

**SOMNUL, SEROTONINA SI DEPRESIA:
interactiuni functionale**

Daniela Popa

Somnul

- Receptorii 5-HT_{1A/1B}, 5-HT₃, 5-HT₇
somnul paradoxal
- Receptorii 5-HT₂
somnul lent

- Insomnie
- Facilitatea
somnului paradoxal
- Fragmentare
- Reducerea
somnului lent

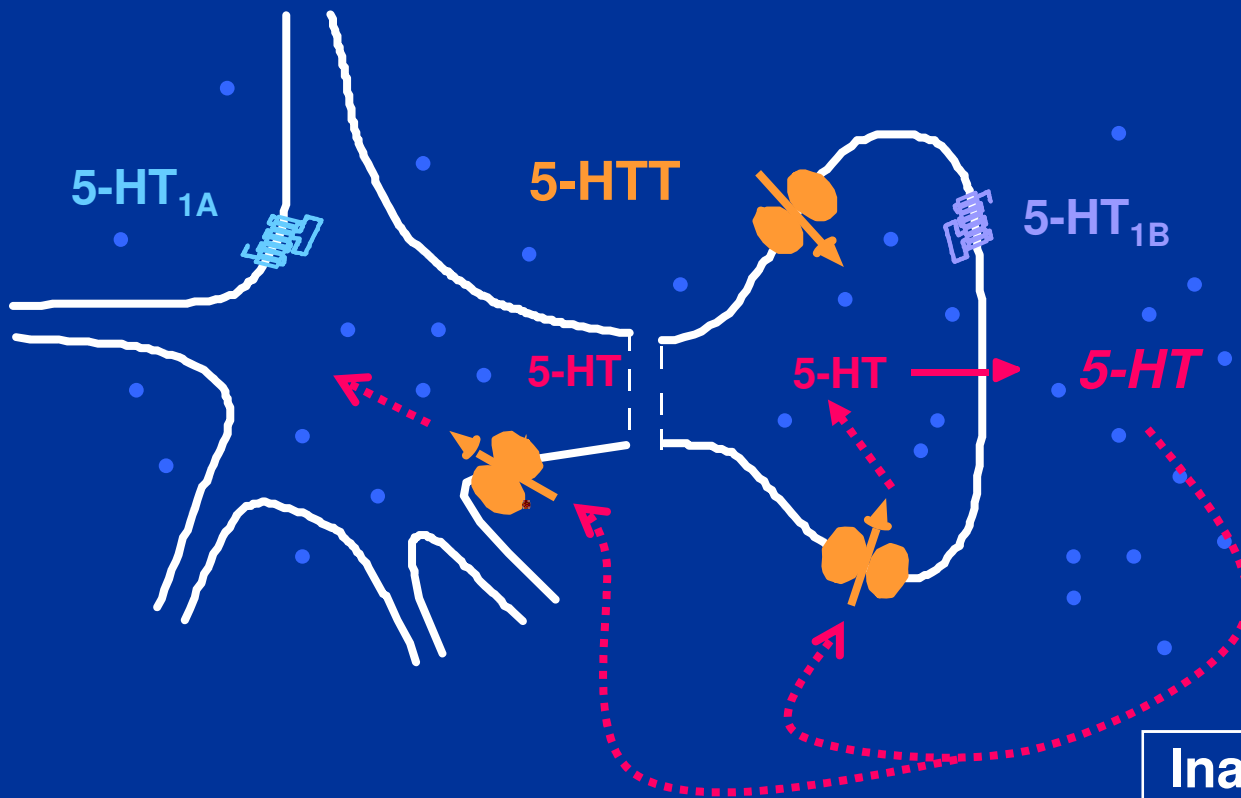
Sistemul serotonergic (5-HT)

Depresia

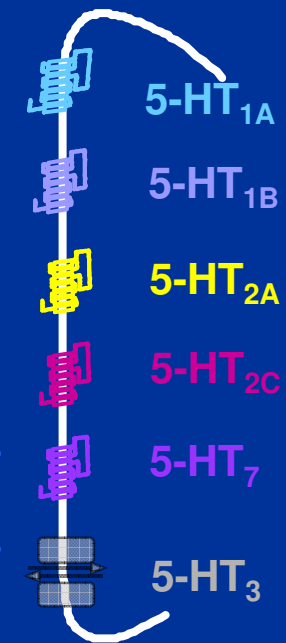
- Deficit 5-HT
- Tratamente antidepresive
- Polimorfism 5-HTT
(forma S reduce expresia transportorului 5-HT)

Sistemul 5-HT

Neuron serotonergic
(Nucleul rafeu dorsal)



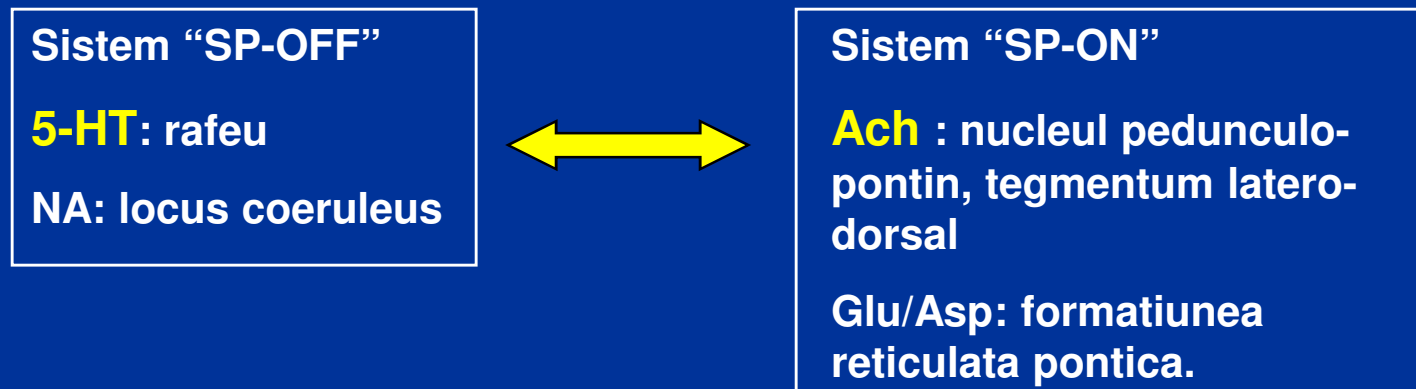
Neuron postsinaptic
(Structuri de proiectie)



Inactivarea genetica
produce modificari ale
somnului (e.g. 5-HT_{1A},
5-HT_{1B}) (Boutrel et al 1999, 2002)

5-HT si somnul

5-HT si somnul paradoxal (*Steriade et McCarley, 1990*):



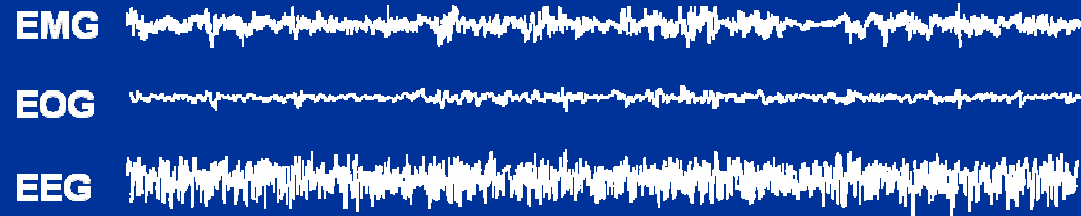
5-HT si somnul lent:

Efect inhibitor la nivelul ariei preoptice ventro-laterale (care este implicata in inductia somnului lent)

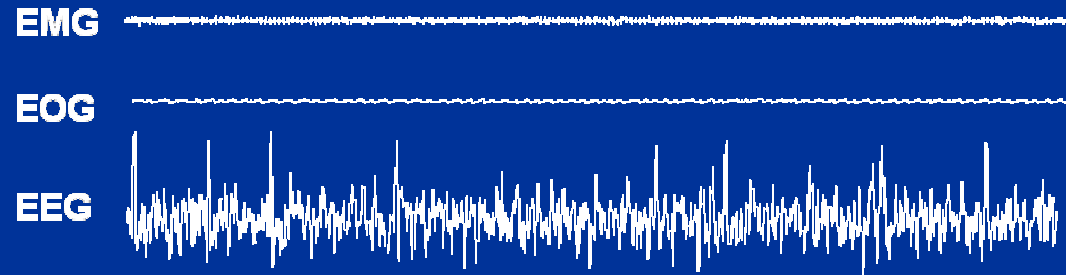
(*Gallopín et al. 2000*)



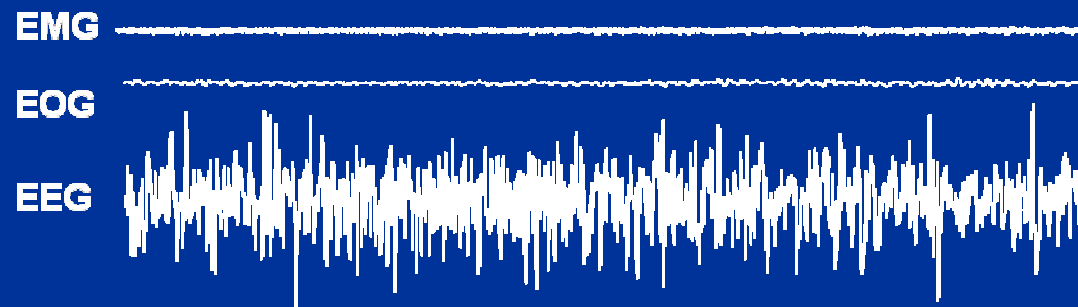
Veghe



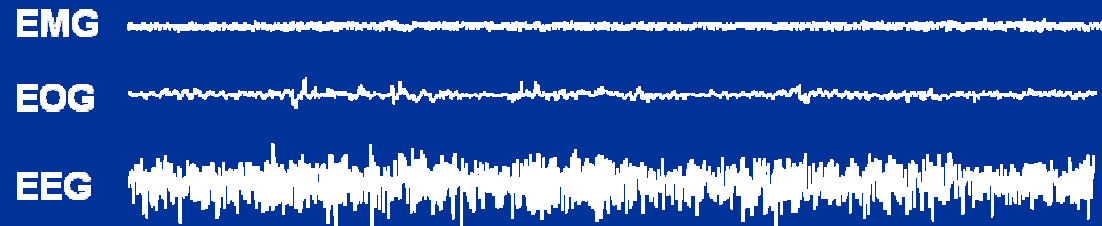
Somn lent superficial



Somn lent profund



Somn paradoxal

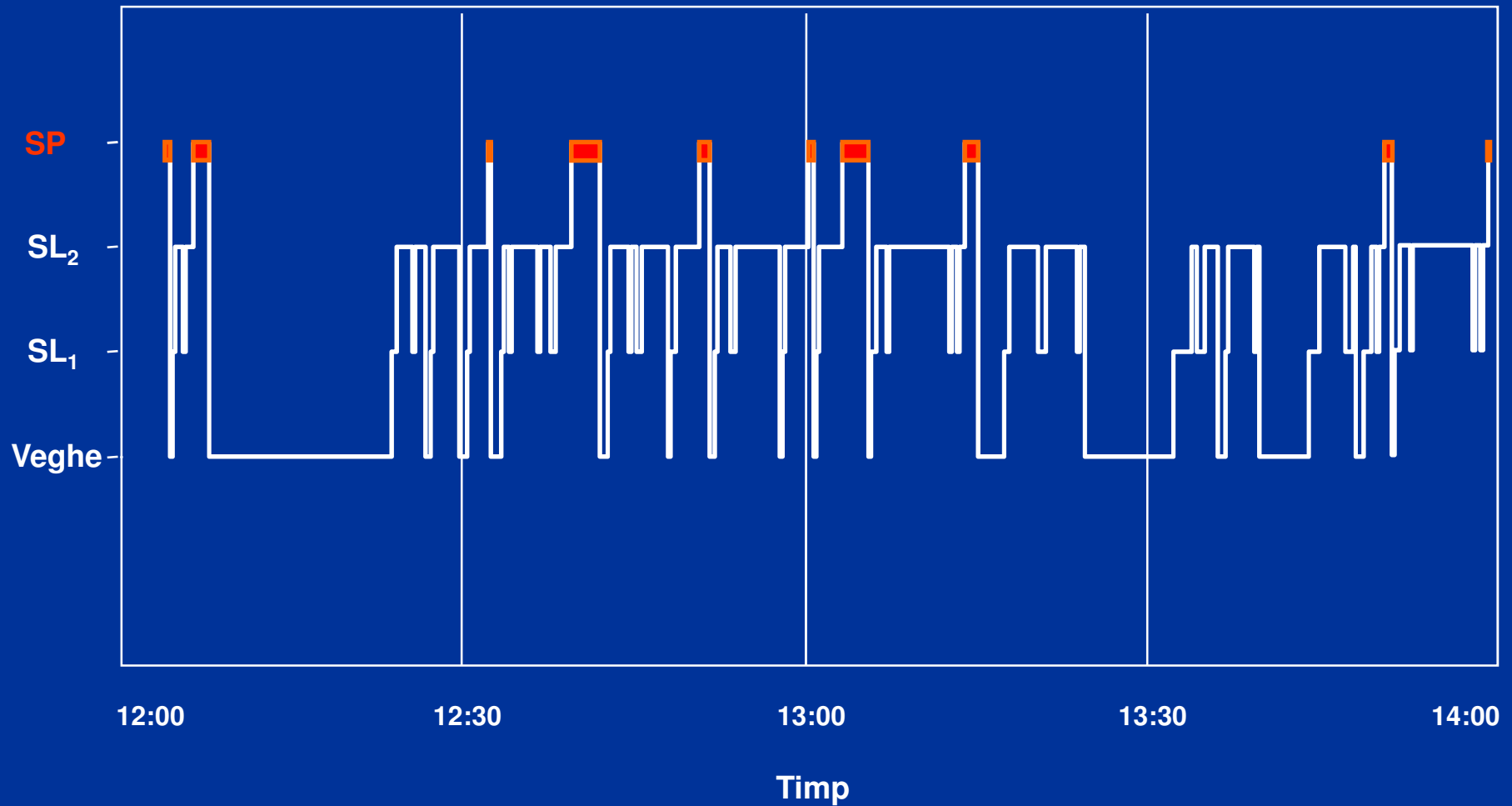


10 sec

350 μ V



Organizarea somnului la soarece



Depresia

Modele animale

- *anedonie*
- *probleme de motricitate*
- *comportament depresiv in diverse teste validate*
- ***tulburari ale somnului***

Somnul, serotonina si depresia

Legatura dintre somn si serotonina:

- KO transportor 5-HT (*Bengel et al. 1998*)

Importanta perioadei de dezvoltare (*Mirmiran et al. 1981*):

- Cresterea sau scaderea cantitatilor de 5-HT
tratamente farmacologice in timpul dezvoltarii

Studiul unui model genetic de depresie :

- Soarecele 'resemnat' (*Vaugeois et al. 1997*)

Tratament antidepresiv:

- Comportament si microdializa in timpul administrarii de fluoxetina

Somnul, serotonina si depresia

1. Somnul paradoxal

- starea functionala a transportorului de 5-HT si somnul paradoxal
- modelul soarecelui 'resemnat'

2. Homeostazia somnului

- deprivarea de somn
- stresul de imobilizare

3. Tratamentul antidepresiv si serotonina

- microdializa si comportament

Somnul, serotonina si depresia

1. Somnul paradoxal

- starea functionala a transportorului de 5-HT si somnul paradoxal
- modelul soarecelui 'resemnat'

