

Ivo Kosmačin¹

Serotoninski receptor tipa 2A: od biologije do klinike

Serotonin Type 2A Receptor: from Biology to Clinical Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: serotonin, 5-HT_{2A}, nevropsihiatrija, serotoninski receptor

Serotoninske receptorje so odkrili že v petdesetih letih prejšnjega stoletja. Čez desetletja so odkrili več tipov in podtipov teh receptorjev ter že leta 1988 klonirali receptor, danes imenovan 5-HT_{2A}. Izražanje tega receptorja je prisotno v več tkivih, vključno s prebavnim traktom in trombociti, vendar se ga danes obravnava večinoma v sklopu osrednjega živčevja, kjer se izraža v neokorteksu, hipokampusu, amigdali in možganskem deblu. Igra številne pomembne vloge, med drugim je vpleten pri čustvovanju, mišljenju, pomnjenju in zaznavanju okolice. Ena od glavnih značilnosti tega receptorja je sposobnost aktivacije več znotrajceličnih signalnih poti v odvisnosti od agonista, ki je vezan nanj. 5-HT_{2A} je verjetno vpleten v patogenezo nekaterih duševnih motenj in nevroloških bolezni, preko nje pa delujejo nekatera zdravila, ki večinoma spadajo med antipsihotike in antidepresive. Nanj delujejo tudi številne eksperimentalne spojine in rekreativne droge, ki močno vplivajo na zavest. Polimorfizmi gena, ki kodira 5-HT_{2A}, so bili predmet številnih raziskav, v katerih je bil raziskovan kot možni dejavnik tveganja za razvoj nekaterih bolezni, njegova vloga in izražanje pa sta verjetno spremenjena pri določenih vedenjskih vzorcih (samomorilno vedenje) in nekaterih boleznih (Alzheimerjeva bolezen, shizofrenija in druge). Kljub navedenemu pomen serotoninskega receptorja 2A v osrednjem živčevju ostaja nepojasnen.

ABSTRACT

KEY WORDS: serotonin, 5-HT_{2A}, neuropsychiatry, serotonin receptor

Serotonin receptors were first discovered in the 1950s. Over the course of decades, several types and subtypes of these receptors were discovered, and in 1988 the receptor named 5-HT_{2A} was cloned. The expression of this receptor is present in several tissues, including in the gastrointestinal tract and platelets, but now it is mostly studied in the central nervous system, where it is expressed in the neocortex, hippocampus, amygdala and the brainstem. It plays an important role in the modulation of many functions, including emotion, reasoning, memory and perception of the environment. One of the main features of this receptor is its ability to activate several intracellular pathways depending on the agonist bound. 5-HT_{2A} is likely involved in the pathogenesis of certain psychiatric

¹ Ivo Kosmačin, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; ivokosmacin@yahoo.com

and neurological conditions. The therapeutic effect of certain drugs is partly mediated through this receptor. These drugs are mostly antipsychotics or antidepressants by class. There are many experimental compounds and recreational drugs that induce altered states of consciousness that work through this receptor. Polymorphisms of the 5-HT_{2A} encoding gene have been the subject of numerous studies as a potential risk factor for the development of certain conditions, and its function and expression are likely altered in certain patterns of behaviour (suicidal behaviour) and diseases or disorders (Alzheimer's disease, schizophrenia, and others). Despite all available knowledge, the importance of 5-HT_{2A} in the nervous system remains unexplained.

UVOD

Serotonin ali 5-hidroksitriptamin je endogeni monoamin, ki ima v organizmu višje razvitih živali vlogo lokalnega hormona in živčnega prenašalca, v drugačni vlogi pa se pojavlja tudi pri rastlinah in glivah (1–3). Izhodna spojina pri biosintezi serotonina v človeku in ostalih živalih je esencialna aminokislina triptofan. Stopnja, ki omejuje hitrost sinteze, je hidroksilacija triptofana v 5-hidroksitriptofan (5-HTP), proces, ki ga katalizira encim triptofan hidroksilaza. Po dekarboksilaciji s pomočjo encima triptofan dekarboksilaza nastane iz 5-HTP serotonin (4). Razgradnja serotonina poteka večinoma na zunanji mitohondrijski membrani s pomočjo encima monoamin oksidaze (MAO) (5). V zadnjem času se serotonin omenja skoraj izključno v povezavi z osrednjim živčevjem, kjer sodeluje pri uravnavanju spanja, prehranjevanja, čustvovanja ter višjih živčnih funkcijah, kot sta pomnjenje in učenje (6–8). Pojavlja se sicer tudi v drugih (perifernih) tkivih (9). Tam ga največ najdemo v prebavnem traktu, kjer ga izločajo enterokromafine celice, ter v krvi, kjer ga kopičijo trombociti (10, 11). Izven osrednjega živčevja sodeluje pri vzdrževanju homeostaze glukoze, pri hemostazi, vnetnem odzivu in celjenju ran ter pri remodelaciji tkiva (12, 13).

