

# Antidepresszívumok, stresszorok és a szerotonin 1A receptor

KIRILLY ESZTER<sup>1</sup>, GONDA XÉNIA<sup>2,3</sup> ÉS BAGDY GYÖRGY<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, Budapest

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés osztály, Budapest

<sup>3</sup> MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, Budapest

Az 5-HT<sub>1A</sub> receptor a meglepetések receptora. Az akkor még ismeretlen hatásmechanizmusú szorongásoldó buspiron már évek óta a piacon volt, amikor felfedezték, hogy az 5-HT<sub>1A</sub> receptor parciális agonistája. Újabb éveknek kellett eltelnie ahhoz, hogy elfogadják, hatásában ez a receptor játssza a kulcsszerepet. Ezután további meglepetések jöttek. Kiderült, hogy szorongásoldó hatása ellenére aktiválja a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) stressztengelyt, sőt, centrális úton fokozza a noradrenalin és adrenalin felszabadulását a periférián. A receptor aktivációja tehát ACTH/kortikoszteron, valamint katekolamin felszabadulást eredményez, de fokozza a béta-endorfin, az oxitocin és a prolaktin elválasztását is, emellett csökkenti a testhőmérsékletet, fokozza a táplálékfelvételt, jellemző magatartásválaszokat vált ki rágcsálókban, és bizonyos epilepszia típusok kialakulásában is szerepet játszik. A receptor a humán genetikai vizsgálatok tanúsága szerint a depresszió kialakulásában is szereplő olyan kognitív folyamatokban is szerepet játszik, mint például az impulzivitás, vagy a környezeti stresszre adott válasz. Ez a rendkívül széles hatásspektrum annak köszönhető, hogy az 5-HT<sub>1A</sub> receptorok mind a szerotonerg, mind az egyéb, például glutamáterg, kolinerg, vagy noradrenerg neuronokon jelen vannak. Hatásainak zöme G<sub>i</sub> fehérjék közvetítésével a receptort hordozó neuron hiperpolarizációján, gátlásán keresztül alakul ki. A szerotonerg neuronokon elhelyezkedő 5-HT<sub>1A</sub> receptorok a szomatodendritikus tájon találhatóak, és jelentős szerepet játszanak az antidepresszívumok hatásának késleltetésében, ami nyilvánvalóan hátrányos. Ezért a legújabb szerotonerg hatású antidepresszívumok, mint például a vilazodon és a vortioxetin úgy lettek megtervezve, hogy a molekula 5-HT<sub>1A</sub> receptor parciális agonista hatással is rendelkezik. Ebben a közleményben főleg az 5-HT<sub>1A</sub> receptorok stresszválaszokban és antidepresszív terápiaiban játszott szerepére koncentrálnak.

*(Neuropsychopharmacol Hung 2015; 17(2): 081–089)*

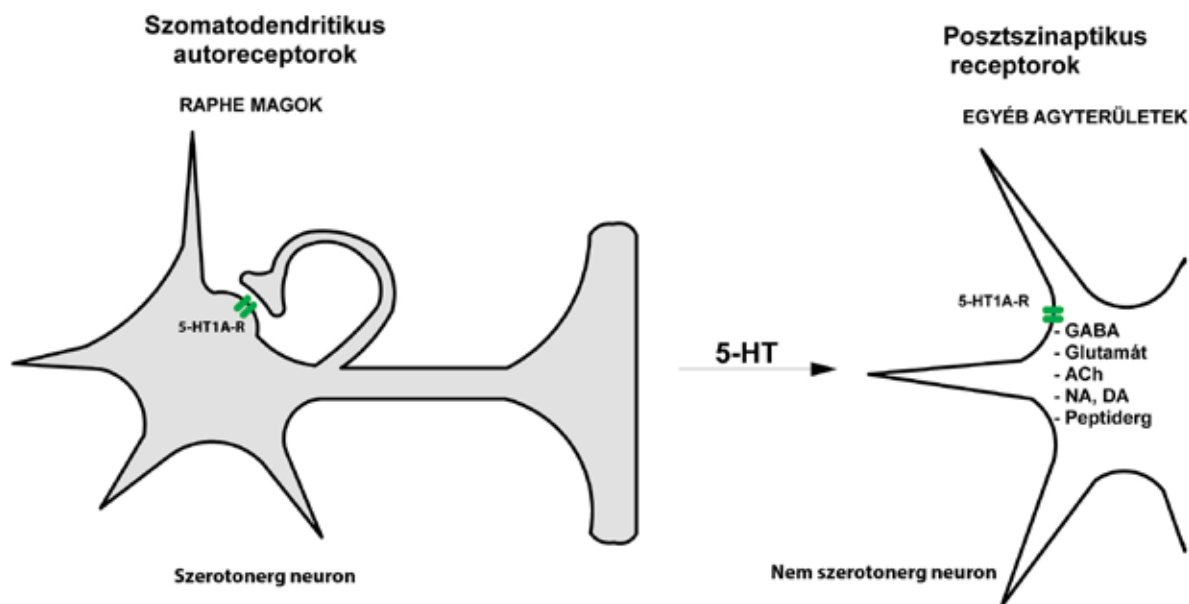
**Kulcsszavak:** 5-HT<sub>1A</sub> receptor, stressz, antidepresszívum, szorongásoldó, HPA-tengely, vilazodon, vortioxetin

## 5-HT<sub>1A</sub> RECEPTOR

Az 5-HT<sub>1A</sub> (szerotonin-1A) receptorok az agyban mind a szerotonerg neuronokon, mind egyéb neurotranszmittereket termelő neuronokon megtalálhatóak (Pazos et al., 1987). A szomatodendritikus 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptorok a dorzális és mediális raphe magokban a szerotonerg neuronokon találhatóak és a negatív feedbackért felelősek, ezáltal az összes központi idegrendszeri szerotonerg pálya aktivitását képesek szabályozni. Ez úgy jön létre, hogy a raphe magok szerotonerg neuronjaiból felszabaduló szerotonin aktiválja a 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptorokat és ezek hiperpolarizálják, gátolják a neuronokat, így a terminális területeken a szerotonin (5-HT) fel-

szabadulás jelentősen csökken (1. ábra). Szerepük igen jelentős a szelektív szerotonin visszavétel gátló (SSRI) és az 5-HT és noradrenalin (NA) visszavétel gátló (SNRI) antidepresszívumok hatásának kialakulásában (Artigas et al., 1996; Blier and de Montigny, 1994), hiszen az 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptorok működése meggátolja a terminális területeken a nagy mértékű extracelluláris, illetve szinaptikus 5-HT koncentráció emelkedést (Celada et al., 2013). A hatás kialakulásához tehát ezen receptorok funkciójában jelentős csökkenés kell, hogy kialakuljon (deszenzitizáció), amihez viszonylag sok időre van szükség. Ez a magyarázata annak, hogy az antidepresszívumok terápiás hatása csak hetek múltán érzékelhető (Bagdy et al., 2009).

