

## The role of blocking serotonin 2C receptor by fluoxetine in the treatment of bulimia

*Rola blokowania receptora serotoninowego typu 2C przez fluoksetynę w leczeniu bulimii*

Marek Krzystanek<sup>1</sup>, Artur Pałasz<sup>2</sup>



Received: 3.05.2020

Accepted: 2.07.2020

### AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- 2 Zakład Histologii, Katedra Histologii i Embriologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

### KEYWORDS

- serotonin
- bulimia
- fluoxetine
- serotonin receptors 2C
- binge attacks

### SŁOWA KLUCZOWE

- serotoninina
- bulimia
- fluoksetyna
- receptory serotoninowe 2C
- napady żarłoczości

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. Marek Krzystanek  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Katedra Psychiatrii i Psychoterapii  
Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej  
ul. Ziołowa 45/47  
40-635 Katowice, Poland  
tel. 32 205 92 60  
email: [krzystanekmarek@gmail.com](mailto:krzystanekmarek@gmail.com)

### ABSTRACT

Fluoxetine serves as a primary drug for the pharmacological treatment of binge eating. Its activity usually consists in blocking 2C serotonin receptors. This may be considered to be controversial since agonists of this receptor are effective in pharmacological treatment of bulimia. Bulimia episodes occur as a result of a decrease in serotonergic activity in the central nervous system. The mechanism is clinically confirmed. Drugs which increase the activity of the serotonin system in suppressing binge eating proved effective. The anorexigenic effect of drugs which increase the activity of the serotonin system results from the stimulation of serotonin receptors and not from their blocking. Appetite regulation and binge eating are associated with the activity of the dopaminergic and serotonergic systems. Experimental studies conducted so far prove that the increase in dopaminergic activity in the structures of the reward system is caused by stimulation, and not blocking, of serotonin 2C receptors. The anorexigenic effect of proserotonin drugs may also result from the stimulation of type 3 serotonin receptors and possibly 2C on neurons located in the nucleus of solitary tract. The psychopharmacological investigation conducted in this paper revealed the role of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in the pathogenesis of bulimia nervosa and the mechanism of action of fluoxetine in the treatment of binge eating. Based on existing knowledge, the fact that fluoxetine blocks these receptors does not appear to play a significant role in appetite suppression.

Due to few experimental works, the problem requires further research.

#### STRESZCZENIE

Fluoksetyna jest wskazywana jako podstawowy lek w zakresie farmakologicznego leczenia napadów żarłoczności. Mechanizm działania fluoksetyny, na jaki się w tym wypadku wskazuje, ma związek z blokowaniem przez nią receptorów serotoninowych 2C. Jest to o tyle kontrowersyjne, że właśnie agoniści tego receptora są skuteczni w farmakologicznym leczeniu bulimii. Napady żarłoczności mają związek ze spadkiem aktywności serotonergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym. Klincywnym potwierdzeniem tego mechanizmu jest skuteczność leków zwiększających aktywność układu serotoninowego w hamowaniu napadów żarłoczności. Proanorektyczne działanie leków zwiększających aktywność układu serotoninowego jest więc związane z pobudzaniem receptorów serotoninowych, a nie z ich blokowaniem. Regulacja

apetytu oraz napady żarłoczności są związane z aktywnością układu dopaminergicznego i serotonergicznego. Dotychczas przeprowadzone badania eksperymentalne dowodzą, że to pobudzanie, a nie blokowanie receptorów serotoninowych typu 2C, powoduje zwiększenie aktywności dopaminergicznego w strukturach układu nagrody. Działanie anoreksygenne leków proserotoninowych może być również związane ze stymulacją receptorów serotoninowych typu 3 i być może również 2C na komórkach nerwowych znajdujących się w jądrze pasma samotnego. Autorzy przeprowadzają w artykule psychofarmakologiczne śledztwo, które ujawnia prawdę o roli receptorów 5-HT<sub>2C</sub> w patogenezie bulimii psychicznej i mechanizmie działania fluoksetyny w leczeniu napadów żarłoczności. W oparciu o dotychczasową wiedzę można uznać, że blokowanie tych receptorów przez fluoksetynę nie wydaje się odgrywać istotnej roli w hamowaniu łaknienia. Z powodu skąpej liczby prac eksperymentalnych problem ten wymaga prowadzenia dalszych badań.

