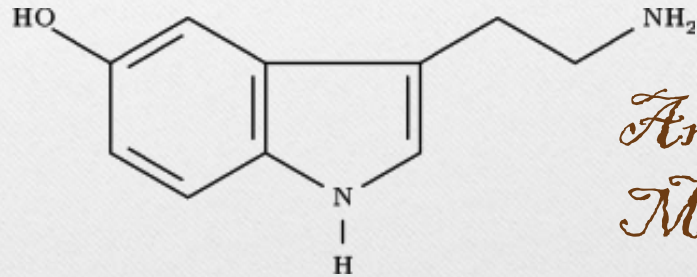


# *Transmisia serotoninerģica*



*Aniculaesei Diana Catalina  
Medic rezident Psihiatrie - anul I*

## CUPRINS:

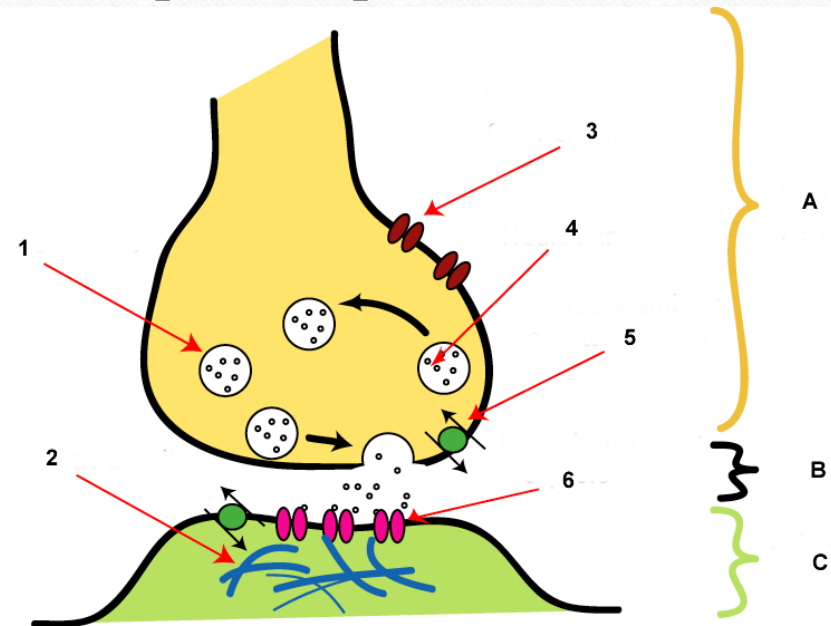
---

1. Neurotransmitatorii – definitie, clasificare
2. Neurotransmitator vs neuromodulator
3. Serotonina – sinteza
4. Receptorii serotoninergici
5. Transportorii serotoninergici
6. Localizarea serotoninei
7. Metabolizarea serotoninei
8. Rolul serotoninei in epilepsie
9. Terapia serotoninergica

**Sinapsa** – formațiune structurală specializată, care se realizează între axonul neuronului presinaptic și dendritele sau corpul celular al neuronului postsinaptic.

**Neurotransmitorii** - substanțe chimice eliberate la nivelul terminațiilor nervoase presinaptice, care se fixează pe situsuri receptoare specifice de la nivelul neuronilor postsinaptici. [1]

**Sinapsă:** **A:** terminal presinaptic **B:** fantă sinaptică **C:** terminal postsinaptic. **1.** veziculă cu neurotransmitator **2.** proteina G **3.** canale de  $Ca^{++}$  **4.** moleculă de neurotransmitator **5.** canal de reabsorbție a mediatorilor deja eliberați (neutralizare) **6.** receptori.