1. ábra Az 5-HT<sub>1A</sub> receptorok elhelyezkedése és szerepe a szerotonerg és nem szerotonerg neuronokon



A posztiszinaptikus 5-HT<sub>1A</sub> heteroreceptorok, melyek nem szerotonerg neuronokon találhatóak, emlősökben hasonló eloszlást mutatnak, nevezetesen a kérgi és a hippokampális agyterületeken kívül sűrűn fordulnak elő az insula, a laterális septum, a gyrus dentatus, a cinguláris és az entorhinális kéreg és a hipotalamusz területén (Hamon et al., 1980), alacsony denzitásban a kisagy, a striátum és a thalamusz területén (Palacios et al., 1987; Pazos et al., 1987).

Az agykérgi és hippokampális neuronokon elhelyezkedő 5-HT<sub>1A</sub> receptorok számos funkciót befolyásolnak, például a stressz válaszokat (lásd később), a kardiovaszkuláris rendszert, az epilepsziát, a szorongást, hangulatot, fejfájást, testhőmérsékletet, félelmet és a kognitív funkciókat (Albert et al., 2014).

A centrális 5-HT<sub>1A</sub> receptorok aktivációja állatfajtól függően a noradrenalin felszabadulását vagy gátlását váltja ki (1. ábra), főként a locus coeruleusból, melynek eredményeképpen a posztiszinaptikus α<sub>2</sub>-adrenerg receptorok közvetítésével rágcsálókban pupillatágulat, főemlősökben és emberben pupillaszűkület alakul ki (Prow et al., 1996; Yu et al., 2004).

Kimutatták, hogy az 5-HT<sub>1A</sub> receptorok aktivációja a mediális prefrontális kéregben, a striátumban és a hippokampuszban fokozza a dopamin felszabadulását (1. ábra), melyek szerepet játszanak szkizofréniában és a Parkinson-kór tüneteinek csökkentésében (Bantick et al., 2005; Hensler et al., 2013).

Számos atípusos antipszichotikum 5-HT<sub>1A</sub> parciális agonista, és ennek a hatásnak jelentős szerepe van ezen gyógyszerek klinikai hatékonyságában (Li et al., 2004; Rollema et al., 1997).

A mediális frontális kéregben a szelektív 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonista tandospiron által kiváltott dopamin-koncentráció-emelkedés egyértelműen az 5-HT<sub>1A</sub> receptor stimulációjának köszönhető, mellyel potenciálja a fluoxetin által kiváltott dopamin felszabadulást (Yoshino et al., 2002). A dopaminkoncentráció emelkedésének szerepe lehet az antidepresszív és szorongásoldó hatás kialakulásában, de a pszichotikus tünetek kialakulásában is (Mod et al., 1986; Yoshino et al., 2002).

A posztiszinaptikus 5-HT<sub>1A</sub> receptorok elhelyezkedésükből adódóan befolyásolják a glutamaterg, kolinerg és a GABAerg neuronok aktivitását a cerebrális kéregben, a thalamuszban és a hippokampuszban (1. ábra), ezáltal a kognitív- és memóriafunkciókra, sőt, bizonyos típusú epilepsziákra is hatást fejtenek ki (Filakovszky et al., 1999; Ogren et al., 2008; Pehrson and Sanchez, 2014).

Immunhisztokémiai tanulmányok alapján az 5-HT<sub>1A</sub> receptorok jelen vannak a principiális sejteken és a calbindin- és parvalbumin-pozitív neuronokon is, ami arra utal, hogy az 5-HT<sub>1A</sub> receptornak jelentős, neuronhálózatot moduláló hatása is van (Aznar et al., 2003).

A raphe magokban előforduló 5-HT<sub>1A</sub> receptorok inkább GIRK (G-fehérje kapcsolt befelé-rektifikáló K<sup>+</sup> csatornák) mechanizmussal, míg a hippokampusban találhatóak adenilát-cikláz gátláson keresztül fejtik ki gátló hatásukat (Barnes and Sharp, 1999; Gyombolai et al., 2012; Millan et al., 2008).

## A GLÜKOKORTIKOIDOK ÉS A DEPRESSZIÓ

Véletlenszerűen, hirtelen jelentkező stresszes helyzetek számos pszichológiai és fiziológiai változáshoz vezetnek, beleértve a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) tengely aktivációját. A hipotalamusz paraventriculáris magja (PVN) mint a HPA tengely egyik meghatározó tagja számos neuronális inputot kap a limbikus és kortikális agyterületekről (Palkovits, 2014). A stressz kortikotropin felszabadító hormon (CRH) felszabadulást okoz a PVN-ből, ami azután adrenokortikotrop hormon (ACTH)- és kortizolszekréciót is kivált. A kortizol a legfontosabb stresszhormon, amely hatással van többek között a központi idegrendszerre, a metabolizmusra, a kardiovaszkuláris funkciókra, az izomszövetre és a csontokra (Armbruster et al., 2011). A kortizolszint azonos mértékű stresszre fellépő változása egyénenként eltérő, melyet genetikai és környezeti faktorok is befolyásolnak (Kirschbaum and Hellhammer, 1999). Korábban számos vizsgálatban tartósan emelkedett kortizolszintet találtak depresszióban, ezért ezt a depresszió biomarkereként is alkalmazták. A depressziókban ugyanakkor a mellékvese megnagyobbodását is leírták. Mivel kiderült, hogy ez a glükokortikoidok által gyakorolt csökkent negatív feedback következménye, a dexamethazon szuppressziós tesztet a depresszió diagnosztikus tesztjeként is alkalmazták (Bagdy et al., 1986). Mára kiderült, hogy a teszt nem elég specifikus a depresszióban alkalmazott klinikai kategóriák szempontjából. Az is nyilvánvalóvá vált, hogy bizonyos hangulatzavarokban inkább csökkent kortizol szekrécióval kell számolnunk.

