

Artículo de revisión

Las interneuronas gigantes colinérgicas y su función en el núcleo accumbens

The role of the giant cholinergic interneurons on the nucleus accumbens

^{1,2}Nuria Garrido-Vázquez , ^{2*}Jorge Luis Valente Flores-Hernández , ³María Leonor López-Meraz , ³Consuelo Morgado-Valle , ³Luis Beltrán-Parrazal .

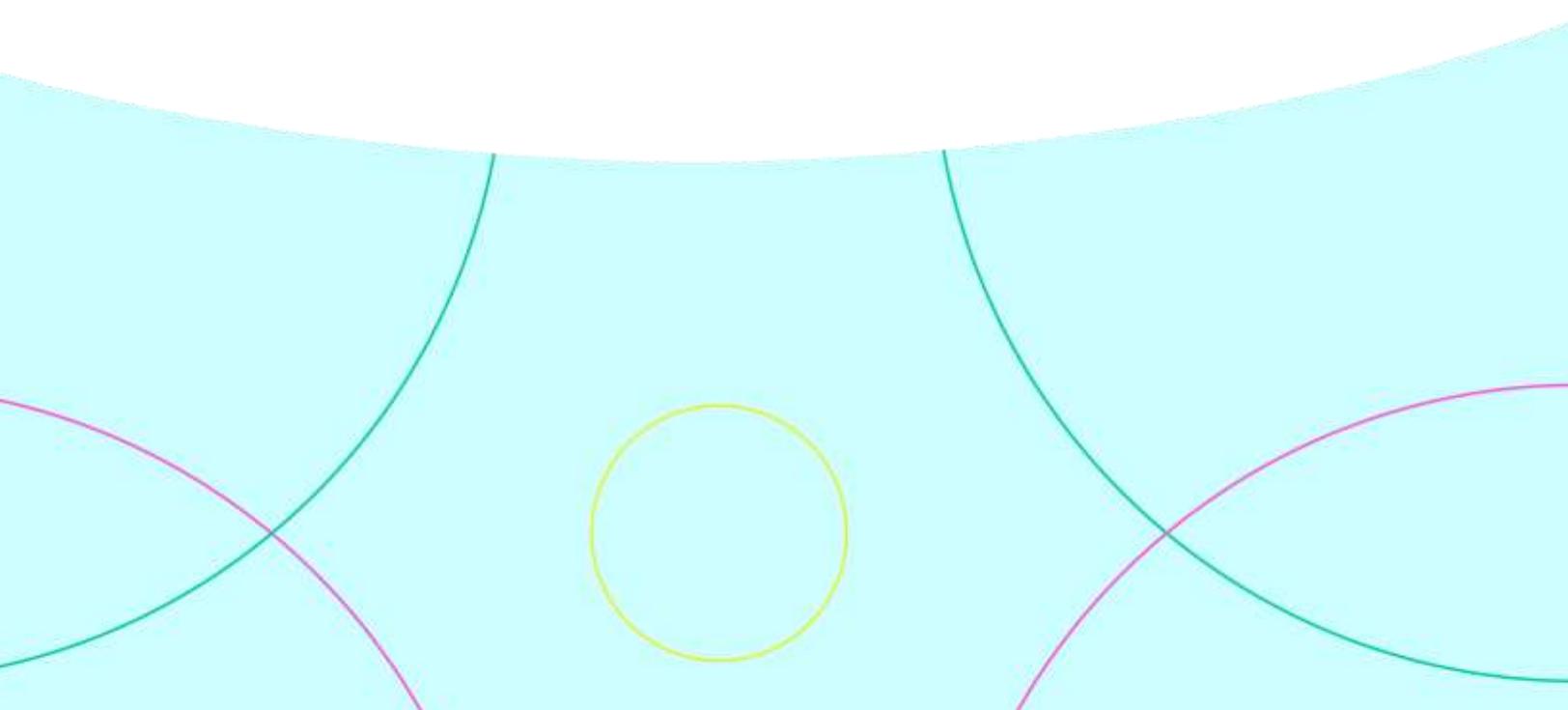
¹Doctorado en Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, México. ²Laboratorio de Neuromodulación, Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. ³Instituto de Investigaciones Cerebrales, Universidad Veracruzana, México.

Este artículo está disponible en: <https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2627>

*Correspondencia: Jorge Luis Valente Flores Hernández; Laboratorio de Neuromodulación, Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 14 Sur 6301, Puebla 72579, Puebla, México. Edificio 102 B, Lab 204. Teléfono: 52 (222) 2295500 ext. 7325. Correo electrónico: jorge.flores@correo.buap.mx

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](#). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros medios, siempre que se acredite al autor y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada.

Descargo de responsabilidad: Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.



Resumen

Este análisis de la literatura tiene como propósito ofrecer un resumen de los recientes avances en la comprensión de los factores que influyen en la función de las interneuronas colinérgicas gigantes en el núcleo accumbens. Dada la clasificación del núcleo accumbens como un componente crucial del sistema de recompensa cerebral, resulta fundamental explorar los efectos fisiológicos de la acetilcolina como neuromodulador en esta región. Actualmente, se postula que las interneuronas gigantes colinérgicas locales son la única fuente de acetilcolina en el núcleo accumbens. Estas interneuronas desempeñan funciones cruciales en la modulación de la excitabilidad de las neuronas espinosas medianas influyendo en los niveles de dopamina, en la percepción y apreciación de las recompensas y contribuyen al desarrollo, control y mantenimiento de las adicciones. En consecuencia, pueden surgir estados patológicos cuando se produce una variación en los niveles de acetilcolina. Se revisaron 147 artículos con un rango de búsqueda de diez años para ofrecer una descripción del tema, y obtener una comprensión más profunda del papel que desempeñan las interneuronas en funciones complejas. Además, se incluyó una tabla que detalla varios subtipos de interneuronas para establecer un marco de diferenciación, basado en la literatura existente, considerando sus propiedades anatómicas y electrofisiológicas. A través de esta revisión, identificamos un área donde la investigación aún es escasa, lo que complica el desarrollo de tratamientos efectivos para los trastornos adictivos, las enfermedades neuropsiquiátricas y otras afecciones relacionadas con la motivación y el placer.

