

TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE

SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

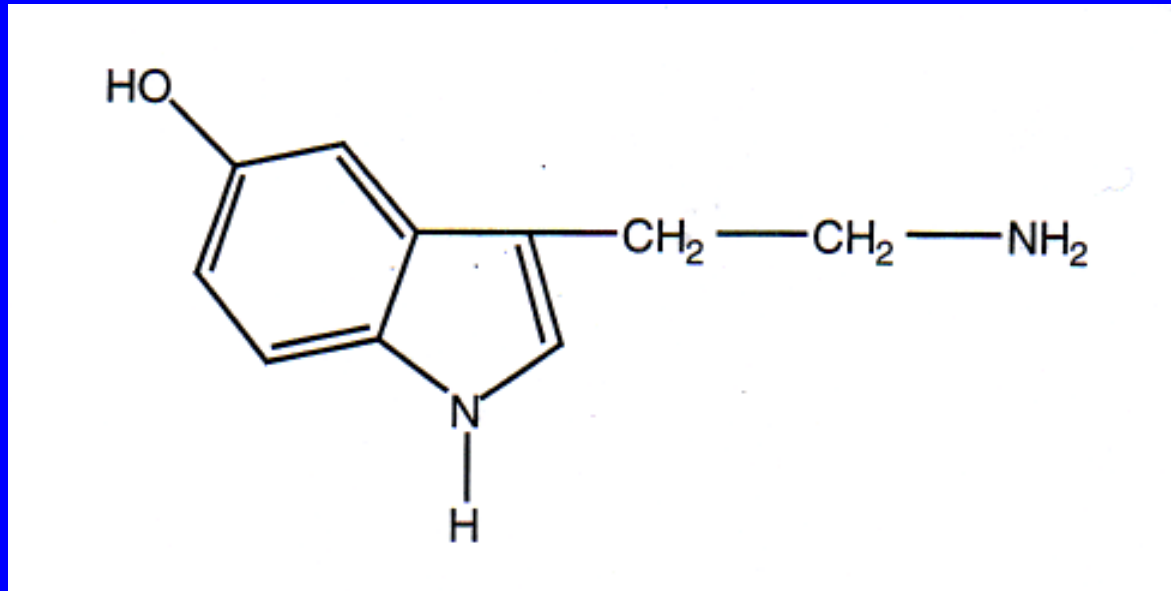
SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

SEROTONINE - 5-hydroxytryptamine (5-HT)



SEROTONINE = AUTACOIDE
neuromédiateur
hormane locale

SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

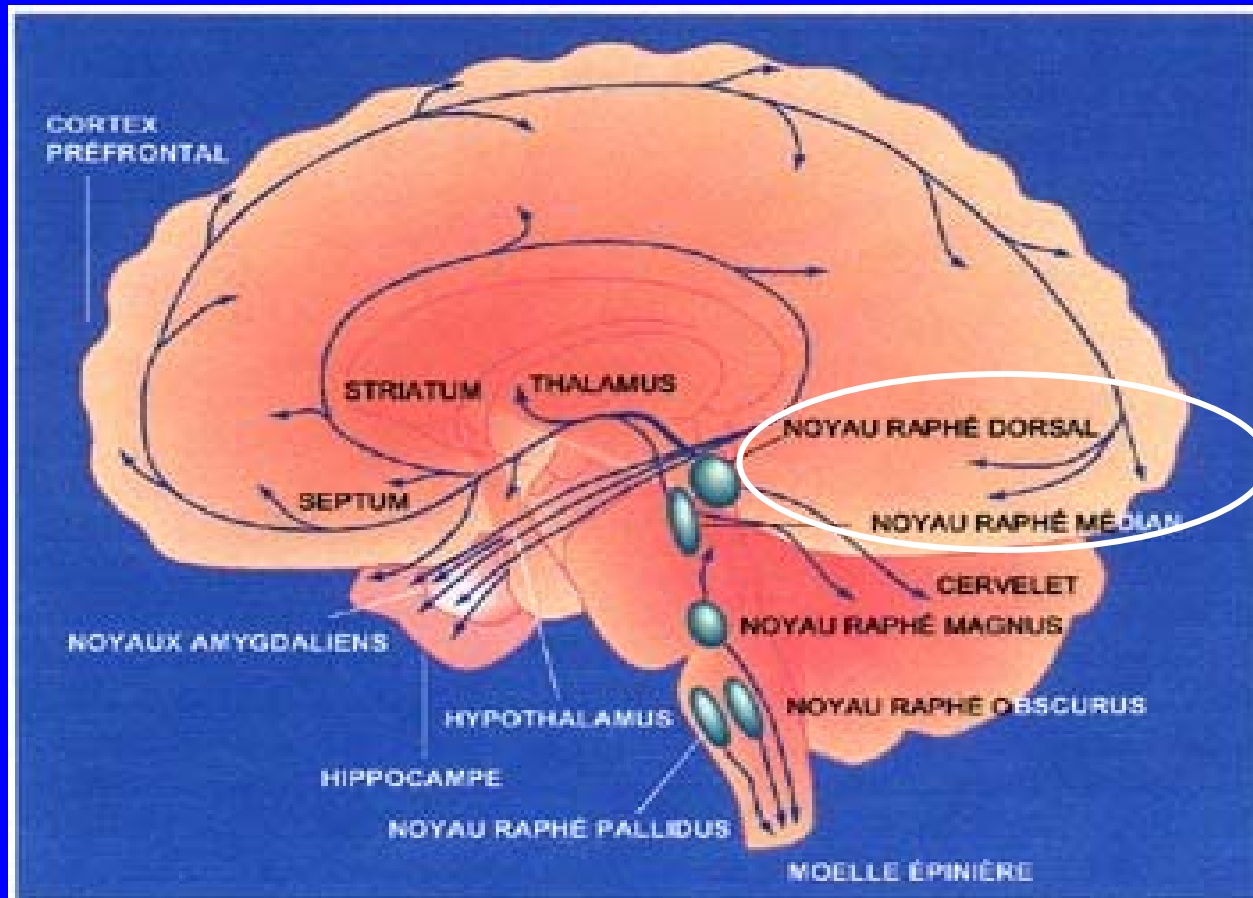
SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

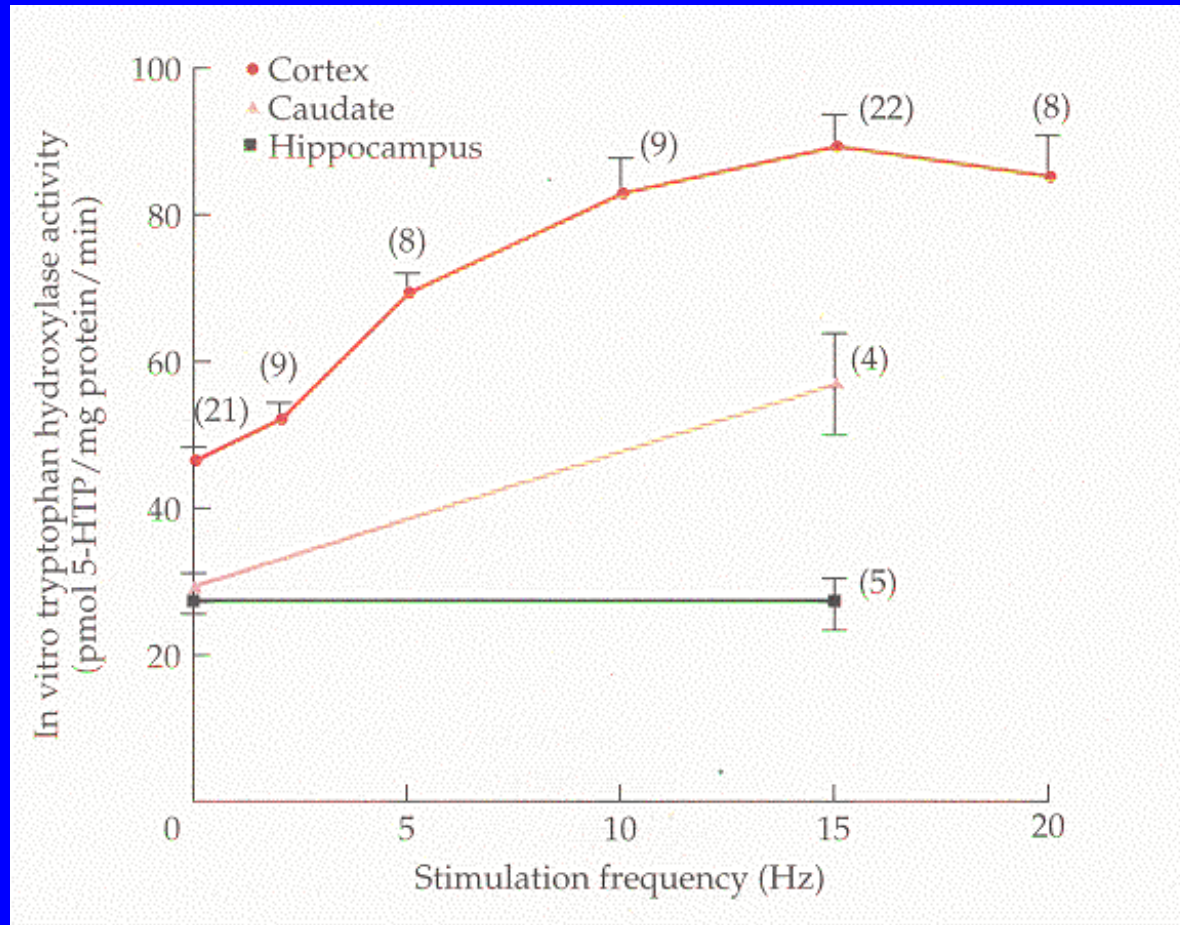
SEROTONINE ~ LOCALISATION ~ SNC



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.

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

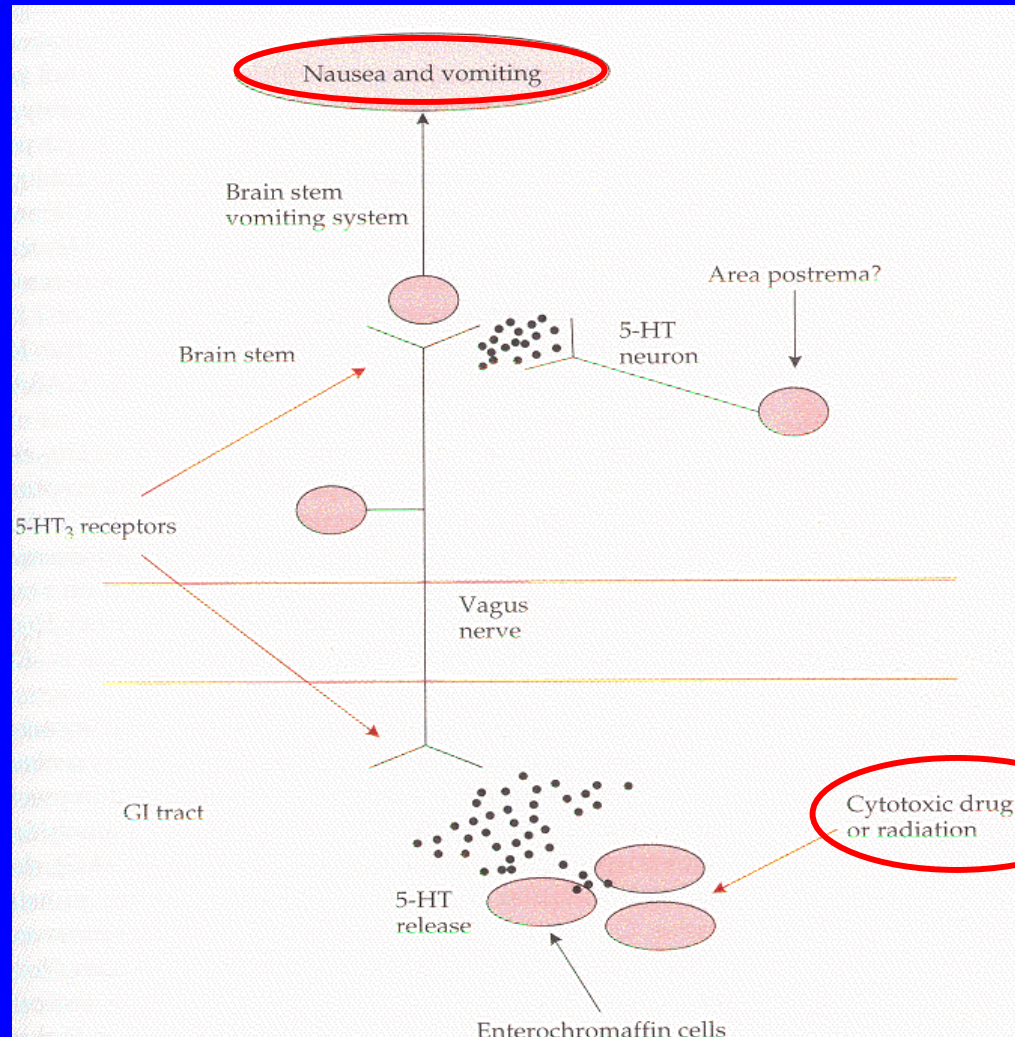
SEROTONINE ~ PLAQUETTES SANGUINES

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

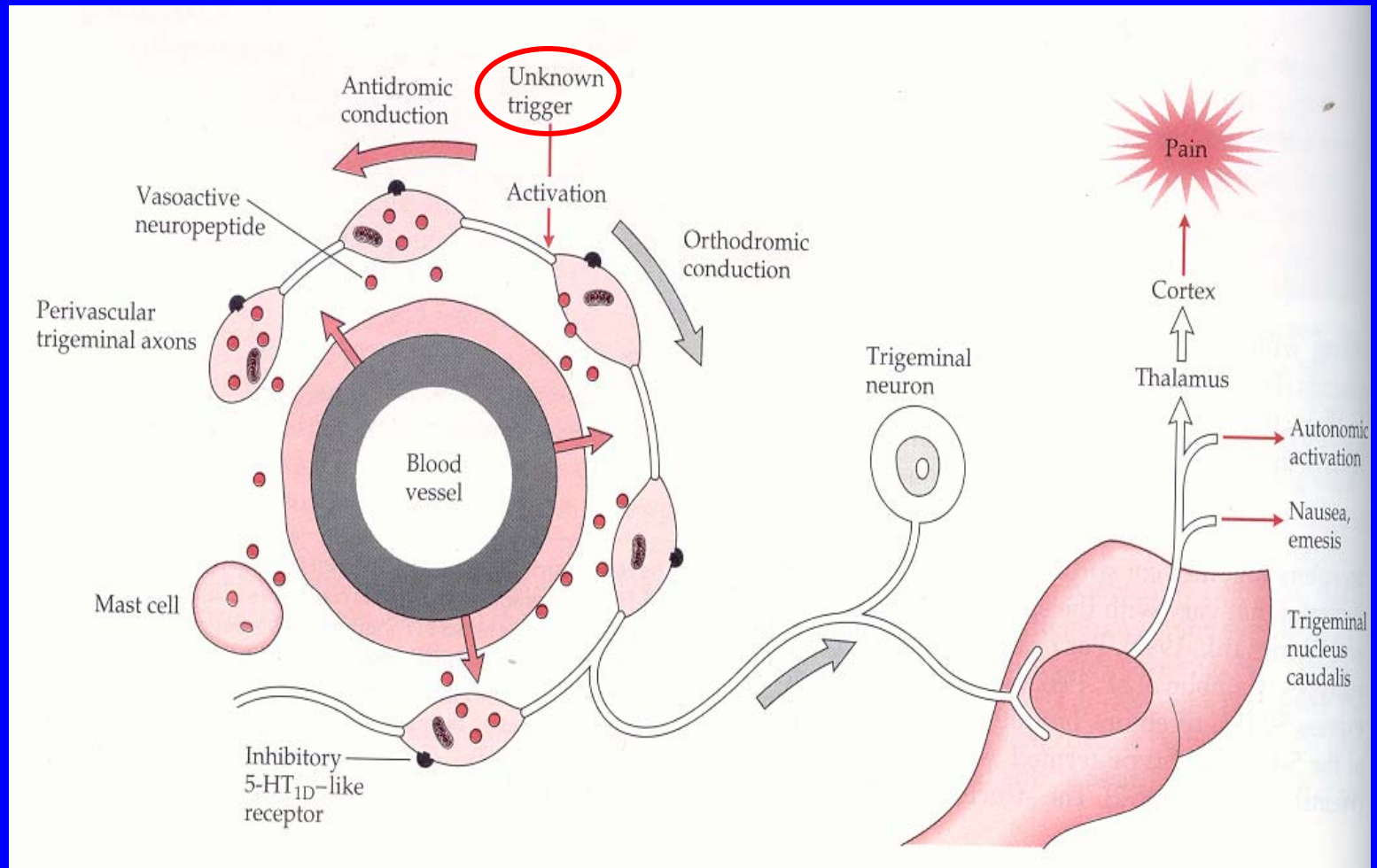
SEROTONINE ~ CELLULES ENTEROCHROMAFFINES