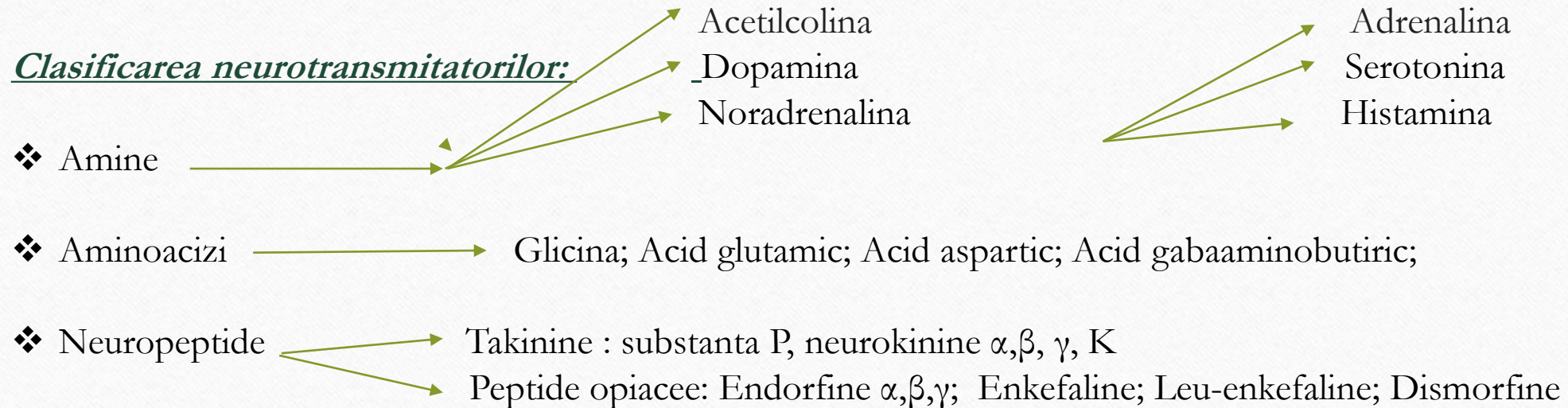


## Neurotransmitator vs Neuromodulator ?

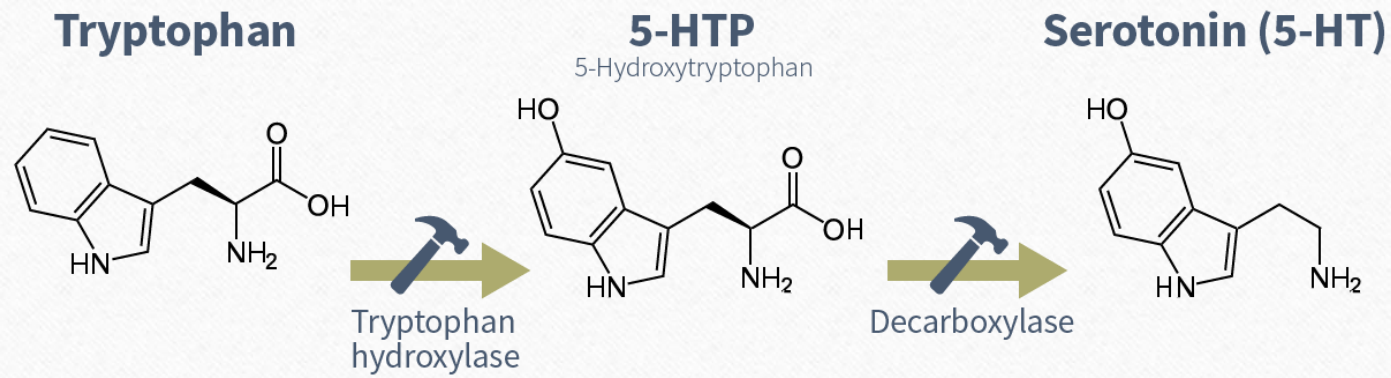
- Neuromodulatorii reprezinta o subclasa a neurotransmitatorilor;
- Diferența esențială dintre neurotransmitator și neuromodulator constă în faptul că neurotransmitatorul este o substanță chimică eliberată de neuron pentru a trimite semnale către următorul neuron, în timp ce neuromodulatorul este o substanță chimică eliberată de neuron pentru a modifica eficacitatea transmisiei semnalului.
- **Neurotransmitatorul acționează astfel asupra unui singur neuron postsinaptic, de la un singur neuron presinaptic, în timp ce neuromodulatorul poate acționa asupra unui grup de neuroni;**
- **Neurotransmitatorii sunt eliberați în fanta sinaptică, în timp ce neuromodulatorii pot fi eliberați în orice zonă a neuronului;**
- Neuromodulatorii pot măări sau micșora transmisia semnalului care se produce prin neurotransmitatori prin controlul sintezei și a cantității de neurotransmitatori eliberați ca răspuns la stimuli.
- Principali neurotransmitatori: *Dopamina, Serotonina, Acetilcolina, Histamina și Norepinefrina.* [2]

În momentul în care un stimul acționează asupra neuronului presinaptic, se formează un potențial electric care este transmis prin depolarizare până la axonul terminal. Activarea sistemului excitație-secretie determină eliberarea neurotransmiților - aceștia se găsesc în vezicule care conțin mai multe molecule de mediator. Când potențialul de acțiune ajunge la sinapsă, se deschid canalele de  $Ca^{++}$ .  $Ca^{++}$  pătruns în terminalul presinaptic, stimulează transportul veziculelor spre membrana sinaptică, unde acestea fuzionează cu membrana, iar moleculele sunt eliberate în fanta sinaptică. Apoi, mediatorul se cuplează cu receptorul specific, ceea ce determină schimbări în terminalul postsinaptic: deschiderea/închiderea unor canale ionice sau transducția semnalului la mesagerii de ordin 2 sau proteine G.

### Clasificarea neurotransmiților:



**Serotonina** - reprezintă un neurotransmitator cu funcție de neuromodulator sintetizat din aminoacidul triptofan. Triptofanul este un aminoacid care se găsește în proteinele pe care le luăm prin alimentație. Odată aflate în organism, proteinele se transformă în 5-HTP care, la rândul său, se transformă în serotonină.



- A fost descoperită inițial ca fiind secretată în intestin de celulele cromafine și denumită enteramina; mai târziu, în SUA se descoperă o substanță vasoconstrictoare care este denumită serotonină; se constată apoi că cele două substanțe sunt identice molecular și se reține termenul de serotonină pentru a desemna 5-HT (5-hidroxitriptamina) care s-a dovedit a fi unul din principalii neurotransmitatori – principalele sale localizări fiind în SNC, tractul gastro-intestinal și trombocite.[1]

## Receptorii serotoninerfici :

Receptorii serotoninerfici sunt grupati in sapte tipuri notate cu 5-HT1-7. Unele din aceste tipuri prezinta subtipuri – Receptorul 5-HT1 prezinta cinci subtipuri notate cu 5-HT1A-F, iar receptorul 5-HT2 prezinta 3 subtipuri notate cu 5HT2A-C.