Palabras clave: Núcleo accumbens, interneuronas colinérgicas gigantes, acetilcolina, recompensa, adicción.

Abstract

This review aims to provide a summary of recent progress in comprehending the factors that influence the function of cholinergic giant interneurons within the nucleus accumbens. Given the classification of the nucleus accumbens as a pivotal component of the brain's reward system, making it essential to examine the physiological effects of acetylcholine as a neuromodulator within this region. Currently, it has been postulated that the sole source of acetylcholine in the nucleus accumbens originates from the local cholinergic giant interneurons. These interneurons play crucial roles in modulating the excitability of medium spiny neurons, influencing dopamine levels, the perception and appreciation of rewards, and contributing to the development, control, and maintenance of addictions. Consequently, pathological states may emerge when an alteration in acetylcholine levels occurs. A total of 147 articles were reviewed within a 10-year range to offer a comprehensive description of the subject, aiding us in gaining a deeper understanding of the role interneurons play in complex functions. Additionally, a table featuring various subtypes of interneurons was included to establish a differentiation framework, based on the existing literature, for their anatomical and electrophysiological properties. Through this review, we identified an area where research is still insufficient, hindering the development of effective treatments for addictive disorders, neuropsychiatric diseases, and other conditions related to motivation and pleasure.

Keywords: Nucleus accumbens, cholinergic interneurons, acetylcholine, reward, addiction.

I. Introducción

El cuerpo estriado, el globo pálido, la sustancia negra y el núcleo subtalámico son los componentes principales de las estructuras subcorticales, llamadas ganglios basales.¹ Los ganglios basales son encargados del control motor y de la formación de hábitos, por lo que su importancia en la neurociencia tiene gran relevancia. En roedores, el cuerpo estriado se divide en dorsal y ventral, debido a su conectividad y función el núcleo accumbens (Nacc) y el tubérculo olfatorio forman la parte ventral, mientras que el putamen-caudado forman el estriado dorsal o también llamado neoestriado.² El cuerpo estriado es el encargado de integrar la información que proviene de la corteza cerebral para transmitirla al resto de los ganglios basales a través de sus neuronas de proyección llamadas neuronas espinosas medianas (NEM).³ La integración de esta información está robustamente modulada por la acetilcolina estriatal.⁴

El Nacc está implicado en las asociaciones de acción-resultado de los procesos de recompensa y adicciones.⁵ Existen propuestas sobre la neuromodulación que ejerce la acetilcolina (ACh) en esta área; sin embargo, a pesar de la importancia de la señalización colinérgica en muchos trastornos psiquiátricos, la información al respecto es escasa.^{4,6}

Este artículo de revisión se realizó a partir de los resultados de investigaciones realizadas en los últimos diez años y que se encuentran en las bases de datos PUBMED, SciELO, Cochrane y ScienceDirect. Los artículos incluidos aportan conocimiento sobre el funcionamiento de las interneuronas gigantes colinérgicas (ICh) y la función del Nacc en el comportamiento y la motivación.

Reconocer la importancia de la ACh como modulador en esta área puede apoyar en la búsqueda de nuevos tratamientos farmacológicos para las enfermedades en las que se ha encontrado una hiper o hipo función del sistema colinérgico.

2. Objetivo

Analizar la evidencia que muestra la función de las interneuronas gigantes colinérgicas en el núcleo accumbens.

3. Métodos

3.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión exhaustiva de artículos científicos publicados en las bases de datos PUBMED, SciELO, Cochrane y ScienceDirect. La búsqueda se realizó utilizando los términos “*acetylcholine*”, “*nucleus accumbens*”, “*interneurons*” y “*striatum*” con el operador booleano AND. En la figura 1 se reportan las pautas establecidas por el *Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: artículos publicados en las bases de datos mencionadas, publicados entre enero del 2013 y julio del 2023, que brindaran información sobre las ICh del Nacc, en idioma inglés y cuyo texto fuera de libre acceso.

Los criterios de exclusión fueron: Estudios con animales *knockout*, donde se generen lesiones en otras áreas cerebrales, estudios de comportamiento, análisis tridimensionales o anatómicos, donde se aborden otros temas o enfermedades que no sean parte de la revisión, que el tema principal sean otros sistemas de neurotransmisión y en los que estén implicadas otras vías como las corticales, talámicas, límbicas y medulares.

La fecha de finalización de la revisión fue el 15 de julio del 2023.

Se revisaron 147 artículos, la n total fue de 36 artículos que cumplían con los criterios de inclusión. Los demás artículos se descartaron después de su lectura, cumpliendo los criterios de exclusión.

