

Received: 2014.01.21  
Accepted: 2014.05.09  
Published: 2014.09.12

## Receptory 5-HT<sub>7</sub> a patofizjologia chorób afektywnych i działanie leków przeciwdepresyjnych\*

Possible involvement of 5-HT<sub>7</sub> receptor in pathophysiology of affective disorders and action of antidepressant drugs

Krzysztof Tokarski, Magdalena Kusek, Joanna Sowa, Bartosz Bobula

Zakład Fizjologii, Instytut Farmakologii, Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

### Streszczenie

Przypuszcza się, że receptory 5-HT<sub>7</sub> są zaangażowane w przebieg procesów patologicznych leżących u podłoża m.in.: zaburzeń poznawczych, zaburzeń rytmów okołodobowych, lęku i depresji. Receptory 5-HT<sub>7</sub> odgrywają istotną rolę w modulacji sieci neuronalnych hipokampa, przez regulację pobudliwości komórek piramidowych, a także wpływając na przewodnictwo GABA-ergiczne i glutaminergiczne w hipokampie. Sugeruje się, że przynajmniej w części wpływy wywierane przez receptory 5-HT<sub>7</sub> na regulację rytmów okołodobowych są związane również z modulacją przewodnictwa GABA-ergicznego i glutaminergicznego w jądrach szwu. Wielokrotne podania selektywnych antagonistów receptorów 5-HT<sub>7</sub> powodują desensytyzację receptorów w hipokampie. Podobny skutek obserwuje się po wielokrotnych podaniach klasycznych LPD. Chroniczny stres oraz podwyższone stężenie kortykosteronu podwyższają reaktywność receptorów 5-HT<sub>7</sub> w hipokampie. Zmiany wywołane przez LPD (osłabienie) w reaktywności receptorów 5-HT<sub>7</sub> są przeciwstawne do zmian wywołanych przez kortykosteron. LPD odwracają zmiany w receptorach 5-HT<sub>7</sub> wywołane wcześniej przez kortykosteron. Długotrwała blokada receptorów 5-HT<sub>7</sub>, podobnie jak wielokrotnie podawane klasyczne LPD, zapobiega zmianom wywołanym przez chroniczny stres lub wielokrotnie podawany kortykosteron. W korze czołowej długotrwała blokada receptorów 5-HT<sub>7</sub> obniża przewodnictwo glutaminergiczne i zapobiega zmianom w przewodnictwie glutaminergicznym i plastyczności synaptycznej wywołanym przez stres. Dane te wskazują, że receptory 5-HT<sub>7</sub> są zaangażowane w procesy związane z patofizjologią chorób afektywnych, a selektywni antagoniści receptorów 5-HT<sub>7</sub> mogłyby się stać związkami prototypowymi do modelowania nowej klasy leków przeciwdepresyjnych lub przeciwlękowych.

### Słowa kluczowe:

serotonina • 5-HT<sub>7</sub> • hipokamp • kora czołowa • choroby afektywne • leki przeciwdepresyjne

### Summary

The 5-HT<sub>7</sub> receptor has recently received considerable attention since its involvement has been implicated in cognitive disturbances, sleep and circadian rhythmicity disorders, anxiety and depression. At the cellular level, 5-HT<sub>7</sub> receptors increase the excitability of excitatory cells and appear to modulate both glutamatergic and GABAergic transmission in the hippocampus. It has been proposed that 5-HT<sub>7</sub> receptors also modulate glutamatergic and GABAergic transmission in the raphe nuclei and these effects may play a role in the regulation of circadian

\* Praca finansowana ze środków działalności statutowej Zakładu Fizjologii, Instytutu Farmakologii, PAN w Krakowie.

	rhythms. Repeated administration of the selective 5-HT <sub>7</sub> receptor antagonist induced functional desensitization of the 5-HT <sub>7</sub> receptor system at the level of its reactivity and effector proteins. These effects resemble the outcome of treatment of rats with antidepressant drugs. Chronic stress and elevated level of corticosterone increase the reactivity of 5-HT <sub>7</sub> receptors in the hippocampus. Treatment of rats with a selective 5-HT <sub>7</sub> receptor antagonist also results in attenuation of glutamatergic transmission in the frontal cortex and it prevents the occurrence of stress-induced modifications of glutamatergic transmission and long-term synaptic plasticity. These results are consistent with the hypothesis that 5-HT <sub>7</sub> receptor antagonism might, potentially, be used for the treatment of cognitive deficits and mood disorders.
<b>Key words:</b>	<b>serotonin • 5-HT<sub>7</sub> • hippocampus • frontal cortex • affective disorders • antidepressants</b>
<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1120929">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1120929</a>
<b>Word count:</b>	3405
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	–
<b>References:</b>	102

**Adres autora:** dr hab. Krzysztof Tokarski, Zakład Fizjologii, Instytut Farmakologii, Polska Akademia Nauk, ul. Smętna 12, 31-343 Kraków; e-mail: ktok@if-pan.krakow.pl

## WSTĘP

Układ serotonergiczny reguluje wiele funkcji fizjologicznych organizmu, takich jak krążenie krwi, praca serca, stany emocjonalne, sen, pamięć, ból, pobieranie pokarmu oraz zachowania seksualne [33]. Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT) jest również zaangażowana w powstawanie procesów patologicznych leżących u podłoża chorób psychicznych, m.in.: lęku, depresji, zaburzeń łaknienia i snu oraz schizofrenii [75].

W ciągu ostatnich dwudziestu lat poczyniono ogromny postęp w charakterystyce odpowiedzi i funkcji zależnych od receptorów serotoninowych. Receptory serotoninowe charakteryzują się dużym zróżnicowaniem (15 podtypów zgrupowanych w 7 typów głównych: 5-HT<sub>1</sub> – 5-HT<sub>7</sub>; [31]) oraz licznymi powiązaniem z innymi układami neuroprzekątnikowymi. Dodatkowo ich nowo odkryte typy i podtypy nie mają jeszcze pełnej charakterystyki funkcjonalnej, biochemicznej i elektrofizjologicznej, co w rezultacie utrudnia uzyskanie pełnego opisu funkcji pełnionych w organizmie przez serotoninę.

W 1954 r. Woolley i Shaw zasugerowali związek między 5-HT a zaburzeniami psychicznymi, natomiast 15 lat później sformułowano pierwszą serotoninową hipotezę depresji [94]. Lapin i Oxenkrug stwierdzili, że związki chemiczne, ówczesznie stosowane jako leki przeciwdepresyjne (LPD), tj. leki trójcykliczne – imipramina i inhibitor monoaminooksydazy – iproniazyd, zwiększają stężenie 5-HT w mózgu [40]. Opierając się na badaniach klinicznych wysunięto hipotezę, że niedoczynność układu 5-HT jest czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia depresji. Mimo upływu 50 lat, badania

nad układem 5-HT stanowią wciąż jeden z podstawowych kierunków poszukiwań patogenezy chorób afektywnych. Jak dotąd badania wpływu LPD na reaktywność układu 5-HT skupiały się głównie na receptorach 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>4</sub>. Obecnie za bardzo obiecujący cel badawczy uważa się receptor 5-HT<sub>7</sub>, ponieważ może być zaangażowany w etiologię chorób psychicznych i działanie leków przeciwdepresyjnych. Pogląd ten oparty jest m.in. na zaobserwowanej dużej gęstości receptorów 5-HT<sub>7</sub> w strukturach limbicznych ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co może świadczyć o ich roli w procesach emocjonalnych, których zaburzenia obserwuje się w przebiegu chorób afektywnych [29,79].

