptores en las mismas que al ser estimulados inhiben la liberación de serotonina. Los receptores que se expresan en terminales presinápticas y por lo tanto cumplen este rol regulador son los pertenecientes a la familia 5 – HT_1 . [7] Por otro lado, la recaptación de serotonina ya liberada al medio extracelular se da mediante el transportador SERT una proteína transmembrana que realiza el transporte del neurotransmisor hacia el interior del citoplasma de manera activa (consumiendo energía en forma de ATP) y dependiente de los gradientes de

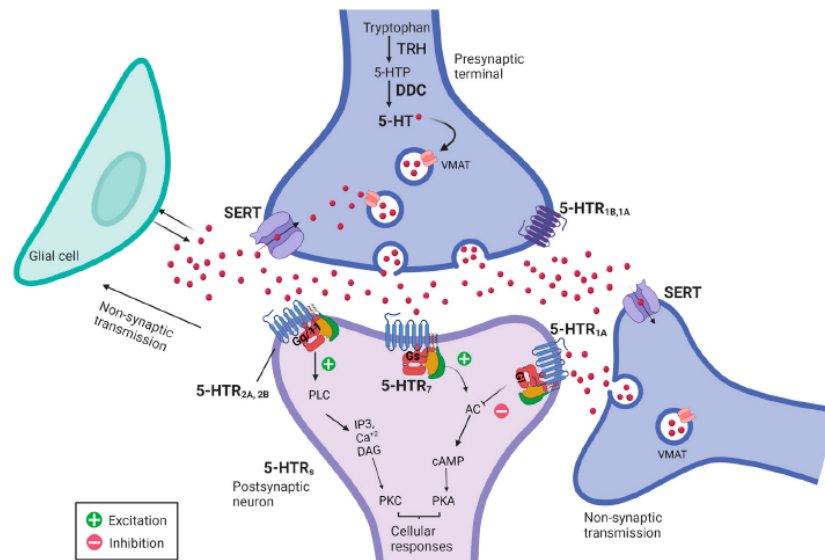


Figura 2: Representación del intercambio de serotonina con el medio extracelular. En la imagen se ve tanto una sinapsis serotoninérgica como liberación extrasináptica del neurotransmisor y recaptación del mismo por parte del transportador SERT. También se encuentra representada la síntesis de serotonina en la neurona presináptica. Finalmente, se muestran distintos tipos de receptores y autoreceptores interactuando con las proteínas G a las que se encuentran acoplados. Por ejemplo, la proteína asociada receptor 5 – HT_{2B} realiza una señalización de calcio modificando el funcionamiento de sus canales. Si bien la imagen corresponde en particular a la *Drosophila* o mosca de la fruta, la composición celular del sistema serotoninérgico se mantiene con ligeras variaciones a través de múltiples especies de vertebrados e invertebrados. Tomado de [7]

entrada de sodio y calcio al mismo [1]. Debido a esto, es usual que tratamientos a afecciones como el trastorno depresivo mayor incluyan la aplicación de antagonistas de este tipo de receptor como medio para incrementar los niveles de serotonina liberada [8].

3.3. Principales características de la modulación por serotonina

El sistema serotoninérgico presenta una amplia diversidad en cuanto a las neuronas que lo componen, lo cual permite que su modulación genere respuestas variadas y por lo tanto muy específicas a los estímulos recibidos. Dicha diversidad puede verse en la multiplicidad de las proyecciones de los distintos grupos neuronales previamente mencionada. También se observan diferencias anatómicas entre las neuronas serotoninérgicas implicando por ejemplo, que algunas de ellas sean coexpresadas en conjunto con distintos neurotransmisores y que presenten distintas propiedades eléctricas, lo cual permite que dos neuronas respondan a un mismo estímulo generando modulaciones diferentes. El tipo de receptores que contenga la neurona también influye en esto, ya que incluso dentro de una misma familia los distintos subtipos interactúan de manera distinta con la proteína G a la que se encuentran acoplados [9]. Adicionalmente, estas respuestas no son invariantes sino que muchas neuronas pertenecientes a los núcleos del Rafe reciben realimentación de los distintos sistemas sensoriales a través de los mismos circuitos neurales que se encuentran modulando. De esta manera la liberación de serotonina se adapta al estado y al contexto en que se encuentra el individuo [4]. Estas características implican una amplia cantidad de posibilidades de respuesta, por lo que resulta difícil determinar la influencia específica de la modulación por serotonina a nivel de comportamiento.

A nivel circuital, el principal método para estudiar la influencia de la serotonina consiste

en comparar las respuestas antes y después de la aplicación del neurotransmisor. Entre las diferencias observadas se encuentran cambios en la relación de señal a ruido, la frecuencia o la amplitud del tren de disparos generado en respuesta a estímulos [9]. Estos efectos varían a través de las modalidades sensoriales que se estudien, como se verá a continuación.

