

# **TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE**

FARM 2146 - 2005-2006

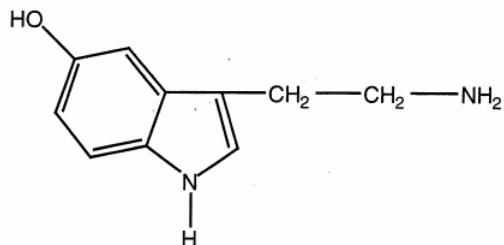
# **SEROTONINE**

## **STRUCTURE**

**VOIES SEROTONINERGIQUES  
INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE  
SYNAPSE SEROTONINERGIQUE  
SYNTHESE - DEGRADATION  
RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE  
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE**

FARM 2146 - 2005-2006

## **SEROTONINE - 5-hydroxytryptamine (5-HT)**



**SEROTONINE = AUTACOIDE**  
**neuromédiateur**  
**hormane locale**

FARM 2146 - 2005-2006

# **SEROTONINE**

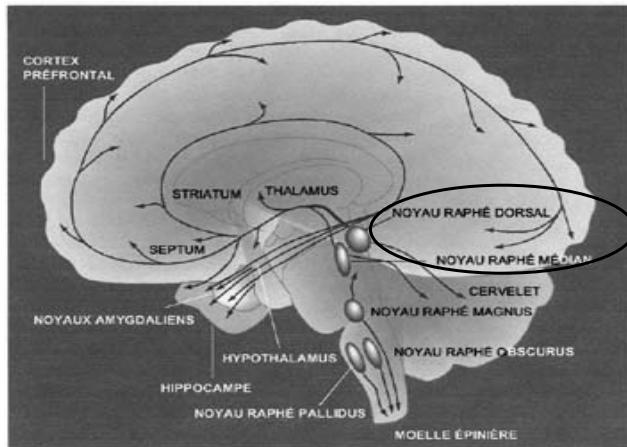
**STRUCTURE**

**VOIES SEROTONINERGIQUES**

**INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**  
**SYNAPSE SEROTONINERGIQUE**  
**SYNTHESE - DEGRADATION**  
**RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE**  
**INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE**

FARM 2146 - 2005-2006

## SEROTONINE ~ LOCALISATION ~ SNC

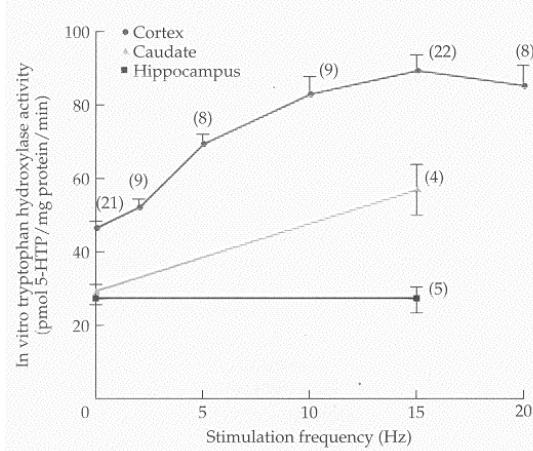


### Noyaux du raphé dorsal et médian

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 - 2005-2006

## 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 2005-2006

## **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

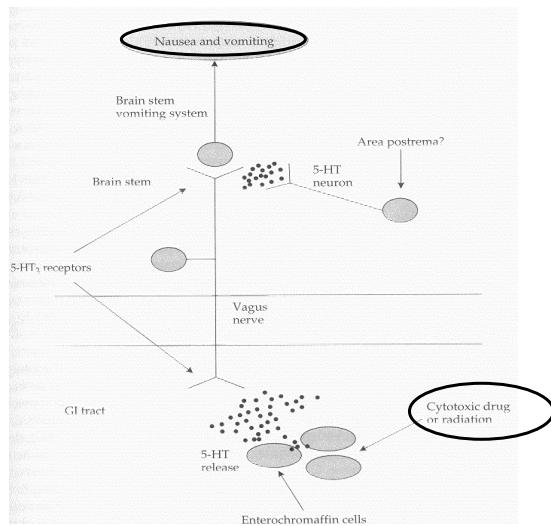
FARM 2146 - 2005-2006

## **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 - 2005-2006

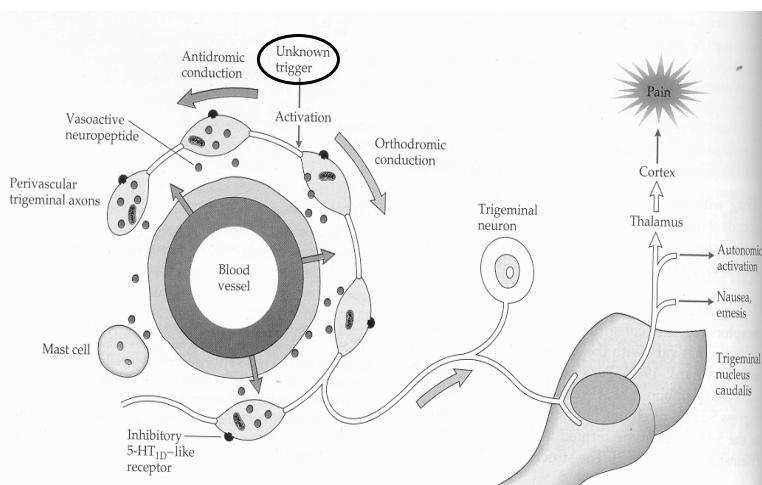
## SEROTONINE - SN CENTRAL - SN PERIPHERIQUE



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

FARM 2146 - 2005-2006

## SEROTONINE - SN CENTRAL - SN PERIPHERIQUE



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

FARM 2146 - 2005-2006

# SEROTONINE

**STRUCTURE  
VOIES SEROTONINERGIQUES**

**INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

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

FARM 2146 - 2005-2006

## POTENTIALITES THERAPEUTIQUES ~ TRANSMISSINS SEROTONINERGIQUES

| Action                                   | Type de molécules | Effets                                   |
|--|-------------------|--|
| Agonistes 5-HT1B/1D                      | Triptans          | Antimigraineux (crise)                   |
| Agonistes 5-HT4                          | Cisapride         | / motricité oesophagienne et intestinale |
| Antagonistes 5-HT3                       | Sétrons           | Antivomitifs                             |
| Antagonistes 5-HT7                       | Dihydroergotamine | Antimigraineux (prévention de la crise)  |
| Inhibiteur de la recapture de sérotonine | Fluoxétine        | Antidépresseur                           |