#### Introduction

Fluoxetine was introduced to the world as a selective serotonin reuptake inhibitor in 1974 by David T. Wong, American scientist from Hong Kong (Wong *et al.*, 1974). In 1987, 10 years after the request to commence research on a new drug had been submitted to the FDA, fluoxetine was registered in the United States. Due to the administrative inertia in the drug registration, fluoxetine appeared on the Belgian market a year before.

Fluoxetine was a protagonist of the second generation of antidepressants and changed the perception of pharmacological treatment of depression. Compared to tricyclic antidepressants and classical monoamine oxidase inhibitors, fluoxetine was a safer drug with low behavioural toxicity.

Marketing fluoxetine under the brand name Prozac was a great clinical and commercial success, although some scandals erupted. In 2000, one year before the expiry of the Prozac patent, Eli Lilly registered fluoxetine as Sarafem for the treatment of dysphoric premenstrual syndrome. For several years, there were disputes over whether this application was invented to continue the commercial success of fluoxetine.

10 years ago fluoxetine established its position as an indication for another disease, i.e. bulimia nervosa (Aigner *et al.* 2011). To explain the mechanism of fluoxetine activity in bulimic disorders, clinicians tended to refer to the blockage of 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptors. However, in light of pro-anorexia activity of agonists of the receptor, this mechanism is considered to be at least controversial. Therefore, to understand the effectiveness of fluoxetine

in inhibiting binge eating, psychopharmacological investigation and analysis is needed.

#### Literature review

##### Fluoxetine vs. 5-HT<sub>2C</sub> receptor

Fluoxetine is a pharmacologically pure drug which virtually blocks membrane serotonin transporters (SERTs) only. The only receptor significantly affected by fluoxetine is the 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptor as fluoxetine blocks its activity (Koch *et al.*, 2002). Dissociation constant of fluoxetine for recombinant human 5-HT<sub>2C</sub> receptors was successfully determined. The value was determined experimentally with tritiated mesulergine, i.e. the antagonist of 5-HT<sub>2C</sub>, and ranged between 33 and 112 nM (Table 1).

**Table 1.** Dissociation constant of fluoxetine against 5-HT<sub>2C</sub> receptors determined experimentally on human membrane receptors in cell lines and their expression in the brain

Ki (nM)	Receptor (by expression, in decreasing order)	Source
33	striatum, brainstem, hypothalamus, hippocampus, cerebral cortex, cerebellum	Roth and Kroeze, 2006
112	striatum, brainstem, hypothalamus, hippocampus, cerebral cortex, cerebellum	Bonhaus <i>et al.</i> , 1997

### Serotonergic system vs. binge eating

Binge eating is considered to appear mainly in bulimia nervosa, but they may also occur in anorexia nervosa. Therefore, behavioural methods of treating eating disorders use a transdiagnostic model of binge eating in both these disorders.

It is known that binge eating occurs with a decrease in serotonergic activity in the central nervous system (Kaye, 2008). This is clinically proven with the effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors in inhibiting binge eating (Aigner *et al.*, 2011). However, if we assume that the pro-anorectic effect of drugs increasing serotonin system activity is a result of the stimulation of serotonin receptors, then why we observe pro-anorectic effect of fluoxetine even though it blocks the 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptor? It is all the more difficult to understand given that the drugs which activate this type of receptor, e.g. lorcaserin, are appetite suppressants used to treat binge eating.