4. Ejemplos de neuromodulación por serotonina

A continuación se presentan ejemplos de casos donde la serotonina tiene un rol modulador sobre la percepción, para distintas especies y los sistemas sensoriales mayoritariamente relacionados el neurotransmisor.

4.1. Neuromodulación por serotonina en el sistema olfativo

La función olfativa en varios insectos es llevada a cabo mediante receptores ubicados en sus antenas que a su vez proyectan sobre los llamados lóbulos antenales, la región del cerebro encargada de percibir y distinguir olores. En particular se ha estudiado el efecto de inyectar serotonina en el lóbulo antenal de la manduca sexta, o gusano del tabaco. Este insecto constituye un buen modelo para estudiar la modulación por serotonina en el sistema olfativo ya que sus niveles de dicho neurotransmisor varían ampliamente con sus actividades, siendo mayores durante la noche (período de mayor actividad). Adicionalmente, parte de estas actividades como elegir una pareja o planta huésped están mediadas por el olfato, por lo que la variación en los niveles de serotonina podría estar asociada a una modulación de dicho sentido. Los efectos normales de la serotonina en las neuronas de su lóbulo antenal constituyen un aumento en la duración y la cantidad de potenciales de acción disparados por estas, lo cual constituye una mayor sensibilidad a olores. Se ha propuesto que esto se lleva a cabo mediante el aumento en las conductancias de los canales de potasio activados por voltaje, lo cual resulta por un lado en un corrimiento de la curva de inactivación de dicho ion en el sentido hiperpolarizado y por otro en el bloqueo o disminución de la corriente rectificadora de potasio, responsable de la hiperpolarización post potencial de acción. Los efectos de estos cambios pueden observarse, respectivamente, como una modificación en el potencial de reposo de la neurona y un aumento en su excitabilidad [10].

4.2. Neuromodulación por serotonina en el sistema auditivo

Los mosquitos *Aedes aegypti* utilizan la audición para reconocer coespecíficos del sexo opuesto por el sonido de su vuelo y así emparejarse. La serotonina aumenta de manera reversible la frecuencia de sintonización del oído del mosquito. Al aumentar la dosis del neurotransmisor inyectada, se incrementó el tiempo de duración de la frecuencia modificada. Adicionalmente, el receptor $5 - HT_7$ se encontró ampliamente expresado en los oídos de los *aedes aegypti*, lo que llevaría a la hipótesis de que esta señalización es mediada por este [11].

Los efectos de la modulación por serotonina en el sistema auditivo también han sido estudiados en ratones, arrojando que la misma incrementa la excitabilidad del núcleo dorsal coclear lo cual modifica parámetros como el rango de frecuencias o intensidades que se escuchan. También fue estudiada la característica dependiente del contexto de esta modulación: al exponer a los ratones a un ruido prolongado se observó una pérdida reversible en la capacidad auditiva acompañada de un aumento de los niveles de serotonina, y más adelante se relacionó dicho aumento con una menor expresión de canales SERT en varias regiones del sistema auditivo. Esto es razonable

teniendo en cuenta que afecciones como el tinitus, que pueden generar la pérdida de la audición, suelen relacionarse con una hiperexcitabilidad de los núcleos cocleares. [12]

4.3. Neuromodulación por serotonina en el sistema visual

El sistema visual de la mosca de la fruta resulta útil para estudiar la neuromodulación debido a lo sencillo del mismo; las neuronas que reciben proyecciones directas de los fotorreceptores son llamadas en conjunto como lámina y se encuentran separadas en dos capas; su función consiste en detectar cambios en la luminancia percibida por los receptores. Estos cambios son enviados a capas más profundas del sistema nervioso donde se procesa la información para determinar la imagen final.

Al realizar aplicación exógena de serotonina en las neuronas de la capa 2 se observó un aumento en los niveles de calcio. Adicionalmente receptores del tipo $5-HT_2$ fueron encontrados en las neuronas de dicha capa y, al repetir el experimento bloqueando dichos receptores mediante la aplicación de antagonistas, el efecto no se observó por lo que se supone que el aumento de calcio es mediado por receptores de la familia $t-HT_2$.