## MODULACJA PODBUDLIWOŚCI NEURONÓW HIPOKAMPA PRZEZ AKTYWACJĘ RECEPTORÓW 5-HT<sub>7</sub>

Regulacja uwalniania kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) i kwasu glutaminowego jest jednym z najistotniejszych mechanizmów utrzymania prawidłowej aktywności mózgu. Naruszenie tej równowagi (np. przez bodźce stresowe czy choroby afektywne), zapoczątkowuje kaskadę reakcji prowadzących do upośledzenia funkcji neuronów i uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Strukturą szczególnie wrażliwą na tego typu zaburzenia jest hipokamp, gdzie już po kilkudniowym stresie obserwuje się degenerację neuronów glutaminergicznych obszaru CA3 [50]. Hipokamp należy do tych struktur mózgu, które odgrywają istotną rolę w patofizjologii chorób afektywnych. Jest zaangażowany w regulację procesów poznawczych, pamięci, a także w kontrolę zachowań emocjonalnych. Regulacja ta jest zaburzona u pacjentów chorych na depresję, co przejawia się m.in. w postaci obniżonego nastroju, problemów z pamięcią i uwagą oraz zaburzeń

homeostazy ustroju w sytuacjach stresowych. Aktywność neuronów hipokampa jest regulowana przez układ serotonergiczny. Hipokamp może zatem służyć jako modelowa struktura do badań mechanizmów działania terapii przeciwdepresyjnych, a także czynników prodepresyjnych, takich jak np. stres. Warstwowa organizacja neuronów oraz bardzo dobrze scharakteryzowana sieć połączeń synaptycznych w hipokampie umożliwia szczególnie badania interakcji między układami 5-HT, GABA i glutaminergicznym.

Dostępne prace elektrofizjologiczne sugerują, że aktywacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> zwiększa aktywność neuronów, na których receptory te występują. Stwierdzono, że aktywacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> prowadzi do depolaryzacji neuronów jądra przednio-grzbietowego (*nucleus anterodorsalis*) wzgórze przez nasilenie aktywowanego hiperpolaryzacji nieselektywnego prądu kationowego (I<sub>h</sub>) [12,13]. Modułacja prądu I<sub>h</sub> przez receptor 5-HT<sub>7</sub> jest również jednym z proponowanych mechanizmów zwiększania pobudliwości neuronów zwojów korzeni grzbietowych przez 5-HT [10]. Pobudzający wpływ aktywacji receptorów 5-HT<sub>7</sub> na neurony piramidowe hipokampa, wykazały badania przeprowadzone z użyciem metody whole-cell patch-clamp. W badaniach tych, w komórkach piramidowych obszaru CA1, nieselektywny agonista receptorów 5-HT<sub>7</sub>, związek 5-CT, powodował zmniejszenie wolnej hiperpolaryzacji następczej (AHP) i adaptacji wyładowań, czyli zjawisk odpowiedzialnych za obniżanie pobudliwości neuronów [86]. Otrzymane wyniki sugerują istnienie sprzężenia receptorów 5-HT<sub>7</sub> z błonowymi kanałami potasowymi typu K<sub>AHP</sub>. Aktywowane przez jony wapnia wpływające do komórki na skutek depolaryzacji (głównie wywołanej potencjałami czynnościowymi) kanały typu K<sub>AHP</sub> pełnią ważną rolę w regulacji aktywności i reaktywności neuronów [6]. Są odpowiedzialne za hiperpolaryzację następczą, występującą po serii wyładowań neuronu i ograniczającą częstotliwość wyładowań (adaptacja wyładowań). Wykazano, że wiele typów receptorów błonowych o działaniu pobudzającym (m.in. 5-HT<sub>4</sub>, β-adrenergiczne, muskarynowe M, histaminowe H2, glutaminergiczne receptory metabotropowe mGluR1) hamuje aktywność kanałów typu K<sub>AHP</sub>, przez działanie na szlaki wtórnych przekaźników. Receptory te aktywują kinazę białkową A (PKA) lub kinazę białkową C (PKC), co prowadzi do fosforylacji kanałów typu K<sub>AHP</sub> i ich inaktywacji [6]. Wyniki badań przeprowadzonych przez inne grupy badawcze również wskazują, że aktywacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> reguluje pobudliwość neuronów, zamykając kanały potasowe typu K<sub>AHP</sub> [3].

Aktywacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> wpływa także na pobudliwość interneuronów GABA-ergicznymi w hipokampie. Przeprowadzone badania wykazały, że aktywacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> spowodowała wzrost częstotliwości spontanicznych postsynaptycznych prądów hamujących (sIPSC), rejestrowanych z komórek piramidowych pola CA1 hipokampa, bez zmiany ich amplitudy, co wskazuje na nasilenie przekaźnictwa GABA-ergicznego między interneuronami GABA-ergicznymi a komórkami piramidowymi pola CA1 hipokampa [82]. Zwiększone uwalnianie

kwasy γ-aminomasłowego może być rezultatem zwiększenia liczby potencjałów czynnościowych generowanych przez interneurony GABA-ergiczne na skutek wzrostu ich pobudliwości i/lub aktywacji receptorów 5-HT<sub>7</sub>, umiejscowionych na zakończeniach presynaptycznych interneuronów, bezpośrednio kontrolujących uwalnianie neuroprzekaźnika. Możliwość występowania receptorów 5-HT<sub>7</sub> na zakończeniach presynaptycznych pośrednio potwierdzają badania Doly i wsp., w których wykazano receptory 5-HT<sub>7</sub> na zakończeniach włókien neuronów wydzielających substancję P w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego [17].

Wzrost pobudliwości interneuronów może być następstwem zarówno aktywacji receptorów na ciałach tych komórek, jak i nasilenia przekaźnictwa glutaminergicznego w połączeniach dochodzących do komórek GABA-ergicznymi, wywołanego aktywacją receptorów 5-HT<sub>7</sub> na ciałach neuronów glutaminergicznymi. Dostępne dane literaturowe potwierdzają umiejscowienie receptorów 5-HT<sub>7</sub> na ciałach interneuronów GABA-ergicznymi w jądrze grzbietowym szwu [19], natomiast nie ma danych na temat występowania tych receptorów na interneuronach w hipokampie szczura. Wiadomo, że w polu CA1 hipokampa receptory 5-HT<sub>7</sub> są preferencyjnie umiejscowione na ciałach neuronów warstwy piramidowej [5]. Udział receptorów 5-HT<sub>7</sub> w regulacji przekaźnictwa glutaminergicznego w połączeniach dochodzących do komórek GABA-ergicznymi potwierdzają rejestracje sEPSC z interneuronów w warstwie promienistej (*stratum radiatum*) pola CA1 hipokampa szczura. Wykazały one, że aktywacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> spowodowała wzrost częstotliwości sEPSC, bez zmiany ich amplitudy [82]. Otrzymane wyniki są zgodne z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy [3,23], którzy także wykazali, że aktywacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> w hipokampie nasila pobudliwość komórek piramidowych obszaru CA3.

Wzmoczone przekaźnictwo glutaminergiczne może być również spowodowane nasileniem uwalniania kwasu glutaminowego, wywołanym aktywacją receptorów 5-HT<sub>7</sub>, umiejscowionych na zakończeniach presynaptycznych, kontrolujących uwalnianie glutaminianu. Sugerowane umiejscowienie receptorów 5-HT<sub>7</sub> na zakończeniach glutaminergicznymi wydaje się bardzo prawdopodobne, a dane literaturowe potwierdzają występowanie receptorów 5-HT<sub>7</sub> na zakończeniach włókien glutaminergicznymi w jądrach szwu [27] i ich prawdopodobną rolę w regulacji uwalniania glutaminianu. W neuronach hipokampa wykazano również występowanie nasilenia prądów wywołanych podaniami NMDA pod wpływem aktywacji receptorów 5-HT<sub>7</sub>. U podłoża tego leży fosforylacja podjednostek receptora NMDA [89].