Ugyanakkor állatkísérletes vizsgálatok azt is megerősítik, hogy a perinatálisan magas glükokortikoid koncentráció később hangulátváltozást és a negatív feedback sérülését okozhatja (Felszeghy et al., 2000). Terhes patkányok esetében az 5-HT felszabadulására ható, az ecstasy hatóanyagaként ismert MDMA-val (3,4-metiléndioximetamfetamin) történő ismételt kezelés – ez a szerotoninfelszabadulás mellett HPA aktivációt, kortikoszteron választ is kivált – emelkedett kortikoszteronszintet eredményez a már megszületett állatokban még 3-4 hetes korban is, különösen nőstényekben, de itt disszociáció mutatkozik a maga-

tartásban létrejövő változás és a kortikoszteronszint között, feltehetően a különböző szerotonin receptorok eltérő válasza, valamint a fiziológiai szabályozásban bekövetkező egyéb hatások miatt (Adori et al., 2010).

## 5-HT<sub>1A</sub> RECEPTOR SZEREPE A STRESSZVÁLASZBAN (CRH, ACTH, KORTIZOL/KORTIKOSZTERON, ADRENALIN, NORADRENALIN FELSZABADULÁS)

Közismert, hogy az 5-HT stimulálja a HPA tengelyt (Bagdy et al., 1989b; Calogero et al., 1989) CRH- és ACTH-szekréciót eredményezve, amely emberben kortizol-, rágcsálókban kortikoszteron-felszabaduláshoz vezet. Az 5-HT prekursorok, felszabadítók, visszavétel gátlók vagy receptoragonisták emelik a plazma ACTH és kortikoszteron szintjét (Bagdy et al., 1989b; Buckingham and Hodges, 1979; Fuller, 1981; Fuller et al., 1978). Különböző stresszorok, amelyek a hipofízisből ACTH felszabadulást váltanak ki, fokozzák az agyi 5-HT turnover-t (Bagdy, 1998a; Mueller et al., 1976; Rees et al., 1971; Thierry et al., 1968).

Az 5-HT<sub>1A</sub> receptorok stimulációja fokozza a katekolaminok felszabadulását, mely hatásnak feltehetőleg szerepe van az 5-HT<sub>1A</sub> receptor parciális agonisták antidepresszív hatásában. A receptoragonista 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)-tetralin (8-OH-DPAT) emeli a vérben a noradrenalin és adrenalin koncentrációt (Bagdy et al., 1989b; Bagdy et al., 1989c) és a centrálisan adott kis dóziszú 8-OH-DPAT is fokozza a HPA aktivációt és emeli a szimpatikus aktivitást (Bagdy et al., 1989c).

Az 5-HT<sub>1A</sub>-agonista 8-OH-DPAT emeli a plazma kortikoszteroid szintjét (Bagdy, 1998b; Bagdy et al., 1989b; Bovetto et al., 1996; Calogero et al., 1989; Lim et al., 2013). Mindez centrális mechanizmussal, a hipotalamusz nucleus paraventricularisának közvetítésével történik (Bagdy and Makara, 1994). Ezt igazolja, hogy PVN műtéti lézióját követően, ha a patkányok 5-HT<sub>1A</sub> parciális agonista ipsapiront kaptak, a plazma prolaktin és kortikoszteron szintje nem emelkedett. Öt héttel a PVN léziót követően részleges regeneráció figyelhető meg a kortikoszteron válaszban (Bagdy and Makara, 1994).

Az 5-HT<sub>1A</sub>-receptor agonista 8-OH-DPAT intravénás adagolásban szignifikánsan fokozza a CRH prekursor mRNS expresszióját a hipotalamuszban és fokozza az ACTH felszabadulását a teleost hal hipofíziséből kontroll állattal összehasonlítva (Medeiros et al., 2014).

## 5-HT<sub>1A</sub> RECEPTOR FUNKCIÓK ELTÉRÉSEI KRÓNIKUS STRESSZ ÉS KRÓNIKUSAN MAGAS GLÜKOKORTIKOID KONCENTRÁCIÓ HATÁSÁRA

A krónikusan emelkedett glükokortikoid-koncentráció lecsökkenti az 5-HT<sub>1A</sub> receptorok funkcióját. A posztzinaptikus 5-HT<sub>1A</sub> receptor csökkenését találták különböző agyterületeken ismételt stresszhatást követően patkányokban és majmokban, melyek depressziószerű magatartást mutattak.

A krónikusan emelkedett plazma kortikoszteroidszint a glükokortikoid receptoron keresztül szabályozza az agyi 5-HT<sub>1A</sub> receptor mRNS és fehérjeszintet. Bagdy és mtsai azt találták, hogy 7 napos kortizolkezelés csökkentette a hipotalamusz CRH koncentrációjának napszaki emelkedését, valamint a hipofízis és a plazma ACTH és a plazma kortikoszteroid koncentrációját, ami a HPA-tengely szuppressziójára utal (Bagdy et al., 1989a; Bagdy et al., 1990), de emellett a szerotoninreceptor-agonisták által kiváltott magatartás- és neuroendokrin válaszok egy része is csökkent (Bagdy et al., 1989a).

Nagyon erős stressz (pl. állatoknál az immobilizáció) extrém mértékben megemeli a plazma adrenalin (A) és NA szintjét. A különböző stresszkeltő stimulusokra mind a HPA tengely, mind a központi katekolamin rendszer válasza eltérő. Az agyi adrenerg és noradrenerg neuronok is szerepet játszanak a stresszfolyamatok központi feldolgozásában (Goddard et al., 2010). Krónikus stressz hatására akár több százszorosára is emelkedhet a plazma A és NA szintje.

