

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

CHENU Franck

*Présentée et soutenue publiquement le
12 Mai 2006*

<p>LES RECEPTEURS 5-HT_{1B} : IMPLICATION DANS LE MECANISME D'ACTION DES ANTIDEPRESSEURS</p>

*Président : Mr Jean-Yves PETIT - Professeur de Pharmacologie - Faculté de
Pharmacie de Nantes*

Membres du Jury :

Mr Michel BOURIN - Professeur de Pharmacologie - Faculté de Médecine de Nantes
**Mme Anne ALLIOT – Maître de Conférence de Parasitologie - Faculté de Pharmacie de
Nantes**

I. Introduction.....	4
A. Etiologie de la dépression.....	4
1. Hypothèse monoaminergique.....	4
2. Hypothèse moléculaire et cellulaire.....	6
3. Hypothèse endocrinienne.....	7
4. Hypothèse tachykininergique.....	9
5. Relations entre ces différentes hypothèses.....	11
B. Les Antidépresseurs.....	13
II. La Sérotonine.....	16
III. Récepteur 5-HT_{1B}.....	25
1. Classification.....	25
2. Localisation.....	26
3. Couplage moléculaire.....	29
4. Rôle Pharmacologique.....	30
IV. Récepteur présynaptique.....	33
A. Autorécepteurs et Antidépresseurs.....	34
B. Autorécepteurs et Antagonistes des récepteurs 5-HT _{1B}	35
C. Autorécepteurs et associations Antidépresseurs + Antagonistes des récepteurs 5-HT _{1B}	36
D. Autorécepteurs et souris knockout pour le gène codant pour les récepteurs 5-HT _{1B}	38
E. Autorécepteurs et Agonistes des récepteurs 5-HT _{1B}	40

V. Récepteur postsynaptique 5-HT_{1B}	43
A. Récepteur postsynaptique et acétylcholine	43
B. Récepteur postsynaptique et glutamate	45
C. Récepteur postsynaptique et GABA	46
D. Récepteur postsynaptique et dopamine	47
VI. 5-HT Moduline	51
VII. Récepteur 5-HT_{1B} et activité de type antidépresseur .	53
VIII. Bibliographie.....	56

I. Introduction

A. *Etiologie de la dépression*

La dépression est une pathologie hétérogène résultant d'un hypofonctionnement de certains systèmes de neurotransmission centraux : sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine 5-HT), noradrénaline (NA) ou de leur métabolisme (Coppen 1967; Duman et al. 1997). Bien que plusieurs hypothèses aient été émises, l'étiologie de la dépression est encore mal définie, plusieurs hypothèses sont à l'heure actuelle encore évoquées.

1. Hypothèse monoaminergique

La théorie biologique majeure de la dépression, i.e., la théorie monoaminergique, propose que cette maladie soit due en particulier à une déficience en 5-hydroxytryptamine, sérotonine (5-HT) ou en noradrénaline (NA) au niveau du cerveau (Bunney and Davis 1965; Coppen 1967; Schildkraut 1965). Cette théorie repose sur le fait qu'il a été mis en évidence que le liquide céphalo-rachidien de patients déprimés contient des concentrations plus faibles de neurotransmetteurs (NA, 5-HT ainsi que de son métabolite principal, l'acide 5-hydroxy-indol acétique, 5-HIAA) que celui de patients non déprimés (Beskow et al. 1976; Bourne et al. 1968). D'autres études ont également montré le rôle prépondérant de ces monoamines dans les troubles de l'humeur, ainsi une molécule possédant la capacité d'entraîner une déplétion en monoamine (NA et 5-HT), la réserpine, permet d'induire chez les patients ainsi traités un état dépressif iatrogène (Lemieux et al. 1956); de même, une alimentation en faible teneur de tryptophane (160 mg/jour), l'acide aminé précurseur de la 5-HT, a produit une immédiate, mais réversible, rechute des symptômes dépressifs chez 67% de patients déprimés récemment guéris, mais encore sous traitement par un antidépresseur (Delgado et al. 1990).

Cette hypothèse est également en accord avec le mécanisme d'action des antidépresseurs, puisque ceux-ci permettent une augmentation de la transmission monoaminergique, et donc des concentrations extracellulaires de monoamines au niveau de la fente synaptique, soit en diminuant la dégradation des neurotransmetteurs (inhibiteurs de la monoamine oxydase : IMAO), soit en inhibant leur recapture (Inhibiteurs de Recapture Sélectifs de la Sérotonine : IRSSs, Inhibiteurs de la Recapture de la Noradrénaline : IRN ; de la Dopamine : IRD ou bien Inhibiteurs de la Recapture mixte de la Sérotonine et de la Noradrénaline : IRSN ainsi que les antidépresseurs tricycliques :

TCA). Ces composés permettant d'améliorer l'humeur des patients souffrant de dépression, il semblait logique que l'activité de ces produits soit liée à la compensation de l'insuffisance de neurotransmission.

L'administration d'antidépresseurs permet d'augmenter les concentrations extracellulaires de monoamines au niveau de la fente synaptique, ce qui se traduit ensuite par une stimulation de l'ensemble des récepteurs postsynaptiques ; soit dans le cas des récepteurs spécifiques de la sérotonine, 14 sous-types.

Même si ceci n'a toujours pas été démontré, il semble probable que les effets thérapeutiques des antidépresseurs, ainsi que certains de leurs effets indésirables, soient médiés par l'activation des récepteurs postsynaptiques. En effet, il a été prouvé qu'une déplétion en neurotransmetteurs monoaminergiques provoquerait aussi un fonctionnement anormal des récepteurs des monoamines, se traduisant soit par une modification de la sensibilité (variation d'activité intrinsèque) des récepteurs postsynaptiques, soit par une modification de leur nombre (« up-regulation » ou « down-regulation »). Ainsi, des études postmortem réalisées chez des patients déprimés ont mis en évidence une augmentation de la densité des récepteurs 5-HT_{1A} postsynaptiques et 5-HT₂ (Arora and Meltzer 1989; Yates et al. 1990) ; traduisant bien le retentissement d'un état dépressif (diminution des concentrations de monoamine) sur l'activité des récepteurs postsynaptiques. Cependant d'autres études tendent à infirmer cette hypothèse, tout au moins pour les récepteurs 5-HT₂ (Cheetham et al. 1988; Meyer et al. 1999). Plus récemment, d'autres auteurs ont mis en évidence une diminution du nombre de récepteurs 5-HT_{2A} seulement au niveau hippocampique (aucune variation n'était observée au niveau des autres structures cérébrales) chez des sujets déprimés (Cheetham et al. 1988; Meyer et al. 1999), cette diminution était plus importante chez les sujets n'ayant pas eu de traitement antidépresseur que chez les malades traités. Ces résultats indiquent donc bien que la densité des récepteurs est fonction de leur stimulation ; dans le cas des récepteurs 5-HT_{2A}, une hypostimulation aboutit à une « down-regulation » du nombre de récepteurs.

2. Hypothèse moléculaire et cellulaire

De récentes études ont permis de caractériser l'influence du stress et des traitements par antidépresseurs sur d'autres substrats biologiques que le système monoaminergique et ses récepteurs (Duman et al. 1997). Une hypothèse neurodégénérative de la physiopathologie de la dépression a été proposée avec comme acteur principal un facteur neurotrophique, le "brain-derived neurotrophic factor" (BDNF) (Duman et al. 1997; Duman et al. 2001a; Duman et al. 2001b) qui augmente la survie et la croissance des neurones hippocampiques (Sklair-Tavron and Nestler 1995) jouant ainsi un rôle dans la plasticité neuronale et peut être dans la physiopathologie de la dépression (Jacobs et al. 2000). Cette plasticité neuronale représente la capacité des neurones à se réorganiser entre eux afin d'assurer une réponse aux stimulus environnementaux. Il a été démontré que dans certaines situations, et notamment lors de l'exposition à un stress chronique (stress d'immobilisation, intrusion d'un congénère), on peut provoquer chez l'animal aussi bien une réduction de la neurogénèse cellulaire hippocampique (Gould et al. 1998; Smith et al. 1995) qu'une diminution des projections dendritiques, voire une mort neuronale (Magarinos et al. 1996) ainsi qu'une diminution des facteurs neurotrophiques, comme le BDNF, dans l'hippocampe et le cortex frontal (McEwen 1999). Des examens postmortem ont permis de retrouver ces altérations chez des patients présentant des troubles dépressifs (MacQueen et al. 2003). Par ailleurs, un traitement chronique par électroconvulsivothérapie ou un traitement chronique par antidépresseurs (désipramine, imipramine, fluoxétine, sertraline), augmentent les concentrations de BDNF et de l'ARNm codant pour son récepteur, le TrkB, dans l'hippocampe (Nibuya et al. 1995; Nibuya et al. 1996). Dans un modèle animal de dépression, le test de résignation acquise chez le Rat, un traitement chronique par antidépresseurs ou par sismothérapie empêche la diminution de l'expression du BDNF induite par le stress (Vollmayr et al. 2001). Parallèlement, la durée d'un épisode dépressif majeur a pu être corrélée à une diminution du volume hippocampique (Sheline et al. 1999; Steffens et al. 2000) chez l'Homme.

Ces données montrent bien le potentiel que peuvent présenter des molécules permettant de stimuler la plasticité neuronale et/ou la neurogénèse dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

3. Hypothèse endocrinienne

Une relation entre les maladies endocriniennes et la dépression a été notée il y a quelques années et de nombreuses données indiquent un mauvais rétrocontrôle négatif du système endocrinien dans la dépression. Les perturbations du système hormonal dans la dépression sont associées notamment à une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénocorticotrope (HHA) reliant l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes corticosurrénales (Vetulani and Nalepa 2000). Alors que la production de cortisol est stimulée par l'hormone adénocorticotrope (ACTH), elle-même stimulée par deux neurohormones, la vasopressine et la corticolibérine (CRF : Corticotropin-Releasing Factor), inversement, la production de cortisol freine par rétrocontrôle négatif la production de CRF et d'ACTH. Dans la dépression, il existe une production accrue de cortisol incapable de freiner en retour la production de CRF et d'ACTH (Nemeroff 1998a; Sheline 2000). Cette hypercortisolémie observée chez les patients déprimés disparaît lors de l'apparition des effets thérapeutiques des IRSSs (Holsboer 2000). Certaines études montrent dans le LCR de patients déprimés, des concentrations élevées en CRF (Banki et al. 1987). En clinique, le test de freination à la dexaméthasone permet de se rendre compte de l'hypersécrétion de cortisol. Lors de ce test chez le sujet sain, l'administration de 1 mg de dexaméthasone, cortisone synthétique, freine le CRF, donc la sécrétion d'ACTH et diminue la production de cortisol. Chez presque la moitié des déprimés, l'administration de dexaméthasone n'entraîne pas de chute de la concentration du cortisol plasmatique, indiquant un dysfonctionnement du système de rétrocontrôle endocrinien. Des recherches sur les antagonistes des récepteurs au CRF en tant qu'antidépresseur ou anxiolytique sont actuellement menées. La majorité des molécules en développement sont des antagonistes CRF₁ (Nemeroff 1998b). Lors d'une étude clinique réalisée chez 20 patients atteints d'épisode dépressif majeur, le R121919, un des antagonistes des récepteurs CRF₁ a amélioré l'humeur des malades (Zobel et al. 2000). Des études suggèrent que ce dysfonctionnement de l'axe HHA pourrait être lié à un dysfonctionnement des récepteurs α_2 adrénergiques (Mokrani et al. 1997). Il a également été démontré que l'administration d'une dose unique d'IRSSs induit une stimulation de l'axe HHA, alors qu'en administration chronique, ces mêmes IRSSs induisent une désensibilisation de l'axe HHA (Jensen et al. 2001; Li et al. 1993), plusieurs études ont permis de mettre en évidence que ces effets des IRSSs pourraient être médiés par l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}, car l'administration aiguë d'agonistes sélectifs

de ces récepteurs (respectivement le 8-OH DPAT et le DOI) induit une élévation des niveaux plasmatiques de cortisol (Matheson et al. 1997; Mikkelsen et al. 2004; Pan and Gilbert 1992). Ces résultats ne sont pas incompatibles avec ceux suggérant l'implication des récepteurs α_2 adrénergiques, car des études de microdialyse réalisées chez le Rat ont montré que l'activation des récepteurs 5-HT_{1A} augmente la libération de noradrénaline dans certaines aires cérébrales telles que l'hippocampe, le cortex frontal, l'aire ventrale tegmentale et l'hypothalamus (Chen and Reith 1995; Done and Sharp 1994; Suzuki et al. 1995).

4. Hypothèse tachykininergique

Il existe une autre hypothèse physiopathologique de la dépression selon laquelle entre en jeu une classe de peptides neuromodulateurs, les neurokinines ou tachykinines comprenant la substance P, la neurokinine A et la neurokinine B. Celles-ci se lient respectivement aux récepteurs NK1, NK2 et NK3 mais elles présentent la particularité de se fixer et d'activer chaque sous-type de récepteurs avec des activités distinctes. Plus récemment, une quatrième tachykinine a été identifiée et clonée chez le Rat, l'hémokinine 1 (HK-1) (Zhang et al. 2000) qui se lie préférentiellement aux récepteurs NK1 (Bellucci et al. 2002). Les neurokinines sont présentes dans différentes aires cérébrales riches en monoamines, suggérant un rôle de régulation potentielle de ces neuropeptides sur les neurotransmissions monoaminergiques. Le rôle de la substance P dans l'induction de la dépression a été suggéré suite à l'observation du fait que l'administration chronique d'un antidépresseur réduit les concentrations de substance P dans le striatum, la substance noire et l'amygdale (Shirayama et al. 1996). Il a d'ailleurs été proposé que la cible thérapeutique potentielle des antagonistes des récepteurs NK₁ se situerait dans l'amygdale, une région riche en fibres tachykininergiques et fortement impliquée dans la régulation de l'humeur (Boyce et al. 2001). De plus, il a récemment été démontré chez des souris n'exprimant pas de manière constitutive le récepteur NK₁ (souris KO NK₁^{-/-}), que le récepteur 5-HT_{1A} était désensibilisé, comme après un traitement chronique par IRSS (Froger et al. 2001; Santarelli et al. 2001). Bien que l'évaluation de l'efficacité de certains antagonistes NK₁ soit restée pendant très longtemps difficile chez les rongeurs du fait de leur faible affinité pour le récepteur de ce ligand, de nouveaux antagonistes confirment l'efficacité de ces molécules dans la dépression. Le L-733060, un antagoniste du récepteur NK-1, présente par exemple une efficacité comparable à celle des antidépresseurs sur le stress provoqué par la séparation de jeunes cobayes de leur mère (Kramer et al. 1998b). Cette activité de type antidépresseur du L-733060 a été retrouvée lors d'une vaste étude préclinique utilisant différents antagonistes des récepteurs NK1 (L-742,94, CP-99,994, CP-122,721 ou MK-869) sur un modèle animal prédictif de l'efficacité clinique d'un antidépresseur, le test de suspension caudale (ou tail suspension test, TST) chez la gerbille (Varty et al. 2003). L'évaluation clinique du composé MK869 chez des sujets anxieux atteints de troubles dépressifs majeurs, a révélé que le blocage chronique des récepteurs NK1 était favorable à une amélioration des troubles de l'humeur avec un délai comparable à celui des IRSS (Kramer et al. 1998a; Ranga and Krishnan 2002). Le

deuxième essai clinique réalisé avec un antagoniste des récepteurs NK1, le L759274 a également permis de mettre en évidence une amélioration de l'humeur, chez les patients traités, significativement plus importante par rapport au groupe placebo (Kramer et al. 2004). Alors que Kramer et ses collaborateurs pensaient que les antagonistes des récepteurs NK1 agissaient sans interférer sur les monoamines, différentes études d'électrophysiologie et de microdialyse ont permis de mettre en évidence d'importantes interactions entre les récepteurs NK1 / 5-HT1A d'une part (Froger et al. 2001; Santarelli et al. 2001) et NK1 / alpha-2 (Haddjeri and Blier 2000). En effet, différentes approches génétiques et pharmacologiques révèlent que les antagonistes des récepteurs NK1, auraient un mécanisme d'action commun avec les IRSS car ils augmentent la neurotransmission 5-HT et NA en désensibilisant respectivement les autorécepteurs 5-HT1A et alpha-2. A ce jour le développement de tels composés est progressivement abandonné par les compagnies pharmaceutiques car l'amplitude de leurs effets observés lors des études cliniques n'ont pas permis de reproduire les résultats obtenus en phase II.

Toutefois, de récents travaux de microdialyse intracérébrale in-vivo réalisés chez la souris vigile ont permis de relancer l'intérêt des antagonistes des récepteurs NK1 dans le traitement de la dépression. En effet, il a été montré que les antagonistes des récepteurs permettent de potentialiser les effets neurobiochimiques des IRSSs (Guiard et al. 2005; Guiard et al. 2004). La pertinence de l'intérêt de cette coadministration reste à démontrer, puisqu'à ce jour, aucune étude n'a été réalisée pour montrer les effets comportementaux ou cliniques résultant de la coadministration IRSS (ou autre antidépresseur) et antagonistes des récepteurs NK1, et ce malgré les résultats prometteurs de microdialyse.

5. Relations entre ces différentes hypothèses

L'étude de la bibliographie permet de se rendre compte que chacune de ces hypothèses possède un fondement scientifique bien documenté, et qu'il existe des relations entre chacune :

Relation entre hypothèse monoaminergique et hypothèse neurodégénérative

Des études ont montré que le traitement chronique par antidépresseur permettait non seulement une augmentation des concentrations extracellulaires de monoamines, mais également de retrouver une densité de récepteurs proche de celle retrouvée chez des personnes saines ainsi qu'une augmentation des concentrations de BDNF.

Relation entre hypothèse monoaminergique et hypothèse endocrinienne

Il est maintenant clairement établi que l'hypercortisolémie observée chez les patients déprimés disparaît lors de l'apparition des effets thérapeutiques des IRSSs (Holsboer 2000), et que lors d'un traitement chronique, ces mêmes IRSSs induisent une désensibilisation de l'axe HHA (Jensen et al. 2001; Li et al. 1993)

Relation entre hypothèse monoaminergique et hypothèse tachykininergique

L'administration d'une dose de paroxetine permet d'entraîner une augmentation des concentrations extracellulaires de sérotonine, et cet effet peut être potentialisé par l'utilisation d'antagonistes des récepteurs NK1, même si ceux-ci n'ont pas d'effets propres sur la libération de 5-HT (Guiard et al. 2004). Il a également été démontré que les souris knockout pour le gène codant du récepteur NK1 présentaient au niveau comportemental et neurobiochimique une altération du récepteur NK1 similaire à celle observée chez des souris recevant un antidépresseur de façon chronique (pour une revue de la littérature sur l'interaction monoamine substance P voir Adell 2004).

Relation entre hypothèse neurodégénérative et hypothèse endocrinienne

Chez l'animal, l'administration de corticostérone entraîne une diminution de la neurogénèse en diminuant les taux de BDNF (Yu et al. 2004), ce qui montre bien le rétrocontrôle effectué par l'axe HHA sur la neurogénèse.

Relation entre hypothèse neurodégénérative et hypothèse tachykininergique

Chez l'animal, le blocage constitutif (souris knockout pour le gène codant pour le récepteur NK1), ou pharmacologique (de façon chronique à l'aide d'un antagoniste) des récepteurs NK1, permet d'obtenir une augmentation des concentrations cérébrales de BDNF. Par contre les antidépresseurs ne permettent pas d'obtenir une augmentation du BDNF au niveau hippocampique chez des animaux knockout pour le gène codant pour le récepteur NK1, le taux de BDNF hippocampique étant déjà deux fois supérieur à celui observé chez des souris wild type (Morcuende et al. 2003).

B. Les Antidépresseurs

Il existe aujourd'hui au moins trois classifications différentes permettant de regrouper les antidépresseurs selon différents critères que sont leur structure chimique, leur activité thérapeutique ou leur mécanisme d'action central. Cette dernière a l'avantage de regrouper les antidépresseurs en grandes classes selon les mécanismes d'action biochimique des molécules. On peut ainsi classer les médicaments antidépresseurs en différentes catégories selon la modulation de la transmission monoaminergique impliquée et leur affinité spécifique pour un des transporteurs de monoamines (Frazer 2001). Cette classification permet en cas d'échec thérapeutique de changer de famille d'antidépresseurs bien que le mécanisme d'action des molécules ne résume pas leur pouvoir thérapeutique. La première catégorie comprend les antidépresseurs qui augmentent sélectivement la transmission sérotoninergique, on y retrouve tous les inhibiteurs du recaptage sélectifs de la sérotonine (IRSSs). La seconde catégorie regroupe les antidépresseurs qui augmentent sélectivement la transmission noradrénergique, dans laquelle on classe les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la noradrénaline (IRN). La troisième regroupe les antidépresseurs d'action mixte qui augmentent simultanément les transmissions sérotoninergiques et noradrénergiques (IRSN). Du fait d'un mécanisme d'action différent, les IMAOs qui augmentent eux aussi la transmission monoaminergique ont été classés dans une catégorie à part entière. Enfin, des molécules comme le bupropion qui inhibe principalement la recapture de la dopamine ou la trazodone (antidépresseur dit « atypique »), ont été regroupées dans une quatrième classe (IRD).

Afin de restaurer les concentrations en monoamines au niveau de la fente synaptique dans le SNC, les antidépresseurs utilisent trois principaux mécanismes d'action basés sur l'inhibition de la MAO, l'inhibition de la recapture et enfin le blocage d'un récepteur (Artigas et al. 2002).

Après la mise sur le marché des premiers inhibiteurs de la MAO, non sélectifs d'une monoamine, la découverte des deux formes A et B de la monoamine oxydase, différant l'une de l'autre par l'affinité préférentielle de la forme A pour la NA et la 5-HT et de la forme B pour la DA, a conduit à la commercialisation d'IMAOs réversibles et sélectifs de la monoamine oxydase A ou B.

L'action de la molécule sur une cible thérapeutique autre que l'enzyme de dégradation, le transporteur monoaminergique, a permis de commercialiser de nouvelles classes

innovantes de médicaments antidépresseurs. Ces molécules dont le mécanisme d'action est fondé sur l'inhibition du recaptage des monoamines qu'il s'agisse de la NA, de la 5-HT ou de la DA reste le plus fréquemment retrouvé. On a d'abord proposé l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline "induite" par les imipraminiques, lesquels exerçaient également un effet au niveau d'autres monoamines tels que l'histamine, avec pour conséquence un effet de somnolence. Plus tard, est apparue la notion de sélectivité et des molécules "plus spécifiques", n'agissant que sur la recapture de la noradrénaline, telles que la désipramine ou la maprotiline. Puis, la génération des IRSSs a fait son apparition (fluoxétine, citalopram, paroxétine, fluvoxamine et sertraline). Il existe enfin des molécules qui agissent essentiellement sur l'inhibition du recaptage de la dopamine, telle que le bupropion, ce dernier étant commercialisé comme antidépresseur, mais seulement aux États-Unis. L'effet thérapeutique des derniers antidépresseurs développés résulte d'une action simultanée sur plusieurs grands systèmes de neurotransmission. Ainsi, sont apparues sur le marché des molécules agissant à la fois sur les voies noradrénergiques et sérotoninergiques en inhibant aussi bien la recapture de la NA que la 5-HT (milnacipran et venlafaxine). Enfin, il existe un mécanisme d'action des antidépresseurs distinct des deux précédents, fondé sur le blocage de certains sous-types de récepteurs sérotoninergiques ou noradrénergiques (i.e. antagonisme des récepteurs α_2 présynaptiques : miansérine et mirtazapine).