---

- ❖ Receptorii serotoninerfici fac parte din categoria receptorilor cuplati cu proteinele G, cu exceptia receptorilor 5-HT3 care sunt de tip canale ionice pentru sodiu, potasiu si calciu.
- ❖ Receptorii 5-HT1 sunt cuplati cu proteine de tip Gi, actionand prin scaderea cantitatii de AMPc intracelular, in timp ce receptorii de tip 5-HT4-7 sunt cuplati cu proteine de tip Gs, actionand prin cresterea cantitatii de AMPc intracelular, iar receptorii de tip 5-HT2 sunt cuplati cu proteine de tip Gq, actionand prin cresterea activitatii fosfolipazei C si, prin urmare, a diacilglicerolului si inozitoltrifosfatului intracelular.

- ❖ Receptorii de tip 5-HT<sub>1</sub> au fost implicați în producerea efectului antidepressiv al noilor medicamente antidepressiv, care inhibă selectiv recaptarea serotoninei (SSRI), în special receptorii 5-HT<sub>1A</sub> și 5-HT<sub>1B</sub>, și în efectul antimigrenos al unor medicamente, precum Sumatriptanul, care este un agonist al receptorilor 5-HT<sub>1B</sub> și 5-HT<sub>1D</sub>.
- 

- ❖ Receptorii 5-HT<sub>2</sub> prezintă de asemenea un interes deosebit, ei fiind bine reprezentați în cortex și în sistemul extrapiramidal. Receptorii 5-HT<sub>2A</sub> au fost implicați în mecanismul de producere a halucinațiilor de către unele substanțe halucinogene, precum LSD. Receptorii 5-HT<sub>2C</sub> par să fie implicați în mod special în fenomenele de anxietate, având în vedere că agonistii selectivi ai acestor receptori sunt capabili să producă anxietate și panică la om, iar blocanții selectivi ai acestor receptori prezintă proprietăți anxiolitice la animale de laborator. [3]



! Cel mai mare interes pentru **efectul antipsihotic** prezinta la ora actuala receptorii **5-HT2A**, in special legat de faptul ca noile antipsihotice atipice, cum sunt Clozapina, Olanzapina sau Risperidona, mai bine suportate in terapeutica, in special in ceea ce priveste manifestarile extrapiramidale, pe langa receptorii dopaminergici, blocheaza si receptorii serotoninerfici de tip 5-HT2A.

In acest context, se aduc doua explicatii:

---

- Una dintre ele are in vedere posibilitatea ca blocarea receptorilor 5-HT2A sa aduca un plus de efect antipsihotic fara un efect extrapiramidal, tinand seama de implicarea acestor receptori in producerea fenomene lor psihotomimetice de catre unele substante halucinogene. Aceasta explicatie ar putea conduce la ideea unor noi medicamente antipsihotice care sa actioneze selectiv asupra receptorilor serotoninerfici, fara implicarea receptorilor dopaminergici.

- O a doua explicatie sustine posibilitatea diminuarii efectelor extrapiramidale datorate blocarii dopaminergice prin blocarea serotoninerfica, avand in vedere ca blocarea receptorilor 5-HT2A creste eliberarea de dopamina in corpul striat.

Studiile au aratat ca cel mai bine suportat efect antipsihotic se obtine printr-o blocare simultana atat a receptorilor de tip D2, cat si a receptorilor 5-HT2A. [4]

