

TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

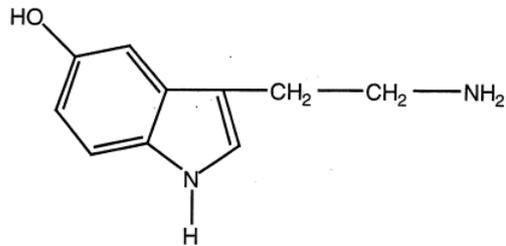
SYNTHESE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE - 5-hydroxytryptamine (5-HT)



SEROTONINE = AUTACOIDE
neuromédiateur
hormane locale

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

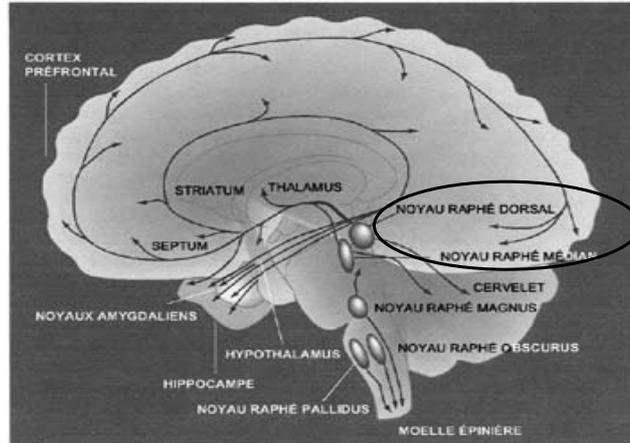
SYNTHÈSE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE ~ LOCALISATION ~ SNC

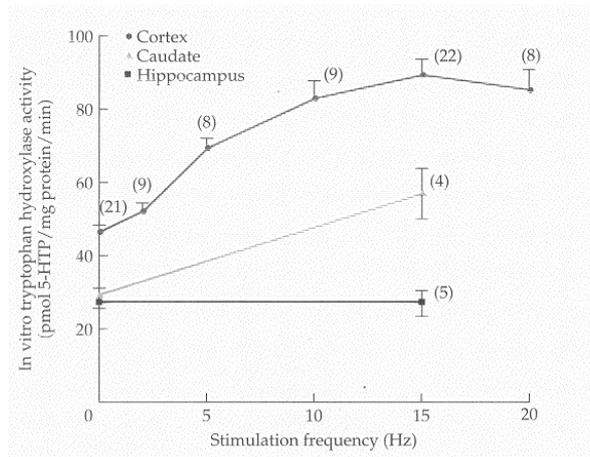


Noyaux du raphé dorsal et médian

Les neurones provenant du raphé se projettent vers le ganglion basal et les diverses parties du système limbique, avec une large distribution dans l'ensemble du cortex cérébral.

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE ~ LOCALISATION ~ SNC



Neuronal activation resulted in a significant increase in enzyme activity in the cerebral cortex and caudate nucleus, both of which receive projections from the dorsal raphe

FARM 2146

Principles of neuropsychopharmacology; Feldman, Meyer, Quenzer Ed; Sinauer associates, Inc 1997; pp 349 2004-2005

SEROTONINE ~ PLAQUETTES SANGUINES

- Pas de synthèse
- Absorption grâce à un transporteur membranaire à partir du plasma sanguin
- Stockage dans des vésicules denses
- Secrétion quand agrégation plaquettaire

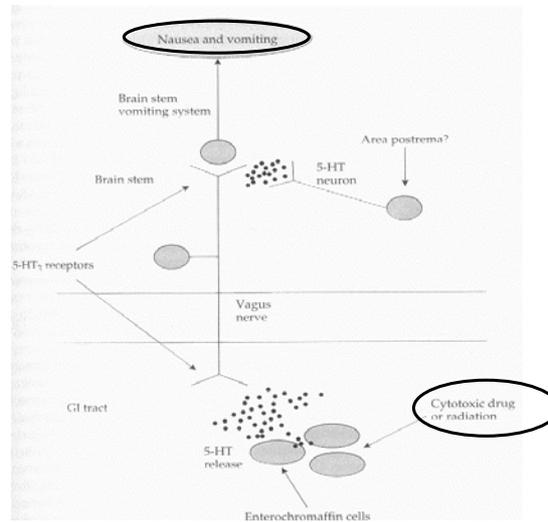
FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE ~ CELLULES ENTEROCHROMAFFINES

- Synthèse
- Stockage avec des médiateurs peptidiques (cholécystokinines, neurotensines, peptide PYY) dans des vésicules localisées du côté de la membrane basale
- Secrétion par exocytose, augmentée par stimulation vagale

FARM 2146 - 2004-2005

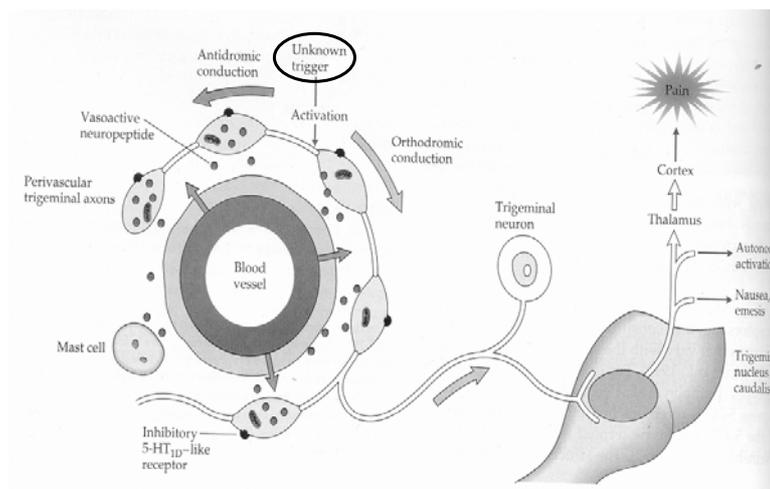
SEROTONINE - SN CENTRAL - SN PERIPHERIQUE



Principles of neuropsychopharmacology; Feldman, Meyer, Quenzer Ed; Sinauer associates, Inc 1997; pp 377

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE - SN CENTRAL - SN PERIPHERIQUE



Principles of neuropsychopharmacology; Feldman, Meyer, Quenzer Ed; Sinauer associates, Inc 1997; pp 360