### Dopaminergic system vs. binge eating

Genetic studies in animals and humans have shown links between binge eating and the dopaminergic system (Bello and Hajnal, 2010). Dopaminergic pathways are a key element of the reward and appetite control (Szczyпка *et al.*, 2000). From the neuroanatomical point of view, one can find a relationship between appetite control and the serotonin and dopamine systems. Serotonin neurons from the dorsal raphe nuclei send axons to the ventral tegmental area (VTA) to form synapses with dopamine receptors (Beier *et al.*, 2015).

Dopamine neurons in VTA show membrane expression of 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptors (Bubar and Cunningham, 2007). In mice, the stimulation of these receptors by serotonin released by fluoxetine gives similar results as in the case when they are activated by lorcaserin, the agonist of 5-HT<sub>2C</sub> receptors. This means that the impact of fluoxetine on the 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptor results more from serotonin reuptake inhibition than blockage of 2C serotonin receptors (Xu *et al.*, 2017). Therefore, the appetite-suppressing effect of fluoxetine is only due to serotonin reuptake inhibition and probably does not differ from other SSRIs. Note that a large number of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in the central nervous system may even reduce the appetite-suppressing effect of fluoxetine and this may be why clinically high doses of the order of 60 mg per day have to be used (Bonhaus *et al.*, 1997; Roth and Kroeze, 2006).

This would mean that the appetite suppression mechanism is common for all SSRIs: increased serotonin activity in raphe nuclei activates 5-HT neurons whose axons reach VTA. The serotonin release activates 5-HT<sub>2C</sub> receptors, increasing dopamine activity in the reward system and suppressing appetite.

Another issue is that, as evidenced in experimental studies, fluoxetine, especially its dextrorotary form, increases the concentration of dopamine in the extracellular space (Koch *et al.*, 2002). R-fluoxetine and, to a lesser extent, its levorotary form (S-fluoxetine) increase the concentration of dopamine in the prefrontal cortex and hippocampus. This effect is not observed in the striatum. In the case of nucleus accumbens, the results of studies on the 5-HT<sub>2C</sub> receptor blocking effect are divergent. Koch *et al.* (2002) did not show any increase in the amount of dopamine in this structure, which is contrary to what Di Matteo (2000) revealed. From the point of view of translational medicine, the increase of the dopaminergic activity in the prefrontal cortex, especially as a result of R-fluoxetine, seems to be due to its clinical activity, and not due to its impact on the appetite. The problem requires further research.

### Alternative models

As an alternative, the recent publication by Leon *et al.* (2019) provides an interesting explanation of the effect of SSRIs on appetite. It has been observed that the nerve cells in the nucleus of the solitary tract (NTS) which produce preproglucagon have both 5-HT<sub>2C</sub> and 5HT<sub>3</sub> serotonin receptors on their surface. They are used to convert preglucagon into incretin which is a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and anorexygenic hormone (Pannacciulli *et al.*, 2007). It has been shown that the suppression of appetite in rats caused by activation of these receptors by serotonin is because GLP-1 is released by these neurons. Moreover, receptor activation results from the stimulation of serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptors and not 5-HT<sub>2C</sub> receptors (Leon *et al.*, 2019).

A similar phenomenon was also observed a few years ago in peripheral peptidergic endocrine cells which increased the synthesis and exocytosis of GLP-1 under the influence of serotonin while the fluoxetine significantly enhanced this effect. In this case, GLP-1 secretion was also dependent on serotonin receptors as the use of asenapine, a non-selective antagonist of 5-HT receptors, inhibited the release of this peptide (Ripken *et al.*, 2016). Note that specific NTS neurons seem to be the primary source of GLP-1 in the brain. If they are damaged in mice, concentration of the peptide is significantly reduced in other CNS regions. GLP-1 receptor expression is demonstrated by different brain structures, including septal nuclei, thalamus, hypothalamus and brainstem (Göke *et al.*, 1995).