Receptory 5-HT<sub>7</sub> wpływają także bezpośrednio na uwalnianie GABA z zakończeń synaptycznych. Wykazały to doświadczenia z jednoczesnym użyciem kwasu kynureninowego (nieselektywny antagonist receptorów kwasu glutaminowego: NMDA, AMPA i kainowych) i tetrodotoksyny (TTX) – blokera napięciowo zależnych kanałów

sodowych. Aktywacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> w obecności obu tych związków wywołała również wzrost częstotliwości spontanicznych hamujących prądów postsynaptycznych (sIPSC) [81]. Uzyskane wyniki sugerują zatem, że zaobserwowany wzrost częstotliwości sIPSC jest związany z aktywacją receptorów 5-HT<sub>7</sub> umiejscowionych na zakończeniach presynaptycznych interneuronów GABA-ergicznymi. Potwierdzają to także badania przeprowadzone przez Roberts i wsp., którzy wykazali, że selektywny antagonist receptorów 5-HT<sub>7</sub> – SB 269970 zmniejsza uwalnianie 5-HT, a wynik jest blokowany przez selektywnego antagonistę receptorów GABA<sub>A</sub>, bikukulinę [70]. Wynika stąd, że w jądrze grzbietowym szwu receptory 5-HT<sub>7</sub> nie są autoreceptorami, lecz pełnią funkcję heteroreceptorów umiejscowionych na interneuronach GABA-ergicznymi. Stwierdzono także, że aktywacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> zmniejsza hamujące działanie pobudzenia receptorów GABA<sub>A</sub> w neuronach jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza, jednak mechanizm tego działania pozostaje nieznan [35].

Podsumowując, dostępne dane sugerują, że aktywacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> może w dwojaki sposób modulować pobudliwość hipokampa; pobudzająco – nasilając aktywność komórek glutaminergicznymi i/lub przekaźnictwo glutaminergiczne oraz hamująco – zwiększając GABA-ergiczne przekaźnictwo synaptyczne.

### ZABURZENIA RYTMÓW OKOŁODOBOWYCH

Jednym z podstawowych objawów stanów depresyjnych i lękowych są zaburzenia snu. Mogą przybierać różne postaci, od bezsenności do całodziennego nasilonego senności [29,79]. Objawy te mogą świadczyć o nieprawidłowościach w strukturach mózgowych odpowiedzialnych za regulację rytmów okołodobowych. U zwierząt i człowieka rolę nadrzędnego zegara biologicznego odgrywają jądra nadskrzyżowaniowe (SCN) położone obustronnie w przedniej części podwzgórza, tuż nad skrzyżowaniem nerwów wzrokowych, po obu stronach trzeciej komory.

Serotonina odgrywa znaczącą rolę w regulacji rytmów okołodobowych. Głównym jej źródłem są jądra szwu. Neurony tych jąder są aktywne w czasie czuwania, mniej aktywne w czasie snu non-REM i zupełnie nieaktywne w fazie REM. Obniżenie stężenia 5-HT obserwowane u pacjentów z depresją wywołuje u nich hipersomnię (60%), natomiast zwiększenie transmisji serotoninericznej u pacjentów z depresją eliminuje u nich sen [95]. Serotonina moduluje aktywność jąder nadskrzyżowaniowych przez dwa szlaki. Bezpośrednio przez tzw. szlak łączący, czyli połączenia wstępujące z jąder przyśrodkowych przegrody do jąder nadskrzyżowaniowych oraz pośrednio przez wpływ na aktywność listka ciała kolankowatego bocznego wzdłuż (i tym samym na szlak kolankowato-podwzgórzowy) połączeniami wychodzącymi z jąder grzbietowych szwu. W jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza oraz w listku ciała kolankowatego bocznego wzdłuż stwierdzono dużą gęstość receptorów serotoninowych 5-HT<sub>7</sub>, [18]. Badania *in vitro* [30,46,73,98,99] i *in vivo*

[2,20] przeprowadzone z użyciem nieselektywnych agonistów receptorów serotoninowych (5-HT i 8-OH-DPAT), wykazały, że skutki działania tych związków: przesunięcie faz podwyższonej aktywności neuronów jąder nadskrzyżowaniowych, hamowanie ich spontanicznej aktywności oraz hamowanie świetlnej stymulacji tych jąder są osłabiane przez selektywnych antagonistów receptorów 5-HT<sub>7</sub>; SB 269970 i DR 4004.

Sugeruje się, że przynajmniej w części działania wywierane przez receptory 5-HT<sub>7</sub> na regulację rytmów okołodobowych są związane z ich wpływem na aktywność jąder szwu, a tym samym na stężenie serotoniny w mózgu [93]. Roberts i wsp. wykazali, że nieselektywny agonista receptorów 5-HT<sub>7</sub>, 5-CT, hamuje uwalnianie 5-HT w izolowanych preparatach jąder szwu szczura, jednak nie było to zmieniane przez selektywnego antagonistę receptorów 5-HT<sub>7</sub>, SB 269970 [69]. W późniejszej pracy ci sami autorzy badali wpływ SB 269970 na uwalnianie 5-HT w skrawkach jąder szwu świniki morskiej i wykazali, że SB 269970 zmniejsza uwalnianie 5-HT *per se*, a skutek podania antagonisty 5-HT<sub>7</sub> był blokowany przez selektywnego antagonistę receptorów GABA<sub>A</sub>, bikukulinę [70]. Stąd wnioskowano, że w jądrze grzbietowym szwu receptory 5-HT<sub>7</sub> nie są autoreceptorami, lecz heteroreceptorami umiejscowionymi na interneuronach GABA-ergicznymi [24,70]. Taką hipotezę potwierdzają wyniki badań Dunca i wsp. [19] oraz Harsinga i wsp. [27], którzy wykazali, że w jądrach szwu receptory 5-HT<sub>7</sub> nie znajdują się na neuronach 5-HT. Istnieją także dane sugerujące udział receptorów 5-HT<sub>7</sub> w modulowaniu pobudliwości neuronów przez wpływ na aktywację receptorów innych neuroprzekaźników. Stwierdzono, że aktywacja receptorów 5-HT<sub>7</sub> zmniejsza hamujące działania pobudzenia receptorów GABA<sub>A</sub> w neuronach jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza, jednak mechanizm tego działania pozostaje nieznan [35]. Badania przeprowadzone na myszach pozbawionych receptorów 5-HT<sub>7</sub>, a także eksperymenty z użyciem selektywnych antagonistów receptorów 5-HT<sub>7</sub>, związków SB 269970 i SB 656104, również sugerują bezpośredni udział tych receptorów w regulacji snu [28,53,80]. Wykazano, że zarówno u myszy pozbawionych receptorów 5-HT<sub>7</sub>, jak i po podaniu antagonistów wspomnianych receptorów myszom z receptorami 5-HT<sub>7</sub>, dochodzi do zwiększenia latencji pojawienia się fazy REM oraz zmniejszenia czasu trwania i liczby występujących w czasie snu epizodów REM, tj. zmian przeciwnych do tych, jakie obserwowane są u pacjentów z depresją [28,53]. Paradoksalnie podobny wynik uzyskano po mikroiniekcji bezpośrednio do jąder szwu agonisty receptorów 5-HT<sub>7</sub>, związku LP-44 [54].