Por otro lado, se constataron cambios similares en las neuronas de la capa 1 al realizar la aplicación de serotonina pero dado que en estas no se encontraron receptores del neurotransmisor, se descartó el resultado atribuyéndolo a la interacción de las neuronas con otras células que sí pudieran expresar receptores de serotonina y escapen al estudio realizado, por ejemplo las pertenecientes a los lóbulos ópticos. [13]

4.4. Neuromodulación por serotonina en el sistema electrosensorial de los peces eléctricos

Los peces eléctricos generan a su alrededor un campo eléctrico que recibe el nombre de descarga del órgano eléctrico. Si un objeto ingresa a dicho campo, generará una distorsión que es percibida por los sensores superficiales ubicados en la piel del pez; esta descarga también puede usarse para comunicarse con coespecíficos. Las neuronas superficiales proyectan hacia neuronas piramidales donde se procesan los estímulos y se generan los trenes de potenciales de acción correspondientes a las imágenes eléctricas recibidas [14]. Al comparar el comportamiento de las mismas en control y luego de aplicar serotonina exógenamente, se observó una disminución de la etapa hiperpolarizada que suele seguir a los potenciales de acción en la muestra en presencia del neurotransmisor, lo cual facilita la generación de trenes de potenciales de acción. Otros estudios sugieren que esto se debe al bloqueo de canales de potasio mediado por el receptor $5-HT_2$, aunque los mecanismos por los que dicho bloqueo es llevado a cabo aún no han sido determinados [9].

5. Conclusiones

Características de la modulación por serotonina como su dependencia del contexto o la variedad de distintos receptores del neurotransmisor que se han registrado hacen que el estudio de sus efectos específicos no sea sencillo. Como se ejemplificó, la presencia de receptores de serotonina puede afectar mediar la acción de múltiples tipos de canales presentes en la membrana celular generando respuestas variadas como cambios en la excitabilidad o el potencial de reposo de las neuronas donde se expresan. Claramente el estudio de la neuromodulación por serotonina es una línea de investigación que continúa abierta, ya que la cantidad de posibilidades que el sistema serotoninérgico lleva a que constantemente se estén hallando nuevos efectos del mismo.

Finalmente, algo que llama la atención es que si bien los efectos observables del neurotransmisor a nivel conductual y circuital en general están bien estudiados, la mayoría de los estudios tenidos en cuenta para la elaboración de este trabajo carecen de una explicación profunda de los mecanismos mediante los cuales estos son llevados a cabo. En particular, la interacción de las proteínas acopladas a los receptores con el resto de la neurona parece no estar bien caracterizada.

Bibliografía

- [1] J. G. Hensler, *Basic Neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. Lippincott-Raven, 2006, ch. 13 - Serotonin.
- [2] B. R. Caputti A., *Neurociencia cognitiva*. Editorial médica panamericana, 2014, ch. 3: sensación, percepción y control de la acción.
- [3] C. Pascovich, “Efecto de la Hormona Concentradora de Melanina sobre la actividad neuronal del núcleo mediano del Rafe,” Tesis de maestría, Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Medicina., 2015.
- [4] T. R. Sizemore, L. M. Hurley, and A. M. Dacks, “Serotonergic modulation across sensory modalities,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 123(6), 2020.
- [5] N. C. Nichols D.E., “Serotonin receptors,” *Chem Rev*, vol. 108(5), 2008.
- [6] M. Trueta, C. y Cercós, “Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales,” *Salud ment*, vol. 35(5), 2012.
- [7] G. S. Gajado I. and C. J., “Navigating like a fly: *Drosophila melanogaster* as a model to explore the contribution of serotonergic neurotransmission to spatial navigation,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, 2023.
- [8] M. J. A. V. Boldrini M., Undergood M., “Serotonin-1a autoreceptor binding in the dorsal raphe nucleus of depressed suicides,” *Psiquiatría biológica*, vol. 17(1), 2012.
- [9] M. M. Marquez and M. J. Chacron, *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin*. Elsevier, 2020, ch. 25 - Serotonin and sensory processing.
- [10] A. Kloppenburg, P. Mercer, “Serotonin modulation of moth central olfactory neurons,” *Annu Rev Entomol*, vol. 53, 2008.
- [11] L. T.-T. O. T. S. M. Xu YYJ, Loh YM and K. A., “Serotonin modulation in the male aedes aegypti ear influences hearing,” *Front. Physiol*, vol. 13, 2022.
- [12] Z. M. K. Y.-Z. Cheng L-Q, Shu F-Q and T. Z-Q, “Resveratrol prevents hearing loss and a subregion specific- reduction of serotonin reuptake transporter induced by noise exposure in the central auditory system.” *Front. Neurosci.*, 2023.
- [13] M. M. Sampson, K. M. M. Gschweng, B. J. Hardcastle, S. L. Bonanno, T. R. Sizemore, R. C. Arnold, F. Gao, A. M. Dacks, M. A. Frye, and D. E. Krantz, “Serotonergic modulation of visual neurons in *drosophila melanogaster*,” *bioRxiv*, 2020.
- [14] A. Rodríguez, “Codificación electrosensorial temprana en peces eléctricos de Pulso,” Tesis de doctorado, Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Ciencias., 2017.