FARM 2146 - 2005-2006

## 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**

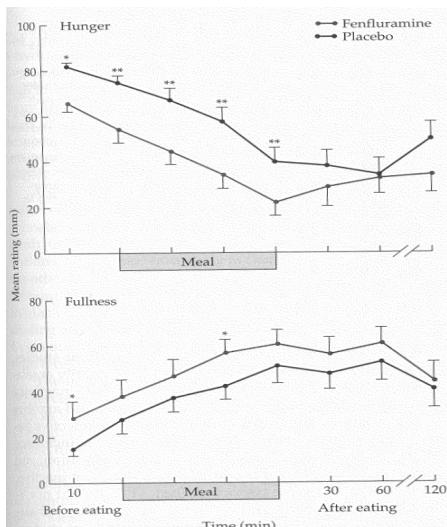
**Table 1. Effects of long-term administration of antidepressant treatments of the 5-HT system assessed using electrophysiological techniques**

| Antidepressant treatment <sup>a</sup> | Responsiveness of somatodendritic 5-HT <sub>1A</sub> autoreceptors <sup>b</sup> | Function of terminal 5-HT autoreceptors <sup>c</sup> | Function of terminal $\alpha_2$ -adrenoceptors <sup>d</sup> | Responsiveness of postsynaptic 5-HT receptors <sup>b</sup> | Net 5-HT neurotransmission <sup>e</sup> |
|---------------------------------------|---|--|---|--|---|
| Selective 5-HT reuptake inhibitors    | ↓   | ↓  | n.c.  | n.c.   | ↑                                       |
| Monoamine oxidase inhibitors          | ↓   | n.c.   | ↓   | n.c. or ↓  | ↑                                       |
| 5-HT <sub>1A</sub> receptor agonists  | ↓   | n.c.   | n.d.  | n.c.   | ↑†                                      |
| 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 - 2005-2006

## EFFECT OF FENFLURAMINE ON FEEDING BEHAVIOR

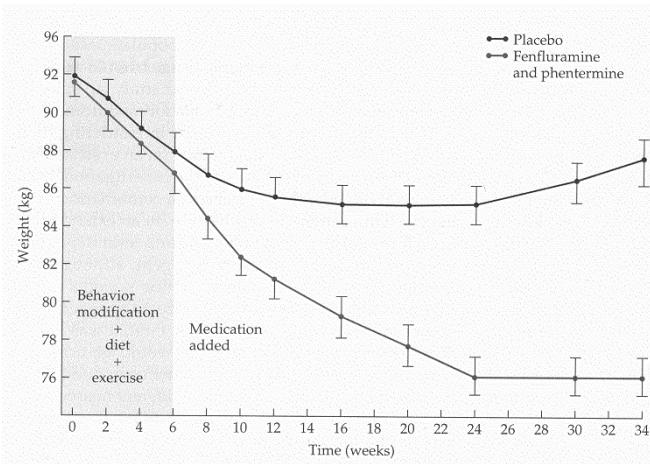


Fenfluramine augmente la libération de sérotonine

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

FARM 2146 - 2005-2006

## EFFECT OF FENFLURAMINE ON FEEDING BEHAVIOR



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

FARM 2146 - 2005-2006

## EFFECTS DE LA SEROTONINE

### Effet vasculaire

- Agrégation plaquetttaire (via les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>)
- Vasoconstriction (récepteurs 5-HT<sub>1</sub> des muscles lisses vasculaires)
- Vasodilatation (stimulation de la synthèse de NO par les cellules endothéliales; récepteurs 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>)

### Effet sur la motilité intestinale

- Régulation de l'activité des cellules des ganglions entériques (récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub>)
- Contraction des muscles lisses intestinaux, gastriques et oesophagiens (récepteurs 5HT-2)

FARM 2146 - 2005-2006

# SEROTONINE

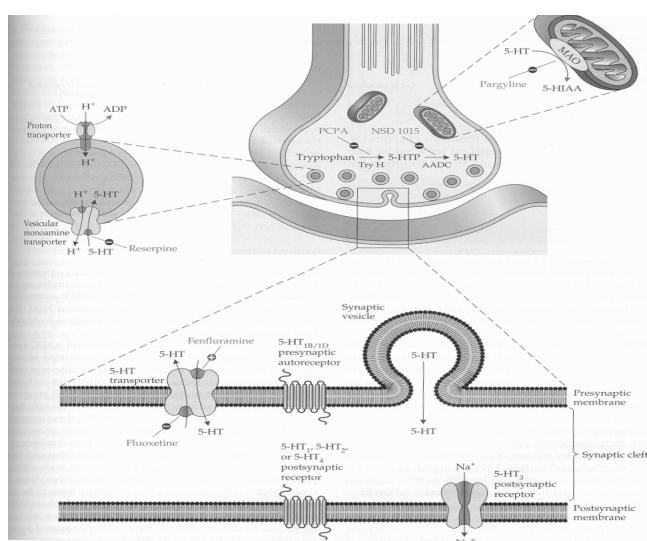
**STRUCTURE  
VOIES SEROTONINERGIQUES  
INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