### STRES A RECEPTORY 5-HT<sub>7</sub>

Stres jest zaburzeniem homeostazy spowodowanym czynnikiem fizycznym lub psychologicznym. Wielokrotne oddziaływanie stresora na organizm, powoduje wiele zaburzeń poznawczych i emocjonalnych, które towarzyszą m.in. depresji [51,101]. Reakcją na czynnik stresujący jest aktywacja układu osi podwzgórze-przysadka mózgowo-nadnercza (HPA). Podwzgórze wydziela hormon kortyko-

liberynę (CRH), który pobudza przysadkę do wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). ACTH pobudza korę nadnerczy do wydzielania mineralokortykoidów i glukokortykoidów, z których u ludzi w największych ilościach występuje kortyzol. Kortyzol jest najbardziej aktywnym ze wszystkich glukokortykoidów i podczas stresu odgrywa decydującą rolę w regulowaniu procesów metabolicznych. Jeżeli w organizmie chronicznie utrzymuje się duże stężenie glikokortykoidów, to dochodzi do hiperaktywacji [67] i rozregulowania osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza, a przede wszystkim do zaburzenia mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego tej osi [55,77]. Jednocześnie podwyższone stężenie kortyzolu wpływa destrukcyjnie na neurony hipokampa i zespół jąder migdałowatych, struktur odpowiedzialnych za kształtowanie się pamięci i reakcji emocjonalnych, upośledzając tym samym ich funkcję. Badania wykazujące zaburzenia snu, łaknienia, upośledzenie pamięci oraz nieprawidłowe reakcje emocjonalne u osób chorych na depresję potwierdzają istotną rolę długotrwałego stresu jako jednego z głównych czynników wywołujących zaburzenia psychiczne [63]. Długotrwały stres wpływa także na receptory 5-HT<sub>7</sub>. W zwierzęcych modelach długotrwałego stresu stwierdzono podwyższony poziom mRNA receptorów 5-HT<sub>7</sub> w hipokampie [96].

Zaburzenia pamięci to jedno z typowych schorzeń, mających u swych podstaw przeżycia traumatyczne czy też powtarzający się stres [9,16,48,71]. Stres unieruchomienia w oddziaływaniu na organizm wykazuje duże podobieństwo do niekorzystnych warunków środowiskowych sprzyjających wystąpieniu u ludzi chorób afektywnych [21].

Spyrka i wsp. wykazali, że odmiana tego testu, dziesięciominutowy stres unieruchomienia za szyję, powtarzany przez trzy kolejne dni, powoduje osłabienie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (long term potentiation – LTP), w zakręcie zębatym myszy [74]. LTP jest doświadczalnym modelem procesów, które mogą leżeć u podstaw magazynowania informacji w układzie nerwowym, a indukcja LTP jest uważana za elektrofizjologiczny model tworzenia się śladów pamięciowych. Wykazano, że u szczurów poddanych powtarzalnemu stresowi unieruchomienia nastąpił wyraźny wzrost przekątności glutaminergicznego, powiązany z silnym osłabieniem LTP w korze czołowej. Podania antagonisty receptora 5-HT<sub>7</sub>, 15 min przed stresem unieruchomienia zapobiegały wystąpieniu tych zmian [81]. Liczne prace innych grup badawczych wykazują, że chroniczny stres wpływa negatywnie na plastyczność synaptyczną, podczas gdy leki przeciwdepresyjne działają przeciwstawnie [7]. Można przypuszczać, że blokada skutków wywołanych przez podwyższone stężenie kortykosteronu (endogennego lub egzogennego) na plastyczność synaptyczną przez imipraminę i antagonistę receptorów 5-HT<sub>7</sub>, jest rezultatem nasilenia przekątności serotonergicznego i/lub noradrenergicznego dochodzącego do kory czołowej [8,27,91]. Wpływ blokady receptorów 5-HT<sub>7</sub> na LTP sugeruje udział receptorów 5-HT<sub>7</sub> w mechanizmach związanych z formo-

waniem pamięci. Potwierdzają to dane wykazujące w testach behawioralnych pozytywne działanie antagonistów receptorów 5-HT<sub>7</sub> na deficyty poznawcze wywołane podaniem ketaminy [57,58].

Jednym ze sposobów modelowania długotrwałej ekspozycji na stres są wielokrotne podania egzogenego kortykosteronu [76,90,102]. Istnieje wiele danych świadczących, że zwierzęta w tym modelu wykazują fenotyp „depresyjny” [25], a jego szczególną zaletą jest wyeliminowanie adaptacji do wielokrotnie powtarzanego bodźca [55,56,67]. Wykazano, że wielokrotne podania kortykosteronu zwiększały skutki aktywacji receptorów 5-HT<sub>7</sub> w hipokampie [22,84]. Imipramina odwracała wywołane kortykosteronem zmiany w reaktywności receptorów 5-HT<sub>7</sub>, i dodatkowo obniżała reaktywność tych receptorów w warunkach podwyższonego stężenia kortykosteronu. Wyniki badań z zastosowaniem selektywnego radioliganda receptora 5-HT<sub>7</sub>, [<sup>3</sup>H]-SB 269970 wykazały, że funkcjonalne zmiany w reaktywności receptorów 5-HT<sub>7</sub> w hipokampie, wywołane przez wielokrotne podania imipraminy lub kortykosteronu, nie są związane ze zmianami w ich powinowactwie lub gęstości [83]. Można więc przypuszczać, że zmiany w reaktywności receptorów 5-HT<sub>7</sub> wiążą się ze zmianami w mechanizmie przekazywania sygnału przez sprzężone z tymi receptorami białka G. Taką możliwość sugerują badania, które wskazują na modyfikację białek G przez LPD i kortykosteron [11,43,61]. Wielokrotne elektrowstrząsy, lit i fluoksetyna, zmniejszają ilość mRNA podjednostki  $\alpha$  białek G<sub>s</sub> w CA1 [42,52], a fluoksetyna, imipramina, desimipramina, klomipramina i klorogylina zmniejszają także liczbę podjednostek G<sub>as</sub> [41,43].

#### WPŁYW WIELOKROTNEJ BLOKADY RECEPTORÓW 5-HT<sub>7</sub> NA ICH REAKTYWNOŚĆ W HIPOKAMPIE

W testach behawioralnych wymuszonego pływania (Porsolta) i zawieszenia za ogon, obserwowano potencjalne przeciwdepresyjne działanie selektywnego antagonisty receptorów 5-HT<sub>7</sub>, SB 269970 [28]. W innych badaniach [91] stwierdzono, że łączne podanie SB 269970 (w dawce nieaktywnej) z lekami przeciwdepresyjnymi o różnym mechanizmie działania (w dawkach podprogowych) istotnie skraca czas bezruchu myszy w teście Porsolta, sugerując tym samym przeciwdepresyjny potencjał antagonisty. Nieliczne dostępne dane wskazują, że antagoniści receptorów 5-HT<sub>7</sub> mogą wykazywać działanie przeciwdepresyjne przez zwiększanie ilości 5-HT w strukturach mózgu powiązanych z etiologią depresji [91], jednak mechanizm tego działania nie jest wyjaśniony. Hipotetyczne działanie „przeciwdepresyjne” antagonistów 5-HT<sub>7</sub> [26,28,91,92], leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne działające antagonistycznie na receptory 5-HT<sub>7</sub> [45] oraz wykazany spadek reaktywności receptorów 5-HT<sub>7</sub> po wielokrotnych podaniach klasycznych leków przeciwdepresyjnych [85], sugerują, że blokada receptorów 5-HT<sub>7</sub> może być jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za terapeutyczne działanie LPD. Używając modelu zewnątrzkomórkowego pomiaru synchronicznych wyładowań neuronów wywołanych inkubacją skrawków mózgu w medium pozbawionym

