



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Revue de littérature

Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive



The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response

D.J. David*, A.M. Gardier

CESP, Inserm UMR51178, faculté de Pharmacie, université Paris-Saclay, université Paris-Sud, 92296 Châtenay-Malabry cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 12 janvier 2016

Accepté le 18 mars 2016

Disponible sur Internet le 23 avril 2016

Mots clés :

Sérotonine

5-hydroxytryptamine

Transporteur sérotoninergique

Tryptophane

Récepteur

Antidépresseur

R É S U M É

Si la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est peut-être plus connue pour son rôle dans la régulation de l'humeur, il ne faut pas oublier qu'elle participe à la régulation de nombreuses fonctions physiologiques au niveau périphérique. La 5-HT est synthétisée à la périphérie dans les cellules entérochromaffines de l'intestin et dans le cerveau au niveau des noyaux du raphé à partir d'un précurseur, le L-tryptophane, acide aminé essentiel apporté par l'alimentation. L'action physiologique de la sérotonine est portée par une quinzaine de récepteurs sérotoninergiques regroupés en 7 familles (famille des récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇). Hormis le récepteur 5-HT₃, récepteur canal ou « récepteur inotropique », tous sont des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG) ou « récepteurs métabotropiques ». L'homéostasie du système sérotoninergique est assurée par des autorécepteurs sérotoninergiques, au nombre de trois (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}), une enzyme de dégradation, la monoamine-oxydase de type A (MAO-A) et un transporteur sélectif (le transporteur sérotoninergique, SERT). Dans le système nerveux central (SNC), le SERT est d'ailleurs la cible de plusieurs classes d'antidépresseurs, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et les antidépresseurs de la famille des tricycliques. L'activité antidépressive des inhibiteurs de recapture du SERT n'est cependant pas directement portée par le blocage du SERT mais par l'activation des récepteurs 5-HT postsynaptiques suite à l'augmentation de la transmission sérotoninergique (et donc de la concentration de sérotonine endogène) dans la fente synaptique qui en résulte. Les ISRS sont d'ailleurs définis comme étant des agonistes indirects des récepteurs 5-HT postsynaptiques. Parmi les différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques, l'activation des sous-types de récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B} et 5-HT₄ faciliterait l'action sur certains symptômes de la pathologie dépressive, tandis que l'activation des sous-types 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ et 5-HT₇ aurait des effets opposés sur d'autres symptômes de la pathologie. L'antidépresseur sérotoninergique idéal aurait donc une propriété agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B} et 5-HT₄ et antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ et 5-HT₇ de façon à obtenir une bonne efficacité vis-à-vis de symptômes variés qui composent ces pathologies dépressives. Si la synthèse d'un tel composé peut s'avérer difficile d'un point de vue chimique, le blocage de certains récepteurs sérotoninergiques centraux en plus de l'inhibition sélective du SERT pourrait raccourcir le délai d'apparition des effets antidépresseurs et/ou d'augmenter l'efficacité de ces médicaments sur l'ensemble de la symptomatologie dépressive.

© 2016 L'Encéphale, Paris.

A B S T R A C T

Keywords:

Serotonin

5-hydroxytryptamin

If serotonin (5-hydroxytryptamin [5-HT]) is well known for its role in mood regulation, it also impacts numerous physiological functions at periphery. Serotonin is synthesized at the periphery into the gut by intestinal enterochromaffin cells and in the central nervous system (CNS) in the raphe nucleus from the

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : denis.david@u-psud.fr (D.J. David).

Serotonergic transporter
Tryptophan
Receptor
Antidepressant

essential amino acid tryptophan. Physiological effects of 5-HT are mediated by about 15 serotonergic receptors grouped into seven broad families (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ receptor families). Except 5-HT₃ receptor, a ligand-gated ion channels, all the others are G protein-coupled receptors. Serotonin's homeostasis involves serotonergic autoreceptor such as 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, the enzymatic degradation of serotonin by monoamine oxidase A (MAO-A), and a transporter (serotonergic transporter [SERT]). In the CNS, the SERT is a key target for various antidepressant drugs such as Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI), Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI) and tricyclics family. However, antidepressant activity of SERT inhibitors is not directly mediated by the SERT inhibition, but a consequence of postsynaptic 5-HT receptor activation following the increase in 5-HT levels in the synaptic cleft. In pharmacology, SSRIs are defined as indirect agonist of postsynaptic receptor. Among all the 5-HT receptors, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B} and 5-HT₄ receptors activation would mediate antidepressant effects. In the meanwhile, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ and 5-HT₇ receptors activation would induce opposite effects. The best serotonergic antidepressant would directly activate 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B} and 5-HT₄ and would block 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ and 5-HT₇ receptor. If the chemical synthesis of such a compound may be compromised, SERT inhibition associated with the blockade of some but not all 5-HT receptor could shorten onset of action and/or improve antidepressant efficacy on the overall symptomatology of depression.

© 2016 L'Encéphale, Paris.

1. Introduction

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), une indolamine de la famille des monoamines, retrouvée aussi bien à la périphérie que dans le système nerveux central (SNC), est majoritairement présente dans l'organisme en qualité d'hormone locale (autacoïde) et dans une moindre mesure comme neurotransmetteur. Plus de 98 % de la 5-HT corporelle est présente à la périphérie et notamment dans les plaquettes.

C'est en 1935, que Vittorio Erspamer montre l'existence d'une substance capable de contracter les muscles lisses, qu'il nomme « entéramine » [1]. En 1948, le groupe de Rapport isole un facteur vasoconstricteur sérique du sang qu'il nomme « sérotonine », pour sa capacité vasotonique et sa présence dans le sérum [2]. La même année, il détermine sa structure par cristallographie [3]. En 1952, Erspamer et Asero démontrent que l'entéramine et la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine sont une seule et même substance [4]. En 1953, Twarog et Page démontrent que cette amine est aussi un neurotransmetteur présent dans le cerveau des mammifères [5] et Woolley, en 1963, présente l'hypothèse que cette amine serait impliquée dans certaines maladies mentales [6]. Coppen propose d'ailleurs que la sérotonine joue un rôle dans la dépression [7].

La découverte de la sérotonine, il y a plus de 80 ans ne laissait pas présager de son implication dans des effets physiologiques aussi diversifiés que la régulation des comportements alimentaires, la thermorégulation, le comportement sexuel, l'anxiété, la dépression, la motilité intestinale et plus généralement celle des muscles lisses (bronches, utérus) et enfin, dans la régulation de l'activité nerveuse sympathique et parasympathique des vaisseaux du cœur (Fig. 1).

Sans être exhaustif, cet article s'attachera à présenter les éléments de pharmacologie fondamentale nécessaires à la compréhension du rôle de la sérotonine dans la réponse thérapeutique aux antidépresseurs. Pour cela, nous présenterons dans un premier temps les éléments clés de la neurotransmission sérotoninergique, de la synthèse de la sérotonine à sa réceptologie, puis nous précisons son implication dans l'effet de type antidépresseur observé dans les études précliniques.