2. Homeostazia somnului

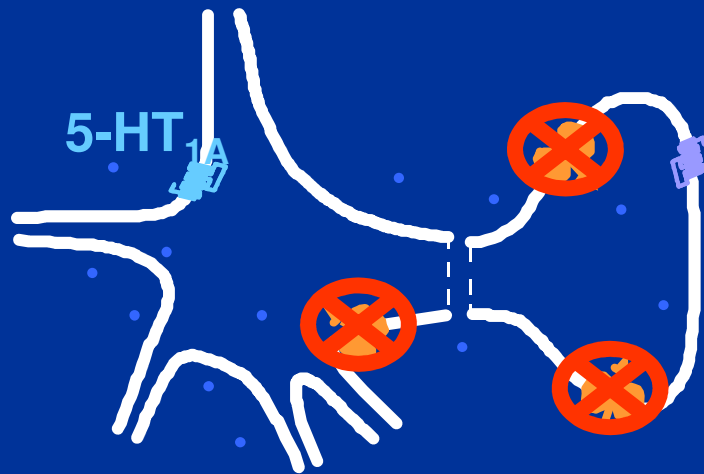
- deprivarea de somn
- stresul de imobilizare

3. Tratamentul antidepresiv si serotonina

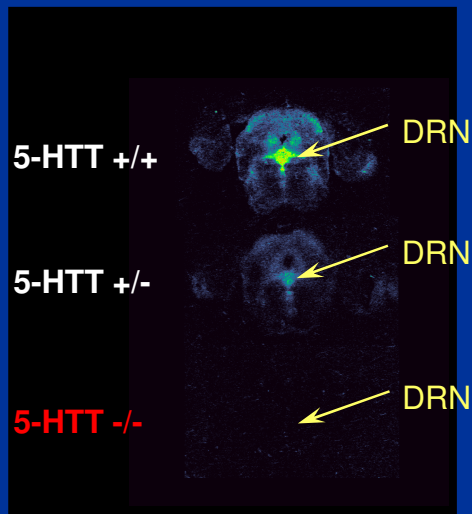
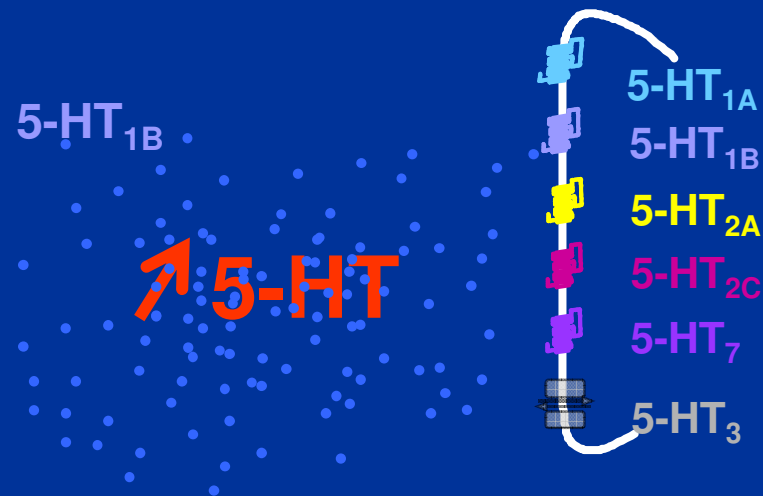
- microdializa si comportament

Sistemul 5-HT la soarecii **5-HTT^{-/-}**

Neuron serotonergic
(Nucleul rafeu dorsal)

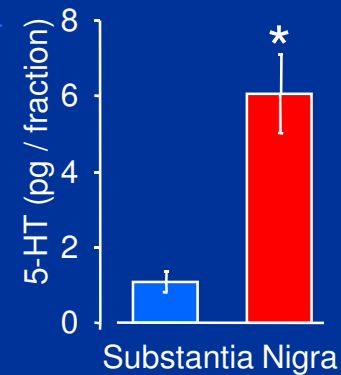


Neuron postsinaptic
(Structuri de proiectie)



5-HT extracelulara

■ 5-HTT +/+
■ 5-HTT -/-



Fabre et al., 2000

Modelul 5-HTT -/-

Soareci KO de 5-HTT

↔ **5-HTT este locul de actiune al ISRS**

Studiul pe soareci femele

↔ **Prevalenta depresiei de 2 ori mai mare la femeie decat la barbat**

Inregistrarea polisomnografica, si a actimetriei

↔ **Modificari ale somnului si ritmului de activitate la pacientul deprimat**

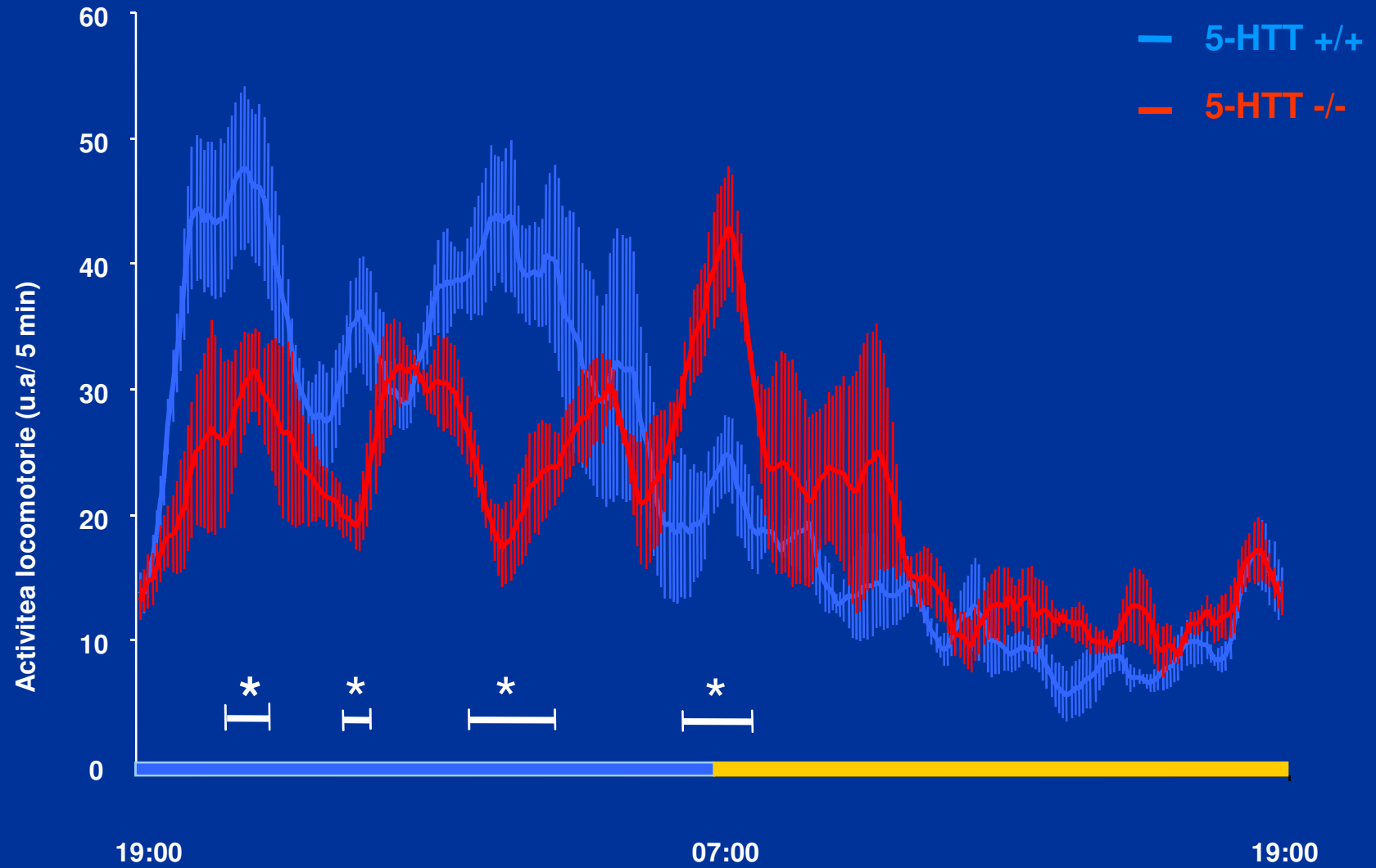
Sensibilitatea activitarii axei HHG

↔ **Perturbari ale axei HHG**

Fava and Kendler (2000) Neuron

Nestler et al. (2002) Neuron

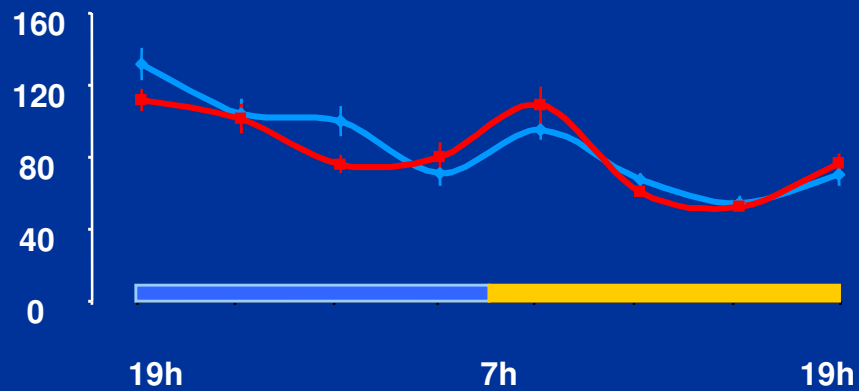
Activitatea locomotorie



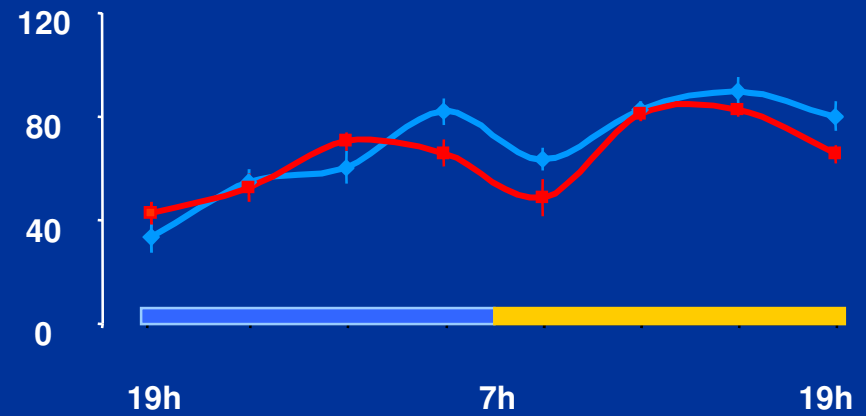
Starile spontane de vigilență

◆ 5-HTT +/+
◆ 5-HTT -/-

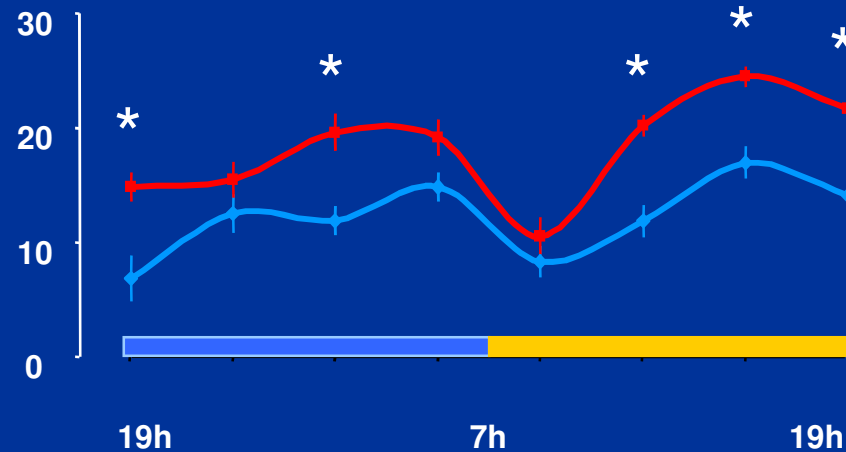
Veghea



Somnul lent



Somnul paradoxal



Ciclul ovarian la soarece



Celule vaginale



Leucocite



Nucleate

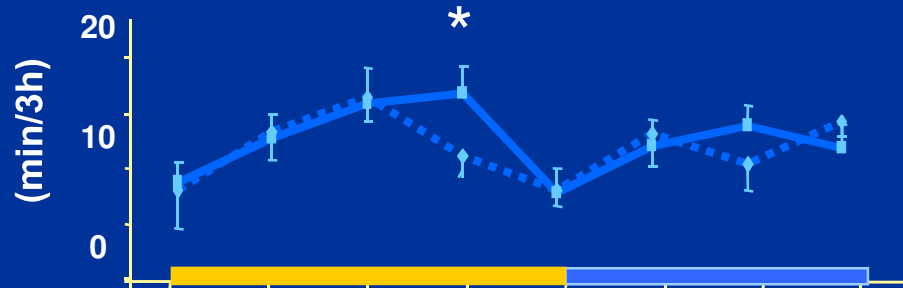


Cheratinizate

Celule epiteliale

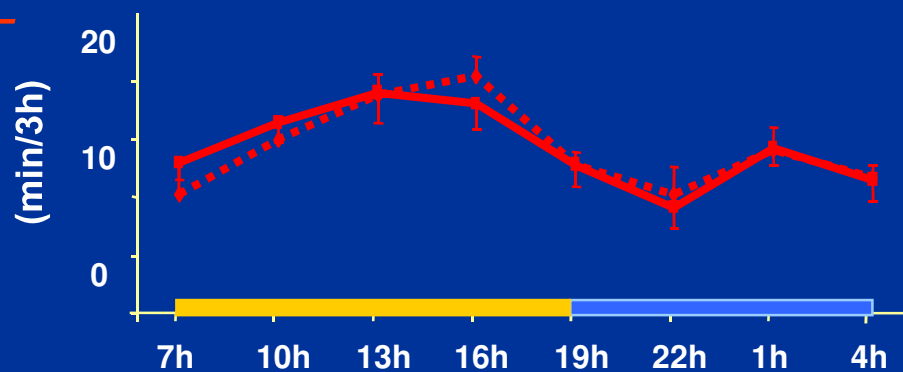
Influenta ciclului ovarian asupra somnului paradoxal

5-HTT^{+/+}



..... Proestrus - ↑ progesteron si estrogen
—— Estrus - ↓ progesteron si estrogen

5-HTT^{-/-}



→ perturbare

Rezumat

Anomalii observate la modelul 5-HTT-/-:

- Scaderea activitatii motrice
- **Cresterea somnului paradoxal**
- Pierderea modularii somnului paradoxal de catre ciclul ovarian

Cantitatea de 5-HT extracelulara este crescuta

5-HT inhiba somnul paradoxal

⇒ *Adaptare functionala, in timpul perioadei de dezvoltare?*

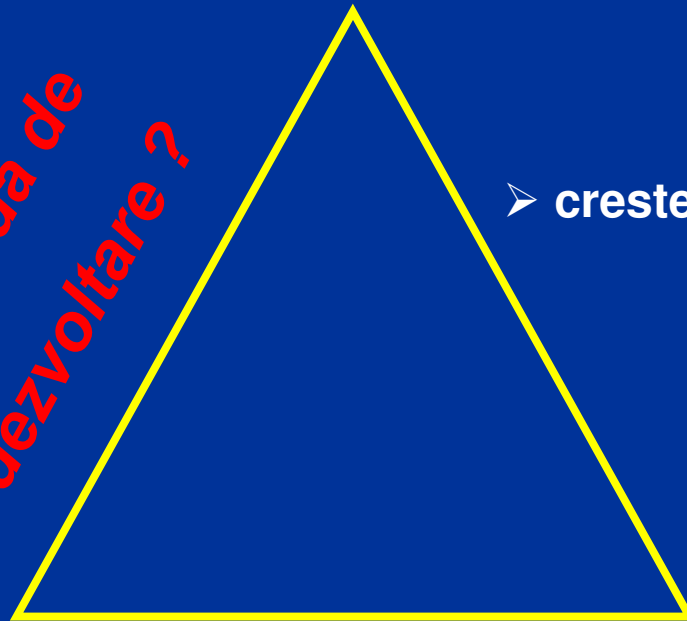
Somnul

Perioada de dezvoltare ?