jonów Mg<sup>2+</sup>, zawierającym antagonistę receptora GABA<sub>A</sub>, stwierdzono, że wielokrotne podania selektywnego antagonisty receptorów 5-HT<sub>7</sub>, SB 269970 spowodowały, podobnie jak imipramina, obniżenie reaktywności receptorów 5-HT<sub>7</sub> w hipokampie [87]. Badania z użyciem selektywnego radioliganda [<sup>3</sup>H]-SB 269970 wykazały, że w odróżnieniu od podań imipraminy, wielokrotna blokada receptorów 5-HT<sub>7</sub> spowodowała obniżenie ich gęstości. W przeciwieństwie do imipraminy, antagonisty receptorów 5-HT<sub>7</sub> wywołał także zmniejszenie ilości mRNA białek Gαs i Gα12 sprzężonych z receptorami 5-HT<sub>7</sub>. Należy zaznaczyć, że skutki te obserwowano już po jednorazowym podaniu SB 269970, podobnie jak obniżenie reaktywności receptorów 5-HT<sub>7</sub> [87]. Obniżenie reaktywności receptorów 5-HT<sub>7</sub>, po wielokrotnych podaniach SB 269970 skojarzone było, w przeciwieństwie do działania imipraminy, z obniżeniem kontrolnej częstotliwości wyładowań neuronów hipokampa, wskazującym na osłabienie pobudzającego przekazywania glutaminergicznego [87]. Wskazuje to, że zmiany wywołane blokadą receptora 5-HT<sub>7</sub>, mimo podobnego działania (obniżenie reaktywności receptorów 5-HT<sub>7</sub>) mają, przynajmniej częściowo, inny mechanizm niż działanie LPD. Wykazano, że stymulacja białek G sprzężonych z receptorami 5-HT<sub>7</sub> (Gαs i Gα12), wpływa na wzrost i morfologię neuronów w hipokampie [14,39,100]. Sugeruje się także, że długotrwała stymulacja receptorów 5-HT<sub>7</sub>, przez wspomniany wyżej mechanizm, może nasilać przekazywanie glutaminergiczne, zwiększając liczbę funkcjonalnych synaps. Wielokrotna blokada receptorów 5-HT<sub>7</sub>, powodująca spadek ekspresji białek Gαs i Gα12, mogłaby działać odwrotnie, tj. obniżyć transmisję glutaminergiczną.

Podsumowując, przeprowadzone badania wykazały, że blokada receptora 5-HT<sub>7</sub> przez SB 269970 prowadzi do funkcjonalnej desensytyzacji receptorów 5-HT<sub>7</sub>, przez zmiany w ich gęstości i ekspresji białek efektorowych. Funkcjonalna desensytyzacja receptorów 5-HT<sub>7</sub>, występuje dużo szybciej po zastosowaniu antagonisty receptorów 5-HT<sub>7</sub> (już po podaniu jednokrotnym) niż po podaniach klasycznego LPD – imipraminy (podania 14-dniowe).

### **WPLYW LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH ORAZ BLOKADY RECEPTORÓW 5-HT<sub>7</sub> NA PRZEKAŹNICTWO GLUTAMINERGICZNE W KORZE CZOŁOWEJ**

Stany emocjonalne i procesy motywacyjne, których zaburzenia obserwuje się w chorobach afektywnych, są regulowane przez układ limbiczny. System ten jest połączony z tymi częściami kory mózgowej, w których następuje integracja stanów emocjonalnych z procesami poznawczymi. Kora czołowa odpowiada za pamięć operacyjną, funkcje poznawcze i motorykę. W stanach depresyjnych dochodzi w tym obszarze do zmian strukturalnych i funkcjonalnych (m.in. zaburzeń kognitywnych, zaburzeń pamięci operacyjnej). Sugeruje to rolę kory czołowej w patofizjologii depresji oraz działaniu leków przeciwdepresyjnych [36,37,49].

Badania ostatnich lat sugerują znaczącą rolę zaburzeń układu glutaminergicznego i GABA-ergicznego w depresji [15,38,62,64]. Trullas i Skolnick pierwsi donieśli o powią-

zaniu układu glutaminergicznego z patomechanizmem depresji, opisując przeciwdepresyjne właściwości antagonistów receptora NMDA u myszy [88]. W innych pracach wykazano, że chroniczne podawanie różnych substancji o działaniu przeciwdepresyjnym zmniejsza stopień wiązania radioligandów do receptorów NMDA w korze mózgowej szczura [59,60]. Wyniki te stały się podstawą do sformułowania hipotezy mówiącej, iż mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych jest związany z osłabianiem transmisji glutaminergicznej w mózgu przez „osłabianie” funkcji receptora NMDA w korze mózgowej [66,72]. Według glutaminergicznej hipotezy depresji, układ glutaminergiczny odgrywa główną rolę w patofizjologii i farmakoterapii tej choroby [1,32,38]. Prawdopodobnie w przebiegu chorób afektywnych następuje nadmierny wzrost przekazywania glutaminergicznego w OUN. Sugerują to badania z użyciem rezonansu magnetycznego wykazujące podwyższone stężenie kwasu glutaminowego w mózgu u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą afektywną dwubiegunową [97]. W związku z tym jednym z kierunków poszukiwań nowych LPD są ligandy receptorów kwasu glutaminowego [62], w tym NMDA i AMPA [4,34,47], o działaniu osłabiającym przekazywanie glutaminergiczne. Sugeruje się, że receptory 5-HT<sub>7</sub>, jako heteroreceptory na zakończeniach presynaptycznych aksonów neuronów glutaminergicznych unerwiających korę mózgową, mogą kontrolować uwalnianie kwasu glutaminowego [65]. Można przypuszczać, że przeciwdepresyjne działanie antagonistów receptorów 5-HT<sub>7</sub>, wykazane z wykorzystaniem zwierzęcych modeli depresji jest, przynajmniej w części, związane z hamowaniem transmisji glutaminergicznej w korze mózgowej. Potwierdzają to badania, które wykazały, że zarówno wielokrotne podania klasycznego leku przeciwdepresyjnego – imipraminy, jak i antagonisty receptorów 5-HT<sub>7</sub>, wpływają podobnie na przekazywanie glutaminergiczne w korze czołowej szczura [83,84]. W badaniach tych zaobserwowano zmniejszenie częstotliwości i amplitudy spontanicznych pobudzających prądów postsynaptycznych (sEPSC) rejestrowanych z komórek piramidowych II/III warstwy kory czołowej szczura po 14 dniach podań imipraminy, jak i antagonisty receptora 5-HT<sub>7</sub>, SB269970. Wiadomo, że zmiany funkcjonalne zachodzące w obrębie zakończeń synaptycznych, wpływają na częstotliwość sEPSC, natomiast na amplitudę sEPSC mają wpływ zarówno czynniki presynaptyczne, takie jak ilość neuroprzekaźnika w pęcherzykach synaptycznych, jak i postsynaptyczne – przede wszystkim liczba receptorów neuroprzekaźnika oraz ich reaktywność [68]. Spontaniczne prądy postsynaptyczne powstają w komórkach nerwowych w wyniku oddziaływania na receptory postsynaptyczne pakietów kwasu glutaminowego, uwalnianych zarówno na skutek przypadkowego generowania potencjałów czynnościowych przez komórkę presynaptyczną, jak i w rezultacie egzocytozy niezależnej od potencjału czynnościowego. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono wpływu podań imipraminy i SB 269970 na pobudliwość neuronów glutaminergicznych oraz nie wykazano wpływu TTX na częstotliwość rejestrowanych sEPSC, można więc przypuszczać, że spadek częstotliwości sEPSC był związany z modyfikacją presynaptycznego

mechanizmu kontrolującego uwalnianie neuroprzekaznika. Reasumując, uzyskane wyniki sugerują występowanie zmian w obrębie zakończeń aksonów neuronów pobudzających, polegających na zmniejszeniu prawdopodobieństwa uwolnienia pakietu neuroprzekaznika i/lub zmniejszeniu liczby miejsc uwalnających neuroprzekaznik [44]. Zaobserwowane zmniejszenie amplitudy sEPSC może wynikać ze zmiany oporności błony neuronu. Jednak ani imipramina, ani SB 269970 nie wpłynęły na podstawowe parametry elektrofizjologiczne komórek nerwowych (oporność dostępową, potencjał spoczynkowy i pobudliwość). Obniżenie wartości relacji między wielkością wywołanej stymulacją elektryczną komponentu prądu postsynaptycznego opartego o aktywację receptorów NMDA do komponentu, u którego podłoża leży aktywacja

receptorów AMPA sugeruje, że przynajmniej w przypadku wielokrotnych podań imipraminy, za zmniejszenia amplitudy sEPSC może odpowiadać osłabienie reaktywności receptorów NMDA i/lub zmniejszenie ich liczby.