2. La distribution de la sérotonine dans l'organisme

La sérotonine retrouvée dans l'organisme est synthétisée par les cellules entérochromaffines de l'intestin. Ces cellules stockent 90 % de la 5-HT du tractus gastro-intestinal. Les effets périphériques de

la 5-HT entraînent des contractions de l'intestin, de l'utérus, des bronches et des uretères. Ses effets cardiovasculaires sont extrêmement variables et dépendent notamment de la dose administrée et de l'espèce étudiée. Sur le muscle cardiaque à proprement dit, la 5-HT induit des effets chronotropes et inotropes positifs (Fig. 1) [8]. L'action vasoconstrictrice de la 5-HT sur les vaisseaux est aussi recherchée dans le traitement de la migraine [9].

La 5-HT ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ainsi, la 5-HT retrouvée dans le SNC, et synthétisée in situ dans les noyaux du raphé à partir du L-tryptophane, qui lui passe la BHE (Fig. 2). Les neurones sérotoninergiques sont restreints à des groupes de cellules autour de la ligne du pont et du cerveau moyen supérieur, numérotés de B1 à B9 selon le noyau du raphé considéré [10]. Les groupes de cellules les plus caudales dans le raphé projettent majoritairement dans la moelle épinière par des voies descendantes. Les cellules les plus rostrales du raphé dorsal (B7) (NRD) et médian (B8) projettent dans les structures limbiques comme l'hippocampe et le cortex par des voies ascendantes. Ces projections des noyaux du raphé permettent de mieux comprendre l'implication de la sérotonine dans de nombreuses fonctions physiologiques comme la mémoire et les phénomènes d'apprentissage, l'humeur, la prise alimentaire, la régulation des comportements sexuels, la thermorégulation ou la nociception (Fig. 1). N'oublions pas que le 5-HT intervient aussi dans la régulation des cycles veilles/sommeil puisque dans la glande pinéale, elle est précurseur de la synthèse de la mélatonine. Même si le nombre de neurones 5-HT peut paraître faible (250 000 chez l'Homme), le système sérotoninergique du SNC des mammifères reste, après le système glutamatergique, le réseau neurochimique le plus complexe puisque les projections partant des noyaux du raphé permettent de moduler toutes les régions du SNC [11,12]. Enfin, les plaquettes sanguines ne synthétisent pas la sérotonine mais la stockent à partir du plasma sanguin grâce à la présence de la SERT membranaire. L'agrégation plaquettaire est accompagnée d'une sécrétion de 5-HT entraînant une vasoconstriction et produisant un effet global hypertenseur d'origine vasculaire.

3. La biosynthèse de la sérotonine

La biosynthèse de la 5-HT s'effectue à partir d'un précurseur, le L-tryptophane (Trp), un acide aminé dit essentiel puisqu'il est apporté uniquement par l'alimentation. Il est notamment retrouvé dans le chocolat, les produits laitiers, la banane ou encore les arachides. Le Trp est véhiculé du sang vers le SNC par un

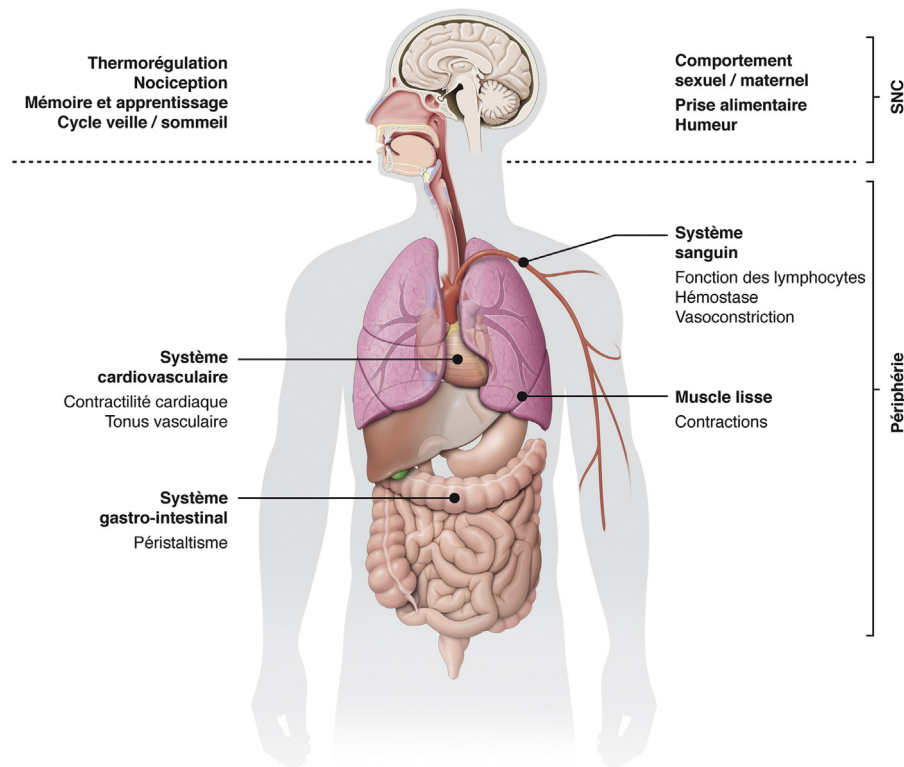


Fig. 1. Rôle physiologique de la sérotonine chez l'homme. La sérotonine intervient dans de multiples fonctions physiologiques aussi bien dans le système nerveux central qu'à la périphérie (système cardiovasculaire, système sanguin, muscles lisses, système gastro-intestinal).

transporteur commun à d'autres acides aminés neutres à longue chaîne [13,14] (Fig. 2). La synthèse de 5-HT s'effectue grâce à différents enzymes, et notamment le tryptophane hydroxylase (TPH) et la décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAAA). Que ce soit dans les cellules entérochromaffines ou dans les noyaux du raphé, le L-Trp est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la TPH. Deux isoformes de cette enzyme ont été identifiées, l'isoforme TPH-1 retrouvée à la périphérie (duodénum) et l'isoforme TPH2 majoritairement exprimée dans le SNC [15] (Fig. 2). En réalité, l'expression de ces deux isoenzymes ne serait pas aussi compartimentée car de récents travaux suggèrent que la TPH-1 serait également présente dans le SNC [16]. Cette réaction d'hydroxylation constitue l'étape limitante de la synthèse de sérotonine en sachant que les concentrations physiologiques de Trp retrouvées ne saturaient pas l'enzyme. Le 5-HTP formé est ensuite rapidement décarboxylé par la DAAA pour donner la 5-HT sous sa forme finale (Fig. 2 et 3). La sérotonine est ensuite stockée dans les vésicules synaptiques grâce à un transporteur vésiculaire, le VMAT pour *vesicular monoamine transporter*. Les VMAT-1 ou -2 retrouvés respectivement à la périphérie ou dans le SNC, fonctionnent comme des antiports, utilisant une H^+ -ATPase et un gradient de proton pour permettre l'entrée de la 5-HT dans les vésicules.

La 5-HT demeurera dans les vésicules jusqu'à sa libération. Celle-ci fait intervenir deux modes physiologiques opposés, l'un calcium (Ca^{2+})-dépendant (exocytose) et l'autre Ca^{2+} -indépendant. La libération calcium (Ca^{2+})-dépendant de 5-HT ou libération « quantique » fonctionne selon un processus d'exocytose qui est tétradoxine (TTX) sensible [17]. Le second mode de libération de la 5-HT est (Ca^{2+})-indépendant et TTX insensible [18], ce qui nécessite un fonctionnement du transporteur en mode « inverse », permettant à la 5-HT de passer du milieu intraneuronal vers le milieu extra-neuronal (Fig. 3).