**SYNAPSE SEROTONINERGIQUE**

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

FARM 2146 - 2005-2006

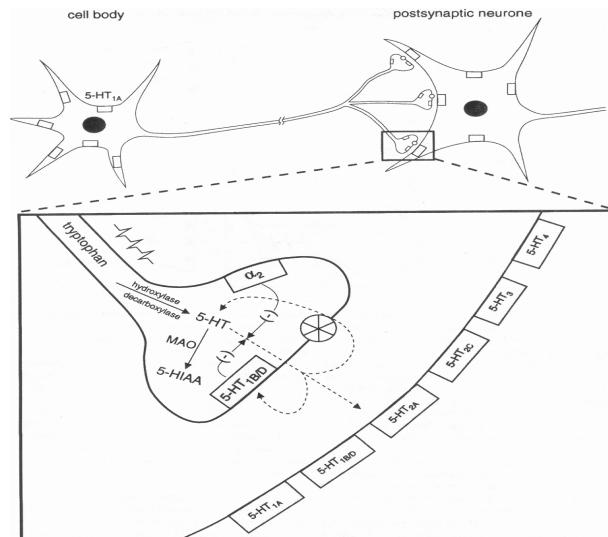
## SYNAPSE SEROTONINERGIQUE



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

FARM 2146 - 2005-2006

## SYNAPSE SEROTONINERGIQUE



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

FARM 2146 - 2005-2006

# SEROTONINE

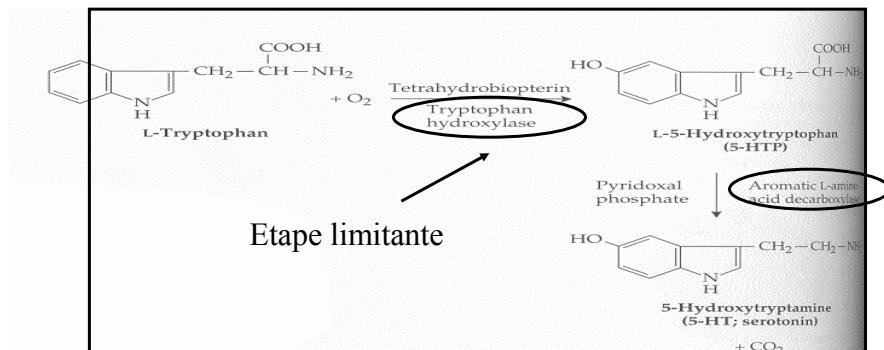
**STRUCTURE  
VOIES SEROTONINERGIQUES  
INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE  
SYNAPSE SEROTONINERGIQUE**

**SYNTHESE - DEGRADATION**

**RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE  
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE**

FARM 2146 - 2005-2006

## SEROTONINE - SYNTHESE

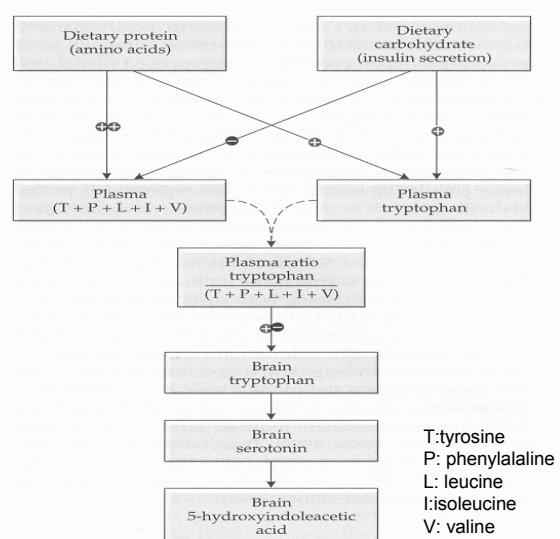


- Le tryptophane est capté de façon active dans le cerveau grâce à un transporteur
- La quantité de tryptophane dans le cerveau est régulée par :
  - sa concentration plasmatique
  - la concentration des acides aminés en compétition avec le tryptophane vis-à-vis du transporteur commun

FARM 2146 - 2005-2006

## SYNTHESE DE SEROTONINE ET ALIMENTATION

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



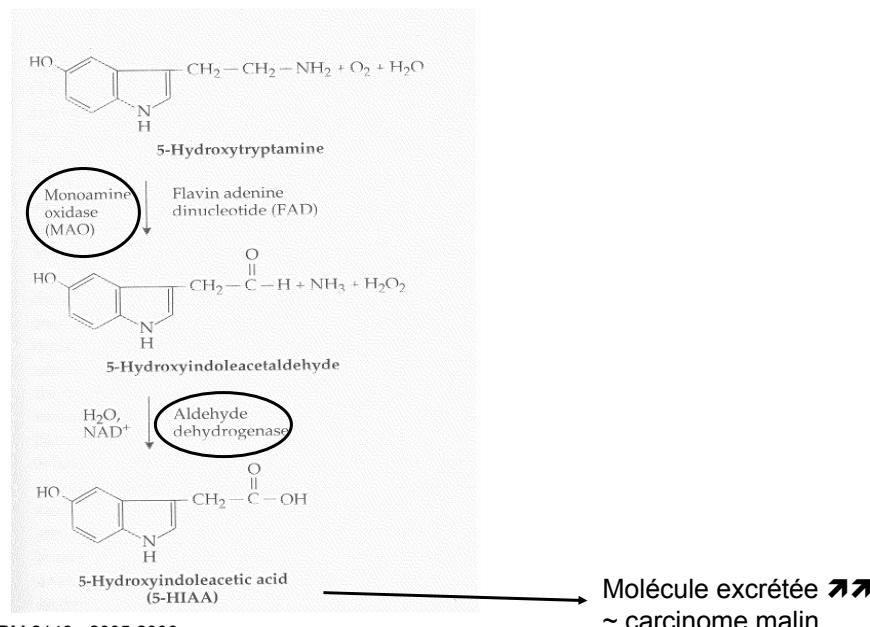
FARM 2146 - 2005-2006

## SEROTONINE - POSSIBLE MODULATION ~ SYNTHESE

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

FARM 2146 - 2005-2006

## SEROTONINE - DEGRADATION



FARM 2146 - 2005-2006

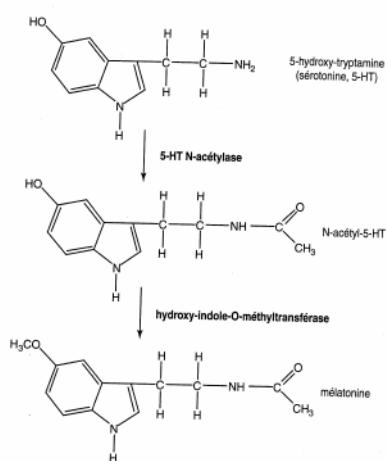
## SEROTONINE - DEGRADATION

|                  |                  |   |   |
|------------------|------------------|---|---|
| Neurones         | MAO <sub>A</sub> | - substrats préférentiels                   | -dopamine (rongeurs)  |
|                  |                  | - inhibiteur spécifique : clargyline        | { - 5-HT<br>- N Ad  |
| MAO <sub>B</sub> |                  | - essentiellement localisée dans l'intestin |   |
|                  |                  | - substrats préférentiels                   | { - dopamine (homme)<br>- β-phenylethylamine<br>- benzylamine |
|                  |                  | - inhibiteur spécifique : sélégiline        |   |
|                  |                  | - essentiellement localisée ~ SNC           |   |