## PODSUMOWANIE

Przedstawione dane wskazują, że receptory 5-HT<sub>7</sub> mogą odgrywać rolę w powstawaniu chorób afektywnych pod wpływem długotrwałych czynników stresowych, a ich ligandy mogłyby się stać związkami o działaniu terapeutycznym w leczeniu depresji lub bezsenności. Możliwość taką potwierdza dopuszczenie w terapii chorób afektywnych nowego leku Vortioxetine wykazującego m.in. działanie antagonistyczne w kierunku receptora 5-HT<sub>7</sub> [78].

## PIŚMIENICTWO

- [1] Alt A., Nisenbaum E.S., Bleakman D., Witkin J.M.: A role for AMPA receptors in mood disorders. *Biochem. Pharmacol.*, 2007; 71: 1273-1288
- [2] Antle M.C., Ogilvie M.D., Pickard G.E., Mistlberger R.E.: Response of the mouse circadian system to serotonin 1A/2/7 agonists *in vivo*: surprisingly little. *J. Biol. Rhythms.*, 2003; 18: 145-158
- [3] Bacon W.L., Beck S.G.: 5-Hydroxytryptamine, receptor activation decreases slow afterhyperpolarization amplitude in CA3 hippocampal pyramidal cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000; 294: 672-679
- [4] Bermack J., Lavoie N., Dryver E., Debonnel G.: Effects of sigma ligands on NMDA receptor function in the bulbectomy model of depression: a behavioural study in the rat. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2002; 5: 53-62
- [5] Bickmeyer U., Heine M., Manzke T., Richter D.W.: Differential modulation of I<sub>h</sub> by 5-HT receptors in mouse CA1 hippocampal neurons. *Eur. J. Neurosci.*, 2002; 16: 209-218
- [6] Bijak M., Misgeld U.: Effects of serotonin through serotonin1A and serotonin4 receptors on inhibition in the guinea-pig dentate gyrus *in vitro*. *Neuroscience*, 1997; 78: 1017-1026
- [7] Bobula B., Wabno J., Hess G.: Imipramine counteracts corticosterone-induced enhancement of glutamatergic transmission and impairment of long-term potentiation in the rat frontal cortex. *Pharmacol. Rep.*, 2011; 63: 1404-1412
- [8] Bonaventure P., Kelly L., Aluisio L., Shelton J., Lord B., Galici R., Miller K., Atack J., Lovenberg T.W., Dugovic C.: Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5-HT)<sub>7</sub> receptors enhances 5-HT transmission, antidepressant-like behavior, and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007; 321: 690-698
- [9] Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., Staib L.H., Miller H.L., Charney D.S.: Hippocampal volume reduction in major depression. *Am. J. Psychiatry*, 2000; 157: 115-118
- [10] Cardenas C.G., Mar L.P., Vysokanov A.V., Arnold P.B., Cardenas L.M., Surmeier D.J., Scroggs R.S.: Serotonergic modulation of hyperpolarization-activated current in acutely isolated rat dorsal root ganglion neurons. *J. Physiol.*, 1999; 518: 507-523
- [11] Castro E.M., Diaz A., del Olmo E., Pazos A.: Chronic fluoxetine induces opposite changes in G protein coupling at pre and postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors in rat brain. *Neuropharmacology*, 2003; 44: 93-101
- [12] Chapin E.M., Andrade R.: A 5-HT<sub>7</sub> receptor-mediated depolarization in the anterodorsal thalamus. I. Pharmacological characterization. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001; 297: 395-402
- [13] Chapin E.M., Andrade R.: A 5-HT<sub>7</sub> receptor-mediated depolarization in the anterodorsal thalamus. II. Involvement of the hyperpolarization-activated current I<sub>h</sub>. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001; 297: 403-409
- [14] Corset V., Nguyen-Ba-Charvet K.T., Forcet C., Moysse E., Chédotal A., Mehlen P.: Netrin-1-mediated axon outgrowth and cAMP production requires interaction with adenosine A2b receptor. *Nature*, 2000; 407: 747-750
- [15] Croarkin P.E., Levinson A.J., Daskalakis Z.J.: Evidence for GABAergic inhibitory deficits in major depressive disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2011; 35: 818-825
- [16] Czéh B., Michaelis T., Watanabe T., Frahm J., de Biurrun G., van Kampen M., Bartolomucci A., Fuchs E.: Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 12796-12801
- [17] Doly S., Fischer J., Brisorgueil M.J., Vergé D., Conrath M.: Pre- and postsynaptic localization of the 5-HT<sub>7</sub> receptor in rat dorsal spinal cord: immunocytochemical evidence. *J. Comp. Neurol.*, 2005; 490: 256-269
- [18] Duncan M.J., Franklin K.M.: Expression of 5-HT<sub>7</sub> receptor mRNA in the hamster brain: effect of aging and association with calbindin-D28K expression. *Brain Res.*, 2007; 1143: 70-77
- [19] Duncan M.J., Temel S., Jennes L.: Localisation of serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptor immunoreactivity in the rat brain. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 2001; 380, 18
- [20] Ehlen J.C., Grossman G.H., Glass J.D.: *In vivo* resetting of the hamster circadian clock by 5-HT<sub>7</sub> receptors in the suprachiasmatic nucleus. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 5351-5357
- [21] Gadek-Michalska A., Bugajski J.: Repeated handling, restraint, or chronic crowding impair the hypothalamic-pituitary-adrenocortical response to acute restraint stress. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2003; 54: 449-459
- [22] Garcia-Iglesias B.B., Mendoza-Garrido M.E., Gutiérrez-Ospina G., Rangel-Barajas C., Noyola-Diaz M., Terrón J.A.: Sensitization of restraint-induced corticosterone secretion after chronic restraint in rats: involvement of 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Neuropharmacology*, 2013; 71: 216-227
- [23] Gill C.H., Soffin E.M., Hagan J.J., Davies C.H.: 5-HT<sub>7</sub> receptors modulate synchronized network activity in rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 2002; 42: 82-92
- [24] Glass J.D., Grossman G.H., Farnbauch L., DiNardo L.: Midbrain raphe modulation of nonphotic circadian clock resetting and 5-HT