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

SEROTONINE - SN CENTRAL - SN PERIPHERIQUE



SEROTONINE - SN CENTRAL - SN PERIPHERIQUE



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

SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

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

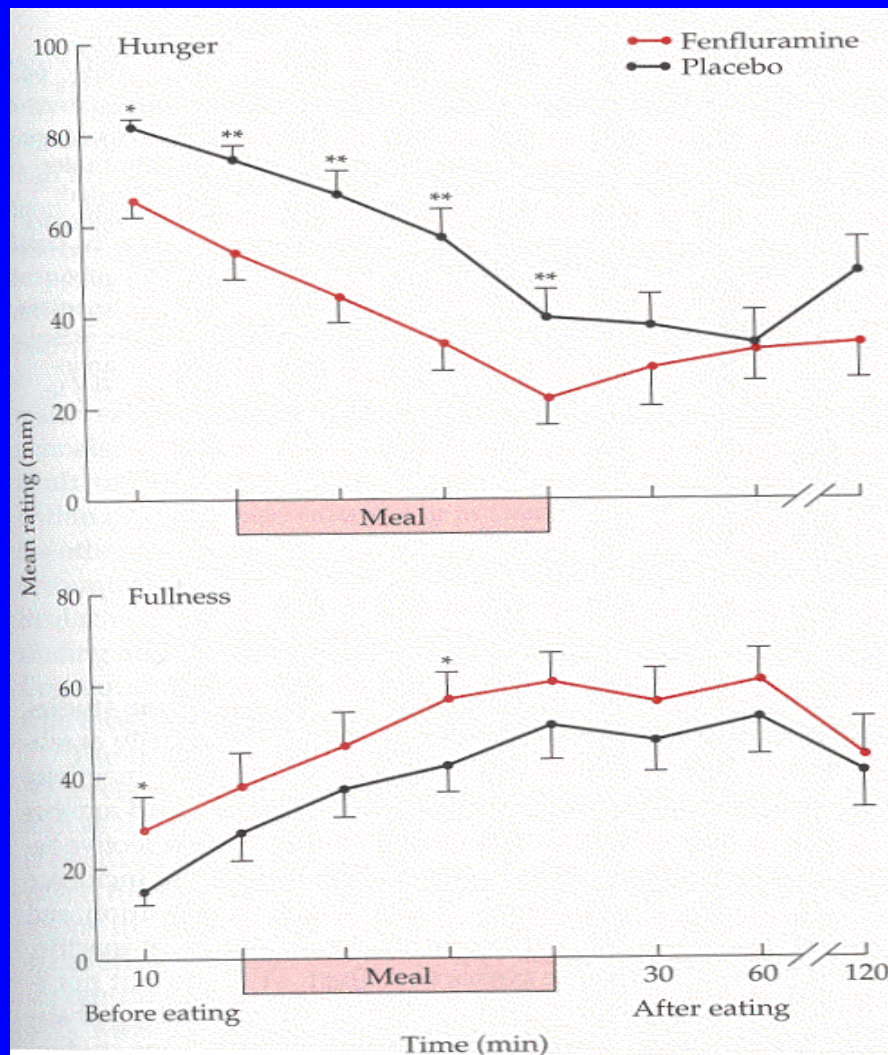
SEROTONINE ET DEPRESSION

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

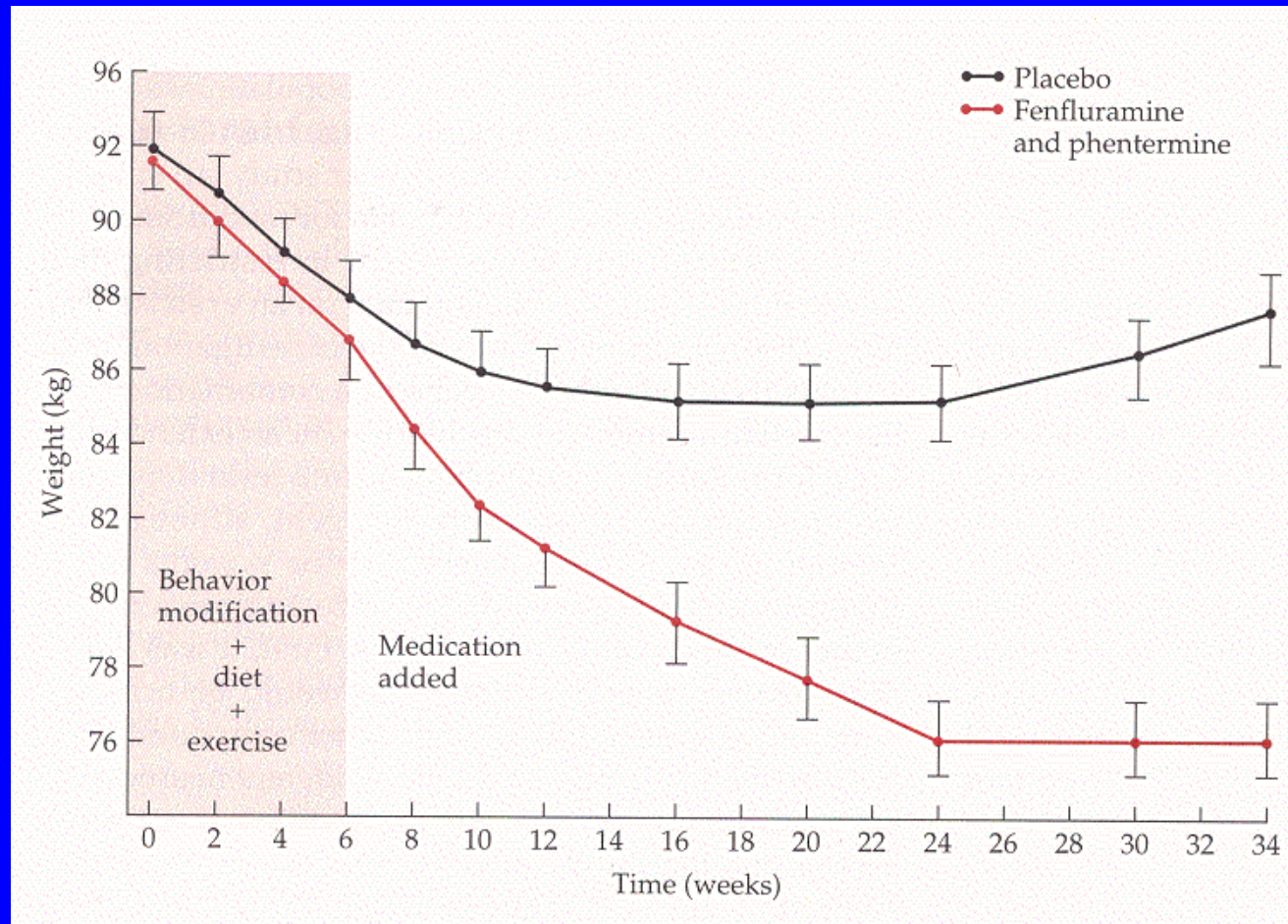
Antidepressant treatment ^a	Responsiveness of somatodendritic 5-HT _{1A} autoreceptors ^b	Function of terminal 5-HT autoreceptors ^c	Function of terminal α_2 -adrenoceptors ^d	Responsiveness of postsynaptic 5-HT receptors ^e	Net 5-HT neurotransmission ^a
Selective 5-HT reuptake inhibitors	↓	↓	n.c.	n.c.	↑
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.	↑	↑

EFFECT OF FENFLURAMINE ON FEEDING BEHAVIOR



Fenfluramine
augmente la
libération de
sérotonine

EFFECT OF FENFLURAMINE ON FEEDING BEHAVIOR



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

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)

SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

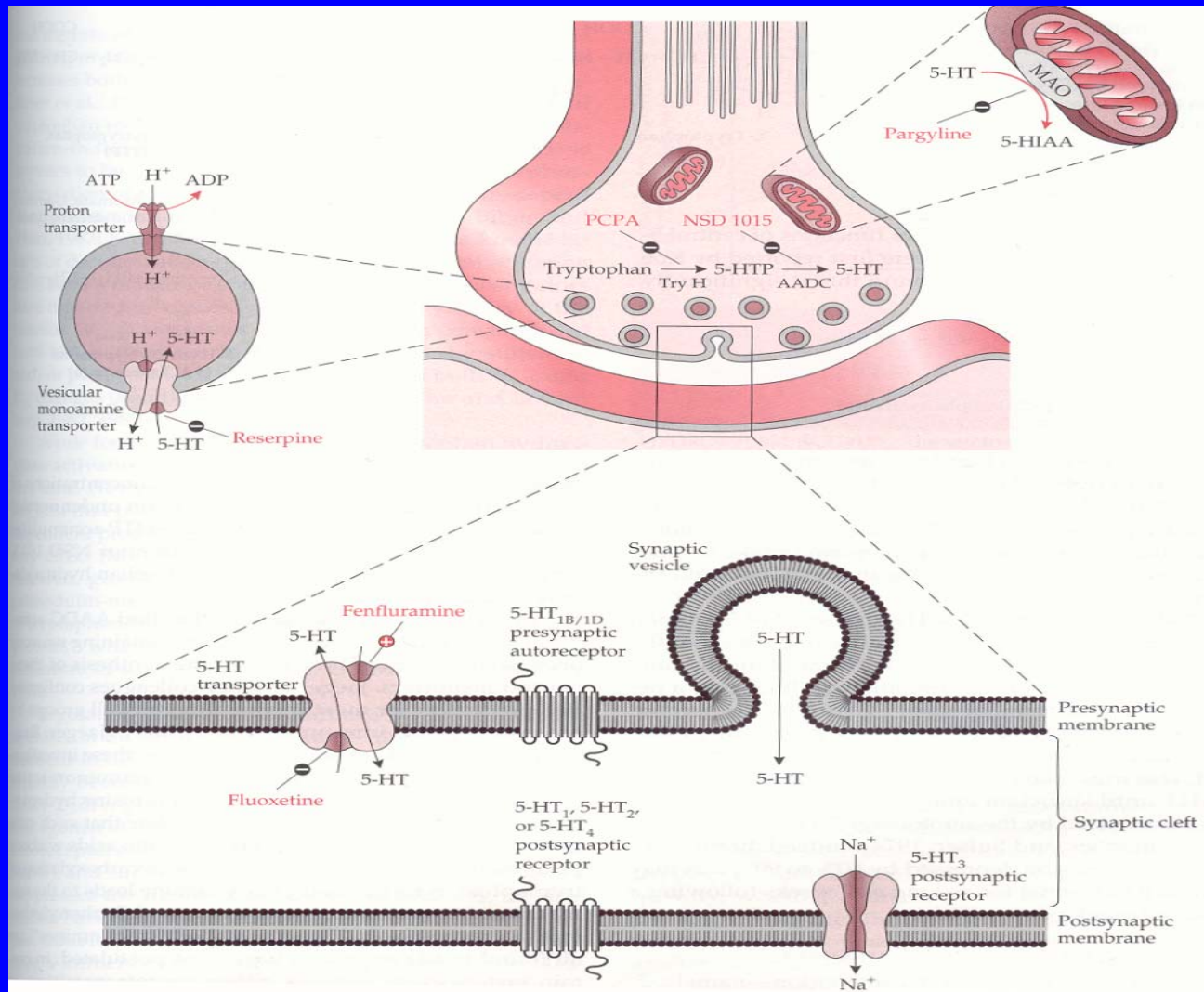
SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