Ces dernières années, les découvertes de nouveaux médicaments ont permis aux thérapeutes de disposer de médicaments induisant moins d'effets indésirables que ceux liés au traitement par les IMAOs et les tricycliques (principalement une diminution de la cardiotoxicité). Avec pour conséquence, une meilleure compliance des patients ainsi qu'une meilleure efficacité globale des traitements. Par ailleurs, des relations dose/réponse pour certains antidépresseurs commencent à être établies. L'existence de relations effet/dose a longtemps fait défaut en psychiatrie, privant les patients d'importants bénéfices potentiels. Avec les antidépresseurs tricycliques en particulier, une augmentation importante de la dose conduit à une inefficacité clinique chez l'Homme suivant une courbe effet/dose en U. Aujourd'hui, la preuve d'une relation effet/dose a été établie pour deux molécules : la paroxétine et la venlafaxine. De même que la paroxétine (Redrobe et al. 1998b), la venlafaxine est à faible dose, inhibitrice du recaptage de la sérotonine et lors de l'augmentation de la dose, inhibitrice du recaptage de la noradrénaline (David et al. 2003; Redrobe et al. 1998a). On considère ainsi qu'à partir de 150 mg/j et plus, la venlafaxine inhibe principalement le recaptage de la noradrénaline (Frazer 2001). De même pour la paroxétine passer de 20 à 40 mg/jour augmente

nettement la proportion de patients répondeurs. Cette augmentation de dose est certes limitée par la survenue d'effets indésirables, mais la relation effet/dose permet de proposer au patient une augmentation de posologie et d'éviter des changements de traitements précoces. Malgré ces avancées deux problèmes majeurs demeurent dans le traitement des maladies dépressives : une importante proportion de patients (environ 30 %) est non répondeur et un trop long délai d'action est nécessaire pour observer une amélioration de l'humeur chez les patients traités. Ce délai entre le début du traitement et l'apparition de l'effet thérapeutique serait associé à la désensibilisation d'au moins un des deux sous-types d'autorécepteurs sérotoninergiques (Blier and de Montigny 1994) qui peuvent avoir une localisation soit somatodendritique (5-HT_{1A}), soit sur les terminaisons neuronales (5-HT_{1B}). Une stratégie thérapeutique envisagée pour réduire ce délai d'action, est d'agir directement sur un de ces deux sous types ; ceci a notamment été mis en évidence en clinique avec l'utilisation du (-) pindolol qui agirait sur les récepteurs 5-HT_{1A} (Artigas et al. 1994; Blier and Bergeron 1995).

II. La Sérotonine

La 5-HT est une indolamine qui est retrouvée aussi bien au niveau périphérique que central où elle représente environ 2% de la 5-HT corporelle. La 5-HT périphérique est synthétisée par les cellules entérochromaffines de l'intestin tandis la 5-HT retrouvée au niveau du système nerveux central doit être synthétisée *in situ* car elle ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique (BHE). La biosynthèse enzymatique de la 5-HT s'effectue à partir d'un acide aminé précurseur, le L-tryptophane apporté par l'alimentation puis véhiculé vers le SNC par un transporteur commun à d'autres acides aminés neutres à longue chaîne (Fernstrom and Wurtman 1972; Young et al. 1977). Au niveau du SNC, le L-tryptophane est métabolisé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la tryptophane hydroxylase, enzyme dont il existe 2 isoformes : la Tph1 est retrouvée au niveau périphérique (duodénum) tandis que l'isoforme Tph2 est exprimée dans le SNC (Walther and Bader 2003; Walther et al. 2003). Cette réaction d'hydroxylation constitue l'étape limitante de la synthèse de 5-HT. Le 5-HTP formé est ensuite décarboxylé par une enzyme pour donner la 5-HT sous sa forme finale (voir figure 1). La sérotonine est ensuite stockée dans les vésicules synaptiques où elle demeurera 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. L'activité de la sérotonine est exercée au niveau post synaptique par l'interaction avec ses récepteurs ; la concentration de sérotonine au niveau de la fente synaptique est fonction de deux paramètres qui sont : la recapture du neurotransmetteur via un transporteur cellulaire sélectif (SERT) qui peut recapter jusqu'à 80% de la sérotonine libérée, et la catabolisation de la sérotonine sous forme d'acide 5-Hydroxyindolacétique (5-HIAA) par la monoamine oxydase intramitochondriale qui est ensuite éliminé par voie urinaire.

De nombreuses études ont permis de cartographier les voies sérotoninergiques (voir figure 1) en utilisant différentes méthodes: histochimie de fluorescence (Dahlstrom and Fuxe 1964), immunohistochimie (Steinbusch 1981; Steinbusch et al. 1981). 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 (voir tableau 1) correspondant aux noyaux du raphé (Dahlstrom and Fuxe 1964). Les groupes de cellules les plus caudales dans le raphé se projettent majoritairement dans la medulla et la moelle épinière par des voies descendantes. Les cellules les plus rostrales du raphé dorsal (B7) (NRD) et médian (B8) se projettent dans les structures limbiques comme l'hippocampe et le cortex par des voies ascendantes.

Au niveau du raphé, les voies sérotoninergiques sont sous la dépendance d'autres systèmes monoaminergiques (GABA, dopamine,...) via de nombreux hétérorécepteurs (α_2 , α_1 , GABA_A, ...) mais également sous la dépendance d'autorécepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}) (voir figure 2); d'où l'importance de l'étude de ces autorécepteurs dans l'étude du mécanisme d'action des antidépresseurs puisqu'ils exercent un rétrocontrôle sur la libération de sérotonine. De plus, il existe de nombreux tissus cérébraux dans lesquels ces autorécepteurs sont colocalisés.

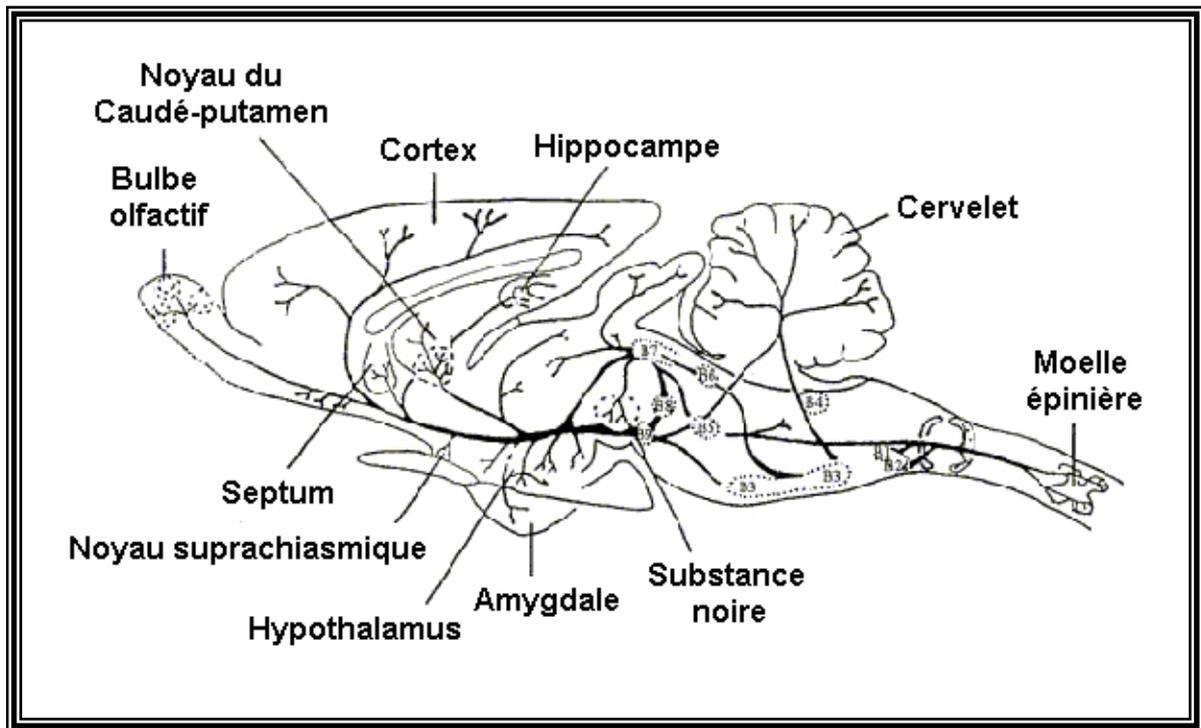


Figure 1 : Représentation schématique de l'innervation sérotoninergique du Système Nerveux Central du Rat

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont regroupés essentiellement en noyaux localisés dans la région sagittale du tronc cérébral numérotés de B1 à B9. Les fibres qui en partent se projettent dans l'ensemble de l'encéphale et de la moelle épinière. (Steinbusch 1981)

Nomenclature des noyaux du raphé

	Groupe	Structure anatomique
Noyaux caudaux	B1	Raphé pallidus
	B2	Raphé obscurus
	B3	Raphé magnus
	B4	Substance grise périventriculaire, Area postrema
Noyaux rostraux	B5	Raphé medianis caudal
		Raphé pontis
	B6	Raphé dorsalis caudal
	B7	Raphé dorsalis rostral
	B8	Raphé medianis rostral
		Noyau caudalis linearis
	B9	Raphé pontis oralis
		Région supralémiscale

Tableau 1 : Nomenclature des noyaux du raphé

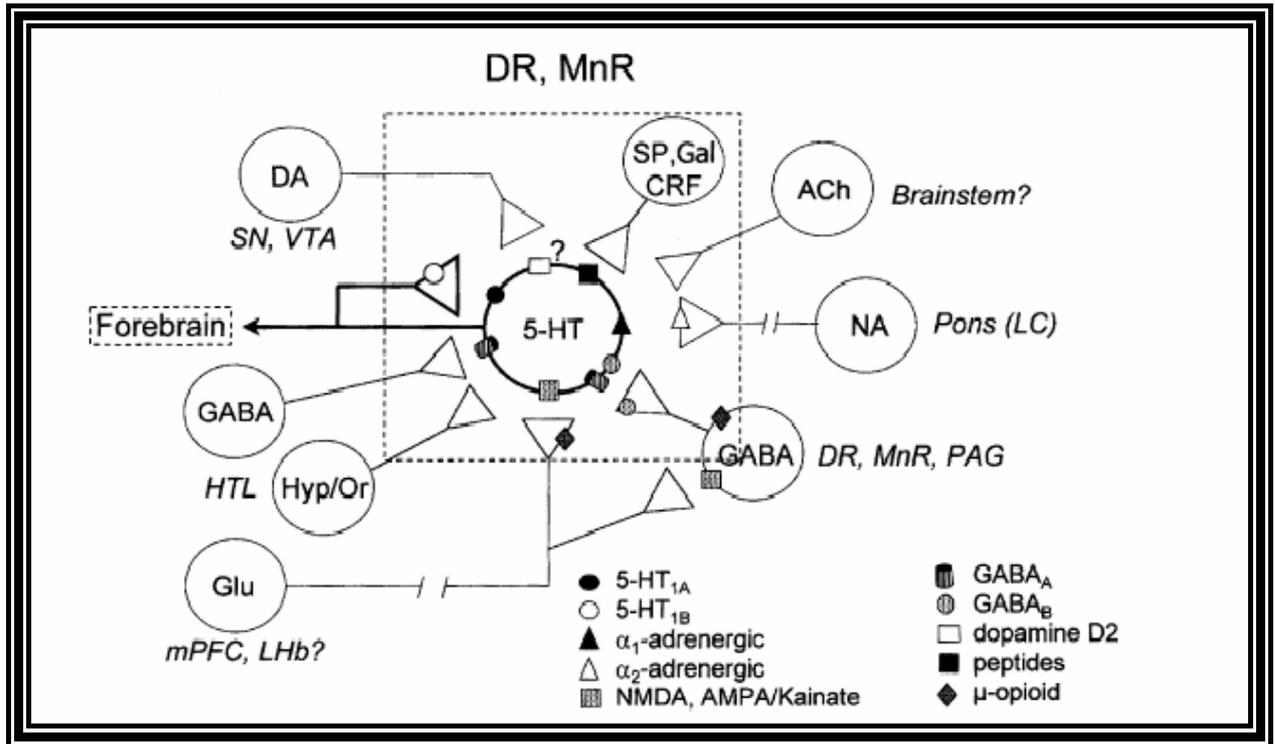


Figure 2: Représentation schématique des principaux tissus cérébraux et des monoamines correspondantes impliqués dans la régulation des neurones sérotoninergiques au niveau du raphé.

(Adell et al. 2002)

Il faut noter que du fait de sa distribution diffuse dans l'encéphale (Steinbusch 1981) et du grand nombre de ses récepteurs (Barnes and Sharp 1999; Hoyer et al. 1994; Hoyer et al. 2002), le système sérotoninergique central est impliqué dans le contrôle de nombreuses fonctions physiologiques : respiration, régulation des comportements alimentaires, thermorégulation, vigilance, anxiété, dépression, nociception, régulation endocrinienne, agressivité, comportements sexuels, processus d'apprentissage et de mémoire, motilité intestinale et plus généralement les muscles lisses (bronches, utérus) et enfin dans la régulation de l'activité nerveuse sympathique et parasympathique des vaisseaux du cœur et enfin dans des processus pathologiques (épisodes dépressifs majeurs, anxiété, schizophrénie, troubles obsessionnels compulsifs et certaines pathologies neurodégénératives). Ceci peut être relié à la grande diversité de types et de sous-types de récepteurs (16 identifiés à ce jour).

Les récepteurs à la sérotonine sont à l'heure actuelle, classés en deux catégories distinctes :

- récepteurs ionotropiques
- récepteurs métabotropiques formés de 7 domaines transmembranaires.

Cette dernière catégorie est elle-même subdivisée en deux groupes suivant que la protéine G est couplée à une phospholipase C ou à l'AMPcyclique.

Cette nomenclature permet de classer les 16 sous-types de récepteurs de la 5-HT en sept familles: 5-HT₁ (1A, 1B/1D, 1E, 1F) ; 5-HT₂ (2A, 2B, 2C) ; 5-HT₃ (3A, 3B, 3C), 5-HT₄, 5-HT₅ (5A, 5B), 5-HT₆ et 5-HT₇ (voir figure 3). Parmi ces récepteurs, les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} peuvent avoir une localisation pré et postsynaptique, de nombreuses études ont permis de définir le rôle de chacun, tant au niveau neurobiochimique, qu'au niveau comportemental. Compte tenu de la forte colocalisation de ces récepteurs (voir figure 4), de la forte analogie structurale ainsi que du manque de ligands spécifiques, cette différenciation du rôle de chacun des autorécepteurs est récente.

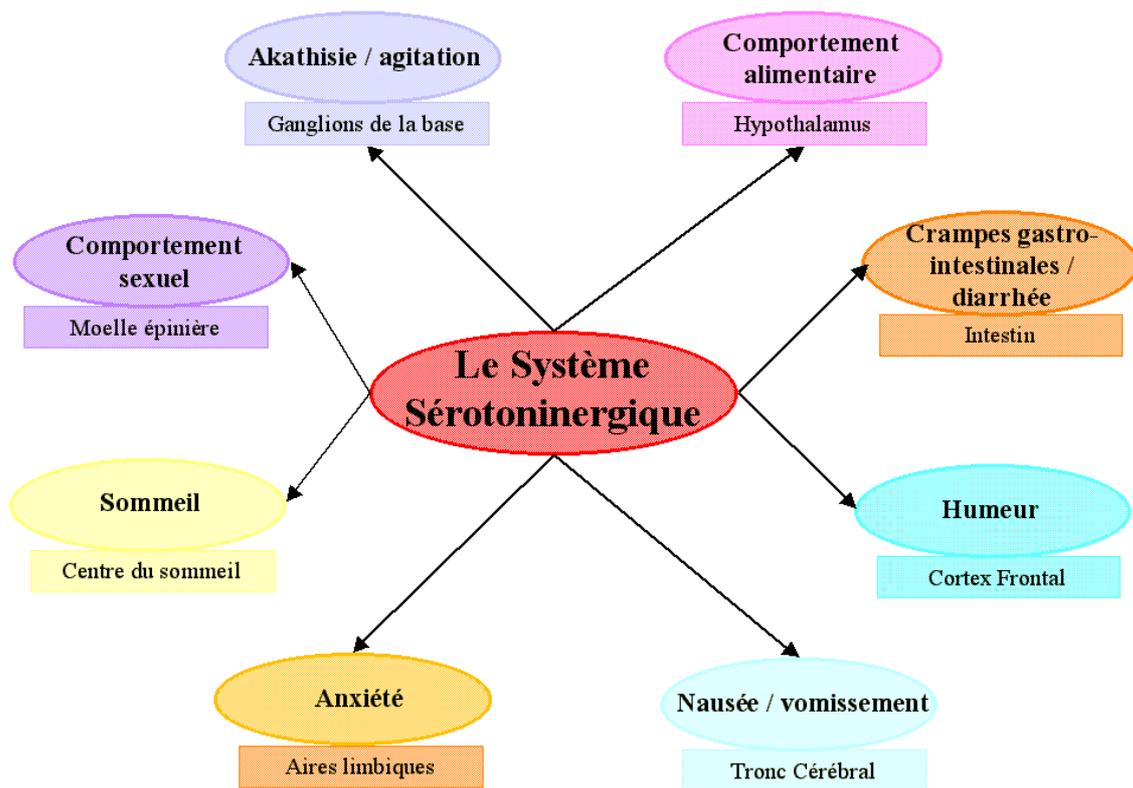


Figure 3 : Structures cérébrales impliquées dans les effets de la sérotonine

La sérotonine exerce des effets variés tant au niveau du système périphérique que central.

D'après Stahl, 2002

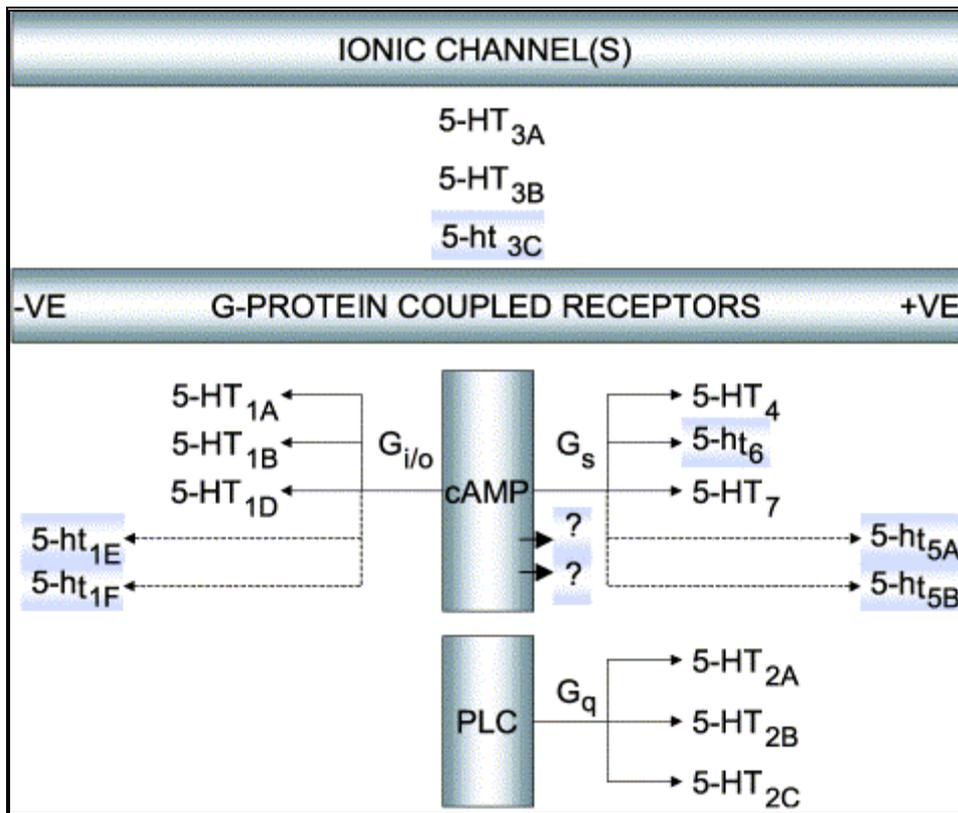


Figure 4: Représentation graphique de l'actuelle classification des récepteurs sérotoninergiques et de leur couplage. Les récepteurs dont le nom est surligné sont ceux pour lesquels le rôle physiologique reste à définir.

(Hoyer et al. 2002)

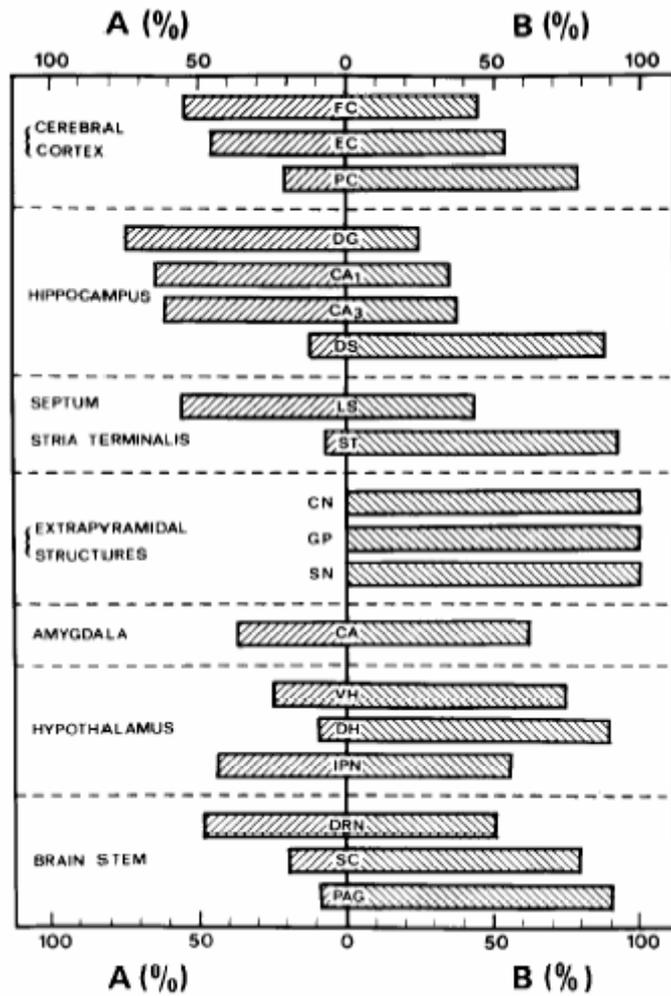


Figure 5 : Représentation schématique de la proportion de chacun des autorécepteurs 5-HT₁ (A et B) dans différentes aires cérébrales, exprimés en pourcentage de liaison total de [³H]5-HT aux récepteurs 5-HT₁

(Verge et al. 1986)

III. Récepteur 5-HT_{1B}

1. Classification

L'actuelle classification des récepteurs de la sérotonine distingue le récepteur 5-HT_{1B} de Rat du récepteur humain, précédemment nommé 5-HT_{1Dβ} par les préfixes « r » pour Rat et « h » pour Homme (pour revue voir (Hoyer et al. 2002)). Le récepteur 5-HT_{1B} humain est composé de 390 acides aminés, et le gène codant pour ce récepteur est porté par le chromosome 6 (Demchyshyn et al. 1992; Hamblin et al. 1992; Jin et al. 1992; Trumpp-Kallmeyer et al. 1992; Weinshank et al. 1992) caractérisé par une homologie de plus de 90% avec le récepteur 5-HT_{1B} de Rat (Jin et al. 1992; Metcalf et al. 1992) qui est composé de 386 acides aminés (Adham et al. 1992; Maroteaux et al. 1992; Voigt et al. 1991). Seuls 32 acides aminés diffèrent entre ces récepteurs, parmi lesquels 8 sont situés dans le domaine transmembranaire (Findlay and Eliopoulos 1990; Trumpp-Kallmeyer et al. 1992). Les différences pharmacologiques entre ces deux homologues résident principalement dans la mutation d'un seul acide aminé, l'acide aspartique (Asp¹²³) chez l'homme en arginine (Arg¹²³) chez le rongeur au niveau du 7^{ème} domaine transmembranaire. Cette mutation confère au récepteur de rat une affinité pour les β-bloquants tels que le pindolol (Guan et al. 1992) qui n'est pas retrouvée avec le récepteur humain. La modification génétique du récepteur humain (remplacement de l'acide aspartique par un résidu thréonine) permet de donner au récepteur humain une affinité pour les β-bloquants (Metcalf et al. 1992; Oksenberg et al. 1992; Parker et al. 1993).

2. Localisation

Les études d'autoradiographie, utilisant des molécules marquées comme la [³H]-5-HT en présence de 8-OH-DPAT et du [¹²⁵I]-cyanopindolol et d'isoprénaline démontrent que le sous-type de récepteur sérotoninergique 5-HT_{1B} est retrouvé, chez le Rat, dans les **ganglions de la base** et particulièrement dans la **substance noire, le globus pallidus, le pallidum ventral** et les **noyaux entopédunculaires** (Bruinvels et al. 1993; Pazos and Palacios 1985; Verge et al. 1986) ainsi qu'au niveau des **noyaux du raphé** (Pazos and Palacios 1985; Verge et al. 1986).