Chemogenetic stimulation of 5-HT<sub>3</sub> receptors of these neurons results in the release of GLP-1 and produces a strong anorectic effect (Holt *et al.*, 2019). It has been also suggested that anorexygenic activity of GLP-1 is associated with its regulatory effect on the subunit composition of AMPA glutaminergic receptors in hypothalamic cells (Lefort *et al.*, 2017). Recent preliminary

neuroimaging studies (fMRI) also suggest that endogenous GLP-1 has an influence on the central mechanisms of appetite regulation as it increases the resting-state functional connectivity in human brain reward centres under physiological conditions (Meyer-Gerspach *et al.*, 2018). This is consistent with the earlier study which revealed that the exenatide, a GLP-1 agonist, inhibits food intake by activating the insular cortex, amygdala, striatum and prefrontal cortex (van Bloemendaal *et al.*, 2014).

The presence of GLP-1 receptors has also been proven in the human hypothalamus, parietal cortex and medulla oblongata (Farr *et al.*, 2016). In addition, MRI imaging has shown a reduced sensitivity of GLP-1 receptors to exenatide in people with emotionally conditioned eating (van Bloemendaal *et al.*, 2015). The potential role of

neurons located in NST with GLP-1 expression in central stress mechanisms was also considered as they correlate with the nervous pathways responsible for eating behaviours at different levels (Hold and Trapp, 2016).

### Summary

Based on the current knowledge, it can be assumed that the appetite-suppressing effect of fluoxetine on binge eating is because fluoxetine reduces serotonin reuptake and indirectly because serotonin stimulates 5-HT<sub>2C</sub> receptors and not because fluoxetine blocks their activity. These findings may pave the way for the use of other SSRIs in the treatment of bulimia nervosa. ■

### Wprowadzenie

Fluoksetyna została po raz pierwszy przedstawiona światu jako selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny w 1974 roku przez amerykańskiego naukowca, pochodzącego z Hong Kongu – Davida T. Wonga (Wong i wsp. 1974). W 1987 roku, 10 lat po wpłynięciu do FDA wniosku o rozpoczęcie badań nad nowym lekiem, fluoksetyna została zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych. Bezwład administracyjny w rejestracji leków spowodował, że rok wcześniej fluoksetyna była już dostępna w Belgii.

Fluoksetyna była protagoniścią leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji, który zmienił postrzeganie farmakologicznego leczenia depresji. W porównaniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i klasycznymi inhibitorami monoaminooksydazy fluoksetyna była lekiem bezpieczniejszym i chakrakteryzującym się niewielką toksycznością behawioralną.

Wprowadzenie fluoksetyny pod nazwą Prozac było wielkim sukcesem klinicznym i komercyjnym, chociaż nie obyło się bez pewnych skandali. Rok przed wygaśnięciem patentu na Prozac – w 2000 roku Eli Lilly zarejestrowało fluoksetynę jako Sarafem do leczenia dysforycznego zespołu przedmiesiączkowego. Przez kilka lat toczyły się potem spory, czy ta diagnoza nie została wymyślona na potrzebę kontynuacji komercyjnego sukcesu fluoksetyny.

10 lat temu fluoksetyna ugruntowała swoją pozycję w kolejnym wskazaniu, tj. w bulimii psychicznej (Aigner i wsp. 2011). Popularne wśród klinicystów wyjaśnienie mechanizmu działania fluoksetyny w zaburzeniach bulimicznych wiązało go z blokowaniem receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2C</sub>. Mechanizm ten jest jednak co najmniej kontrowersyjny, w świetle proanorektycznego działania agonistów tego receptora. Dlatego ten mechanizm skuteczności fluoksetyny w hamowaniu napadów żarłoczości wymaga psychofarmakologicznego śledztwa i rewizji.