➤ creșterea somnului paradoxal

Sistemul 5-HT

Depresia



Modificarile tonusului serotoninergic In timpul perioadei neonatale

Soarecii KO 5-HTT^{-/-}

5-HT extracelulara ~~in exces~~



scaderea cantitatilor de serotonina
(pCPA = para-clorofenilalanina)

Soarecii WT 5-HTT^{+/+}

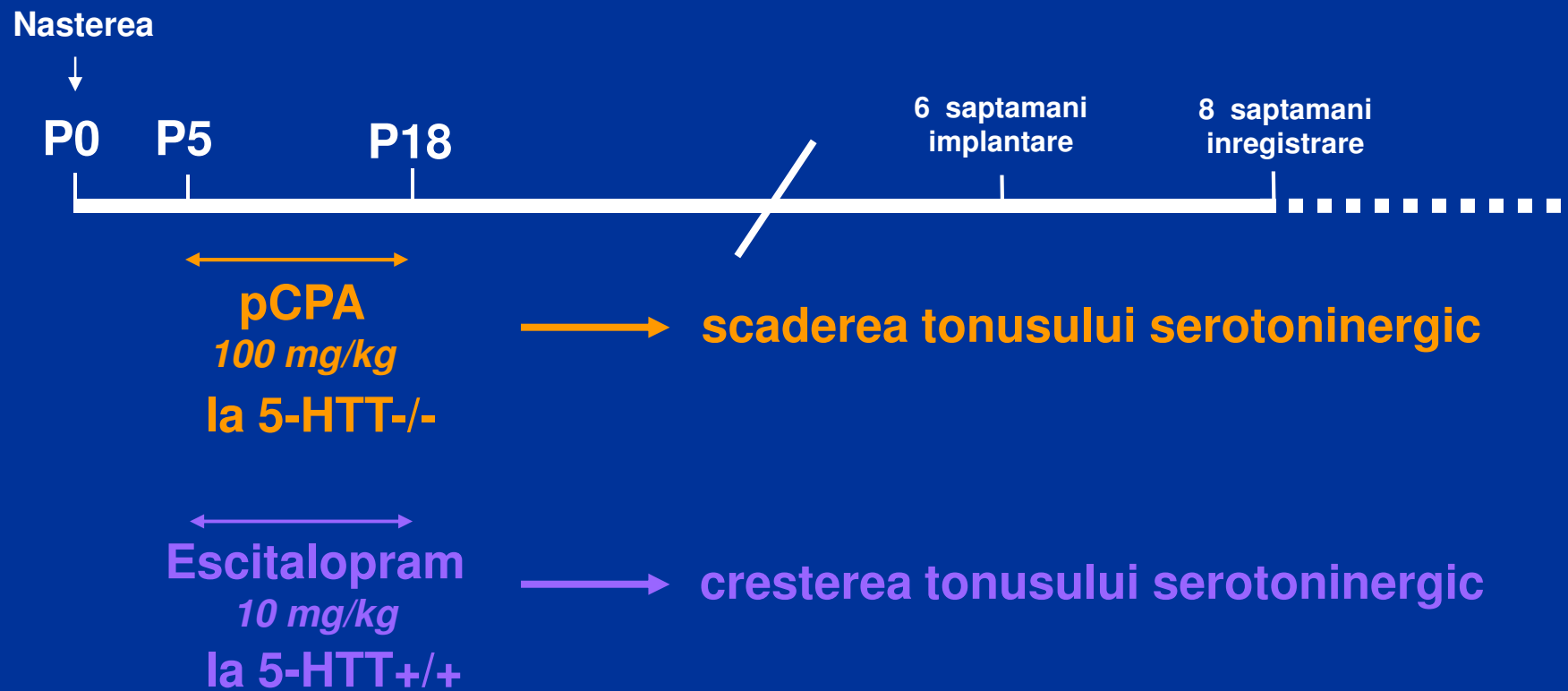
5-HT extracelulara in exces



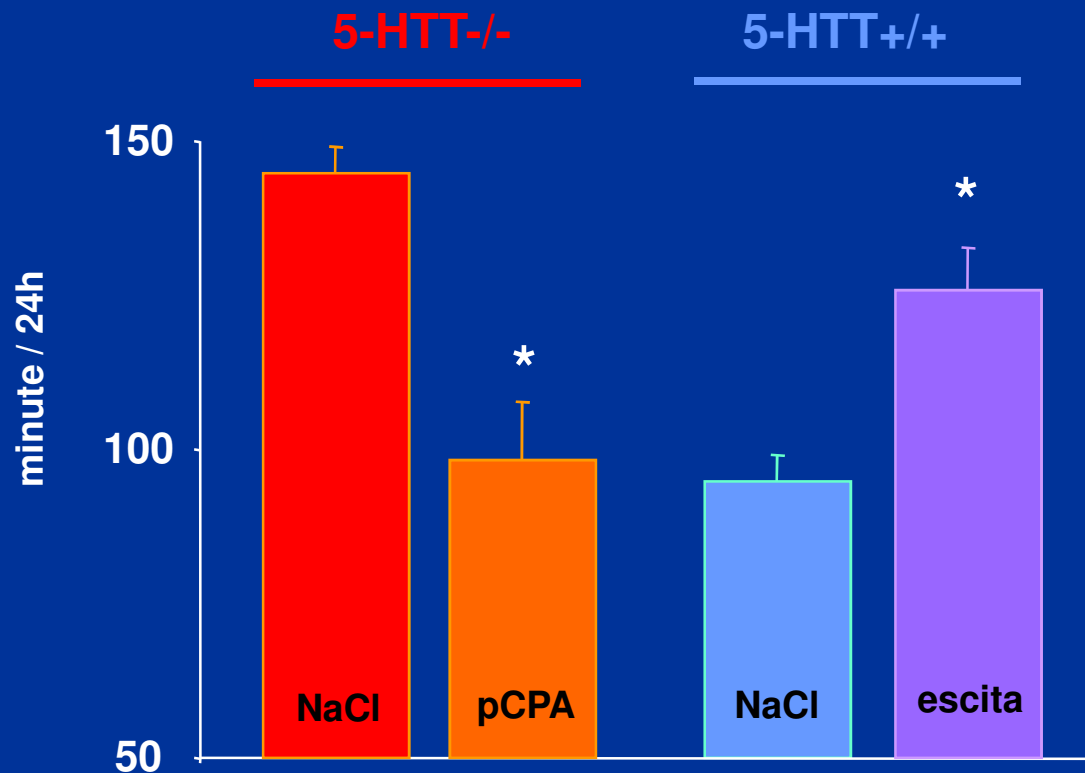
cresterea cantitatilor de serotonina
extracelulara

(escitalopram = seroplex[®])

Modificările tonusului serotoninergic În timpul perioadei neonatale



Somnul paradoxal



- ➔ - Fenotipului a fost restaurat complet pentru soarecii 5-HTT^{-/-} dupa tratamentul cu pCPA
- Asemanarea fenotipului 5-HTT^{-/-} dupa tratamentul neonatal al soarecilor WT cu escitalopram

➔ - Receptori implicati?

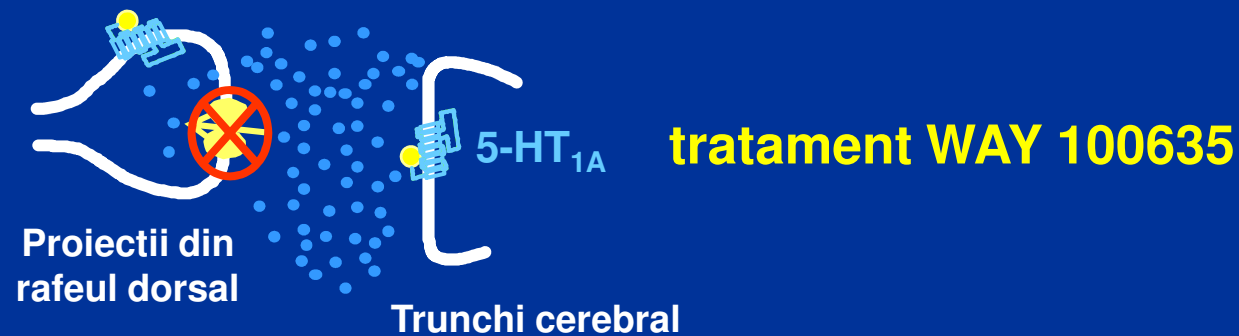
Blocarea receptorilor 5-HT_{1A} in timpul perioadei neonatale la soarecii **5-HTT^{-/-}**

➤ la **5-HTT^{-/-}** : cresterea 5-HT extracelulara (Fabre et al 2000)

➤ ISRS acut → inhibitia SP

via receptorilor 5-HT_{1A} (Monaca et al 2001)

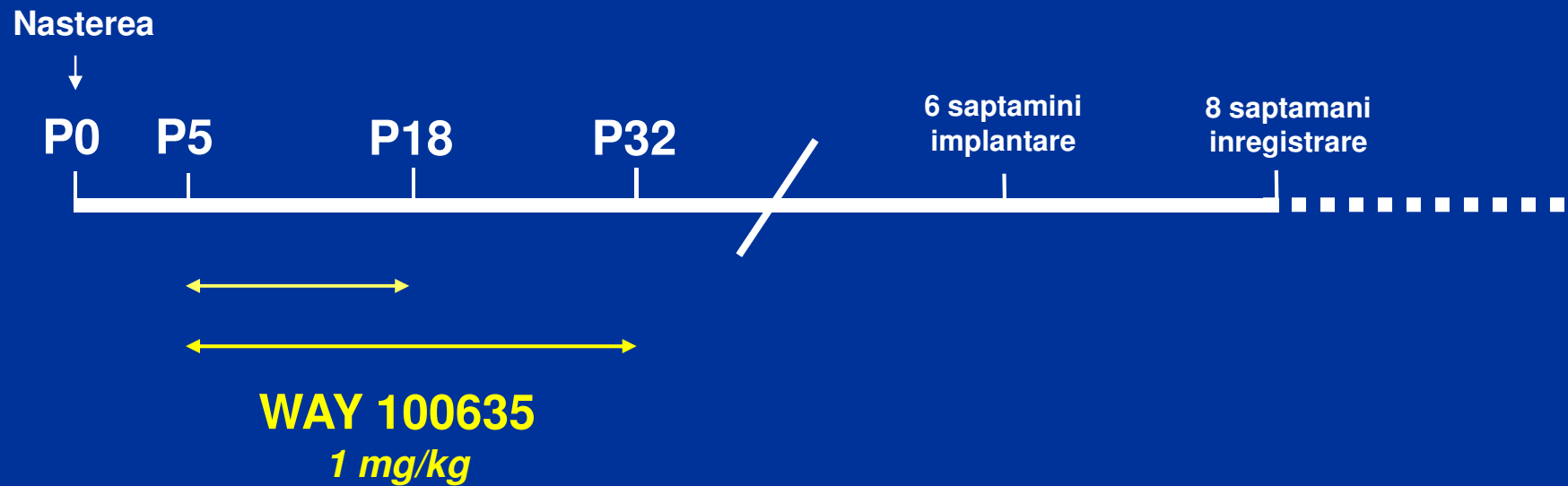
5-HT extracelulara **in exces**



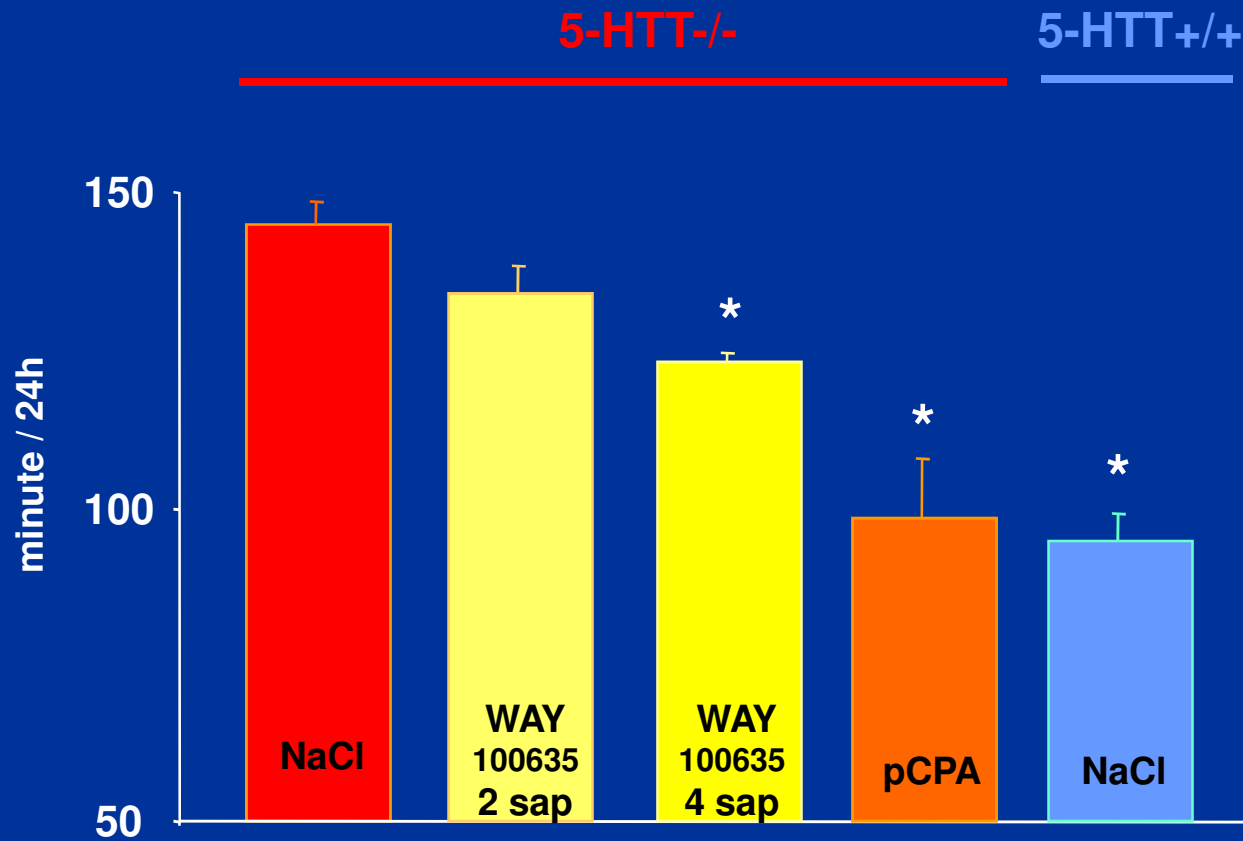
la **5-HTT^{-/-}** : cresterea SP

Activarea excesiva a receptorilor 5-HT_{1A} in timpul perioadei de dezvoltare?