FARM 2146 - 2005-2006

## SEROTONINE - METABOLISATION

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



FARM 2146 - 2005-2006

# SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

FARM 2146 - 2005-2006

## SEROTONINE - POSSIBLE MODULATION ~ LIBERATION / STOCKAGE

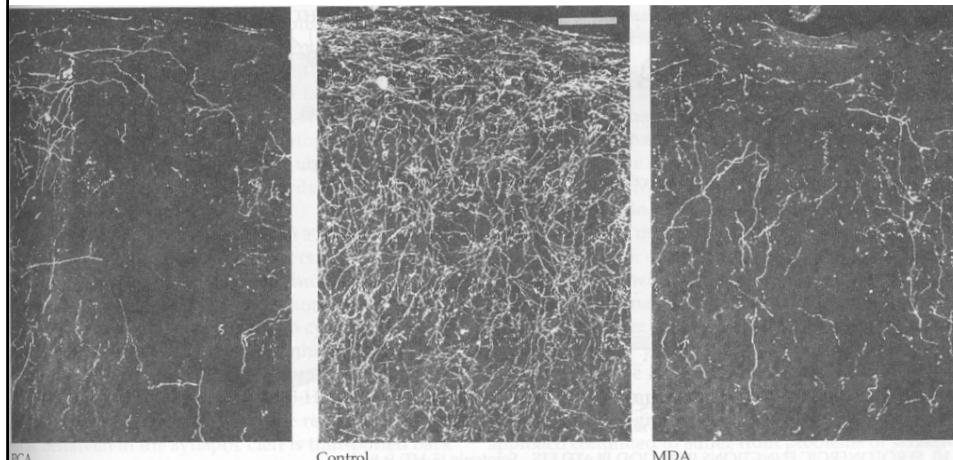
libération  
stockage

- ↑ libération : anorexigène  
(retiré du marché en  
1997)  
fenfluramine (Pondéral®),  
dexfenfluramnie (Isoméride®)

- ↓ des stocks vésiculaire  
: réserpine,  
tétrabénazine

FARM 2146 - 2005-2006

## EFFECT OF AMPHETAMINE DERIVATIVES ON SEROTONINERGIC FIBERS



PCA: para-chloroamphétamine

MDA : 3,4 methylenedioxyméthylamphétamine ("ecstasy")

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

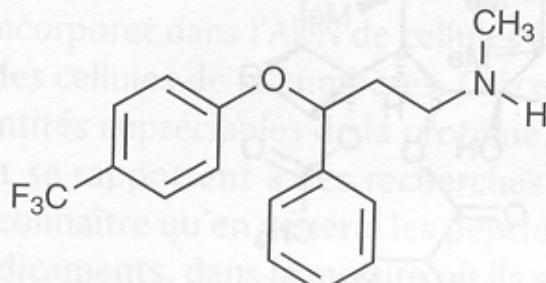
### Inhibiteurs de capture non sélectifs

5-HT et DA: cocaïne  
5-HT et NA:

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

FARM 2146 - 2005-2006

## EXAMPLE D'INHIBITEUR SELECTIF DE LA RECAPTURE DE SEROTONINE



FARM 2146 - 2005-2006

## 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

FARM 2146 - 2005-2006

# SEROTONINE

STRUCTURE

VOIES SEROTONINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE SEROTONINERGIQUE

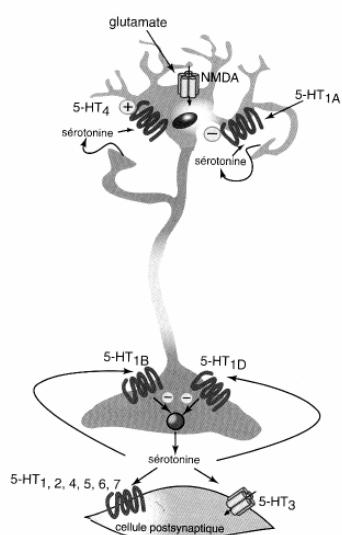
SYNTHESE - DEGRADATION

RECAPTURE ET STOCKAGE VESICULAIRE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR SEROTONINERGIQUE

FARM 2146 - 2005-2006

## RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES



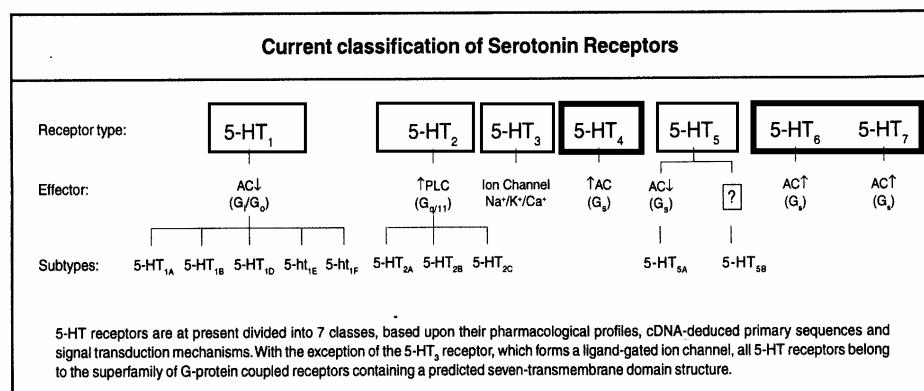
Le LSD et les indolamines stimulent les autorécepteurs somatodendritiques 5-HT<sub>1A</sub> diminuant ainsi la transmission sérotoninergique

Au niveau présynaptique, les récepteurs couplés à Gi, notamment le récepteur 5-HT<sub>1D</sub>, peuvent avoir un rôle de rétrocontrôle négatif