### Przegląd piśmiennictwa

#### Fluoksetyna a receptor 5-HT<sub>2C</sub>

Fluoksetyna jest lekiem czystym farmakologicznie – właściwie blokuje jedynie błonowe transportery serotoninowe (SERT). Jedynym receptorem, na który fluoksetyna działa znacząco, jest receptor serotoninowy typu 5-HT<sub>2C</sub>, którego aktywność blokuje (Koch i wsp. 2002). Udało się ustalić stałą dysocjacji fluoksetyny na rekombinowanych receptorach ludzkich 5-HT<sub>2C</sub>. Jej wartość, wyznaczona eksperymentalnie przy użyciu antagonisty 5-HT<sub>2C</sub> – znakowanej trytem mezulerginy, mieści się pomiędzy 33 i 112 nM (tabela 1).

**Tabela 1.** Stała dysocjacji fluoksetyny w stosunku do receptorów 5-HT<sub>2C</sub> wyznaczona eksperymentalnie na ludzkich receptorach błonowych w liniach komórkowych oraz ich ekspresja w mózgu

Wartość K <sub>i</sub> (nM)	Receptor obecny (w kolejności malejącej ekspresji)	Źródło
33	prążkowie, pień mózgu, podwzgórze, hipokamp, kora mózgu i mózdzek	Roth i Kroeze 2006
112	prążkowie, pień mózgu, podwzgórze, hipokamp, kora mózgu, mózdzek	Bonhaus i wsp. 1997

#### Układ serotonergiczny a napady głodu

Napady głodu kojarzone są głównie z bulimią psychiczną, jakkolwiek mogą również występować w jadłowstręciu psychicznym. Z tego powodu w behawioralnych modelach leczenia zaburzeń odżywiania stosuje się z powodzeniem



transdiagnostyczny model leczenia napadów żarłoczności dla obu tych schorzeń.

Wiadomo, że napady żarłoczności są związane ze spadkiem aktywności serotonergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym (Kaye 2008). Klincznym tego dowodem jest skuteczność leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny w hamowaniu napadów żarłoczności (Aigner i wsp. 2011). Jeżeli jednak działanie proanorektyczne leków zwiększających aktywność układu serotoninowego jest związane z pobudzeniem receptorów serotoninowych, to jak wytłumaczyć proanorektyczne działanie fluoksetyny, która blokuje receptor serotoninowy 5-HT<sub>2C</sub>? Jest to tym trudniejsze do zrozumienia, że leki aktywizujące ten typ receptora, takie jak lorkaseryna, są lekami obniżającymi łaknienie i stosowanymi w leczeniu napadów żarłoczności.

### Układ dopaminergiczny a napady głodu

Badania genetyczne prowadzone na zwierzętach oraz u ludzi wykazały powiązania pomiędzy napadami żarłoczności a układem dopaminergicznym (Bello i Hajnal 2010). Szlaki dopaminergiczne są kluczowym elementem układu nagrody i regulacji apetytu (Szczyпка i wsp. 2000). Z neuroanatomicznego punktu widzenia można połączyć regulację apetytu z działaniem układu serotoninowego i dopaminowego – mianowicie neurony serotoninowe z grzbietowych jąder szwu wysyłają aksony do pola brzuszno nakrywkowego (VTA), gdzie tworzą synapsy z receptorami dopaminowymi (Beier i wsp. 2015).

Neurony dopaminowe w VTA wykazują błonową ekspresję receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2C</sub> (Bubar i Cunningham 2007). U myszy pobudzenie tych receptorów przez serotoninę, uwalnianą na skutek podawania fluoksetyny, powoduje podobny efekt jak ich aktywacja przez lorkaserynę, agonistę receptorów 5-HT<sub>2C</sub>. Oznacza to, że w działaniu fluoksetyny na receptor serotoninowy 5-HT<sub>2C</sub> większe znaczenie ma hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny niż blokowanie przez nią receptorów serotoninowych typu 2C (Xu i wsp. 2017). Zatem zmniejszające łaknienie działanie fluoksetyny jest w tym przypadku związane jedynie z samym hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny i prawdopodobnie w niczym nie różni się od innych leków z grupy SSRI. W przypadku fluoksetyny duża reprezentacja receptorów 5-HT<sub>2C</sub> w OUN może wręcz osłabiać jej działanie hamujące łaknienie, stąd być może konieczność stosowania klinicznie wysokich dawek rzędu 60 mg na dobę (Bonhaus i wsp. 1997; Roth i Kroeze 2006).