SYNTHÈSE - DÉGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VÉSICULAIRE

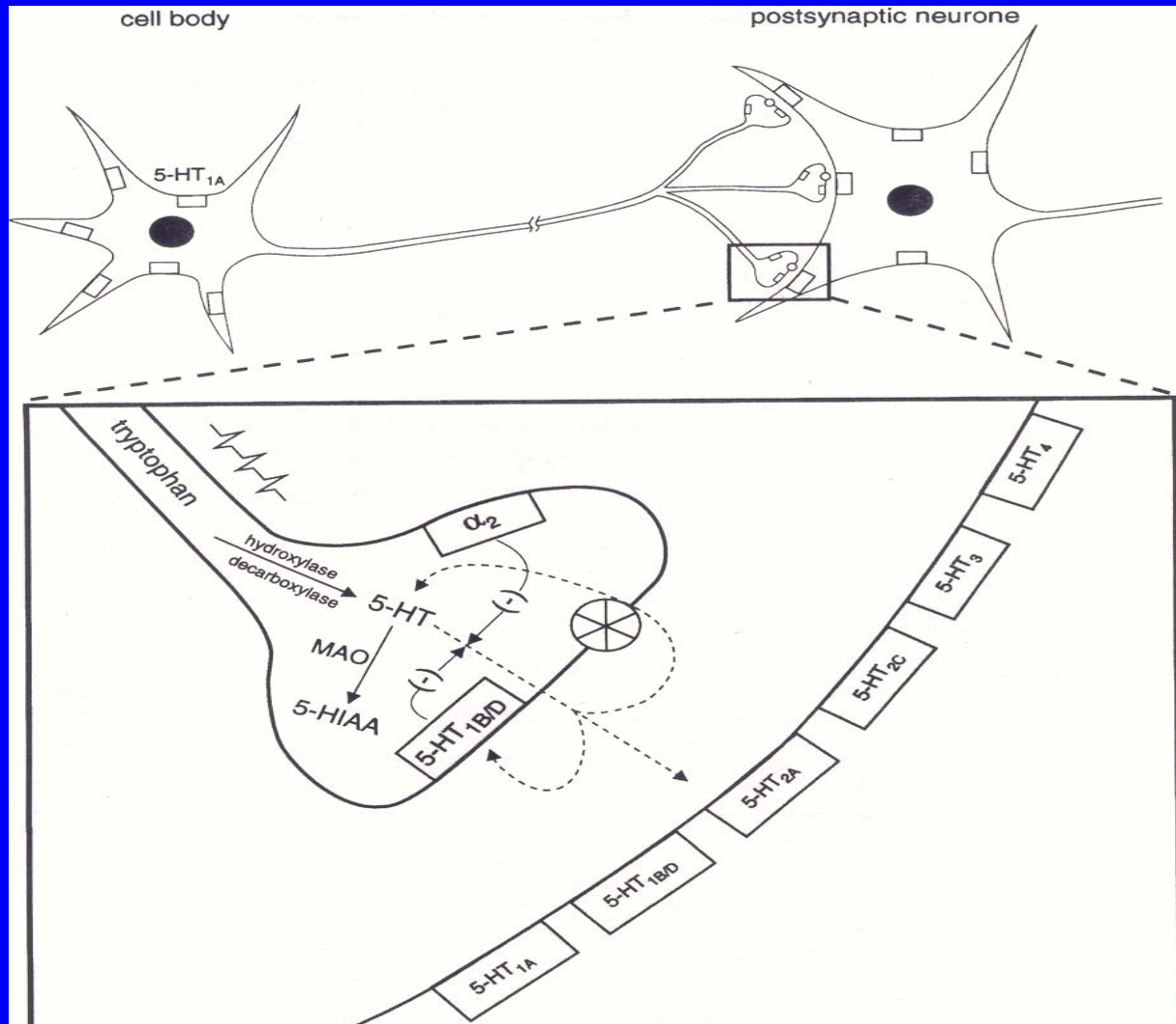
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE



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

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE



SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

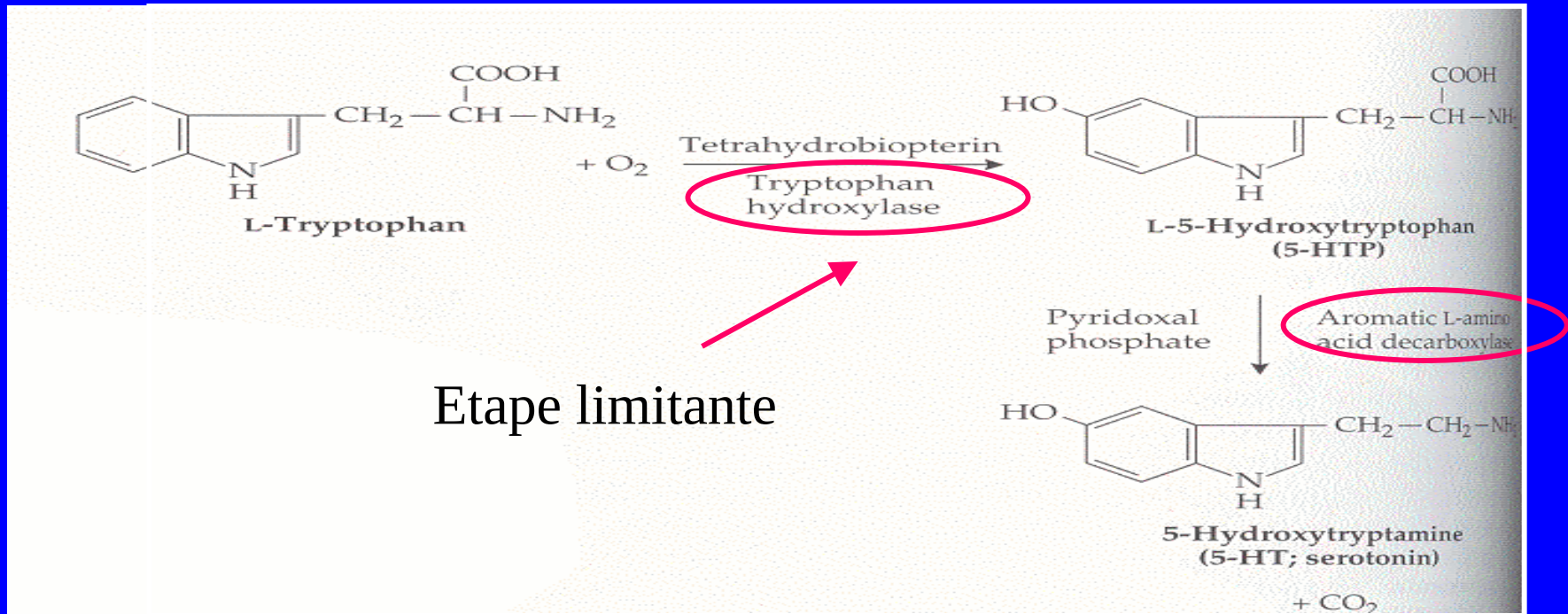
SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

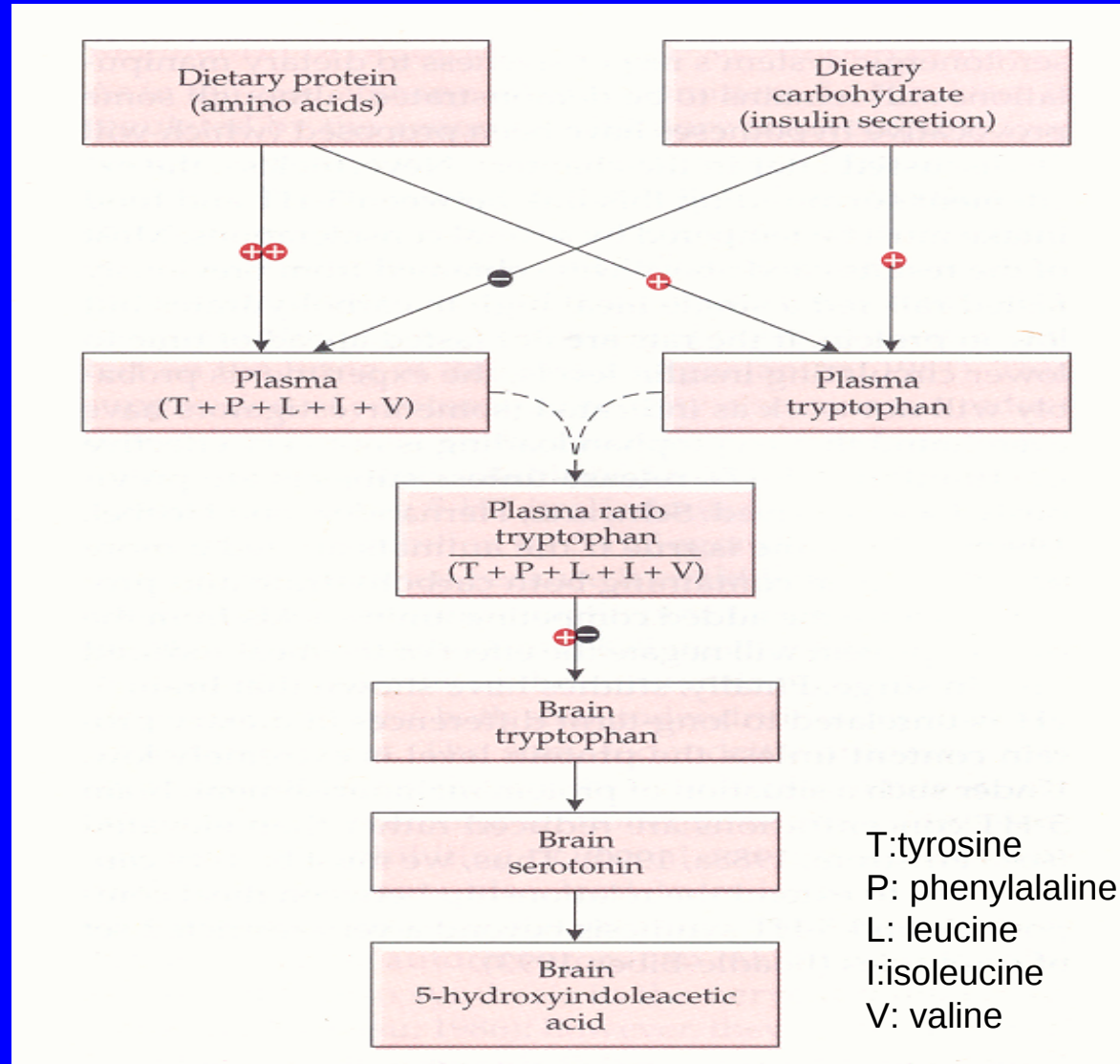
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

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

SYNTHESE DE SEROTONINE ET ALIMENTATION

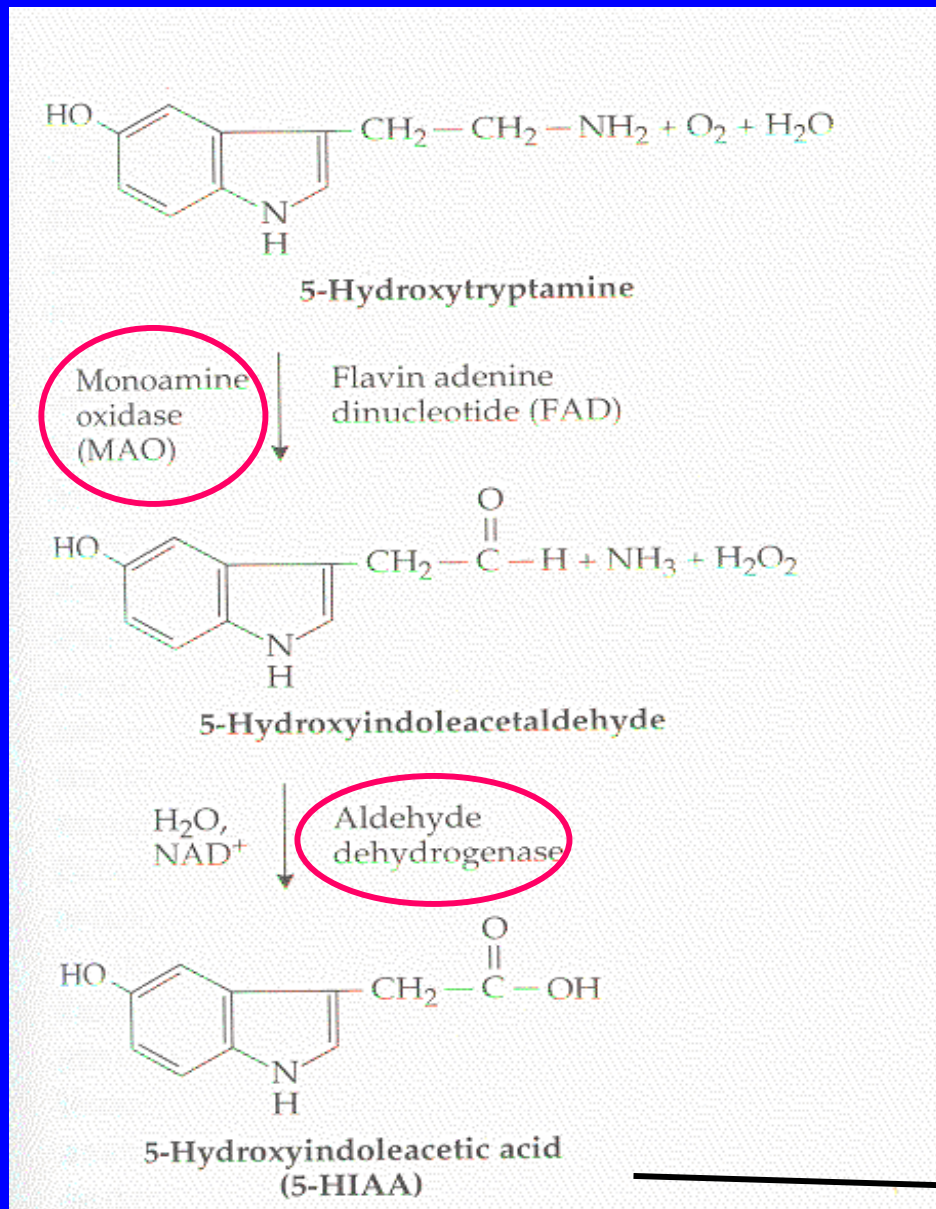


Principles of neuropsychopharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer
Ed Sinauer associates, Inc 1997 pp 351

SEROTONINE - POSSIBLE MODULATION ~ SYNTHÈSE

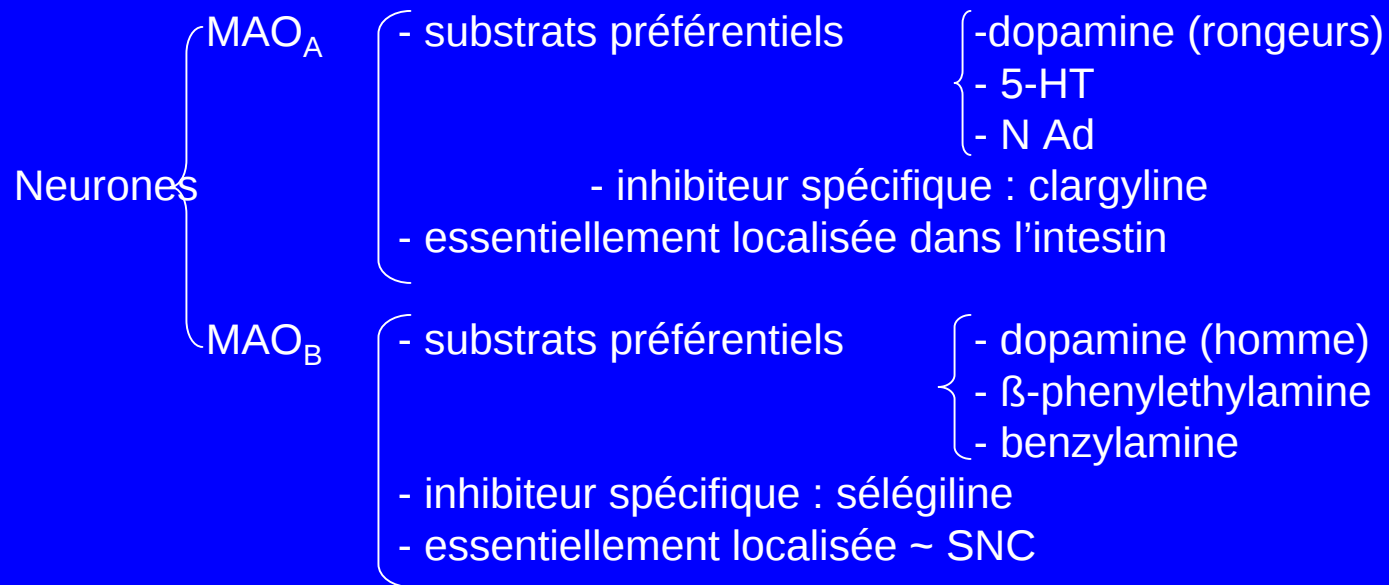
	Activation sérotoninergique	Inhibition sérotoninergique
synthèse	• ↑ synthèse par apport de précurseur : - L-Trp - 5-HTP - oxitriptan (Lévotonine®)	• inhibiteur enzymatique de la <i>TPH</i> : - non sélectif: p-chlorophénylalanine - sélectif : 6-fluoro-DL-Trp