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

FARM 2146 - 2005-2006

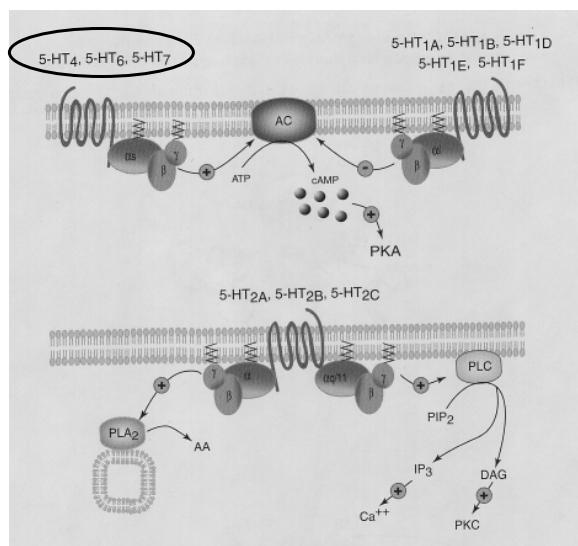
## SEROTONINE AND RECEPTORS



- Récepteurs heptahélicoïdaux
- Récepteurs canaux

FARM 2146 - 2005-2006

## TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE TRANSDUCTION DU SIGNAL



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

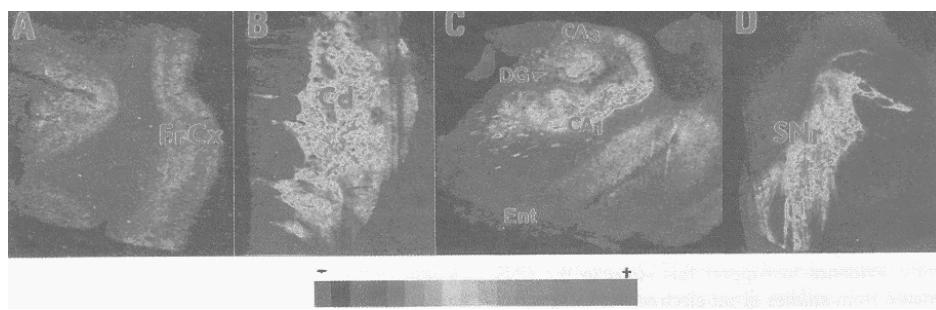
FARM 2146 - 2005-2006

## 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 sensitives)  | Action des antagonistes 5-HT7 comme antimigraineux     |
| Activation réflexe des fibres motrices et / motricité oesophagienne et intestinale<br>→ Molécules anti-reflux |  |

FARM 2146 - 2005-2006

## 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 - 2005-2006

## SEROTONINE ET STIMULATION DES RECEPTEURS 5-HT4

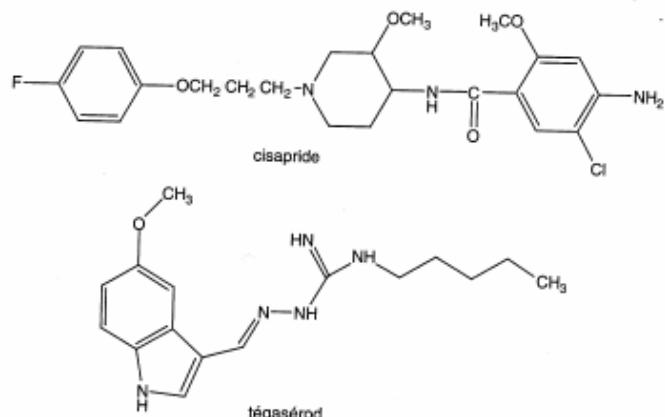
### Les agonistes 5-HT4 (et 5-HT3)

- 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)

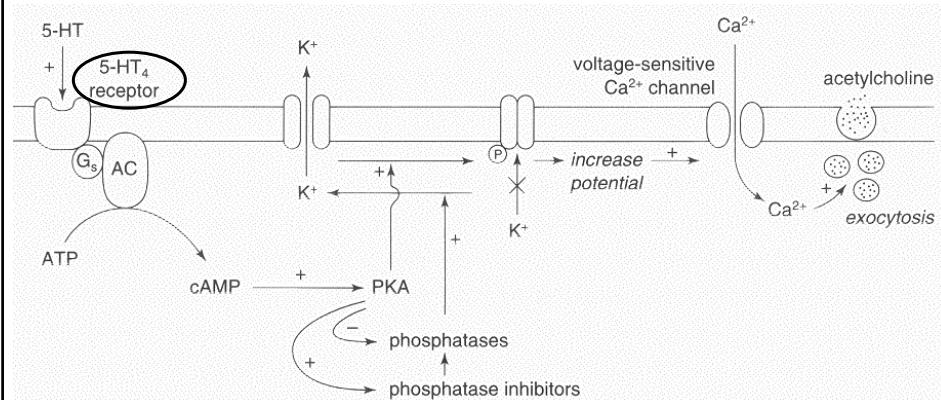
FARM 2146 - 2005-2006

## SEROTONINE AGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT4



FARM 2146 - 2005-2006

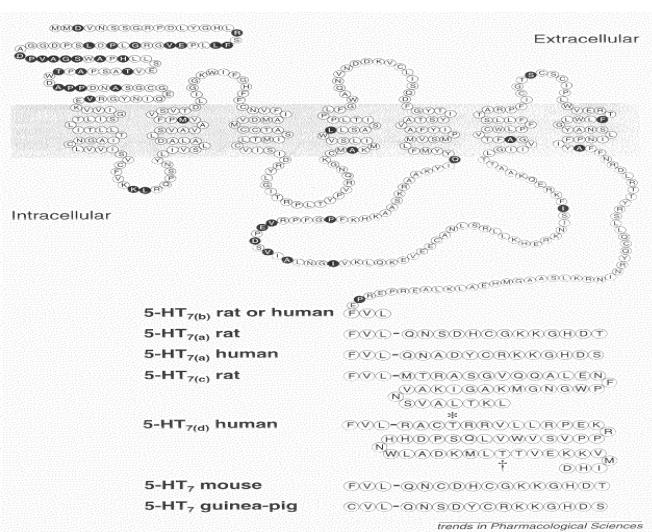
## SEROTONINE AND RECEPTOR 5-HT<sub>4</sub> AND K<sup>+</sup> AND Ca<sup>2+</sup> CHANNELS



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

FARM 2146 - 2005-2006

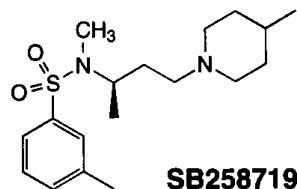
## SEROTONINE ET RECEPTEURS 5HT7



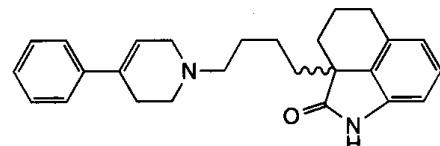
From Vanhoenacker et al, *TiPS* (2000), 21: 70-77

FARM 2146 - 2005-2006

## LIGANDS DES RECEPTEURS 5HT7



**SB258719**



**DR4004**

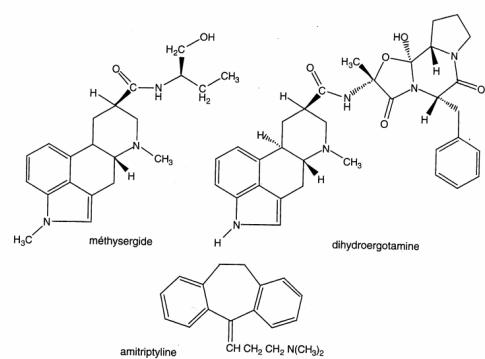
From Vanhoenacker et al, *TiPS* (2000), 21: 70-77