Mechanizm hamowania łaknienia w przypadku wszystkich leków SSRI byłby zatem wspólny: zwiększenie aktywności serotoninowej w jądrach szwu aktywuje neurony 5-HT, których aksony docierają do VTA. Uwolniona serotonina aktywuje tam receptory typu 5-HT<sub>2C</sub>, przez co zwiększa aktywność dopaminową w układzie nagrody, w konsekwencji powodując zmniejszenie łaknienia.

Osobną kwestią jest wykazane w badaniach eksperymentalnych zwiększenie ilości dopaminy w przestrzeni zewnątrzkomórkowej przez fluoksetynę, a szczególnie przez jej postać prawoskrętną (R), (Koch i wsp. 2002). R-fluoksetyna i, w mniejszym stopniu, jej postać lewoskrętna (S-fluoksetyna) zwiększają ilość dopaminy w korze przedczołowej oraz hipokampie. Efektu tego nie obserwuje się w prążkowiu, jednak jeśli chodzi o jądro półleżące, to wyniki badań nad efektem blokowania receptorów 5-HT<sub>2C</sub> są rozbieżne – Koch i wsp. (2002), w przeciwieństwie do Di Matteo (2000), nie wykazali zwiększenia ilości dopaminy w tej strukturze. W medycynie translacyjnej zwiększenie aktywności dopaminergicznego w korze przedczołowej, szczególnie przez R-fluoksetynę, wydaje się związane z jej klinicznym działaniem aktywizującym, jednak nie z jej wpływem na łaknienie. Problem ten wymaga dalszych badań.

### Modele alternatywne

Interesujące alternatywne wytłumaczenie działania leków z grupy SSRI na łaknienie przynosi niedawna publikacja Leon i wsp. (2019). Zaobserwowano bowiem, że komórki nerwowe produkujące preproglukagon, znajdujące się w jądrze pasma samotnego (NTS), mają na swojej powierzchni zarówno receptory serotoninowe typu 5-HT<sub>2C</sub>, jak i 5-HT<sub>3</sub>. Preproglukagon jest w nich przekształcany w inkretynę – glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), hormon o działaniu anoreksygenym (Pannaciuilli i wsp. 2007). Wykazano, że zmniejszenie łaknienia u szczurów, powodowane aktywacją tych receptorów przez serotoninę, jest efektem uwalniania przez te neurony GLP-1. Dodatkowo, aktywacja ta jest następstwem stymulacji receptorów serotoninowych typu 5-HT<sub>3</sub>, a nie typu 5-HT<sub>2C</sub> (Leon i wsp. 2019).

Podobne zjawisko zaobserwowano kilka lat temu również w obwodowych peptyderygicznych komórkach endokrynowych, które zwiększały syntezę i egzocytozę GLP-1 pod wpływem serotoniny, a podanie fluoksetyny istotnie wzmacniało ten efekt. I w tym przypadku sekrecja GLP-1 była zależna od receptorów serotoninowych, bowiem zastosowanie nieselektywnego antagonisty receptorów 5-HT – asenapiny – hamowało uwalnianie tego peptydu (Ripken i wsp. 2016). Warto odnotować, że specyficzne neurony NTS wydają się być podstawowym źródłem GLP-1 w mózgu; ich zniszczenie powoduje bowiem u myszy bardzo znaczną redukcję stężenia peptydu w innych okolicach OUN. Ekspresję receptora GLP-1 wykazują natomiast liczne struktury mózgowia, m.in. jądra przegrody, wzgórze, podwzgórze i pień mózgu (Göke i wsp. 1995).