Blocarea receptorilor 5-HT_{1A} in timpul perioadei neonatale la soarecii *5-HTT^{-/-}*



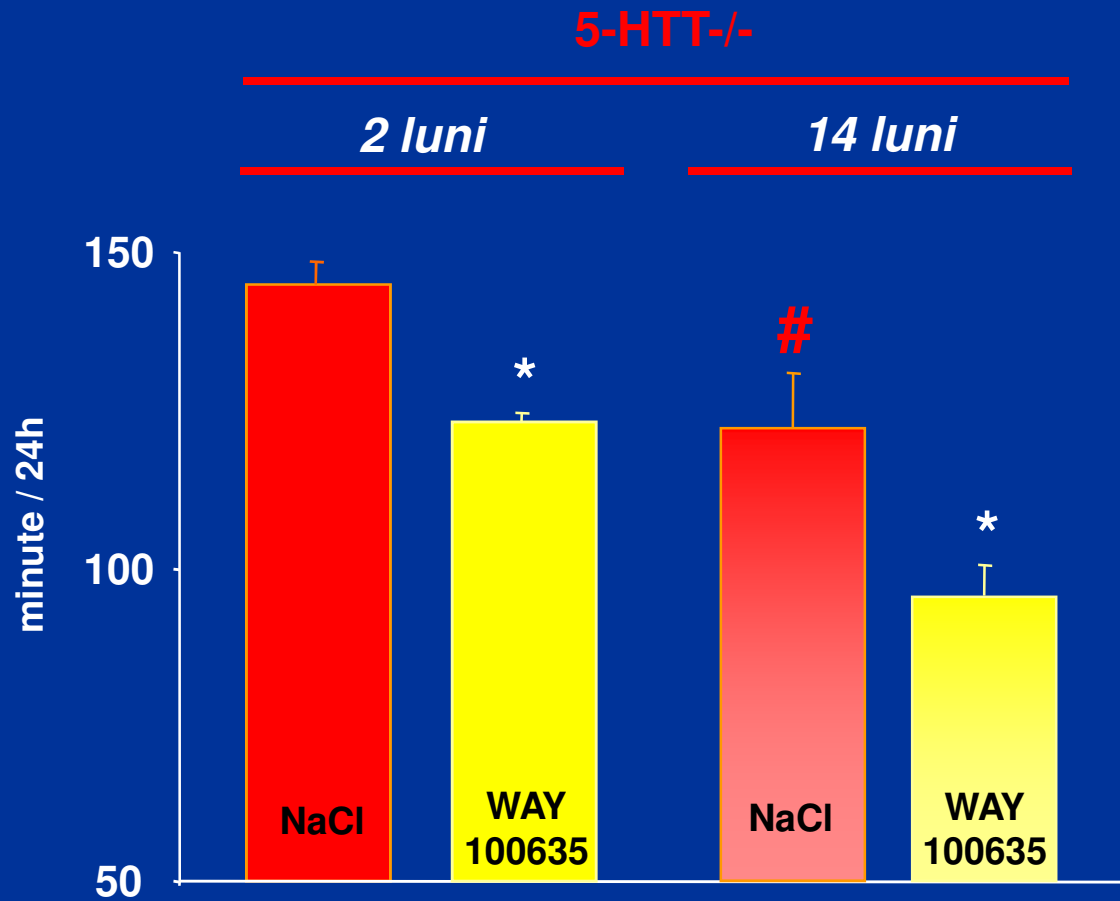
Somnul paradoxal



➔ Efectul WAY 100635 este dependent de durata







➔ Fenotip restaurat partial; alti receptori implicati?


Somnul paradoxal



Modificari de lunga durata dupa un tratament neonatal

Perioada critica a sistemului de control al somnului paradoxal

	Somnul paradoxal	
	Tratament neonatal	Tratament adult
pCPA <i>la soarecii</i> <i>KO 5-HTT</i>		
WAY 100635 <i>la soarecii</i> <i>KO 5-HTT</i>		
escitalopram <i>la soarecii</i> <i>WT</i>		

 **Perioada critica**

Somnul, serotonina si depresia

1. Somnul paradoxal

- starea functionala a transportorului de 5-HT si somnul paradoxal
 - *Perturbarea neurotransmisiei serotoninergice in timpul unei perioade limitate a dezvoltarii produce modificari definitive ale somnului paradoxal.*
(Popa et al 2008, J Neurosci; Alexandre et al 2006, J Neurosci)
- modelul soarecelui 'resemnat'

2. Homeostazia somnului

- deprivarea de somn

- stresul de imobilizare

3. Tratamentul antidepresiv si serotonina

- microdializa si comportament

Somnul, serotonina si depresia

1. Somnul paradoxal

- starea functionala a transportorului de 5-HT si somnul paradoxal
- modelul soarecelui 'resemnat'

2. Homeostazia somnului

- deprivarea de somn
- stresul de imobilizare

3. Tratamentul antidepresiv si serotonina

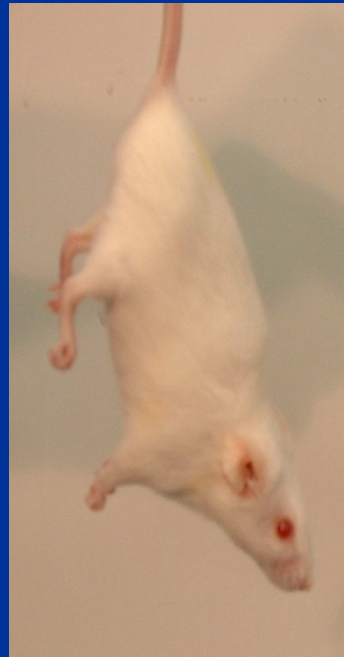
- microdializa si comportament

Selectionarea soarecilor

(susa CD₁)

Testul suspensiei de coada

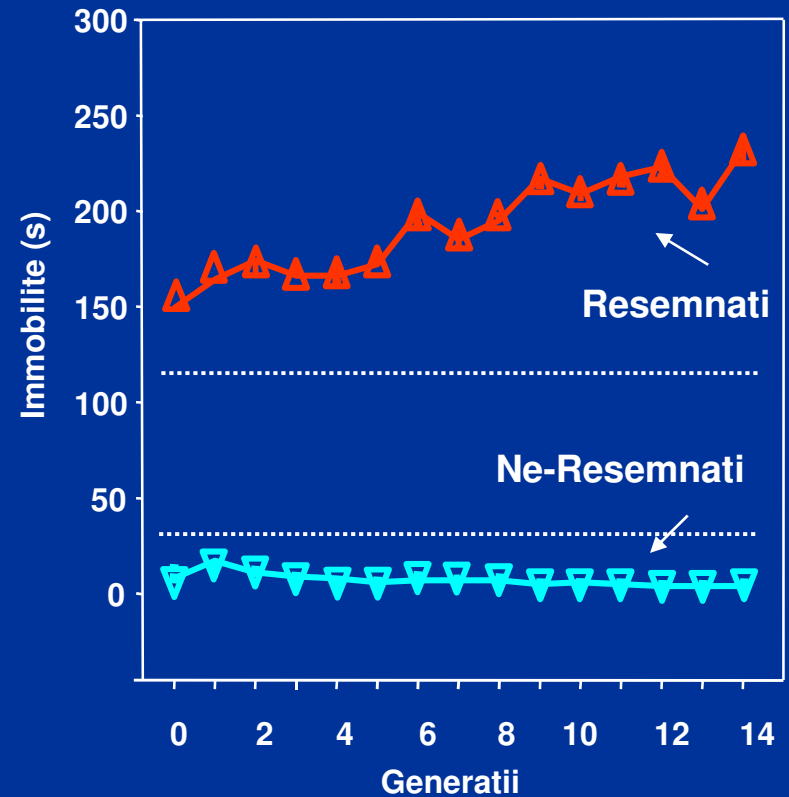
(durata 6 min)



'Resemnati'
timp
de imobilitate
 $\geq 115s$

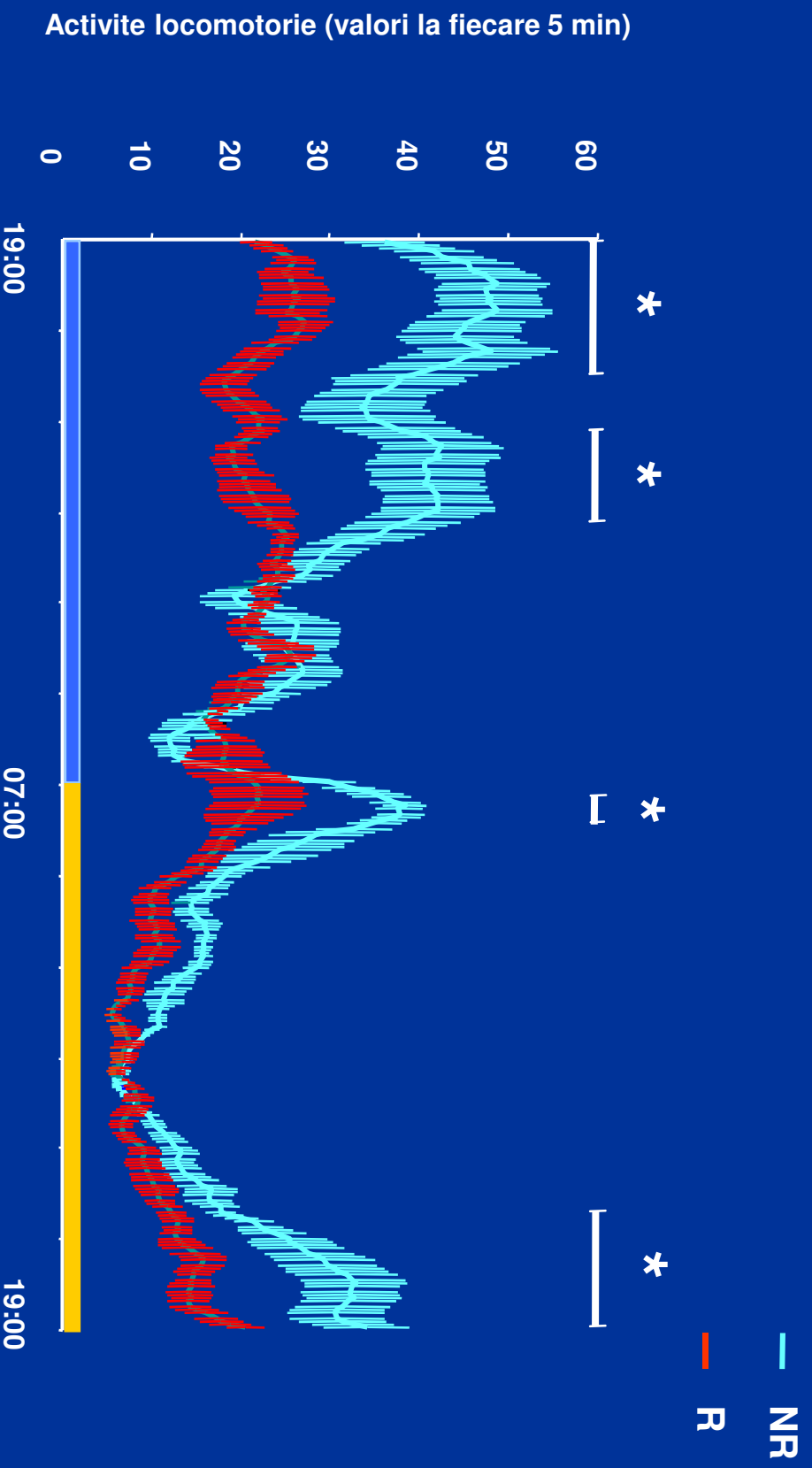
'Ne-resemnati'
timp
de imobilitate
 $\leq 35s$

Scor de imobilitate



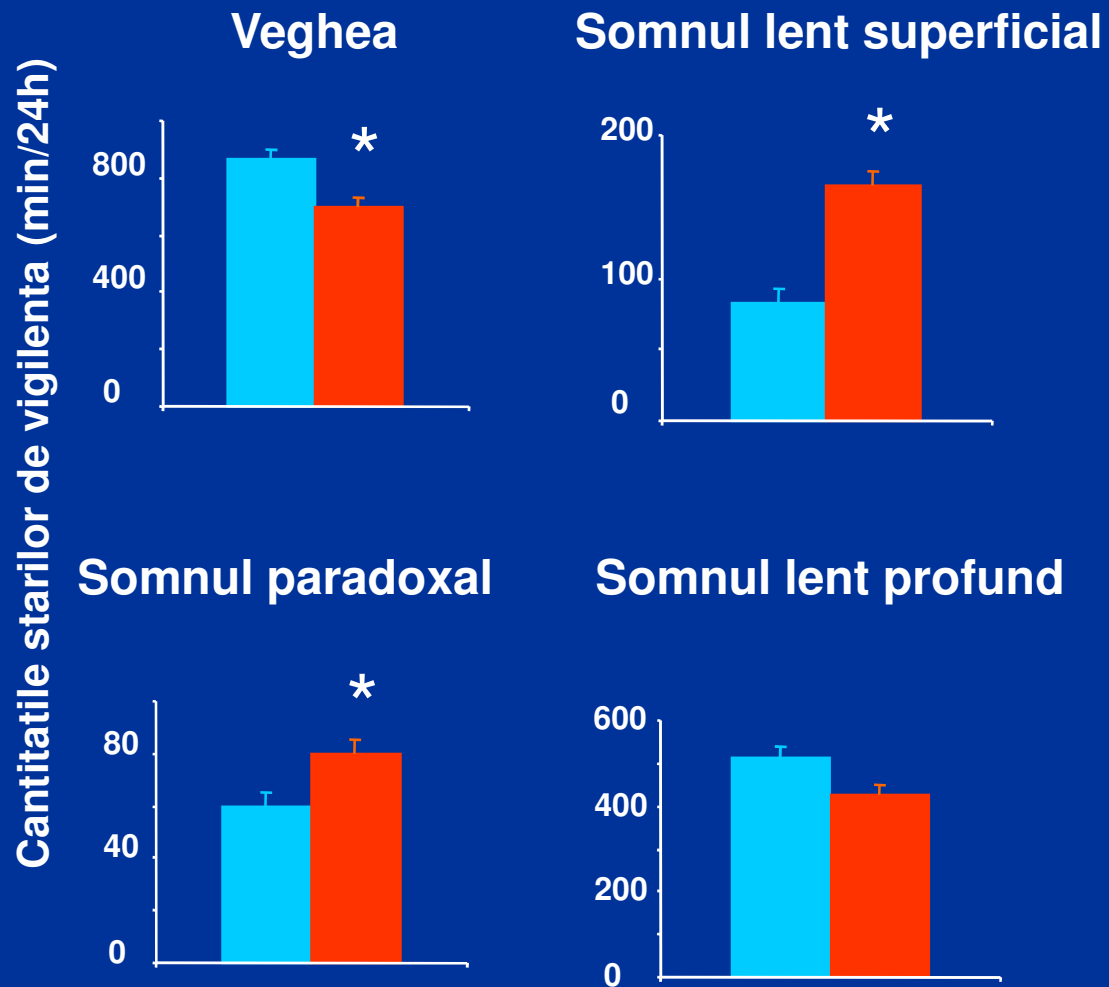
(El Yacoubi et al, PNAS 2003)