Les études d'hybridation *in situ* ont permis de localiser l'ARNm codant pour les récepteurs 5-HT_{1B} dans les **noyaux du raphé médian et dorsal** (Bonaventure et al. 1998; Boschert et al. 1994; Bruinvels et al. 1994; Doucet et al. 1995), ARNm qui semble largement réduit par la lésion des fibres 5-HT par une neurotoxine, la 5,7-DHT (Doucet et al. 1995), indiquant que ces autorécepteurs situés sur les terminaisons neuronales sérotoninergiques contrôlent localement la libération de 5-HT (Engel et al. 1986; Hen 1992; Pineyro and Blier 1999) et que les protéines codant pour ces récepteurs sont synthétisées localement dans les cellules sérotoninergiques. De plus, les études utilisant les neurotoxines rendent indétectable la fixation de ligand radiomarqué au niveau du raphé, indiquant que les récepteurs présents dans cette structure sont des autorécepteurs. Récemment, chez l'Homme, une étude post-mortem utilisant la technique d'hybridation *in situ* a permis de retrouver de l'ARNm codant pour le récepteur 5-HT_{1B} dans le **noyau du raphé dorsal** (Bidmon et al. 2001). Certaines aires du cerveau antérieur de Rat, comme le **striatum**, contenant une grande quantité de sites de liaison exprime aussi l'ARNm du récepteur. Cependant, la distribution régionale du récepteur 5-HT_{1B} chez le Rat ne semble pas correspondre à celle de son ARNm. Des aires cérébrales comme la **substance noire, le globus pallidus ou le noyau entopédunculaire** qui présentent elles aussi une densité importante de récepteurs, ont de faibles quantités d'ARNm. Dans l'**hippocampe**, l'ARNm du récepteur 5-HT_{1B} est localisé dans les corps cellulaires des cellules pyramidales de la région CA1, tandis que la protéine est présente dans la zone de projection des neurones CA1 pyramidaux (Boschert et al. 1994). La même étude montre que l'ARNm est exprimé dans les cellules de Purkinje dans lesquelles aucun site de liaison n'a été retrouvé. Les données anatomiques obtenues chez le Rat indiquent donc que le récepteur 5-HT_{1B} est largement exprimé dans le cerveau soit en tant qu'autorécepteurs contrôlant la libération de sérotonine, soit en tant qu'hétérorécepteurs contrôlant la libération d'autres

neurotransmetteurs. Une étude d'hybridation *in situ* réalisée chez le Rat montre que la 5,7 DHT, en détruisant l'innervation sérotoninergique présynaptique, affecte la quantité d'ARNm codant pour le récepteur 5-HT_{1B} présente dans le noyau du raphé dorsal, tandis que le signal d'hybridation reste inchangé sur les neurones postsynaptiques (Neumaier et al. 1996b). La même neurotoxine provoque une augmentation de la densité des récepteurs 5-HT_{1B} dans le ganglion de la base chez le Rat pour une déplétion en 5-HT d'au moins 95% (Compan et al. 1998). La cartographie des récepteurs 5-HT_{1B} par immunohistochimie a confirmé la présence de l'hétérorécepteur 5-HT_{1B} puisqu'il est retrouvé en densité très importante dans le globus pallidus et la substance noire (Langlois et al. 1995).

Structure	Autoradiographie	Immunohistochimie	ARN hybridation in situ
<i>Cervelet</i>			
Stratum granulosum			-
Cellules de Purkinje			X
<i>Cortex cerebral</i>	X	X	
Frontal	X		X
Piriform			X
Postérieur		X	X
Pariétal		X	X
<i>Ganglions de la base</i>			
Noyau accumbens		X	X
Bed nucleus			X
Striatum	X	X	X
Caudate putamen	X	X	X
Substance noire	X	X	-
Noyaux subthalamiques			X
Aire amygdalohippocampique			X
Noyau corticoamygdalien			X
<i>Hippocampe</i>			
Cellules pyramidales CA1	X	X	X
CA3			-
Gyrus denté			-
<i>Système olfactif</i>			
Bulbe olfactif			-
Noyau olfactif antérieur			X
Tubercule olfactif			X
<i>Raphé</i>			
Dorsal			X
Median			+/-
Hypothalamus	X		X

Tableau 2: Localisation du récepteur 5-HT_{1B} et de l'ARNm codant pour ce récepteur dans différentes aires cérébrales

3. Couplage moléculaire

Les récepteurs 5-HT_{1B} sont des récepteurs à 7 hélices transmembranaires synthétisés au niveau des corps cellulaires neuronaux, migrant ensuite au niveau des terminaisons axonales; expliquant ainsi pourquoi dans certains tissus cérébraux (i.e. la substance noire) on observe la présence de récepteurs (mise en évidence par les études d'autoradiographie et d'immunohistochimie), mais pas de l'ARNm codant pour ces récepteurs. Il a été montré sur des cellules transfectées que les récepteurs 5-HT_{1B} sont couplés à une protéine G (Gi ou G₀). La stimulation de ce récepteur inhibe l'adénylate cyclase aussi bien dans les études in vivo portant sur certains tissus cérébraux tels que la substance noire que dans les études in-vitro de cultures cellulaires de cellules transfectées (Bouhelal et al. 1988; Hamblin and Metcalf 1991; Maroteaux et al. 1992; Raymond et al. 2001). Cependant, il a récemment été montré que l'activation des récepteurs 5-HT_{1B} peut également médier l'accumulation d'AMPc ainsi que l'activation de la phospholipase C (PLC) dans des cellules transfectées, et ainsi contrôler les canaux potassiques (Ghavami et al. 1997). Ainsi, la stimulation des récepteurs 5-HT₁ augmente la conductance potassique et produit une hyperpolarisation inhibant un potentiel d'action engendré, par exemple, par la sérotonine liée aux récepteurs 5-HT₃ ou par le glutamate activant les récepteurs NMDA.

4. Rôle Pharmacologique

L'implication du récepteur 5-HT_{1B} a été démontrée dans de nombreuses fonctions physiologiques comme le contrôle :

- De l'agressivité (de Almeida and Miczek 2002; Dirks et al. 2001; Geyer 1996; Saudou et al. 1994) ; lorsque l'on place un intrus dans une cage contenant des animaux mutés génétiquement, ces derniers attaquent l'intrus beaucoup plus « rapidement » et « intensément » que des animaux de type sauvages (Saudou et al. 1994), suggérant ainsi un rôle prépondérant du récepteur 5-HT_{1B} dans le comportement agressif de l'animal. Ceci est confirmé par le fait que l'administration d'anpirtoline (agoniste des récepteurs 5-HT_{1B}) chez une souris permet de diminuer son agressivité (de Almeida et al. 2001; Miczek and de Almeida 2001; Rilke et al. 2001). Cet effet semble être lié à une activité des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} sur des récepteurs postsynaptiques car il est démontré que l'inhibition de l'agression est également présente chez des animaux prétraités par une neurotoxine spécifique du système sérotoninergique (la 5,7-hydroxytryptamine) qui induit une destruction de 60 à 80% du système sérotoninergique (de Almeida et al. 2001).

- Du sommeil (Boutrel et al. 1999; Monaca et al. 2003) ; le traitement par IRSS induit une diminution du sommeil paradoxal (Hendrickse et al. 1994) qui peut être reproduit par l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} et/ou 5-HT_{1B} (Boutrel et al. 1999; Boutrel et al. 2002; Dzoljic et al. 1992) alors que le blocage des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} facilite le sommeil paradoxal (Boutrel et al. 1999; Boutrel et al. 2002). Il est maintenant bien établi que l'activation du récepteur 5-HT_{1B} ne joue qu'un rôle partiel dans cette inhibition du sommeil paradoxal, la majeure partie des effets étant liés au récepteur 5-HT_{1A} (Monaca et al. 2003).

- Du comportement moteur (Geyer 1996; Millan et al. 2003; Skingle et al. 1996) ; l'administration systémique, ou locale, d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B}, le RU24969 entraîne une augmentation de l'activité locomotrice dose dépendante (De Souza et al. 1986; Green et al. 1984). Cet effet sur la variation d'activité locomotrice n'est pas observé chez les animaux mutants KO pour le récepteur sérotoninergique 1B (Saudou et al. 1994)

- De l'appétit (De Vry and Schreiber 2000; Lee and Simansky 1997; Lucas et al. 1998; Simansky and Nicklous 2002), l'administration de différents agonistes des

récepteurs 5-HT_{1B} permet de diminuer la prise alimentaire de façon dose-dépendante, cette hypophagie induite par des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} peut être bloquée par des antagonistes spécifiques (Simansky and Nicklous 2002).

- De l'anxiété (Frances et al. 1990a; Frances et al. 1990b; Lin and Parsons 2002) ; il a été démontré une interaction entre les benzodiazépines et les substances modulant l'activité du récepteur 5-HT_{1B} (Frances et al. 1990a) suggérant que ce récepteur joue un rôle dans le mécanisme d'action de certains anxiolytiques. De plus l'exposition d'un rat à un stress antagonise la capacité qu'ont les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} à diminuer la libération de sérotonine, montrant bien une désensibilisation de ce récepteur dans les états anxieux (Bolanos-Jimenez et al. 1995).

- De la pharmacodépendance (Przegalinski et al. 2003) ; dans ce domaine, les effets du récepteur 5-HT_{1B} portent à controverse puisque les effets comportementaux résultants d'un blocage aigu du récepteur (administration d'une dose unique d'antagoniste spécifique) et ceux résultants d'un blocage constitutif (animaux KO, comparable à l'utilisation d'un antagoniste en chronique) sont diamétralement opposés. Ainsi, l'administration de cocaïne entraîne une diminution d'activité locomotrice chez les animaux traités par un antagoniste, et une augmentation d'activité locomotrice chez les animaux KO. Il a également été démontré que le prétraitement de rats par des substances agissant sur les récepteurs 5-HT_{1B} peuvent potentialiser certains des effets de produits créant une dépendance : ainsi certains agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} (CGS-12066B, RU 24969, CP 94,253, CP 93,129) diminuent l'autoadministration d'inhibiteurs de recapture de la dopamine et de cocaïne chez ces animaux, probablement du fait d'un déplacement de la courbe effet dose vers la gauche (Parsons et al. 1996; 1998).

- Du comportement sexuel (Hillegaart and Ahlenius 1998) ; l'activation du récepteur 5-HT_{1B} par un agoniste spécifique permet d'antagoniser la « motivation sexuelle » chez le Rat (Popova and Amstislavskaya 2002) ; les études menées chez la souris semblent confirmer que le rôle inhibiteur de la sérotonine sur le comportement sexuel soit médié, entre autre, par le récepteur 5-HT_{1B} (Rodriguez-Manzo et al. 2002). Ce dysfonctionnement sexuel est également retrouvé lors de l'injection locale intracérébrale d'agoniste 5-HT_{1B} ; ce qui a permis de mettre en évidence deux aires cérébrales impliquées dans la médiation du comportement sexuel chez la souris : le noyau accumbens, et le noyau du raphé dorsal (Fernandez-Guasti et al. 1992).

- Ainsi que dans la régulation thermique (Hagan et al. 1997) ; l'administration d'une dose aiguë de citalopram induit chez le Rat une hypothermie qui peut être reproduite par l'administration d'anpirtoline (agoniste des récepteurs 5-HT_{1B}) et antagonisée par l'administration de NAS-181 (antagoniste des récepteurs 5-HT_{1B}) (Oerther and Ahlenius 2001)

Des études comparatives portant sur le comportement de souris KO pour ce récepteur versus le comportement de souris Wild type ont permis de retrouver l'ensemble de ces implications chez ces animaux (Crabbe et al. 1996; Ramboz et al. 1996; Rocha et al. 1998).

Au niveau neurobiochimique, le récepteur 5-HT_{1B} peut avoir deux localisations : soit une localisation présynaptique, soit une localisation postsynaptique ; dans le cas d'une localisation présynaptique, le récepteur est alors considéré comme étant un autorécepteur (situé sur des neurones sérotoninergiques), alors qu'en cas de localisation postsynaptique, il s'agit d'un hétérorécepteur.

IV. Récepteur présynaptique

Le récepteur présynaptique est impliqué dans le contrôle de la modulation du relargage de la sérotonine (d'où la dénomination d'autorécepteur) au niveau de la fente synaptique. La stimulation de ce récepteur permet un rétrocontrôle négatif de la libération de sérotonine limitant ainsi les variations de concentrations extracellulaires de sérotonine. Contrairement à l'autorécepteur de type 5-HT_{1A} qui exerce son action en diminuant l'activité électrique neuronale (diminution du « firing »), le récepteur 5-HT_{1B} agit en diminuant la libération de neurotransmetteurs. Ceci est en accord avec la localisation de ces deux sous-types de récepteurs, le récepteur 5-HT_{1A} étant situé au niveau des corps cellulaires des neurones, alors que le récepteur 5-HT_{1B} est lui situé au niveau des terminaisons axonales. De nombreuses études ont mis en évidence que le délai nécessaire à l'apparition des effets thérapeutiques des IRSSs correspond au délai nécessaire pour obtenir la désensibilisation d'un (ou des 2) sous-types de récepteur 5-HT₁ (A/B); l'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique induite par les antidépresseurs étant limitée par l'activation de ces récepteurs. Cette idée est basée sur le fait que les études d'électrophysiologie chez le Rat ont montré qu'un traitement aigu par antidépresseur diminue l'activité électrique des neurones, celle-ci revenant à la normale après un traitement chronique (Blier et al. 1987; Chaput et al. 1986).

Les autorécepteurs 5-HT_{1B} sont retrouvés dans la fente synaptique des neurones situés dans le cortex, le raphé, l'hippocampe et le striatum chez l'homme, le cobaye et le rat (Buhlen et al. 1996; Davidson and Stamford 1995; Hoyer and Middlemiss 1989; Limberger et al. 1991; Price et al. 1997; Schlicker et al. 1997).

A. Autorécepteurs et Antidépresseurs

Lors d'un traitement prolongé par IRSSs (i.e. la paroxétine pendant 21 jours), il a été démontré une désensibilisation des autorécepteurs 5-HT_{1B} situés dans le raphé médian chez le Rat, indiquant que les récepteurs contrôlant négativement le relargage de la sérotonine au niveau somatodendritique sont moins sensibles à l'activation par le neurotransmetteur endogène (Pineyro and Blier 1996); les autorécepteurs 5-HT_{1B} situés au niveau terminal dans différentes zones de projections telles que l'hippocampe, l'hypothalamus et le cortex frontal sont également désensibilisés par un traitement chronique par IRSSs (Blier et al. 1984; Dremencov et al. 2000; el Mansari et al. 1995; Moret and Briley 1990; Newman et al. 2000; O'Connor and Kruk 1994; Pineyro and Blier 1999). Il est également clairement démontré qu'un traitement chronique avec un antidépresseur (fluoxétine ou sertraline) entraîne une diminution de la quantité d'ARN messenger codant pour le récepteur 5-HT_{1B} au niveau du noyau du raphé dorsal de rat, qui revient à la normale après arrêt du traitement. Les concentrations d'ARNm dans les aires de projections (i.e. hippocampe, striatum et cortex frontal) ne sont quant à elles pas affectées par ce traitement (Anthony et al. 2000; Neumaier et al. 1996a). Suggérant ainsi que seuls les autorécepteurs 5-HT_{1B} sont désensibilisés lors d'un traitement chronique par un IRSS.

Il existe cependant quelques travaux qui n'ont pas permis de mettre en évidence de désensibilisation de ces autorécepteurs (Auerbach and Hjorth 1995; Bosker et al. 1995a; Bosker et al. 1995b; Cremers et al. 2000b) lors d'un traitement chronique par un IRSS, puisque dans ces études soit les antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} conservent leur capacité à potentialiser les effets des antidépresseurs (augmentation des concentrations extracellulaires de sérotonine) ; soit les agonistes peuvent encore diminuer le relargage de sérotonine ; suggérant ainsi que les autorécepteurs 5-HT_{1B} ne sont pas désensibilisés, mais restent fonctionnels. Cette hétérogénéité dans les résultats peut s'expliquer par une grande diversité des protocoles utilisés : dose d'IRSS administrée, rythme d'administration : 1 à 2 fois par jour ou minipompes Alzet, voie d'administration, période de « wash-out » ou non.

B. Autorécepteurs et Antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B}

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} n'a pas permis de faire varier les concentrations extracellulaires de sérotonine mesurées dans différentes aires cérébrales chez différents animaux (Souris et Rat) telles que le cortex et l'hippocampe (Adell et al. 2001; Gardier et al. 2001; Liao et al. 2000; Roberts et al. 2001); suggérant que la sérotonine endogène n'exerce pas d'effet sur les autorécepteurs sérotoninergiques dans les conditions basales.

Seules quelques études ont montré une augmentation des concentrations extracellulaires de sérotonine mesurées par microdialyse intracérébrale chez le cobaye dans le gyrus denté après administration systémique d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} (GR 127935 et SB-224289) (Hughes and Dawson 2004; Roberts et al. 1998), cette augmentation n'a toutefois pas été corrélée à une variation des concentrations extracellulaires de sérotonine dans le cortex frontal de cobaye (Hughes and Dawson 2004). Dans cette dernière étude, les auteurs ont également étudié les effets de ces antagonistes chez le Rat et ont montré qu'ils étaient dépourvus d'effets ; suggérant un effet « espèce ». De même ; il a été montré que le SB 236057, un agoniste inverse des récepteurs 5-HT_{1B}, permet d'augmenter le relargage de sérotonine dans le gyrus denté (à faible dose : 0,75 mg/kg po), ainsi que dans le cortex frontal (à forte dose : 2,5 mg/kg ; $p < 0,05$) chez le cobaye (Roberts et al. 2000).

Il a donc été postulé que les effets des antagonistes des autorécepteurs sérotoninergiques quant aux concentrations extracellulaires de sérotonine chez le Rat et la Souris ne sont visibles que lorsque la neurotransmission sérotoninergique est augmentée (i.e. lors du traitement par un IRSS) (Hjorth 1993).

C. Autorécepteurs et associations Antidépresseurs + Antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B}

Afin de valider cette hypothèse, de nombreuses études complémentaires ont été réalisées en utilisant une coadministration d'IRSSs et d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B}. Les IRSSs sont utilisés dans le but d'augmenter la neurotransmission sérotoninergique, permettant ainsi l'activation des autorécepteurs 5-HT_{1B} (ceux-ci étant inactifs dans les conditions basales); les antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} coadministrés devraient théoriquement antagoniser l'inhibition de relargage de 5-HT et ainsi augmenter la [5-HT]_{EC}. Il a ainsi été démontré que les antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} peuvent potentialiser l'augmentation des concentrations extracellulaires de 5-HT induite par les antidépresseurs dans le cortex frontal de rat (Dawson and Nguyen 2000; de Groote et al. 2003b; Gobert et al. 1997; Sharp et al. 1997) ; dans l'hippocampe de rat (Liao et al. 2000), dans l'hippocampe et le cortex frontal de cobaye (Roberts et al. 1996) ainsi que dans l'hypothalamus de cobaye (Roberts et al. 1996) et dans l'hippocampe de souris (Gardier et al. 2003; Gardier et al. 2001; Malagie et al. 2001; Malagie et al. 1995; Trillat et al. 1998). Toutefois, malgré les résultats obtenus chez le Rat et le Cobaye, aucune différence de [5-HT]_{EC} n'est observée au niveau du cortex frontal de Souris (Gardier et al. 2003; Gardier et al. 2001; Malagie et al. 2001; Malagie et al. 1995; Trillat et al. 1998). Considérant les voies d'innervation sérotoninergiques, de récentes études ont eu pour objectif de démontrer que les antagonistes 5-HT_{1B} exercent un effet significativement plus important au niveau du raphé médian qu'au niveau du raphé dorsal (Adell et al. 2001); ce dernier semblant plus sous la dépendance des récepteurs de type 5-HT_{1D} (Davidson and Stamford 1995; Hertel et al. 2001; Pineyro et al. 1995; Pompeiano et al. 1992; Starkey and Skingle 1994). Cette théorie permettrait d'expliquer les résultats obtenus chez la Souris, puisque les voies sérotoninergiques provenant du raphé médian innervent l'hippocampe, alors que celles provenant du raphé dorsal vont innerver le cortex. Cependant, cette théorie porte à controverse du fait du manque de sélectivité des produits employés ; d'autant plus que le BRL 15572, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1D}, permet de potentialiser le relargage de la sérotonine induit par stimulation électrique aussi bien au niveau du raphé dorsal que du raphé médian (Hopwood and Stamford 2001; Roberts et al. 2001). De la même façon, les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} permettent de diminuer le relargage de sérotonine aussi bien dans les noyaux du raphé dorsal que médian et cet effet est antagonisé par l'administration d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} (Adell et al. 2001; Davidson and Stamford 1995; Hertel et al. 2001; Hopwood and Stamford 2001).

IRSS	Dose, voie d'administration	Antagoniste 5-HT _{1B}	Dose, voie d'administration	Potentialisation	Référence
<i>Citalopram</i>	1 µmol/kg ; sc	GR 127935	1 µmol/kg ; sc	Hippocampe	(Cremers et al. 2000a)
	3 µmol/kg ; sc	GR 127935	1 µmol/kg ; sc		(Cremers et al. 2000a)
	10 µmol/kg ; sc	GR 127935	1 µmol/kg ; sc		(Cremers et al. 2000a)
	5 mg/kg ; sc	Penbutolol	8 mg/kg ; sc		(Hjorth 1993)
	5 mg/kg ; sc	AR-A000002	9 mg/kg ; sc	Cortex	(Stenfors et al. 2004)
<i>Fluoxétine</i>	10 mg/kg ; ip	SB 224289	4 mg/kg ; ip		(Hervas et al. 2000)
	20 mg/kg ; sc	SB 224289	4 mg/kg ; ip	Cortex	(Hervas et al. 2000)
	20 mg/kg ; sc	GR 127935	3 mg/kg ; sc		(Dawson and Nguyen 2000)
	10 mg/kg ; sc	SB 224289	2,5 mg/kg ; sc		(Gobert and Millan 1999)
	10 mg/kg ; sc	GR 127935	2,5 mg/kg ; sc		(Gobert et al. 1997)
<i>Paroxétine</i>	5 mg/kg ; sc	GR 127935	4 mg/kg ; sc	Hippocampe	(Malagie et al. 2001)
	5 mg/kg ; sc	GR 127935	4 mg/kg ; sc		(Gardier et al. 2001)
	1 mg/kg/jour ; ip	GR 127935	4 mg/kg ; sc		(Gardier et al. 2003)
	10 µmol ; cortex	SB 224289	4 mg/kg ; sc		(Roberts et al. 1999)
<i>Fluvoxamine</i>	1 µmol ; cortex	NAS-181	1 µmol ; cortex	Cortex	(de Groote et al. 2002)

Tableau 3 : Potentialisation des effets neurobiochimiques des IRSSs par la coadministration d'un antagoniste des recepteurs 5-HT_{1B}.

D. Autorécepteurs et souris knockout pour le gène codant pour les récepteurs 5-HT_{1B}

La mise au point récente par recombinaison homologe de souris homozygotes « knockout » mutantes privées des récepteurs 5-HT_{1B} (souris KO 5-HT_{1B} -/-) constitue un moyen d'étude supplémentaire, car permettant d'observer les effets pharmacologiques consécutifs à un blocage constitutif, et non plus pharmacologique, du récepteur 5-HT_{1B}. Ainsi, les concentrations basales de sérotonine extracellulaire mesurées par la technique de microdialyse intracérébrale in-vivo chez les animaux éveillés mutés génétiquement et ne présentant pas de gène codant pour le récepteur 5-HT_{1B} étant équivalentes à celles mesurées chez des animaux non mutés dans le cortex, l'hippocampe et le striatum (de Groote et al. 2002; De Groote et al. 2003; Malagie et al. 2002), ceci confirme que dans les conditions basales l'autorécepteur 5-HT_{1B} est inactif ; l'absence de différence dans les concentrations basales de sérotonine ne semblant pas être liée à la mise en place de mécanismes de compensation chez l'animal knockout puisque l'administration d'une dose unique d'antagoniste sélectif du récepteur permet d'obtenir les mêmes résultats.

Effets neurobiochimiques des antidépresseurs chez les animaux KO 5-HT_{1B} :

De nombreuses études ont permis de mettre en évidence une potentialisation des effets neurobiochimiques des IRSSs chez des animaux mutés génétiquement et ne présentant pas le gène codant pour le récepteur 5-HT_{1B}. Ainsi l'administration de paroxétine par voie générale (traitement aigue ou chronique) aboutit à une augmentation des concentrations extracellulaires de sérotonine statistiquement plus importante dans l'hippocampe de souris KO 5-HT_{1B} (Knobelmann et al. 2001) comparée à des souris sauvages ; mais cette potentialisation n'est pas retrouvée au niveau du cortex médian préfrontal (Gardier et al. 2003; Gardier et al. 2001; Malagie et al. 2001). Cette différence cortex/hippocampe (potentialisation dans l'hippocampe mais pas dans le cortex) est également retrouvée lors d'un traitement par différentes doses de fluoxétine (5 et 10 mg/kg) (Malagie et al. 2002). La fluvoxamine (0,1 ; 1 et 10 µM) administrée localement dans le striatum de souris KO 5-HT_{1B} induit une augmentation de [5-HT]_{EC} qui n'est pas statistiquement plus importante que celle induite chez les animaux sauvages quelque soit la dose testée (De Groote et al. 2003). A l'inverse, le même auteur a démontré que la perfusion locale de fluvoxamine (1µM) dans l'hippocampe et le cortex préfrontal de souris induit une augmentation de [5-HT]_{EC} significativement plus élevée chez les animaux KO 5-HT_{1B} comparés aux animaux

sauvages. Ces résultats sont en accord avec ceux montrant que l'augmentation de [5-HT]_{EC} au niveau striatal consécutive à l'administration systémique de fluoxétine n'est pas potentialisée chez les souris knockout 5-HT_{1B}, contrairement à ce qui est obtenu dans l'hippocampe chez ces mêmes animaux (Knobelman et al. 2001).