Chemogenetyczna stymulacja receptorów 5-HT<sub>3</sub> tych neuronów prowadzi do uwolnienia GLP-1 i wywołuje silny efekt anorektyczny (Holt i wsp. 2019). Istnieją też sugestie, że anoreksygenne działania GLP-1 związane jest z jego regulacyjnym wpływem na skład podjednostkowy receptorów glutaminergicznego AMPA w komórkach

podwzgórza (Lefort i wsp. 2017). Przeprowadzone w ostatnim czasie wstępne badania neuroobrazowe (fMRI) sugerują ponadto, że endogenne GLP-1 wpływa na ośrodkowe mechanizmy regulacji apetytu poprzez zwiększenie spoczynkowej czynnościowej siły połączeń nerwowych (*resting-state functional connectivity*) w ośrodkach nagrody ludzkiego mózgu w warunkach fizjologicznych (Meyer-Gerspach i wsp. 2018). Pozostaje to w zgodzie z wcześniejszym badaniem, w którym zaobserwowano, że eksenatyd – agonista GLP-1 – powodował hamowanie przyjmowania jedzenia, aktywując okolicę wyspy, ciała migdałowatego, prążkowiec i kory oczodołowo-czołowej (van Bloemendaal i wsp. 2014).

Obecność receptorów GLP-1 udowodniono również w ludzkim podwzgórzu, korze ciemieniowej i rdzeniu przedłużonym (Farr i wsp. 2016). W obrazowaniu MRI zauważono poza tym, że u osób z emocjonalnie uwarunkowanym jedzeniem, ma miejsce obniżona

wrażliwość receptorów GLP-1 na eksenatyd (van Bloemendaal i wsp. 2015). Postulowany jest również udział usytuowanych w NST neuronów z ekspresją GLP-1 w ośrodkowych mechanizmach stresu, które na różnych poziomach korelują ze szlakami nerwowymi regulującymi zachowania pokarmowe (Hold i Trapp 2016).

## Podsumowanie

Na bazie dotychczasowej wiedzy, hamujące łaknienie działanie fluoksetyny na napady żarłoczności jest związane ze zmniejszaniem przez nią wychwyty zwrotnego serotoniny i pośrednio ze stymulacją receptorów 5-HT<sub>2C</sub> przez serotoninę, a nie z blokowaniem ich aktywności przez fluoksetynę. Otwiera to zatem potencjalną możliwość stosowania innych leków z grupy SSRI w leczeniu bulimii psychicznej. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: MK – conceptual work and the person responsible for the structure of the article, literature search, writing the article / pomysłodawca artykułu i osoba odpowiedzialna za jego kształt, przegląd piśmiennictwa, pisanie artykułu; AP – literature search, writing the article / przegląd piśmiennictwa, pisanie artykułu