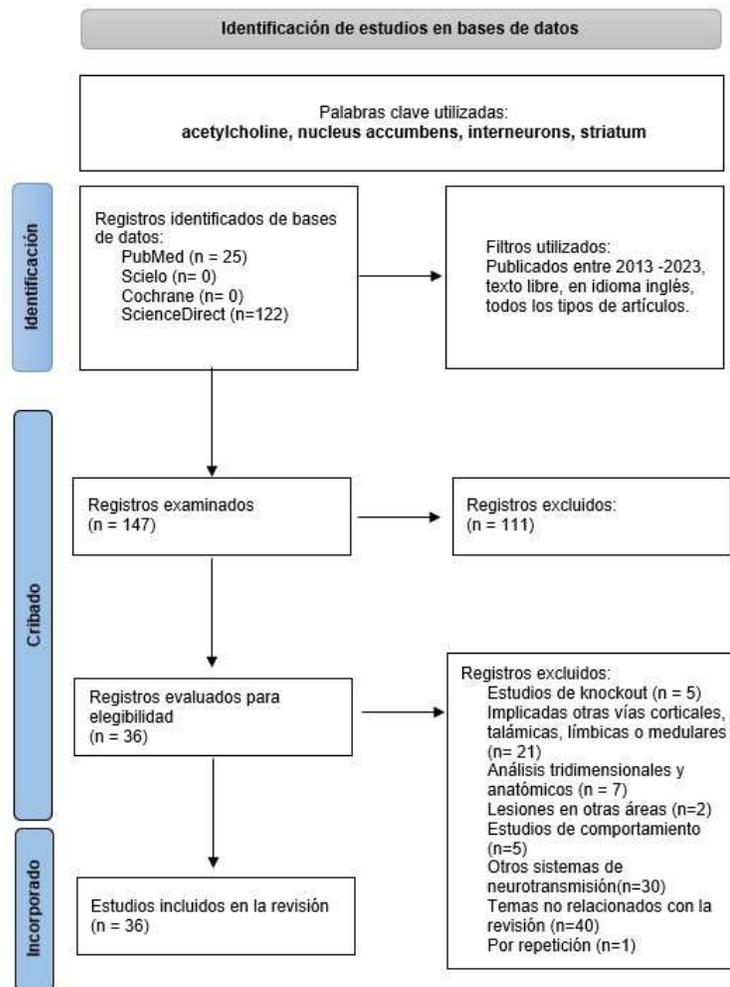


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para selección de artículos.

4. Núcleo accumbens

El Nacc es la región de mayor tamaño de la parte ventral del cuerpo estriado. El Nacc desempeña un papel crucial en varios aspectos del comportamiento, incluyendo el refuerzo incentivo-recompensa y control de la impulsividad. También tiene un papel importante en el proceso de adicción y en cómo respondemos a estímulos estresantes o aversivos.^{1,7-9} Adicionalmente, contribuye al inicio de movimientos voluntarios relacionados a la obtención de recompensas debido a

su comunicación con el globo pálido ventral.⁸ Esta conexión hace que el Nacc funcione como un puente entre circuitos límbicos, cognitivos y motores, jugando un papel relevante en la atención, motivación y excitación.^{10,11}

En el Nacc destacan las aferencias glutamatergicas y dopaminérgicas; las primeras de tipo excitatorio provenientes de estructuras límbicas como la amígdala basolateral, el subículo ventral y la corteza prefrontal medial; mientras que las segundas reciben información del área tegmental ventral.⁵

El Nacc se divide en dos regiones principales: *core* (zona central o núcleo) y *shell* (corteza), como se muestra en la figura 2. Estas regiones tienen diferencias notables en sus proyecciones y en su distribución histológica.⁵ Ambas reciben aferencias de la amígdala y el globo pálido. Sin embargo, el *core* tiene conexiones con la corteza prelímbica, corteza cingulada anterior e ínsula dorsal. En cambio, el *shell* se conecta con la corteza infralímbica, ínsula ventral y corteza piriforme.^{12,13} Respecto a sus eferencias, el *core* se proyecta hacia el globo pálido ventral y la sustancia negra, mientras que el *shell* tiene conexiones con áreas límbicas subcorticales como el hipotálamo lateral y el área tegmental ventral.^{10,12}

Esta diferencia en las conexiones lleva a plantear la posibilidad de funciones independientes de cada una de las regiones del Nacc debido a sus redes complejas que aún no están claras y que apenas comienzan a estudiarse y comprenderse.⁵

La región *core* está implicada en la mediación del impacto de la evaluación del valor de la recompensa, al interactuar con sistemas extrapiramidales, seleccionar y ejecutar el movimiento para cumplir una acción dirigida a un objetivo. Entretanto, Nacc *shell* participa en el desempeño de la anticipación de la recompensa dada por un objetivo procesando el contexto y la información de la señal.^{5,14}

El Nacc muestra alteraciones en varios trastornos neurológicos y psiquiátricos. Entre estos trastornos se incluyen la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, la depresión,⁸ la adicción a drogas y el trastorno obsesivo-compulsivo.¹⁵

4.1 Población neuronal

Las NEM o neuronas de proyección espinoas, representan en roedores aproximadamente el 90-95% de la población de neuro-

nas del Nacc y la misma proporción en el estriado dorsal. Las NEM son GABAérgicas y son las principales neuronas de salida.^{2,15}

De la población neuronal restante, aproximadamente un 5%, está constituida por las interneuronas locales, también de tipo inhibitorio o GABAérgicas, teniendo entre ellas: 1) ICh o tónicamente activas, 2) interneuronas de disparo rápido, que expresan parvalbúmina (PV) y calretinina, 3) interneuronas de disparo a bajo umbral que expresan somatostatina (SOM), neuropéptido Y (NPY) y óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS).^{16,17} En la tabla 1 se muestran las diferencias electrofisiológicas y anatómicas de estas tres interneuronas que poseen un perfil de expresión génica único.