Serotonin vpliva na celice preko serotoninskih receptorjev (14). Skoraj vsi serotoninski receptorji spadajo v skupino z G-proteinom povezanih receptorjev (angl. *G-protein coupled receptor*, GPCR) (15). Gre

za veliko skupino več tisoč bolj ali manj podobnih transmembranskih beljakovin. Nekatere imajo značilno zgradbo sedmih transmembranskih heliksov, imenovanih tudi heptahelikalni receptorji, ki prenašajo signale komunikacijskih molekul iz medceličnine v notranjost celice in sodelujejo pri homeostazi na vseh ravneh – od uravnavanja vode in elektrolitov do vloge pri vedenju živali (16, 17). Normalno delovanje osrednjega živčevja je v veliki meri odvisno od GPCR. Ni torej presenetljivo, da so mnogi GPCR vpleteni v patofiziološko dogajanje številnih duševnih in živčnih motenj ter bolezni. Te beljakovine so tarča večine najpogosteje uporabljenih zdravil pri zdravljenju nevropsihiatričnih motenj in v medicini nasploh (18, 19). Edini predstavnik serotoninskih receptorjev, ki ne spada med GPCR, je serotoninski receptor 3 – za katione (Na⁺, K⁺, Ca²⁺) prepusten ionotropični kanal (angl. *ligand gated ion channel*), ki se ob vezavi serotonina odpre in sproži depolarizacijo nevrona (20).

Serotonin je prvič opisal italijanski znanstvenik Vittorio Erspamer leta 1937, ko je prikazal, da izvleček enterokromafinskih celic krči črevo. Do takrat še neznano snov je poimenoval enteramin (21). Leta 1948 so ameriški znanstvenik Maurice M. Rapport in sodelavci iz seruma izolirali snov z močnim vazokonstriktorskim učinkom, ki jo je poimenoval serotonin (tvorjenka iz serum in tonus) (22). Leta 1952 se je izkazalo, da je to ista snov kot enteramin (23).

Leta 1953 sta Twarog in Page dokazala prisotnost serotonina v osrednjem živčevju podgane, psa in zajca (24). Do konca desetletja so že odkrili serotoninski receptor in njegovo heterogenost; Gaddum in Picarelli sta leta 1957 na univerzi v Edinburgu pri svojih poskusih na ileumu morskega prašička ugotovila, da morfin blokira nekatere učinke serotonina na krčenje črevesa, druge pa dibenzilin. Tako so poimenovali dve vrsti receptorjev; M in D (25). Leta 1979 sta Snyder in Peroutka natančneje opisala dve različni populaciji receptorja 5-HT, črke sta zamenjala za številke in receptorje označila s 5-HT1 in 5-HT2 (druga skupina spada z vrsto receptorja D) (26, 27). Danes so serotoninski receptorji na podlagi njihove genetske strukture in farmakoloških lastnosti razdeljeni v sedem skupin, označenih s številkami 1–7, nekatere izmed teh skupin (1 in 2) so naprej razdelane še v podtipe, ki jih označujemo z velikimi črkami. V prvi skupini poznamo pet podtipov (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E in 5-HT1F), v drugi pa tri (5-HT2A, 5-HT2B in 5-HT2C) (28). V nadaljevanju se bomo osredotočili na podtip A skupine 2, torej na receptor 5-HT2A, njegovo delovanje v zdravem organizmu in njegov pomen pri različnih boleznih ter njihovem zdravljenju.

ANATOMSKA PORAZDELITEV

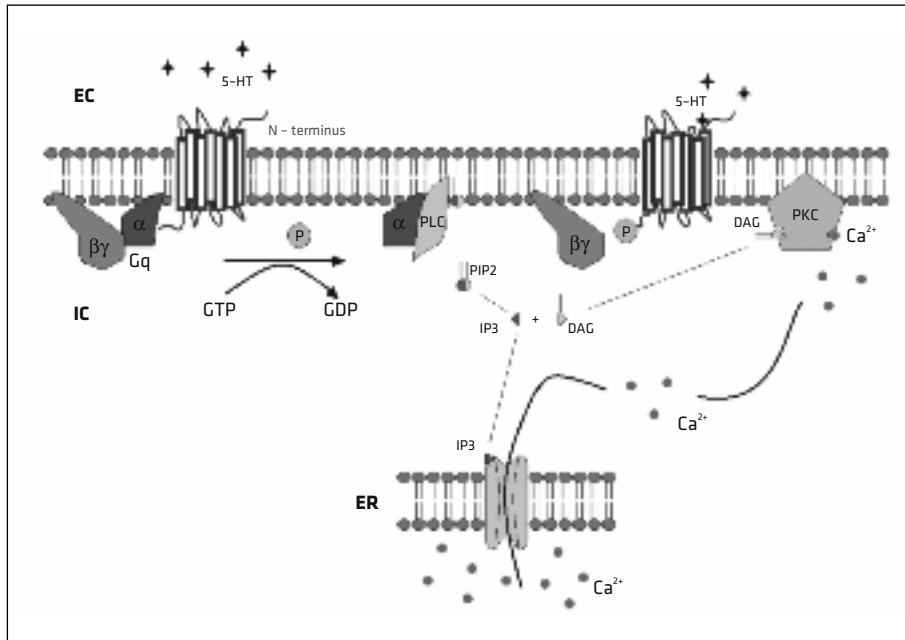
5-HT2A je široko porazdeljen po osrednjem živčevju. Najgosteje je izražen ob koničnih serotoninergičnega nitja, predvsem v neokorteksu, posebno v apikalnih dendritih piramidnih celic V. sloja. Receptorji v tem delu naj bi bili vključeni v uravnavanje najvišjih živčnih funkcij, kot sta delovni spomin in pozornost (29). Izraženost receptorja je bila dokazana v področjih, vključenih v čustvovanje, kot so amigdala, hipokampus, talamus in entorinalni korteks. Omenjeno so Shukla in sodelavci leta 2014 potrdili z *in situ* hibridizacijo RNA zapisa in beljakovine same (30, 31). Receptor se pojavlja še na anatomsko bližnjih možganskih strukturah,