SEROTONINE - DEGRADATION



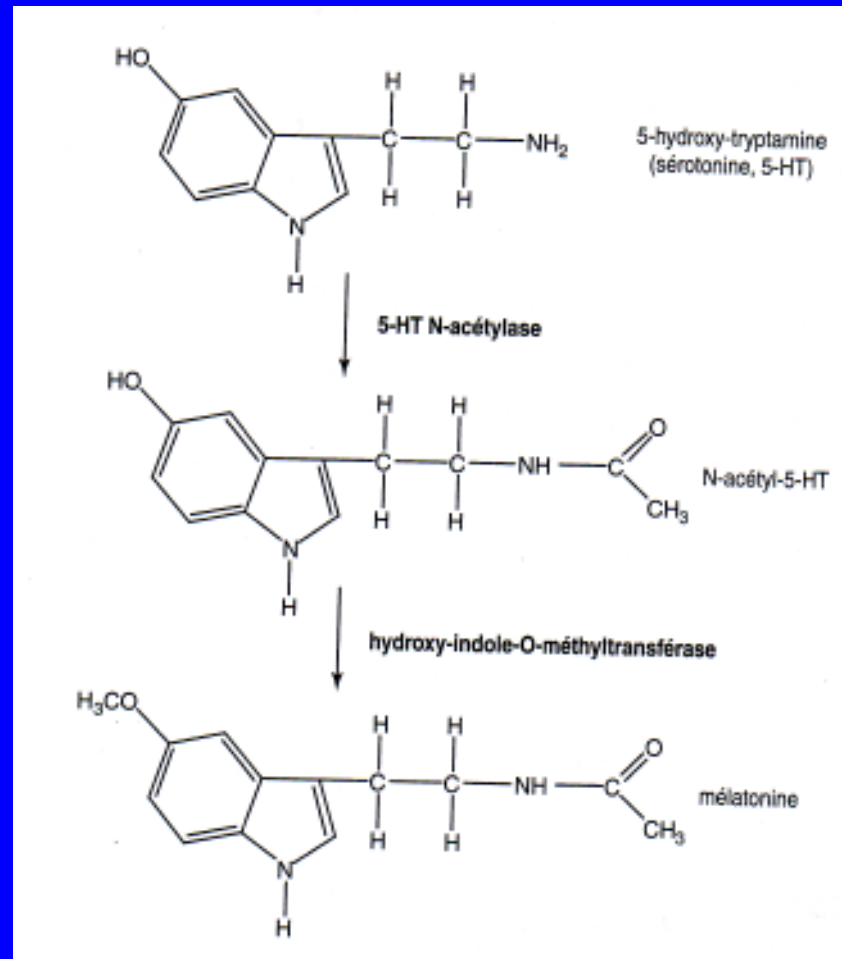
Molécule excrétée ↗↗
~ carcinome malin

SEROTONINE - DEGRADATION



SEROTONINE - METABOLISATION

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



SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

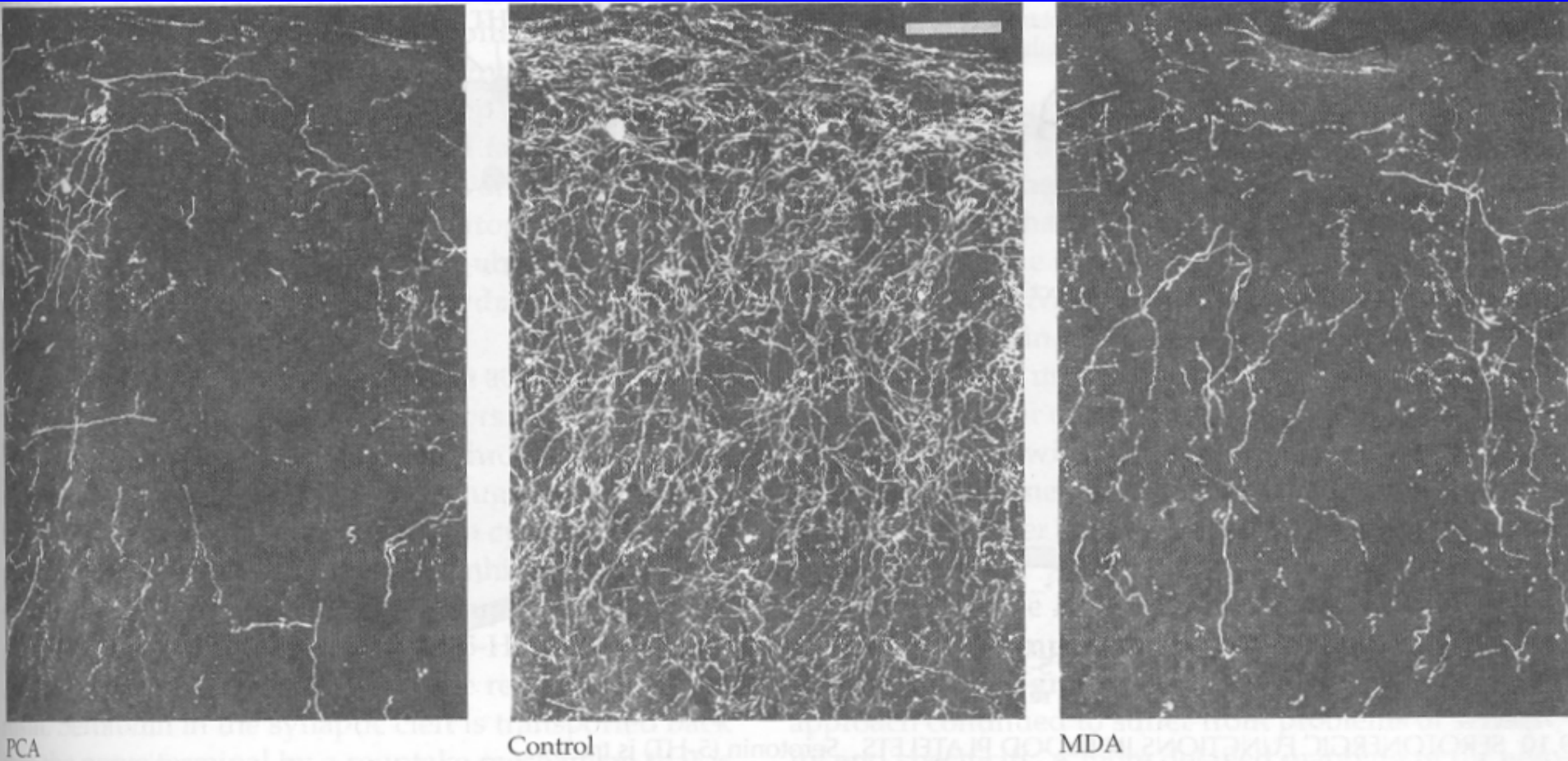
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

SEROTONINE - POSSIBLE MODULATION

~ LIBERATION / STOCKAGE

libération stockage	• ↑ libération : anorexigène (retiré du marché en 1997) fenfluramine (Pondéral®), dexfenfluramine (Isoméride®)	• ↓ des stocks vésiculaire : réserpine, tétrabénazine
------------------------	--	---

EFFECT OF AMPHETAMINE DERIVATIVES ON SEROTONINERGIC FIBERS



PCA: para-chloroamphétamine

MDA : 3,4 methylenedioxyamphetamine ("ectasy")

Augmentation de la libération de 5-HT

SEROTONINE - INHIBITION DE RECAPTURE

Inhibiteurs de recapture sélectifs

Fluoxépine
Fluvoxamine
Paroxétine
Citalopram
Sertraline

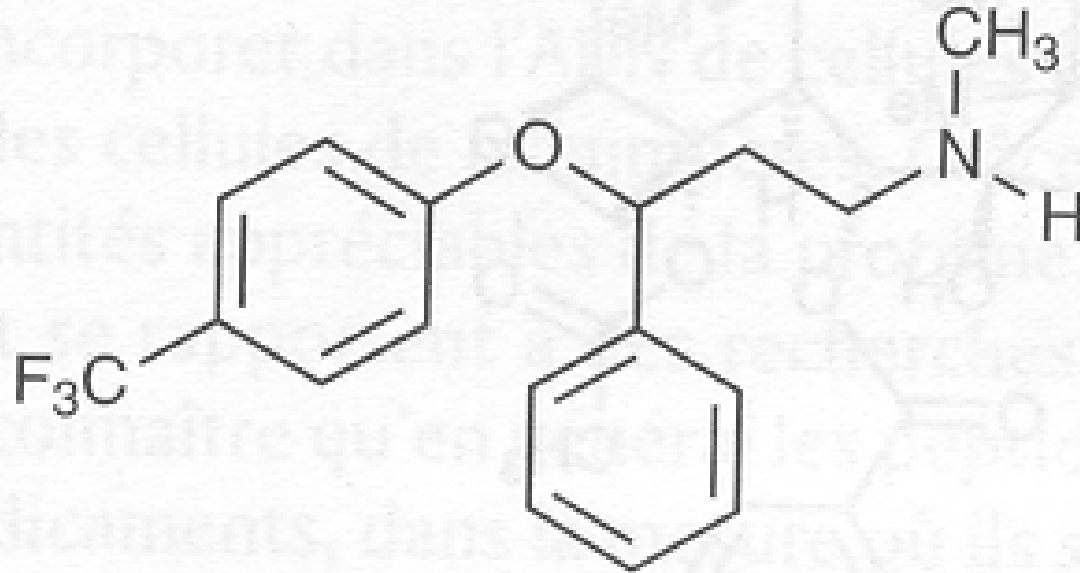
Inhibiteurs de capture non sélectifs

5-HT et DA: cocaïne

5-HT et NA:

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

EXEMPLE D'INHIBITEUR SELECTIF DE LA RECAPTURE DE SEROTONINE



Fluoxépine

Le Prozac.

INHIBITEUR DE LA RECAPTURE DE SEROTONINE

Inhibiteurs de recapture

bloquent la recapture du neuromédiateur à partir de la synapse

Composés dits « substrat-like »

- se lient 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
 - alteration du stockage du neurotransmetteur dans les vésicules synaptiques

SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

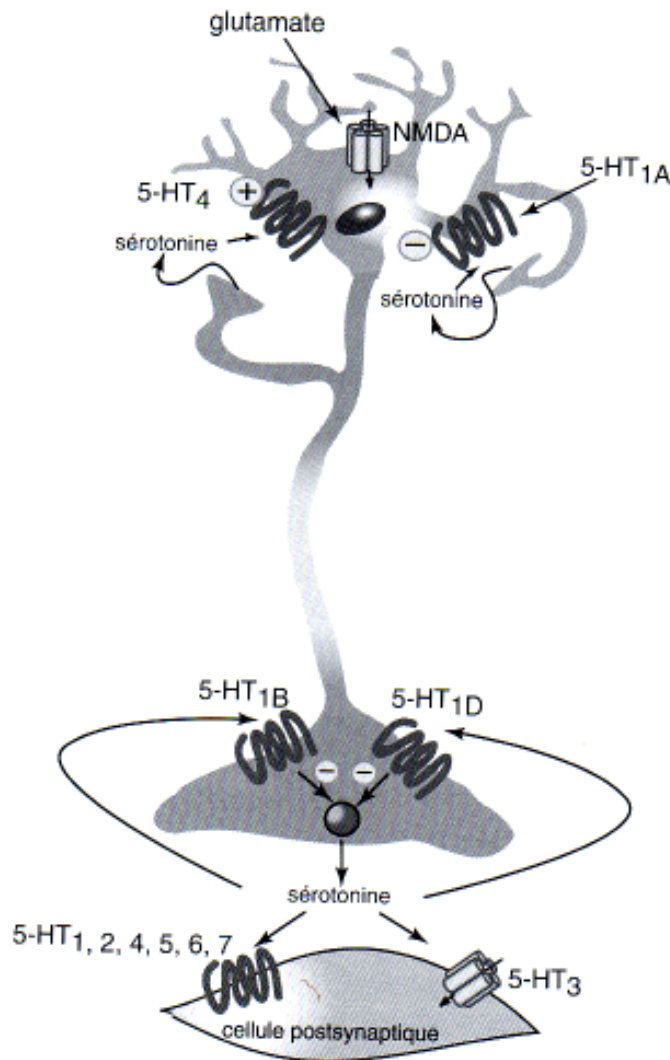
SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES

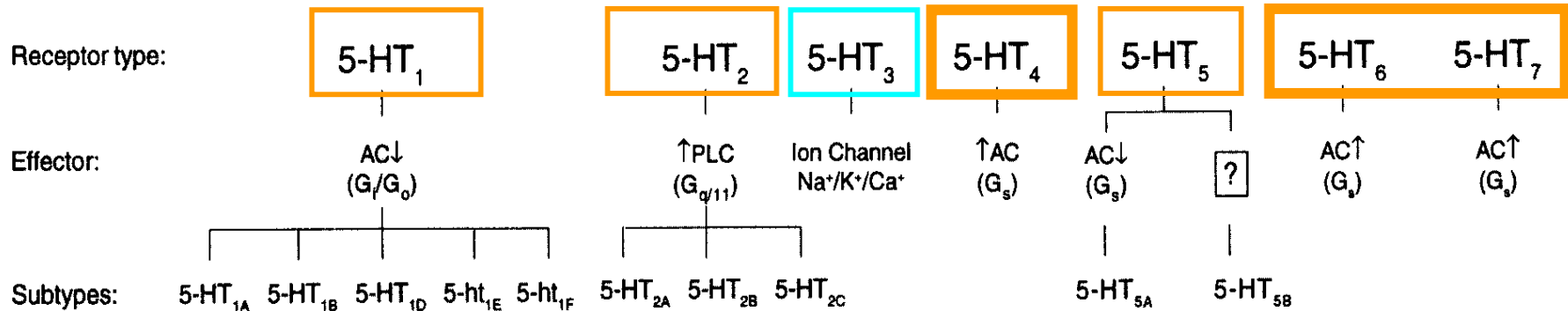


Le LSD et les indolamines stimulent les autorécepteurs somatodendritiques 5-HT_{1A} diminuant ainsi la transmission sérotoninergique

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

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.