Magas dózisú glükokortikoid kezelés alatt álló pszichiátriailag egészséges páciensek vagy Cushing-szindrómában szenvedők gyakran válnak depresszióssá. Elsődleges affektív zavarok esetében gyakran figyelhető meg glükokortikoid hiperszekréció (Bagdy et al., 1986).

Lopez és mtsai azt feltételezték, hogy depressziósokban posztmortem vizsgálatokban a csökkent 5-HT<sub>1A</sub> receptor mRNS koncentráció a depresszióra jellemző kortizol hiperszekréció következménye, mivel a hippokampális 5-HT<sub>1A</sub> receptor mRNS expressziója a kortikoszteroidok tónusos gátlása alatt áll (Lopez et al., 1998). Patkányokban a hippokampális 5-HT<sub>1A</sub> mRNS denzitás és mRNS fehérjeszint csökken krónikus stressz vagy kortikoszteroid adagolását követően (Wang et al., 2009), és adenektómia után fokozódik (Chalmers et al., 1993; Flugge, 1995; Mendelson and McEwen, 1991, 1992).

Több fiziológiai vagy pszichés stresszel összefüggésben álló pszichiátriai betegségben, mint például

a PTSD (poszttraumás stressz zavar) vagy a szkizofrénia, amelyekben a centrális noradrenerg szabályozás eltérése is valószínűleg fennáll, nem találtak eltérést a 5-HT<sub>1A</sub> receptor kötődésében a kontroll csoporthoz képest annak ellenére, hogy például paranoid szkizofréniaiban és pszichotikus depresszióban a dopamin-β-hidroxiláz enzim eltérő aktivitását is leírták (Bantick et al., 2004; Bonne et al., 2005; Mod et al., 1986).

## 5-HT<sub>1A</sub> RECEPTOR GÉNVARIÁNSAINAK ÖSSZEFÜGGÉSE A DEPRESSZIÓVAL

A krónikus antidepresszívum kezelés különböző hatásmechanizmusokon keresztül emeli a posztzinaptikus 5-HT<sub>1A</sub> receptor funkcióját (Chaput et al., 1991, Haddjeri et al., 1998). A parciális 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonista ipsapiron akut hatásai krónikus kezelés után is megmaradnak, de a krónikus ipsapiron kezelés a krónikus antidepresszívum kezeléshez hasonlóan csökkenti a centrálisan adagolt kolecisztoxinin (CCK) anxiogén hatását (To and Bagdy, 1999). Számos depressziósokban végzett poszt mortem, képkalkotó és farmakológiai tanulmányban a 5-HT<sub>1A</sub>-receptor sűrűségének és mRNS expressziójának abnormalitását tapasztalták (Lopez et al., 1998, Stockmeier et al., 1998). Ezek az eltérések összefüggnek a csökkent 5-HT<sub>1A</sub>-receptor funkcióval, hiszen a depressziósokban csökkent hőmérséklet- és hormonális választ adnak az 5-HT<sub>1A</sub>-receptor agonistával végzett vizsgálatokban (Drevets et al., 1999).

5-HT<sub>1A</sub>-receptor szelektív PET (pozitronemissziós tomográfia) ligandok kifejlesztése lehetővé tette az 5-HT<sub>1A</sub> receptorok in vivo mérését depressziósokban. Drevets és mtsai. azt találták, hogy kontrollcsoporttal összehasonlítva depressziósokban az 5-HT<sub>1A</sub>-receptor kötődési kapacitás 26%-kal csökkent a meiotemporális kéregben és 43%-kal a raphe magokban (Drevets et al., 1999). Számos más tanulmány is hasonló eredményeket kapott [<sup>11</sup>C] WAY100635 ligand alkalmazása esetén (Meltzer et al., 2004, Moses-Kolko et al., 2007, Sargent et al., 2000). Ezek az eredmények összhangban vannak az 5-HT<sub>1A</sub>-receptor agonista vizsgálatok eredményeivel, nevezetesen azzal, hogy a kezeletlen major depressziós páciensek csökkent hőmérséklet választ, valamint ACTH- és kortizol-felszabadulást mutatnak ipsapiron- és buspironkezelés hatására (Lesch, 1992; Lesch et al., 1990; Rausch et al., 1990).

Szerotonin transzporter (SERT) knockout (KO) egerekben csökkent az 5-HT<sub>1A</sub> receptorok száma, és környezeti stressz hatására hajlamosabbak a depressziós tünetekre (Lesch, 1992). Állatkísérlet-



ben azt találták, hogy agresszívebb egerek dorzális hippokampuszában fokozottabban expresszálódik a 5-HT<sub>1A</sub> receptor (Korte et al., 1996). 5-HT<sub>1A</sub> KO egerek fokozott szorongásos magatartást mutatnak, ugyanakkor a stresszre adott magatartás válaszuk „közömbös” (Gross and Hen, 2004; Ramboz et al., 1998), ezért gyakran nevezik ezeket az egereket „antidepresszív”- fenotípusú egereknek (Ramboz et al., 1998; Richardson-Jones et al., 2010). 5-HTTLPR s allél hordozók (csökkent transzporter funkció) tartós stressz hatására hajlamosabbak depresszióra (Caspi et al., 2003; Juhasz et al., 2015; Lazary et al., 2008). Ennek hátterében az s allél hordozókra jellemző magasabb szorongásosság, illetve neuroticizmus áll, ami a CB<sub>1</sub> kannabinoid receptor bizonyos variánsainak jelenlétében még fokozottabban jelentkezik (Kirilly et al., 2012; Lazary et al., 2011). Ennek a gén-gén interakciónak a létrejöttében az 5-HT<sub>1A</sub> receptor is szerepet játszik (Kirilly et al., 2012; Lazary et al., 2011).