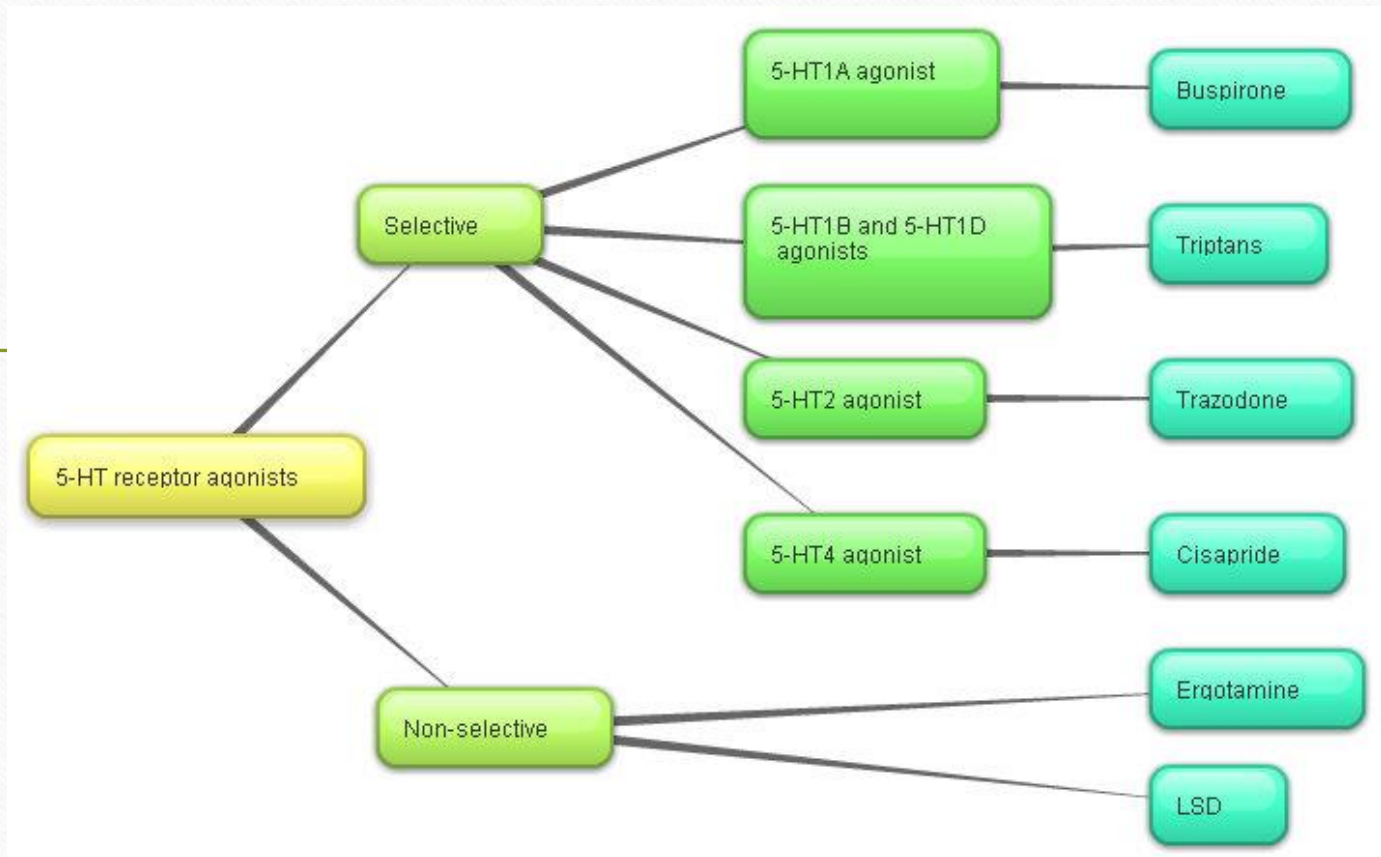
# SEROTONIN RECEPTORS

Family	Type	Mechanism	Potential
<u>5-HT<sub>1</sub></u>	G-protein coupled.	Decreasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Inhibitory
<u>5-HT<sub>2</sub></u>	G-protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>IP<sub>3</sub></u> and <u>DAG</u> .	Excitatory
<u>5-HT<sub>3</sub></u>	Ligand-gated <u>Na<sup>+</sup></u> and <u>K<sup>+</sup> cation channel</u> .	<u>Depolarizing plasma membrane</u> .	Excitatory
<u>5-HT<sub>4</sub></u>	G-protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Excitatory
<u>5-HT<sub>5</sub></u>	G-protein coupled.	Decreasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Inhibitory
<u>5-HT<sub>6</sub></u>	G-protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Excitatory
<u>5-HT<sub>7</sub></u>	G-protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Excitatory

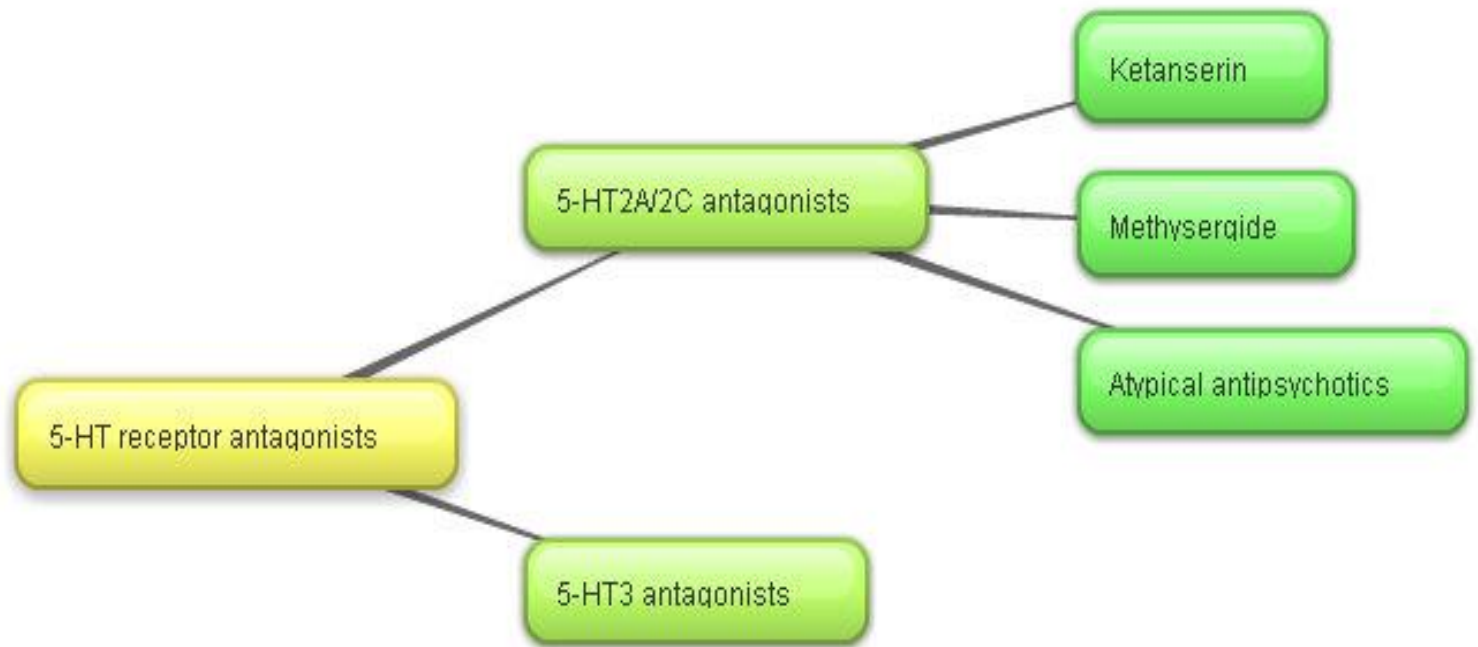
## Agonisti ai receptorilor serotoninergici:

- **Triptanii** (agonistii 5 – HT<sub>1B</sub> si D) reprezinta prima linie de tratament pentru cuparea atacului migrenos

- acestia inhiba inflamatiile neurogenice durabile, prin stimularea receptorilor presinaptici 5-HT<sub>1D</sub>, inhiband eliberarea de substanta P si neurokinina si atenueaza excitabilitatea celulelor nucleului trigeminal prin stimularea receptorilor 5-HT<sub>1B/1D</sub> de la nivelul trunchiului cerebral.