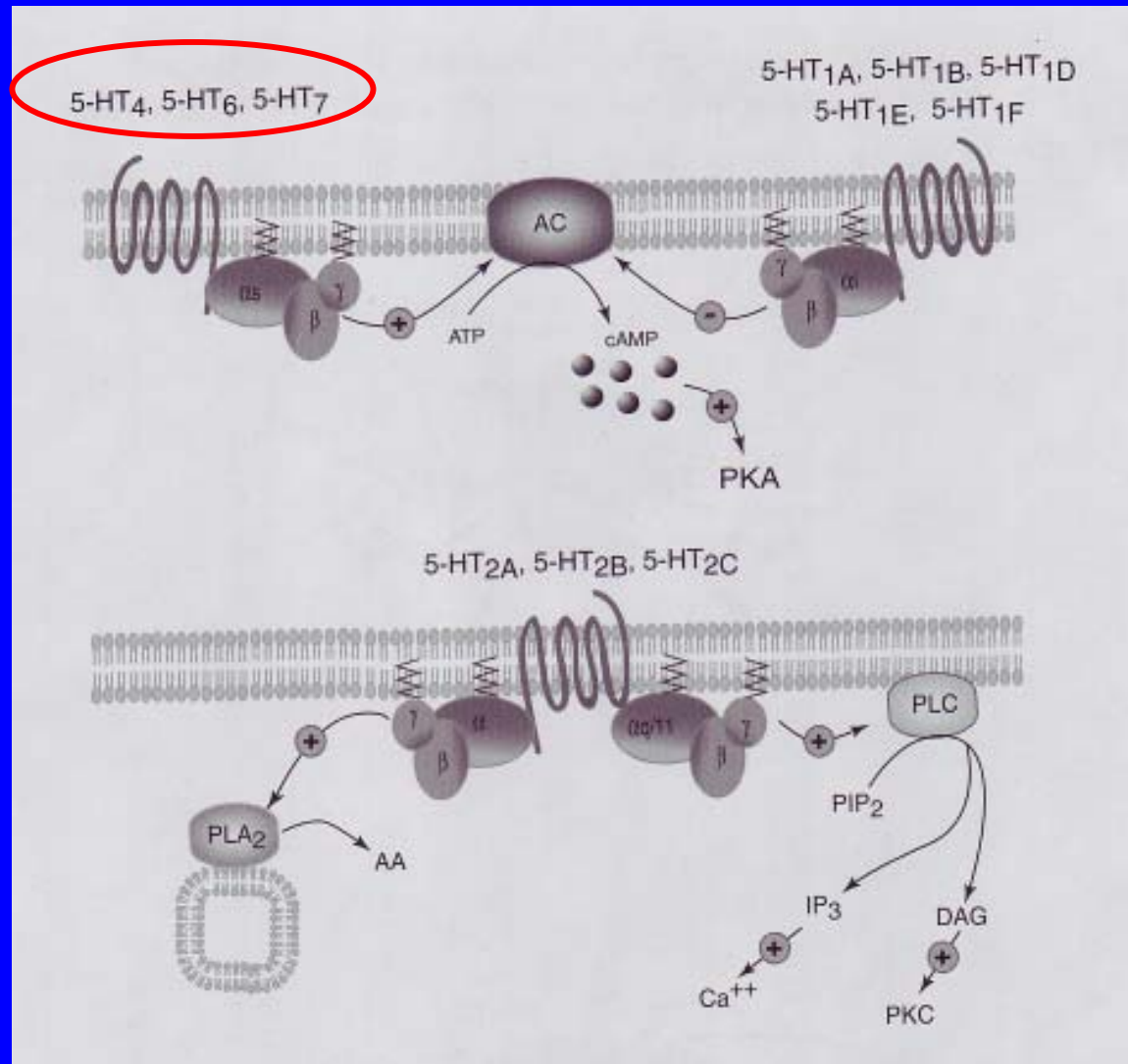
Récepteurs heptahélicoidaux



Récepteurs canaux

TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE

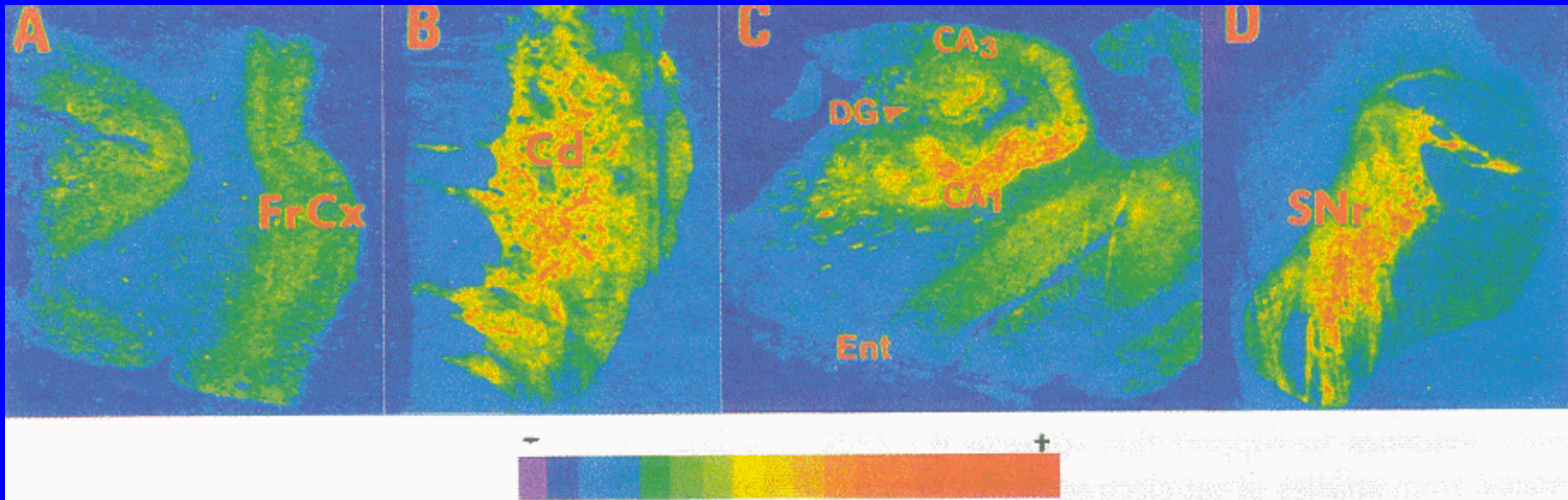
TRANSDUCTION DU SIGNAL



RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES ~ Gs

5-HT4	5-HT7
Gs	Gs
Activation Adenylyl cyclase	Activation Adenylyl 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	

SEROTONIN AND DISTRIBUTION OF 5-HT₄ RECEPTORS IN HUMAN BRAIN



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

SEROTONINE ET STIMULATION DES RECEPTEURS 5-HT4

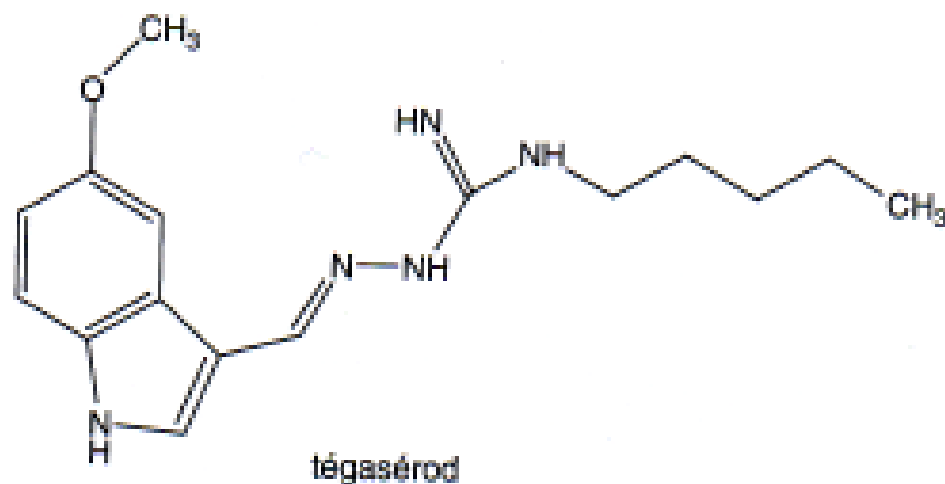
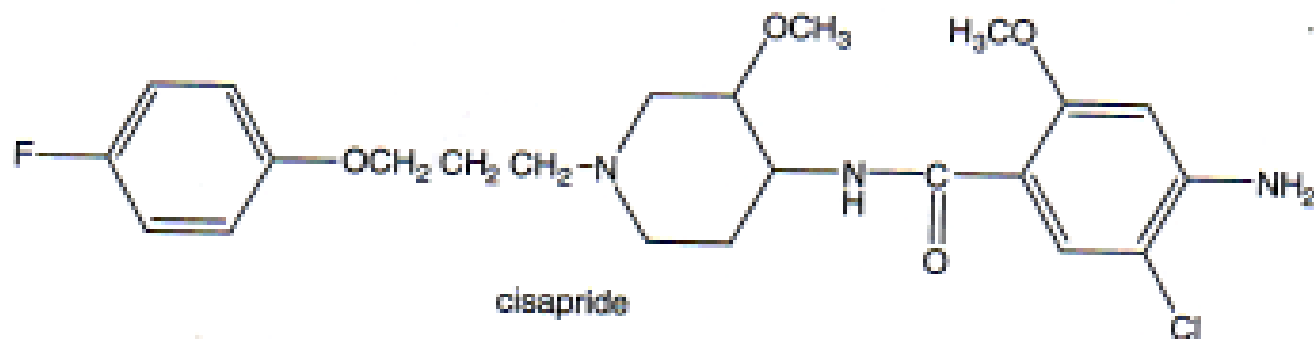
Les agonistes 5-HT4 (et 5-HT3)

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

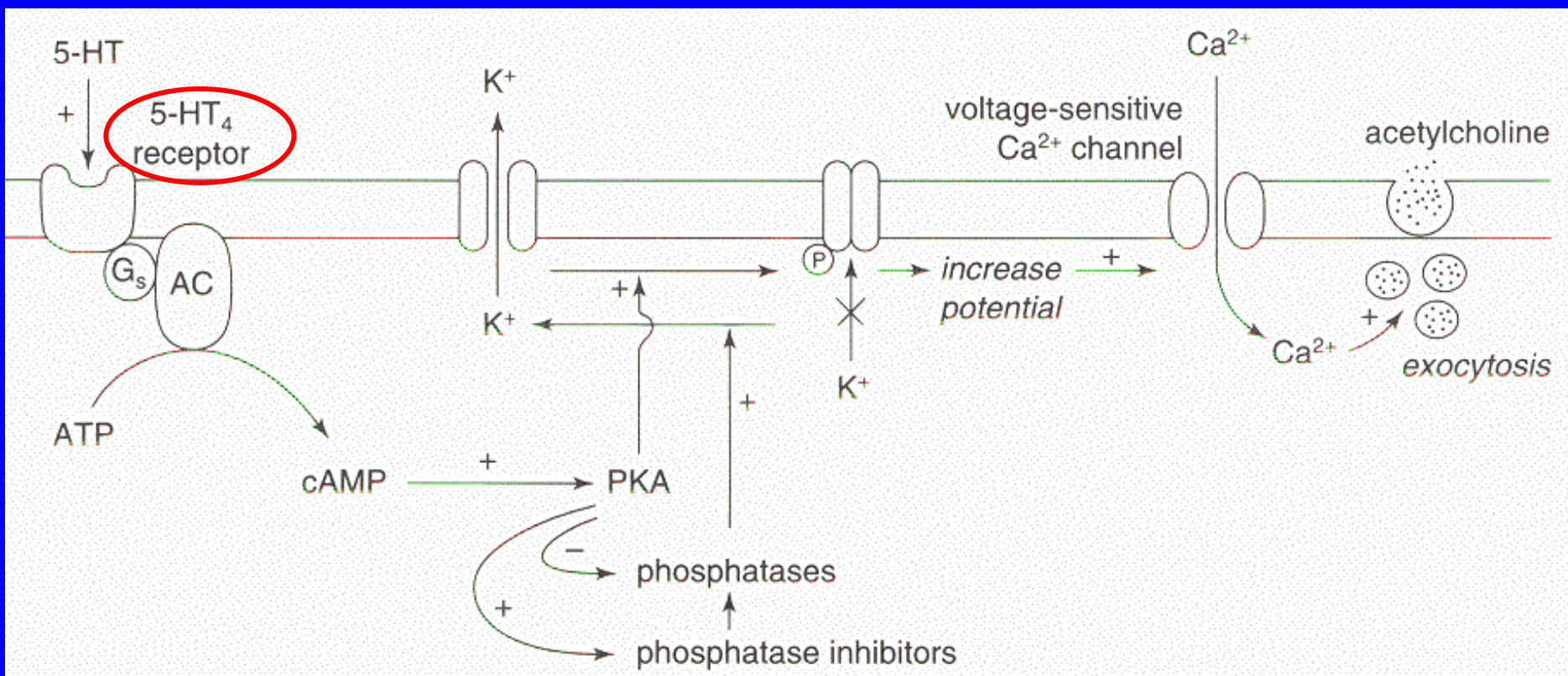
Intérêt thérapeutiques des agonistes 5-HT4:

molécules « antireflux » par stimulation de la motricité du tube digestif (Cisapride)