Con relación a otras áreas cerebrales, el Nacc contiene niveles altos de ACh, además de contar con las enzimas que catalizan su síntesis y su degradación, así como con receptores tanto nicotínicos como muscarínicos que intervienen en los efectos postsinápticos.¹⁵

4.2 Estriosomas y matriz

El Nacc está dividido en dos compartimentos denominados estriosomas o parches y matriz (figura 2).^{10,18} La matriz representa la mayor parte de tejido, aproximadamente un 85-90%, y es rica en calbindina, una proteína de unión al calcio expresada en las NEM debido a los receptores dopaminérgicos en estas células.^{16,19} Dentro de este compartimento se encuentran los estriosomas, ocupando entre el 10 al 20% del volumen restante que se identifican, al contrario de la matriz, por su baja expresión de calbindina, y de *acetilcolinesterasa*, así como por su alta expresión de receptores opioides μ , siendo prominentes en las NEM de la vía directa, lo que facilita el control de la dopamina en el Nacc.^{16,20}

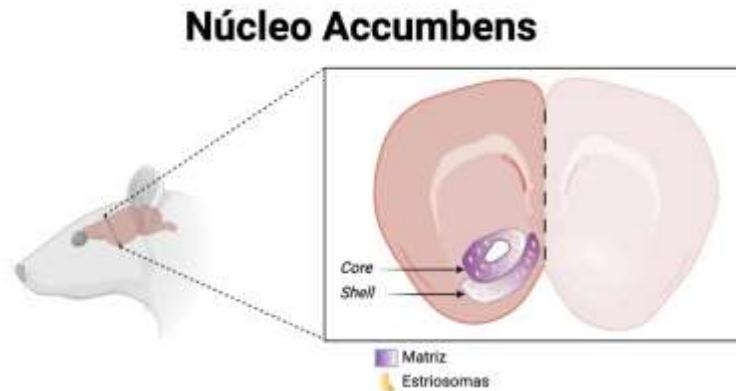


Figura 2. Regiones y compartimentos del núcleo accumbens. Corte coronal de cerebro de rata donde se muestra la ubicación anatómica del núcleo accumbens formando la parte ventral del cuerpo estriado; el *core* y el *shell* son las dos regiones que lo conforman. Podemos identificar su compartimentalización dada por la matriz en color morado y los estriosomas o parches en color amarillo (creado con BioRender.com).

Los aferentes talámicos en cada uno de los compartimentos son diferentes: los núcleos de la línea media talámica inervan al estriosoma, mientras que la matriz recibe aferencias de los núcleos intralaminares.¹⁸ De sus funciones destacan el control emocional límbico por parte de los estriosomas, y la asociación sensorio motora realizada por la matriz.^{16,18}

5. Interneuronas gigantes colinérgicas

Descritas en 1896 por el anatomista Kölliker, las ICh se han identificado como la fuente principal de ACh en el Nacc, sabiéndose poco de la función que desempeña este neuromodulador en esta área.^{15,21,22}

Las ICh representan sólo el 1-2% de la población total de neuronas en el Nacc. Estas neuronas tienen los marcadores colinérgicos *Colina Acetiltransferasa* (ChAT) encargada de la síntesis de ACh y *Acetilcolinesterasa* (AChE) responsable de la degradación de la ACh.^{21,23} Las proyecciones de las ICh se distribuyen por todo el cuerpo estriado.^{19,24}

Las ICh desempeñan un papel clave en la regulación del Nacc, ejerciendo control sobre la excitabilidad de las NEM mediante la

influencia de las aferencias glutamatérgicas.²⁵ Este proceso se logra mediante la activación de los receptores muscarínicos M1 en las NEM postsinápticas. En contraste, en las neuronas presinápticas, las ICh desempeñan un papel inhibitorio al modular la información que llega a través de las terminales glutamatérgicas corticales y talámicas. Este efecto se logra activando los receptores muscarínicos M2 y M4, destacando así la complejidad de la función reguladora de las ICh en la comunicación sináptica del Nacc.^{24,26} Es relevante mencionar que una ICh tiene alrededor de 8450 ± 694 conexiones, siendo la mayoría simétricas.^{18,23}

Una de las características a destacar de las ICh son las pequeñas várices que presentan en sus axones, los cuales tienen en promedio 500,000 varicosidades.²⁷ Esta particularidad nos sugiere que, en el Nacc la ACh se libera por un tipo de transmisión no sináptica llamada Transmisión por Volumen, la cual se lleva a cabo en estas várices.^{3,28}

Por su liberación espontánea de neurotransmisor, incluso en ausencia de actividad sináptica, se les ha conferido el nombre de “neuronas tónicamente activas” (TAN) o

“marcapasos autónomos”. Exhibiendo disparos tónicos de 2-10 Hz en ausencia de entradas sinápticas, caracterizándose por sus largas pausas en estos disparos relacionadas a respuestas en eventos motivacionalmente significativos.^{18,23,29} Tienen un soma grande y están densamente arborizadas, lo que las hace excelentes para modular la función del Nacc.²¹

Las recompensas naturales como la alimentación, la hidratación y el apareamiento son fundamentales para la supervivencia y el mantenimiento de una especie.³⁰ El sistema de recompensa donde está implicado el neurotransmisor dopamina (DA) determina el valor de un estímulo, indicando si son positivos o gratificantes y deben ser buscados, o si son negativos o aversivos y deben ser evitados, y establece la prioridad de un estímulo sobre otro.^{30,31} Las ICh del Nacc son las células que apoyan en controlar la liberación de DA dentro del Nacc a través de las NEM, modulando el valor del estímulo para alcanzar recompensas, aunque aún se desconoce en gran medida su papel en la dinámica de la DA en el Nacc.²⁴