E. Autorécepteurs et Agonistes des récepteurs 5-HT_{1B}

La perfusion locale de CP 93129 (0,5 et 1 μ M respectivement), un agoniste des récepteurs 5-HT_{1B}, au niveau du striatum ou du cortex préfrontal chez la Souris permet une diminution des concentrations extracellulaires de sérotonine de plus de 50% comparé au groupe ne recevant que le véhicule; ceci n'étant pas retrouvé chez les animaux KO 5-HT_{1B}, cet effet est bien lié à une activité sélective du produit sur les récepteurs 5-HT_{1B} (de Groote et al. 2002; De Groote et al. 2003). Ces effets sont également retrouvés lors de la perfusion locale de CP 93129 (1 μ M) via la sonde de microdialyse directement dans l'hippocampe (De Groote et al. 2002). L'administration du même agoniste (1 μ M) dans la substance noire chez le Rat permet également une diminution des concentrations extracellulaires de sérotonine (-25%) (Thorre et al. 1998). Une gamme de dose montre que l'effet du CP 93129 sur les concentrations corticales de sérotonine extracellulaire chez le Rat est dose dépendant (de Groote et al. 2003a). L'administration de RU 24969 par voie générale permet elle aussi de diminuer les concentrations de sérotonine dans l'hippocampe de rats anesthésiés (mesuré par microdialyse intracérébrale) (Martin et al. 1992). Une diminution similaire des dialysats de sérotonine est également obtenue dans le cortex frontal de rats anesthésiés (Sleight et al. 1989) ainsi que dans le diencephale de rats éveillés (Auerbach et al. 1991). De plus, l'administration locale de RU 24969 via la sonde de microdialyse est responsable d'une diminution de la concentration extracellulaire de 5-HT aussi bien au niveau de l'hippocampe de rats anesthésiés (Bosker et al. 1995b; Hjorth and Tao 1991), que du diencephale de rats vigiles (Auerbach et al. 1991). Les effets de l'administration locale de RU 24969 sont antagonisés par l'injection simultanée de methiothepine, un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1B}, directement dans l'hippocampe (Martin et al. 1992). La methiothepine permet également d'antagoniser la diminution des concentrations extracellulaires de sérotonine induite par le CP 93129 (Hjorth and Tao 1991). Compte tenu du fait que le récepteur de cobaye présente une analogie structurale avec le récepteur humain plus forte que les récepteurs de rats et murins, de nombreuses études ont été réalisées chez cet animal. L'administration locale de 5-CT chez le Cobaye éveillé diminue les concentrations extracellulaires de sérotonine obtenues dans le cortex frontal (Lawrence and Marsden 1992) tout comme le sumatriptan chez les animaux anesthésiés (Roberts et al. 1997; Sleight et al. 1990). Cet effet du sumatriptan est antagonisé par l'administration d'un antagoniste spécifique, le SB-224289 (Gaster et al. 1998) et n'est pas présent lors de l'administration du produit par voie générale, montrant

bien que le sumatriptan ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (Sleight et al. 1990).

Ces résultats obtenus par microdialyse sont conformes à ceux publiés auparavant et utilisant une approche in vitro (Engel et al. 1986; Maura et al. 1986).

Agoniste	Injection	Animal	[5-HT]	Structure	Auteur
CP 93129	Locale	Souris	↘	Striatum	(De Groote et al. 2003)
	Locale	Souris	↘	Hippocampe	(De Groote et al. 2002)
	Locale	Souris	↘	Cortex préfrontal	(de Groote et al. 2002)
	Locale	Rat	↘	Substance noire	(Thorre et al. 1998)
	Locale	Rats	↘	Hippocampe	(Hjorth and Tao 1991)
	Locale	Rats	↘	Cortex	(de Groote et al. 2003a)
RU 24969	Systémique	Rats	↘	Hippocampe	(Martin et al. 1992)
	Systémique	Rats	↘	Cortex frontal	(Sleight et al. 1989)
	Systémique	Rats	↘	Diencephale	(Auerbach et al. 1991)
	Locale	Rats	↘	Hippocampe	(Bosker et al. 1995b; Hjorth and Tao 1991)
	Locale	Rats	↘	Diencephale	(Auerbach et al. 1991)
5-CT	Locale et systémique	Cobayes	↘	Cortex frontal	(Lawrence and Marsden 1992)
Sumatriptan	Locale Systémique	Cobayes	↘ 0	Cortex frontal	(Sleight et al. 1990)

Tableau 4 : Effets de différents agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} sur les concentrations extracellulaires de sérotonine mesurées dans différentes aires cérébrales par la technique de microdialyse intra-cérébrale in-vivo.

Au vu de l'ensemble des résultats portant sur les études neurobiochimiques, il a été démontré que le blocage constitutif (souris KO pour le gène codant pour le récepteur 5-HT_{1B}) ou pharmacologique à l'aide d'un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B} (GR 127935, NAS-181, Penbutolol, SB 224289 ou AR-A000002) permet de potentialiser l'augmentation des concentrations extracellulaires de sérotonine consécutive à l'administration aiguë par voie systémique ou locale de différents IRSSs (paroxétine, fluoxétine, citalopram ou fluvoxamine) dans différentes aires cérébrales (De Groote et al. 2002; de Groote et al. 2002; Gobert et al. 1997; Malagie et al. 2002; Malagie et al. 2001). A l'inverse, l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} permet de diminuer les concentrations extracellulaires de 5-HT aussi bien dans les conditions basales, que lors de la coadministration avec des IRSSs. Il semble donc que les antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B}, en bloquant les autorécepteurs, potentialisent les effets neurobiochimiques des IRSSs, alors que les agonistes, en diminuant les concentrations extracellulaires de sérotonine, semblent limiter ces effets.

V. Récepteur postsynaptique 5-HT_{1B}

Les récepteurs 5-HT_{1B} post synaptiques permettent de moduler la libération d'autres neurotransmetteurs, d'où le nom d'hétérorécepteurs. Parmi les neuromédiateurs dont la libération est contrôlée par le récepteur 5-HT_{1B}, on trouve la dopamine (Sarhan et al. 1999; Sarhan et al. 2000), le glutamate (Bobker and Williams 1989), l'acétylcholine; (Cassel et al. 1995; Maura and Raiteri 1986) ainsi que le GABA (Feuerstein et al. 1996b).

A. Récepteur postsynaptique et acétylcholine

En 1986, il a été établi lors d'études in vitro que l'administration de doses croissantes de sérotonine exogène permet de diminuer le relargage de [³H]acétylcholine à partir de neurones d'hippocampe de rat. Dans cette série d'expérimentation les effets de la sérotonine ne sont pas antagonisés par l'administration d'antagoniste des récepteurs 5-HT₂ (kétansérine) et 5-HT_{1C}; par contre le propranolol (antagoniste mixte des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}) permet d'antagoniser cet effet. De plus, compte tenu du fait que seuls les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} permettent de mimer les effets de la sérotonine, il apparaît donc clairement que l'activation du récepteur 5-HT_{1B} permet un rétrocontrôle négatif du relargage de l'acétylcholine (Ach) dans l'hippocampe de rats (Maura and Raiteri 1986). Toutefois, des résultats opposés ont été trouvés lors de la réalisation de microdialyse dans le cortex frontal de rats; ces études montrent que lors d'un traitement par un IRSS, l'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique s'accompagne d'une augmentation de la libération d'Ach et que cette augmentation est limitée par la coadministration d'un antagoniste mixte des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}, le pindolol (Consolo et al. 1996); il est fort possible que cet effet stimulateur sur la libération d'Ach soit lié à une action indirecte, et notamment une désinhibition du système GABAergique expliquant ainsi la différence entre les résultats in vivo et in vitro.

Lors d'un traitement chronique (14 jours) par antidépresseur (i.e. citalopram ou tianeptine), aucune modification du relargage de l'Ach n'est observée au niveau des synaptosomes hippocampiques de rats. Cependant, l'effet inhibiteur du relargage d'acétylcholine des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} (CGS 12066B) est diminué; suggérant que l'hétérorécepteur 5-HT_{1B} situé sur les neurones cholinergiques est désensibilisé (Bolanos-Jimenez et al. 1994). Ces récepteurs sont également désensibilisés lors de l'exposition à

un stress ; la diminution de relargage d'Ach consécutive à l'administration d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} étant moins importante dans l'hippocampe et la substance noire d'animaux « stressés » (Bolanos-Jimenez et al. 1995).

Si les résultats obtenus in vitro sont très explicites et montrent bien le rôle inhibiteur du récepteur 5-HT_{1B} sur la libération d'Ach, il n'en est pas de même pour les résultats obtenus in vivo. En effet, la mise en place de mécanisme de compensation complique l'interprétation des résultats. Ainsi, dans l'hippocampe, l'augmentation de neurotransmission sérotoninergique induite par un traitement antidépresseur (type IRSS) permet une stimulation des récepteurs 5-HT_{1B} situés sur les neurones cholinergiques, diminuant ainsi le relargage d'Ach ; mais dans le même temps, l'augmentation de neurotransmission sérotoninergique s'accompagne d'une stimulation plus importante des récepteurs 5-HT_{2A} qui ont un rôle excitateur sur les interneurons contenant la substance P ; le relargage de substance P dans la fente synaptique entraîne une activation des récepteurs NK1 situés sur les neurones cholinergiques augmentant ainsi la neurotransmission cholinergique de façon indirecte (Feuerstein et al. 1996a). La variation de neurotransmission cholinergique résultante est donc soumise d'un côté à une composante inhibitrice directe liée à l'activité de la sérotonine sur le récepteur 5-HT_{1B}, et de l'autre à une composante excitatrice indirecte de la substance P sur les neurones cholinergiques.

B. Récepteur postsynaptique et glutamate

Comme cela a été largement démontré pour d'autres systèmes monoaminergiques, l'augmentation du relargage de sérotonine au niveau extracellulaire lors de l'administration locale ou systémique d'IRSS (citalopram) entraîne une diminution des concentrations extracellulaires de glutamate ($[Glu]_{EC}$) dans le cortex préfrontal de rats mesurée par microdialyse intracérébral in vivo chez le rat vigile prétraité par veratridine (utilisée pour augmenter la neurotransmission glutamatergique) (Golembiowska and Dziubina 2000; Golembiowska and Zylewska 1999) aussi bien après un traitement aigu que chronique. Afin d'établir quel pouvait être le récepteur sérotoninergique postsynaptique impliqué dans cet effet du citalopram, les mêmes auteurs ont réalisé des expériences complémentaires ; ils ont ainsi montré que l'augmentation de $[Glu]_{EC}$ dans le cortex préfrontal de rats mesurée par microdialyse intracérébral in vivo chez le rat vigile induite par la veratridine est inhibée lorsque la veratridine est coadministrée avec du CP93129 (agoniste des récepteurs 5-HT_{1B}); les effets du CP 93129 sont antagonisés par le SB 216641 (antagoniste des récepteurs 5-HT_{1B} qui ne possède pas d'effet propre sur la libération de glutamate) (Golembiowska and Dziubina 2002). Ceci est en accord avec les travaux montrant une localisation des récepteurs 5-HT_{1B} sur les neurones glutamatergiques (Ma 2001). Ainsi qu'avec les résultats d'électrophysiologie qui mettent en évidence que la neurotransmission glutamatergique dans le raphé et dans le locus coeruleus est inhibée par l'administration d'agoniste des récepteurs 5-HT_{1B} (Bobker and Williams 1989; Li and Bayliss 1998). Dans tous les cas, ces effets ne sont observables que sur des cellules dépolarisées et pas sur des cellules au repos. Les agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} peuvent donc présenter un intérêt thérapeutique dans les pathologies associées à un hyperfonctionnement du système glutamatergique en régulant son fonctionnement.

C. Récepteur postsynaptique et GABA

Comme pour les autres systèmes monoaminergiques, le fait que le récepteur 5-HT_{1B} soit couplé négativement à une adénylate cyclase fait que sa stimulation aboutit à une inhibition des neurones sur lesquels il est localisé. Par conséquent, la stimulation de l'hétérorécepteur 5-HT_{1B} situé sur les terminaisons nerveuses des neurones GABAergiques aboutit à une diminution du relargage de GABA dans différentes aires cérébrales telles que le striatum et le noyau accumbens (Boschert et al. 1994). Certaines études ont mis en évidence la présence de récepteurs 5-HT_{1B} sur des neurones GABAergiques au niveau de l'aire ventrale tegmentale (Bruinvels et al. 1994; Bruinvels et al. 1993) ; les expérimentations in vivo et in vitro réalisées ont permis de démontrer que la diminution de relargage du GABA dans ces aires cérébrales lors de l'administration de cocaïne est la conséquence de l'activation de l'hétérorécepteur 5-HT_{1B} (la cocaïne permettant d'accentuer le relargage de dopamine, de sérotonine et de noradrénaline) (Cameron and Williams 1994; Harrison et al. 1999). Ceci est confirmé par de récentes expériences qui démontrent que l'administration locale de CP 93129 (agoniste des récepteurs 5-HT_{1B}) dans la VTA entraîne une diminution dose dépendante des concentrations extracellulaires de GABA (Yan et al. 2004). Etant donné que les neurones GABAergiques situés au niveau de la VTA sont des interneurones ayant un rôle inhibiteur sur les autres systèmes monoaminergiques, notamment dopaminergique, l'activation des hétérorécepteurs 5-HT_{1B} joue un rôle desinhibiteur sur la neurotransmission dopaminergique (Cameron and Williams 1994; Guan and McBride 1989; Johnson et al. 1992; Klitenick et al. 1992; Xi and Stein 1998; Yan et al. 2004).

D. Récepteur postsynaptique et dopamine

L'apparition de techniques telles que l'électrophysiologie et la microdialyse a permis d'établir avec certitude que la sérotonine joue un rôle sur l'activité des neurones dopaminergiques. Les études in-vitro d'électrophysiologies ont ainsi montré une inhibition de l'activité électrique des neurones dopaminergiques de la VTA lors de l'administration locale de sérotonine (Cameron et al. 1997; Pessia et al. 1994), suggérant un rôle inhibiteur de la sérotonine sur l'activité neuronale dopaminergique. De même, des résultats obtenus lors d'autres travaux in-vitro ont suggéré une diminution de la libération de DA lors de la stimulation des récepteurs 5-HT_{1B} ; cette diminution a été mise en évidence au niveau des synaptosomes du striatum (Sarhan et al. 2000).

Les études in-vivo présentent des résultats opposés, ainsi la sérotonine libérée par les neurones de l'axe « raphé-substance noire » facilite le relargage de dopamine au niveau de l'axe nigrostriatal (Trent and Tepper 1991), alors qu'une déplétion en sérotonine (induite par l'administration d'une dose unique de PCPA, 400 mg/kg i.p.) produit une diminution du nombre de neurones dopaminergiques actifs dans la VTA (Minabe et al. 1996). Cette diminution du nombre de neurones dopaminergiques actifs peut être liée à une diminution de la stimulation des hétérorécepteurs 5-HT_{1B} résultant de la diminution des concentrations extracellulaires de sérotonine à la suite du traitement par PCPA. Les études de microdialyse sur animal vigile ont largement confirmé ces résultats en montrant une augmentation du relargage de dopamine dans le nucleus accumbens (Parsons and Justice 1993), le striatum (Benloucif and Galloway 1991; De Deurwaerdere et al. 1996; Iyer and Bradberry 1996), et le cortex préfrontal (Iyer and Bradberry 1996) lors de l'augmentation des concentrations extracellulaires de sérotonine (administration d'IRSS ou de sérotonine exogène).

La différence entre les résultats in-vivo et in-vitro s'explique par la mise en place de système de compensation, ainsi lors des études in-vitro, les résultats observés sont obtenus à la suite de la stimulation exclusive des récepteurs sérotoninergiques situés sur les neurones dopaminergiques, alors que les résultats obtenus in-vivo résultent de l'activité de la sérotonine sur l'ensemble des neurones présents.

Les études de microdialyse ont montré une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens et la VTA après injection d'un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B} (CP 93129) par voie intra accumbal et intra tegmental ; cette augmentation (dose dépendante) des concentrations extracellulaires de dopamine est associée à une diminution (également dose dépendante) des concentrations extracellulaires de GABA et

est antagonisée par l'administration d'un antagoniste spécifique des récepteurs 5-HT_{1B}, montrant bien l'activité indirecte des récepteurs 5-HT_{1B} situés sur les neurones GABAergiques sur la libération de dopamine (Yan et al. 2004). Le WAY 100635 (antagoniste sélectif des récepteurs de type 5-HT_{1A}) n'exerce aucun effet sur l'augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine induite par le CP 93129, alors que le cyanopindolol (antagoniste mixte des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}) et la tétradotoxine antagonisent les effets du CP 93129 (Yan and Yan 2001). Ces résultats montrent clairement que l'augmentation de la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens consécutive à l'administration de CP 93129 est bien liée à l'activation des récepteurs 5-HT_{1B}. De plus, compte tenu des effets de la tétradotoxine, il est fort possible que cet effet résulte de l'activation de l'hétérorécepteur GABAergique. De même, d'autres travaux (Boulenguez et al. 1998; Hallbus et al. 1997) ont également mis en évidence une augmentation du relargage de DA dans le noyau accumbens après injection de sérotonine ou d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} (S-CM-GTNH2 par voie locale et RU 24 969 par voie sous cutanée) qui peut être antagonisée par la coadministration d'antagoniste spécifique de ce récepteur (GR 127935).

Cet effet facilitateur du relargage de dopamine par l'activation du récepteur 5-HT_{1B} a également été mis en évidence au niveau de différentes aires cérébrales telles que le cortex frontal de rat (Iyer and Bradberry 1996). Dans cette étude, les auteurs démontrent non seulement que les agonistes spécifiques des récepteurs 5-HT_{1B} (CP 93129 et CP 94253) permettent d'augmenter le relargage de dopamine, mais également que l'augmentation de dopamine induite par la perfusion de sérotonine est bloquée par l'administration d'un antagoniste spécifique du récepteur 5-HT_{1B} (GR 127935) alors que les antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT₃ sont dépourvus d'effets. L'administration locale de citalopram dans la substance noire chez le rat permet d'augmenter la [5-HT]_{EC} de plus de 500%, cette augmentation s'accompagne d'une augmentation statistiquement significative de la [DA]_{EC} de 45% (Thorre et al. 1998). Il semble fort probable que cette augmentation de la libération de DA soit liée à l'activation (indirecte) du récepteur 5-HT_{1B} par le citalopram ; en effet, bien que différents récepteurs sérotoninergiques soient présents dans la substance noire, il a été prouvé que la majorité d'entre eux sont du type 5-HT_{1B} (Hoyer et al. 1994). Dans cette même aire cérébrale, l'administration de CP 93129 (agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B}) induit une augmentation du relargage de dopamine de plus de 4500% ; tout en diminuant le relargage de sérotonine de 25% (Thorre et al. 1998)

Le rôle joué par les récepteurs 5-HT_{1B} situés sur les neurones GABAergiques dans la libération de dopamine a également été mis en évidence lorsqu'il a été démontré que la sérotonine (ou l'agoniste administré) active les hétérorécepteurs 5-HT_{1B} localisés sur les terminaisons axonales GABAergiques de la voie nigrostriée et que la stimulation de ces récepteurs aboutit à une diminution du relargage de GABA dans la substance noire (Stanford and Lacey 1996) et cette inhibition du système GABAergique provoque une désinhibition du système dopaminergique, et donc une augmentation du relargage de dopamine.

De nombreuses études ont mis en évidence qu'il n'existait pas de différence au niveau des concentrations extracellulaires basales de dopamine et de 5-HT dans le **striatum** entre les animaux sauvages et des animaux mutants « knock-out » pour le gène codant pour le récepteur 5-HT_{1B}, suggérant ainsi que le récepteur 5-HT_{1B} striatal n'exerce aucun rôle sur le relargage de 5-HT et de DA dans les conditions basales (Knobelman et al. 2001; Shippenberg et al. 2000). Et ce malgré une altération de la neurotransmission dopaminergique (Ase et al. 2000). Toutefois, la technique du zéro net flux a permis de mettre en évidence un niveau basal de dopamine significativement plus élevé dans le **striatum** de souris KO pour le récepteur 5-HT_{1B} comparativement à des souris sauvages (Shippenberg et al. 2000); suggérant ainsi une différence dans la régulation de la libération de dopamine entre les aires cérébrales.

Agoniste	Injection	Animal	[DA]	Structure	Auteur	
5-HT	Locale	Rats	↗	Noyau accumbens	(Parsons and Justice 1993)	
	Locale	Cobaye	↗	Noyau accumbens	(Hallbus et al. 1997)	
	Locale	Rats	↗	Striatum	(De Deurwaerdere et al. 1996)	
	Locale	Rats	↗	Striatum	(Iyer and Bradberry 1996)	
	Locale	Rats	↗	Striatum	(Benloucif and Galloway 1991)	
	Locale	Rats	↗	Cortex frontal	(Iyer and Bradberry 1996)	
CP 93129	Locale	Rat	↗	Substance noire	(Thorre et al. 1998)	
	Locale	Rats	↗	Noyau accumbens	(Yan and Yan 2001)	
	VTA	Rats	↗	Noyau accumbens	(Yan and Yan 2001)	
	VTA	Rats	↗	Noyau accumbens	(Yan et al. 2004)	
	VTA	Rats	↗	VTA	(Yan et al. 2004)	
	Locale	Rats	↗	Striatum	(Iyer and Bradberry 1996)	
RU 24969	Locale	Rats	↗	Cortex frontal	(Iyer and Bradberry 1996)	
	Locale	Rat	↗	Substance noire	(Thorre et al. 1998)	
	Locale	Rats	↗	Striatum	(Benloucif et al. 1993)	
	Locale	Rats	↗	Striatum	(Benloucif and Galloway 1991)	
	S-CM-GTNH2	Subiculum dorsal	Rats	↗	Noyau accumbens	(Boulenguez et al. 1998)
	TFMPP	Locale	Rats	↗	Striatum	(Benloucif and Galloway 1991)
Sumatriptan <i>IRSS</i>	Locale	Cobaye	0	Noyau accumbens	(Hallbus et al. 1997)	
Fenfluramine Fluoxétine	Locale	Rats	↗	Striatum	(Benloucif and Galloway 1991)	
Citalopram	Locale	Rat	↗	Substance noire	(Thorre et al. 1998)	

Tableau 5 : Effets de différents agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} sur les concentrations extracellulaires de dopamine mesurées dans différentes aires cérébrales par la technique de microdialyse intra-cérébrale in-vivo.

VI. 5-HT Moduline

Une des particularité du récepteur 5-HT_{1B} est l'existence d'un modulateur allostérique spécifique de ce récepteur, la 5-HT moduline.