SEROTONINE AGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT4

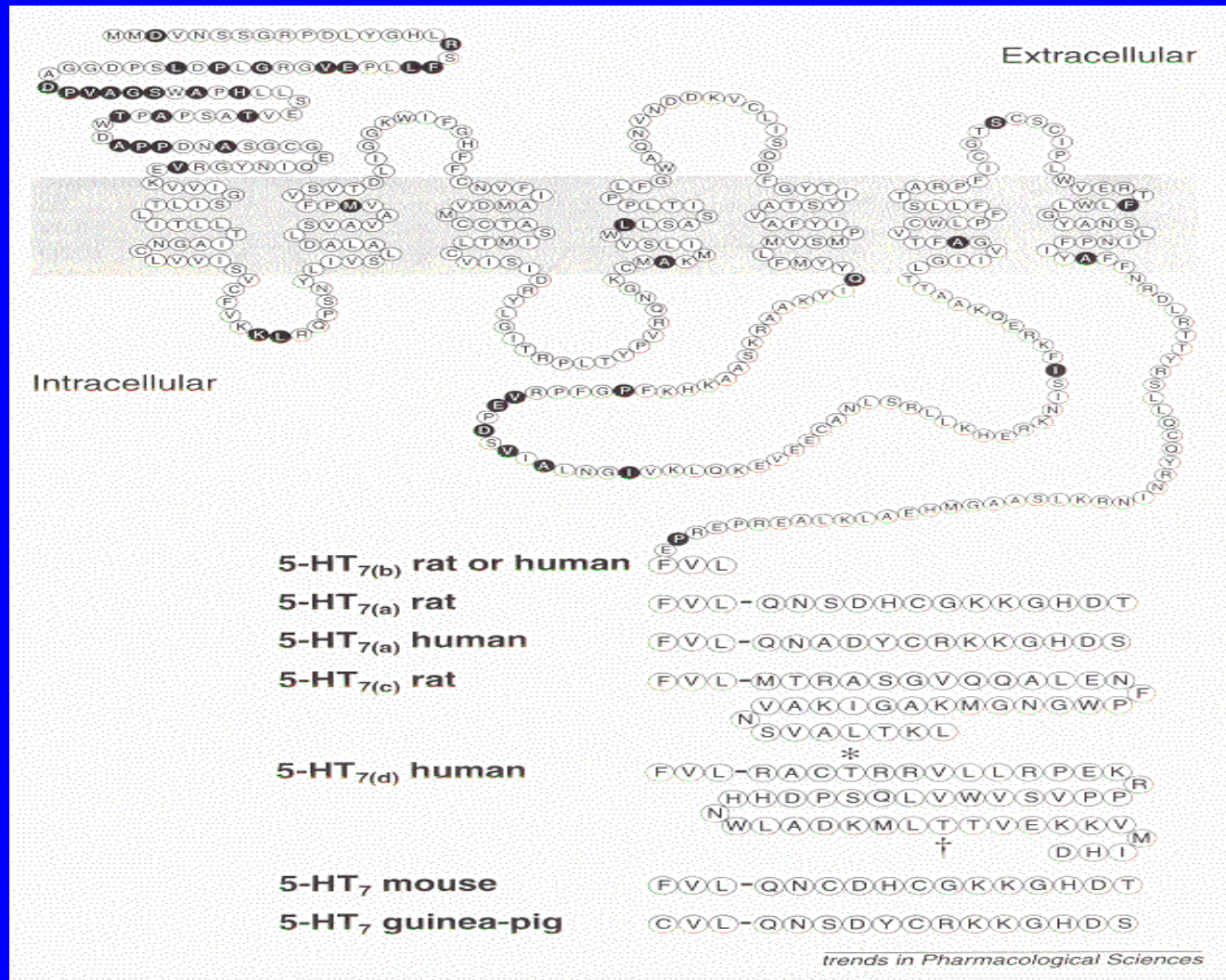


SEROTONINE AND RECEPTOR 5-HT₄ AND K⁺ AND Ca²⁺ CHANNELS

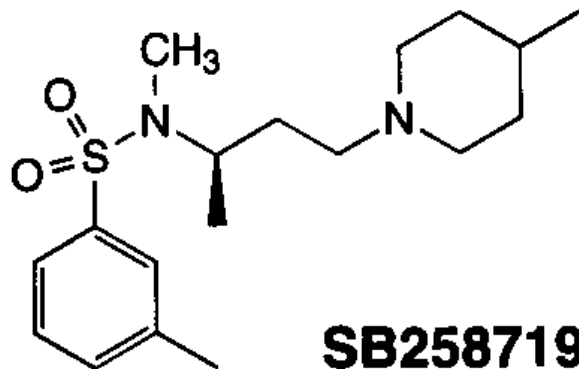


Eglen et al *TiPS* 16: 391-395 (1995)

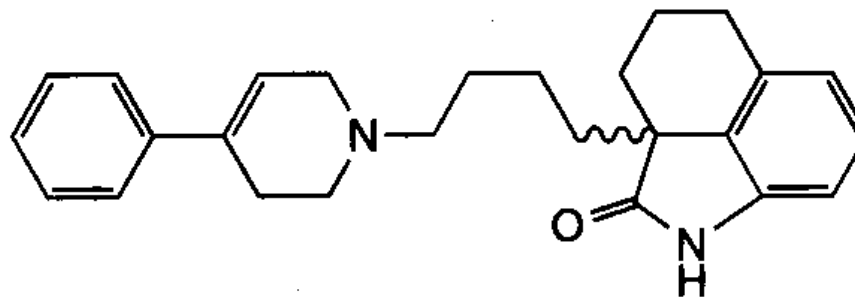
SEROTONINE ET RECEPTEURS 5HT7



LIGANDS DES RECEPTEURS 5HT7



SB258719



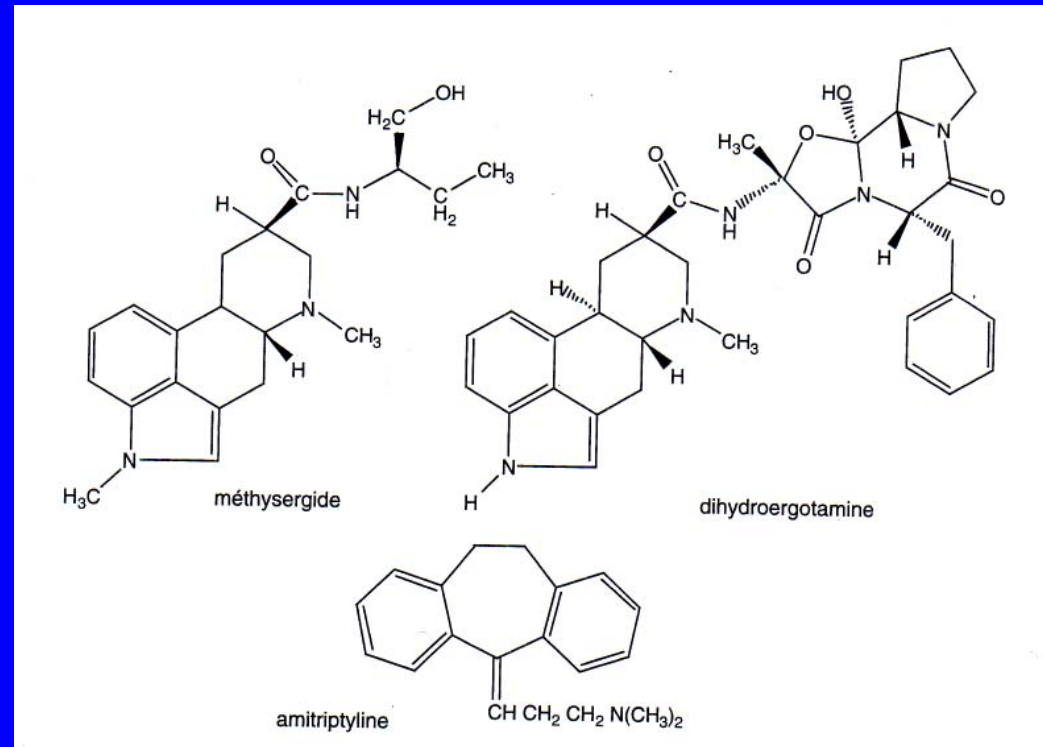
DR4004

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

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT₇

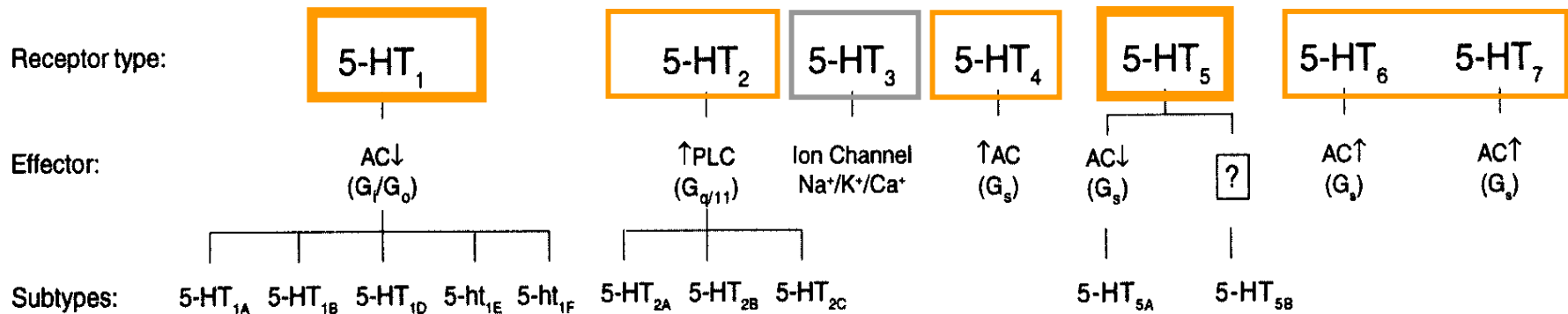
Les antimigraineux préventifs actuellement utilisés s'opposeraient à la vasodilatation induite par la sérotonine par effet antagoniste, potentiellement 5HT₇

- méthylsergide
- dihydroergotamine
- ergotamine



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.