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE

STRUCTURE
VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE
SYNTHESE - DEGRADATION
RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

FARM 2146 - 2004-2005

POTENTIALITES THERAPEUTIQUES ~ TRANSMISSINS SEROTONINERGIQUES

Action	Type de molécules	Effets
Agonistes 5-HT _{1B/1D}	Triptans	Antimigraineux (crise)
Agonistes 5-HT ₄	Cisapride	↑ motricité oesophagienne et intestinale
Antagonistes 5-HT ₃	Sétrons	Antivomitifs
Antagonistes 5-HT ₇	Dihydroergotamine	Antimigraineux (prévention de la crise)
Inhibiteur de la recapture de sérotonine	Fluoxétine	Antidépresseur

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE ET DEPRESSION

Les concentrations du métabolite principal de la sérotonine dans le liquide céphalorachidien de patients dépressifs sont plus faibles que dans la population générale

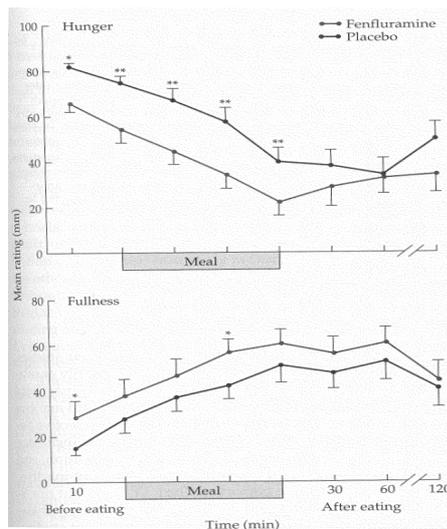
Table 1. Effects of long-term administration of antidepressant treatments of the 5-HT system assessed using electrophysiological techniques

Antidepressant treatment ^a	Responsiveness of somatodendritic 5-HT _{1A} autoreceptors ^b	Function of terminal 5-HT autoreceptors ^c	Function of terminal α_2 -adrenoceptors ^d	Responsiveness of postsynaptic 5-HT receptors ^e	Net 5-HT neurotransmission ^a
Selective 5-HT reuptake inhibitors	↓	↓	n.c.	n.c.	↑
Monoamine oxidase inhibitors	↓	n.c.	↓	n.c. or ↓	↑
5-HT _{1A} receptor agonists	↓	n.c.	n.d.	n.c.	↑ ^f
Tricyclic antidepressants	n.c.	n.c.	n.d.	↑	↑
Electroconvulsive shocks	n.c.	n.c.	n.c.	↑	↑

Blier and de Montigny *TIPS* (1994) 15: 220-226

FARM 2146 - 2004-2005

EFFECT OF FENFLURAMINE ON FEEDING BEHAVIOR

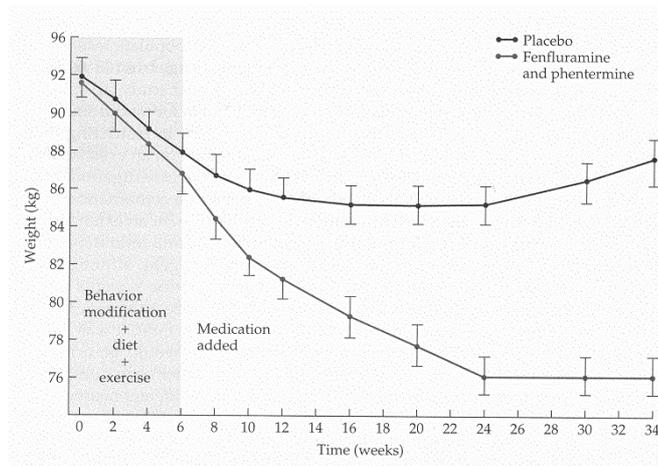


Fenfluramine augmente la libération de sérotonine

Principles of neuropsychopharmacology;
Feldman, Meyer, Quenzer Ed; Sinauer associates,
Inc 1997; pp 383

FARM 2146 - 2004-2005

EFFECT OF FENFLURAMINE ON FEEDING BEHAVIOR



Principles of neuropsychopharmacology;
Feldman, Meyer, Quenzer
Ed; Sinauer associates, Inc 1997; pp 382

FARM 2146 - 2004-2005

EFFECTS DE LA SEROTONINE

Effet vasculaire

- Agrégation plaquettaire (via les récepteurs 5-HT_{2C})
- Vasoconstriction (récepteurs 5-HT₁ des muscles lisses vasculaires)
- Vasodilatation (stimulation de la synthèse de NO par les cellules endothéliales; récepteurs 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C})

Effet sur la motilité intestinale

- Régulation de l'activité des cellules des ganglions entériques (récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₄)
- Contraction des muscles lisses intestinaux, gastriques et oesophagiens (récepteurs 5HT-2)

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE

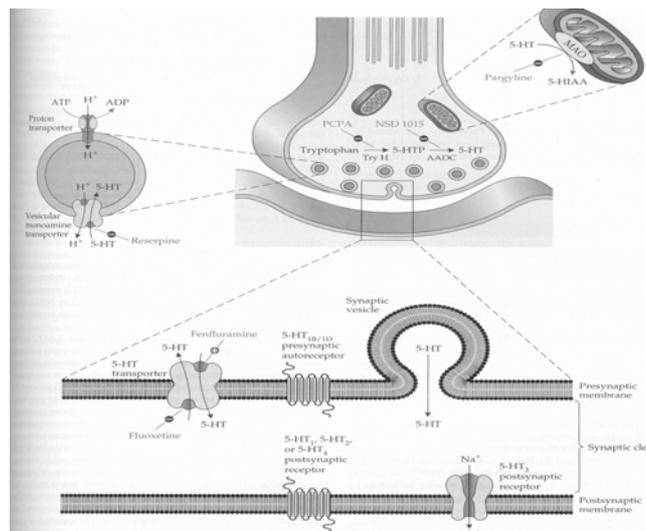
STRUCTURE
VOIES SEROTONINERGIQUES
INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