A szerotonerg gének polimorfizmusainak (pl. 5-HTT, 5-HT<sub>1A</sub>R) összefüggése a depresszióval (Karg et al., 2011; Kishi et al., 2013) sok esetben gyenge és nehezen reprodukálható (Juhasz et al., 2015). Az összefüggés akkor válik jól megfoghatóvá, ha a környezeti stresszoroknak való individuális kitettséget is mérjük. Ebben az esetben nyilvánvalóvá válik, hogy ezek a gének csak a környezeti stressz depressziót kiváltó hatását modulálják, tehát csak azokban a személyekben mutatnak erős hatást, akik a depressziós fázist megelőzően súlyos stresszt éltek át (Juhasz et al., 2015; Lazary et al., 2008).

Az 5-HT<sub>1A</sub>-receptor gén funkcionális polimorfizmus (rs6295) szignifikáns összefüggést mutat az impulzivitással (Benko et al., 2010). Az impulzivitás pedig összefüggést mutat a depresszióval, melynek hátterében a stresszre adott nem megfelelő, az impulzivitással összefüggést mutató magatartás-válasz áll. Ezen keresztül – de nem közvetlenül – az 5-HT<sub>1A</sub> receptor funkció összefüggést mutat a depresszióval (Hullam et al., 2012). Vagyis az 5-HT<sub>1A</sub> receptorfunkció és a depresszió közötti összefüggés csak tartós stresszhelyzetre adott konkrét válaszmintázatban érhető tetten (Hullam et al., 2012, Mekli et al., 2011).

### 5-HT<sub>1A</sub> RECEPTOR SZEREPE A SZELEKTÍV SZEROTONIN VISSZAVÉTEL GÁTLÓ (SSRI) ANTIDEPRESSZÍVUM HATÁSBAN

A frissen bevezetett, legújabb, farmakológiai hatáson alapuló nomenklatura szerint (Zohar et al., 2014) az

SSRI antidepresszívumok mellett számos triciklusos antidepresszívum (pl. amitriptylin, imipramin) is a szerotonin visszavételén keresztül fejti ki elsődlegesen a terápiás hatását. Ezek az antidepresszívumok krónikus kezelés során deszenzitizálják az 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptorokat, amelyek a raphe-ban található szerotonerg neuronok szómáján és dendritjein találhatóak, ezáltal csökken a 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor mediálta negatív feedback (To and Bagdy, 1999). Az 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor downregulációja elősegíti az SSRI-ok terápiás hatásának kialakulását (Bortolozzi et al., 2012, Richardson-Jones et al., 2010).

Az 5-HT<sub>1A</sub>-receptor teljes agonisták klinikai alkalmazása major depresszióban kevés sikerrel járt, kellemetlen gasztrointesztinális mellékhatásaik miatt. A főként szorongáscsökkentőként alkalmazott azapironok (pl. buspiron, gepiron, ipsapiron, tandospiron) preklinikai valamint open-label és placebokontrollált depressziós klinikai vizsgálatokban azonban hatékonynak bizonyultak. Ezek a szerek, mivel parciális agonisták, nagy dózisban sem aktiválják a receptort olyan mértékben, mint a szerotonin.

Nemrégiben kifejlesztett, de már forgalomba hozott új antidepresszívumok a vilazodon és a vortioxetin (Katona et al., 2012; Katona and Katona, 2014; Mork et al., 2013; Page et al., 2002), melyek SERT gátlók és 5HT<sub>1A</sub>-receptor parciális agonisták. Kombinált mechanizmusuknak köszönhetően gyorsabban fejtik ki hatásukat, a tünetek már egyhetes kezelés után is szignifikánsan csökkennek (Pierz and Thase, 2014). A vortioxetin egyéb szerotonin receptorokhoz is kötődik, antagonistá az 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> receptorokon és parciális agonista az 5-HT<sub>1B</sub> receptoron (Zohar et al., 2014). A gyorsabban kialakuló, vagy jellegében eltérő terápiás hatás kérdésében csak széleskörű klinikai alkalmazás és összehasonlító vizsgálatok után lehet majd biztosat mondani.

Az 5-HT<sub>1A</sub>-receptor szerepének alaposabb ismerete nemcsak a depresszió jobb megértésében segíthet, hanem ezen receptor gyógyszerként való beemelésének segítségével javítható a már korábbi koncepciók szerint kifejlesztett antidepresszívumok hatása.

---

Gonda Xénia a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjában részesül.

**LEVELEZŐ SZERZŐ:** Bagdy György, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. E-mail: bagdy.gyorgy@pharma.semmelweis-univ.hu