Activitatea locomotorie



Starile spontane de vigilența

■ NR
■ R



Durata medie a SLP (min)

2.29
±0.26

1.36 *
±0.14

Numar de episoade de veghe

107.9
±15.5

151.2 *
±8.3

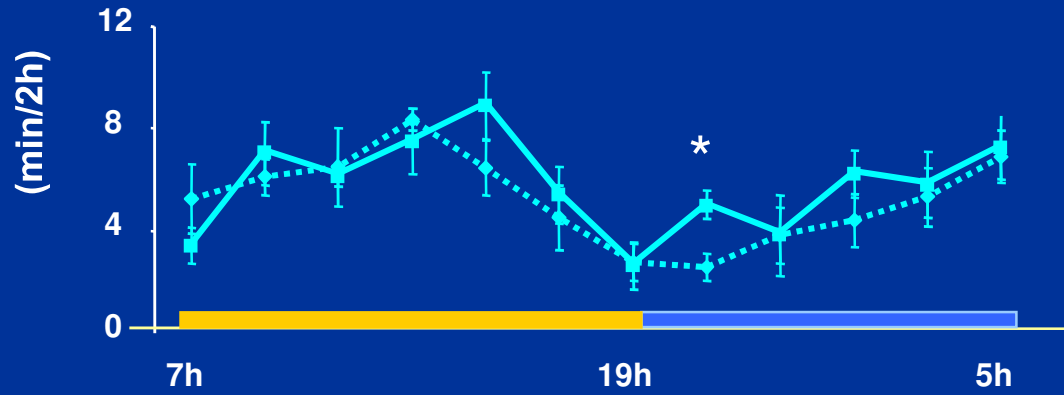
Latenta SP (min)

31.5
±11.6

15.4 *
±8.7

Influenta ciclului ovarian asupra somnului paradoxal

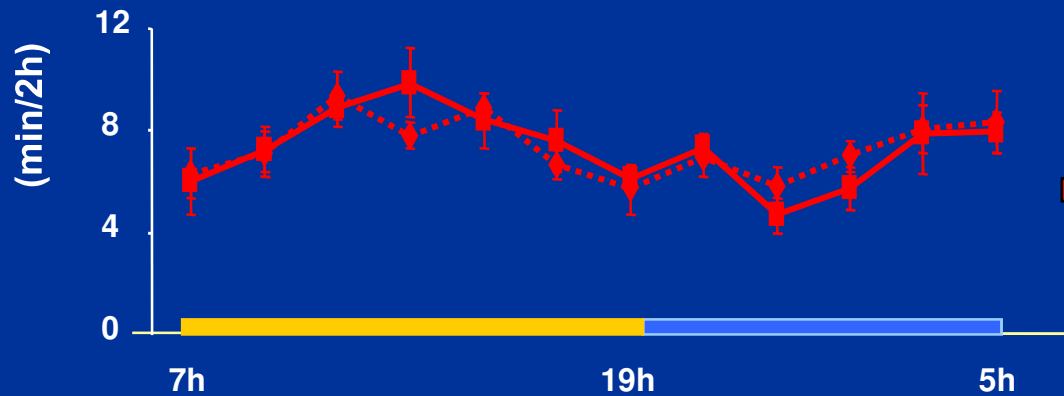
Ne-Resemnati



..... Proestrus - \uparrow progesteron si estrogen

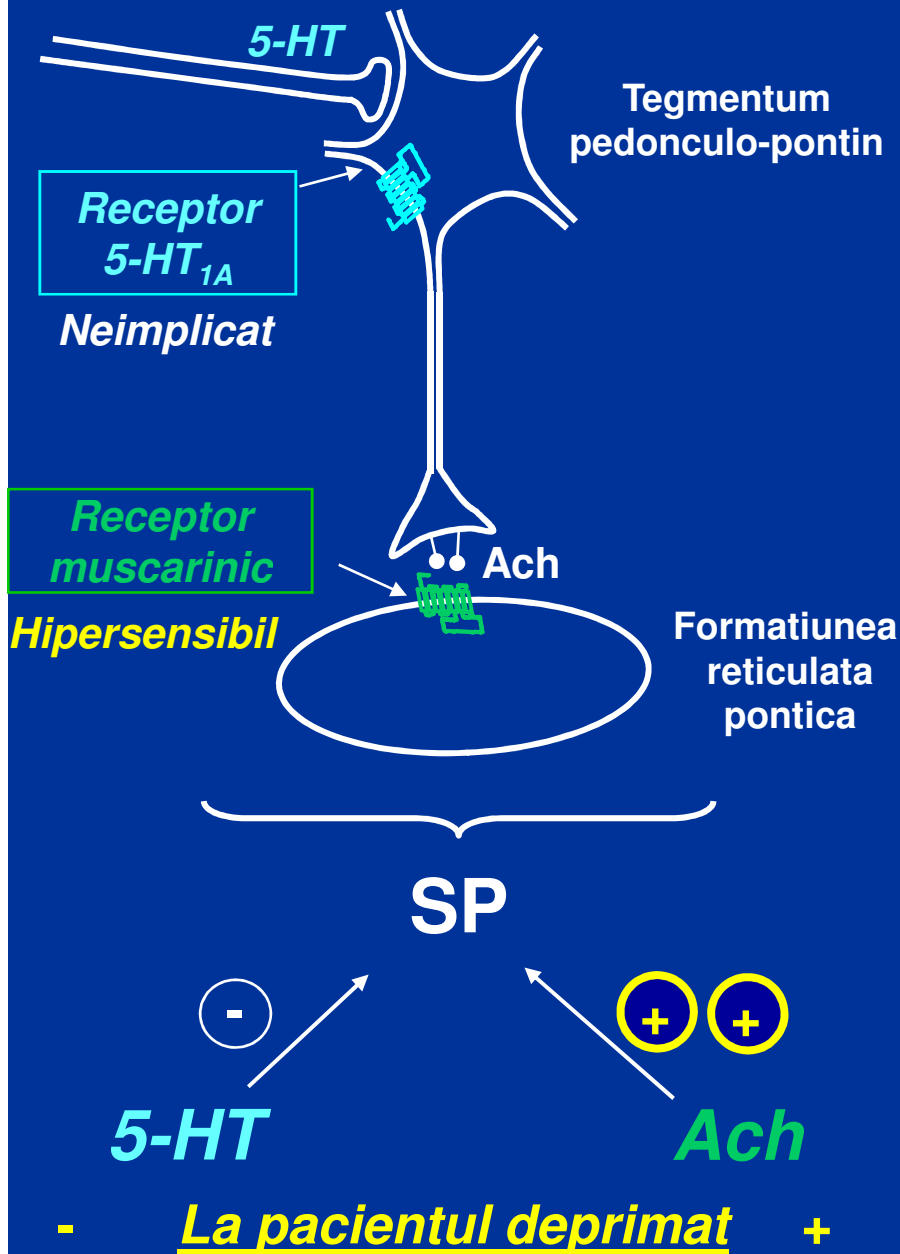
— Estrus - \downarrow progesteron si estrogen

Resemnati



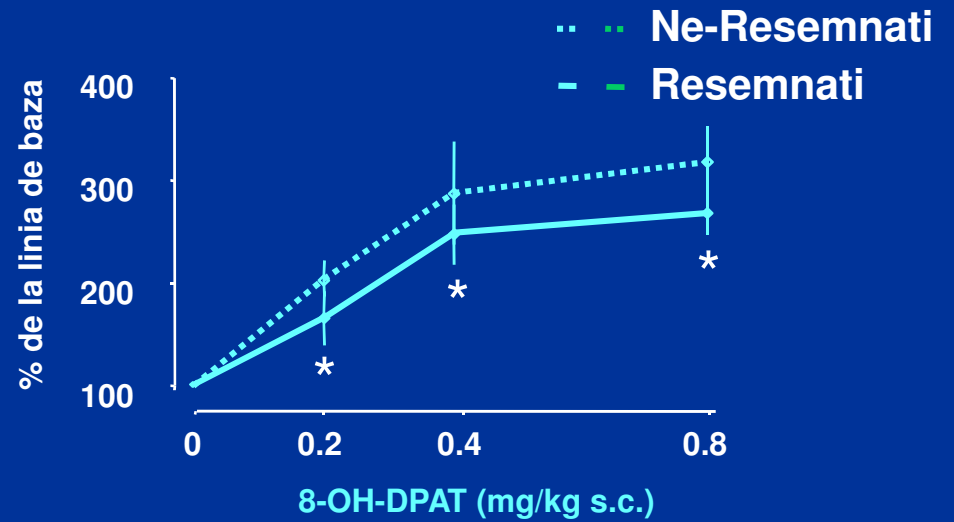
➔ Perturbare

Reglarea somnului paradoxal



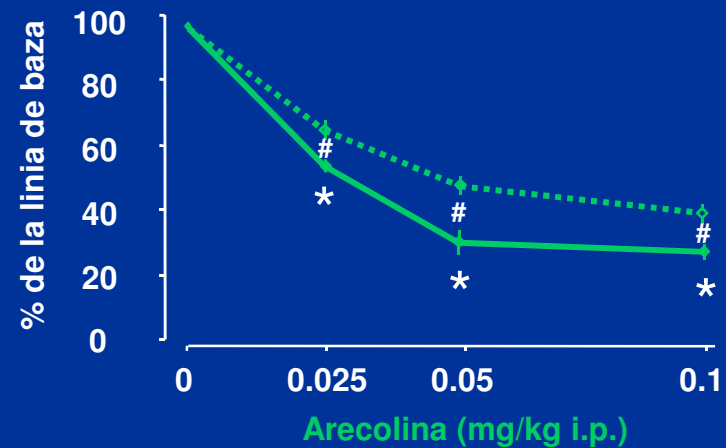
Activarea receptorilor 5-HT_{1A}

Latenta somnului paradoxal



Activarea receptorilor muscarinici

Latenta somnului paradoxal



Resumat

Anomalii observate la modelul soarecelui 'resemnat':

- Scaderea activitatii motorie
- Cresterea somnului paradoxal; scaderea latentei sale
- Reducerea somnului lent; fragmentare
- Pierderea modularii somnului paradoxal de catre ciclul ovarian
- Hipersensibilitate colinergica

Somnul, serotonina si depresia

1. Somnul paradoxal

- starea functionala a transportorului de 5-HT si somnul paradoxal

- modelul soarecelui 'resemnat'

→ *Modificarile somnului in acest model sunt similare cu cele descrise la pacientul deprimat (El Yacoubi et al 2003, PNAS; Popa et al 2006, Neuropsychopharmacology)*

2. Homeostazia somnului

- deprivarea de somn

- stresul de imobilizare

3. Tratamentul antidepresiv si serotonina

- microdializa si comportament

Raspuns homeostatic

Somnul
lent

Somnul
paradoxal

Sistemul
colinergic

Soarecii KO 5-HTT



?

Soarecii 'resemnati'



deprivare



stres

Somnul, serotonina si depresia

1. Somnul paradoxal

- starea functionala a transportorului de 5-HT si somnul paradoxal
- modelul soarecelui 'resemnat'

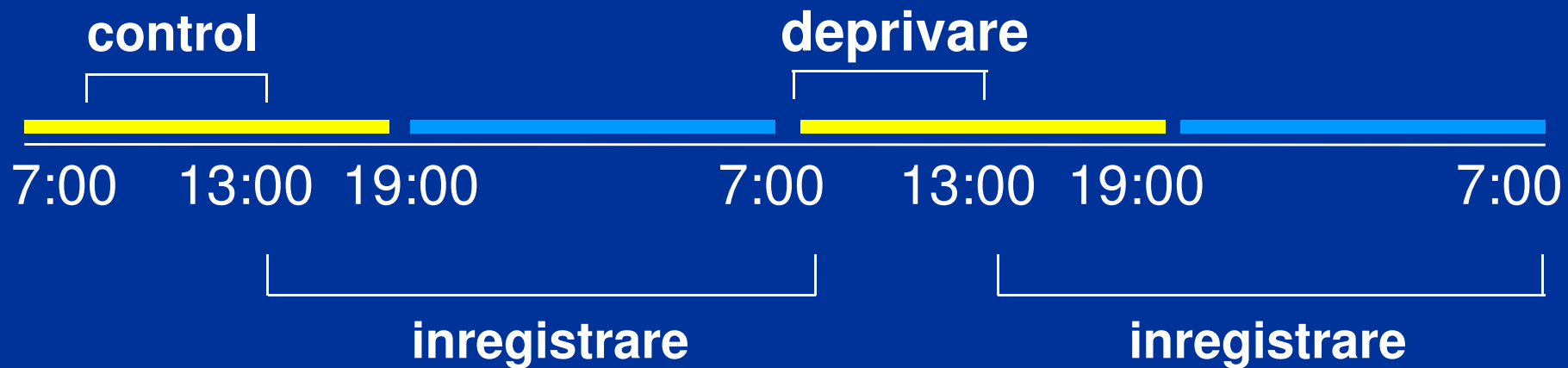
2. Homeostazia somnului

- deprivarea de somn
- stresul de imobilizare

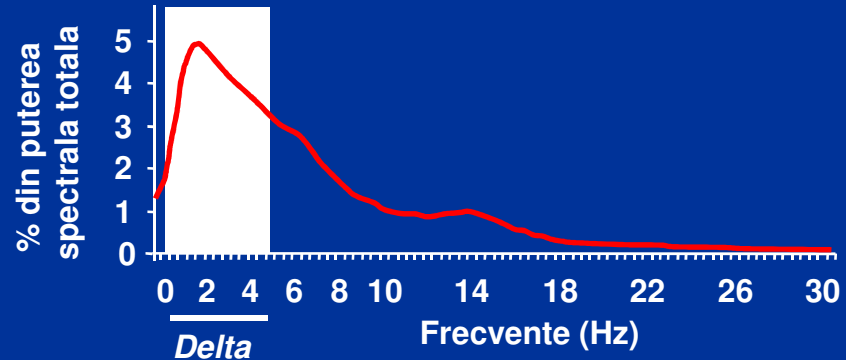
3. Tratamentul antidepresiv si serotonina