- release in the mammalian suprachiasmatic nucleus. *J. Neurosci.*, 2003; 23: 7451-7460
- [25] Gregus A., Wintink A.J., Davis A.C., Kalynchuk L.E.: Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behav. Brain Res.*, 2005; 156: 105-114
- [26] Guscott M., Bristow L.J., Hadingham K., Rosahl T.W., Beer M.S., Stanton J.A., Bromidge F., Owens A.P., Huscroft I., Myers J., Rupniak N.M., Patel S., Whiting P.J., Hutson P.H., Fone K.C., Biello S.M., Kulagowski J.J., McAllister G.: Genetic knockout and pharmacological blockade studies of the 5-HT<sub>7</sub> receptor suggest therapeutic potential in depression. *Neuropharmacology*, 2005; 48: 492-502
- [27] Harsing L.G.Jr., Prauda I., Barkoczy J., Matyus P., Juranyi Z.: A 5-HT<sub>7</sub> heteroreceptor-mediated inhibition of [3H]serotonin release in raphe nuclei slices of the rat: evidence for a serotonergic-glutamatergic interaction. *Neurochem. Res.*, 2004; 29: 1487-1497
- [28] Hedlund P.B., Huitron-Resendiz S., Henriksen S.J., Sutcliffe J.G.: 5-HT<sub>7</sub> receptor inhibition and inactivation induce antidepressant-like behavior and sleep pattern. *Biol. Psychiatry*, 2005; 58: 831-837
- [29] Hedlund P.B., Sutcliffe J.G.: Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT<sub>7</sub> receptor research. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2004; 25: 481-486
- [30] Horikawa K., Yokota S., Fuji K., Akiyama M., Moriya T., Okamura H., Shibata S.: Nonphotic entrainment by 5-HT<sub>1A/7</sub> receptor agonists accompanied by reduced Per1 and Per2 mRNA levels in the suprachiasmatic nuclei. *J. Neurosci.*, 2000; 20: 5867-5873
- [31] Hoyer D., Hannon J.P., Martin G.R.: Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2002; 71: 533-554
- [32] Iyo A.H., Feyissa A.M., Chandran A., Austin M.C., Regunathan S., Karolewicz B.: Chronic corticosterone administration down-regulates metabotropic glutamate receptor 5 protein expression in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 2010; 169: 1567-1574
- [33] Jacobs B.L., Azmitia E.C.: Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol. Rev.*, 1992; 72: 165-229
- [34] Jin R., Clark S., Weeks A.M., Dudman J.T., Gouaux E., Partin K.M.: Mechanism of positive allosteric modulators acting on AMPA receptors. *J. Neurosci.*, 2005; 25: 9027-9036
- [35] Kawahara F., Saito H., Katsuki H.: Inhibition by 5-HT<sub>7</sub> receptor stimulation of GABA<sub>A</sub> receptor-activated current in cultured rat suprachiasmatic neurones. *J. Physiol.*, 1994; 478: 67-73
- [36] Keedwell P.A., Andrew C., Williams S.C., Brammer M.J., Phillips M.L.: The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry*, 2005; 58: 843-853
- [37] Krishnan V., Nestler E.J.: The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 2008; 455: 894-902
- [38] Kugaya A., Sanacora G.: Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr.*, 2005; 10: 808-819
- [39] Kvachnina E., Liu G., Dityatev A., Renner U., Dumuis A., Richter D.W., Dityateva G., Schachner M., Voyno-Yasenetskaya T.A., Ponimaskin E.G.: 5-HT<sub>7</sub> receptor is coupled to G<sub>α</sub> subunits of heterotrimeric G12-protein to regulate gene transcription and neuronal morphology. *J. Neurosci.*, 2005; 25: 7821-7830
- [40] Lapin I.P., Oxenkrug G.F.: Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet*, 1969; 1: 132-136
- [41] Lesch K.P., Aulakh C.S., Tolliver T.J., Hill J.L., Murphy D.L.: Regulation of G proteins by chronic antidepressant drug treatment in rat brain: tricyclics but not clorgyline increase G<sub>α</sub> subunits. *Eur. J. Pharmacol.*, 1991; 207: 361-364
- [42] Lesch K.P., Aulakh C.S., Wolozin B.L., Murphy D.L.: Serotonin (5-HT) receptor, 5-HT transporter and G protein-effector expression: implications for depression. *Pharmacol. Toxicol.*, 1992; 71 (Suppl. 51): 49-60
- [43] Lesch K.P., Manji H.K.: Signal-transducing G proteins and antidepressant drugs: evidence for modulation of  $\alpha$  subunit gene expression in rat brain. *Biol. Psychiatry*, 1992; 32: 549-579
- [44] Li H., Prince D.A.: Synaptic activity in chronically injured, epileptogenic sensory-motor neocortex. *J. Neurophysiol.*, 2002; 88: 2-12
- [45] López-Rodríguez M.L., Benhamú B., Morcillo M.J., Porras E., Lavandera J.L., Pardo L.: Serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonists. *Curr. Med. Chem. Cent. Nerv. Syst. Agents*, 2004; 4: 203-214
- [46] Lovenberg T.W., Baron B.M., de Lecea L., Miller J.D., Prosser R.A., Rea M.A., Foye P.E., Racke M., Slone A.L., Siegel B.W., Danielson P.E., Sutcliffe J.G., Erlander M.G.: A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT<sub>7</sub>) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms. *Neuron*, 1993; 11: 449-458
- [47] Mackowiak M., O'Neill M.J., Hicks C.A., Bleakman D., Skolnick P.: An AMPA receptor potentiator modulates hippocampal expression of BDNF: an in vivo study. *Neuropharmacology*, 2002; 43: 1-10
- [48] MacQueen G.M., Campbell S., McEwen B.S., Macdonald K., Amano S., Joffe R.T., Nahmias C., Young L.T.: Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 1387-1392
- [49] Manji H.K., Drevets W.C., Charney D.S.: The cellular neurobiology of depression. *Nat. Med.*, 2001; 7: 541-547
- [50] McEwen B.S., Magarinos A.M.: Stress effects on morphology and function of the hippocampus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1997; 821: 271-284
- [51] McEwen B.S., Sapolsky R.M.: Stress and cognitive function. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1995; 5: 205-216
- [52] McGowan S., Eastwood S.L., Mead A., Burnet P.W., Smith C., Flanigan T.P., Harrison P.J.: Hippocampal and cortical G protein (G<sub>α</sub>, G<sub>β</sub> and G<sub>γ</sub>) mRNA expression after electroconvulsive shock or lithium carbonate treatment. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996; 306: 249-255
- [53] Monti J.M., Jantos H.: Effects of the 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist SB-269970 microinjected into the dorsal raphe nucleus on REM sleep in the rat. *Behav. Brain Res.*, 2006; 167: 245-250
- [54] Monti J.M., Leopoldo M., Jantos H.: The serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptor agonist LP-44 microinjected into the dorsal raphe nucleus suppresses REM sleep in the rat. *Behav. Brain Res.*, 2008; 191: 184-189
- [55] Murray F., Smith D.W., Hutson P.H.: Chronic low dose corticosterone exposure decreased hippocampal cell proliferation, volume and induced anxiety and depression like behaviours in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008; 583: 115-127
- [56] Nestler E.J., Hyman S.E.: Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat. Neurosci.*, 2010; 13: 1161-1169
- [57] Nikiforuk A., Kos T., Fijał K., Hołuj M., Rafa D., Popik P.: Effects of the selective 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist SB-269970 and amisulpride on ketamine-induced schizophrenia-like deficits in rats. *PLoS One*, 2013; 8: e66695
- [58] Nikiforuk A., Popik P.: Amisulpride promotes cognitive flexibility in rats: the role of 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Behav. Brain Res.*, 2013; 248: 136-140
- [59] Nowak G., Li Y., Paul I.A.: Adaptation of cortical but not hippocampal NMDA receptors after chronic citalopram treatment. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996; 295: 75-85
- [60] Nowak G., Trullas R., Layer R.T., Skolnick P., Paul I.A.: Adaptive changes in the N-methyl-D-aspartate receptor complex after chronic treatment with imipramine and 1-aminocyclopropanecarboxylic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1993; 265: 1380-1386
- [61] Okuhara D.Y., Beck S.G., Muma N.A.: Corticosterone alters G protein  $\alpha$ -subunit levels in the rat hippocampus. *Brain Res.*, 1997; 745: 144-151