SYNTHÈSE - DEGRADATION
RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

FARM 2146 - 2004-2005

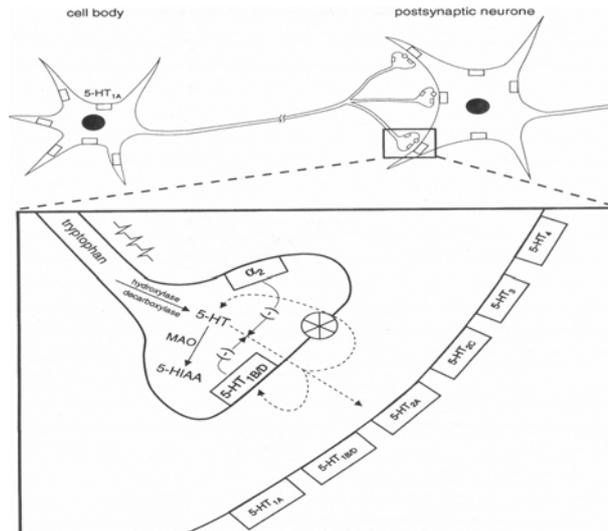
SYNAPSE SEROTONINERGIQUE



From Principles of neuropsychopharmacology; Feldman, Meyer, Quenzer Ed. Sinauer associates, Inc 1997; pp 359

FARM 2146 - 2004-2005

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE



Blier and de Montigny *TIPS* (1994) 15 220-226

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

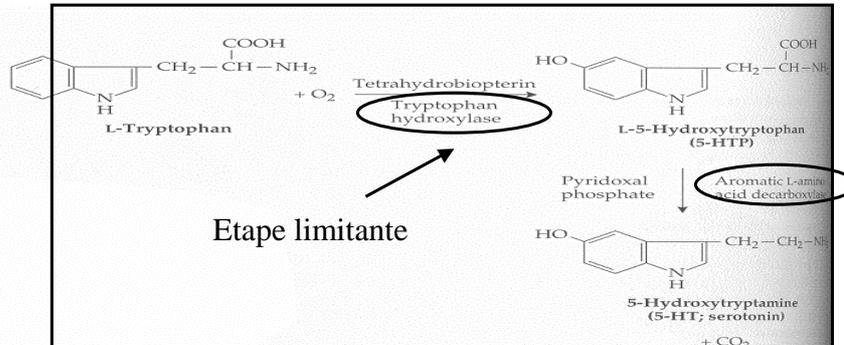
SYNTHESE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

FARM 2146 - 2003-2004

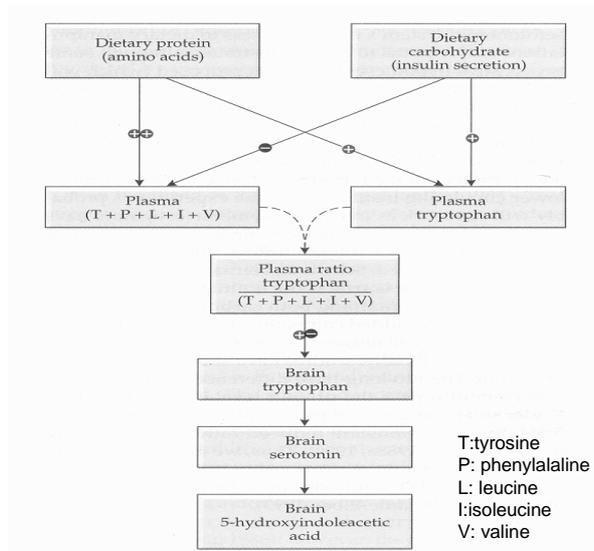
SEROTONINE - SYNTHÈSE



- Le tryptophane est capté de façon active dans le cerveau grâce à un transporteur
- La quantité de tryptophane dans le cerveau est régulée par :
 - sa concentration plasmatique
 - la concentration des acides aminés en compétition avec le tryptophane vis-à-vis du transporteur commun

FARM 2146 - 2004-2005

SYNTHÈSE DE SEROTONINE ET ALIMENTATION



Principles of neuropsychopharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer
Ed Sinauer associates, Inc 1997 pp 351

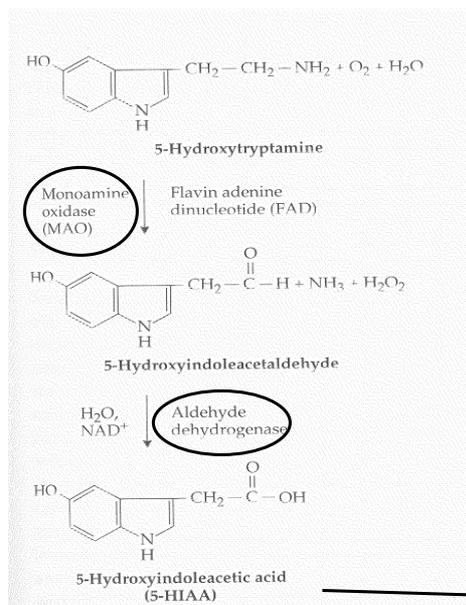
FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE - POSSIBLE MODULATION ~ SYNTHÈSE

	Activation sérotoninergique	Inhibition sérotoninergique
synthèse	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ synthèse par apport de précurseur : - L-Trp - 5-HTP - oxitriptan (Lévotonine®) 	<ul style="list-style-type: none"> • inhibiteur enzymatique de la TPH : - non sélectif: p-chlorophénylalanine - sélectif : 6-fluoro-DL-Trp