La quantité disponible de 5-HT endogène est modulée par un transporteur membranaire sélectif de la 5-HT, le SERT, capable de

recapter 80% du neurotransmetteur libéré. Le SERT est constitué de 12 segments transmembranaires dont certains sont primordiaux pour la liaison des substrats exogènes ou pour son activité. Le transport de la 5-HT est un processus actif faisant intervenir une pompe Na^+/K^+ ATPase. Il requiert la formation d'un complexe quaternaire nécessitant un co-transport de sodium et de chlore préalablement à la fixation de la 5-HT sur le transporteur. Une fois ce complexe formé, un changement de conformation du transporteur permet à la 5-HT, au sodium et au chlore d'être transloqués de l'extérieur vers l'intérieur du neurone. Il s'avère que l'ion chlore facilite la fixation de la 5-HT tandis que l'ion sodium permet la translocation de la 5-HT fixée [19]. Après la dissociation de la 5-HT, du sodium et du chlore du transporteur, le potassium intracellulaire est transloqué à son tour de l'intérieur du neurone vers l'extérieur où il se dissocie du transporteur.

La 5-HT est catabolisée par une voie enzymatique mobilisant la monoamine-oxydase de type A (MAO-A) intra-neuronale et intramitochondriale. Le produit de la dégradation de la 5-HT par la MAO, un aldéhyde, est ensuite oxydé par un aldéhyde déshydrogénase en son principal métabolite, l'acide 5-hydroxyndol-acétique (5-HIAA) qui est excrété dans le LCR, et qu'on retrouvera ensuite dans le sang et enfin dans les urines [20] (Fig. 3).

4. Les récepteurs sérotoninergiques

L'action physiologique de la 5-HT est portée par une quinzaine de sous-types de récepteurs sérotoninergiques définis en fonction des analogies de structure de gènes [21,22]. Hormis le récepteur 5-HT₃ qui appartient à la super-famille des récepteurs ionotropiques, les autres types de récepteurs font partie de la super-famille des récepteurs métabotropiques constitués de 7 domaines transmembranaires et couplés aux protéines G (Fig. 3). Cette nomenclature internationale (cf. le site de l'IUPHAR : <http://www.guidetopharmacology.org/>) classe les récepteurs

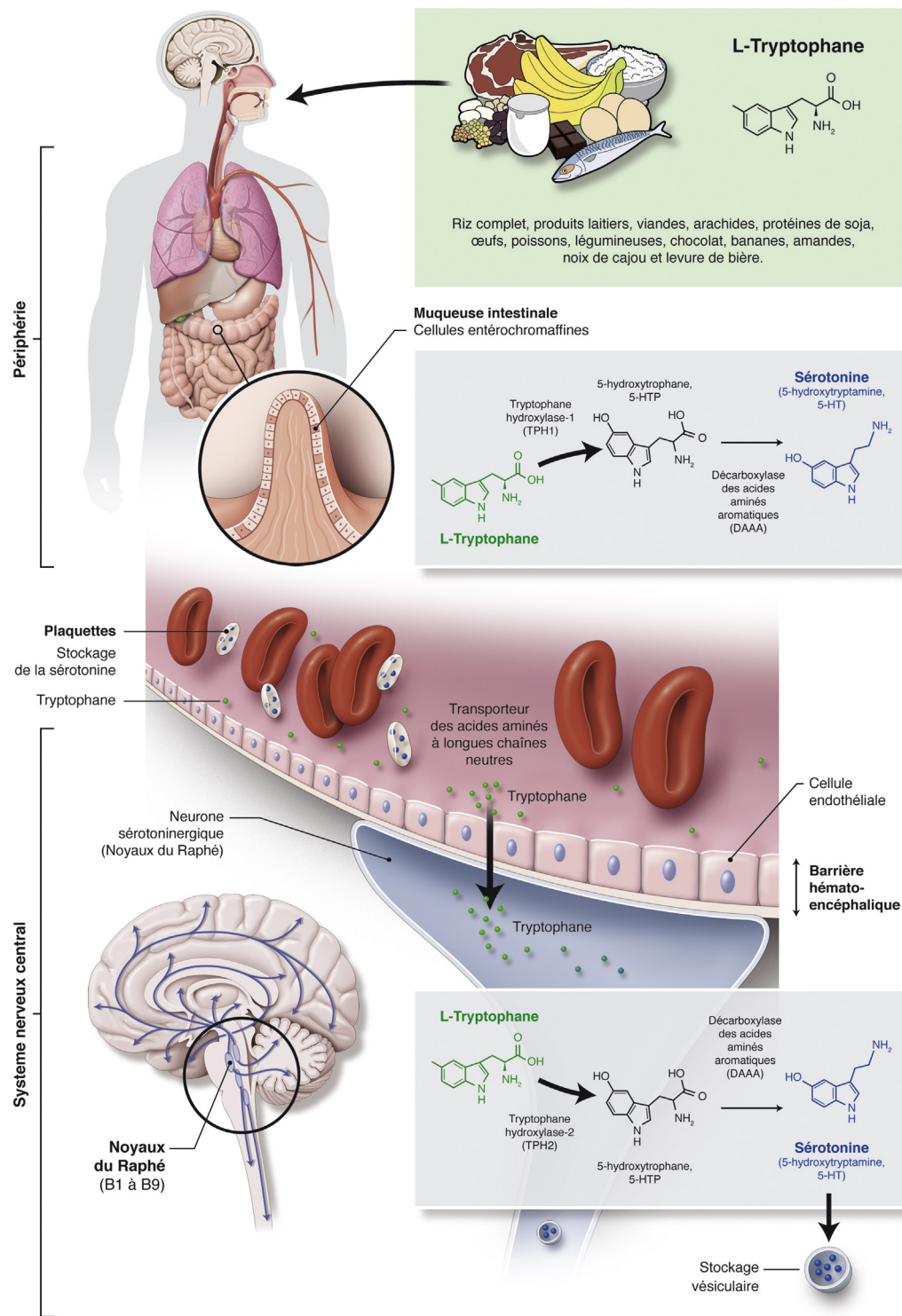


Fig. 2. Représentation schématique des différents lieux de synthèse de la sérotonine chez l'homme. Le L-tryptophane (Trp), acide aminé essentiel, exclusivement apporté par l'alimentation, permet la synthèse de sérotonine (5-hydroxytryptamine [5-HT]) aussi bien dans le système nerveux central (noyaux du raphé) qu'à la périphérie (cellules entérochromaffines du tube digestif). L'enzyme de l'étape limitante de la synthèse de la sérotonine, le tryptophane hydroxylase (TPH, isoforme 1 à la périphérie et isoforme 2 dans le système nerveux central), est transportée le long des axones et permet la synthèse de 5-HT au niveau des terminaisons neuronales sérotoninergiques en transformant le L-Trp en 5-hydroxytryptophane (5-HTP), qui est ensuite très rapidement dégradé en 5-HT grâce à la décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAAA). La 5-HT peut ensuite être libérée dans la fente synaptique lors d'une dépolarisation membranaire. Remarque : les plaquettes sanguines ne synthétisent pas la 5-HT, mais la stockent.