---

## IRODALOM

1. Adori C, Zelena D, Timar J, Gyarmati Z, Domokos A, Sobor M, Furst Z, Makara G, Bagdy G (2010) Intermittent prenatal MDMA exposure alters physiological but not mood related parameters in adult rat offspring. *Behavioural brain research*, 206:299-309.
2. Albert PR, Vahid-Ansari F, Luckhart C (2014) Serotonin-pre-frontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8:199.
3. Armbruster D, Mueller A, Strobel A, Lesch KP, Brocke B, Kirschbaum C (2011) Predicting cortisol stress responses in older individuals: influence of serotonin receptor 1A gene (HTR1A) and stressful life events. *Hormones and behavior*, 60:105-111.
4. Artigas F, Romero L, de Montigny C, Blier P (1996) Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT1A antagonists. *Trends in neurosciences*, 19:378-383.
5. Aznar S, Qian Z, Shah R, Rahbek B, Knudsen GM (2003) The 5-HT1A serotonin receptor is located on calbindin- and parvalbumin-containing neurons in the rat brain. *Brain research*, 959:58-67.
6. Bagdy G, Rihmer Z, Frecska E, Szadoczky E, Arato M (1986) Platelet MAO activity and the dexamethasone suppression test in bipolar depression. *Psychoneuroendocrinology*, 11:117-120.
7. Bagdy G, Calogero AE, Aulakh CS, Szemerédi K, Murphy DL (1989a) Long-term cortisol treatment impairs behavioral and neuroendocrine responses to 5-HT1 agonists in the rat. *Neuroendocrinology*, 50:241-247.
8. Bagdy G, Calogero AE, Murphy DL, Szemerédi K (1989b) Serotonin agonists cause parallel activation of the sympathoadrenomedullary system and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in conscious rats. *Endocrinology*, 125:2664-2669.
9. Bagdy G, Szemerédi K, Murphy DL (1989c) Marked increases in plasma catecholamine concentrations precede hypotension and bradycardia caused by 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) in conscious rats. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 41:270-272.
10. Bagdy G, Calogero AE, Szemerédi K, Chrousos GP, Gold PW (1990) Effects of cortisol treatment on brain and adrenal corticotropin-releasing hormone (CRH) content and other parameters regulated by CRH. *Regulatory peptides*, 31:83-92.
11. Bagdy G, Makara GB (1994) Hypothalamic paraventricular nucleus lesions differentially affect serotonin-1A (5-HT1A) and 5-HT2 receptor agonist-induced oxytocin, prolactin, and corticosterone responses. *Endocrinology*, 134:1127-1131.
12. Bagdy G (1998a) Serotonin, anxiety, and stress hormones. Focus on 5-HT receptor subtypes, species and gender differences. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 851:357-363.
13. Bagdy G (1998b) The role of biogenic amines in neuroendocrine regulation in conscious rats. In: *Methods in Neuroendocrinology* (Van de Kar, L. D., ed), pp 145-161 Boca Raton, Florida: CRC Press.
14. Bagdy G, Filakovszky J, Kantor S, Juhasz G, Graf M, Jakus R, Gonda X, Zsombok T, Adori C, Balogh B, Kirilly E, Ando RD, Lazary J, Gyongyosi N, Benko A, Molnar E, Kitka T (2009) A szerotonin a központi idegrendszerben: kirándulás a neurobiológiától, genetikától a farmakológia, pszichiátria és neurológia felé. *Orvoskepes*, S2:53-132.
15. Bantick RA, Montgomery AJ, Bench CJ, Choudhry T, Malek N, McKenna PJ, Queded DJ, Deakin JF, Grasby PM (2004) A positron emission tomography study of the 5-HT1A receptor in schizophrenia and during clozapine treatment. *Journal of psychopharmacology*, 18:346-354.
16. Bantick RA, De Vries MH, Grasby PM (2005) The effect of a 5-HT1A receptor agonist on striatal dopamine release. *Synapse*, 57:67-75.
17. Barnes NM, Sharp T (1999) A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38:1083-1152.
18. Benko A, Lazary J, Molnar E, Gonda X, Tothfalusi L, Pap D, Mirnics Z, Kurimay T, Chase D, Juhasz G, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G (2010) Significant association between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153B:592-599.
19. Blier P, de Montigny C (1994) Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends in pharmacological sciences*, 15:220-226.
20. Bonne O, Bain E, Neumeister A, Nugent AC, Vythilingam M, Carson RE, Luckenbaugh DA, Eckelman W, Herscovitch P, Drevets WC, Charney DS (2005) No change in serotonin type 1A receptor binding in patients with posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry*, 162:383-385.
21. Bortolozzi A, Castane A, Semakova J, Santana N, Alvarado G, Cortes R, Ferres-Coy A, Fernandez G, Carmona MC, Toth M, Perales JC, Montefeltro A, Artigas F (2012) New antidepressant strategy based on acute siRNA silencing of 5-HT1A autoreceptors. *Molecular psychiatry*, 17:567.
22. Bovo S, Rouillard C, Richard D (1996) Role of CRH in the effects of 5-HT-receptor agonists on food intake and metabolic rate. *The American journal of physiology*, 271:R1231-1238.
23. Buckingham JC, Hodges JR (1979) Hypothalamic receptors influencing the secretion of corticotrophin releasing hormone in the rat. *The Journal of physiology*, 290:421-431.
24. Calogero AE, Bernardini R, Margioris AN, Bagdy G, Gallucci WT, Munson PJ, Tamarkin L, Tomai TP, Brady L, Gold PW, et al. (1989) Effects of serotonergic agonists and antagonists on corticotropin-releasing hormone secretion by explanted rat hypothalamus. *Peptides*, 10:189-200.
25. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301:386-389.
26. Celada P, Bortolozzi A, Artigas F (2013) Serotonin 5-HT1A receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS drugs*, 27:703-716.
27. Chalmers DT, Kwak SP, Mansour A, Akil H, Watson SJ (1993) Corticosteroids regulate brain hippocampal 5-HT1A receptor mRNA expression. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 13:914-923.
28. 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: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 5:219-229.
29. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, Huang Y, Gautier C, Mathis C (1999) PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological psychiatry*, 46:1375-1387.
30. Felszeghy K, Bagdy G, Nyakas C (2000) Blunted pituitary-adrenocortical stress response in adult rats following neonatal dexamethasone treatment. *Journal of neuroendocrinology*, 12:1014-1021.
31. Filakovszky J, Gerber K, Bagdy G (1999) A serotonin-1A receptor agonist and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist

- onist oppose each others effects in a genetic rat epilepsy model. *Neuroscience letters*, 261:89-92.
32. Flugge G (1995) Dynamics of central nervous 5-HT1A-receptors under psychosocial stress. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 15:7132-7140.
  33. Fuller RW, Snoddy HD, Clemens JA (1978) The effect of quipazine, a serotonin receptor agonist, on serum corticosterone concentration in rats. *Endocrine research communications*, 5:161-171.
  34. Fuller RW (1981) Serotonergic stimulation of pituitary-adrenocortical function in rats. *Neuroendocrinology*, 32:118-127.
  35. Goddard AW, Ball SG, Martinez J, Robinson MJ, Yang CR, Russell JM, Shekhar A (2010) Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depression and anxiety*, 27:339-350.
  36. Gross C, Hen R (2004) The developmental origins of anxiety. *Nature reviews Neuroscience*, 5:545-552.
  37. Gyombolai P, Pap D, Turu G, Catt KJ, Bagdy G, Hunyady L (2012) Regulation of endocannabinoid release by G proteins: a paracrine mechanism of G protein-coupled receptor action. *Molecular and cellular endocrinology*, 353:29-36.
  38. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C (1998) Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT1A receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18:10150-10156.
  39. Hamon M, Nelson DL, Herbet A, Bockaert J, Glowinski J (1980) Characteristics of serotonin receptors in the rat brain. *Monographs in neural sciences*, 7:161-175.
  40. Hensler JG, Artigas F, Bortolozzi A, Daws LC, De Deurwaerdere P, Milan L, Navailles S, Koek W (2013) Catecholamine/Serotonin interactions: systems thinking for brain function and disease. *Advances in pharmacology*, 68:167-197.
  41. Hullam G, Juhasz G, Bagdy G, Antal P (2012) Beyond structural equation modeling: model properties and effect size from a Bayesian viewpoint. An example of complex phenotype-genotype associations in depression. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület lapja = official journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 14:273-284.
  42. Juhasz G, Gonda X, Hullam G, Eslzari N, Kovacs D, Lazary J, Pap D, Petschner P, Elliott R, Deakin JF, Anderson IM, Antal P, Lesch KP, Bagdy G (2015) Variability in the effect of 5-HTTLPR on depression in a large European population: the role of age, symptom profile, type and intensity of life stressors. *PLoS One*, 10:e0116316.
  43. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S (2011) The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of general psychiatry*, 68:444-454.
  44. Katona C, Hansen T, Olsen CK (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *International clinical psychopharmacology*, 27:215-223.
  45. Katona CL, Katona CP (2014) New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10:349-354.
  46. Kirilly E, Gonda X, Bagdy G (2012) CB1 receptor antagonists: new discoveries leading to new perspectives. *Acta physiologica*, 205:41-60.
  47. Kirschbaum C, Hellhammer DH (1999) Noise and Stress - Salivary Cortisol as a Non-Invasive Measure of Allostatic Load. *Noise & health*, 1:57-66.
  48. Kishi T, Yoshimura R, Fukuo Y, Okochi T, Matsunaga S, Umene-Nakano W, Nakamura J, Serretti A, Correll CU, Kane JM, Iwata N (2013) The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: results from an extended meta-analysis of patients with major depression and bipolar disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 263:105-118.
  49. Korte SM, Meijer OC, de Kloet ER, Buwalda B, Keijsers J, Sluyter F, van Oortmerssen G, Bohus B (1996) Enhanced 5-HT1A receptor expression in forebrain regions of aggressive house mice. *Brain research*, 736:338-343.
  50. Lazary J, Lazary A, Gonda X, Benko A, Molnar E, Juhasz G, Bagdy G (2008) New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. *Biological psychiatry*, 64:498-504.
  51. Lazary J, Juhasz G, Hunyady L, Bagdy G (2011) Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB(1) receptor antagonists. *Trends in pharmacological sciences*, 32:270-280.
  52. Lesch KP, Disselkamp-Tietze J, Schmidtke A (1990) 5-HT1A receptor function in depression: effect of chronic amitriptyline treatment. *Journal of neural transmission General section*, 80:157-161.
  53. Lesch KP (1992) The ipsapirone/5-HT1A receptor challenge in anxiety disorders and depression. In: *Serotonin 1A Receptors in Depression and Anxiety*, vol. 80 (Stahl, S. M. e. a., ed), pp 135-162 New York: Raven Press.
  54. Li Z, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY (2004) Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain. *European journal of pharmacology*, 493:75-83.
  55. Lim JE, Porteus CS, Bernier NJ (2013) Serotonin directly stimulates cortisol secretion from the interrenals in goldfish. *General and comparative endocrinology*, 192:246-255.
  56. Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ (1998) A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin 1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biological psychiatry*, 43:547-573.
  57. Medeiros LR, Cartolano MC, McDonald MD (2014) Crowding stress inhibits serotonin 1A receptor-mediated increases in corticotropin-releasing factor mRNA expression and adrenocorticotropin hormone secretion in the Gulf toadfish. *Journal of comparative physiology B, Biochemical, systemic, and environmental physiology*, 184:259-271.
  58. Mekli K, Payton A, Miyajima F, Platt H, Thomas E, Downey D, Lloyd-Williams K, Chase D, Toth ZG, Elliott R, Ollier WE, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G, Juhasz G (2011) The HTR1A and HTR1B receptor genes influence stress-related information processing. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21:129-139.
  59. Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, Butters MA, Ziolkowski SK, Moses-Kolko E, Mazumdar S, Mulsant BH, Houck PR, Lopresti BJ, Weissfeld LA, Reynolds CF (2004) Serotonin 1A receptor binding and treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29:2258-2265.
  60. Mendelson SD, McEwen BS (1991) Autoradiographic analyses of the effects of restraint-induced stress on 5-HT1A, 5-HT1C and 5-HT2 receptors in the dorsal hippocampus of male and female rats. *Neuroendocrinology*, 54:454-461.
  61. Mendelson SD, McEwen BS (1992) Autoradiographic analyses of the effects of adrenalectomy and corticosterone on 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the dorsal hippocampus and cortex of the rat. *Neuroendocrinology*, 55:444-450.