Las ICh son fundamentales para el procesamiento y el refuerzo de los comportamientos relacionados con la recompensa que se ven afectados negativamente en patologías donde los niveles de dopamina se encuentran alterados.²

En el Nacc, el equilibrio colinérgico-dopaminérgico es necesario para las funciones motoras normales; la ACh liberada por las ICh puede potenciar o inhibir la liberación de DA mediante los receptores de ACh muscarínicos (mAChR) y nicotínicos (nAChR) localizados en los axones de las neuronas dopaminérgicas.³² Es por esta razón que uno de los tratamientos para la enfermedad de Parkinson, en donde la función dopaminérgica está alterada y existe un control motor deficiente, es la utilización de fármacos antagonistas de los receptores de ACh para restablecer el equilibrio.^{14,25}

Warner-Schmidt y colaboradores han identificado a las ICh del Nacc como un tipo de célula responsable de inducir anhedonia y desesperación conductual en modelos de depresión en roedores, explicado por el hecho de que estos estados se han asociado con un déficit en el circuito de la recompensa donde está implicada la dopamina y la acetilcolina.⁹

Las ICh muestran una señalización colinérgica elevada en ciertas situaciones, como en las respuestas conductuales a las recompensas, siendo estas naturales o por psicoestimulantes.³³ La alimentación se considera una recompensa natural, por lo que estas neuronas influyen en la motivación hacia la comida y en cómo respondemos a las señales alimentarias, aumentando el nivel de ACh en el estado de saciedad. En el consumo de comida se intensifica la actividad de las ICh, lo que modula la señalización de DA en el Nacc mediante nAChR.³⁴ Esta modulación es crucial para entender comportamientos como el consumo excesivo de comida o la búsqueda de drogas, ya que la inactivación de las ICh puede llevar a una motivación exagerada en situaciones de necesidad.³⁵

Actualmente se ha postulado que el papel de las ICh en los efectos inducidos por estrés está relacionado con la expresión de receptores para el factor liberador de corticotropina, que se activa en respuesta al estrés, generando cambios neuroquímicos en los sistemas colinérgico y dopaminérgico en el Nacc.^{36,37} Así, las ICh en modelos de depresión y estrés en ratones juegan un papel en los síntomas negativos asociados como la anhedonia y la desesperanza o desesperación, sugiriendo su papel en el control emocional.^{2,11,36}

Las ICh proporcionan una regulación negativa a la salida predeterminada de su red; al inhibir temporalmente a las NEM en eventos motivacionalmente significativos, y restringir el comportamiento motivado en el

Nacc, por lo que, cuando un animal experimenta un evento valioso o relevante, las ICh dejan de activarse temporalmente.^{23,38}

Las ICh forman sinapsis con las NEM y con otras interneuronas GABAérgicas de menor tamaño, de las cuales se han encontrado varios subtipos con diferentes características electrofisiológicas y anatómicas.¹⁸

6. Acetilcolina

La ACh actúa en el núcleo accumbens a través de dos tipos de receptores, los mAChR de tipo metabotrópicos, y los nAChR de tipo ionotrópicos. Estos receptores son expresados en las ICh, en las NEM, en las aferencias corticoestriatales glutamatérgicas y nigroestriatales dopaminérgicas.^{22,26}

Los receptores muscarínicos cumplen una función moduladora más a largo plazo en comparación con los nicotínicos; su activación puede aumentar o disminuir la excitabilidad celular. En la familia de receptores muscarínicos, se han aislado y clonado cinco subtipos (M1-M5), los cuales dependiendo de su tipo de acoplamiento de proteína G se dividen en dos grupos. Los que se acoplan a Gq/11 y movilizan el calcio intracelular al activar la *fosfolipasa C*, son el primer grupo excitatorio y se encuentran aquí los receptores M1, M3 y M5; mientras que los receptores M2 y M4 se localizan en el segundo grupo reduciendo la actividad de la *adenilato ciclasa* y disminuyendo los niveles de cAMP intracelular al acoplarse a Gi/o.^{6,15,18,39}

Los mAChR más abundantes en el cuerpo estriado son los tipo M4 (alcanzando el 45% de los mAChR totales), y están localizados en ICh de la región dorsal y ventral;³² les siguen en abundancia los tipo M1 (30%) y los tipo M2 (20%), estos expresados en ICh del estriado en sus somas, dendritas espinosas y terminales axónicas.³⁹⁻⁴² La expresión de los receptores M3 y M5 es muy baja en el estriado.^{39,42}

Los receptores nicotínicos son canales iónicos pentaméricos activados por ligando, se forman por la combinación de subunidades heteroméricas α ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) y β ($\beta 2$ - $\beta 4$). Los

receptores más expresados en el cuerpo estriado son los compuestos por subunidades $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\beta 2$ y $\beta 3$ con una expresión predominante de la combinación de subunidades $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 6\beta 2$, destacando en las interneuronas GABAérgicas la composición de subunidades $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 4\alpha 5\beta 2$.^{18,43}

6.1. Acetilcolina y núcleo accumbens

En los estudios que se han realizado se ha logrado identificar la función del Nacc y de la ACh, pero la interacción con las ICh aún no está completamente clara. El sistema colinérgico del Nacc en humanos regula la motivación y el afecto, razón por la cual la pérdida de ICh se ha asociado con trastornos como la Enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.¹⁴

La liberación de ACh en el Nacc ocurre tras disfrutar de una comida, así como en respuestas aversivas relacionadas con el gusto de esta, como al recordar un sabor que nos produce náuseas, causando estrés y excitación;²⁵ al igual que en la abstinencia de sustancias de abuso, generando el mismo sentimiento de tensión física y emocional.⁴⁴