FARM 2146 - 2004-2005

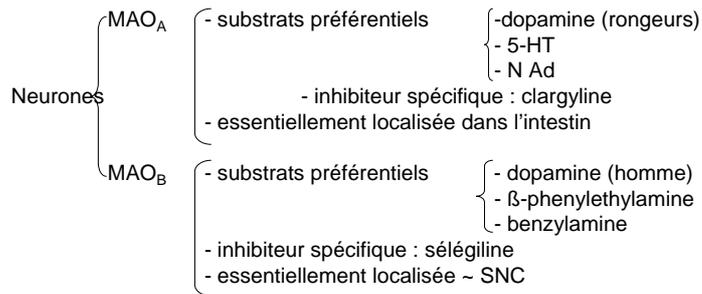
SEROTONINE - DEGRADATION



Molécule excrétée ↗↗
~ carcinome malin

FARM 2146 - 2004-2005

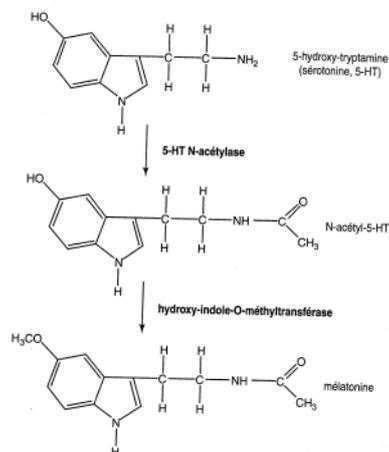
SEROTONINE - DEGRADATION



FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE - METABOLISATION

La sérotonine peut être aussi métabolisée en mélatonine dans l'épiphyse



FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

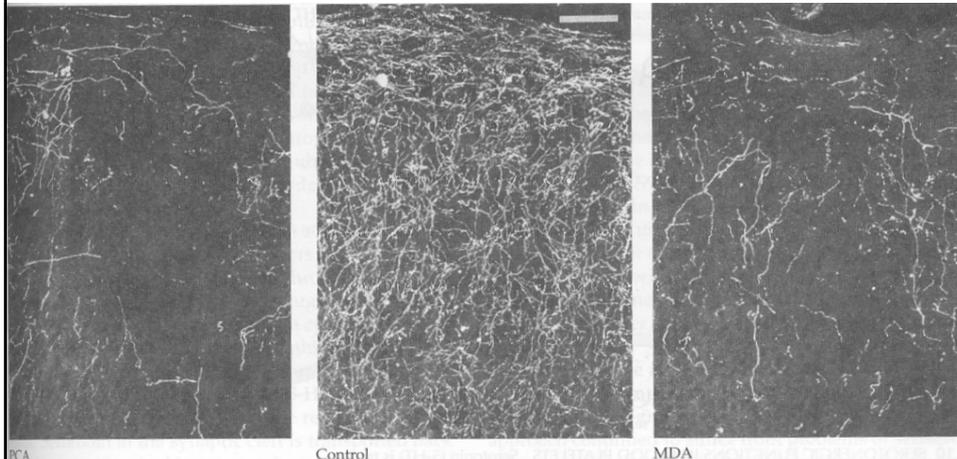
FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE - POSSIBLE MODULATION ~ LIBERATION / STOCKAGE

libération stockage	<ul style="list-style-type: none">• ↑ libération : anorexigène (retiré du marché en 1997) fenfluramine (Pondéral®), dexfenfluramine (Isoméride®)	<ul style="list-style-type: none">• ↓ des stocks vésiculaire : réserpine, tétrabénazine
------------------------	--	---

FARM 2146 - 2004-2005

EFFECT OF AMPHETAMINE DERIVATIVES ON SEROTONINERGIC FIBERS



PCA: para-chloroamphétamine

MDA : 3,4 methylenedioxyamphétamine ("ectasy")

Augmentation de la libération de 5-HT

Principles of neuropsychopharmacology; Feldman, Meyer, Quenzer Ed; Sinauer associates, Inc 1997; pp 359

SEROTONINE - INHIBITION DE RECAPTURE

Inhibiteurs de recapture sélectifs

Fluoxépine
Fluvoxamine
Paroxétine
Citalopram
Sertraline

Inhibiteurs de capture non sélectifs

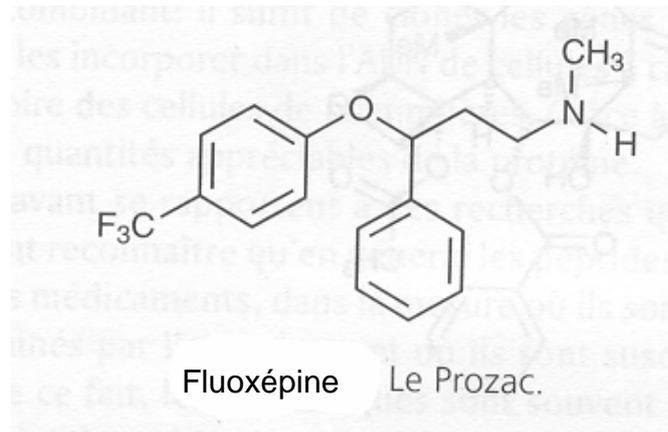
5-HT et DA: cocaïne

5-HT et NA:

- Tricycliques de type imipramine: imipramine, clomipramine, désipramine, amitryptiline
- Autres: milnacipran, venlafaxine

FARM 2146 - 2004-2005

EXEMPLE D'INHIBITEUR SELECTIF DE LA RECAPTURE DE SEROTONINE



FARM 2146 - 2004-2005

INHIBITEUR DE LA RECAPTURE DE SEROTONINE

Inhibiteurs de recapture

bloquent la recapture du neuromédiateur à partir de la synapse

Composés dits « substrat-like »

- se lie au transporteur et se retrouvent dans le cytosol de la terminaison présynaptique
- entraînent une augmentation au niveau de la synapse par
 - efflux du transporteur par un processus d'efflux
 - altération du stockage du neurotransmetteur dans les vésicules synaptiques

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

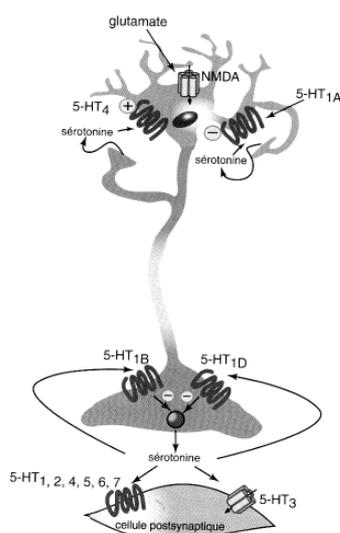
SYNTHÈSE - DÉGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VÉSICULAIRE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES



Le LSD et les indolamines stimulent les autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} diminuant ainsi la transmission sérotoninergique

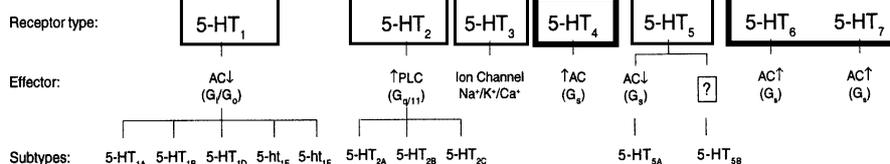
Au niveau présynaptique, les récepteurs couplés à G_i, notamment le récepteur 5-HT_{1D}, peuvent avoir un rôle de rétrocontrôle négatif