- [62] Palucha A., Pilc A.: The involvement of glutamate in the pathophysiology of depression. *Drug News Perspect.*, 2005; 18: 262-268
- [63] Parker K.J., Schatzberg A.F., Lyons D.M.: Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm. Behav.*, 2003; 43: 60-66
- [64] Paul I.A., Skolnick P.: Glutamate and depression: clinical and preclinical studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2003; 1003: 250-272
- [65] Pehrson A.L., Sanchez C.: Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr.*, 2014; 19: 121-133
- [66] Petrie R.X., Reid I.C., Stewart C.A.: The N-methyl-D-aspartate receptor, synaptic plasticity and depressive disorder. *Pharmacol. Ther.*, 2000; 87: 11-25
- [67] Raone A., Cassanelli A., Scheggi S., Rauggi R., Danielli B., De Montis M.G.: Hypothalamus-pituitary-adrenal modifications consequent to chronic stress exposure in an experimental model of depression in rats. *Neuroscience*, 2007; 146: 1734-1742
- [68] Ren W., Palazzo E., Maione S., Neugebauer V.: Differential effects of mGluR7 and mGluR8 activation on pain-related synaptic activity in the amygdala. *Neuropharmacology*, 2011; 61: 1334-1344
- [69] Roberts C., Allen L., Langmead C.J., Hagan J.J., Middlemiss D.N., Price G.W.: The effect of SB-269970, a 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist, on 5-HT release from serotonergic terminals and cell bodies. *Br. J. Pharmacol.*, 2001; 132: 1574-1580
- [70] Roberts C., Thomas D.R., Bate S.T., Kew J.N.: GABAergic modulation of 5-HT<sub>7</sub> receptor-mediated effects on 5-HT efflux in the guinea-pig dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology*, 2004; 46: 935-941
- [71] Sheline Y.I., Wang P.W., Gado M.H., Csernansky J.G., Vannier M.W.: Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 3908-3913
- [72] Skolnick P.: Antidepressants for the new millennium. *Eur. J. Pharmacol.*, 1999; 375: 31-40
- [73] Sprouse J., Reynolds L., Li X., Braselton J., Schmidt A.: 8-OH-DPAT as a 5-HT<sub>7</sub> agonist: phase shifts of the circadian biological clock through increases in cAMP production. *Neuropharmacology*, 2004; 46: 52-62
- [74] Spyrcak J., Danielewicz J., Hess G.: Brief neck restraint stress enhances long-term potentiation and suppresses long-term depression in the dentate gyrus of the mouse. *Brain Res. Bull.*, 2011; 85: 363-367
- [75] Stahl S.M.: Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J. Affect. Disord.*, 1998; 51: 215-235
- [76] Sterner E.Y., Kalynchuk L.E.: Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: relevance to depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2010; 34: 777-790
- [77] Surget A., Saxe M., Leman S., Ibarguen-Vargas Y., Chalon S., Griebel G., Hen R., Belzung C.: Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal. *Biol. Psychiatry*, 2008; 64: 293-301
- [78] Theunissen E.L., Street D., Højer A.M., Vermeeren A., van Oers A., Ramaekers J.G.: A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2013; 93: 493-501
- [79] Thomas D.R., Hagan J.J.: 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, 2004; 3: 81-90
- [80] Thomas D.R., Melotto S., Massagrande M., Gribble A.D., Jeffrey P., Stevens A.J., Deeks N.J., Eddershaw P.J., Fenwick S.H., Riley G., Stean T., Scott C.M., Hill M.J., Middlemiss D.N., Hagan J.J., Price G.W., Forbes I.T.: SB-656104-A, a novel selective 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist, modulates REM sleep in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 2003; 139: 705-714
- [81] Tokarski K., Bobula B., Kusek M., Hess G.: The 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist SB 269970 counteracts restraint stress-induced attenuation of long-term potentiation in rat frontal cortex. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2011; 62: 663-667
- [82] Tokarski K., Kusek M., Hess G.: 5-HT<sub>7</sub> receptors modulate GABAergic transmission in rat hippocampal CA1 area. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2011; 62: 535-540
- [83] Tokarski K., Kusek M., Hess G.: Repeated blockade of 5-HT<sub>7</sub> receptors depresses glutamatergic transmission in the rat frontal cortex. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2012; 63: 173-177
- [84] Tokarski K., Pitra P., Duszyńska B., Hess G.: Imipramine counteracts corticosterone-induced alterations in the effects of the activation of 5-HT<sub>7</sub> receptors in rat hippocampus. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2009; 60: 83-88
- [85] Tokarski K., Zahorodna A., Bobula B., Grzegorzewska M., Pitra P., Hess G.: Repeated administration of citalopram and imipramine alters the responsiveness of rat hippocampal circuitry to the activation of 5-HT<sub>7</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005; 524: 60-66
- [86] Tokarski K., Zahorodna A., Bobula B., Hess G.: 5-HT<sub>7</sub> receptors increase the excitability of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Brain Res.*, 2003; 993: 230-234
- [87] Tokarski K., Zelek-Molik A., Duszyńska B., Satała G., Bobula B., Kusek M., Chmielarz P., Nalepa I., Hess G.: Acute and repeated treatment with the 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist SB 269970 induces functional desensitization of 5-HT<sub>7</sub> receptors in rat hippocampus. *Pharmacol. Rep.*, 2012; 64: 256-265
- [88] Trullas R., Skolnick P.: Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur. J. Pharmacol.*, 1990; 185: 1-10
- [89] Vasefi M.S., Yang K., Li J., Kruk J.S., Heikkilä J.J., Jackson M.F., Macdonald J.F., Beazely M.A.: Acute 5-HT<sub>7</sub> receptor activation increases NMDA-evoked currents and differentially alters NMDA receptor subunit phosphorylation and trafficking in hippocampal neurons. *Mol. Brain*, 2013; 6: 24
- [90] Waters P., McCormick C.M.: Caveats of chronic exogenous corticosterone treatments in adolescent rats and effects on anxiety-like and depressive behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function. *Biol. Mood Anxiety Disord.*, 2011; 1: 4
- [91] Wesolowska A., Kowalska M.: Influence of serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptor blockade on the behavioral and neurochemical effects of imipramine in rats. *Pharmacol. Rep.*, 2008; 60: 464-474
- [92] Wesolowska A., Tatarczyńska E., Nikiforuk A., Chojnacka-Wójcik E.: Enhancement of the anti-immobility action of antidepressants by a selective 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist in the forced swimming test in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007; 555: 43-47
- [93] Westrich L., Sprouse J., Sánchez C.: The effects of combining serotonin reuptake inhibition and 5-HT<sub>7</sub> receptor blockade on circadian rhythm regulation in rodents. *Physiol. Behav.*, 2013; 110-111: 42-50
- [94] Woolley D.W., Shaw E.: A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1954; 40: 228-231
- [95] Wrona D., Jurkowski M.K., Bobek-Billewicz B., Ćwiklińska-Jurkowska M.: Sleep neurotransmitters and neuromodulators. *Sen*, 2005; 5: 56-64
- [96] Yau J.L., Noble J., Seckl J.R.: Acute restraint stress increases 5-HT<sub>7</sub> receptor mRNA expression in the rat hippocampus. *Neurosci. Lett.*, 2001; 309: 141-144
- [97] Yildiz-Yesiloglu A., Ankerst D.P.: Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2006; 30: 969-995

[98] Ying S.W., Rusak B.: 5-HT<sub>7</sub> receptors mediate serotonergic effects on light-sensitive suprachiasmatic nucleus neurons. *Brain Res.*, 1997; 755: 246-254

[99] Yu G.D., Liu Y.L., Jiang X.H., Guo S.Y., Zhang H.Q., Yin Q.Z., Hisamitsu T.: The inhibitory effect of serotonin on the spontaneous discharge of suprachiasmatic neurons in hypothalamic slice is mediated by 5-HT<sub>7</sub> receptor. *Brain Res. Bull.*, 2001; 54: 395-398

[100] Yu J.Z., Dave R.H., Allen J.A., Sarma T., Rasenick M.M.: Cytosolic G $\alpha_s$  acts as an intracellular messenger to increase microtubule dynamics and promote neurite outgrowth. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 10462-10472

[101] Yuen E.Y., Liu W., Karatsoreos I.N., Ren Y., Feng J., McEwen B.S., Yan Z.: Mechanisms for acute stress-induced enhancement of glutamatergic transmission and working memory. *Mol. Psychiatry*, 2011; 16: 156-170

[102] Zhao Y., Ma R., Shen J., Su H., Xing D., Du L.: A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008; 581: 113-120

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.