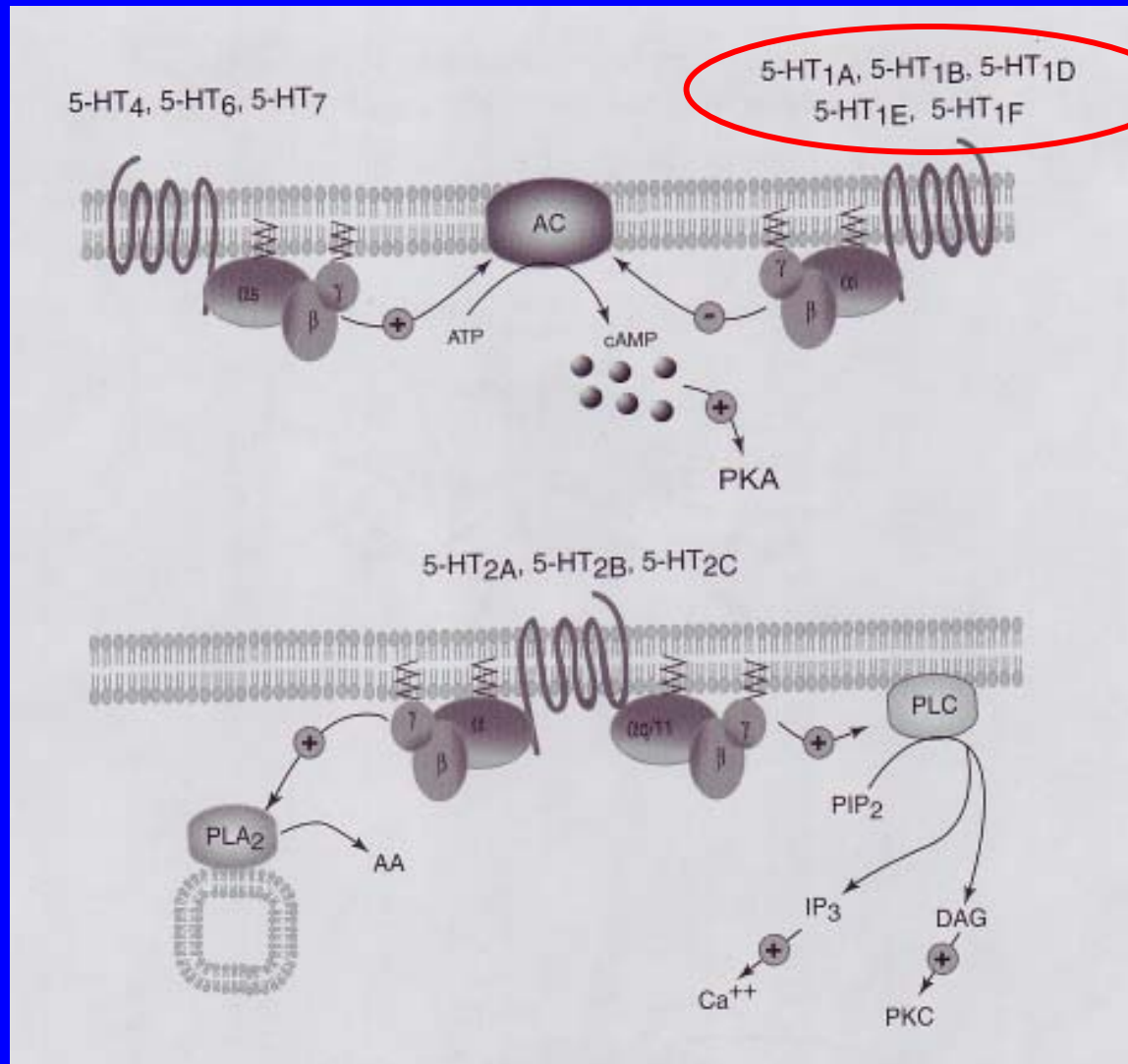
Récepteurs heptahélicoidaux



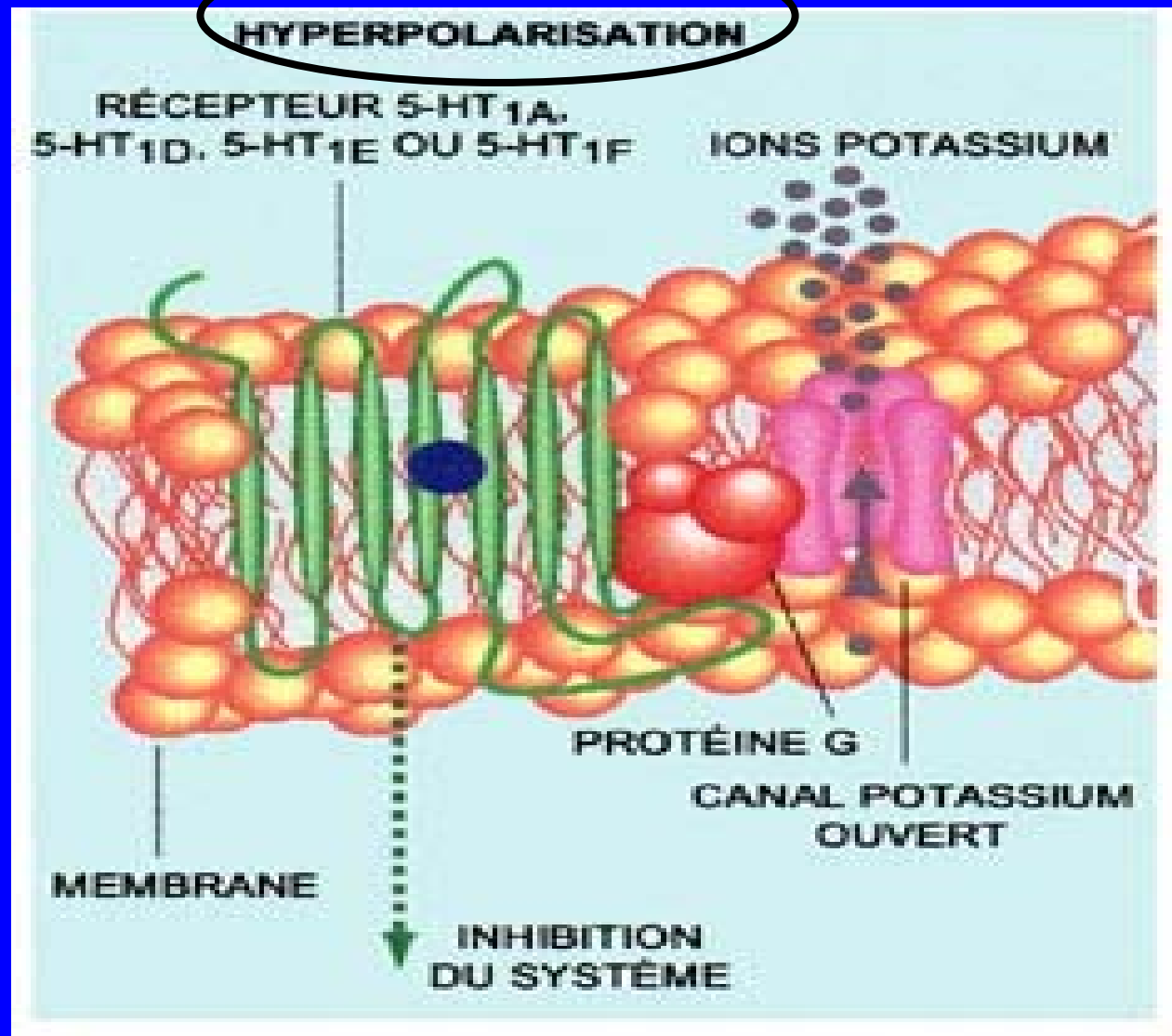
Récepteurs canaux

TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE

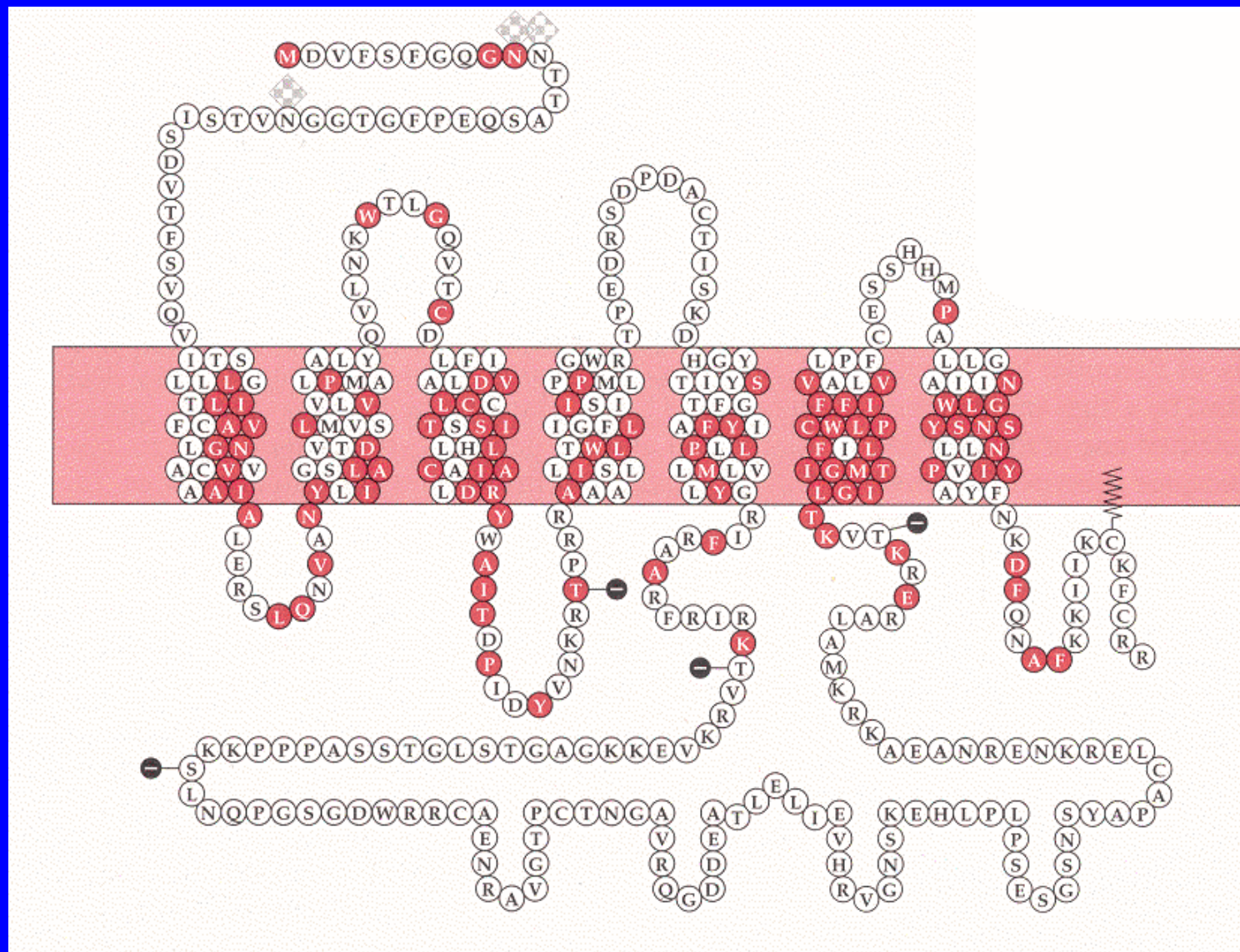
TRANSDUCTION DU SIGNAL



SEROTONINE - 5HT1 RECEPTORS



STRUCTURE OF 5-HT₁ RAT RECEPTOR



Principles of neuropsychopharmacology; Feldman, Meyer, Quenzer Ed; Sinauer associates, Inc 1997; pp 370

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	Sumatriptan	Sumatriptan	5-HT	5-HT
pEC ₅₀	8.2	6.0	7.0	8.2	6.9
Antagonist	WAY100635	Cyanopindolol	Methiothepin	–	–
pK _i	7.9	8.2	7.7		
Agonist pK _i					
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

^aVarious 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}.

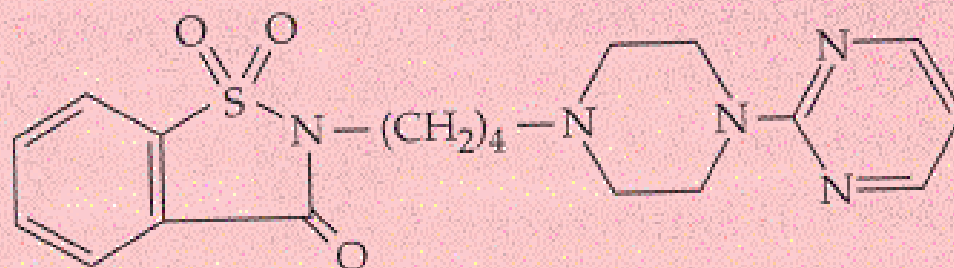
^bArrows indicate positive or negative regulation.

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

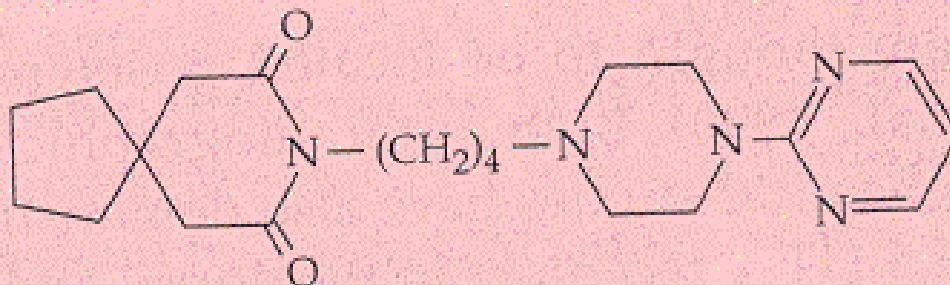
RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES 5-HT1

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

AGONISTES PARTIELS DES RECEPTEURS 5-HT1A



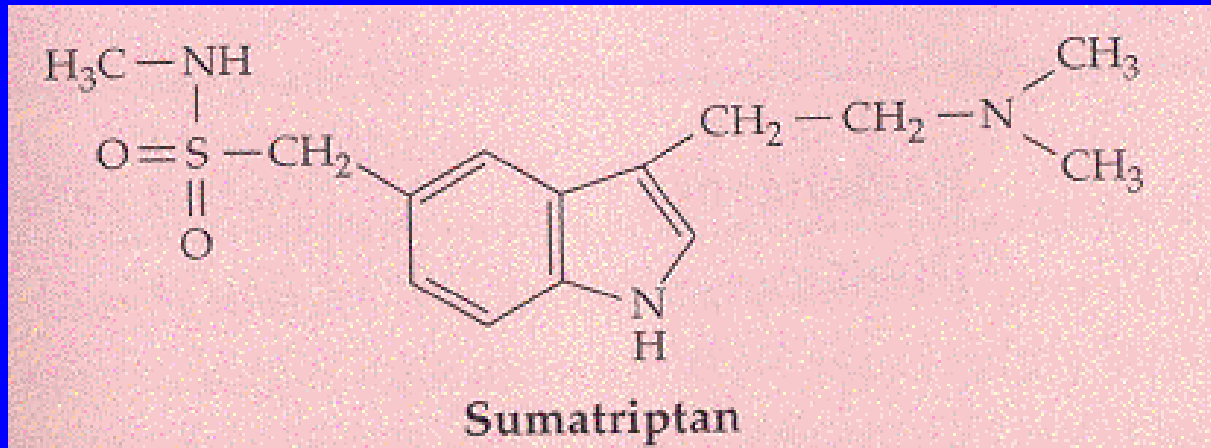
Ipsapirone



Buspirone

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

AGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT1B ET 5-HT1D



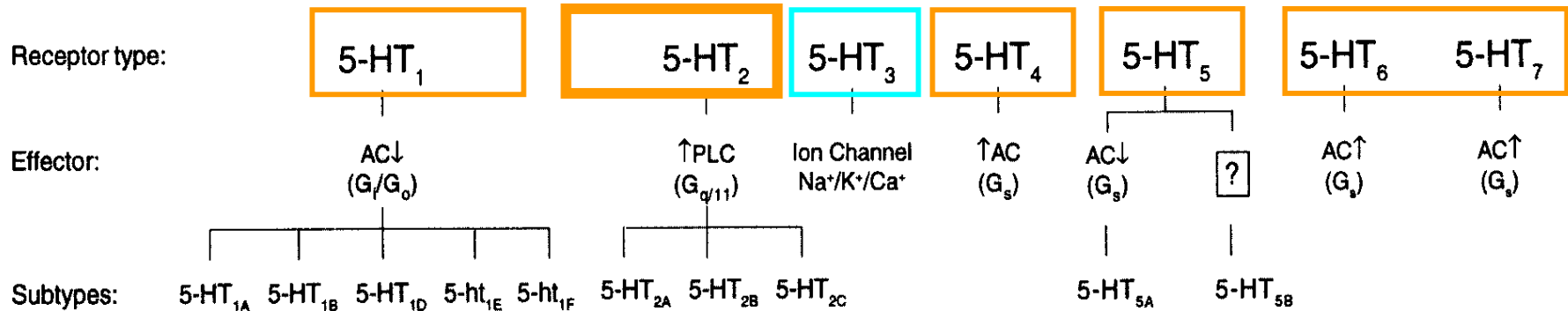
+ naratriptan
Zolmitriptan
Étériptan...

- Provoquent un antagonisme fonctionnel vis-à-vis de la stimulation des récepteurs couplés à Gs 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

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.