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); Pg 380

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE AND RECEPTORS

Current classification of Serotonin Receptors

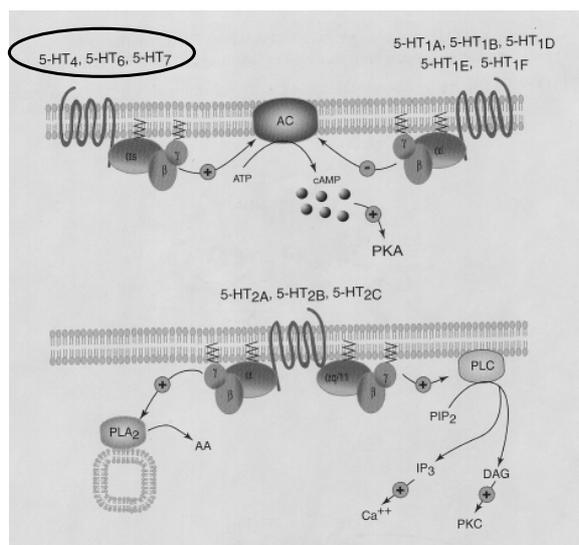


5-HT receptors are at present divided into 7 classes, based upon their pharmacological profiles, cDNA-deduced primary sequences and signal transduction mechanisms. With the exception of the 5-HT₃ receptor, which forms a ligand-gated ion channel, all 5-HT receptors belong to the superfamily of G-protein coupled receptors containing a predicted seven-transmembrane domain structure.

- Récepteurs heptahélicoidaux
- Récepteurs canaux

FARM 2146 - 2004-2005

TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE TRANSDUCTION DU SIGNAL



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); Pg 379

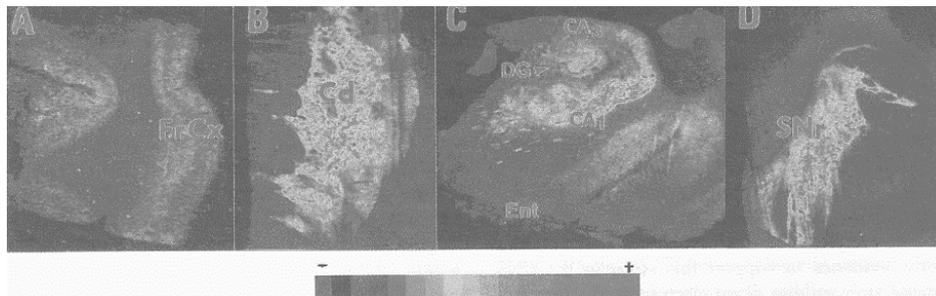
FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES ~ Gs

5-HT4	5-HT7
Gs	Gs
Activation Adenylyl cyclase	Activation Adenyly cyclase
↗ cAMP	↗ cAMP
Activation PKA	Activation PKA
↘ conductance potassique	Activation de la MLCP (myosin light chain phosphatase)
dépolarisation	vasodilatation
↗ potentiel d'action (fibres sensibles)	Action des antagonistes 5-HT7 comme antimigraineux
Activation réflexe des fibres motrices et ↗ motricité oesophagienne et intestinale → Molécules anti-reflux	

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONIN AND DISTRIBUTION OF 5-HT4 RECEPTORS IN HUMAN BRAIN



a: frontal cortex; b: caudate putamen; c: hippocampus; d: substantia nigra

Eglen et al *TIPS* 16: 391-395 (1995)

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE ET STIMULATION DES RECEPTEURS 5-HT4

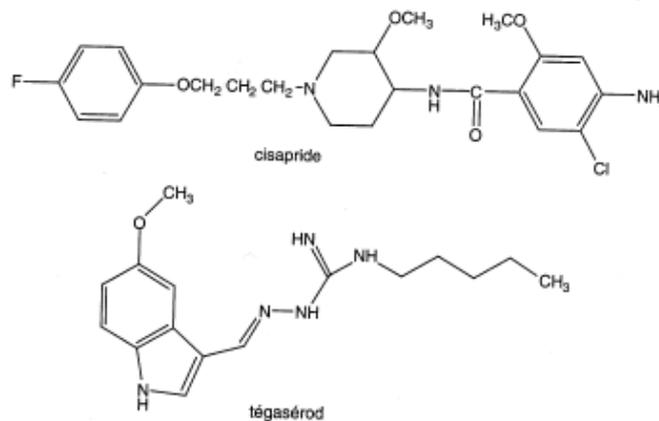
Les agonistes 5-HT4 (et 5-HT3)

- augmentent le transit
- augmentent les sécrétions muqueuses
- augmentent les sensations douloureuses

Intérêt thérapeutiques des agonistes 5-HT4:
molécules « antireflux » par stimulation de la motricité du tube digestif (Cisapride)

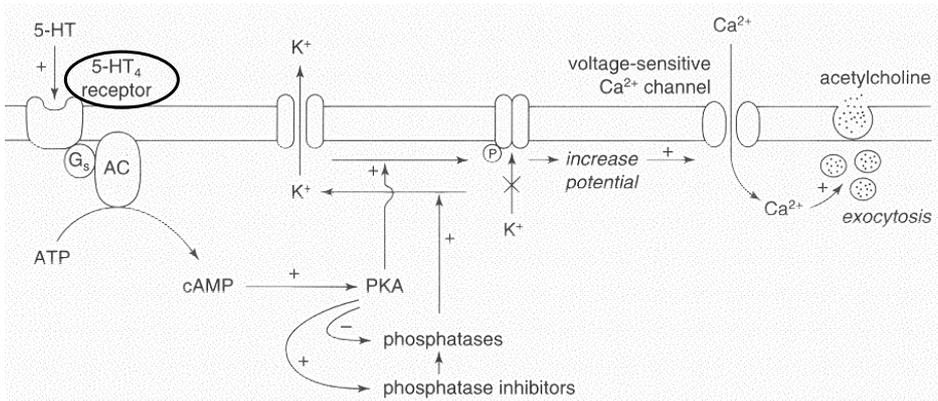
FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE AGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT4