Analizando lo anterior a nivel molecular, Collins y colaboradores en 2016 postularon que los nAChR y los mAChR, localizados en los axones de las neuronas dopaminérgicas de la región *core* del Nacc y activados por la ACh liberada por las ICh, tienen roles opuestos en el comportamiento motivado por señales predictivas de recompensa; mientras que la activación de los nAChR restringe el comportamiento motivado por estas señales al atenuar su capacidad para provocar la liberación de DA; la activación de los mAChR facilita la expresión del valor motivacional de la señal, implicándose en la actividad instrumental o motora. Específicamente, la subunidad $\beta 2$ de los nAChR reconoce y reduce la motivación de las señales apetitivas.^{21,35}

Características electrofisiológicas <i>in vitro</i>	Interneuronas Gigantes Colinérgicas	Interneuronas de Disparo Rápido	Interneuronas de Disparo de Bajo Umbral
Frecuencia de disparo 16,18,29	2-10 Hz	>200 - 400 Hz	0.79 ± 0.73 Hz
Ancho de pico en el potencial de acción 15,18,29	3 ms	<0.5 ms	1 ms
Resistencia de entrada 15,22	200 MΩ	50-150 MΩ	>600 MΩ
Receptores que expresan 7,15,22	ACh; tanto AChR como mAChR.	Expresan receptores de parvalbúmina/calretinina.	Expresan receptores de NPY/SOM/NOS.
Características anatómicas 15,16,18,22	Soma o cuerpo celular largo mayor a 15 um. Cuerpo celular multipolar de 23 a 50 um de diámetro, con dendritas espinosas extendidas que arborizan hasta 1mm. Representan el 3 % de la población neuronal en el Nacc.	Tamaño mediano, emiten de cinco a ocho dendritas espinosas que van desde casi lisas hasta extremadamente varicosas. Soma de entre 16 y 18 um. Representan el 1% de la población neuronal en el Nacc.	Tamaño mediano, somas redondos, poligonales o fusiformes con diámetros entre 9-25 um. Se ramifica escasamente y se extiende hasta un diámetro de 600 um aproximadamente. Representan el 0.8% de la población neuronal en el Nacc.

Tabla 1. Diferencias electrofisiológicas y anatómicas de las interneuronas del Nacc de roedores. NPY: neuropéptido Y, SOM: Somatostatina, NOS: Óxido nítrico sintasa, um: micrómetros, nAChR: receptores nicotínicos, mAChR: receptores muscarínicos.

Dada la relación anatómica y la similitud en población neuronal no podemos dejar de lado la interacción que ejerce el Nacc con el estriado dorsal, generando conexiones en acciones repetidas que se vuelven más fáciles con el tiempo y que eventualmente se estereotipan, siendo las ICh quienes regulan el impacto motivacional en los comportamientos controlados por el cuerpo estriado.³⁸

7. Conclusión

En el complejo paisaje celular del Nacc sobresalen las ICh quienes, a pesar de representar sólo el 1 al 2% de la población,

desempeñan un papel crítico en la regulación a través de su densa red de proyecciones locales. Estas células liberan ACh, un neurotransmisor que modula directa e indirectamente la actividad de otras células de proyección, influyendo en la liberación de otros neurotransmisores como la DA, el ácido gamma aminobutírico (GABA), la adenosina y el glutamato. A pesar de que las NEM predominan en el Nacc, constituyendo el 95% de su población celular, es la vasta heterogeneidad de las interneuronas lo que captura nuestra atención, especialmente dadas sus distinciones en sus características

anatómicas, función, patrones electrofisiológicos y expresión de receptores.

El análisis del Nacc en el contexto de la farmacología de enfermedades neurodegenerativas ha revelado preguntas cruciales sobre el origen molecular de estas enfermedades, ampliando las posibilidades de investigación desde la bioquímica hasta el nivel del organismo completo.

Hasta el momento, el Nacc ha sido encajillado como centro de la recompensa gracias a las enormes cantidades de dopamina que recibe del área tegmental ventral; no obstante, lo interesante es dilucidar que la ACh que segregan las ICh locales es necesaria para regular la función en este núcleo. Hasta el momento no se ha logrado establecer con claridad el mecanismo por el cual las ICh modulan a las NEM, debido al conocimiento limitado de las diversas características anatómicas y funcionales de estas células, lo que ha obstaculizado el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas a las ICh.

Esta revisión tuvo el objetivo de plasmar el avance que se tiene en la comprensión de la función de estas interneuronas con la finalidad de generar un campo de conocimiento que necesita ampliarse para lograr establecer las conexiones y la función que estas células tienen en procesos de recompensa, de adicciones, en la depresión y en trastornos neuropsiquiátricos. Si bien, en la mayoría de los estudios analizados se encontró información sobre localización y diferenciación de las interneuronas, se recomienda seguir indagando sobre la compleja red y función que crea esta población neuronal con las neuronas de proyección. La investigación sobre la modulación que pueden ejercer estas células en el Nacc generará, sin duda, un gran avance en los tratamientos que requieren un abordaje multidisciplinario.

8. Financiamiento

Nuria Garrido Vázquez recibió una beca por parte de CONAHCYT (No. 732163).

9. Conflicto de intereses

Los autores expresan no tener algún conflicto de interés en este artículo.