## References / Piśmiennictwo

1. Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S. The WFSBP Task Force on Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Eating Disorders, World J. Biol. Psychiatry. 2011; 12: 400-443.
2. Beier KT, Steinberg EE, DeLoach KE, Xie S, Miyamichi K, Schwarz L. Circuit architecture of VTA dopamine neurons revealed by systematic input-output mapping. Cell. 2015; 162: 622-634.
3. Bello NT, Hajnal A. Dopamine and binge eating behaviors. Pharmacol. Biochem. Behav. 2010; 97: 25-33.
4. Bonhaus DW, Weinhardt KK, Taylor M, DeSouza A, McNeeley PM, Szczepanski K, Fontana DJ, Trinh J, Rocha CL, Dawson MW, Flippin LA, Eglen RM. RS-102221: a novel high affinity and selective, 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist. Neuropharmacology. 1997; 36(4-5): 621-629.
5. Bubar MJ, Cunningham KA. Distribution of serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors in the ventral tegmental area. Neuroscience. 2007; 146: 286-297.
6. Di Matteo V, Di Mascio M, Di Giovanni G, Eposito E: Acute administration of amitriptyline and mianserin increases dopamine release in the rat nucleus accumbens: possible involvement of serotonin<sub>2C</sub> receptors. Psychopharmacology. 2000; 150: 45-51.
7. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A, Filippaios A, Bowers J, Srnka A, Gavrieli A, Ko BJ, Liakou C, Kanyuch N, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. Diabetologia. 2016; 59(5): 954-965.
8. Göke R, Larsen PJ, Mikkelsen JD, Sheikh SP. Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites. Eur. J. Neurosci. 1995; 7(11): 2294-2300.
9. Holt MK, Richards JE, Cook DR, Brierley DI, Williams DL, Reimann F, Gribble FM, Trapp S. Neurons in the Nucleus of the Solitary Tract Are the Main Source of Brain GLP-1, Mediate Stress-Induced Hypophagia, and Limit Unusually Large Intakes of Food. Diabetes. 2019; 68(1): 21-33.
10. Holt MK, Trapp S. The physiological role of the brain GLP-1 system in stress. Cogent. Biol. 2016; 2(1): 1229086.
11. Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. Physiol. Behav. 2008; 94: 121-135.
12. Koch S, Perry KW, Nelson DL, Conway RG, Threlkeld PG, Bymaster FP. R-fluoxetine increases extracellular DA, NE, as well as 5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus: an in vivo microdialysis and receptor binding study. Neuropharmacology. 2002; 27(6): 949-959.
13. Lefort S, Tschöp MH, García-Cáceres C. A Synaptic Basis for GLP-1 Action in the Brain. Neuron. 2017; 96(4): 713-715.
14. Leon RM, Borner T, Reiner DJ, Stein LM, Lhamo R, De Jonghe BC, Hayes MR. Hypophagia induced by hindbrain serotonin

- is mediated through central GLP-1 signaling and involves 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptor activation. *Neuropsychopharmacology*. 2019; 44(10): 1742-1751.
15. Meyer-Gerspach AC, Ly HG, Borgwardt S, Dupont P, Beglinger C, Van Oudenhove L, Wölnerhanssen BK. Endogenous GLP-1 alters postprandial functional connectivity between homeostatic and reward-related brain regions involved in regulation of appetite in healthy lean males: A pilot study. *Diabetes. Obes. Metab.* 2018; 20(10): 2330-2338.
  16. Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, Krakoff J. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. *Neuroimage*. 2007; 35(2): 511-517.
  17. Ripken D, van der Wielen N, Wortelboer HM, Meijerink J, Witkamp RF, Hendriks HF. Nutrient-induced glucagon like peptide-1 release is modulated by serotonin. *J. Nutr. Biochem.* 2016; 32: 142-150.
  18. Roth BL, Kroeze WK. Screening the receptorome yields validated molecular targets for drug discovery. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12(14): 1785-1795.
  19. Szczypka MS, Rainey MA, Palmiter RD. Dopamine is required for hyperphagia in *Lep(ob/ob)* mice. *Nat. Genet.* 2000; 25: 102-104.
  20. van Bloemendaal L, IJzerman RG, Ten Kulve JS, Barkhof F, Konrad RJ, Drent ML, Veltman DJ, Diamant M. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans. *Diabetes*. 2014; 63(12): 4186-4196.
  21. van Bloemendaal L, Veltman DJ, ten Kulve JS, Drent ML, Barkhof F, Diamant M, IJzerman RG. Emotional eating is associated with increased brain responses to food-cues and reduced sensitivity to GLP-1 receptor activation. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23(10): 2075-2082.
  22. Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, Hauser KL, Molloy BB (August 1974). A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sciences*. 15 (3): 471-479.
  23. Xu P, He Y, Cao X, Valencia-Torres L, Yan X, Saito K, Wang C, Yang Y, Hinton A Jr, Zhu L, Shu G, Myers MG Jr, Wu Q, Tong Q, Heisler LK, Xu Y. Activation of Serotonin 2C Receptors in Dopamine Neurons Inhibits Binge-like Eating in Mice. *Biol. Psychiatry*. 2017; 81(9): 737-747.