FARM 2146 - 2005-2006

## ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT7

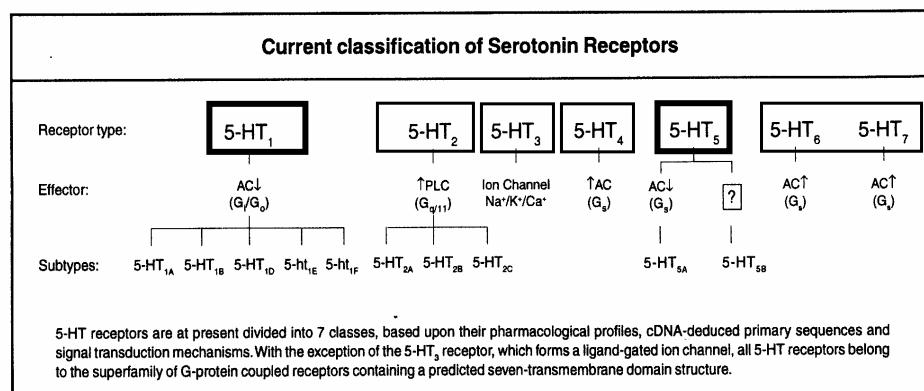
**Les antimigraineux préventifs actuellement utilisés s'opposeraient à la vasodilatation induite par la sérotonine par effet antagoniste, potentiellement 5HT7**

- méthylsergide
- dihydroergotamine
- ergotamine



FARM 2146 - 2005-2006

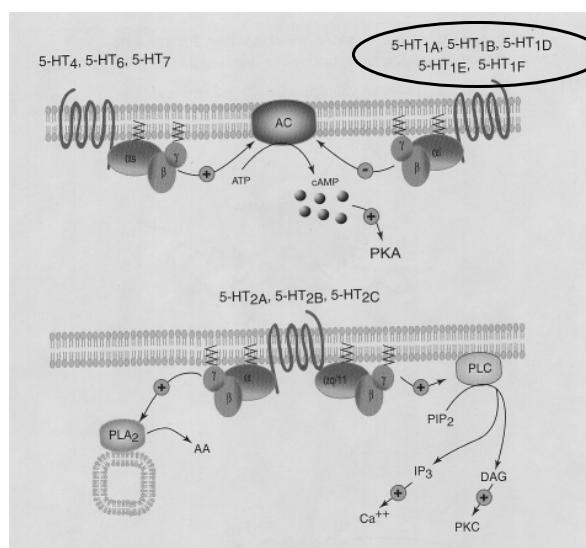
## SEROTONINE AND RECEPTORS



- Récepteurs heptahélicoïdaux
- Récepteurs canaux

FARM 2146 - 2005-2006

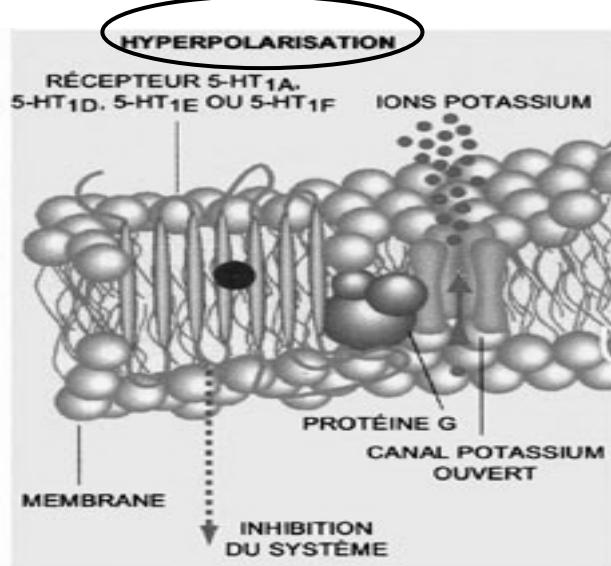
## TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE TRANSDUCTION DU SIGNAL