- microdializa si comportament

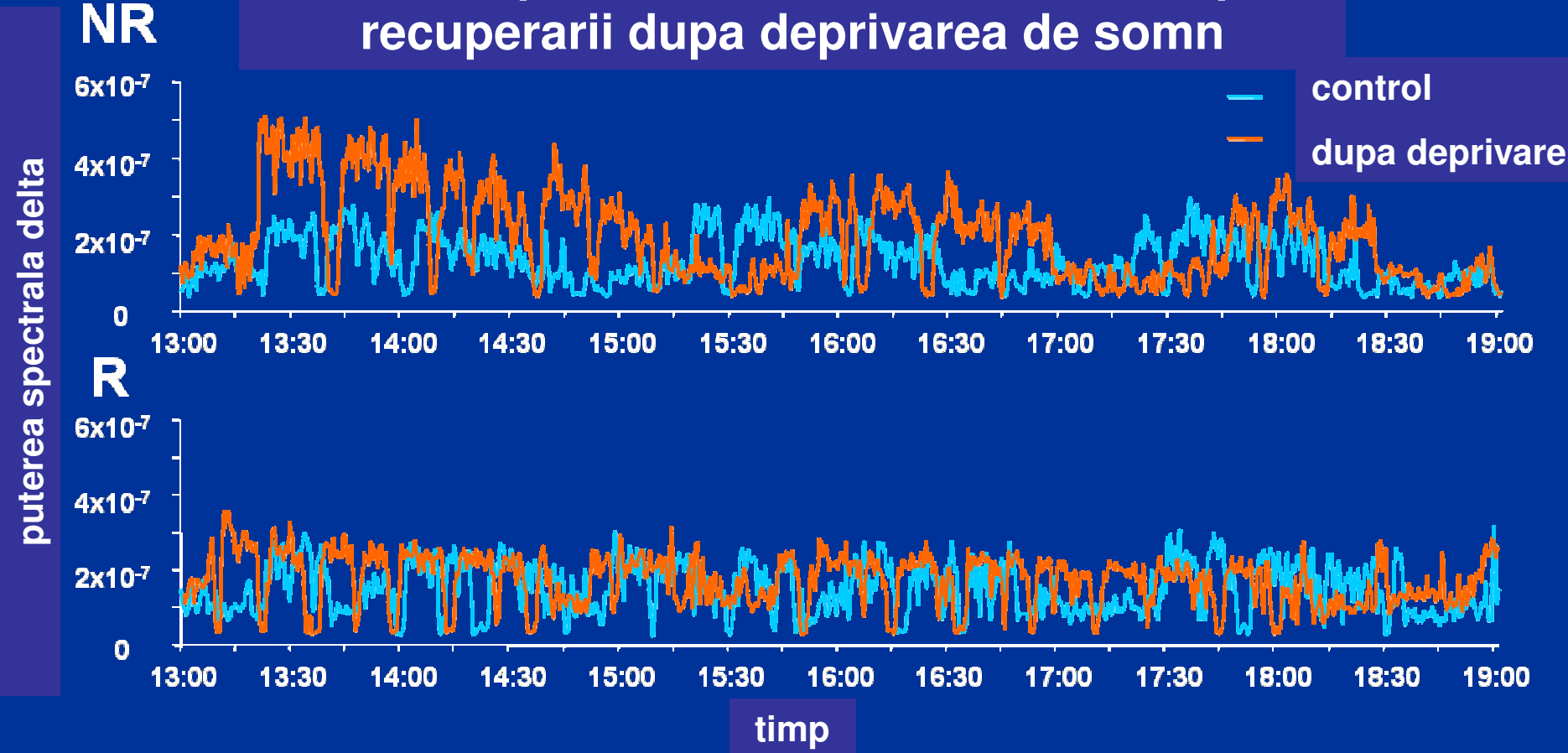
Deprivarea de somn



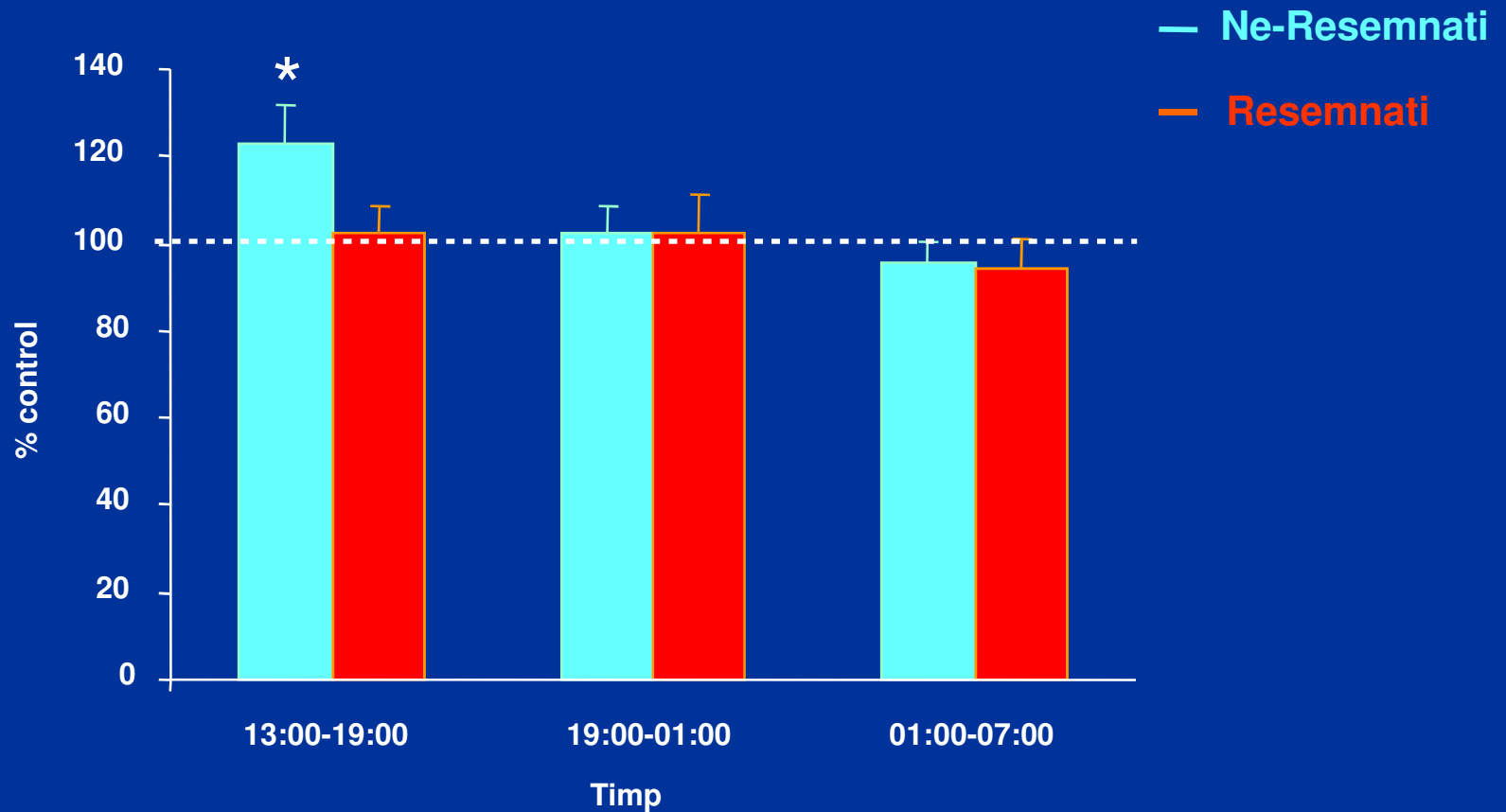
Spectru de frecvente



Puterea spectrala a undelor delta in timpul recuperarii dupa deprivarea de somn



Puterea spectrala a undelor delta dupa deprivarea de somn



Pierderea somnului din timpul deprivarii nu a fost recuperata

in grupul soarecilor **Resemnati**

Somnul, serotonina si depresia

1. Somnul paradoxal

- starea functionala a transportorului de 5-HT si somnul paradoxal
- modelul soarecelui 'resemnat'

2. Homeostazia somnului

- deprivarea de somn
 - *cantitatile scazute de somn lent observate in conditii bazale sunt asociate cu absenta cresterii undelor delta in timpul perioadei de recuperare*
- stresul de imobilizare

3. Tratamentul antidepresiv si serotonina

- microdializa si comportament

Somnul, serotonina si depresia

1. Somnul paradoxal

- starea functionala a transportorului de 5-HT si somnul paradoxal
- modelul soarecelui 'resemnat'

2. Homeostazia somnului

- deprivarea de somn
- stresul de imobilizare

3. Tratamentul antidepresiv si serotonina

- microdializa si comportament

Raspuns homeostatic

Somnul
lent

Somnul
paradoxal

Soarecii KO 5-HTT



Soarecii Resemnati

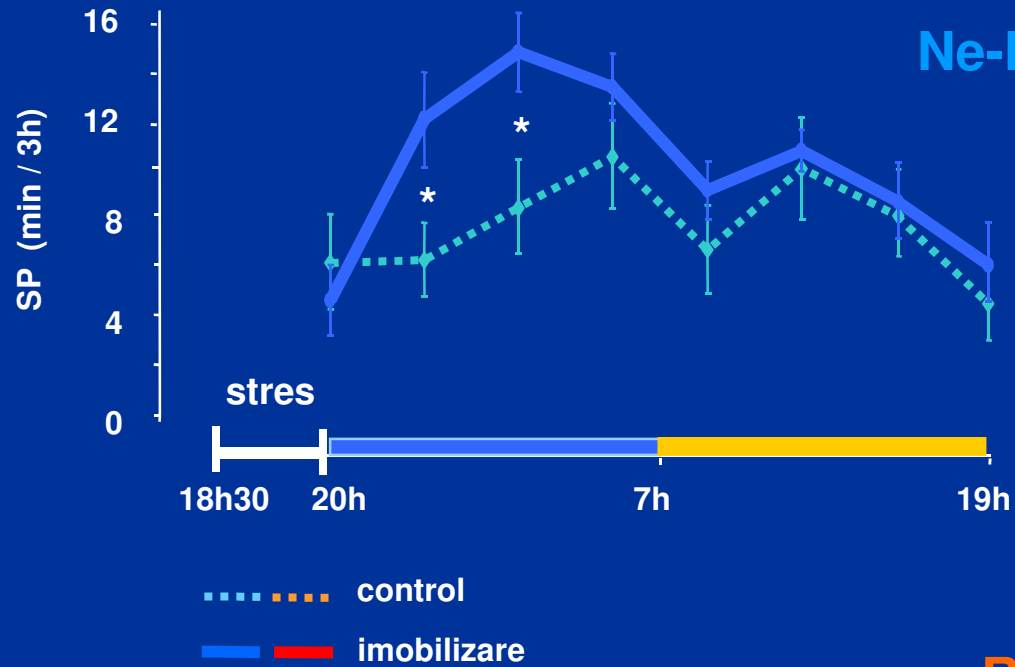



stres

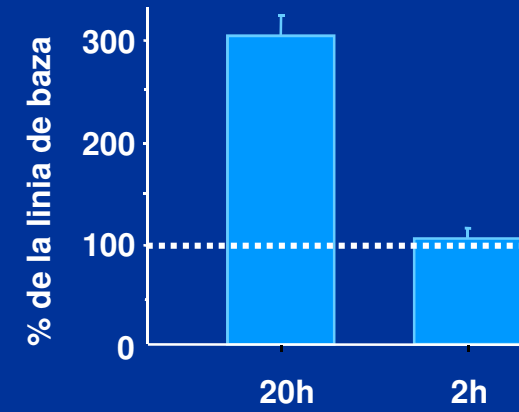
Stres de imobilizare



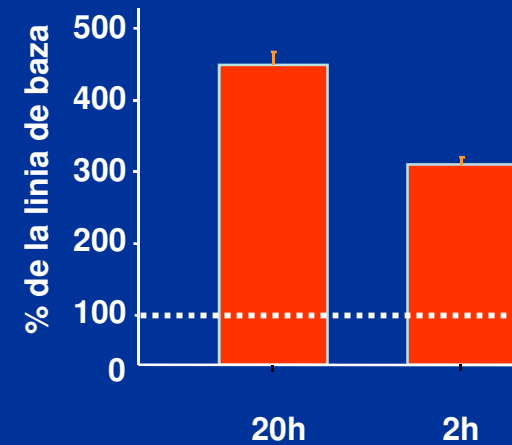
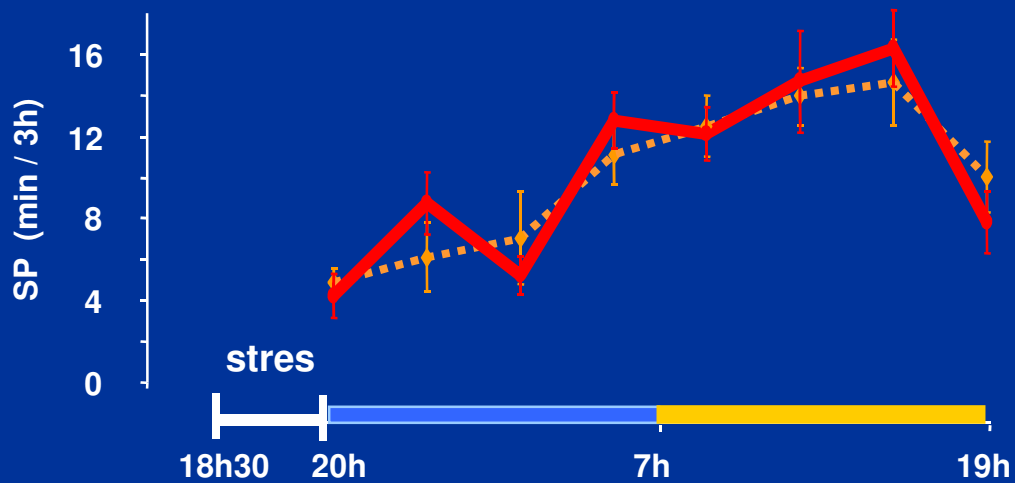
Somnul paradoxal