La 5-HT moduline est un tétrapeptide endogène (Leu-Ser-Ala-Leu) isolé et caractérisé par Fillion and Fillion (1981) qui interagit spécifiquement avec la liaison de 5-HT tritiée sur le récepteur 5-HT_{1B} et ce de façon non compétitive ; suggérant ainsi que son site de fixation sur le récepteur est différent de celui de la sérotonine (Massot et al. 1996; Rousselle et al. 1996). La 5-HT-moduline n'affecte pas la liaison de ligands spécifiques à d'autres récepteurs (sérotoninergiques, dopaminergiques, noradrénergiques, muscariniques, α et β adrénérgiques, histaminergiques, récepteurs aux opiacés et aux benzodiazépines). L'étude autoradiographique de la distribution des sites de liaison de la 5-HT moduline tritiée a montré une répartition similaire à celle des récepteurs 5-HT_{1B} obtenu avec le [¹²⁵I]cyanopindolol confirmant le rôle de la 5-HT moduline dans l'activité des récepteurs 5-HT_{1B} (Cloez-Tayarani et al. 1997). La 5-HT moduline est ainsi fortement présente au niveau du cortex, du globus pallidus, de l'hippocampe, l'hypothalamus et la substance noire. Les études d'immunohistochimie ont montré que le striatum et le noyau caudé ne semblent quant à eux pas contenir de 5-HT moduline (Grimaldi et al. 1997). Ce neuropeptide est libéré à partir de synaptosomes de cortex de rat par un mécanisme Ca²⁺-K⁺ dépendant. Les études pharmacologiques in-vitro ont mis en évidence la capacité de la 5-HT moduline à antagoniser les effets inhibiteurs des agonistes spécifiques des récepteurs 5-HT_{1B} sur la libération synaptosomale de [³H]5-HT (Massot et al. 1996). Les résultats obtenus in-vitro ont été confirmés par les études in-vivo ; il a ainsi été démontré que:

L'injection intracérébroventriculaire de 5-HT moduline induit une action antagoniste sur les effets comportementaux d'un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B} dans un test d'interaction sociale (Massot et al. 1996);

L'injection i.c.v. de 5-HT moduline provoque une désensibilisation des récepteurs 5-HT_{1B} présents dans la substance noire (Seguin et al. 1997);

La 5-HT moduline est libérée dans le milieu extracellulaire dès le début d'un stress aigu ; or il est clairement démontré qu'un stress aigu s'accompagne d'une désensibilisation des récepteurs 5-HT_{1B} ; cette désensibilisation pourrait être liée à l'activité de la 5-HT moduline. D'autant plus qu'une étude voltamétrique a mis en évidence l'augmentation de libération de sérotonine consécutive à un stress aigu d'immobilisation

dans différentes aires cérébrales (cortex, hippocampe,...) (Clement et al. 1998) mais pas dans le striatum qui ne contient pas de 5-HT moduline. Il est maintenant clairement établi que le relargage de 5-HT moduline consécutif à un exercice physique intensif entraîne une désensibilisation des récepteurs 5-HT_{1B} (Chennaoui et al. 2000)

VII. Récepteur 5-HT_{1B} et activité de type antidépresseur

En se basant sur l'hypothèse monoaminergique de la dépression et en considérant le fait que les médicaments antidépresseurs sont efficaces en augmentant la neurotransmission sérotoninergique (Preskorn 1994; Wong et al. 1995), les effets comportementaux des antidépresseurs devraient donc être potentialisés par les antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} puisque dans certaines études l'augmentation de [5-HT]_{EC} obtenue lors de la coadministration d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} et d'antidépresseurs est le double de celle obtenue lors de l'administration de l'antidépresseur seul; alors que les agonistes de ces mêmes récepteurs devraient, théoriquement, limiter les effets de type antidépresseur puisque leur administration résulte en une diminution du relargage de la sérotonine dans le milieu extracellulaire.

De plus, il est très souvent rapporté dans la littérature qu'un traitement chronique par antidépresseur (i.e. antidépresseurs tricycliques ou SSRI) pendant deux semaines se traduit chez l'animal par une désensibilisation et une diminution (« down-regulation ») des autorécepteurs terminaux 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} et que ce délai nécessaire pour obtenir la désensibilisation des autorécepteurs correspond en moyenne au délai nécessaire pour obtenir les effets thérapeutiques des antidépresseurs (Davidson and Stamford 1998; de Montigny and Blier 1991; Dremencov et al. 2000; Hen 1992; Pineyro and Blier 1996; Sayer et al. 1999). Ainsi, il a été suggéré qu'il serait plus intéressant de coadministrer un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1B} avec l'antidépresseur plutôt que d'attendre sa désensibilisation qui peut prendre deux à trois semaines ce qui permettrait d'obtenir un effet de type antidépresseur plus rapidement (Briley and Moret 1993) et probablement plus important en augmentant la quantité de sérotonine extracellulaire disponible au niveau de la fente synaptique (Matzen et al. 2000).

De récentes études ont permis de mettre en évidence que l'administration d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} (GR 127935 ou NAS-181) potentialise la libération de sérotonine induite par l'administration aigue d'une dose d'IRSS (paroxétine, fluoxétine ou fluvoxamine) au niveau de certains tissus cérébraux (hippocampe et cortex) (de Groote et al. 2003b; de Groote et al. 2002; Gobert et al. 1997; Malagie et al. 2002; Malagie et al. 2001) et que des résultats similaires sont obtenus lors de l'absence de récepteurs 5-HT_{1B} chez des souris mutées génétiquement (De Groote et al. 2002; de Groote et al. 2002; Malagie et al. 2002; Malagie et al. 2001). Toutefois, bien que le blocage des récepteurs 5-

HT_{1B} s'accompagne d'une augmentation des effets neurobiochimiques des IRSSs, cette augmentation n'est pas corrélée à une augmentation des effets de type antidépresseur du citalopram et de la fluoxétine (Tatarczynska et al. 2002; Tatarczynska et al. 2004a); au contraire, certaines études comportementales ont mis en évidence le fait que la co-administration d'un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1B} et d'un IRSS, ou bien l'administration d'un IRSS seul chez des souris KO pour le gène codant pour le récepteur 5-HT_{1B}, se traduit par la disparition de l'activité antidépressive de cette molécule aussi bien dans le test de la nage forcée (Gardier et al. 2001; Tatarczynska et al. 2004a) que dans le test de suspension caudale (O'Neill et al. 1996).

Peu d'études reportent une potentialisation des effets de type antidépresseur de la fluoxétine dans le TST chez des souris knockout 5-HT_{1B}; cet effet n'est observé que pour une dose de fluoxétine (2,5 mg/kg) sur les cinq doses testées (1,25 - 2,5 - 5 - 10 et 20 mg/kg). Pour les autres doses testées, l'effet de la fluoxétine seule est conservé (pas de potentialisation, ni d'antagonisme de l'effet de type antidépresseur). Dans cette même étude, la même dose de fluoxétine est potentialisée par la coadministration avec un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1B} (GR 127935) alors que cet antagoniste est dépourvu d'effet sur les plus fortes doses d'IRSS (20 mg/kg) (Mayorga et al. 2001). Il est toutefois regrettable que les auteurs n'aient pas étudié les effets de la paroxétine, et ce d'autant plus que dans le même article la fluoxétine et la paroxétine ont été testées chez les animaux KO pour le gène codant pour le récepteur 5-HT_{1A}. De même chez le rat une équipe polonaise a montré une potentialisation des effets comportementaux dans le FST de la paroxétine par des antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} (Tatarczynska et al. 2002), mais n'a pas retrouvé cette potentialisation pour la fluoxétine et le citalopram (Tatarczynska et al. 2002; Tatarczynska et al. 2004a). De plus, lors de l'étude réalisée en 2002, les auteurs trouvaient un effet propre de type antidépresseur du SB 216641 (Tatarczynska et al. 2002) chez le rat qu'ils n'ont pas retrouvé par la suite chez la souris (Tatarczynska et al. 2004b).

Par contre, les données portant sur les effets comportementaux consécutifs à la coadministration d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1B} et d'antidépresseurs appartenant à d'autres classes pharmacologiques telles que les tricycliques (imipramine), inhibiteurs de recapture de la noradrénaline (désipramine) et IMAO (moclobémide) sont beaucoup moins hétérogènes que celles portant sur la coadministration IRSS-antagonistes 5-HT_{1B}. En effet, les effets de type antidépresseurs de ces molécules ne sont bloqués ni par l'utilisation d'antagonistes, ni chez les animaux KO 5-HT_{1B}. Ainsi, l'administration de

désipramine chez des souris KO 5-HT_{1B} ne permet pas de modifier de façon statistiquement significative le temps d'immobilité évalué dans le TST comparativement à des souris non mutées (Mayorga et al. 2001). Par contre, chez le rat, le GR 127935 et le SB 216641 permettent de potentialiser les effets de type antidépresseurs (observés dans le test de la nage forcée) de l'imipramine, la désipramine et le moclobémide (Tatarczynska et al. 2004a).

La différence au niveau des résultats observés entre l'imipramine et les IRSSs, qui théoriquement agissent d'une façon similaire (i.e. en augmentant la neurotransmission sérotoninergique), semble confirmer l'hypothèse selon laquelle certains antidépresseurs exercent directement une activité postsynaptique et pas seulement présynaptique (Chaput et al. 1991).

De plus, il est maintenant clairement établi que des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} (RU 24969, anpirtoline, CP94253), bien que diminuant la neurotransmission sérotoninergique, possèdent un effet de type antidépresseur dans différents tests comportementaux comme le FST chez la souris (O'Neill and Conway 2001; Redrobe and Bourin 1999; Tatarczynska et al. 2005; Tatarczynska et al. 2004b) ou bien peuvent être utilisés à doses subactives pour potentialiser les effets d'autres antidépresseurs dans ce même test (David et al. 2001; Redrobe et al. 1996). Alors que les antagonistes (GR 127935, isamoltane, SB 216641) semblent être dépourvus d'effet propre dans ce test de la nage forcée chez la souris (O'Neill and Conway 2001; Tatarczynska et al. 2005; Tatarczynska et al. 2004b) et chez le rat (Tatarczynska et al. 2002; Tatarczynska et al. 2004a).

Il semble donc que l'activation des autorécepteurs 5-HT_{1B} limite les effets comportementaux des antidépresseurs, alors que l'activation des hétérorécepteurs induit ces effets.

VIII. Bibliographie

- Adell A (2004) Antidepressant properties of substance P antagonists: relationship to monoaminergic mechanisms? *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 3: 113-21
- Adell A, Celada P, Abellan MT, Artigas F (2002) Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. *Brain Res Brain Res Rev* 39: 154-80
- Adell A, Celada P, Artigas F (2001) The role of 5-HT_{1B} receptors in the regulation of serotonin cell firing and release in the rat brain. *J Neurochem* 79: 172-82
- Adham N, Romanienko P, Hartig P, Weinshank RL, Branchek T (1992) The rat 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor is the species homologue of the human 5-hydroxytryptamine_{1D} beta receptor. *Mol Pharmacol* 41: 1-7
- Anthony JP, Sexton TJ, Neumaier JF (2000) Antidepressant-induced regulation of 5-HT(1b) mRNA in rat dorsal raphe nucleus reverses rapidly after drug discontinuation. *J Neurosci Res* 61: 82-7
- Arora RC, Meltzer HY (1989) Increased serotonin₂ (5-HT₂) receptor binding as measured by 3H-lysergic acid diethylamide (3H-LSD) in the blood platelets of depressed patients. *Life Sci* 44: 725-34
- Artigas F, Nutt DJ, Shelton R (2002) Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 36 Suppl 2: 123-32
- Artigas F, Perez V, Alvarez E (1994) Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 51: 248-51
- Ase AR, Reader TA, Hen R, Riad M, Descarries L (2000) Altered serotonin and dopamine metabolism in the CNS of serotonin 5-HT(1A) or 5-HT(1B) receptor knockout mice. *J Neurochem* 75: 2415-26
- Auerbach SB, Hjorth S (1995) Effect of chronic administration of the selective serotonin (5-HT) uptake inhibitor citalopram on extracellular 5-HT and apparent autoreceptor sensitivity in rat forebrain in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 352: 597-606
- Auerbach SB, Rutter JJ, Juliano PJ (1991) Substituted piperazine and indole compounds increase extracellular serotonin in rat diencephalon as determined by in vivo microdialysis. *Neuropharmacology* 30: 307-11
- Baby S, Nguyen M, Tran D, Raffa RB (1999) Substance P antagonists: the next breakthrough in treating depression? *J Clin Pharm Ther* 24: 461-9
- Banki CM, Bissette G, Arato M, O'Connor L, Nemeroff CB (1987) CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 144: 873-7

- Barnes NM, Sharp T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38: 1083-152
- Bellucci F, Carini F, Catalani C, Cucchi P, Lecci A, Meini S, Patacchini R, Quartara L, Ricci R, Tramontana M, Giuliani S, Maggi CA (2002) Pharmacological profile of the novel mammalian tachykinin, hemokinin 1. *Br J Pharmacol* 135: 266-74
- Benloucif S, Galloway MP (1991) Facilitation of dopamine release in vivo by serotonin agonists: studies with microdialysis. *Eur J Pharmacol* 200: 1-8
- Benloucif S, Keegan MJ, Galloway MP (1993) Serotonin-facilitated dopamine release in vivo: pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 265: 373-7
- Beskow J, Gottfries CG, Roos BE, Winblad B (1976) Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain: post mortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta Psychiatr Scand* 53: 7-20
- Bidmon HJ, Schleicher A, Wicke K, Gross G, Zilles K (2001) Localisation of mRNA for h5-HT1B and h5-HT1D receptors in human dorsal raphe. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 363: 364-8
- Blier P, Bergeron R (1995) Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 15: 217-22
- Blier P, de Montigny C (1994) Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 15: 220-6
- Blier P, de Montigny C, Chaput Y (1987) Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 7: 24S-35S
- Blier P, de Montigny C, Tardif D (1984) Effects of the two antidepressant drugs mianserin and indalpine on the serotonergic system: single-cell studies in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 84: 242-9
- Bobker DH, Williams JT (1989) Serotonin agonists inhibit synaptic potentials in the rat locus ceruleus in vitro via 5-hydroxytryptamine_{1A} and 5-hydroxytryptamine_{1B} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 250: 37-43
- Bolanos-Jimenez F, Manhaes de Castro R, Fillion G (1994) Effect of chronic antidepressant treatment on 5-HT_{1B} presynaptic heteroreceptors inhibiting acetylcholine release. *Neuropharmacology* 33: 77-81
- Bolanos-Jimenez F, Manhaes de Castro RM, Seguin L, Cloez-Tayarani I, Monneret V, Drieu K, Fillion G (1995) Effects of stress on the functional properties of pre- and postsynaptic 5-HT_{1B} receptors in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 294: 531-40
- Bonaventure P, Voorn P, Luyten WH, Jurzak M, Schotte A, Leysen JE (1998) Detailed mapping of serotonin 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor messenger RNA and ligand binding sites in guinea-pig brain and trigeminal ganglion: clues for function. *Neuroscience* 82: 469-84

- Boschert U, Amara DA, Segu L, Hen R (1994) The mouse 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor is localized predominantly on axon terminals. *Neuroscience* 58: 167-82
- Bosker FJ, Klompmaakers AA, Westenberg HG (1995a) Effects of single and repeated oral administration of fluvoxamine on extracellular serotonin in the median raphe nucleus and dorsal hippocampus of the rat. *Neuropharmacology* 34: 501-8
- Bosker FJ, van Esseveldt KE, Klompmaakers AA, Westenberg HG (1995b) Chronic treatment with fluvoxamine by osmotic minipumps fails to induce persistent functional changes in central 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors, as measured by in vivo microdialysis in dorsal hippocampus of conscious rats. *Psychopharmacology (Berl)* 117: 358-63
- Bouhelal R, Smounya L, Bockaert J (1988) 5-HT_{1B} receptors are negatively coupled with adenylate cyclase in rat substantia nigra. *Eur J Pharmacol* 151: 189-96
- Boulenguez P, Peters SL, Mitchell SN, Chauveau J, Gray JA, Joseph MH (1998) Dopamine release in the nucleus accumbens and latent inhibition in the rat following microinjections of a 5-HT_{1B} agonist into the dorsal subiculum: implications for schizophrenia. *J Psychopharmacol* 12: 258-67
- Bourne HR, Bunney WE, Jr., Colburn RW, Davis JM, Davis JN, Shaw DM, Coppen AJ (1968) Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients. *Lancet* 2: 805-8
- Boutrel B, Franc B, Hen R, Hamon M, Adrien J (1999) Key role of 5-HT_{1B} receptors in the regulation of paradoxical sleep as evidenced in 5-HT_{1B} knock-out mice. *J Neurosci* 19: 3204-12
- Boutrel B, Monaca C, Hen R, Hamon M, Adrien J (2002) Involvement of 5-HT_{1A} receptors in homeostatic and stress-induced adaptive regulations of paradoxical sleep: studies in 5-HT_{1A} knock-out mice. *J Neurosci* 22: 4686-92
- Boyce S, Smith D, Carlson E, Hewson L, Rigby M, O'Donnell R, Harrison T, Rupniak NM (2001) Intra-amygdala injection of the substance P [NK(1) receptor] antagonist L-760735 inhibits neonatal vocalisations in guinea-pigs. *Neuropharmacology* 41: 130-7
- Briley M, Moret C (1993) Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. *Clin Neuropharmacol* 16: 387-400
- Bruinvels AT, Landwehrmeyer B, Gustafson EL, Durkin MM, Mengod G, Branchek TA, Hoyer D, Palacios JM (1994) Localization of 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} alpha, 5-HT_{1E} and 5-HT_{1F} receptor messenger RNA in rodent and primate brain. *Neuropharmacology* 33: 367-86
- Bruinvels AT, Palacios JM, Hoyer D (1993) Autoradiographic characterisation and localisation of 5-HT_{1D} compared to 5-HT_{1B} binding sites in rat brain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 347: 569-82
- Buhlen M, Fink K, Boing C, Gothert M (1996) Evidence for presynaptic location of inhibitory 5-HT_{1D} beta-like autoreceptors in the guinea-pig brain cortex. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 353: 281-9

- Bunney WE, Jr., Davis JM (1965) Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry* 13: 483-94
- Cameron DL, Wessendorf MW, Williams JT (1997) A subset of ventral tegmental area neurons is inhibited by dopamine, 5-hydroxytryptamine and opioids. *Neuroscience* 77: 155-66
- Cameron DL, Williams JT (1994) Cocaine inhibits GABA release in the VTA through endogenous 5-HT. *J Neurosci* 14: 6763-7
- Cassel JC, Jeltsch H, Neufang B, Lauth D, Szabo B, Jackisch R (1995) Downregulation of muscarinic- and 5-HT_{1B}-mediated modulation of [³H]acetylcholine release in hippocampal slices of rats with fimbria-fornix lesions and intrahippocampal grafts of septal origin. *Brain Res* 704: 153-66
- Chaput Y, de Montigny C, Blier P (1986) Effects of a selective 5-HT reuptake blocker, citalopram, on the sensitivity of 5-HT autoreceptors: electrophysiological studies in the rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 333: 342-8
- Chaput Y, de Montigny C, Blier P (1991) Presynaptic and postsynaptic modifications of the serotonin system by long-term administration of antidepressant treatments. An in vivo electrophysiologic study in the rat. *Neuropsychopharmacology* 5: 219-29
- Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW (1988) Brain 5-HT₂ receptor binding sites in depressed suicide victims. *Brain Res* 443: 272-80
- Chen NH, Reith ME (1995) Monoamine interactions measured by microdialysis in the ventral tegmental area of rats treated systemically with (+/-)-8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin. *J Neurochem* 64: 1585-97
- Chennaoui M, Grimaldi B, Fillion MP, Bonnin A, Drogou C, Fillion G, Guezennec CY (2000) Effects of physical training on functional activity of 5-HT_{1B} receptors in rat central nervous system: role of 5-HT-moduline. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 361: 600-4
- Clement HW, Kirsch M, Hasse C, Opper C, Gemsa D, Wesemann W (1998) Effect of repeated immobilization on serotonin metabolism in different rat brain areas and on serum corticosterone. *J Neural Transm* 105: 1155-70
- Cloez-Tayarani I, Cardona A, Rousselle JC, Massot O, Edelman L, Fillion G (1997) Autoradiographic characterization of [³H]-5-HT-moduline binding sites in rodent brain and their relationship to 5-HT_{1B} receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 9899-904
- Compan V, Segu L, Buhot MC, Daszuta A (1998) Differential effects of serotonin (5-HT) lesions and synthesis blockade on neuropeptide-Y immunoreactivity and 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/1D} and 5-HT_{2A/2C} receptor binding sites in the rat cerebral cortex. *Brain Res* 795: 264-76
- Consolo S, Arnaboldi S, Ramponi S, Nannini L, Ladinsky H, Baldi G (1996) Endogenous serotonin facilitates in vivo acetylcholine release in rat frontal cortex through 5-HT_{1B} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 277: 823-30

- Coppen A (1967) The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113: 1237-64
- Crabbe JC, Phillips TJ, Feller DJ, Hen R, Wenger CD, Lessov CN, Schafer GL (1996) Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5-HT_{1B} serotonin receptors. *Nat Genet* 14: 98-101
- Cremers TI, de Boer P, Liao Y, Bosker FJ, den Boer JA, Westerink BH, Wikstrom HV (2000a) Augmentation with a 5-HT_{1A}, but not a 5-HT_{1B} receptor antagonist critically depends on the dose of citalopram. *Eur J Pharmacol* 397: 63-74
- Cremers TI, Spoelstra EN, de Boer P, Bosker FJ, Mork A, den Boer JA, Westerink BH, Wikstrom HV (2000b) Desensitisation of 5-HT autoreceptors upon pharmacokinetically monitored chronic treatment with citalopram. *Eur J Pharmacol* 397: 351-7
- Dahlstrom A, Fuxe K (1964) Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* 20: 398-9
- David DJ, Bourin M, Hascoet M, Colombel MC, Baker GB, Jolliet P (2001) Comparison of antidepressant activity in 4- and 40-week-old male mice in the forced swimming test: involvement of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in old mice. *Psychopharmacology (Berl)* 153: 443-9
- David DJ, Bourin M, Jegou G, Przybylski C, Jolliet P, Gardier AM (2003) Effects of acute treatment with paroxetine, citalopram and venlafaxine in vivo on noradrenaline and serotonin outflow: a microdialysis study in Swiss mice. *Br J Pharmacol* 140: 1128-36
- Davidson C, Stamford JA (1995) Evidence that 5-hydroxytryptamine release in rat dorsal raphe nucleus is controlled by 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} autoreceptors. *Br J Pharmacol* 114: 1107-9
- Davidson C, Stamford JA (1998) Contrasting effects of chronic paroxetine on 5-HT_{1A} control of dorsal raphe cell firing and 5-HT release. *Neuroreport* 9: 2535-8
- Dawson LA, Nguyen HQ (2000) The role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B/1D} receptors on the modulation of acute fluoxetine-induced changes in extracellular 5-HT: the mechanism of action of (+/-)pindolol. *Neuropharmacology* 39: 1044-52
- de Almeida RM, Miczek KA (2002) Aggression escalated by social instigation or by discontinuation of reinforcement ("frustration") in mice: inhibition by anipirtoline: a 5-HT_{1B} receptor agonist. *Neuropsychopharmacology* 27: 171-81
- de Almeida RM, Nikulina EM, Faccidomo S, Fish EW, Miczek KA (2001) Zolmitriptan--a 5-HT_{1B/D} agonist, alcohol, and aggression in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 157: 131-41
- De Deurwaerdere P, Bonhomme N, Lucas G, Le Moal M, Spampinato U (1996) Serotonin enhances striatal dopamine outflow in vivo through dopamine uptake sites. *J Neurochem* 66: 210-5

- de Groote L, Klompmakers AA, Olivier B, Westenberg HG (2003a) An evaluation of the effect of NAS-181, a new selective 5-HT(1B) receptor antagonist, on extracellular 5-HT levels in rat frontal cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 367: 89-94
- de Groote L, Klompmakers AA, Olivier B, Westenberg HG (2003b) Role of extracellular serotonin levels in the effect of 5-HT1B receptor blockade. *Psychopharmacology (Berl)* 167: 153-8
- De Groote L, Olivier B, Westenberg HG (2002) The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on extracellular 5-HT levels in the hippocampus of 5-HT(1B) receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 439: 93-100
- de Groote L, Olivier B, Westenberg HG (2002) Extracellular serotonin in the prefrontal cortex is limited through terminal 5-HT(1B) autoreceptors: a microdialysis study in knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 162: 419-24
- De Groote L, Olivier B, Westenberg HG (2003) Role of 5-HT1B receptors in the regulation of extracellular serotonin and dopamine in the dorsal striatum of mice. *Eur J Pharmacol* 476: 71-7
- de Montigny C, Blier P (1991) Desensitization of terminal 5-HT autoreceptors by 5-HT reuptake blockers. *Arch Gen Psychiatry* 48: 483-4
- De Souza RJ, Goodwin GM, Green AR, Heal DJ (1986) Effect of chronic treatment with 5-HT1 agonist (8-OH-DPAT and RU 24969) and antagonist (isapirone) drugs on the behavioural responses of mice to 5-HT1 and 5-HT2 agonists. *Br J Pharmacol* 89: 377-84
- De Vry J, Schreiber R (2000) Effects of selected serotonin 5-HT(1) and 5-HT(2) receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev* 24: 341-53
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR (1990) Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 47: 411-8
- Demchyshyn L, Sunahara RK, Miller K, Teitler M, Hoffman BJ, Kennedy JL, Seeman P, Van Tol HH, Niznik HB (1992) A human serotonin 1D receptor variant (5HT1D beta) encoded by an intronless gene on chromosome 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 5522-6
- Dirks A, Pattij T, Bouwknecht JA, Westphal TT, Hijzen TH, Groenink L, van der Gugten J, Oosting RS, Hen R, Geyer MA, Olivier B (2001) 5-HT1B receptor knockout, but not 5-HT1A receptor knockout mice, show reduced startle reactivity and footshock-induced sensitization, as measured with the acoustic startle response. *Behav Brain Res* 118: 169-78
- Done CJ, Sharp T (1994) Biochemical evidence for the regulation of central noradrenergic activity by 5-HT1A and 5-HT2 receptors: microdialysis studies in the awake and anaesthetized rat. *Neuropharmacology* 33: 411-21