62. Millan MJ, Marin P, Bockaert J, Mannoury la Cour C (2008) Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. *Trends in pharmacological sciences*, 29:454-464.
63. Mod L, Rihmer Z, Magyar I, Arato M, Alfoldi A, Bagdy G (1986) Serum DBH activity in psychotic vs. nonpsychotic unipolar and bipolar depression. *Psychiatry research*, 19:331-333.
64. Mork A, Montezinho LP, Miller S, Trippodi-Murphy C, Plath N, Li Y, Gulino M, Sanchez C (2013) Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 105:41-50.
65. Moses-Kolko EL, Price JC, Thase ME, Meltzer CC, Kupfer DJ, Mathis CA, Bogers WD, Berman SR, Houck PR, Schneider TN, Drevets WC (2007) Measurement of 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in depressed adults before and after antidepressant drug treatment using positron emission tomography and [<sup>11</sup>C]WAY-100635. *Synapse*, 61:523-530.
66. Mueller GP, Twohy CP, Chen HT, Advis JP, Meites J (1976) Effect of L-tryptophan and restraint stress on hypothalamic and brain serotonin turnover, and pituitary TSH and prolactin release in rats. *Life sciences*, 18:715-724.
67. Ogren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, D'Addario C, Ekstrom JC, Svenningsson P, Meister B, Kehr J, Stiedl O (2008) The role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in learning and memory. *Behavioural brain research*, 195:54-77.
68. Page ME, Cryan JF, Sullivan A, Dalvi A, Saucy B, Manning DR, Lucki I (2002) Behavioral and neurochemical effects of 5-(4-[4-(5-cyano-3-indolyl)-butyl]-butyl)-1-piperazinyl)-benzofuran-2-carboxamide (EMD68843): a combined selective inhibitor of serotonin reuptake and 5-hydroxytryptamine(1A) receptor partial agonist. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 302:1220-1227.
69. Palacios J, Pazos A, Hoyer DC (1987) Characterisation and mapping of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in animals and in man. In: *Brain 5-HT<sub>1A</sub> Receptors - Behavioural and Neurochemical Pharmacology* (In: Dourish, C. A., S.; Hutson, P., ed) Chichester: Ellis Horwood.
70. Palkovits M (2014) Catecholamines and stress. *Ideggyógyászati Szemle*, 67:89-93.
71. Pazos A, Probst A, Palacios JM (1987) Serotonin receptors in the human brain--III. Autoradiographic mapping of serotonin-1 receptors. *Neuroscience*, 21:97-122.
72. Pehrson AL, Sanchez C (2014) Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS spectrums*, 19:121-133.
73. Pierz KA, Thase ME (2014) A review of vilazodone, serotonin, and major depressive disorder. *The primary care companion for CNS disorders*, 16.
74. Prow MR, Martin KF, Heal DJ (1996) 8-OH-DPAT-induced mydriasis in mice: a pharmacological characterisation. *European journal of pharmacology*, 317:21-28.
75. Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, Mann JJ, Brunner D, Hen R (1998) Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95:14476-14481.
76. Rausch JL, Stahl SM, Hauger RL (1990) Cortisol and growth hormone responses to the 5-HT<sub>1A</sub> agonist gepirone in depressed patients. *Biological psychiatry*, 28:73-78.
77. Rees LH, Cook DM, Kendall JW, Allen CF, Kramer RM, Ratcliffe JG, Knight RA (1971) A radioimmunoassay for rat plasma ACTH. *Endocrinology*, 89:254-261.
78. Richardson-Jones JW, Craige CP, Guiard BP, Stephen A, Metzger KL, Kung HF, Gardier AM, Dranovsky A, David DJ, Beck SG, Hen R, Leonardo ED (2010) 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. *Neuron*, 65:40-52.
79. Rollema H, Lu Y, Schmidt AW, Zorn SH (1997) Clozapine increases dopamine release in prefrontal cortex by 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation. *European journal of pharmacology*, 338:R3-5.
80. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, Rabiner EA, Messa C, Meyer J, Gunn RN, Grasby PM, Cowen PJ (2000) Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Archives of general psychiatry*, 57:174-180.
81. Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, Kolli TN, Friedman L, Rajkowska G (1998) Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression--postmortem evidence for decreased serotonin activity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18:7394-7401.
82. Thierry AM, Javoy F, Glowinski J, Kety SS (1968) Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. I. Modifications of norepinephrine turnover. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 163:163-171.
83. To CT, Bagdy G (1999) Anxiogenic effect of central CCK administration is attenuated by chronic fluoxetine or ipsapirone treatment. *Neuropharmacology*, 38:279-282.
84. Wang HT, Han F, Shi YX (2009) Activity of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor is involved in the alteration of glucocorticoid receptor in hippocampus and corticotropin-releasing factor in hypothalamus in SPS rats. *International journal of molecular medicine*, 24:227-231.
85. Yoshino T, Nisijima K, Katoh S, Yui K, Nakamura M (2002) Tansospirone potentiates the fluoxetine-induced increases in extracellular dopamine via 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the rat medial frontal cortex. *Neurochemistry international*, 40:355-360.
86. Yu Y, Ramage AG, Koss MC (2004) Pharmacological studies of 8-OH-DPAT-induced pupillary dilation in anesthetized rats. *European journal of pharmacology*, 489:207-213.
87. Zohar J, Stahl SM, Moller HJ, Blier P, Kupfer DJ, Yamawaki S, Uchida H, Spedding M, Goodwin G, Nutt DJ, Wilson S (2014) *Neuroscience based Nomenclature*. Cambridge: University Press.



## Antidepressants, stressors and the serotonin 1A receptor

5-HT<sub>1A</sub> receptor is a receptor of surprises. Buspirone, an anxiolytic drug with a then yet unidentified mechanism of action had been marketed for years when it was discovered that it is a 5-HT<sub>1A</sub> partial agonist. Several more years had to pass before it was accepted that this receptor plays the key role in the action mechanism of buspirone. This was followed by further surprises. It was discovered that in spite of its anxiolytic effect buspirone activates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) stress axis, furthermore, it increases peripheral noradrenaline and adrenaline concentration via a central mechanism. Thus activation of this receptor leads to ACTH/corticosterone and catecholamine release and also increases beta-endorphine, oxytocin and prolactin secretion while decreasing body temperature, increasing food uptake, eliciting characteristic behavioural responses in rodents and also playing a role in the development of certain types of epilepsy. Human genetic studies revealed the role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in cognitive processes playing a role in the development of depression such as impulsiveness or response to environmental stress. This exceptionally wide spectrum of effects is attributable to the presence of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in serotonergic as well as other, for example glutamatergic, cholinergic, dopaminergic and noradrenergic neurons. The majority of the effects of 5-HT<sub>1A</sub> receptors is manifested via the mediation of G<sub>i</sub> proteins through the hyperpolarisation or inhibition of the neuron carrying the receptor. 5-HT<sub>1A</sub> receptors on serotonergic neurons can be found in the somatodendritic area and play a significant role in delaying the effects of antidepressants which is an obvious disadvantage. Therefore the newest serotonergic antidepressants including vilazodone and vortioxetine have been designed to possess 5-HT<sub>1A</sub> receptor partial agonist properties. In the present paper we focus primarily on the role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in stress and antidepressant response.

**Keywords:** 5-HT<sub>1A</sub> receptor, stress, antidepressants, anxiolytics, HPA-axis, vilazodone, vortioxetine