Rolul sistemului serotoninergic în etiopatogenia schizofreniei a fost de asemenea confirmat prin eficacitatea antipsihoticelor atipice, cu acțiune puternic antagonistă a receptorilor 5-HT<sub>2</sub> – Clozapina, Olanzapina și Risperidona.



## Transportorii de serotonina:

❖ Transportul neurotransmitatorilor se poate face in doua moduri distincte :

- 1.recaptare presinaptica
  - 2.depozit vezicular
- 

- moleculele transportoare apartin unei familii de **12 proteine transmembranare**

## Tipurile de transportori includ:

- ❑ Transportorii solubili tip SLC1 – de mare afinitate pentru glutamat;
- ❑ Transportorii solubili tip SLC6 – include transportorii pentru monoamine: Serotonina, norepinefrina, dopamina, gaba;

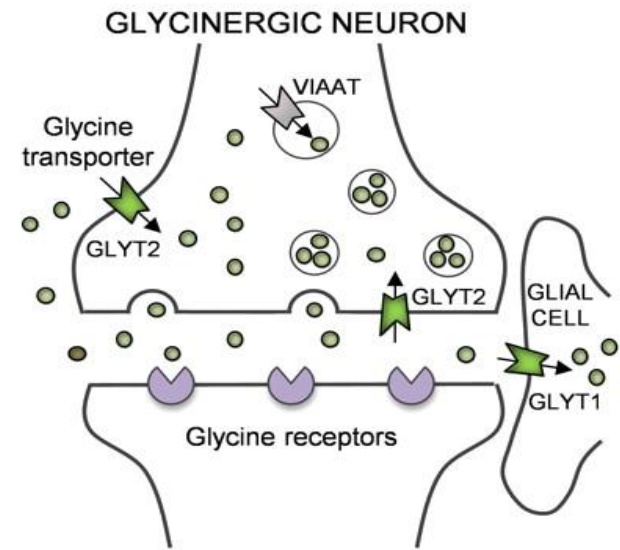
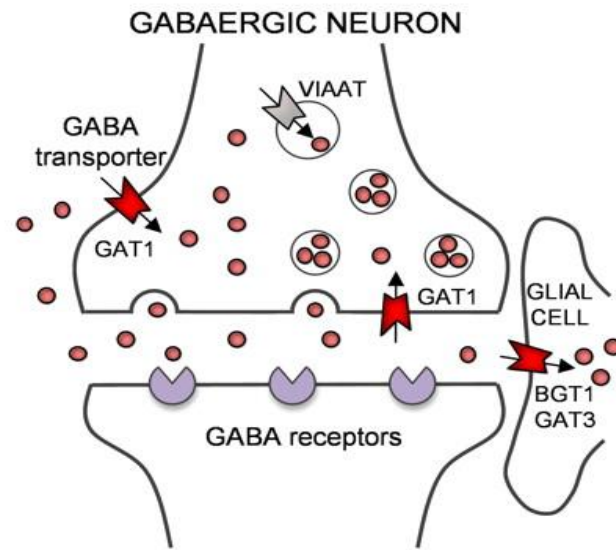
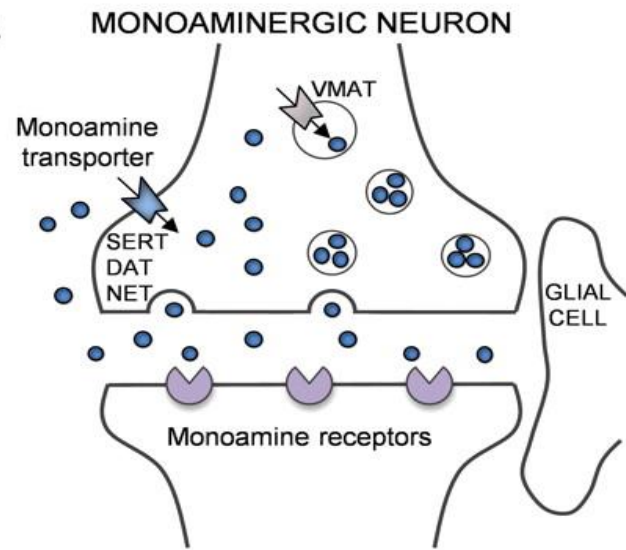
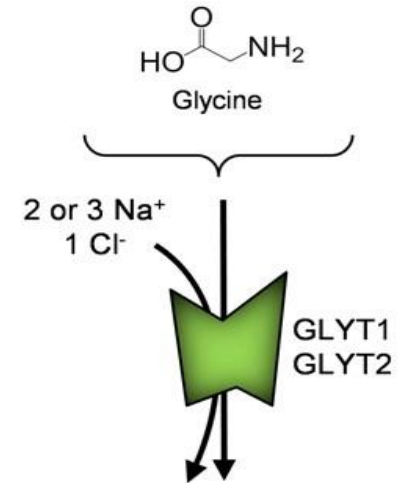
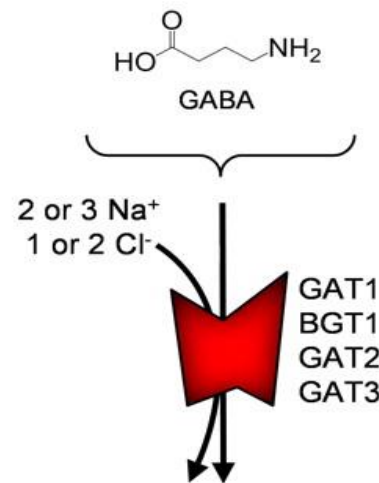
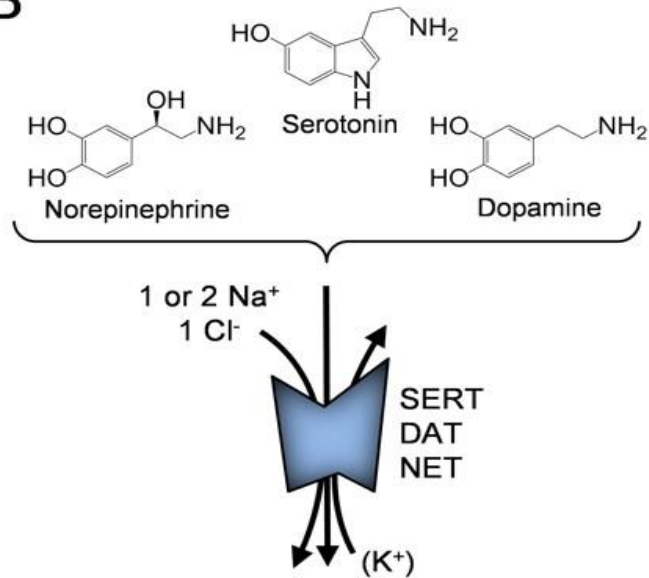
Pentru transportul monoaminelor energia este furnizata de familia de gene SLC6 ce cupleaza transportul de Na cu cel al monoaminei. Desi transportul este unul dependent de Na, cateodata el implica si mecanismul aditional de cotransport al Cl si uneori si de contratransport al K. Toate acestea sunt posibile prin cuplarea transportului monoaminei cu ATP-aza Na/K ce creaza gradientul scazut pentru Na, ceea ce permite pomparea acestuia afara din neuron.