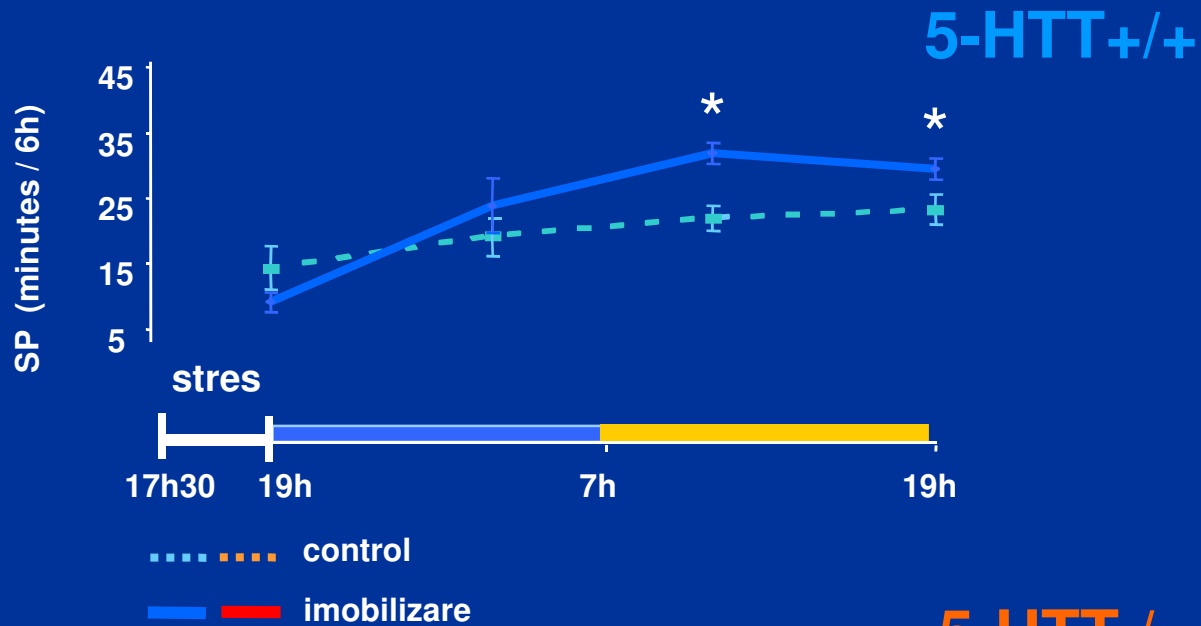
Corticosteron



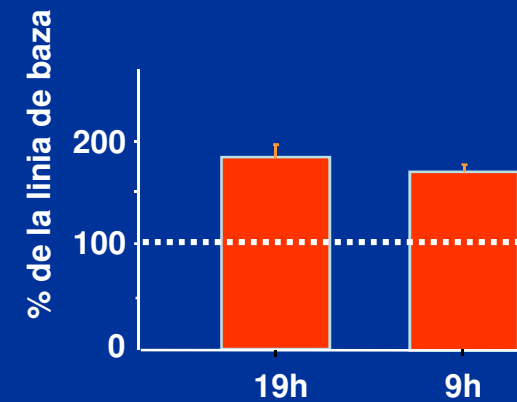
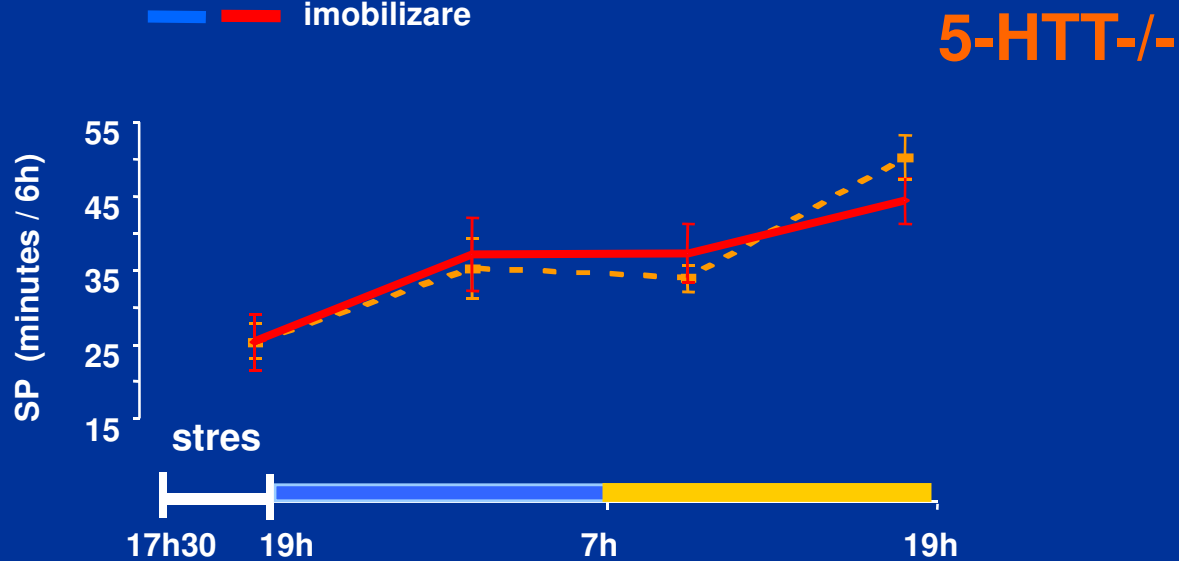
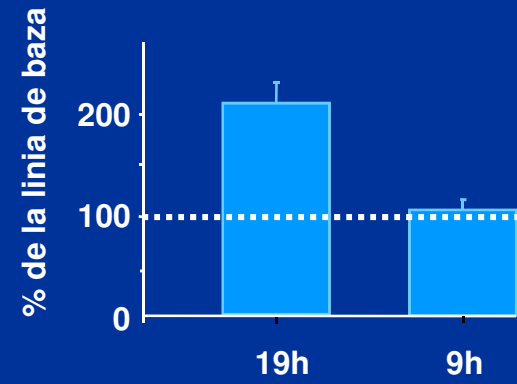
Resemnati



Somnul paradoxal



Corticosteron



Somnul, serotonina si depresia

1. Somnul paradoxal

- starea functionala a transportorului de 5-HT si somnul paradoxal
- modelul soarecelui 'resemnat'

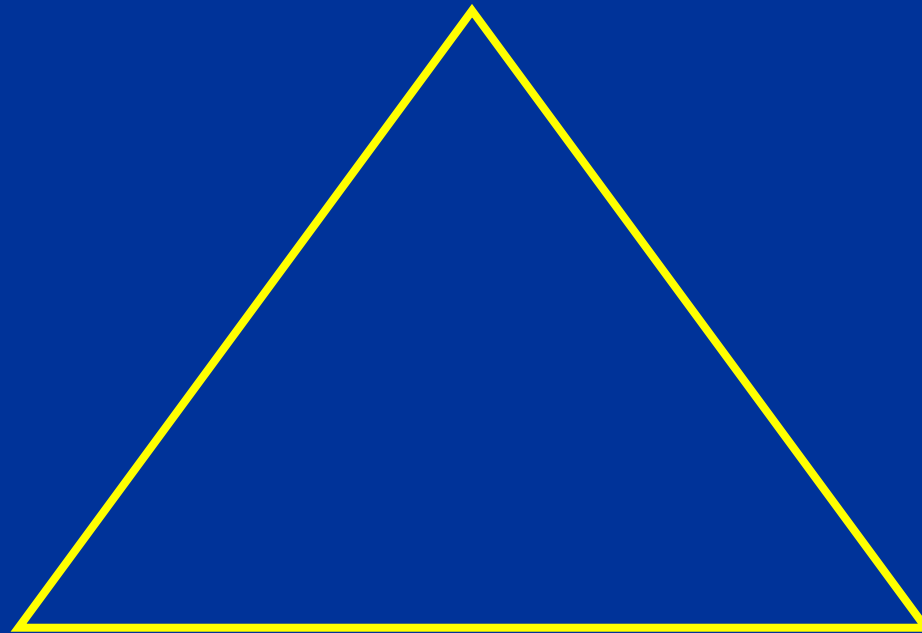
2. Homeostazia somnului

- deprivarea de somn
- stresul de imobilizare
 - Absenta cresterii de SP (rebond) in modelele 5-HTT KO si 'resemnat' subliniaza importanta starii functionale a sistemului 5-HT (si a altor sisteme) in mecanismul de rebound al SP

3. Tratamentul antidepresiv si serotonina

- microdializa si comportament

Somnul



Sistemul 5-HT

- Deficit 5-HT
- Tratamente antidepresive

Depresia

*Tratamentele antidepresive normalizeaza comportamentul,
DAR efectul este lent, observat doar dupa cateva saptamani*

Somnul, serotonina si depresia

1. Somnul paradoxal

- starea functionala a transportorului de 5-HT si somnul paradoxal
- modelul soarecelui 'resemnat'

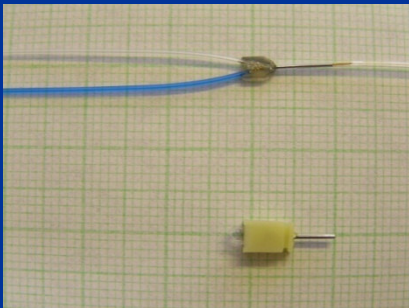
2. Homeostazia somnului

- deprivarea de somn
- stresul de imobilizare

3. Tratamentul antidepresiv si serotonina

- microdializa si comportament

Protocol de microdializa cronica



Rafeu median:

Bregma: -4.5mm

Lateralite: 0

Profunzime: -3.5mm (canula) + 2mm (sonda)

0,5 μ l/min; 1 dializat/30min

Hippocamp:

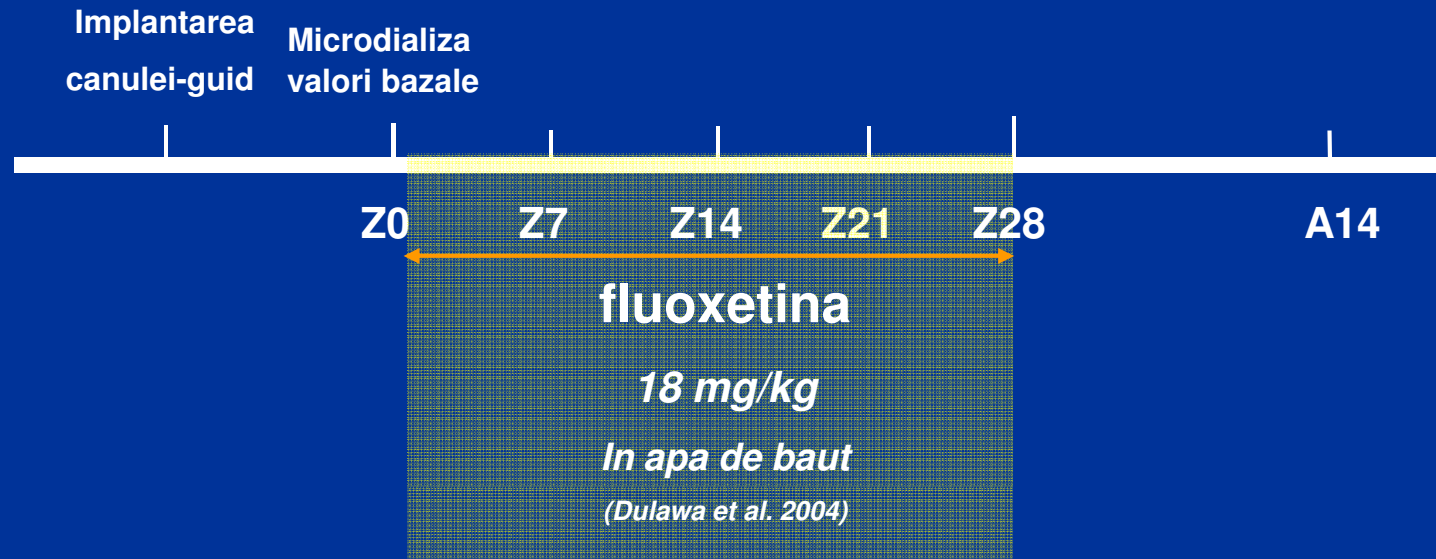
Bregma: -3.4mm

Lateralite: 0

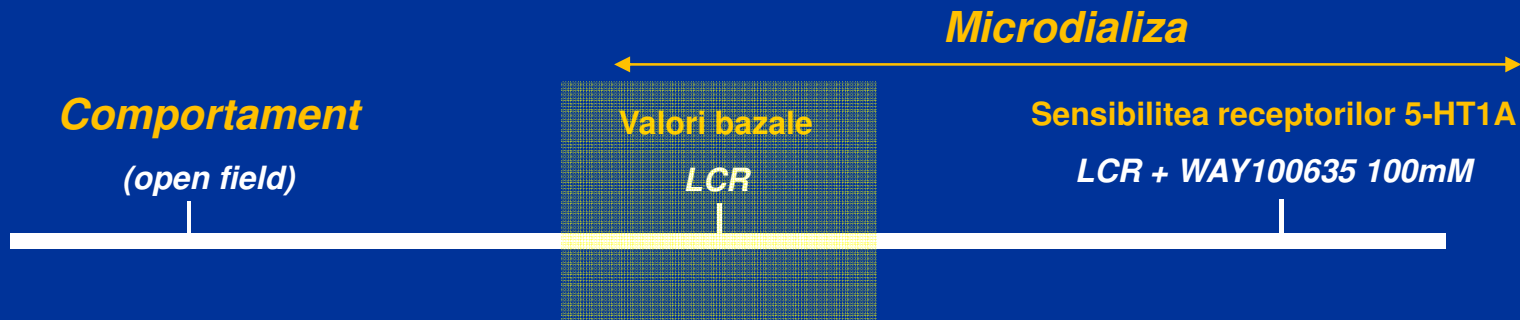
Profunzime: -2mm (canula) + 2mm (sonda)

1,5 μ l/min; 1 dializat/15min

Protocol de microdializa cronica



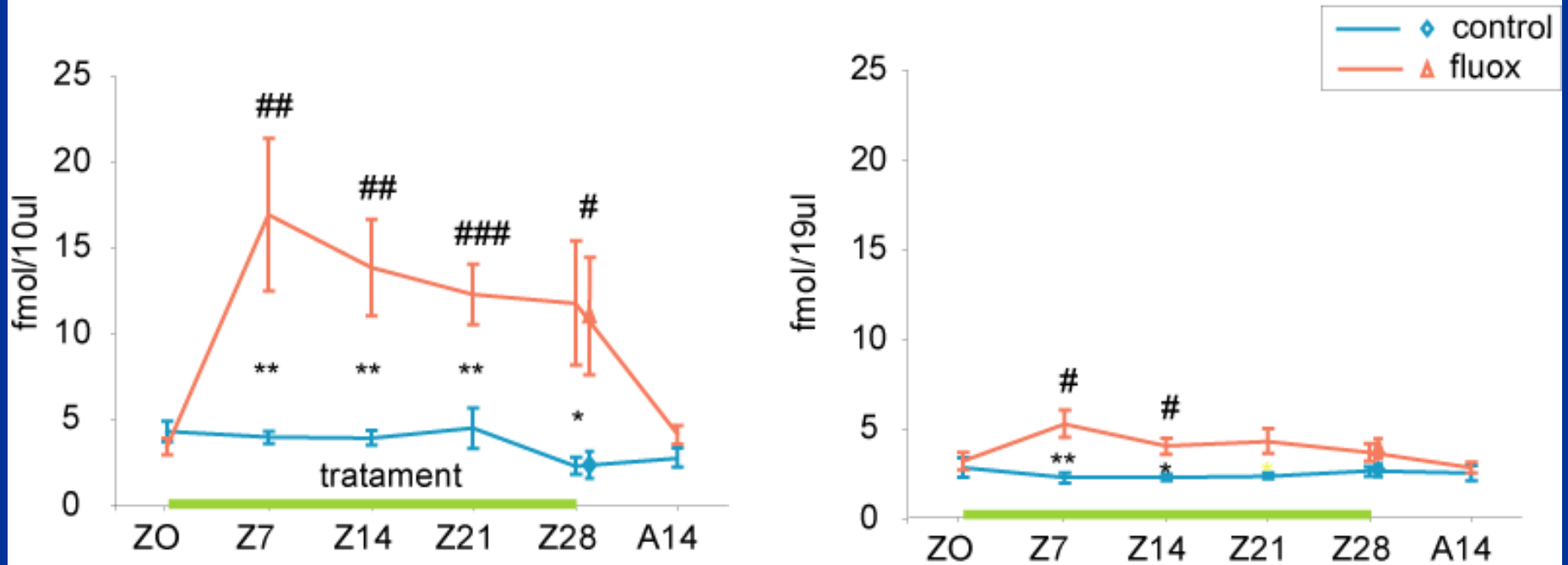
Microdializa - Serotonina



Rafeul median

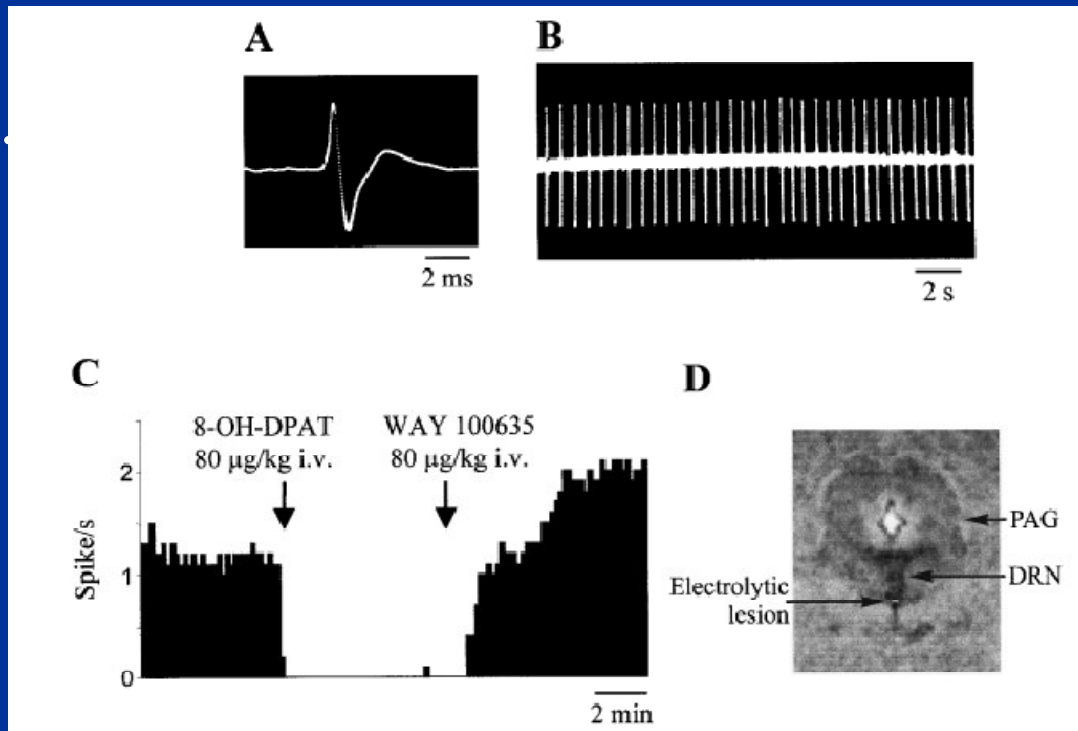
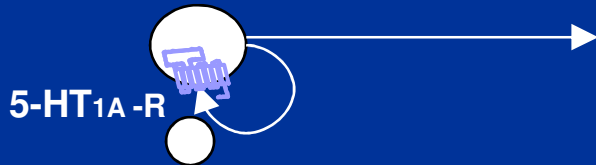
Hippocamp