10. Referencias

1. Fazl, A., & Fleisher, J. (2018). Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*, 25, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.12.005>
2. Gonzales, K. K., & Smith, Y. (2015). Cholinergic interneurons in the dorsal and ventral striatum: anatomical and functional considerations in normal and diseased conditions. *Ann N Y Acad Sci*, 1349(1), 1–45. <https://doi.org/10.1111/nyas.12762>
3. Havekes, R., Abel, T., & Van der Zee, E. A. (2011). The cholinergic system and neostriatal memory functions. *Behav Brain Res*, 221(2), 412–423. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.047>
4. Dulawa, S. C., & Janowsky, D. S. (2019). Cholinergic regulation of mood: from basic and clinical studies to emerging therapeutics. *Mol Psychiatry*, 24(5), 694–709. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0219-x>
5. Corbit, L. H., Muir, J. L., & Balleine, B. W. (2001). The role of the nucleus accumbens in instrumental conditioning: Evidence of a functional dissociation between accumbens core and shell. *J Neurosci*, 21(9), 3251–3260. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-03251.2001>
6. Scarr E, Gibbons AS, Neo J, Udawela M, Dean B. (2013). Cholinergic connectivity: it's implications for psychiatric disorders. *Front*

- Cell Neurosci 2013 7, 55.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00055>
7. Pisansky, M. T., Lefevre, E. M., Retzlaff, C. L., Trieu, B. H., Leipold, D. W., & Rothwell, P. E. (2019). Nucleus Accumbens Fast-Spiking Interneurons Constrain Impulsive Action. *Biol Psychiatry*, 86(11), 836–847. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.002>
8. Ligorio, M., Descarries, L., & Warren, R. A. (2009). Cholinergic innervation and thalamic input in rat nucleus accumbens. *J Chem Neuroanat*, 37(1), 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2008.08.003>
9. Warner-Schmidt, J. L., Schmidt, E. F., Marshall, J. J., Rubin, A. J., Arango-Lievano, M., Kaplitt, M. G., Ibañez-Tallon, I., Heintz, N., & Greengard, P. (2012). Cholinergic interneurons in the nucleus accumbens regulate depression-like behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(28), 11360–11365. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209293109>
10. Buot, A., & Yelnik, J. (2012). Functional anatomy of the basal ganglia: limbic aspects. *Rev Neurol*, 168(8-9), 569–575. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.06.015>
11. Lemos, J. C., Wanat, M. J., Smith, J. S., Reyes, B. A., Hollon, N. G., Van Bockstaele, E. J., Chavkin, C., & Phillips, P. E. (2012). Severe stress switches CRF action in the nucleus accumbens from appetitive to aversive. *Nature*, 490(7420), 402–406. <https://doi.org/10.1038/nature11436>
12. Zahm, D. S., & Brog, J. S. (1992). On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. *Neurosci*, 50(4), 751–767. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90202-d](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90202-d)
13. Zahm D. S. (2000). An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *NEUROSCI BIOBEHAV REV*, 24(1), 85–105. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(99\)00065-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(99)00065-2)
14. Chau, D. T., Rada, P., Kosloff, R. A., Taylor, J. L., & Hoebel, B. G. (2001). Nucleus accumbens muscarinic receptors in the control of behavioral depression: antidepressant-like effects of local M1 antagonist in the Porsolt swim test. *Neurosci*, 104(3), 791–798. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00133-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00133-6)
15. Lim, S. A., Kang, U. J., & McGehee, D. S. (2014). Striatal cholinergic interneuron regulation and circuit effects. *Front Synaptic Neurosci*, 6, 22. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2014.00022>
16. Castro, D. C., & Bruchas, M. R. (2019). A Motivational and Neuropeptidergic Hub: Anatomical and Functional Diversity within the Nucleus Accumbens Shell. *Neuron*, 102(3), 529–552. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.003>
17. Schall, T. A., Wright, W. J., & Dong, Y. (2021). Nucleus accumbens fast-spiking interneurons in motivational and addictive behaviors. *Mol Psychiatry*, 26(1), 234–246. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0683-y>
18. Abudukeyoumu, N., Hernandez-Flores, T., Garcia-Munoz, M., & Arbuthnott, G. W. (2019). Cholinergic modulation of striatal microcircuits. *Eur J Neurosci*, 49(5), 604–622. <https://doi.org/10.1111/ejn.13949>