sérotoninergiques en sept familles : 5-HT₁ (1A, 1B/1D, 1E, 1F) ; 5-HT₂ (2A, 2B, 2C) ; 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅ (5A, 5B), 5-HT₆ et 5-HT₇. Pour certains d'entre eux, comme les récepteurs 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{5B}, leur rôle physiologique reste à définir, et la nomenclature internationale nomme actuellement ces récepteurs sous forme

« minuscule » : « 5-ht ». Concernant le gène codant pour le récepteur 5-HT_{1B}, un préfixe « r » pour rat et « h » pour humain est accolé à 5-HT_{1B} pour rendre compte des différences de profil pharmacologique que ce récepteur présente entre les différentes espèces de mammifères [22]. La famille des récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₅ est

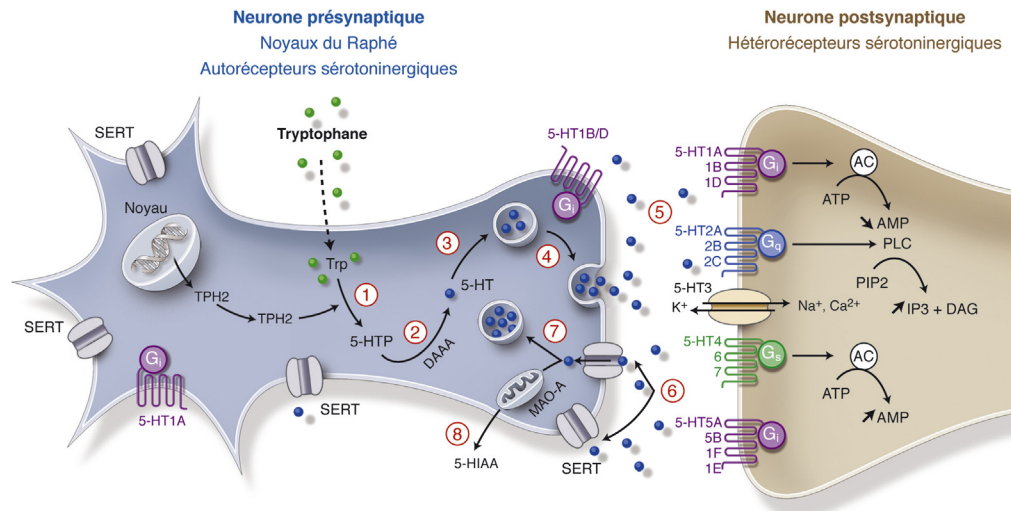


Fig. 3. Représentation schématique de la synthèse de sérotonine au niveau central dans un neurone des noyaux du raphé. Le tryptophane (Trp), précurseur de la synthèse de sérotonine (5-HT) apporté par l'alimentation, est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) à partir du tryptophane hydroxylase (TPH2) (étape 1). La décarboxylase des acides aminés aromatiques (DAA) transforme quant à elle le 5-HTP en 5-HT (étape 2). La 5-HT est ensuite stockée dans des vésicules à l'aide d'un transporteur vésiculaire, le *vesicular monoamine transporter* de type 2 (VMAT) (étape 3). La libération de 5-HT dépend de l'entrée de calcium (étape 4). La 5-HT agit ensuite sur l'un des différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques (étape 5). La majorité de la 5-HT libérée est ensuite recaptée grâce au transporteur sérotoninergique (SERT) (étape 6). La sérotonine recaptée réintègre des vésicules (étape 7) ou, par le biais de la monoamine-oxydase de type A (MAO-A), est dégradée en acide 5-hydroxy-indole acétique (5-HIAA) (étape 8).

couplée à une protéine G_i tandis que les sous-types de récepteurs 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇ ou 5-HT₂ sont respectivement couplés à une protéine G_s ou $G_q/11$. Si tous les récepteurs sérotoninergiques sont présents sur les neurones postsynaptiques [23], les sous-types 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B/D} sont aussi localisés sur la membrane des corps cellulaires ou au niveau terminal des neurones sérotoninergiques présynaptiques. Ces autorécepteurs somatodendritiques ou terminaux exercent un rétrocontrôle inhibiteur sur l'activité électrique des neurones sérotoninergiques, ce qui a pour conséquence de diminuer la synthèse et la libération de 5-HT dans les terminaisons neuronales (Fig. 3).

La 5-HT, comme nous l'avons précédemment décrit, avec sa synthèse périphérique et centrale, intervient donc dans de multiples effets physiologiques. Pour la suite de cette revue, nous nous focaliserons uniquement sur le rôle du système sérotoninergique dans l'activité antidépressive.

5. Les traitements antidépresseurs monoaminergiques

L'hypothèse monoaminergique de la dépression et de son traitement a été à la base de la recherche sur les troubles de l'humeur au cours des 50 dernières années. Les antidépresseurs tricycliques, qui inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, et les Inhibiteurs de la Monoamine-Oxydase (IMAO), les premiers médicaments utilisés en clinique pour traiter la dépression, sont apparus dans les années 1960 [24]. Ces médicaments ont été depuis remplacés par de nouveaux antidépresseurs, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), puis les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN). Malgré les progrès indéniables qui ont été réalisés concernant la sélectivité d'effets et le rapport bénéfices/risques des antidépresseurs, d'importantes questions demeurent sans réponse les concernant :

- leur efficacité limitée (environ 30 % de patients déprimés sont non répondeurs aux antidépresseurs actuels) ;
- les raisons des rechutes et récidives ;
- leur trop long délai d'action avant d'observer un bénéfice clinique [25].

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de la recapture du SERT, comme les ISRS, repose sur l'augmentation des concentrations intrasynaptiques de 5-HT consécutive au blocage sélectif de son transporteur de haute affinité, le SERT. Comme les antidépresseurs de première génération, les ISRS nécessitent au moins 2 à 4 semaines d'administration avant d'observer un bénéfice thérapeutique [26]. L'écart entre les effets aigus des ISRS (in vitro, le blocage des transporteurs SERT et/ou NET est rapide) et l'apparition tardive de leurs effets in vivo, après administration chronique chez l'animal et chez l'Homme, suggèrent un mécanisme d'action complexe.