Serotonina



Autoreceptorii 5-HT_{1A}

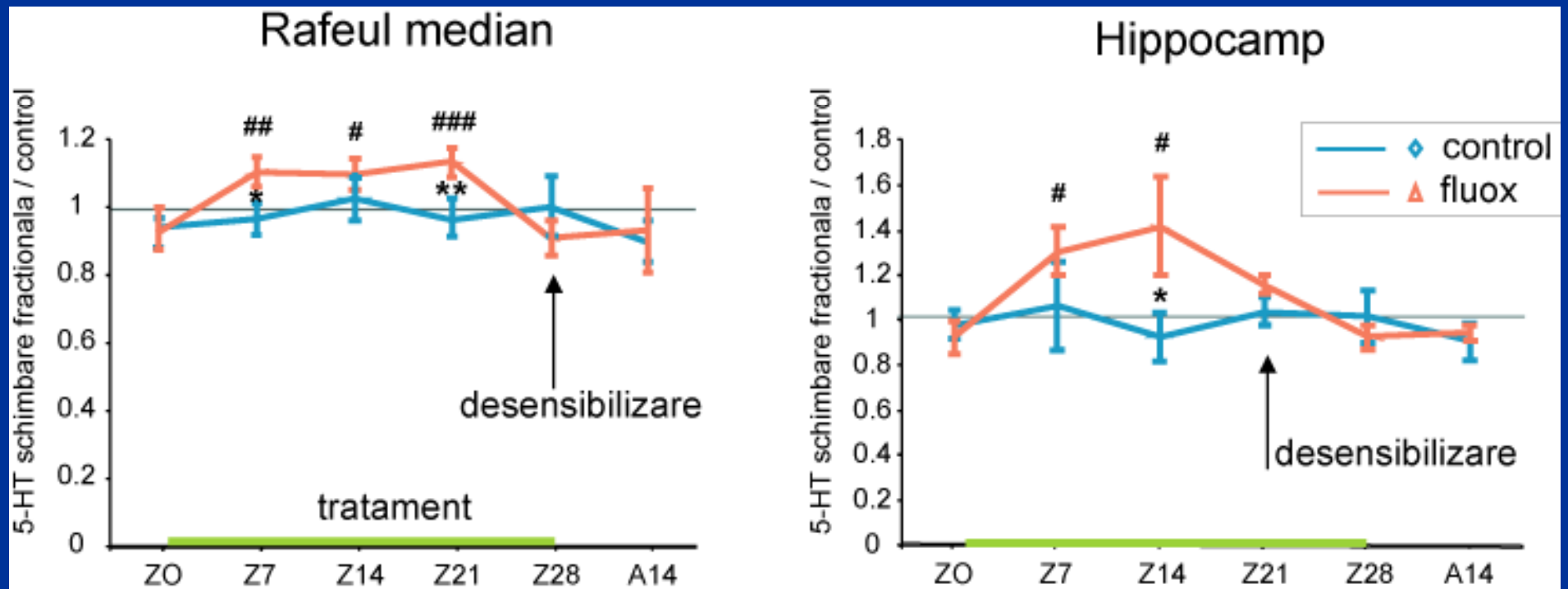
Neuronii serotoninerfici din rafeu



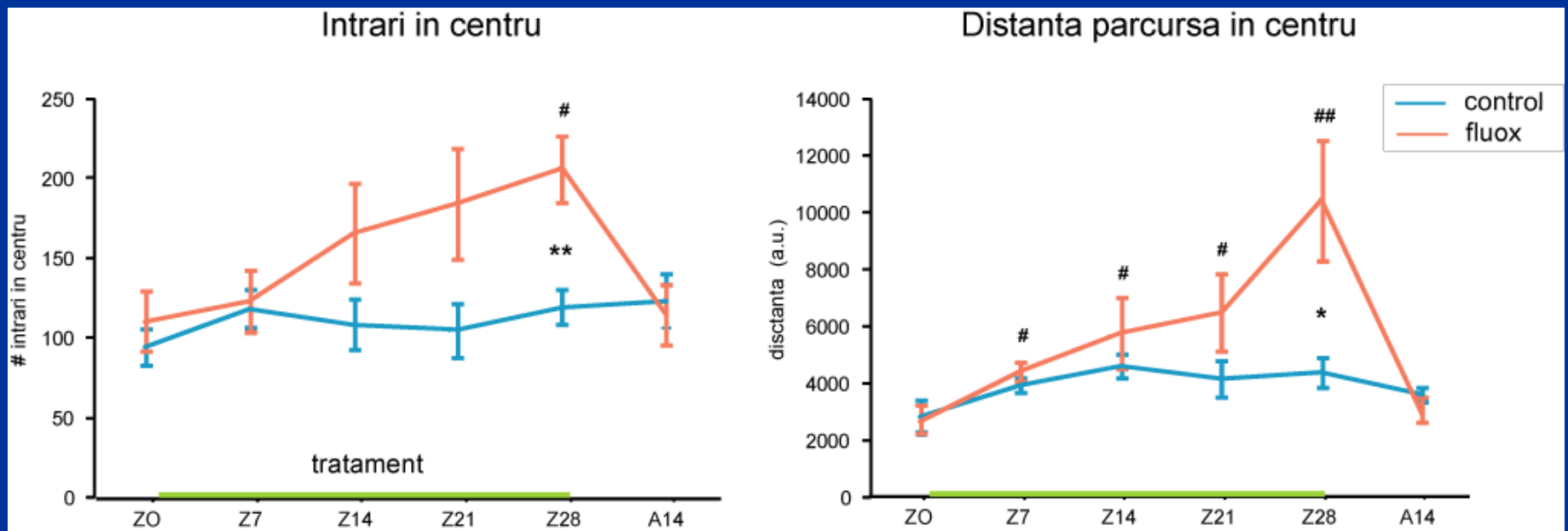
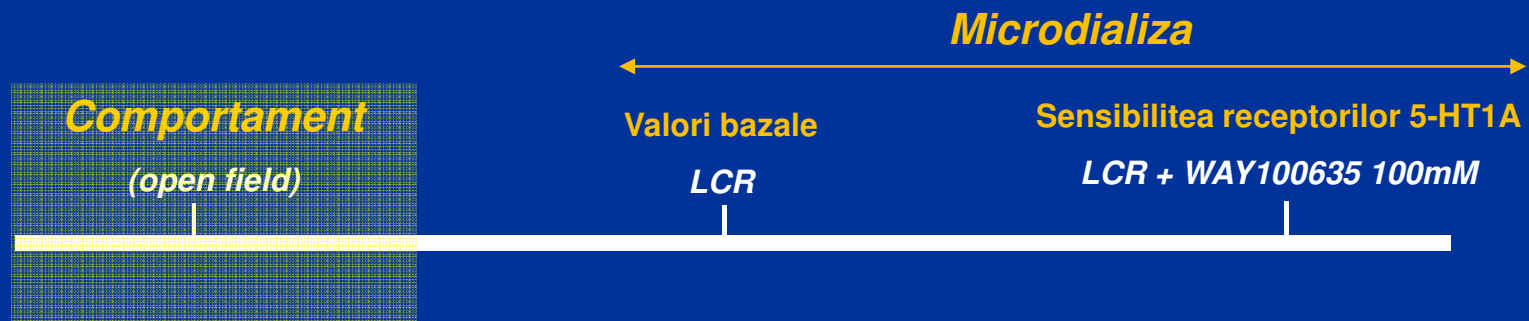
Evrard et al. (1999) EJN

1. Autoreceptorii 5-HT_{1A} situati in rafeul dorsal si median reduc activitatea neuronilor 5-HT
2. Sensibilitatea lor creste (uneori) la pacientii deprimati si in modelele animale de depresie.
3. Desensibilizarea lor a fost propusa ca un mecanism important in actiunea medicamentelor antidepresive.

Microdializa – Stare functionala a receptorilor 5-HT1A

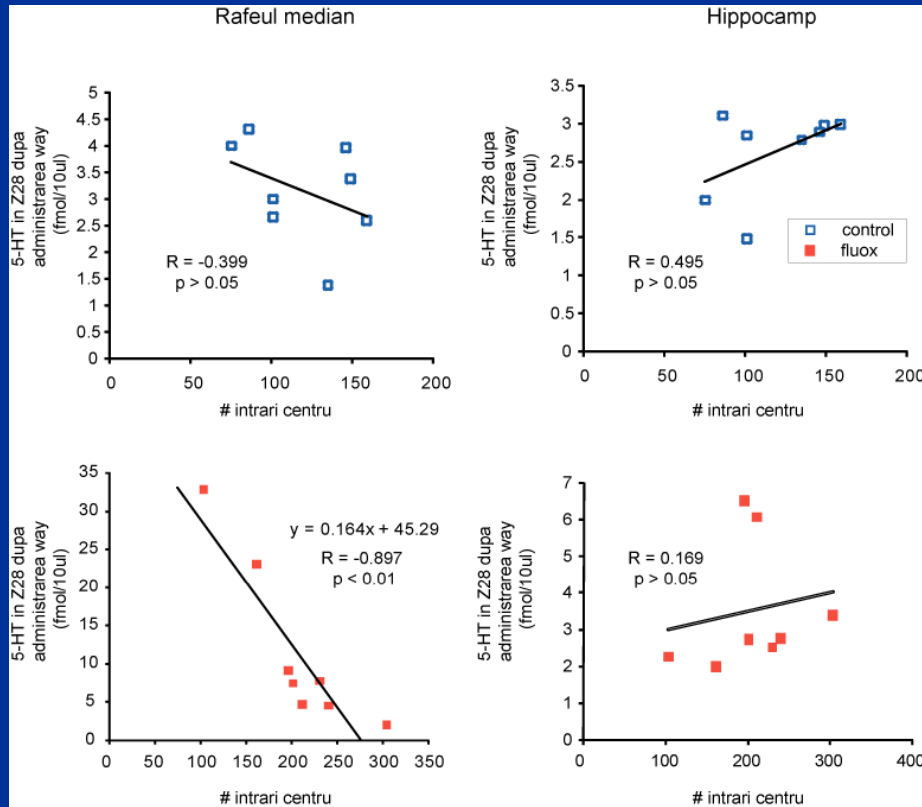


Comportament



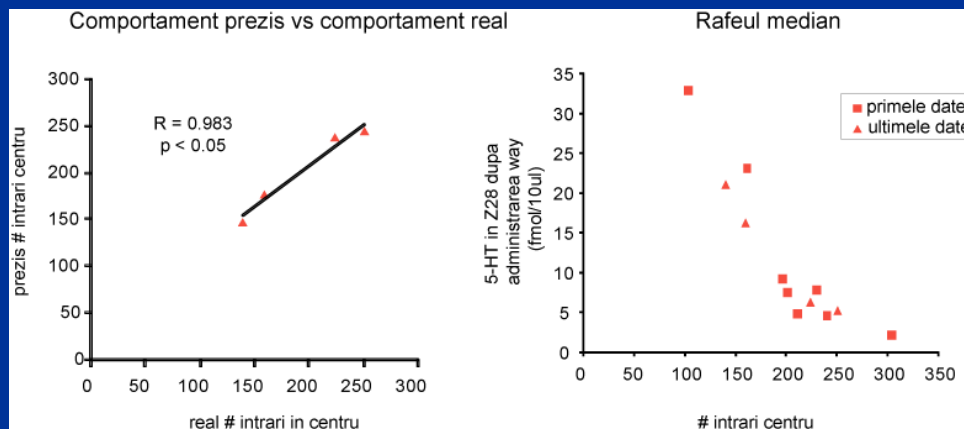
➔ Z28: Raspuns comportamental antidepresiv

Microdializa - comportament



grupul tratat cu fluoxetina:

Z28: corelatie intre # intrari in centrul suprafetei deschise (open field) si cantitatea de serotonina extracelulara din rafeul median dupa administrarea antagonistului receptorilor 5-HT1A



Desensibilizarea receptorilor 5-HT1A in rafeul median prezice raspunsul comportamental al fluoxetinei

Somnul, serotonina si depresia

1. Somnul paradoxal

- starea functionala a transportorului de 5-HT si somnul paradoxal
- modelul soarecelui 'resemnat'

2. Homeostazia somnului

- deprivarea de somn
- stresul de imobilizare

3. Tratamentul antidepresiv si serotonina

- microdializa si comportament

→ *Desensibilizarea autoreceptorilor 5-HT_{1A} prezice efectele comportamentale ale fluoxetinei*

Concluzii

Somnul

➤ *perioada critica in timpul dezvoltarii*

➤ *deficit partial al somnului in modelul de perturbare serotoninergica*

➤ *deficit complet al somnului in modelul animal genetic 'resemnat'*

➤ *relatie cauzala intre sensibilitatea autoreceptorilor 5-HT1A si raspunsul comportamental al unui tratament antidepresiv*

Sistemul 5-HT

Depresia

Perspective

Soarecii KO 5-HTT ➤ *starea functionala a receptorilor muscarinici?*

Soarecii 'resemnati' ➤ *perioada critica in timpul dezvoltarii?*

Tratamentul antidepresiv ➤ *influenta starii functionale a autoreceptorilor
5-HT1A in modelele animale de depresie?*

Multumiri

Studii polisomnografice

Laboratorul Dr. Michel Hamon

Paris 6

Dr. Joëlle Adrien

Dr. Clément Léna

Studii de microdializa

Laboratorul Prof. Alain Gardier

Paris 11