FARM 2146 - 2004-2005

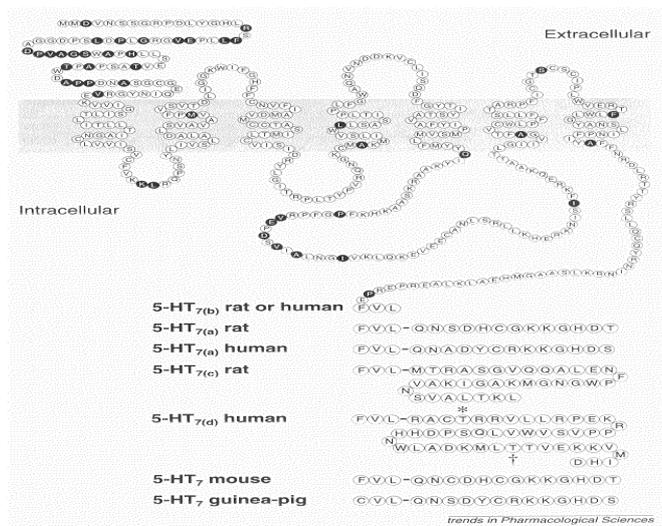
SEROTONINE AND RECEPTOR 5-HT₄ AND K⁺ AND Ca²⁺ CHANNELS



Eglen et al *TIPS* 16: 391-395 (1995)

FARM 2146 - 2004-2005

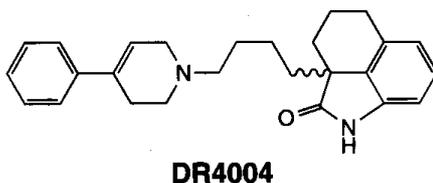
SEROTONINE ET RECEPTEURS 5HT₇



From Vanhoenacker et al, *TIPS* (2000), 21: 70-77

FARM 2146 - 2004-2005

LIGANDS DES RECEPTEURS 5HT7



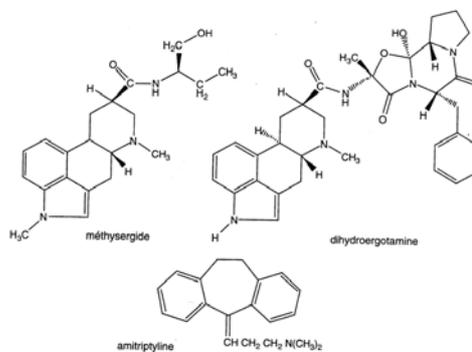
From Vanhoenacker et al, *TIPS* (2000), 21: 70-77

FARM 2146 - 2004-2005

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT7

Les antimigraineux préventifs actuellement utilisés s'opposeraient à la vasodilatation induite par la sérotonine par effet antagoniste, potentiellement 5HT7

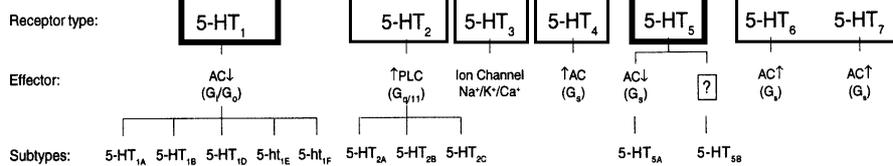
- méthylsergide
- dihydroergotamine
- ergotamine



FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE AND RECEPTORS

Current classification of Serotonin Receptors

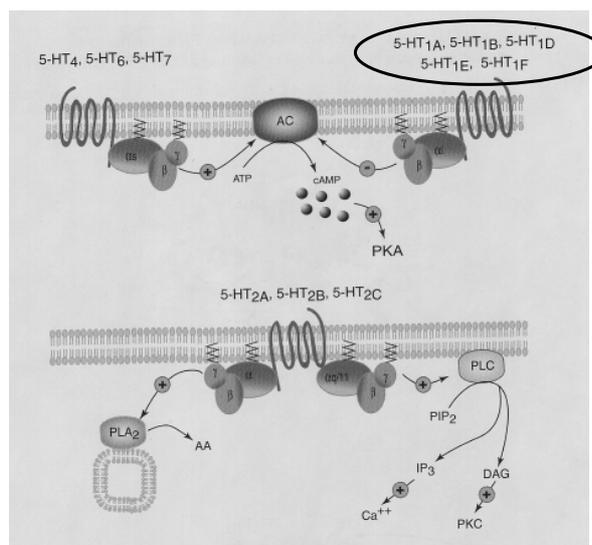


5-HT receptors are at present divided into 7 classes, based upon their pharmacological profiles, cDNA-deduced primary sequences and signal transduction mechanisms. With the exception of the 5-HT₃ receptor, which forms a ligand-gated ion channel, all 5-HT receptors belong to the superfamily of G-protein coupled receptors containing a predicted seven-transmembrane domain structure.

- Récepteurs heptahélicoidaux
- Récepteurs canaux

FARM 2146 - 2004-2005

TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE TRANSDUCTION DU SIGNAL



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); Pg 379

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE ET RECEPTEURS 5HT-1

Table 1: Properties of cloned human 5-HT₁ receptors

	Cloned human 5-HT ₁ receptors				
	1A	1B	1D	1E	1F
Signaling					
Coupling			G/G _o		
Signal			↓cAMP, ↑gK and ↓gCa (↑PI)		
Pharmacology					
Agonist	DPAT	Sumatryptan	Sumatryptan	5-HT	5-HT
pEC ₅₀	8.2	6.0	7.0	8.2	6.9
Antagonist	WAY100635	Cyanopindolol	Methiothepin	-	-
pKi	7.9	8.2	7.7		
Agonist pKi					
5-HT	8.3	7.4	7.3	8.2	6.9
5-CT	9.5	8.0	7.9	5.1	5.5
Molecular					
Molecular size (aa)	421	390	377	365	367
Chromosome	5.q12	6.q13	1.p35-36	6.q14-15	3.p13-14
mRNA distribution (brain)	Raphe, hippocampus, septum and cortex	Striatum, hippocampus, cerebellum and vascular	Striatum	?	Hippocampus

*Various signaling, pharmacological, molecular and expression properties of the five cloned human 5-HT₁ receptors are summarized based on information found in previous review articles^{2,3}.

†Arrows indicate positive or negative regulation.