19. Brimblecombe, K. R., Vietti-Michelina, S., Platt, N. J., Kastli, R., Hnieno, A., Gracie, C. J., & Cragg, S. J. (2019). Calbindin-D28K Limits Dopamine Release in Ventral but Not Dorsal Striatum by Regulating Ca²⁺ Availability and Dopamine Transporter Function. *ACS Chem Neurosci*, 10(8), 3419–3426. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.9b00325>
20. Wang, W., Xie, X., Zhuang, X., Huang, Y., Tan, T., Gangal, H., Huang, Z., Purvines, W., Wang, X., Stefanov, A., Chen, R., Rodriggs, L., Chaiprasert, A., Yu, E., Vierkant, V., Hook, M., Huang, Y., Darcq, E., & Wang, J. (2023). Striatal μ -opioid receptor activation triggers direct-pathway GABAergic plasticity and induces negative affect. *Cell Rep*, 42(2), 112089. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112089>
21. Collins, A. L., Aitken, T. J., Huang, I. W., Shieh, C., Greenfield, V. Y., Monbouquette, H. G., Ostlund, S. B., & Wassum, K. M. (2019). Nucleus Accumbens Cholinergic Interneurons Oppose Cue-Motivated Behavior. *Biol Psychiatry*, 86(5), 388–396. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.02.014>
22. Tepper JM, Tecuapetla F, Koós T, Ibáñez-Sandoval O. (2010). Heterogeneity and diversity of striatal GABAergic interneurons. *Front Neuroanat* 2010 4: 150.
23. Zucca, S., Zucca, A., Nakano, T., Aoki, S., & Wickens, J. (2018). Pauses in cholinergic interneuron firing exert an inhibitory control on striatal output in vivo. *eLife*, 7, e32510. <https://doi.org/10.7554/eLife.32510>
24. Mohebi, A., Collins, V. L., & Berke, J. D. (2023). Accumbens cholinergic interneurons dynamically promote dopamine release and enable motivation. *eLife*, 12, e85011. <https://doi.org/10.7554/eLife.85011>
25. Mark, G. P., Weinberg, J. B., Rada, P. V., & Hoebel, B. G. (1995). Extracellular acetylcholine is increased in the nucleus accumbens following the presentation of an aversively conditioned taste stimulus. *Brain Res*, 688(1-2), 184–188. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00401-b](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00401-b)
26. Ztaou, S., & Amalric, M. (2019). Contribution of cholinergic interneurons to striatal pathophysiology in Parkinson's disease. *Neurochem Int*, 126, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.02.019>
27. Contant, C., Umbriaco, D., Garcia, S., Watkins, K. C., & Descarries, L. (1996). Ultrastructural characterization of the acetylcholine innervation in adult rat neostriatum. *Neurosci*, 71(4), 937–947. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00507-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00507-2)
28. Descarries, L., Gisiger, V., & Steriade, M. (1997). Diffuse transmission by acetylcholine in the CNS. *Prog Neurobiol*, 53(5), 603–625. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00050-6](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00050-6)
29. Inokawa, H., Yamada, H., Matsumoto, N., Muranishi, M., & Kimura, M. (2010). Juxtacellular labeling of tonically active neurons and phasically active neurons in the rat striatum. *Neurosci*, 168(2), 395–404. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.062>
30. Lewis, R. G., Florio, E., Punzo, D., & Borrelli, E. (2021). The Brain's Reward System in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*, 1344, 57–69. https://doi.org/10.1007/978-3-030-81147-1_4

31. Soares-Cunha, C., de Vasconcelos, N. A. P., Coimbra, B., Domingues, A. V., Silva, J. M., Loureiro-Campos, E., Gaspar, R., Sotiropoulos, I., Sousa, N., & Rodrigues, A. J. (2020). Nucleus accumbens medium spiny neurons subtypes signal both reward and aversion. *Mol psychiatry*, 25(12), 3241–3255. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0484-3>
32. Shin, J.H., Adrover, M.F., Wess, J., Alvarez, V.A. (2015). Muscarinic regulation of dopamine and glutamate transmission in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(26), 8124–8129. doi:10.1073/pnas.1508846112
33. Williams, M. J., & Adinoff, B. (2008). The role of acetylcholine in cocaine addiction. *Neuropsychopharmacol*, 33(8), 1779–1797. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301585>
34. Hoebel, B. G., Avena, N. M., & Rada, P. (2007). Accumbens dopamine-acetylcholine balance in approach and avoidance. *Curr Opin Pharmacol*, 7(6), 617–627. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.10.014>
35. Collins, A. L., Aitken, T. J., Greenfield, V. Y., Ostlund, S. B., & Wassum, K. M. (2016). Nucleus Accumbens Acetylcholine Receptors Modulate Dopamine and Motivation. *Neuropsychopharmacol*, 41(12), 2830–2838. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.81>
36. Koob G. F. (1999). Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry*, 46(9), 1167–1180. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00164-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00164-x)
37. Chen, Y. W., Rada, P. V., Bützler, B. P., Leibowitz, S. F., & Hoebel, B. G. (2012). Corticotropin-releasing factor in the nucleus accumbens shell induces swim depression, anxiety, and anhedonia along with changes in local dopamine/acetylcholine balance. *Neuroscience*, 206, 155–166. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.009>
38. Ashkenazi, S. L., Polis, B., David, O., & Morris, G. (2021). Striatal cholinergic interneurons exert inhibition on competing default behaviours controlled by the nucleus accumbens and dorsolateral striatum. *Eur J Neurosci*, 53(7), 2078–2089. <https://doi.org/10.1111/ejn.14873>
39. Chapman, K.L., Vaswani, D., Hendry, N., Langmead, C.J., Kew, J.N., Watson, J.M. (2011). The muscarinic M (4) receptor is the functionally predominant subtype in rat and mouse striatum as demonstrated using [(35)S] GTPγS binding. *Eur J Pharmacol*, 652(1-3), 1–6.
40. Volpicelli, L. A., & Levey, A. I. (2004). Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Prog Brain Res*, 145, 59–66. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)45003-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)45003-6)
41. Waelbroeck, M., Tastenoy, M., Camus, J., & Christophe, J. (1990). Binding of selective antagonists to four muscarinic receptors (M1 to M4) in rat forebrain. *Mol Pharmacol*, 38(2), 267–273.
42. Yasuda, R. P., Ciesla, W., Flores, L. R., Wall, S. J., Li, M., Satkus, S. A., Weisstein, J. S., Spagnola, B. V., & Wolfe, B. B. (1993). Development of antisera selective for m4 and m5 muscarinic cholinergic receptors: distribution of m4 and m5 receptors in rat brain. *Mol Pharmacol*, 43(2), 149–157.
43. Eskow Jaunarajs, K. L., Bonsi, P., Chesselet, M. F., Standaert, D. G., & Pisani, A. (2015).

Striatal cholinergic dysfunction as a unifying theme in the pathophysiology of dystonia. *Prog Neurobiol*, 127-128, 91–107. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.02.002>

44. Rada, P., Pothos, E., Mark, G. P., & Hoebel, B. G. (1991). Microdialysis evidence that acetylcholine in the nucleus accumbens is involved in morphine withdrawal and its treatment with clonidine. *Brain Res*, 561(2), 354–356. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91616-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91616-9)