## Structura transportorului pentru serotonina (SERT):

- Transportorul prezinta situsuri de legare atat pentru monoamine, cat si pt doi ioni de sodiu.
- In absenta legarii sodiului, situsul corespunzator serotoninei de pe transportor (SERT) prezinta afinitate scazuta pentru serotonina; Situsul alosteric de legare al antidepressivelor va fi, de asemenea gol.
- In prezenta ionilor de sodiu, are loc legarea serotoninei la transportorul specific, ce permite transportul serotoninei in neuronii serotonergici, impreuna cu cotransportul de Na si Cl si contratransportul de K.
- Daca un drog/medicament se leaga la situsul inhibitor alosteric de pe SERT, acesta va reduce afinitatea transportorului pentru substratul sau (serotonina) si implicit legarea serotoninei la transportor.

=> Blocarea transportorului presinaptic are un impact urias asupra neurotransmisiei pe orice sinapsa ce utilizeaza neurotransmitatorul.

Recaptarea neurotransmitatorului de catre transportorul corespunzator localizat la nivel presinaptic, impiedica acumularea neuromediatorului la nivelul sinapsei. [5]

**A****B**

## In cautarea genei rezilientei:

Klaus Peter Lesch, psihiatru de origine germana ce a studiat baza neurobiologica a trasaturilor de personalitate, a constatat că la oameni există diferite variante ale genei transportatoare a serotoninei. Acesta a analizat personalitatea a 505 persoane, iar apoi genele acestora. Intr-una din variante, gena ar avea in regiunile promotoare 14 secvente, iar in cea de a doua varianta, 16 secvente. S-a constatat ca in varianta celor cu 14 secvente s-au format personalități nevrotice, anxioase si triste, cu mult mai frecvente simptome de depresie în situatii negative, iar cei cu varianta de 16 secvente a genei au avut o dezvoltare pozitivă, varianta lungă a serotonin-transportorului realizand deci, o mediere de rezistență împotriva conditiilor ostile.

Conform cunostințelor actuale s-a stabilit totuși că numai aspectele genetice nu manifestă neapărat un efect ferm asupra rezistenței psihice dacă subiecții au fost expuși unor suferințe de stres. După psihiatrul Dean Kilpatrick ”o bună rețea socială a familiei, a prietenilor și cunoștințelor, poate să reducă sau să dea la o parte diferite trăiri negative.”[6]