- Doucet E, Pohl M, Fattaccini CM, Adrien J, Mestikawy SE, Hamon M (1995) In situ hybridization evidence for the synthesis of 5-HT_{1B} receptor in serotonergic neurons of anterior raphe nuclei in the rat brain. *Synapse* 19: 18-28
- Dremencov E, Gur E, Lerer B, Newman ME (2000) Subchronic fluoxetine administration to rats: effects on 5-HT autoreceptor activity as measured by in vivo microdialysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 10: 229-36
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54: 597-606
- Duman RS, Malberg J, Nakagawa S (2001a) Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. *J Pharmacol Exp Ther* 299: 401-7
- Duman RS, Nakagawa S, Malberg J (2001b) Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 25: 836-44
- Dzoljic MR, Ukponmwan OE, Saxena PR (1992) 5-HT₁-like receptor agonists enhance wakefulness. *Neuropharmacology* 31: 623-33
- Eide PK, Hole K, Berge OG, Broch OJ (1988) 5-HT depletion with 5,7-DHT, PCA and PCPA in mice: differential effects on the sensitivity to 5-MeODMT, 8-OH-DPAT and 5-HTP as measured by two nociceptive tests. *Brain Res* 440: 42-52
- el Mansari M, Bouchard C, Blier P (1995) Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 13: 117-27
- Engel G, Gothert M, Hoyer D, Schlicker E, Hillenbrand K (1986) Identity of inhibitory presynaptic 5-hydroxytryptamine (5-HT) autoreceptors in the rat brain cortex with 5-HT_{1B} binding sites. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 332: 1-7
- Fernandez-Guasti A, Escalante AL, Ahlenius S, Hillegaart V, Larsson K (1992) Stimulation of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in brain regions and its effects on male rat sexual behaviour. *Eur J Pharmacol* 210: 121-9
- Fernstrom JD, Wurtman RJ (1972) Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science* 178: 414-6
- Feuerstein TJ, Gleichauf O, Landwehrmeyer GB (1996a) Modulation of cortical acetylcholine release by serotonin: the role of substance P interneurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 354: 618-26
- Feuerstein TJ, Huring H, van Velthoven V, Lucking CH, Landwehrmeyer GB (1996b) 5-HT_{1D}-like receptors inhibit the release of endogenously formed [3H]GABA in human, but not in rabbit, neocortex. *Neurosci Lett* 209: 210-4
- Fillion G, Fillion MP (1981) Modulation of affinity of postsynaptic serotonin receptors by antidepressant drugs. *Nature* 292: 349-51
- Findlay J, Eliopoulos E (1990) Three-dimensional modelling of G protein-linked receptors. *Trends Pharmacol Sci* 11: 492-9

- Frances H, Khidichian F, Monier C (1990a) Benzodiazepines impair a behavioral effect induced by stimulation of 5-HT_{1B} receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 35: 841-5
- Frances H, Lienard C, Monier C (1990b) Isolation-induced social behavioural deficit in mice and its relation to stimulant drugs. *Pharmacol Res* 22: 171-7
- Frazer A (2001) Serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors: prediction of clinical effects from in vitro potencies. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 12: 16-23
- Froger N, Gardier AM, Moratalla R, Alberti I, Lena I, Boni C, De Felipe C, Rupniak NM, Hunt SP, Jacquot C, Hamon M, Lanfumey L (2001) 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{1A} autoreceptor adaptive changes in substance P (neurokinin 1) receptor knock-out mice mimic antidepressant-induced desensitization. *J Neurosci* 21: 8188-97
- Gardier AM, David DJ, Jégo G, Przybylski C, Jacquot C, Durier S, Gruwez B, Douvier E, Beauverie P, Poisson N, Hen R, Bourin M (2003) Effects of chronic paroxetine treatment on dialysate serotonin in 5-HT_{1B} receptor knockout mice. *J Neurochem* 86: 13-24
- Gardier AM, Trillat AC, Malagie I, David D, Hascoet M, Colombel MC, Jolliet P, Jacquot C, Hen R, Bourin M (2001) [5-HT_{1B} serotonin receptors and antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors]. *C R Acad Sci III* 324: 433-41
- Gaster LM, Ham P, Joiner GF, King FD, Mulholland KR, Wyman PA, Hagan JJ, Price GW, Roberts C, Routledge C, Selkirk J, Slade PD, Middlemiss DN (1998) The selective 5-HT_{1B} receptor inverse agonist SB-224289, potently blocks terminal 5-HT autoreceptor function both in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 861: 270-1
- Geyer MA (1996) Serotonergic functions in arousal and motor activity. *Behav Brain Res* 73: 31-5
- Ghavami A, Baruscotti M, Robinson RB, Hen R (1997) Adenovirus-mediated expression of 5-HT_{1B} receptors in cardiac ventricle myocytes; coupling to inwardly rectifying K⁺ channels. *Eur J Pharmacol* 340: 259-66
- Gobert A, Millan MJ (1999) Modulation of dialysate levels of dopamine, noradrenaline, and serotonin (5-HT) in the frontal cortex of freely-moving rats by (-)-pindolol alone and in association with 5-HT reuptake inhibitors: comparative roles of beta-adrenergic, 5-HT_{1A}, and 5-HT_{1B} receptors. *Neuropsychopharmacology* 21: 268-84
- Gobert A, Rivet JM, Cistarelli L, Millan MJ (1997) Potentiation of the fluoxetine-induced increase in dialysate levels of serotonin (5-HT) in the frontal cortex of freely moving rats by combined blockade of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors with WAY 100,635 and GR 127,935. *J Neurochem* 68: 1159-63
- Golembiowska K, Dziubina A (2000) Effect of acute and chronic administration of citalopram on glutamate and aspartate release in the rat prefrontal cortex. *Pol J Pharmacol* 52: 441-8
- Golembiowska K, Dziubina A (2002) Inhibition of amino acid release by 5-HT_{1B} receptor agonist in the rat prefrontal cortex. *Pol J Pharmacol* 54: 625-31

- Golembiowska K, Zylewska A (1999) Effect of antidepressant drugs on veratridine-evoked glutamate and aspartate release in rat prefrontal cortex. *Pol J Pharmacol* 51: 63-70
- Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E (1998) Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 3168-71
- Green AR, Guy AP, Gardner CR (1984) The behavioural effects of RU 24969, a suggested 5-HT₁ receptor agonist in rodents and the effect on the behaviour of treatment with antidepressants. *Neuropharmacology* 23: 655-61
- Grimaldi B, Fillion MP, Bonnin A, Rousselle JC, Massot O, Fillion G (1997) Immunocytochemical localization of neurons expressing 5-HT-moduline in the mouse brain. *Neuropharmacology* 36: 1079-87
- Guan XM, McBride WJ (1989) Serotonin microinfusion into the ventral tegmental area increases accumbens dopamine release. *Brain Res Bull* 23: 541-7
- Guan XM, Peroutka SJ, Kobilka BK (1992) Identification of a single amino acid residue responsible for the binding of a class of beta-adrenergic receptor antagonists to 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors. *Mol Pharmacol* 41: 695-8
- Guiard BP, Przybylski C, Guilloux JP, Seif I, Froger N, De Felipe C, Hunt SP, Lanfumey L, Gardier AM (2004) Blockade of substance P (neurokinin 1) receptors enhances extracellular serotonin when combined with a selective serotonin reuptake inhibitor: an in vivo microdialysis study in mice. *J Neurochem* 89: 54-63
- Guiard BP, Froger N, Hamon M, Gardier AM, Lanfumey L (2005) Sustained pharmacological blockade of NK1 substance P receptors causes functional desensitization of dorsal raphe 5-HT_{1A} autoreceptors in mice. *J Neurochem* 95: 1713-23
- Haddjeri N, Blier P (2000) Effect of neurokinin-1 receptor antagonists on the function of 5-HT and noradrenaline neurons. *Neuroreport* 11: 1323-7
- Hagan JJ, Slade PD, Gaster L, Jeffrey P, Hatcher JP, Middlemiss DN (1997) Stimulation of 5-HT_{1B} receptors causes hypothermia in the guinea pig. *Eur J Pharmacol* 331: 169-74
- Hallbus M, Magnusson T, Magnusson O (1997) Influence of 5-HT_{1B/1D} receptors on dopamine release in the guinea pig nucleus accumbens: a microdialysis study. *Neurosci Lett* 225: 57-60
- Hamblin MW, Metcalf MA (1991) Primary structure and functional characterization of a human 5-HT_{1D}-type serotonin receptor. *Mol Pharmacol* 40: 143-8
- Hamblin MW, Metcalf MA, McGuffin RW, Karpells S (1992) Molecular cloning and functional characterization of a human 5-HT_{1B} serotonin receptor: a homologue of the rat 5-HT_{1B} receptor with 5-HT_{1D}-like pharmacological specificity. *Biochem Biophys Res Commun* 184: 752-9

- Harrison AA, Parsons LH, Koob GF, Markou A (1999) RU 24969, a 5-HT_{1A/1B} agonist, elevates brain stimulation reward thresholds: an effect reversed by GR 127935, a 5-HT_{1B/1D} antagonist. *Psychopharmacology (Berl)* 141: 242-50
- Hen R (1992) Of mice and flies: commonalities among 5-HT receptors. *Trends Pharmacol Sci* 13: 160-5
- Hendrickse WA, Roffwarg HP, Grannemann BD, Orsulak PJ, Armitage R, Cain JW, Battaglia J, Debus JR, Rush AJ (1994) The effects of fluoxetine on the polysomnogram of depressed outpatients: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 10: 85-91
- Hertel P, Lindblom N, Nomikos GG, Svensson TH (2001) Receptor-mediated regulation of serotonin output in the rat dorsal raphe nucleus: effects of risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 153: 307-14
- Hervas I, Queiroz CM, Adell A, Artigas F (2000) Role of uptake inhibition and autoreceptor activation in the control of 5-HT release in the frontal cortex and dorsal hippocampus of the rat. *Br J Pharmacol* 130: 160-6
- Hillegaart V, Ahlenius S (1998) Facilitation and inhibition of male rat ejaculatory behaviour by the respective 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists 8-OH-DPAT and anpirtoline, as evidenced by use of the corresponding new and selective receptor antagonists NAD-299 and NAS-181. *Br J Pharmacol* 125: 1733-43
- Hjorth S (1993) Serotonin 5-HT_{1A} autoreceptor blockade potentiates the ability of the 5-HT reuptake inhibitor citalopram to increase nerve terminal output of 5-HT in vivo: a microdialysis study. *J Neurochem* 60: 776-9
- Hjorth S, Tao R (1991) The putative 5-HT_{1B} receptor agonist CP-93,129 suppresses rat hippocampal 5-HT release in vivo: comparison with RU 24969. *Eur J Pharmacol* 209: 249-52
- Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23: 477-501
- Hopwood SE, Stamford JA (2001) Multiple 5-HT(1) autoreceptor subtypes govern serotonin release in dorsal and median raphe nuclei. *Neuropharmacology* 40: 508-19
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP (1994) International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 46: 157-203
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR (2002) Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 71: 533-54
- Hoyer D, Middlemiss DN (1989) Species differences in the pharmacology of terminal 5-HT autoreceptors in mammalian brain. *Trends Pharmacol Sci* 10: 130-2
- Hughes ZA, Dawson LA (2004) Differential autoreceptor control of extracellular 5-HT in guinea pig and rat: species and regional differences. *Psychopharmacology (Berl)* 172: 87-93

- Iyer RN, Bradberry CW (1996) Serotonin-mediated increase in prefrontal cortex dopamine release: pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 277: 40-7
- Jacobs BL, Praag H, Gage FH (2000) Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 5: 262-9
- Jensen JB, Mork A, Mikkelsen JD (2001) Chronic antidepressant treatments decrease pro-opiomelanocortin mRNA expression in the pituitary gland: effects of acute stress and 5-HT(1A) receptor activation. *J Neuroendocrinol* 13: 887-93
- Jin H, Oksenberg D, Ashkenazi A, Peroutka SJ, Duncan AM, Rozmahel R, Yang Y, Mengod G, Palacios JM, O'Dowd BF (1992) Characterization of the human 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor. *J Biol Chem* 267: 5735-8
- Johnson SW, Mercuri NB, North RA (1992) 5-hydroxytryptamine_{1B} receptors block the GABA_B synaptic potential in rat dopamine neurons. *J Neurosci* 12: 2000-6
- Klitenick MA, DeWitte P, Kalivas PW (1992) Regulation of somatodendritic dopamine release in the ventral tegmental area by opioids and GABA: an in vivo microdialysis study. *J Neurosci* 12: 2623-32
- Knobelman DA, Hen R, Lucki I (2001) Genetic regulation of extracellular serotonin by 5-hydroxytryptamine(1A) and 5-hydroxytryptamine(1B) autoreceptors in different brain regions of the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 298: 1083-91
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snavely D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson EJ, Hargreaves RJ, Rupniak NM (1998a) Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 281: 1640-5
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snavely D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Rupniak NM (1998b) Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 281: 1640-5
- Kramer MS, Winokur A, Kelsey J, Preskorn SH, Rothschild AJ, Snavely D, Ghosh K, Ball WA, Reines SA, Munjack D, Apter JT, Cunningham L, Kling M, Bari M, Getson A, Lee Y (2004) Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29: 385-92
- Langlois X, Gerard C, Darmon M, Chauveau J, Hamon M, el Mestikawy S (1995) Immunolabeling of central serotonin 5-HT_{1D} beta receptors in the rat, mouse, and guinea pig with a specific anti-peptide antiserum. *J Neurochem* 65: 2671-81
- Lawrence AJ, Marsden CA (1992) Terminal autoreceptor control of 5-hydroxytryptamine release as measured by in vivo microdialysis in the conscious guinea-pig. *J Neurochem* 58: 142-6

- Lee MD, Simansky KJ (1997) CP-94, 253: a selective serotonin_{1B} (5-HT_{1B}) agonist that promotes satiety. *Psychopharmacology (Berl)* 131: 264-70
- Lemieux G, Davignon A, Genest J (1956) Depressive states during Rauwolfia therapy for arterial hypertension; a report of 30 cases. *Can Med Assoc J* 74: 522-6
- Li Q, Levy AD, Cabrera TM, Brownfield MS, Battaglia G, Van de Kar LD (1993) Long-term fluoxetine, but not desipramine, inhibits the ACTH and oxytocin responses to the 5-HT_{1A} agonist, 8-OH-DPAT, in male rats. *Brain Res* 630: 148-56
- Li YW, Bayliss DA (1998) Presynaptic inhibition by 5-HT_{1B} receptors of glutamatergic synaptic inputs onto serotonergic caudal raphe neurones in rat. *J Physiol* 510 (Pt 1): 121-34
- Liao Y, Bottcher H, Harting J, Greiner H, van Amsterdam C, Cremers T, Sundell S, Marz J, Rautenberg W, Wikstrom H (2000) New selective and potent 5-HT_{1B/1D} antagonists: chemistry and pharmacological evaluation of N-piperazinyphenyl biphenylcarboxamides and biphenylsulfonamides. *J Med Chem* 43: 517-25
- Limberger N, Deicher R, Starke K (1991) Species differences in presynaptic serotonin autoreceptors: mainly 5-HT_{1B} but possibly in addition 5-HT_{1D} in the rat, 5-HT_{1D} in the rabbit and guinea-pig brain cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 343: 353-64
- Lin D, Parsons LH (2002) Anxiogenic-like effect of serotonin_{1B} receptor stimulation in the rat elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 71: 581-7
- Lucas JJ, Yamamoto A, Scearce-Levie K, Saudou F, Hen R (1998) Absence of fenfluramine-induced anorexia and reduced c-Fos induction in the hypothalamus and central amygdaloid complex of serotonin 1B receptor knock-out mice. *J Neurosci* 18: 5537-44
- Ma QP (2001) Co-localization of 5-HT_{1B/1D/1F} receptors and glutamate in trigeminal ganglia in rats. *Neuroreport* 12: 1589-91
- MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT (2003) Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 1387-92
- Magarinos AM, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E (1996) Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci* 16: 3534-40
- Malagie I, David DJ, Jolliet P, Hen R, Bourin M, Gardier AM (2002) Improved efficacy of fluoxetine in increasing hippocampal 5-hydroxytryptamine outflow in 5-HT_{1B} receptor knock-out mice. *Eur J Pharmacol* 443: 99-104
- Malagie I, Trillat AC, Bourin M, Jacquot C, Hen R, Gardier AM (2001) 5-HT_{1B} Autoreceptors limit the effects of selective serotonin re-uptake inhibitors in mouse hippocampus and frontal cortex. *J Neurochem* 76: 865-71

- Malagie I, Trillat AC, Jacquot C, Gardier AM (1995) Effects of acute fluoxetine on extracellular serotonin levels in the raphe: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 286: 213-7
- Manrique C, Segu L, Hery F, Hery M, Faudon M, Francois-Bellan AM (1993) Increase of central 5-HT_{1B} binding sites following 5,7-dihydroxytryptamine axotomy in the adult rat. *Brain Res* 623: 345-8
- Maroteaux L, Saudou F, Amlaiky N, Boschert U, Plassat JL, Hen R (1992) Mouse 5HT_{1B} serotonin receptor: cloning, functional expression, and localization in motor control centers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 3020-4
- Martin KF, Hannon S, Phillips I, Heal DJ (1992) Opposing roles for 5-HT_{1B} and 5-HT₃ receptors in the control of 5-HT release in rat hippocampus in vivo. *Br J Pharmacol* 106: 139-42
- Massot O, Rousselle JC, Fillion MP, Grimaldi B, Cloez-Tayarani I, Fugelli A, Prudhomme N, Seguin L, Rousseau B, Plantefol M, Hen R, Fillion G (1996) 5-hydroxytryptamine-moduline, a new endogenous cerebral peptide, controls the serotonergic activity via its specific interaction with 5-hydroxytryptamine_{1B/1D} receptors. *Mol Pharmacol* 50: 752-62
- Matheson GK, Knowles A, Guthrie D, Gage D, Weinzapfel D, Blackburne J (1997) Actions of serotonergic agents on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in the rat. *Gen Pharmacol* 29: 823-8
- Matzen L, van Amsterdam C, Rautenberg W, Greiner HE, Harting J, Seyfried CA, Bottcher H (2000) 5-HT reuptake inhibitors with 5-HT_{1B/1D} antagonistic activity: a new approach toward efficient antidepressants. *J Med Chem* 43: 1149-57
- Maura G, Raiteri M (1986) Cholinergic terminals in rat hippocampus possess 5-HT_{1B} receptors mediating inhibition of acetylcholine release. *Eur J Pharmacol* 129: 333-7
- Maura G, Roccatagliata E, Raiteri M (1986) Serotonin autoreceptor in rat hippocampus: pharmacological characterization as a subtype of the 5-HT₁ receptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 334: 323-6
- Mayorga AJ, Dalvi A, Page ME, Zimov-Levinson S, Hen R, Lucki I (2001) Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine_{1A} and 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor mutant mice. *J Pharmacol Exp Ther* 298: 1101-7
- McEwen BS (1999) Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 22: 105-22
- Metcalf MA, McGuffin RW, Hamblin MW (1992) Conversion of the human 5-HT_{1D} beta serotonin receptor to the rat 5-HT_{1B} ligand-binding phenotype by Thr355Asn site directed mutagenesis. *Biochem Pharmacol* 44: 1917-20
- Meyer JH, Kapur S, Houle S, DaSilva J, Owczarek B, Brown GM, Wilson AA, Kennedy SH (1999) Prefrontal cortex 5-HT₂ receptors in depression: an [¹⁸F]setoperone PET imaging study. *Am J Psychiatry* 156: 1029-34

- Miczek KA, de Almeida RM (2001) Oral drug self-administration in the home cage of mice: alcohol-heightened aggression and inhibition by the 5-HT_{1B} agonist anpirtoline. *Psychopharmacology (Berl)* 157: 421-9
- Mikkelsen JD, Hay-Schmidt A, Kiss A (2004) Serotonergic stimulation of the rat hypothalamo-pituitary-adrenal axis: interaction between 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1018: 65-70
- Millan MJ, Veiga S, Girardon S, Brocco M (2003) Blockade of serotonin 5-HT_{1B} and 5-HT_{2A} receptors suppresses the induction of locomotor activity by 5-HT reuptake inhibitors, citalopram and fluvoxamine, in NMRI mice exposed to a novel environment: a comparison to other 5-HT receptor subtypes. *Psychopharmacology (Berl)* 168: 397-409
- Minabe Y, Emori K, Ashby CR, Jr. (1996) The depletion of brain serotonin levels by parachlorophenylalanine administration significantly alters the activity of midbrain dopamine cells in rats: an extracellular single cell recording study. *Synapse* 22: 46-53
- Mokrani MC, Duval F, Crocq MA, Bailey P, Macher JP (1997) HPA axis dysfunction in depression: correlation with monoamine system abnormalities. *Psychoneuroendocrinology* 22 Suppl 1: S63-8
- Monaca C, Boutrel B, Hen R, Hamon M, Adrien J (2003) 5-HT 1A/1B receptor-mediated effects of the selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, on sleep: studies in 5-HT 1A and 5-HT 1B knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 28: 850-6
- Morcuende S, Gadd CA, Peters M, Moss A, Harris EA, Sheasby A, Fisher AS, De Felipe C, Mantyh PW, Rupniak NM, Giese KP, Hunt SP (2003) Increased neurogenesis and brain-derived neurotrophic factor in neurokinin-1 receptor gene knockout mice. *Eur J Neurosci* 18: 1828-36
- Moret C, Briley M (1990) Serotonin autoreceptor subsensitivity and antidepressant activity. *Eur J Pharmacol* 180: 351-6
- Nelson DL, Herbert A, Bourgoin S, Glowinski J, Hamon M (1978) Characteristics of central 5-HT receptors and their adaptive changes following intracerebral 5,7-dihydroxytryptamine administration in the rat. *Mol Pharmacol* 14: 983-95
- Nemeroff CB (1998a) The neurobiology of depression. *Sci Am* 278: 42-9
- Nemeroff CB (1998b) Psychopharmacology of affective disorders in the 21st century. *Biol Psychiatry* 44: 517-25
- Neumaier JF, Root DC, Hamblin MW (1996a) Chronic fluoxetine reduces serotonin transporter mRNA and 5-HT_{1B} mRNA in a sequential manner in the rat dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* 15: 515-22
- Neumaier JF, Szot P, Peskind ER, Dorsa DM, Hamblin MW (1996b) Serotonergic lesioning differentially affects presynaptic and postsynaptic 5-HT_{1B} receptor mRNA levels in rat brain. *Brain Res* 722: 50-8

- Newman ME, Gur E, Dremencov E, Garcia F, Lerer B, Van de Kar LD (2000) Chronic clomipramine alters presynaptic 5-HT(1B) and postsynaptic 5-HT(1A) receptor sensitivity in rat hypothalamus and hippocampus, respectively. *Neuropharmacology* 39: 2309-17
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS (1995) Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 15: 7539-47
- Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS (1996) Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 16: 2365-72
- O'Connor JJ, Kruk ZL (1994) Effects of 21 days treatment with fluoxetine on stimulated endogenous 5-hydroxytryptamine overflow in the rat dorsal raphe and suprachiasmatic nucleus studied using fast cyclic voltammetry in vitro. *Brain Res* 640: 328-35
- Oerther S, Ahlenius S (2001) Involvement of 5-HT1A and 5-HT1B receptors for citalopram-induced hypothermia in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 154: 429-34
- Oksenberg D, Marsters SA, O'Dowd BF, Jin H, Havlik S, Peroutka SJ, Ashkenazi A (1992) A single amino-acid difference confers major pharmacological variation between human and rodent 5-HT1B receptors. *Nature* 360: 161-3
- O'Neill MF, Conway MW (2001) Role of 5-HT(1A) and 5-HT(1B) receptors in the mediation of behavior in the forced swim test in mice. *Neuropsychopharmacology* 24: 391-8
- O'Neill MF, Fernandez AG, Palacios JM (1996) GR 127935 blocks the locomotor and antidepressant-like effects of RU 24969 and the action of antidepressants in the mouse tail suspension test. *Pharmacol Biochem Behav* 53: 535-9
- Pan L, Gilbert F (1992) Activation of 5-HT1A receptor subtype in the paraventricular nuclei of the hypothalamus induces CRH and ACTH release in the rat. *Neuroendocrinology* 56: 797-802
- Parker EM, Grisel DA, Iben LG, Shapiro RA (1993) A single amino acid difference accounts for the pharmacological distinctions between the rat and human 5-hydroxytryptamine1B receptors. *J Neurochem* 60: 380-3
- Parsons LH, Justice JB, Jr. (1993) Perfusate serotonin increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by in vivo microdialysis. *Brain Res* 606: 195-9
- Parsons LH, Weiss F, Koob GF (1996) Serotonin1b receptor stimulation enhances dopamine-mediated reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 128: 150-60
- Parsons LH, Weiss F, Koob GF (1998) Serotonin1B receptor stimulation enhances cocaine reinforcement. *J Neurosci* 18: 10078-89
- Pazos A, Palacios JM (1985) Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Res* 346: 205-30