6. Les autorécepteurs sérotoninergiques, des éléments clés impliqués dans le délai d'action des antidépresseurs sérotoninergiques

Le délai d'action des antidépresseurs monoaminergiques serait corrélé à une suractivation des autorécepteurs somatodendritiques (5-HT_{1A}) et terminaux (5-HT_{1B}), présents sur les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé, par la 5-HT endogène présente dans la fente synaptique suite au blocage du SERT par l'ISRS [27] (Fig. 4A). Ces récepteurs étant couplés à une protéine G_i (inhibitrice) activent un canal potassique, leur activation freine alors l'activité électrique, puis la synthèse et la libération de 5-HT dans les régions cérébrales limbiques. Les autorécepteurs, et notamment le récepteur 5-HT_{1A}, sont donc des éléments clés de régulation fine de l'homéostasie sérotoninergique. Ainsi, la présence de ces autorécepteurs semble limiter la capacité des ISRS à augmenter les concentrations extra-cellulaires de 5-HT ([5-HT]_{ext}), notamment dans les premiers jours de traitement et donc à exercer leur activité antidépressive (Fig. 4A). Une désensibilisation fonctionnelle progressive des autorécepteurs 5-HT_{1A}, au contraire des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques, est observée après traitement chronique par ISRS chez le rongeur [28] (Fig. 4B). Le récepteur 5-HT_{1A} présynaptique présente des caractéristiques de couplage et de réponses fonctionnelles différentes de celles de son homologue postsynaptique [29]. Cette désensibilisation de l'autorécepteur 5-HT_{1A} induit une levée d'inhibition neuronale progressive sur la synthèse et la libération de 5-HT. Une diminution tissu-spécifique de l'expression de l'autorécepteur 5-HT_{1A} dans les noyaux du raphé

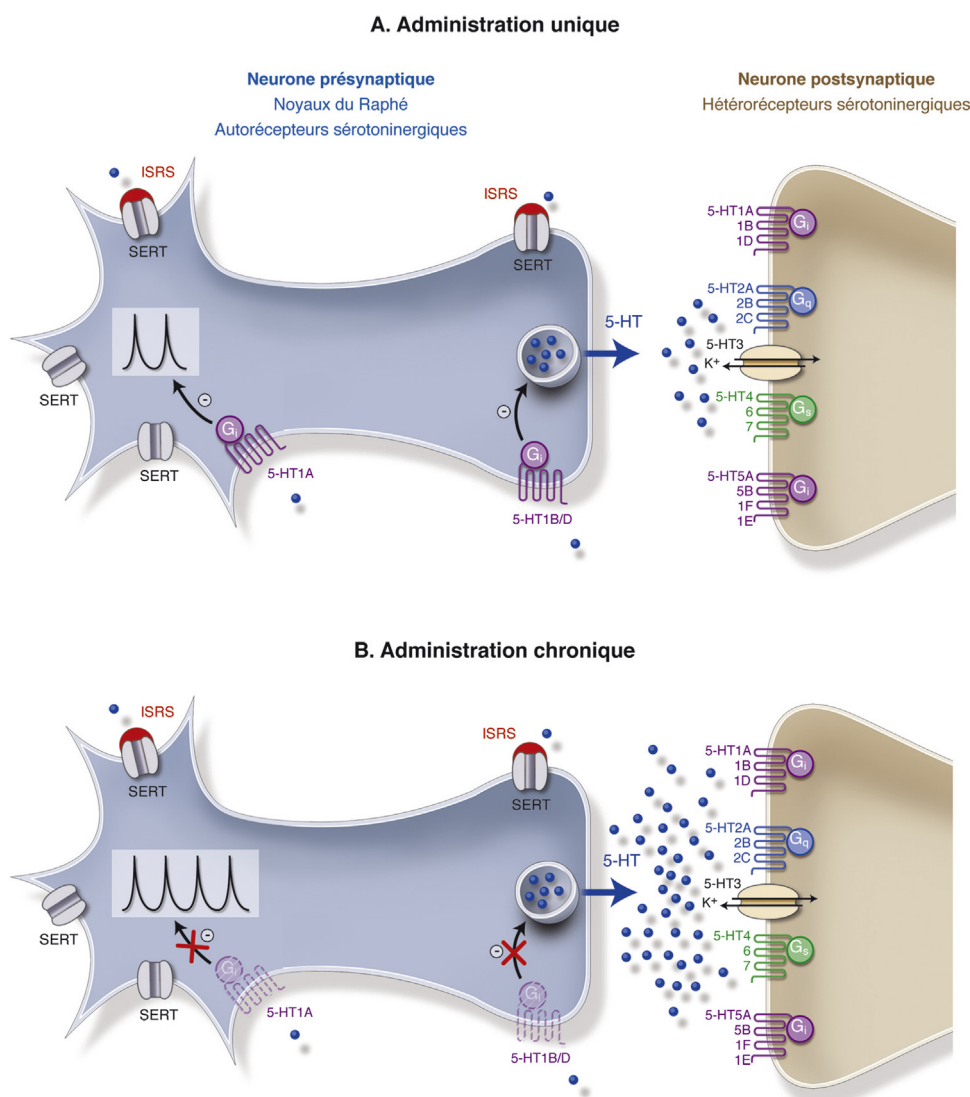


Fig. 4. Représentation schématique du mode d'action des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS). Contrairement à l'administration unique (Fig. 4A), l'administration chronique d'un ISRS engendre une désensibilisation fonctionnelle du récepteur 5-HT_{1A} présynaptique (ou autorécepteur), ce qui conditionne son effet antidépresseur (Fig. 4B).

permet ainsi d'obtenir une réponse de type antidépresseur dès une semaine de traitement avec un ISRS [30]. Afin de réduire ce délai d'action des antidépresseurs monoaminergiques, des stratégies d'inactivation pharmacologique des autorécepteurs 5-HT_{1A} (somatodendritiques) et/ou 5-HT_{1B} (terminaux) tel que le pindolol associé à un ISRS ont été évaluées [31]. Cette stratégie a prouvé son efficacité clinique, tout au moins dans les premières semaines de traitement [32], car le blocage des autorécepteurs 5-HT permet une plus grande augmentation des [5-HT]_{ext} [33]. Cependant, le bénéfice thérapeutique qui en résulte reste modéré. Il semble d'ailleurs que l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} (autorécepteurs ou postsynaptiques) reste la stratégie la plus adaptée pour obtenir un effet anxiolytique/antidépresseur [31].

7. Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, des agonistes indirects des récepteurs postsynaptiques

Même si le mécanisme d'action propre des ISRS implique le blocage du transporteur sérotoninergique, c'est l'augmentation de la neurotransmission monoaminergique et donc l'activation des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques qui est responsable

de l'effet antidépresseur proprement dit. Pour cela, les ISRS sont qualifiés d'agonistes indirects des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques.

Si la 5-HT présente dans la fente synaptique permet d'activer les différents sous-types de récepteurs 5-HT, tous ne sont pas impliqués dans le traitement des symptômes liés à l'activité antidépresseur. Les différentes études précliniques ont montré que l'activation ou le blocage de plusieurs récepteurs sérotoninergiques pouvaient être impliqués dans l'activité antidépresseur des ISRS et notamment les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆ et 5-HT₇ (Tableau 1, Fig. 5) [12].

8. L'activation des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT₄, contrairement à celle des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ et 5-HT₇, facilite l'activité antidépresseur

De nombreuses données précliniques font ressortir que l'activation de l'autorécepteur ou du récepteur 5-HT_{1A} postsynaptique est un élément clé de l'activité antidépresseur. L'intérêt du blocage de l'autorécepteur 5-HT_{1A} perd tout son sens dès lors que le récepteur 5-HT_{1A} postsynaptique est lui aussi ciblé.

Tableau 1

Récepteurs sérotoninergiques et leur modulation pour obtenir un effet de type antidépresseur.