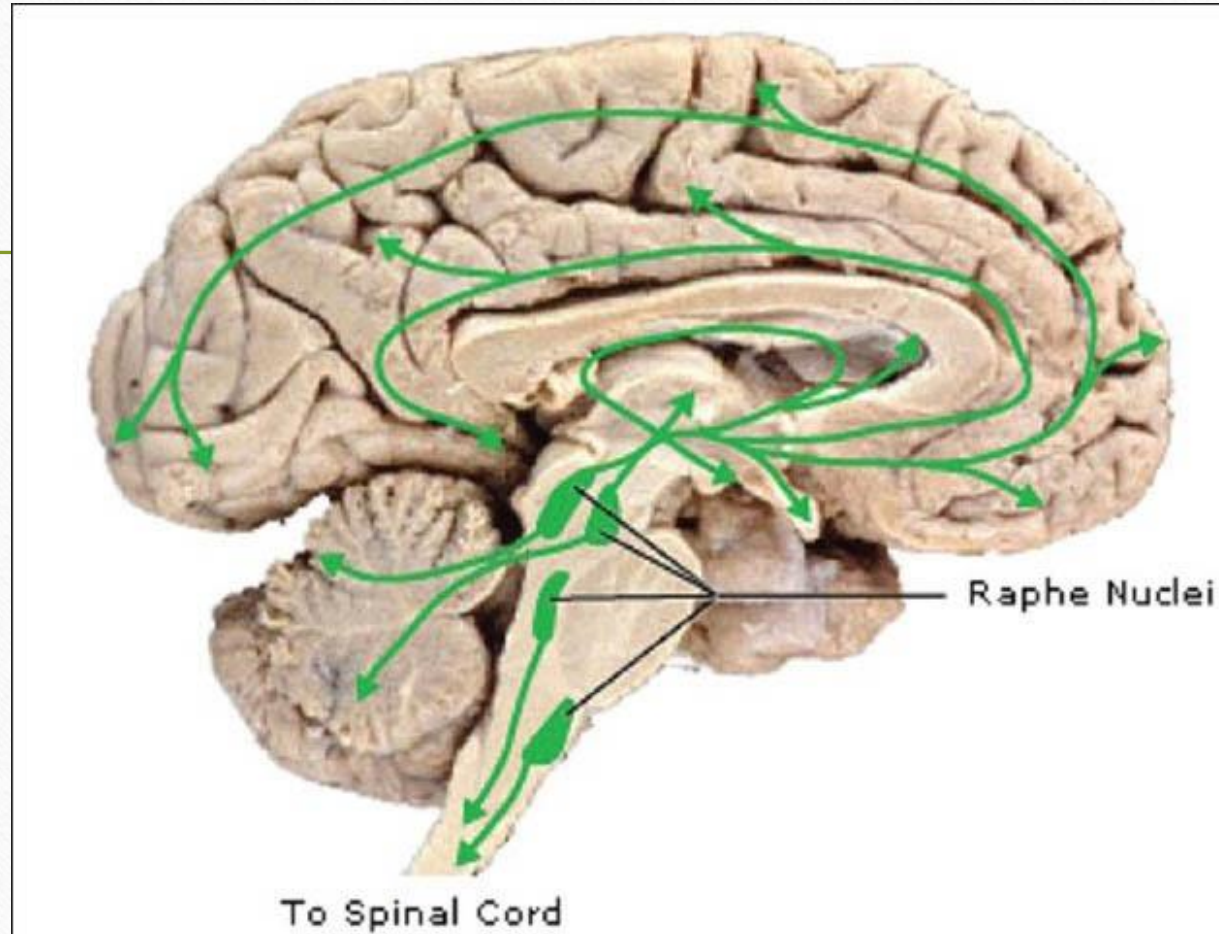


➔ 90% din cantitatea totala de serotonina din organism se gaseste in tractul gastrointestinal, la nivelul celulelor enterocromafine. Aceste celule se gasesc in mucoasa intestinului subtire si colonului si au rolul de a secreta serotonina, stimuland astfel contractia, peristaltica si secretia glandelor intestinale. Excesul de serotonina este captat de trombocitele din sangele venos intestinal. Serotonina are efect vasoconstrictor si de reglare a cascadei coagularii.


➔ La nivelul SNC, serotonina este secretata de nucleii raphe, localizati pe linia mediana a trunchiului cerebral – unde determina o crestere a nivelului dispozitiei si a anxietatii, drogurile cu efecte asupra modificarii dispozitiei, precum Ecstasy sau LSD determinand o crestere semnificativa a nivelurilor serotoninei. Proiectiile din nucleii raphe din bulb se termina in cornul dorsal al substantei cenușii din maduva spinarii, formand calea inhibitorie descendenta, acest sistem avand rolul de a inhiba transmisia prin caile nociceptive a stimulilor durerosi irelevanti, proveniti de la nivelul muschilor, articulatiilor si a tubului digestiv. Scaderea eliberarii de serotonina de catre sistemul inhibitor descendent poate determina aparitia durerii in diferite afectiuni.

- Serotonina intervine in alternanta somn-veghe si alte ritmuri circadiene, fiind precursorul sintezei de melatonina in epifiza si in nucleul suprachiasmatic; cele doua structuri intervenind ca “orologiu biologic”.
- Usureaza eliberarea de ocitocina si prolactina actionand asupra hipotalamusului.
- De asemenea, tot prin intermediul hipotalamusului intervine in limitarea comportamentului alimentar.
- 5-HT inlesneste eliberarea de ACTH, LH si indirect de cortizol.[1]


Localizarea secreției de serotonină la nivel cerebral (nuclei raphe):



Credit: The University of Utah, Genetic Science Learning Centre



Cresterea transmisiei serotoninergice provoaca modificari posturale si de motricitate. Aceste fenomene sunt cunoscute sub numele de ***Sindrom serotoninergic*** ce poate aparea prin asocierea a două medicamente cu rol inhibitor al recaptării serotoninei, al asocierii unui serotoninergic cu un IMAO sau cu fenfluramina, dar si în caz de administrare în monoterapie din cauza unei idiosincrasii particulare si se caracterizeaza prin agitatie psiho-motorie, tremor, pierderea coordonarii musculare, rigiditate sau contractii musculare involuntare, modificari ale tensiunii arteriale sau ale temperaturii, greata si/sau varsaturi, diaree, ritm cardiac rapid, frisoane, hipersudoratie.