- Pessia M, Jiang ZG, North RA, Johnson SW (1994) Actions of 5-hydroxytryptamine on ventral tegmental area neurons of the rat in vitro. *Brain Res* 654: 324-30
- Pineyro G, Blier P (1996) Regulation of 5-hydroxytryptamine release from rat midbrain raphe nuclei by 5-hydroxytryptamine_{1D} receptors: effect of tetrodotoxin, G protein inactivation and long-term antidepressant administration. *J Pharmacol Exp Ther* 276: 697-707
- Pineyro G, Blier P (1999) Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol Rev* 51: 533-91
- Pineyro G, de Montigny C, Blier P (1995) 5-HT_{1D} receptors regulate 5-HT release in the rat raphe nuclei. In vivo voltammetry and in vitro superfusion studies. *Neuropsychopharmacology* 13: 249-60
- Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G (1992) Distribution and cellular localization of mRNA coding for 5-HT_{1A} receptor in the rat brain: correlation with receptor binding. *J Neurosci* 12: 440-53
- Popova NK, Amstislavskaya TG (2002) Involvement of the 5-HT(1A) and 5-HT(1B) serotonergic receptor subtypes in sexual arousal in male mice. *Psychoneuroendocrinology* 27: 609-18
- Preskorn S (1994) Targeted pharmacotherapy in depression management: comparative pharmacokinetics of fluoxetine, paroxetine and sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 9 Suppl 3: 13-9
- Price GW, Burton MJ, Collin LJ, Duckworth M, Gaster L, Gothert M, Jones BJ, Roberts C, Watson JM, Middlemiss DN (1997) SB-216641 and BRL-15572--compounds to pharmacologically discriminate h5-HT_{1B} and h5-HT_{1D} receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 356: 312-20
- Przegalinski E, Czepiel K, Nowak E, Dlaboga D, Filip M (2003) Withdrawal from chronic cocaine up-regulates 5-HT_{1B} receptors in the rat brain. *Neurosci Lett* 351: 169-72
- Ramboz S, Saudou F, Amara DA, Belzung C, Dierich A, LeMeur M, Segu L, Misslin R, Buhot MC, Hen R (1996) Behavioral characterization of mice lacking the 5-HT_{1B} receptor. *NIDA Res Monogr* 161: 39-57
- Ranga K, Krishnan R (2002) Clinical experience with substance P receptor (NK1) antagonists in depression. *J Clin Psychiatry* 63 Suppl 11: 25-9
- Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN (2001) Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther* 92: 179-212
- Redrobe JP, Bourin M (1999) Evidence of the activity of lithium on 5-HT_{1B} receptors in the mouse forced swimming test: comparison with carbamazepine and sodium valproate. *Psychopharmacology (Berl)* 141: 370-7
- Redrobe JP, Bourin M, Colombel MC, Baker GB (1998a) Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl)* 138: 1-8

- Redrobe JP, Bourin M, Colombel MC, Baker GB (1998b) Psychopharmacological profile of the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine: implication of noradrenergic and serotonergic mechanisms. *J Psychopharmacol* 12: 348-55
- Redrobe JP, MacSweeney CP, Bourin M (1996) The role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in antidepressant drug actions in the mouse forced swimming test. *Eur J Pharmacol* 318: 213-20
- Rilke O, Will K, Jahkel M, Oehler J (2001) Behavioral and neurochemical effects of anipirtoline and citalopram in isolated and group housed mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25: 1125-44
- Roberts C, Belenguer A, Middlemiss DN, Routledge C (1998) Differential effects of 5-HT_{1B/1D} receptor antagonists in dorsal and median raphe innervated brain regions. *Eur J Pharmacol* 346: 175-80
- Roberts C, Boyd DF, Middlemiss DN, Routledge C (1999) Enhancement of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor antagonist effects on extracellular 5-HT levels in the guinea-pig brain following concurrent 5-HT_{1A} or 5-HT re-uptake site blockade. *Neuropharmacology* 38: 1409-19
- Roberts C, Hatcher P, Hagan JJ, Austin NE, Jeffrey P, Wyman P, Gaster LM, Routledge C, Middlemiss DN (2000) The effect of SB-236057-A, a selective 5-HT_{1B} receptor inverse agonist, on in vivo extracellular 5-HT levels in the freely-moving guinea-pig. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 362: 177-83
- Roberts C, Price GW, Jones BJ (1997) The role of 5-HT(1B/1D) receptors in the modulation of 5-hydroxytryptamine levels in the frontal cortex of the conscious guinea pig. *Eur J Pharmacol* 326: 23-30
- Roberts C, Watson J, Burton M, Price GW, Jones BJ (1996) Functional characterization of the 5-HT terminal autoreceptor in the guinea-pig brain cortex. *Br J Pharmacol* 117: 384-8
- Roberts C, Watson J, Price GW, Middlemiss DN (2001) SB-236057-A: a selective 5-HT_{1B} receptor inverse agonist. *CNS Drug Rev* 7: 433-44
- Rocha BA, Scearce-Levie K, Lucas JJ, Hiroi N, Castanon N, Crabbe JC, Nestler EJ, Hen R (1998) Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature* 393: 175-8
- Rodriguez-Manzo G, Lopez-Rubalcava C, Hen R, Fernandez-Guasti A (2002) Participation of 5-HT(1B) receptors in the inhibitory actions of serotonin on masculine sexual behaviour of mice: pharmacological analysis in 5-HT(1B) receptor knockout mice. *Br J Pharmacol* 136: 1127-34
- Rousselle JC, Massot O, Delepierre M, Zifa E, Rousseau B, Fillion G (1996) Isolation and characterization of an endogenous peptide from rat brain interacting specifically with the serotonergic 1B receptor subtypes. *J Biol Chem* 271: 726-35
- Santarelli L, Gobbi G, Debs PC, Sibille ET, Blier P, Hen R, Heath MJ (2001) Genetic and pharmacological disruption of neurokinin 1 receptor function decreases anxiety-

related behaviors and increases serotonergic function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 1912-7

Sarhan H, Cloez-Tayarani I, Massot O, Fillion MP, Fillion G (1999) 5-HT_{1B} receptors modulate release of [³H]dopamine from rat striatal synaptosomes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 359: 40-7

Sarhan H, Grimaldi B, Hen R, Fillion G (2000) 5-HT_{1B} receptors modulate release of [³H]dopamine from rat striatal synaptosomes: further evidence using 5-HT moduline, polyclonal 5-HT_{1B} receptor antibodies and 5-HT_{1B} receptor knock-out mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 361: 12-8

Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot MC, Hen R (1994) Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science* 265: 1875-8

Sayer TJ, Hannon SD, Redfern PH, Martin KF (1999) Diurnal variation in 5-HT_{1B} autoreceptor function in the anterior hypothalamus in vivo: effect of chronic antidepressant drug treatment. *Br J Pharmacol* 126: 1777-84

Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122: 509-22

Schlicker E, Fink K, Molderings GJ, Price GW, Duckworth M, Gaster L, Middlemiss DN, Zentner J, Likungu J, Gothert M (1997) Effects of selective h5-HT_{1B} (SB-216641) and h5-HT_{1D} (BRL-15572) receptor ligands on guinea-pig and human 5-HT auto- and heteroreceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 356: 321-7

Seguin L, Seznec JC, Fillion G (1997) The endogenous cerebral tetrapeptide 5-HT-moduline reduces in vivo the functional activity of central 5-HT_{1B} receptors in the rat. *Neurosci Res* 27: 277-80

Sharp T, Umbers V, Gartside SE (1997) Effect of a selective 5-HT reuptake inhibitor in combination with 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor antagonists on extracellular 5-HT in rat frontal cortex in vivo. *Br J Pharmacol* 121: 941-6

Sheline YI (2000) 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 48: 791-800

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 19: 5034-43

Shippenberg TS, Hen R, He M (2000) Region-specific enhancement of basal extracellular and cocaine-evoked dopamine levels following constitutive deletion of the Serotonin(1B) receptor. *J Neurochem* 75: 258-65

Shirayama Y, Mitsushio H, Takashima M, Ichikawa H, Takahashi K (1996) Reduction of substance P after chronic antidepressants treatment in the striatum, substantia nigra and amygdala of the rat. *Brain Res* 739: 70-8

- Simansky KJ, Nicklous DM (2002) Parabrachial infusion of D-fenfluramine reduces food intake. Blockade by the 5-HT(1B) antagonist SB-216641. *Pharmacol Biochem Behav* 71: 681-90
- Skingle M, Beattie DT, Scopes DI, Starkey SJ, Connor HE, Feniuk W, Tyers MB (1996) GR127935: a potent and selective 5-HT_{1D} receptor antagonist. *Behav Brain Res* 73: 157-61
- Sklair-Tavron L, Nestler EJ (1995) Opposing effects of morphine and the neurotrophins, NT-3, NT-4, and BDNF, on locus coeruleus neurons in vitro. *Brain Res* 702: 117-25
- Sleight AJ, Cervenka A, Peroutka SJ (1990) In vivo effects of sumatriptan (GR 43175) on extracellular levels of 5-HT in the guinea pig. *Neuropharmacology* 29: 511-3
- Sleight AJ, Smith RJ, Marsden CA, Palfreyman MG (1989) The effects of chronic treatment with amitriptyline and MDL 72394 on the control of 5-HT release in vivo. *Neuropharmacology* 28: 477-80
- Smith MA, Makino S, Altemus M, Michelson D, Hong SK, Kvetnansky R, Post RM (1995) Stress and antidepressants differentially regulate neurotrophin 3 mRNA expression in the locus coeruleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 8788-92
- Stanford IM, Lacey MG (1996) Differential actions of serotonin, mediated by 5-HT_{1B} and 5-HT_{2C} receptors, on GABA-mediated synaptic input to rat substantia nigra pars reticulata neurons in vitro. *J Neurosci* 16: 7566-73
- Starkey SJ, Skingle M (1994) 5-HT_{1D} as well as 5-HT_{1A} autoreceptors modulate 5-HT release in the guinea-pig dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology* 33: 393-402
- Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, MacFall JR, Krishnan KR (2000) Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 48: 301-9
- Steinbusch HW (1981) Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. *Neuroscience* 6: 557-618
- Steinbusch HW, Nieuwenhuys R, Verhofstad AA, Van der Kooy D (1981) The nucleus raphe dorsalis of the rat and its projection upon the caudatoputamen. A combined cytoarchitectonic, immunohistochemical and retrograde transport study. *J Physiol (Paris)* 77: 157-74
- Stenfors C, Hallerback T, Larsson LG, Wallsten C, Ross SB (2004) Pharmacology of a novel selective 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor antagonist, AR-A000002. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 369: 330-7
- Suzuki M, Matsuda T, Asano S, Somboonthum P, Takuma K, Baba A (1995) Increase of noradrenaline release in the hypothalamus of freely moving rat by postsynaptic 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor activation. *Br J Pharmacol* 115: 703-11
- Tataczynska E, Antkiewicz-Michaluk L, Klodzinska A, Stachowicz K, Chojnacka-Wojcik E (2005) Antidepressant-like effect of the selective 5-HT_{1B} receptor agonist CP 94253: a possible mechanism of action. *Eur J Pharmacol* 516: 46-50

- Tatarczynska E, Klodzinska A, Chojnacka-Wojcik E (2002) Effects of combined administration of 5-HT_{1A} and/or 5-HT_{1B} receptor antagonists and paroxetine or fluoxetine in the forced swimming test in rats. *Pol J Pharmacol* 54: 615-23
- Tatarczynska E, Klodzinska A, Stachowicz K, Chojnacka-Wojcik E (2004a) Effect of combined administration of 5-HT_{1A} or 5-HT_{1B/1D} receptor antagonists and antidepressants in the forced swimming test. *Eur J Pharmacol* 487: 133-42
- Tatarczynska E, Klodzinska A, Stachowicz K, Chojnacka-Wojcik E (2004b) Effects of a selective 5-HT_{1B} receptor agonist and antagonists in animal models of anxiety and depression. *Behav Pharmacol* 15: 523-34
- Thorre K, Ebinger G, Michotte Y (1998) 5-HT₄ receptor involvement in the serotonin-enhanced dopamine efflux from the substantia nigra of the freely moving rat: a microdialysis study. *Brain Res* 796: 117-24
- Trent F, Tepper JM (1991) Dorsal raphe stimulation modifies striatal-evoked antidromic invasion of nigral dopaminergic neurons in vivo. *Exp Brain Res* 84: 620-30
- Trillat AC, Malagie I, Bourin M, Jacquot C, Hen R, Gardier AM (1998) [Homozygote mice deficient in serotonin 5-HT_{1B} receptor and antidepressant effect of selective serotonin reuptake inhibitors]. *C R Seances Soc Biol Fil* 192: 1139-47
- Trumpp-Kallmeyer S, Hoflack J, Bruinvels A, Hibert M (1992) Modeling of G-protein-coupled receptors: application to dopamine, adrenaline, serotonin, acetylcholine, and mammalian opsin receptors. *J Med Chem* 35: 3448-62
- Varty GB, Cohen-Williams ME, Hunter JC (2003) The antidepressant-like effects of neurokinin NK₁ receptor antagonists in a gerbil tail suspension test. *Behav Pharmacol* 14: 87-95
- Verge D, Daval G, Marcinkiewicz M, Patey A, el Mestikawy S, Gozlan H, Hamon M (1986) Quantitative autoradiography of multiple 5-HT₁ receptor subtypes in the brain of control or 5,7-dihydroxytryptamine-treated rats. *J Neurosci* 6: 3474-82
- Vetulani J, Nalepa I (2000) Antidepressants: past, present and future. *Eur J Pharmacol* 405: 351-63
- Voigt MM, Laurie DJ, Seeburg PH, Bach A (1991) Molecular cloning and characterization of a rat brain cDNA encoding a 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor. *Embo J* 10: 4017-23
- Vollmayr B, Faust H, Lewicka S, Henn FA (2001) Brain-derived-neurotrophic-factor (BDNF) stress response in rats bred for learned helplessness. *Mol Psychiatry* 6: 471-4, 358
- Walther DJ, Bader M (2003) A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol* 66: 1673-80
- Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, Bader M (2003) Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 299: 76

- Weinshank RL, Zgombick JM, Macchi MJ, Branchek TA, Hartig PR (1992) Human serotonin 1D receptor is encoded by a subfamily of two distinct genes: 5-HT1D alpha and 5-HT1D beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 3630-4
- Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA (1995) Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sci* 57: 411-41
- Xi ZX, Stein EA (1998) Nucleus accumbens dopamine release modulation by mesolimbic GABA receptors-an in vivo electrochemical study. *Brain Res* 798: 156-65
- Yan QS, Yan SE (2001) Activation of 5-HT(1B/1D) receptors in the mesolimbic dopamine system increases dopamine release from the nucleus accumbens: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 418: 55-64
- Yan QS, Zheng SZ, Yan SE (2004) Involvement of 5-HT1B receptors within the ventral tegmental area in regulation of mesolimbic dopaminergic neuronal activity via GABA mechanisms: a study with dual-probe microdialysis. *Brain Res* 1021: 82-91
- Yates M, Leake A, Candy JM, Fairbairn AF, McKeith IG, Ferrier IN (1990) 5HT2 receptor changes in major depression. *Biol Psychiatry* 27: 489-96
- Young SN, Tsang D, Lal S, Sourkes TL (1977) Changes in the tryptophan content of excised human cerebral cortex. *J Neurochem* 28: 439-40
- Yu IT, Lee SH, Lee YS, Son H (2004) Differential effects of corticosterone and dexamethasone on hippocampal neurogenesis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 317: 484-90
- Zhang Y, Lu L, Furlonger C, Wu GE, Paige CJ (2000) Hemokinin is a hematopoietic-specific tachykinin that regulates B lymphopoiesis. *Nat Immunol* 1: 392-7
- Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F (2000) Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 34: 171-81

Annexe

Article Publi 

Research Overview

5-HT_{1B} Receptor: A Target for Antidepressant Drugs?Franck Chenu,¹ Eric Dailly,² and Michel Bourin^{1*}¹Neurobiologie de l'anxiété et de la dépression, Faculté de Médecine, 44035 Nantes, France²Laboratoire de Pharmacologie Clinique, Institut de Biologie, Centre Hospitalier Universitaire, 44093 Nantes, France

Strategy, Management and Health Policy				
Enabling Technology, Genomics, Proteomics	Preclinical Research	Preclinical Development Toxicology, Formulation Drug Delivery, Pharmacokinetics	Clinical Development Phases I-III Regulatory, Quality, Manufacturing	Postmarketing Phase IV

ABSTRACT It is generally accepted that about two thirds of patients treated for depression respond only after several weeks (2 to 8 weeks) whilst a third do not respond at all. A depressed patient's response to a treatment is defined by at least 50% reduction of the symptoms evaluated on a standard instrument (i.e., Hamilton Depression Rating Scale). Thus, a response to an antidepressant treatment cannot be considered as a remission. Remission can take many months to occur. It is then crucial to find new targets for antidepressants development or co-administration strategies in order to reduce the long delay in onset of action and improve the efficiency of current treatments. According to their mechanism of action, current antidepressants induce an increase in serotonin and/or noradrenaline neurotransmission by increasing the monoamine extracellular level available in the synaptic cleft. It is then highly possible that the antidepressant effect depends on the synaptic receptor(s) activated. In the case of serotonergic compounds, 14 subtypes of receptors could be stimulated. In this short review, we focus on the impact of 5-HT_{1B} receptor activation in the mediation of antidepressant-like effect. Drug Dev. Res. 65:141–146, 2005. © 2005 Wiley-Liss, Inc.

Key words: 5-HT_{1B} receptors; antidepressant; augmentation strategy

INTRODUCTION

Many studies indicate that 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} autoreceptors are involved in the mechanism of action of antidepressants and in their long delay in onset of action; thus it is commonly suggested that time for antidepressant-like effect to occur is linked to desensitization of one or both 5-HT₁ autoreceptor subtypes [Dremencov et al., 2000; Hen, 1992; Pineyro and Blier, 1996; Sayer et al., 1999]. However, even if 5-HT_{1A} receptor blockade has been largely investigated as a potent augmentatory strategy, especially by the use of pindolol, only a few studies are available about the implication of 5-HT_{1B} receptors in mood disorders.

5-HT_{1B} RECEPTORS: A SHORT REVIEW**5-HT_{1B} Receptors: Human or Rodents?**

5-HT_{1B} receptor had first been claimed to only exist in rodents (mice, rats) [Pedigo et al., 1981] but more recent studies, using a genetic approach, have provided the evidence that the 5-HT_{1B} receptor is

*Correspondence to: Michel Bourin, Neurobiologie de l'anxiété et de la dépression, Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes Cedex, France.
E-mail: michel.bourin@univ-nantes.fr

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/ddr.20017

homologous to the human 5-HT_{1Dβ} receptor [Adham et al., 1992; Boess and Martin, 1994; Hartig et al., 1996; Hoyer and Martin, 1997]. The human receptor contains 4 additional amino acid residues compared with the rodent one (390 vs. 386: [Adham et al., 1992; Demchyshyn et al., 1992; Hamblin et al., 1992; Jin et al., 1992; Maroteaux et al., 1992; Veldman and Bienkowski, 1992; Voigt et al., 1991; Weinschank et al., 1992]). Both receptors are coupled negatively to an adenylate cyclase via a G protein [Findlay and Eliopoulos, 1990; Hamblin and Metcalf, 1991; Hibert et al., 1991; Maroteaux et al., 1992; Seuwen et al., 1988; Trumpp-Kallmeyer et al., 1992]. Numerous studies have also demonstrated that pharmacological differences between these 2 receptors are essentially linked to the replacement of threonine (in 5-HT_{1Dβ} receptor) by asparagine (5-HT_{1B} receptor) in the seventh transmembrane domain of the receptor. This modification is responsible for the affinity of 5-HT_{1B} receptor for β-blockers (i.e., propranolol: [Metcalf et al., 1992; Oksenberg et al., 1992; Parker et al., 1993]).

5-HT_{1B} Receptors: Physiological Involvement

It has been demonstrated that 5-HT_{1B} receptors are implicated in the control of aggression [de Almeida and Miczek 2002; Dirks et al., 2001; Geyer 1996; Saudou et al., 1994], of sleepiness [Boutrel et al., 1999; Monaca et al., 2003]; motor behaviour [Geyer 1996; Millan et al., 2003; Skingle et al., 1996], appetite [De Vry and Schreiber 2000; Lee and Simansky 1997; Lucas et al., 1998; Simansky and Nicklous 2002]; anxiety [Frances et al., 1990a,b; Lin and Parsons 2002]; drug abuse [Przegalinski et al., 2003]; sexual behavior [Hillegaart and Ahlenius 1998]; and thermoregulation [Hagan et al., 1997].

5-HT_{1B} Receptors: Pharmacological Involvement

In the CNS, 5-HT_{1B} receptors are both presynaptic and postsynaptic. Presynaptic receptors are located on serotonergic neurons (autoreceptors), whereas postsynaptic ones are found on non-serotonergic neurons (heteroreceptors). 5-HT_{1B} autoreceptors are involved in the control of 5-HT release in various forebrain areas [de Groote et al., 2002a,b, 2003a,b; Hjorth and Tao, 1991; Knobelmann et al., 2000; Martin et al., 1992; Roberts et al., 2000; Sharp et al., 1989] as well as in 5-HT synthesis [Hjorth et al., 1995]. When located on non-serotonergic neurons, 5-HT_{1B} receptors act as terminal heteroreceptors controlling the release of other neurotransmitters such as dopamine [Benloucif et al., 1993; Galloway et al., 1993; Yan and Yan, 2001a], glutamate [Boeijinga and Boddeke 1996; Muramatsu et al., 1998], acetylcholine [Maura

et al., 1989], and GABA [Feuerstein et al., 1996; Peruzzi and Dut 2004; Yan and Yan, 2001b].

Location and Gene Expression

In situ hybridization shows expression of mRNA encoding for 5-HT_{1B} receptor in cells of the dorsal and median raphe nuclei, consistent with data showing that the 5-HT_{1B} receptor acts as an autoreceptor on 5-HT terminals; expression of 5-HT_{1B} receptor encoding mRNA is also detected in various brain areas such as the CA1 region of the hippocampus, the striatum, the layer 4 of the cerebral cortex, and the cerebellum (Purkinje cells).

In situ hybridization histochemistry also demonstrates the presence of 5-HT_{1B} receptor mRNA in rat trigeminal and dorsal root ganglia, in line with the well-established existence of presynaptic 5-HT_{1B} receptors on trigeminal fibers in the spinal caudal nucleus of the trigeminal nerve and primary afferent fibers in the dorsal horn of the spinal cord, respectively.

5-HT_{1B} RECEPTORS: A POTENT TARGET FOR NEW ANTIDEPRESSANT DRUGS

The monoamine hypothesis of depression suggests that this disease is linked to a hypofunctioning of the central monoaminergic system: serotonin and noradrenaline [Coppin, 1967; Duman et al., 1997]. Depression treatments (physical: electroconvulsive shocks or chemical: antidepressant drugs) have been developed in order to enhance the monoaminergic transmission increasing monoamine release, decreasing monoamine reuptake or metabolism. However, even if these treatments induce amelioration of a depressed state, they are not sufficient, particularly since approximately 30% of patients are non-responders to the current treatments and there is a long delay of action necessary for AD effects to appear (2–8 weeks). In the last decade, many augmentation strategies have been developed to potentiate the activity of antidepressant drugs or to reduce their long onset of action by acting on different targets, such as co-administration with lithium, anti-epileptics, or NK1 receptor antagonists.