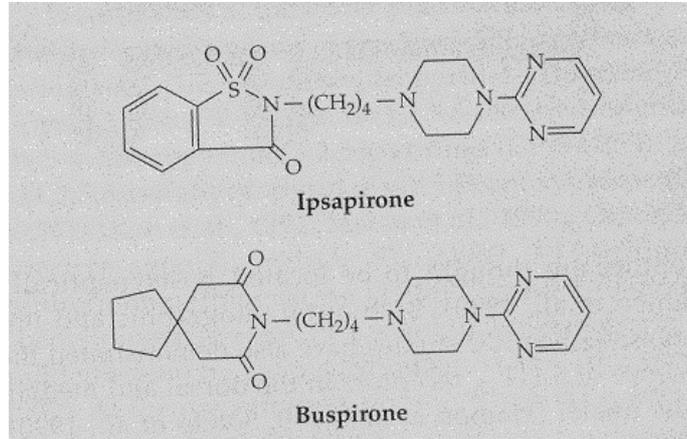
‡Abbreviations: gCa, Ca²⁺ conductance; 5-CT, 5-carboxytryptamine; DPAT, 8-hydroxy-2-(di-n-propylamine)tetralin; gK, K⁺ conductance; PI, phosphatidylinositol turnover.

RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES 5-HT1

5-HT1D	5-HT1A, 5-HT1B
Gi (α)	Gi
Inhibition Adenylyl cyclase	Inhibition Adenylyl cyclase
↓ cAMP	↓ cAMP
Inactivation PKA	Inactivation PKA
↓ phosphorylation des canaux calciques	↑ conductance potassique
↓ influx de calcium	hyperpolarisation
↓ exocytose	↓ potentiel d'action

FARM 2146 - 2004-2005

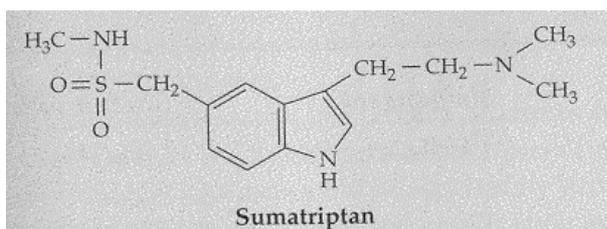
AGONISTES PARTIELS DES RECEPTEURS 5-HT_{1A}



L'effet favorable de la buspirone n'est observé qu'après une ou deux semaines de traitement, ce qui suggère que ces effets sont médiés par des modifications transcriptionnelles

FARM 2146 - 2004-2005

AGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT_{1B} ET 5-HT_{1D}



+ naratriptan
Zolmitriptan
Ététriptan...

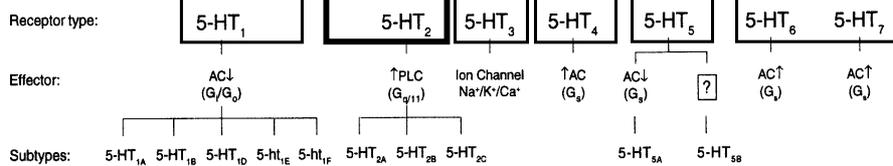
- Provoquent un antagonisme fonctionnel vis-à-vis de la stimulation des récepteurs couplés à G_s et sont donc vasoconstricteurs
- S'opposent à la libération des médiateurs peptidiques (substance P, neurokinines A...) par les fibres sensibles impliquées dans l'inflammation neurogène

Actifs chez 75% des patients présentant des migraines et de l'algie vasculaire de la face

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE AND RECEPTORS

Current classification of Serotonin Receptors

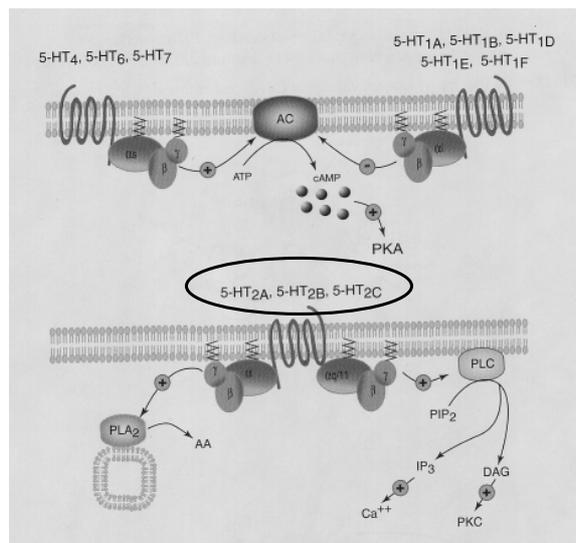


5-HT receptors are at present divided into 7 classes, based upon their pharmacological profiles, cDNA-deduced primary sequences and signal transduction mechanisms. With the exception of the 5-HT₃ receptor, which forms a ligand-gated ion channel, all 5-HT receptors belong to the superfamily of G-protein coupled receptors containing a predicted seven-transmembrane domain structure.

- Récepteurs heptahélicoidaux
- Récepteurs canaux

FARM 2146 - 2004-2005

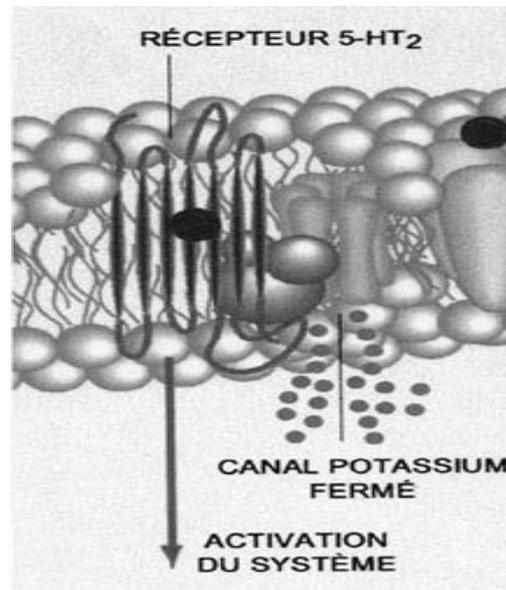
TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE TRANSDUCTION DU SIGNAL