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

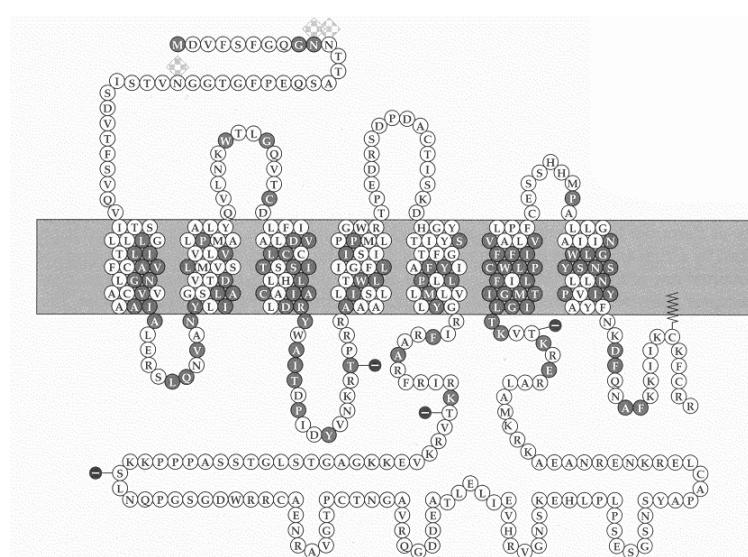
FARM 2146 - 2005-2006

## SEROTONINE - 5HT1 RECEPTORS



FARM 2146 - 2005-2006

## STRUCTURE OF 5-HT1 RAT RECEPTOR



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

FARM 2146 - 2005-2006

## SEROTONINE ET RECEPTEURS 5HT-1

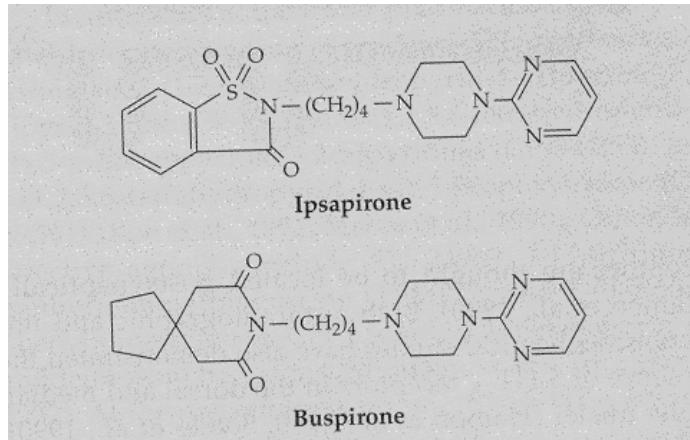
| Cloned human 5-HT1 receptors                            |                                       |  |  |          |             |  |  |
|---|---------------------------------------|--|--|----------|-------------|--|--|
|   | 1A                                    | 1B   | 1D                                     | 1E       | 1F          |  |  |
| <b>Signaling Coupling</b>                               |                                       |  | $G_i/G_o$<br>↓cAMP, ↑gK and ↓gCa (↑PI) |          |             |  |  |
| <b>Pharmacology</b>                                     |                                       |  |  |          |             |  |  |
| Agonist DPAT  | DPAT                                  | Sumetryptan                                    | Sumetryptan                            | 5-HT     | 5-HT        |  |  |
| pEC <sub>50</sub> 8.2                                   | 8.2                                   | 6.0  | 7.0                                    | 8.2      | 6.9         |  |  |
| Antagonist WAY100635                                    |                                       | Cyanopindolol                                  | Methiothepin                           | -        | -           |  |  |
| pKi 7.9   | 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         |  |  |
| <b>Molecular</b>  |                                       |  |  |          |             |  |  |
| Molecular size (aa) 421                                 | 421                                   | 390  | 377                                    | 365      | 367         |  |  |
| Chromosome 5.q12  | 5.q12                                 | 6.q13  | 1.p35-36                               | 6.q14-15 | 3.p13-14    |  |  |
| mRNA distribution Raphe, hippocampus, septum and cortex | 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<sup>2,3</sup>.  
 \*Arrows indicate positive or negative regulation.  
 Abbreviations: gCa, Ca<sup>2+</sup> conductance; 5-CT, 5-carboxytryptamine; DPAT, 8-hydroxy-2-(di-n-propylamine)tetralin; gK, K<sup>+</sup> conductance; PI, phosphatidyl inositol turnover.

## RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES 5-HT1

| 5-HT1D                                 | 5-HT1A, 5-HT1B              |
|--|-----------------------------|
| Gi ( $\alpha$ )                        | 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        |
|  |                             |

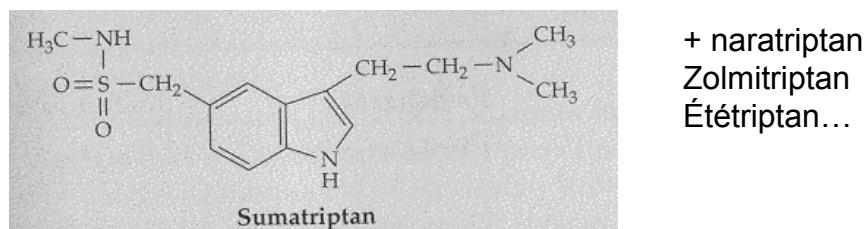
## AGONISTES PARTIELS DES RECEPTEURS 5-HT1A



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 - 2005-2006

## AGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT1B ET 5-HT1D

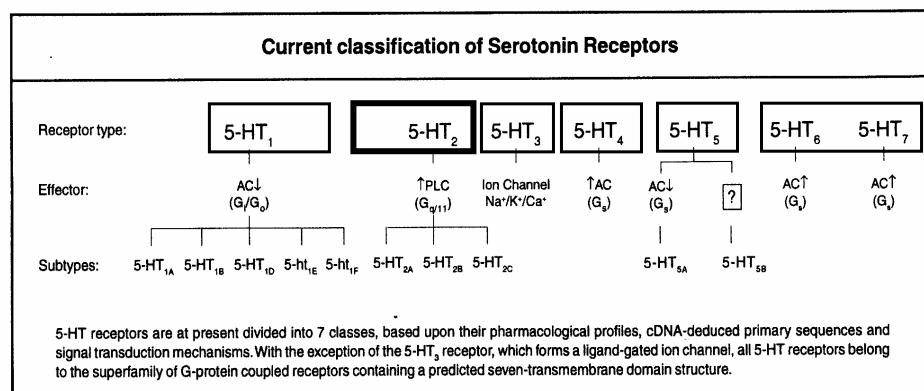


- Provoquent un antagonisme fonctionnel vis-à-vis de la stimulation des récepteurs couplés à Gs et sont donc vasoconstricteurs
- S'opposent à la libération des médiateurs peptidiques (substance P, neurokinines A...) par les fibres sensitives impliquées dans l'inflammation neurogène

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

FARM 2146 - 2005-2006

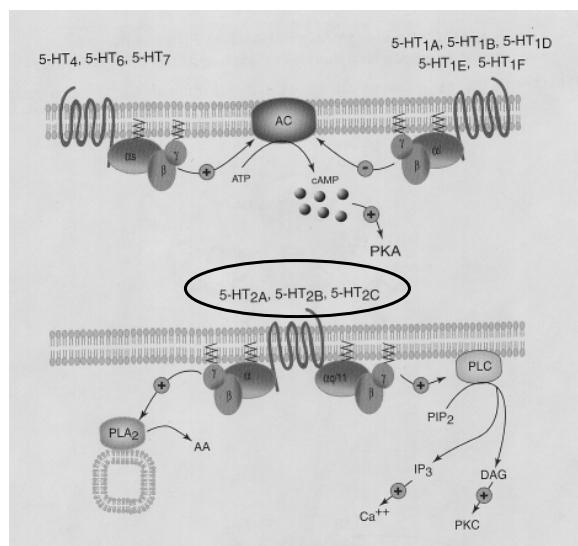
## SEROTONINE AND RECEPTORS



- Récepteurs heptahélicoïdaux
- Récepteurs canaux

FARM 2146 - 2005-2006

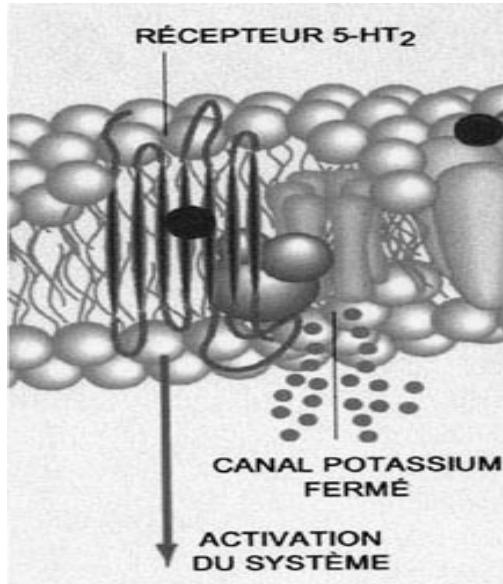
## TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE TRANSDUCTION DU SIGNAL