La polul opus, deficitul de serotonina este asociat cu cresterea agresivitatii, iritabilitatii, impulsivitatii, precum si cu tulburari de somn si de alimentatie, productia sub limita normala a serotoninei conducand frecvent la depresie, anxietate, atacuri de panica, migrene, iar mai recent studiat – ***fibromialgie*** (aceasta afectiune cronica, caracterizata prin durere ce radiaza difuz, de la scheletul axial pe zone largi ale corpului, implicand predominant muschii si articulatiile musculoscheletale, fatigabilitate, somn intrerupt, dificultati cognitive, ar putea reprezenta o conditie de sensibilizare centrala sau o procesare anormala a stimulilor durerosi, datorita nivelului scazut de serotonina decelat la aceste persoane, asociat cu un nivel crescut al substantei P – ce duce la cresterea sensibilitatii nervoase)

## Metabolizarea serotoninei:

- La nivelul fantei sinaptice, serotonina este metabolizată de către enzima monoaminoxidază (MAO-A)

---

- La primul pasaj hepatic, un procent variabil (30-80%) de serotonină este metabolizată predominant în acid 5-hidroxi-indolacetic (5-HIAA), care este excretat de rinichi (*se găsește în urină în cantități în mod normal mai mici de 10 mg/24h*);
- 90% din cantitatea rămasă este metabolizată în plămâni, de asemenea în 5-HIAA.
- Restul de 10% este preluat și stocat de trombocite, de unde este eliberat în cursul procesului de coagulare. [7]

## Rolul serotoninei in epilepsie ?

---

Epilepsia poate fi cauzata fie de o conductivitate ionica anormala, fie de un dezechilibru intre mecanismele excitatorii si inhibitorii.

Receptorii 5-HT cuplati cu proteina G sau receptorii 5-HT<sub>3</sub> de tip canal ionic pot modifica direct sau indirect conductivitatea ionica, determinand astfel o depolarizare sau hiperpolarizare neuronală.

→ In baza acestor date, reiese faptul ca 5-HT ar putea cauza o schimbare semnificativa a excitabilitatii in majoritatea mecanismelor implicate in epilepsie. [8]

**Terapia serotoninergica** se utilizeaza in tulburarile de somn, depresii, anxietate, dureri cronice sau diverse tulburari neuroendocrine.

Mai multe clase de medicamente vizează sistemul 5-HT, precum: unele antidepresive, antipsihotice, anxiolitice, antiemetice si medicamente anti-migrene, precum si substante psihedelice.

---

## Antidepresivele

### - Serotonina este considerata mediatorul anti-depresiv prin excelenta

**SSRI-urile** – cresc nivelul serotoninei in fanta sinaptica prin inhibarea recaptarii ei, fapt ce duce la o crestere a bunei dispozitii, fiind in prezent cel mai des utilizate medicamente in tratarea depresiei moderate si severe. - Cele mai frecvente utilizate medicamente de acest tip includ: Sertraline(Zoloft), Fluoxetine (Prozac), Paroxetine(Paxil) si Citalopram(Celexa).

- Cantitatea crescută de serotonină va activa un mare numar de receptori serotoninergici postsinaptici, unii fiind responsabili de efectul antidepresiv, iar altii de apariția numeroaselor efecte adverse ( raspuns daunator – de tipul halucinatiilor). [9]

## *Pot antidepresivele crește riscul suicidar ?*

➔ In timpul tratamentului cu SSRI au loc următoarele etape:

- o creștere inițială bruscă a cantității de serotonină care determină agitație, insomnie, stare de neliniște. Aceasta reprezintă faza în care apar ideile maniacale și crește rata sinuciderilor în rândul pacienților depresivi, remarcându-se în primele 9 zile după inițierea tratamentului.
- În etapa următoare, receptorii presinaptici 1A vor scădea eliberarea neuronală de serotonină, care va deveni mai mică decât normal.
- Astfel, tratamentul îndelungat va duce la o down-reglare și desensibilizare a receptorilor presinaptici, cu o creștere a activității presinaptice, producerii și eliberării de serotonină. Se înregistrează și o down-reglare a receptorilor post sinaptici 5 HT2A, dar fără a compromite efectul antidepresiv.

## **Bibliografie:**

1. Apostol, I., Bild, W., Boișteanu, D. and Haulică, I. (2009). Fiziologie umană. București: Editura Medicală.
2. D, N. (2018). Neuromodulation of neurons and synapses. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907657> [Accessed 20 Feb. 2018].
3. BL, M. (2018). Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601315>
4. Schmidt CJ, e. (2018). The role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in antipsychotic activity. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7791509>
5. Sciencedirect.com. (2018). Serotonin transporter - an overview | ScienceDirect Topics. [online] Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/serotonin-transporter>
6. Snpca.ro. (2018). Available at: <http://snpca.ro/articole/567.pdf> [Accessed 20 Feb. 2018].
7. Lefebvre H, e. (2018). Production and metabolism of serotonin (5-HT) by the human adrenal cortex: paracrine stimulation of aldosterone secretion by 5-HT. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600577>
8. Heisler LK, Chu HM, Tecott LH. Epilepsy and obesity in serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor mutant mice. Ann N Y Acad Sci 1998;861: 74–78
9. DSM-5, Manual de Diagnostic si Clasificare Statistica a Tulburarilor Mintale