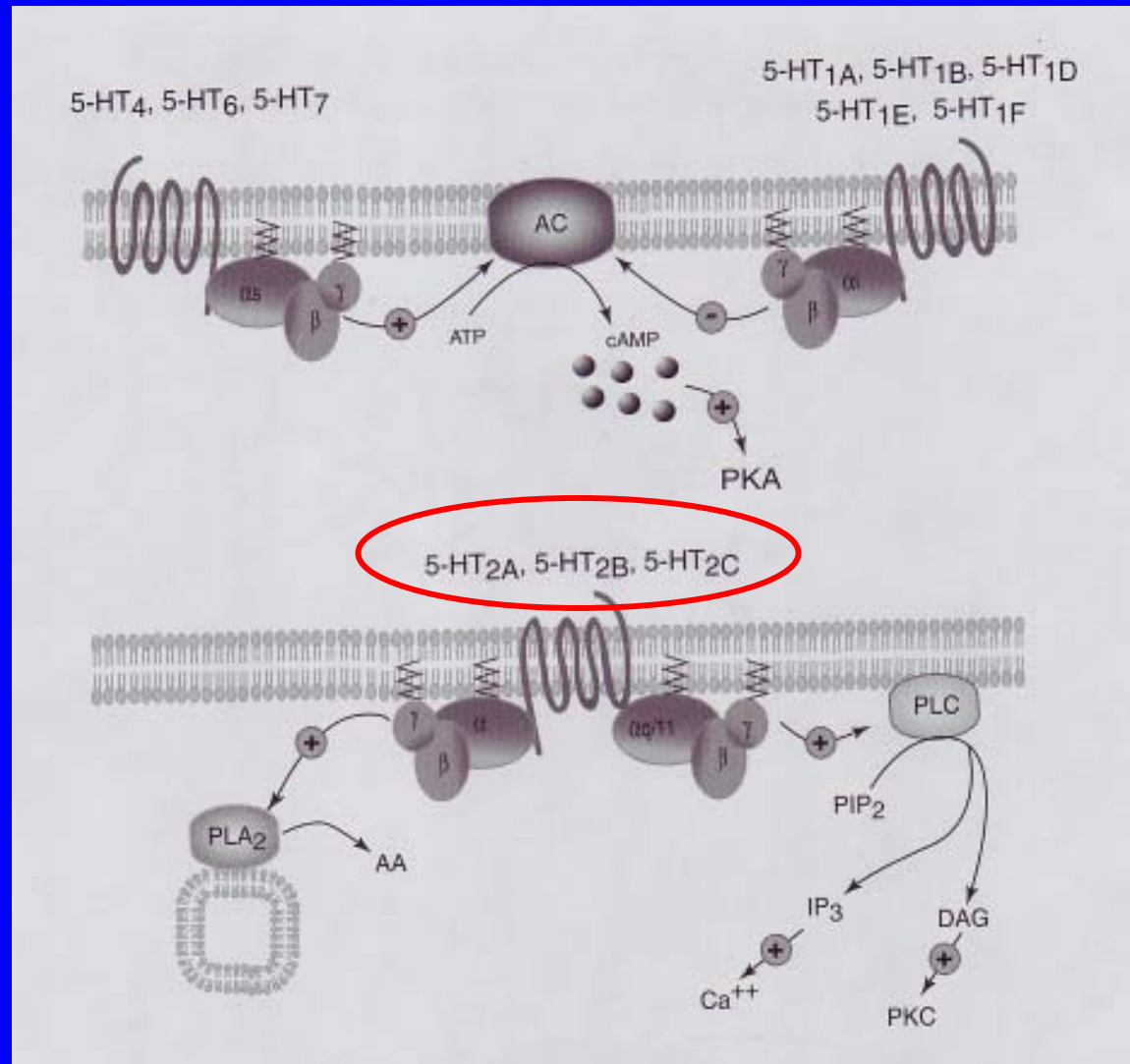
Récepteurs heptahélicoidaux



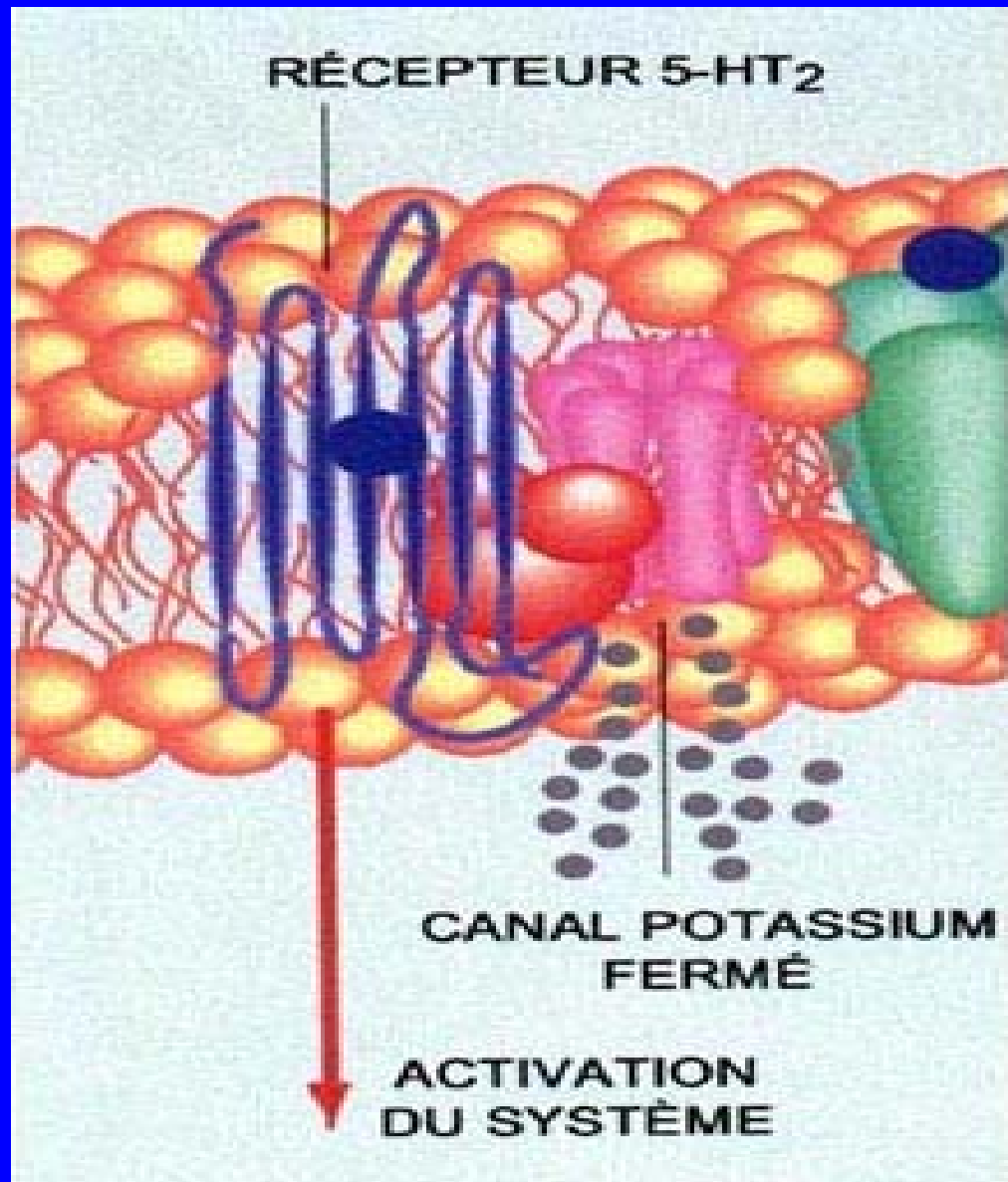
Récepteurs canaux

TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE

TRANSDUCTION DU SIGNAL



SEROTONINE - 5HT2 RECEPTORS

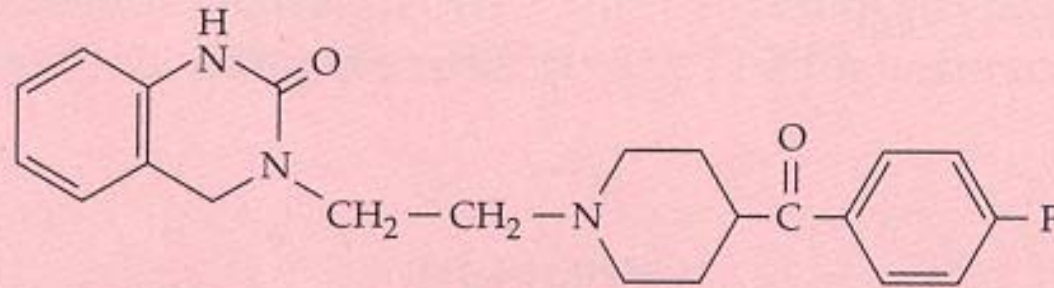


AGONISTES ET ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT2

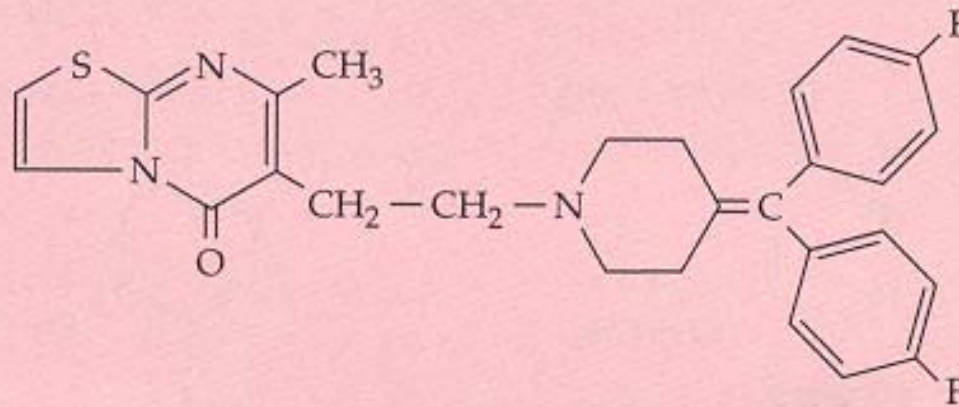
5-HT ₂ subtype selective ligands			
Subtype:	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}
Agonists:	α -Me-5-HT †	α -Me-5-HT † BW 723C86	α -Me-5-HT † MK 212 † mCPP †
Antagonists:	Ketanserin † Spiperone † MDL 11,939 † MDL 100,907	Rauwolscine † SB 206553 SB 204741 LY 266097	SB 206553 RS 102221 SB 221284
† denotes compounds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

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT2A



Ketanserin



Ritanserin

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

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

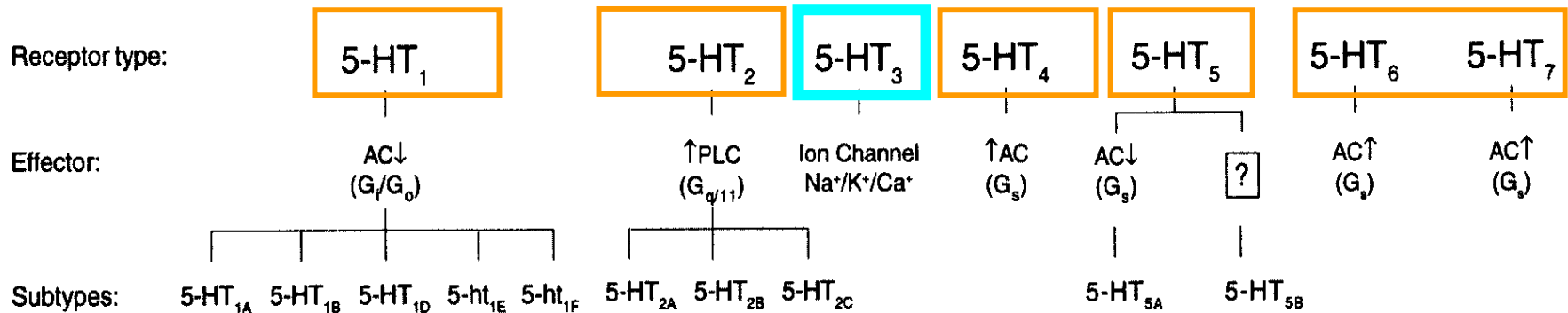
Activation PKG

Activation MLCP (myosin light chain phosphatase)

Vasodilatation

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.

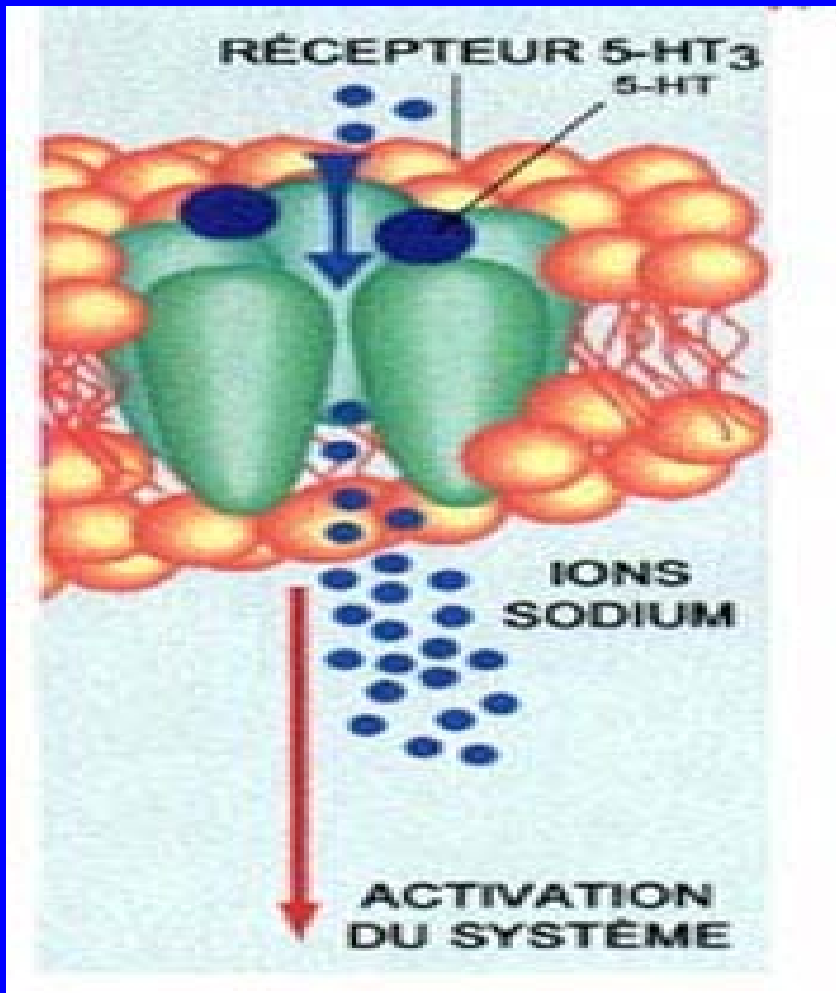


Récepteurs heptahélicoidaux



Récepteurs canaux

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

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

AGONISTES ET ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT₃

Ligands selective for 5-HT₃ receptors

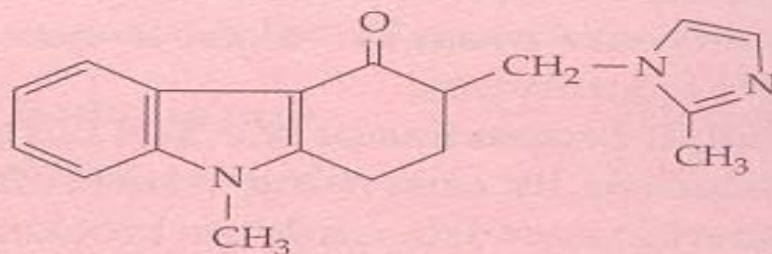
Agonists: m-Chlorophenylbiguanide †
 RS 56812 †
 2-Methyl-5-hydroxytryptamine †
 Phenylbiguanide †

Antagonists: MDL 72222 †
 Y-25130 †
 Granisetron
 Ondansetron
 Tropisetron
 BRL 46470A
 GR 65630

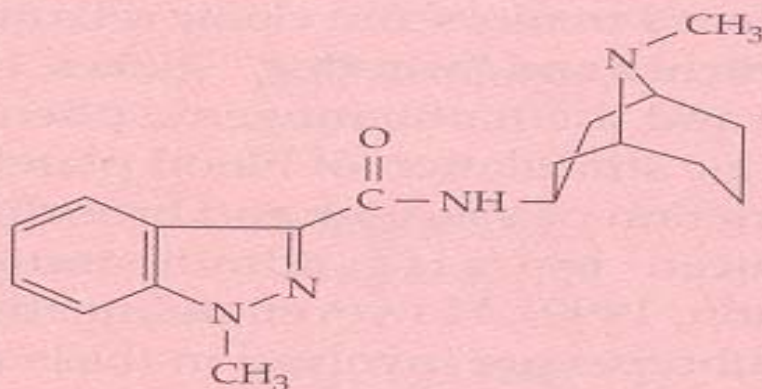
† denotes compounds available from Tocris

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

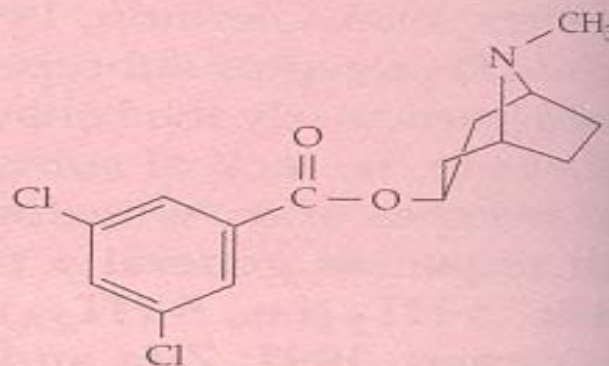
ANTAGONISTS OF 5-HT₃ RECEPTORS



Ondansetron



Granisetron



MDL 72222