Rc 5-HT _{1A}	Agoniste
Rc 5-HT _{1B}	Agoniste
Rc 5-HT _{2A}	Antagoniste
Rc 5-HT _{2B}	Agoniste
Rc 5-HT _{2C}	Antagoniste
Rc 5-HT ₃	Antagoniste
Rc 5-HT ₄	Agoniste
Rc 5-HT ₆	Antagoniste
Rc 5-HT ₇	Antagoniste

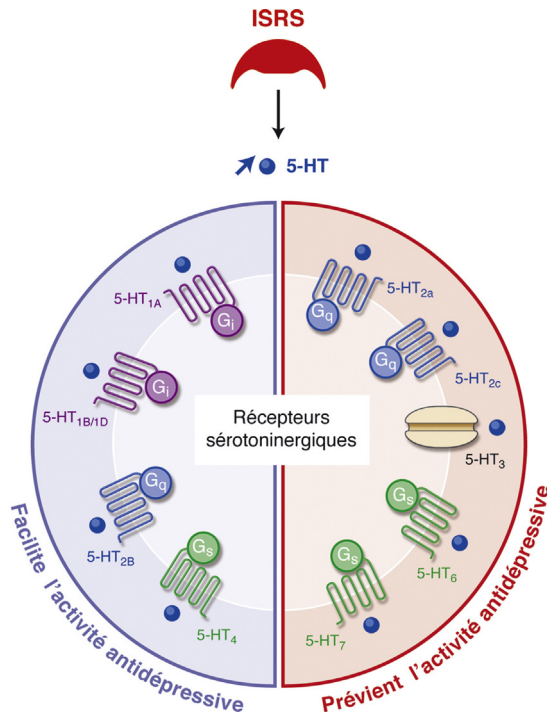


Fig. 5. Représentation schématique du rôle facilitateur ou préventif de l'activation des récepteurs sérotoninergiques sur l'activité antidépressive. Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) en bloquant le transporteur sérotoninergique et en permettant l'augmentation des concentrations extracellulaires de sérotonine ([5-HT]ext) après traitement chronique, sont aussi communément appelés agonistes « indirects » des récepteurs postsynaptiques. La 5-HT en activant certains sous-types de récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D}, 5-HT_{2B}, 5-HT₄) facilitera l'activité antidépressive tandis que l'activation des sous-types de récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ et 5-HT₇ aura des effets opposés.

En effet, par des approches pharmacologiques avec l'utilisation d'antagonistes du récepteur 5-HT_{1A} chez le rat [34] ou la souris [33,35], le blocage du récepteur 5-HT_{1A}, notamment postsynaptique, freine l'activité antidépressive des ISRS. À ce jour, il n'existe pas de ligand du récepteur 5-HT_{1A} dit biaisé, qui pourrait uniquement bloquer l'autorécepteur 5-HT_{1A}. L'amélioration de l'activité antidépressive des ISRS passe donc par l'utilisation d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques. L'utilisation d'un tel agoniste présente d'autant plus d'intérêt qu'il a été démontré que les bénéfices observés sont doubles apportant une désensibilisation très rapide de l'autorécepteur 5-HT_{1A} en présence d'un ISRS, sans affecter le récepteur 5-HT_{1A} postsynaptique [36]. Par ailleurs, la stimulation des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques est aussi importante pour augmenter la neurotransmission noradrénergique [37] ou dopaminergique [38], autres composantes importantes de l'activité antidépressive.

Les observations faites pour le récepteur 5-HT_{1A} peuvent également s'appliquer aux récepteurs 5-HT_{1B/1D}. Ainsi, si l'activation

des autorécepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} terminaux contribue à limiter l'augmentation des concentrations [5-HT]ext [39,40], le blocage des récepteurs 5-HT_{1B} postsynaptiques freine l'activité antidépressive des ISRS chez la souris [41]. Là encore, l'activité d'agoniste du récepteur 5-HT_{1B} s'avère donc primordiale.

Malgré une littérature limitée, il semble que les récepteurs 5-HT_{2B} soient également impliqués dans la réponse comportementale de type antidépressive des ISRS dans la mesure où leur blocage génétique ou pharmacologique abolit l'effet antidépresseur des ISRS [42].

Concernant le récepteur 5-HT₄, son activation par la 5-HT endogène suite au blocage du SERT par les ISRS s'avère être indispensable, au même titre que l'activation du 5-HT_{1A} postsynaptique [43], pour obtenir une activité antidépressive de ces molécules. En effet, dans un modèle d'anxiété/dépression chez la souris, l'activation de ce récepteur par un agoniste sélectif induit un effet de type antidépresseur, tandis que son blocage freine les effets des ISRS [44]. Par ailleurs, ces récepteurs sont également impliqués dans les effets neurogéniques des ISRS (autre processus physiologique nécessaire à l'activité antidépressive) et aussi pour leur activité pro-cognitive [43,44].

Si l'activation des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D} et 5-HT₄ semblent primordiales aux effets antidépresseurs, au contraire l'activation des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ et 5-HT₇ semble néfaste.

Par exemple, il a récemment été démontré que l'inactivation génétique du récepteur 5-HT_{2A} compromettrait l'activité antidépressive des ISRS [45]. Ce récepteur exerce notamment une influence inhibitrice sur l'activité du système sérotoninergique central.

Comme pour le récepteur 5-HT_{2A}, le blocage du récepteur 5-HT_{2C} induit aussi un effet de type antidépresseur mais plus rapidement [46]. En effet, dans un modèle de stress chronique chez la souris, le blocage du récepteur 5-HT_{2C}, en favorisant la transmission dopaminergique méso-corticale, permet d'obtenir un effet de type antidépresseur dès 5 jours de traitement [46]. Cela s'accompagne aussi du remodelage de la plasticité avec une correction de l'atrophie corticale induite par le stress associé à une augmentation de la production d'un facteur neurotrophique, le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Il est important de noter que les ligands des récepteurs 5-HT₂ ne sont pas très sélectifs : selon la dose administrée, les antagonistes peuvent bloquer à la fois les récepteurs 5-HT_{2A/2B/2C}.

Si le blocage du récepteur 5-HT₃ est souvent associé à des effets antiémétiques, les données récentes de la littérature suggèrent que son rôle s'étend aussi à l'activité de type antidépressive. Ainsi le blocage du récepteur 5-HT₃ induit un effet de type antidépresseur chez le Rat dans un test prédictif de l'activité de type antidépressive, le test de la nage forcée (FST) [47]. De plus, la co-administration d'un antagoniste du récepteur 5-HT₃ avec un ISRS potentialise l'effet antidépresseur dans le FST chez le rat [48]. D'ailleurs, ces mêmes auteurs ont aussi mis en évidence que le blocage pharmacologique du récepteur 5-HT₃ en co-administration avec une dose unique d'ISRS potentialise l'augmentation des concentrations [5-HT]ext hippocampique et prévient la diminution des [5-HT]ext dans les noyaux du raphé. Il est important de noter que l'activation des récepteurs 5-HT₃ présents sur des interneurons GABAergiques diminue transitoirement, via une boucle de rétrocontrôle négatif, l'activité électrique dans le noyau du raphé dorsal (NRD) [48].