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

FARM 2146 - 2005-2006

## SEROTONINE - 5HT<sub>2</sub> RECEPTORS



FARM 2146 - 2005-2006

## AGONISTES ET ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS 5-HT<sub>2</sub>

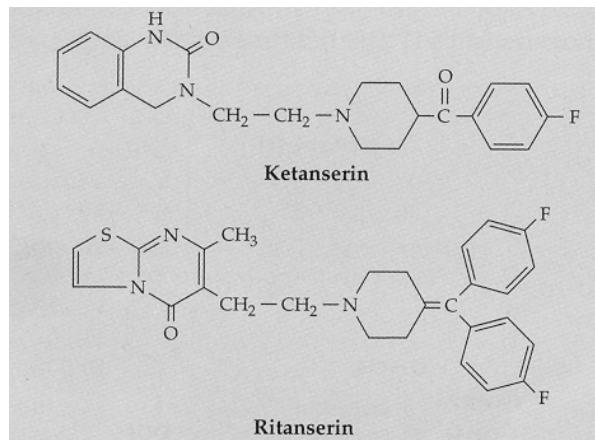
| 5-HT <sub>2</sub> subtype selective ligands |  |  |                                     |
|---|--|--|-------------------------------------|
| Subtype:                                    | 5-HT <sub>2A</sub>   | 5-HT <sub>2B</sub>                                   | 5-HT <sub>2C</sub>                  |
| Agonists:                                   | $\alpha$ -Me-5-HT †<br>BW 723C86                           | $\alpha$ -Me-5-HT †<br>MK 212 †<br>mCPP †            |                                     |
| Antagonists:                                | Ketanserin †<br>Spiperone †<br>MDL 11,939 †<br>MDL 100,907 | Rauwolscine †<br>SB 206553<br>SB 204741<br>LY 266097 | SB 206553<br>RS 102221<br>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<sub>2A</sub>

FARM 2146 - 2005-2006

## ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT2A



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

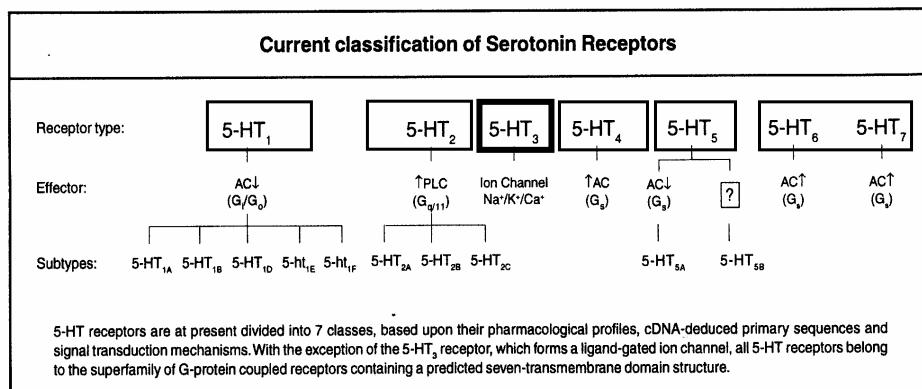
FARM 2146 - 2005-2006

## TRANSMISSION SEROTONINERGIQUE TRANSDUCTION DU SIGNAL

|   |
|---|
| <b>5-HT2B/C</b>   |
| <b>Gq et activation PLC <math>\beta</math></b>          |
| <b>Libération IP3 et activation Calcium-calmoduline</b> |
| <b>Activation NO synthase</b>                           |
| / NO  |
| <b>activation GC</b>                                    |
| / GMPc  |
| <b>Activation PKG</b>                                   |
| <b>Activation MLCP</b> (myosin light chain phosphatase) |
| <b>Vasodilatation</b>                                   |

FARM 2146 - 2005-2006

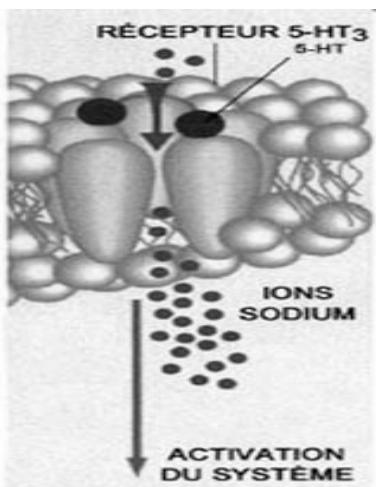
## SEROTONINE AND RECEPTORS



- Récepteurs heptahélicoïdaux
- Récepteurs canaux

FARM 2146 - 2005-2006

## 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 - 2005-2006

## **5HT<sub>3</sub> RECEPTOR EFFECT SNC**

### **\* administration of 5HT<sub>3</sub> receptor ligands**

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

### **\* central 5HT<sub>3</sub> receptor antagonists**

- anxiolytic action
- cognitive enhancing effects

FARM 2146 - 2005-2006

## **AGONISTES ET ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5-HT3**

### **Ligands selective for 5-HT<sub>3</sub> receptors**

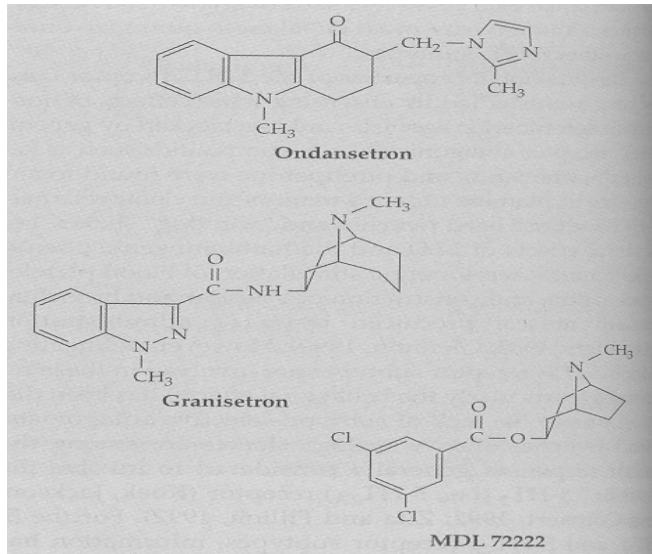
|              |   |
|--------------|---|
| Agonists:    | m-Chlorophenylbiguanide †<br>RS 56812 †<br>2-Methyl-5-hydroxytryptamine †<br>Phenylbiguanide †  |
| Antagonists: | MDL 72222 †<br>Y-25130 †<br>Granisetron<br>Ondansetron<br>Tropisetron<br>BRL 46470A<br>GR 65630 |

† denotes compounds available from Tocris

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

FARM 2146 - 2005-2006

## ANTAGONISTS OF 5-HT<sub>3</sub> RECEPTORS



FARM 2146 - 2005-2006