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); Pg 379

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE - 5HT2 RECEPTORS



FARM 2146 - 2004-2005

AGONISTES ET ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT2

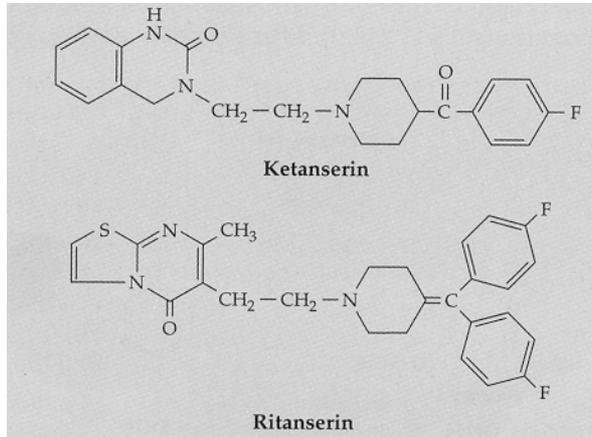
5-HT ₂ subtype selective ligands			
Subtype:	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}
Agonists:	α -Me-5-HT †	α -Me-5-HT † BW 723C86	α -Me-5-HT † MK 212 † mCPP †
Antagonists:	Ketanserin † Spiperone † MDL 11,939 † MDL 100,907	Rauwolscine † SB 206553 SB 204741 LY 266097	SB 206553 RS 102221 SB 221284

† denotes compounds available from Tocris

Les neuroleptiques atypiques et l'ensemble des hallucinogènes ont une forte affinité pour récepteurs sérotoninergiques, spécialement pour les récepteurs 5-HT_{2A}

FARM 2146 - 2004-2005

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT2A



- Affinité faible pour les récepteurs 5-HT₁, 5-HT₃ et 5-HT₄
- Antagoniste α 1-adrénergique (~ effet antihypertenseur)
- Antagoniste H₁

FARM 2146 - 2004-2005

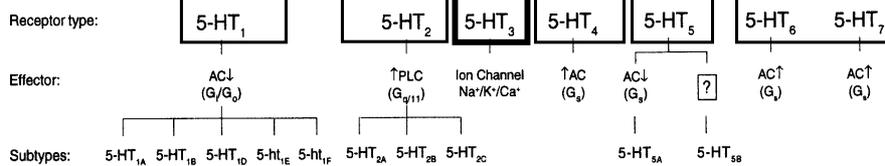
TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE TRANSDUCTION DU SIGNAL

5-HT_{2B/C}
Gq et activation PLC β
Libération IP₃ et et activation Calcium-calmoduline
Activation NO synthase
↗ NO
activation GC
↗ GMPc
Activation PKG
Activation MLCP (myosin light chain phosphatase)
Vasodilatation

FARM 2146 - 2004-2005

SEROTONINE AND RECEPTORS

Current classification of Serotonin Receptors

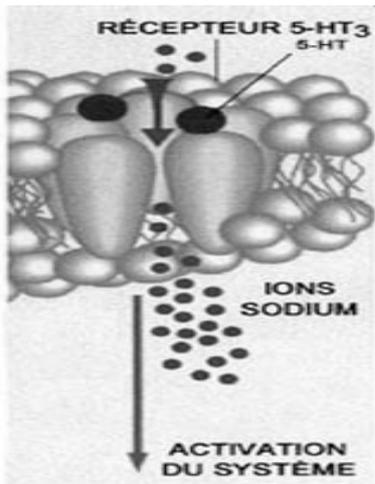


5-HT receptors are at present divided into 7 classes, based upon their pharmacological profiles, cDNA-deduced primary sequences and signal transduction mechanisms. With the exception of the 5-HT₃ receptor, which forms a ligand-gated ion channel, all 5-HT receptors belong to the superfamily of G-protein coupled receptors containing a predicted seven-transmembrane domain structure.

- Récepteurs heptahélicoidaux
- Récepteurs canaux

FARM 2146 - 2004-2005

5 HT3 RECEPTEUR-CANAL



Highest densities in the

- area postrema
- nucleus tractus solitarius
- substantia gelatinosa
- trigeminal nucleus
- dorsal vagal complex

Entrée de cations
Dépolarisation
Potentiel d'action

FARM 2146 - 2004-2005

5HT₃ RECEPTOR EFFECT SNC

* administration of 5HT₃ receptor ligands

- pain
- sensitisation of nociceptive neurons
nausea / vomiting
(underline the emetic side effects of concern
chemotherapy and radiotherapy)

* central 5HT₃ receptor antagonists

- anxiolytic action
- cognitive enhancing effects

FARM 2146 - 2004-2005

AGONISTES ET ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT₃

Ligands selective for 5-HT₃ receptors

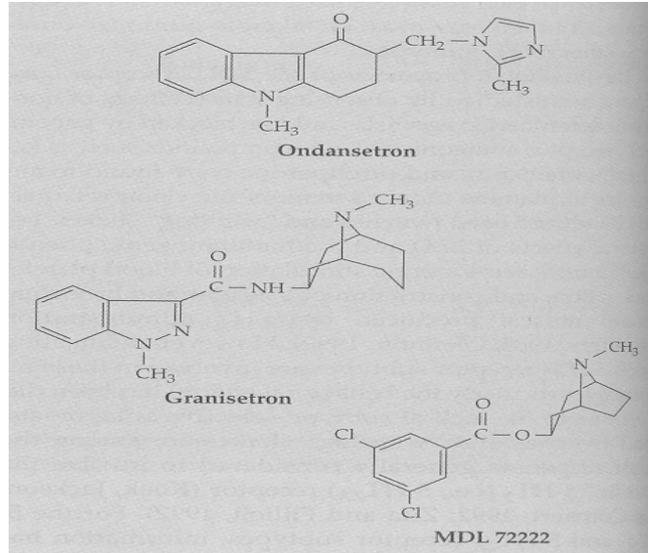
Agonists:	m-Chlorophenylbiguanide † RS 56812 † 2-Methyl-5-hydroxytryptamine † Phenylbiguanide †
Antagonists:	MDL 72222 † Y-25130 † Granisetron Ondansetron Tropisetron BRL 46470A GR 65630

† denotes compounds available from Tocris

L'action des
sétrons serait
prioritairement liée
à leur liaison aux
récepteurs
localisés en
périphérie

FARM 2146 - 2004-2005

ANTAGONISTS OF 5-HT₃ RECEPTORS



FARM 2146 - 2004-2005