Les conséquences de la modulation pharmacologique du récepteur 5-HT₆ sont encore controversées [49]. Chez la souris, l'activation de ces récepteurs (par le 3-[-(3-Fluorophenyl)sulfonyl]-N, N-dimethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-ethanamine dihydrochloride, WAY208466, ou le 2-ethyl-5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine [EMDT]), associée à une augmentation de la transmission sérotoninergique par un ISRS, participe à l'effet

antidépresseur de celui-ci dans le test de la suspension caudale ainsi qu'à l'expression corticale de c-fos, un marqueur de l'activité neuronale [50,51]. De façon surprenante, le blocage de ce récepteur 5-HT₆ par un antagoniste (N-(3,5-Dichloro-2-methoxyphenyl)-4-methoxy-3-(1-piperazinyl)benzenesulfonamide hydrochloride, SB-399885 ; 5-Chloro-N-[4-methoxy-3-(1-piperazinyl)phenyl]-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonamide hydrochloride, B-271046) induit des effets de type antidépresseur dans le FST chez la souris ou le rat [52,53]. D'un autre côté, l'administration intra-hippocampique d'un agoniste partiel du récepteur 5-HT₆, le 5-Chloro-2-methyl-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1H-indole hydrochloride, EMD-386088, induit aussi un effet de type anxiolytique/antidépresseur chez le rat [54]. Cette même molécule après administration unique ou chronique induit un effet de type antidépresseur chez le rat dans le FST et corrige l'hyperlocomotion induite par l'ablation des bulbes olfactifs, un modèle de dépression [55]. Les antagonistes du récepteur 5-HT₆ pourraient être prometteurs bien que leur efficacité antidépressive soit encore controversée, car ces ligands montrent une activité pro-cognitive intéressante [56]. N'oublions pas qu'une majorité des patients dépressifs souffrent également de troubles cognitifs (comorbidité) [57].

Le blocage du récepteur 5-HT₇ semble une cible intéressante pour moduler l'activité antidépressive puisque des antagonistes de ce récepteur, tels que le SB 269970 ou le JNJ-18038683, induisent un effet de type antidépresseur chez le rat [58,59]. L'activation des récepteurs 5-HT₇ suite à l'augmentation de la transmission sérotoninergique par les ISRS engendre logiquement une diminution de l'activité électrique des neurones sérotoninergiques dans le NRD [60].

9. Conclusions

Le système sérotoninergique, par sa présence aussi bien à la périphérie que dans le SNC, est la cible de nombreuses classes thérapeutiques, des anti-migraineux aux antidépresseurs et anxiolytiques en passant par les anti-émétiques ou les pro-kinétiques. Au niveau central, la 5-HT reste un neurotransmetteur très lié à l'activité des médicaments antidépresseurs. L'augmentation de la neurotransmission 5-HT, via le blocage de la recapture ou de l'inhibition de la MAO, ou la potentialisation de leurs effets par un antagoniste sélectif des autorécepteurs 5-HT_{1A}, participe directement à cette activité. La complexité caractéristique du réseau sérotoninergique central avec ses projections partant du raphe, lui permet, via la régulation des autres systèmes de neurotransmission tels que le glutamate, le GABA ou la noradrénaline et la dopamine, de moduler toutes les régions du SNC. Sachant que ces différents systèmes exercent un rôle dans la physiopathologie des épisodes dépressifs caractérisés, la modulation des sous-types de récepteurs sérotoninergiques pourrait être une piste thérapeutique prometteuse.

Ainsi, l'antidépresseur sérotoninergique idéal activerait donc les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B} et 5-HT₄ via des propriétés agonistes et bloquerait les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ et 5-HT₇ via des propriétés antagonistes. Si la synthèse chimique d'un tel composé peut s'avérer difficile, le blocage direct de certains récepteurs monoaminergiques centraux associé à l'inhibition du SERT pourrait optimiser le profil pharmacologique antidépresseur attendu pour mieux cibler l'efficacité sur certains symptômes dépressifs et/ou améliorer certains effets de tolérance.

Déclaration de liens d'intérêts

Alain M. Gardier : activité de conseil pour les entreprises : Lundbeck USA Inc., Pfizer, Pierre Fabre et Servier. Versements

substantiels au budget d'une institution dont vous êtes responsable (Lundbeck, Pierre Fabre, Pfizer, Servier).

Denis J. David : activité de conseil, conférences : invitations en qualité d'intervenant (Lundbeck, Euthérapie) et en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) (Euthérapie, Lundbeck, Roche) ; versements substantiels au budget d'une institution dont vous êtes responsable (Servier, Lundbeck, Roche).

Références

- [1] Erspamer V, Vialli M. Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini. *Boll Soc Med Chir Pavia* 1937;51:357–63.
- [2] Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin, isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948;176:1243–51.
- [3] Page IH, Rapport MM, Green AA. The crystallization of serotonin. *J Lab Clin Med* 1948;33:1606.
- [4] Erspamer VBA. Identification of enteramine, specific hormone of enterochromaffin cells, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* 1952;169:800–1.
- [5] Twarog BM, Page IH. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am J Physiol* 1953;175:157–61.
- [6] Woolley D. The biochemical bases of psychoses or the serotonin hypothesis about mental illness. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc.; 1963.
- [7] Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967;113:1237–64.
- [8] Watts SW, Morrison SF, Davis RP, et al. Serotonin and blood pressure regulation. *Pharmacol Rev* 2012;64:359–88.
- [9] Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007;27:1293–300.
- [10] Dahlstrom A, Fuxe K. Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* 1964;20:398–9.
- [11] Hamon M. Preface. Paris: Médecine Sciences Publications; 2012.
- [12] Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacol Ther* 2013;137:119–31.
- [13] Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science* 1972;178:414–6.
- [14] Kuhn DM, Wolf WA, Youdim MB. Serotonin neurochemistry revisited: a new look at some old axioms. *Neurochem Int* 1986;8:141–54.
- [15] Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003;299:76.
- [16] Gundlach C, Alves SE, Clark JA, et al. Estrogen receptor-beta regulates tryptophan hydroxylase-1 expression in the murine midbrain raphe. *Biol Psychiatry* 2005;57:938–42.
- [17] Sharp T, Bramwell SR, Grahame-Smith DG. Release of endogenous 5-hydroxytryptamine in rat ventral hippocampus evoked by electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus as detected by microdialysis: sensitivity to tetrodotoxin, calcium and calcium antagonists. *Neuroscience* 1990;39:629–37.
- [18] Rudnick G, Wall SC. p-Chloroamphetamine induces serotonin release through serotonin transporters. *Biochemistry* 1992;31:6710–8.
- [19] Chang AS, Lam DM. Mechanistic analyses of ion dependencies in a high-affinity human serotonin transport system in transfected murine fibroblast cells. *J Physiol* 1998;510(Pt 3):903–13.
- [20] Saura J, Kettler R, Da Prada M, et al. Quantitative enzyme radioautography with 3H-Ro 41-1049 and 3H-Ro 19-6327 in vitro: localization and abundance of MAO-A and MAO-B in rat CNS, peripheral organs, and human brain. *J Neurosci* 1992;12:1977–99.
- [21] Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:533–54.
- [22] Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999;38:1083–152.
- [23] Pytliak M, Vargova V, Mechirova V, et al. Serotonin receptors – from molecular biology to clinical applications. *Physiol Res* 2011;60:15–25.
- [24] Nestler EJ, Gould E, Manji H, et al. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiatry* 2002;52:503–28.
- [25] Samuels BA, Leonardo ED, Gadiant R, et al. Modeling treatment-resistant depression. *Neuropharmacology* 2011;61:408–13.
- [26] Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:343–51.
- [27] Gardier AM, Malagie I, Trillat AC, et al. Role of 5-HT_{1A} autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10:16–27.
- [28] Guiard BP, Mansari ME, Murphy DL, et al. Altered response to the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram in mice heterozygous for the serotonin transporter: an electrophysiological and neurochemical study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:349–61.
- [29] Clarke WP, Yocca FD, Maayani S. Lack of 5-hydroxytryptamine_{1A}-mediated inhibition of adenylyl cyclase in dorsal raphe of male and female rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:1259–66.
- [30] Richardson-Jones JW, Craig CP, Guiard BP, et al. 5-HT_{1A} autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. *Neuron* 2010;65:40–52.