Several authors [Davidson and Stamford, 1998; de Montigny and Blier, 1991; Dremencov et al., 2000; Hen, 1992; Pineyro and Blier, 1996; Sayer et al., 1999] have demonstrated that the long delay of action of AD was linked to the time necessary for 5-HT_{1A} presynaptic receptor desensitization to occur. Thus, many augmentation strategies using 5-HT_{1A} receptor antagonists have been developed. According to the observation that activation of both 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors induces a decrease in 5-HT neurotransmission (5-HT_{1A} receptor activation reduces neural firing and 5-HT_{1B} activation decreases 5-HT release), it

would have been highly presumable that 5-HT_{1B} receptor blockade would increase therapeutic effects of SSRIs. Preclinical data clearly demonstrate that the absence, or blockade, of 5-HT_{1B} receptors potentiates the increase in the 5-HT extracellular level (evaluated by microdialysis intracerebral in vivo in the medial prefrontal cortex and in the hippocampus) induced by a single i.p. administration of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) [de Groote et al., 2002a; Gobert et al., 1997; Malagie et al., 2001, 2002] whereas 5-HT_{1B} receptors antagonists are devoid of effects when administered alone. It has been suggested that this lack of efficiency could be attributed to the involvement of 5-HT_{1B} receptor in the raphe nucleus [Roberts et al., 1999], which would counteract pharmacological effects in forebrain areas. This last explanation is then not valuable since Hjorth et al. [2000] have demonstrated that NAS-181 (5-HT_{1B} receptor antagonist) is devoid of effect on [5-HT]_{EC} levels in rat frontal cortex when administered systemically or locally. This suggests that 5-HT_{1B} receptors antagonists are devoid of effect on basal conditions in both hippocampus and cortex [Adell et al., 2001; de Groote et al., 2002a,b, 2003a; Gardier et al., 2001; Knobelmann et al., 2000; Roberts et al., 2000]. Recent studies demonstrate that the activity of 5-HT_{1B} receptors could be improved by an allosteric modulator (5-HT modulin); it is then possible that 5-HT modulin efficiency is dependent on the 5-HT release. These neurobiochemical data lead us to think that 5-HT_{1B} receptors antagonists and compounds acting on the 5-HT modulin binding site could be of significant interest in the treatment of mood disorders.

However, this increase in extracellular 5-HT level obtained following a co-administration of a SSRI and a 5-HT_{1B} receptor antagonist is associated with a loss of the AD-like properties of SSRI evaluated in mice forced swimming test (FST) [Gardier et al., 2001]. Although it has been demonstrated that in rats 5-HT_{1B} receptors antagonists (SB 216641 and GR 127935) can be used to augment the behavioral effects of imipramine, desipramine, and moclobemide [Tatarczynska et al., 2002, 2004], the same team has also shown that 5-HT_{1B} receptor antagonists fail to potentiate the effects of citalopram [Tatarczynska et al., 2004]. It has been also demonstrated that 5-HT_{1B} receptor agonists exert an AD-like effect in behavioural tests [O'Neill and Conway, 2001; Redrobe and Bourin, 1999] or can be used to augment the effect of an antidepressant [David et al., 2001; Redrobe et al., 1996] even if 5-HT_{1B} receptors agonist treatment (general or local administration) induces a decrease in 5-HT outflow in mice striatum [de Groote et al., 2003a], rat hippocampus [Hjorth and Tao, 1991;

Martin et al., 1992; Sharp et al., 1989], mice hippocampus [de Groote et al., 2002a], mice cortex [de Groote et al., 2002b; 2003a], mice striatum [Knobelmann et al., 2000], and guinea pig cortex [Roberts et al., 2000]. Taken together, these results suggest that an AD-like effect can be obtained even if extracellular 5-HT levels are decreased whereas usually antidepressant drugs are effective because they increase serotonergic neurotransmission [Preskorn, 1994; Wong et al., 1995].

A confirmation of these results would indicate that 5-HT_{1B} postsynaptic receptors are highly implicated in the mediation of an antidepressant-like effect of SSRIs.

CONCLUSION

It is suggested that 5-HT_{1B} postsynaptic receptors (heteroreceptors) activation mediates the behavioural AD-like effects of SSRIs in animal models of depression (and probably in human), whereas 5-HT_{1B} presynaptic receptors (autoreceptors) limit their neurobiochemical effects. Therefore, two different strategies could be developed. The first one would be the co-administration of a selective 5-HT_{1B} presynaptic receptor antagonist together with an SSRI drug, in order to augment the 5-HT release (as already suggested by Moret and Briley [2000]). The second strategy would be to administrate a 5-HT_{1B} agonist that could directly activate postsynaptic receptors and maybe decrease the long onset of action of SSRI antidepressants. As 5-HT_{1B} postsynaptic receptors are located on non-serotonergic neurons, this would indicate that serotonin may not be the final common pathway of the mechanism of action of SSRIs. Indeed, antidepressant-like effects can only be triggered when other(s) monoaminergic system(s) (via 5-HT_{1B} autoreceptor activation) are activated. Considering the location of 5-HT_{1B} heteroreceptors (GABAergic, glutamatergic, cholinergic, and dopaminergic neurons) and based on the fact that among these, only dopamine has already been involved in depressive states [Daily et al., 2004], we hypothesized that antidepressant-like effect of SSRIs might be mediated by the activation of 5-HT_{1B} heteroreceptors located on dopaminergic neurons. If confirmed, this hypothesis would explain the contradictory results of the augmentation of AD effects of SSRIs by pindolol; since pindolol is a 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors antagonist, its co-administration with SSRIs induces a potentiation of extracellular 5-HT increase but the therapeutic benefit is not clear. Based on our hypothesis, this lack of efficiency could be linked to the 5-HT_{1B} postsynaptic receptor blockade.

REFERENCES

- Adell A, Celada P, Artigas F. 2001. The role of 5-HT_{1B} receptors in the regulation of serotonin cell firing and release in the rat brain. *J Neurochem* 79:172–182.
- Adham N, Romanienko P, Hartig P, Weinshank RL, Branchek T. 1992. The rat 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor is the species homologue of the human 5-hydroxytryptamine_{1D} beta receptor. *Mol Pharmacol* 41:1–7.
- Benloucif S, Keegan MJ, Galloway MP. 1993. Serotonin-facilitated dopamine release in vivo: pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 265:373–377.
- Boeijinga PH, Boddeke HW. 1996. Activation of 5-HT_{1B} receptors suppresses low but not high frequency synaptic transmission in the rat subicular cortex in vitro. *Brain Res* 721:59–65.
- Boess FG, Martin IL. 1994. Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology* 33:275–317.
- Boutrel B, Franc B, Hen R, Hamon M, Adrien J. 1999. Key role of 5-HT_{1B} receptors in the regulation of paradoxical sleep as evidenced in 5-HT_{1B} knock-out mice. *J Neurosci* 19:3204–3212.
- Coppen A. 1967. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113:1237–1264.
- Dailly E, Chenu F, Renard CE, Bourin M. 2004. Dopamine, depression and antidepressants. *Fundam Clin Pharmacol* 18:601–607.
- David DJ, Bourin M, Hascoet M, Colombel MC, Baker GB, Jolliet P. 2001. Comparison of antidepressant activity in 4- and 40-week-old male mice in the forced swimming test: involvement of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in old mice. *Psychopharmacology (Berl)* 153:443–449.
- Davidson C, Stamford JA. 1998. Contrasting effects of chronic paroxetine on 5-HT_{1A} control of dorsal raphe cell firing and 5-HT release. *Neuroreport* 9:2535–2538.
- de Almeida RM, Miczek KA. 2002. Aggression escalated by social instigation or by discontinuation of reinforcement ("frustration") in mice: inhibition by anipirtoline: a 5-HT_{1B} receptor agonist. *Neuropsychopharmacology* 27:171–181.
- de Groote L, Olivier B, Westenberg HG. 2002a. The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on extracellular 5-HT levels in the hippocampus of 5-HT(1B) receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 439:93–100.
- de Groote L, Olivier B, Westenberg HG. 2002b. Extracellular serotonin in the prefrontal cortex is limited through terminal 5-HT(1B) autoreceptors: a microdialysis study in knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 162:419–424.
- de Groote L, Klompmaekers AA, Olivier B, Westenberg HG. 2003a. An evaluation of the effect of NAS-181, a new selective 5-HT(1B) receptor antagonist, on extracellular 5-HT levels in rat frontal cortex. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 367:89–94.
- de Groote L, Olivier B, Westenberg HG. 2003b. Role of 5-HT_{1B} receptors in the regulation of extracellular serotonin and dopamine in the dorsal striatum of mice. *Eur J Pharmacol* 476:71–77.
- de Montigny C, Blier P. 1991. Desensitization of terminal 5-HT autoreceptors by 5-HT reuptake blockers. *Arch Gen Psychiatry* 48:483–484.
- de Vry J, Schreiber R. 2000. Effects of selected serotonin 5-HT(1) and 5-HT(2) receptor agonists on feeding behavior: possible mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev* 24:341–353.
- Demchishyn L, Sunahara RK, Miller K, Teitler M, Hoffman BJ, Kennedy JL, Seeman P, Van Tol HH, Niznik HB. 1992. A human serotonin 1D receptor variant (5HT1D beta) encoded by an intronless gene on chromosome 6. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:5522–5526.
- Dirks A, Pattij T, Bouwknecht JA, Westphal TT, Hijzen TH, Groenink L, van der Gugten J, Oosting RS, Hen R, Geyer MA, Olivier B. 2001. 5-HT_{1B} receptor knockout, but not 5-HT_{1A} receptor knockout mice, show reduced startle reactivity and footshock-induced sensitization, as measured with the acoustic startle response. *Behav Brain Res* 118:169–178.
- Dremencov E, Gur E, Lerer B, Newman ME. 2000. Subchronic fluoxetine administration to rats: effects on 5-HT autoreceptor activity as measured by in vivo microdialysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 10:229–236.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. 1997. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54:597–606.
- Feuerstein TJ, Huring H, van Velthoven V, Lucking CH, Landwehrmeyer GB. 1996. 5-HT_{1D}-like receptors inhibit the release of endogenously formed [3H]GABA in human, but not in rabbit, neocortex. *Neurosci Lett* 209:210–214.
- Findlay J, Eliopoulos E. 1990. Three-dimensional modelling of G protein-linked receptors. *Trends Pharmacol Sci* 11:492–499.
- Frances H, Khidichian F, Monier C. 1990a. Benzodiazepines impair a behavioral effect induced by stimulation of 5-HT_{1B} receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 35:841–845.
- Frances H, Lienard C, Monier C. 1990b. Isolation-induced social behavioural deficit in mice and its relation to stimulant drugs. *Pharmacol Res* 22:171–177.
- Galloway MP, Suchowski CS, Keegan MJ, Hjorth S. 1993. Local infusion of the selective 5HT-1b agonist CP-93,129 facilitates striatal dopamine release in vivo. *Synapse* 15:90–92.
- Gardier AM, Trillat AC, Malagie I, David D, Hascoet M, Colombel MC, Jolliet P, Jacquot C, Hen R, Bourin M. 2001. 5-HT_{1B} serotonin receptors and antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *CR Acad Sci III* 324:433–441.
- Geyer MA. 1996. Serotonergic functions in arousal and motor activity. *Behav Brain Res* 73:31–35.
- Gobert A, Rivet JM, Cistarelli L, Millan MJ. 1997. Potentiation of the fluoxetine-induced increase in dialysate levels of serotonin (5-HT) in the frontal cortex of freely moving rats by combined blockade of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors with WAY 100,635 and GR 127,935. *J Neurochem* 68:1159–1163.
- Hagan JJ, Slade PD, Gaster L, Jeffrey P, Hatcher JP, Middlemiss DN. 1997. Stimulation of 5-HT_{1B} receptors causes hypothermia in the guinea pig. *Eur J Pharmacol* 331:169–174.
- Hamblin MW, Metcalf MA. 1991. Primary structure and functional characterization of a human 5-HT_{1D}-type serotonin receptor. *Mol Pharmacol* 40:143–148.
- Hamblin MW, Metcalf MA, McGuffin RW, Karpells S. 1992. Molecular cloning and functional characterization of a human 5-HT_{1B} serotonin receptor: a homologue of the rat 5-HT_{1B} receptor with 5-HT_{1D}-like pharmacological specificity. *Biochem Biophys Res Commun* 184:752–759.
- Hartig PR, Hoyer D, Humphrey PP, Martin GR. 1996. Alignment of receptor nomenclature with the human genome: classification of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 17:103–105.

- Hen R. 1992. Of mice and flies: commonalities among 5-HT receptors. *Trends Pharmacol Sci* 13:160–165.
- Hibert MF, Trumpp-Kallmeyer S, Bruinvels A, Hoffack J. 1991. Three-dimensional models of neurotransmitter G-binding protein-coupled receptors. *Mol Pharmacol* 40:8–15.
- Hillegaart V, Ahlenius S. 1998. Facilitation and inhibition of male rat ejaculatory behaviour by the respective 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists 8-OH-DPAT and anpirtoline, as evidenced by use of the corresponding new and selective receptor antagonists NAD-299 and NAS-181. *Br J Pharmacol* 125:1733–1743.
- Hjorth S, Tao R. 1991. The putative 5-HT_{1B} receptor agonist CP-93,129 suppresses rat hippocampal 5-HT release in vivo: comparison with RU 24969. *Eur J Pharmacol* 209:249–252.
- Hjorth S, Suchowski CS, Galloway MP. 1995. Evidence for 5-HT autoreceptor-mediated, nerve impulse-independent, control of 5-HT synthesis in the rat brain. *Synapse* 19:170–176.
- Hjorth S, Bengtsson HJ, Kullberg A, Carlzon D, Peilto H, Auerbach SB. 2000. Serotonin autoreceptor function and antidepressant drug action. *J Psychopharmacol* 14:177–185.
- Hoyer D, Martin G. 1997. 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. *Neuropharmacology* 36:419–428.
- Jin H, Oksenberg D, Ashkenazi A, Peroutka SJ, Duncan AM, Rozmahel R, Yang Y, Mengod G, Palacios JM, O'Dowd BF. 1992. Characterization of the human 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor. *J Biol Chem* 267:5735–5738.
- Knobelman DA, Kung HF, Lucki I. 2000. Regulation of extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in mouse striatum by 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 292:1111–1117.
- Lee MD, Simansky KJ. 1997. CP-94, 253: a selective serotonin_{1B} (5-HT_{1B}) agonist that promotes satiety. *Psychopharmacology (Berl)* 131:264–270.
- Lin D, Parsons LH. 2002. Anxiogenic-like effect of serotonin_{1B} receptor stimulation in the rat elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 71:581–587.
- Lucas JJ, Yamamoto A, Scarce-Levie K, Saudou F, Hen R. 1998. Absence of fenfluramine-induced anorexia and reduced c-Fos induction in the hypothalamus and central amygdaloid complex of serotonin 1B receptor knock-out mice. *J Neurosci* 18:5537–5544.
- Malagie I, Trillat AC, Bourin M, Jacquot C, Hen R, Gardier AM. 2001. 5-HT_{1B} Autoreceptors limit the effects of selective serotonin re-uptake inhibitors in mouse hippocampus and frontal cortex. *J Neurochem* 76:865–871.
- Malagie I, David DJ, Jolliet P, Hen R, Bourin M, Gardier AM. 2002. Improved efficacy of fluoxetine in increasing hippocampal 5-hydroxytryptamine outflow in 5-HT_{1B} receptor knock-out mice. *Eur J Pharmacol* 443:99–104.
- Maroteaux L, Saudou F, Amlaiki N, Boschert U, Plassat JL, Hen R. 1992. Mouse 5HT_{1B} serotonin receptor: cloning, functional expression, and localization in motor control centers. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3020–3024.
- Martin KF, Hannon S, Phillips I, Heal DJ. 1992. Opposing roles for 5-HT_{1B} and 5-HT₃ receptors in the control of 5-HT release in rat hippocampus in vivo. *Br J Pharmacol* 106:139–142.
- Maura G, Fedele E, Raiteri M. 1989. Acetylcholine release from rat hippocampal slices is modulated by 5-hydroxytryptamine. *Eur J Pharmacol* 165:173–179.
- Metcalfe MA, McGuffin RW, Hamblin MW. 1992. Conversion of the human 5-HT_{1D} beta serotonin receptor to the rat 5-HT_{1B} ligand-binding phenotype by Thr355Asn site directed mutagenesis. *Biochem Pharmacol* 44:1917–1920.
- Millan MJ, Veiga S, Girardon S, Brocco M. 2003. Blockade of serotonin 5-HT_{1B} and 5-HT_{2A} receptors suppresses the induction of locomotor activity by 5-HT reuptake inhibitors, citalopram and fluvoxamine, in NMRI mice exposed to a novel environment: a comparison to other 5-HT receptor subtypes. *Psychopharmacology (Berl)* 168:397–409.
- Monaca C, Boutrel B, Hen R, Hamon M, Adrien J. 2003. 5-HT_{1A/1B} receptor-mediated effects of the selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram, on sleep: studies in 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 28:850–856.
- Moret C, Briley M. 2000. The possible role of 5-HT_{1B/D} receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy. *Eur J Pharmacol* 404:1–12.
- Muramatsu M, Lapiz MD, Tanaka E, Grenhoff J. 1998. Serotonin inhibits synaptic glutamate currents in rat nucleus accumbens neurons via presynaptic 5-HT_{1B} receptors. *Eur J Neurosci* 10:2371–2379.
- Oksenberg D, Marsters SA, O'Dowd BF, Jin H, Havlik S, Peroutka SJ, Ashkenazi A. 1992. A single amino-acid difference confers major pharmacological variation between human and rodent 5-HT_{1B} receptors. *Nature* 360:161–163.
- O'Neill MF, Conway MW. 2001. Role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the mediation of behavior in the forced swim test in mice. *Neuropsychopharmacology* 24:391–398.
- Parker EM, Grisel DA, Iben LG, Shapiro RA. 1993. A single amino acid difference accounts for the pharmacological distinctions between the rat and human 5-hydroxytryptamine_{1B} receptors. *J Neurochem* 60:380–383.
- Pedigo NW, Yamamura HI, Nelson DL. 1981. Discrimination of multiple [³H]5-hydroxytryptamine binding sites by the neuroleptic spiperone in rat brain. *J Neurochem* 36:220–226.
- Peruzzi D, Diut A. 2004. GABA, serotonin and serotonin receptors in the rat inferior colliculus. *Brain Res* 998:247–250.
- Pineyro G, Blier P. 1996. Regulation of 5-hydroxytryptamine release from rat midbrain raphe nuclei by 5-hydroxytryptamine_{1D} receptors: effect of tetrodotoxin, G protein inactivation and long-term antidepressant administration. *J Pharmacol Exp Ther* 276:697–707.
- Preskorn S. 1994. Targeted pharmacotherapy in depression management: comparative pharmacokinetics of fluoxetine, paroxetine and sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 9(Suppl 3):13–19.
- Przegalinski E, Czepiel K, Nowak E, Dlaboga D, Filip M. 2003. Withdrawal from chronic cocaine up-regulates 5-HT_{1B} receptors in the rat brain. *Neurosci Lett* 351:169–172.
- Redrobe JP, Bourin M. 1999. Evidence of the activity of lithium on 5-HT_{1B} receptors in the mouse forced swimming test: comparison with carbamazepine and sodium valproate. *Psychopharmacology (Berl)* 141:370–377.
- Redrobe JP, MacSweeney CP, Bourin M. 1996. The role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in antidepressant drug actions in the mouse forced swimming test. *Eur J Pharmacol* 318:213–220.
- Roberts C, Boyd DF, Middlemiss DN, Routledge C. 1999. Enhancement of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor antagonist effects on extracellular 5-HT levels in the guinea-pig brain following concurrent 5-HT_{1A} or 5-HT re-uptake site blockade. *Neuropharmacology* 38:1409–1419.

- Roberts C, Hatcher P, Hagan JJ, Austin NE, Jeffrey P, Wyman P, Gaster LM, Routledge C, Middlemiss DN. 2000. The effect of SB-236057-A, a selective 5-HT_{1B} receptor inverse agonist, on in vivo extracellular 5-HT levels in the freely-moving guinea-pig. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 362:177–183.
- Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot MC, Hen R. 1994. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science* 265:1875–1878.
- Sayer TJ, Hannon SD, Redfern PH, Martin KF. 1999. Diurnal variation in 5-HT_{1B} autoreceptor function in the anterior hypothalamus in vivo: effect of chronic antidepressant drug treatment. *Br J Pharmacol* 126:1777–1784.
- Seuwen K, Magnaldo I, Pouyssegur J. 1988. Serotonin stimulates DNA synthesis in fibroblasts acting through 5-HT_{1B} receptors coupled to a Gi-protein. *Nature* 335:254–256.
- Sharp T, Bramwell SR, Grahame-Smith DG. 1989. 5-HT₁ agonists reduce 5-hydroxytryptamine release in rat hippocampus in vivo as determined by brain microdialysis. *Br J Pharmacol* 96:283–290.
- Simansky KJ, Nicklous DM. 2002. Parabrachial infusion of D-fenfluramine reduces food intake. Blockade by the 5-HT(1B) antagonist SB-216641. *Pharmacol Biochem Behav* 71:681–690.
- Skingle M, Beattie DT, Scopes DI, Starkey SJ, Connor HE, Feniuk W, Tyers MB. 1996. GR127935: a potent and selective 5-HT_{1D} receptor antagonist. *Behav Brain Res* 73:157–161.
- Tatarczynska E, Klodzinska A, Chojnacka-Wojcik E. 2002. Effects of combined administration of 5-HT_{1A} and/or 5-HT_{1B} receptor antagonists and paroxetine or fluoxetine in the forced swimming test in rats. *Pol J Pharmacol* 54:615–623.
- Tatarczynska E, Klodzinska A, Stachowicz K, Chojnacka-Wojcik E. 2004. Effect of combined administration of 5-HT_{1A} or 5-HT_{1B/1D} receptor antagonists and antidepressants in the forced swimming test. *Eur J Pharmacol* 487:133–142.
- Trumpp-Kallmeyer S, Hoflack J, Bruinvels A, Hibert M. 1992. Modeling of G-protein-coupled receptors: application to dopamine, adrenaline, serotonin, acetylcholine, and mammalian opsin receptors. *J Med Chem* 35:3448–3462.
- Veldman SA, Bienkowski MJ. 1992. Cloning and pharmacological characterization of a novel human 5-hydroxytryptamine_{1D} receptor subtype. *Mol Pharmacol* 42:439–444.
- Voigt MM, Laurie DJ, Seeburg PH, Bach A. 1991. Molecular cloning and characterization of a rat brain cDNA encoding a 5-hydroxytryptamine_{1B} receptor. *Embo J* 10:4017–4023.
- Weinshank RL, Zgombick JM, Macchi MJ, Branchek TA, Hartig PR. 1992. Human serotonin_{1D} receptor is encoded by a subfamily of two distinct genes: 5-HT_{1D} alpha and 5-HT_{1D} beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3630–3634.
- Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA. 1995. Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sci* 57:411–441.
- Yan QS, Yan SE. 2001a. Activation of 5-HT(1B/1D) receptors in the mesolimbic dopamine system increases dopamine release from the nucleus accumbens: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 418:55–64.
- Yan QS, Yan SE. 2001b. Serotonin-1B receptor-mediated inhibition of [(3)H]GABA release from rat ventral tegmental area slices. *J Neurochem* 79:914–922.

Nom - Prénoms : CHENU Franck, Joël, André

Titre de la Thèse : LES RECEPTEURS 5-HT1B : IMPLICATION DANS LE MECANISME D'ACTION DES ANTIDEPRESSEURS

Résumé de la Thèse :

La principale hypothèse retenue pour expliquer la physiopathologie de la dépression est un dysfonctionnement des systèmes de neurotransmission noradrénergiques et sérotoninergiques. L'ensemble des antidépresseurs actuellement disponibles sur le marché permet donc de compenser cet hypofonctionnement. Toutefois, compte tenu des mécanismes d'actions mis en jeu, il apparaît de plus en plus évident que la restauration de l'activité monoaminergique doit s'accompagner d'une stimulation des récepteurs postsynaptiques pour que l'effet antidépresseur soit obtenu.

Ce travail a eu pour but d'évaluer à l'aide d'une analyse de la bibliographie le rôle joué par le récepteur sérotoninergique de type 5-HT1B dans le mécanisme d'action des antidépresseurs dans les études préclinique chez l'animal.

Les résultats montrent que suivant sa localisation le blocage de ce récepteur peut soit permettre de potentialiser les effets neurobiochimiques des antidépresseurs (potentialisation de l'augmentation de la concentration de sérotonine extracellulaire), soit limité leurs effets comportementaux. A l'inverse, la stimulation des hétérocepteurs, bien que diminuant les effets neurobiochimiques, semble être à l'origine de la médiation des effets des antidépresseurs.

MOTS CLES : RECEPTEURS 5-HT1B, DEPRESSION, ANTIDEPRESSEURS, SEROTONINE, DOPAMINE

Adresse de l'auteur : Laboratoire de Pharmacologie, EA 3256, Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44035 NANTES cedex 1