- [31] Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS drugs* 2013;27:703–16.
- [32] Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J Affect Disord* 2004;79:137–47.
- [33] Guilloux JP, David DJ, Guiard BP, et al. Blockade of 5-HT_{1A} receptors by (±)-pindolol potentiates cortical 5-HT outflow, but not antidepressant-like activity of paroxetine: microdialysis and behavioral approaches in 5-HT_{1A} receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2162–72.
- [34] De Vry J, Schreiber R, Melon C, et al. 5-HT_{1A} receptors are differentially involved in the anxiolytic- and antidepressant-like effects of 8-OH-DPAT and fluoxetine in the rat. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:487–95.
- [35] Scorza MC, Llado-Pelfort L, Oller S, et al. Preclinical and clinical characterization of the selective 5-HT_{1A} receptor antagonist DU-125530 for antidepressant treatment. *Br J Pharmacol* 2012;167:1021–34.
- [36] Haddjeri N, de Montigny C, Blier P. Modulation of the firing activity of rat serotonin and noradrenaline neurons by (±) pindolol. *Biol Psychiatry* 1999;45:1163–9.
- [37] Suwabe A, Kubota M, Niwa M, et al. Effect of a 5-HT_{1A} receptor agonist, flesinoxan, on the extracellular noradrenaline level in the hippocampus and on the locomotor activity of rats. *Brain Res* 2000;858:393–401.
- [38] Diaz-Mataix L, Scorza MC, Bortolozzi A, et al. Involvement of 5-HT_{1A} receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci* 2005;25:10831–43.
- [39] Malagie I, Trillat AC, Bourin M, et al. 5-HT_{1B} Autoreceptors limit the effects of selective serotonin re-uptake inhibitors in mouse hippocampus and frontal cortex. *J Neurochem* 2001;76:865–71.
- [40] Gardier AM, Trillat AC, Malagie I, et al. [5-HT_{1B} serotonin receptors and antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors]. *C R Acad Sci* 2001;324:433–41.
- [41] Chenu F, David DJ, Leroux-Nicollet I, et al. Serotonin_{1B} heteroreceptor activation induces an antidepressant-like effect in mice with an alteration of the serotonergic system. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:541–50.
- [42] Diaz SL, Doly S, Narboux-Neme N, et al. 5-HT_{2B} receptors are required for serotonin-selective antidepressant actions. *Mol Psychiatry* 2012;17:154–63.
- [43] Samuels BA, Mendez-David I, Faye C, et al. Serotonin 1A and serotonin 4 receptors: essential mediators of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Neuroscientist* 2016;22:26–45.
- [44] Mendez-David I, David DJ, Darcet F, et al. Rapid anxiolytic effects of a 5-HT₄ receptor agonist are mediated by a neurogenesis-independent mechanism. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1366–78.
- [45] Qesseveur G, Petit AC, Nguyen HT, et al. Genetic dysfunction of serotonin 2A receptor hampers response to antidepressant drugs: a translational approach. *Neuropharmacology* 2016;105:142–53.
- [46] Opal MD, Klenotich SC, Morais M, et al. Serotonin 2C receptor antagonists induce fast-onset antidepressant effects. *Mol Psychiatry* 2014;19(10):1106–14.
- [47] Mahesh R, Kumar B, Jindal A, et al. Antidepressant-like activity of (4-phenylpiperazin-1-yl) (quinoxalin-2-yl) methanone (4a), a novel 5-HT₃ receptor antagonist: an investigation in behaviour-based rodent models of depression. *Indian J Pharmacol* 2012;44:560–5.
- [48] Betry C, Overstreet D, Haddjeri N, et al. A 5-HT₃ receptor antagonist potentiates the behavioral, neurochemical and electrophysiological actions of an SSRI antidepressant. *Pharmacol Biochem Behav* 2015;131:136–42.
- [49] Wesolowska A. Potential role of the 5-HT₆ receptor in depression and anxiety: an overview of preclinical data. *Pharmacol Rep* 2010;62:564–77.
- [50] Svenningsson P, Tzavara ET, Qi H, et al. Biochemical and behavioral evidence for antidepressant-like effects of 5-HT₆ receptor stimulation. *J Neurosci* 2007;27:4201–9.
- [51] Pereira M, Martynhak BJ, Andreatini R, et al. 5-HT₆ receptor agonism facilitates emotional learning. *Front Pharmacol* 2015;6:200.
- [52] Abraham R, Nirogi R, Shinde A. Role of glutamate and advantages of combining memantine with a 5HT₆ ligand in a model of depression. *Pharmacol Rep* 2014;66:394–8.
- [53] Hirano K, Piers TM, Searle KL, et al. Procognitive 5-HT₆ antagonists in the rat forced swimming test: potential therapeutic utility in mood disorders associated with Alzheimer's disease. *Life Sci* 2009;84:558–62.
- [54] Nikiforuk A, Kos T, Wesolowska A. The 5-HT₆ receptor agonist EMD 386088 produces antidepressant and anxiolytic effects in rats after intrahippocampal administration. *Psychopharmacology* 2011;217:411–8.
- [55] Jastrzebska-Wiesek M, Siwek A, Partyka A, et al. Antidepressant-like activity of EMD 386088, a 5-HT₆ receptor partial agonist, following systemic acute and chronic administration to rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2015;388:1079–88.
- [56] Quiedeville A, Boulouard M, Da Silva Costa-Aze V, et al. 5-HT₆ receptor antagonists as treatment for age-related cognitive decline. *Rev Neurosci* 2014;25:417–27.
- [57] Darcet F, Gardier AM, Gaillard R, et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. A translational review in animal models of the disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016;9(1):e9.
- [58] Wesolowska A, Nikiforuk A, Stachowicz K, et al. Effect of the selective 5-HT₇ receptor antagonist SB 269970 in animal models of anxiety and depression. *Neuropharmacology* 2006;51:578–86.
- [59] Bonaventure P, Dugovic C, Kramer M, et al. Translational evaluation of JNJ-18038683, a 5-hydroxytryptamine type 7 receptor antagonist, on rapid eye movement sleep and in major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342:429–40.
- [60] Mnief-Filali O, Faure C, Lambas-Senas L, et al. Pharmacological blockade of 5-HT₇ receptors as a putative fast acting antidepressant strategy. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1275–88.