kot so jedro olfaktornega živca in deli bazalnih ganglijev (*nucleus accumbens* in *nucleus caudatus*) (32). Beljakovina je v znatni količini prisotna tudi na ravni možganskega debla, in sicer v ventralnem tegmentalnem področju, kjer vpliva na mezokortikalno in mezolimbčno dopaminergično pot, ki sta vključeni v ugodje, hotenje oz. motivacijo in pozitivno ojačevanje vedenja (angl. *positive reinforcement*) (33, 34). Leta 2002 so Geurts in sodelavci dokazali prisotnost 5-HT2A na Golgijevih celicah granularnega sloja in Purkinjevih celicah malih možganov pri podganah (35). Na periferiji je visoko izražen predvsem na trombocitih, celicah imunskega sistema (monociti, limfociti), fibroblastih in nevronih perifernega živčnega sistema (36–39).

ZNOTRAJCELIČNA SIGNALNA POT

Receptor 5-HT2A spada med GPCR, ki so vezani na heterotrimerni G-protein, imenovan G_q (15). Vezava učinkovine ali prenašalca (ki deluje kot agonist) na aktivno mesto receptorja povzroči pri tem tipu receptorja disociacijo G-proteina na dve podenoti (α in $\beta\gamma$). Podenota α aktivira fosfolipazo C (angl. *phospholipase C*, PLC). PLC nato hidroksilira fosfolipidno komponento celične membrane, imenovano fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat (angl. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate*, PIP2) v diacilglicerol (DAG) in inozitol trifosfat (angl. *inositol trisphosphate*, IP3). IP3 aktivira kalcijeve kanalčke na membrani endoplazemskega retikuluma, ki omogočijo tok kalcija v citosol. Kalcij in DAG nadalje aktivirata proteinsko kinazo C (PKC) (slika 1). Aktivirana PKC fosforilira efektorske beljakovine, ki uravnavajo celično presnovo (40).

Novejše raziskave kažejo, da to ni edini način signalizacije preko tega receptorja. Obstajata najmanj dve znotrajcelični poti, preko katerih se lahko spremeni celični metabolizem ob aktivaciji receptorja 5-HT2A. Druga pot vključuje formacijo arahidonske kisline (angl. *arachidonic acid*, AA) preko



Slika 1. Znotrajcelična pot z G_q -povezanim proteinom. EC – zunajcelična tekočina, IC – znotrajcelična tekočina, ER – endoplazemski retikulum, Ca^{2+} – kalcijev ion, GTP – glukoza trifosfat, GDP – glukoza difosfat, PLC – fosfolipaza C, P – fosfatna skupina, PKC – fosfokinaza C, PIP₂ – fosfatidilinozitolbisfosfat, IP₃ – inozitol trifosfat, DAG – diacilglicerol, 5-HT – serotonin, α – α -podenota beljakovine G_q , $\beta\gamma$ – $\beta\gamma$ -podenota beljakovine G_q .

fosfolipaze A2 (angl. *phospholipase A2*, PLA2) (41). Katera signalna pot se bo aktivirala, je odvisno od tega, kateri agonist se veže na aktivno mesto. Gre za sposobnost učinkovine, da prednostno aktivira druge poti v notranjosti celice kot neka druga učinkovina, čeprav je vezana na isto vezavno mesto istega receptorja in obe delujeta agonistično. Ta koncept imenujemo funkcijska selektivnost (angl. *functional selectivity*) (42). Tako serotonin, endogeni ligand, prednostno aktivira PLC-IP₃ signalno pot v razmerju približno 3 : 2, LSD (dietilamid lizergične kisline) pa PLA2-AA signalno pot v razmerju približno 2 : 1 (43).

DINAMIČNO URAVNAVANJE

Kot mnogi drugi GPCR je 5-HT_{2A} podvržen dinamičnemu uravnavanju; senzitivaciji in desenzitivaciji, sposobnosti, ki varuje sistem pred pretirano aktivacijo oz. poveča njegovo

občutljivost. Do omenjenega procesa pride s pomočjo endosomske internalizacije receptorjev iz membrane in njihove reciklaže (44). Uravnavanje tega receptorja je edinstveno med monoaminskimi receptorji, saj poleg agonistov receptor internalizirajo tudi nekateri antagonisti (45). Dinamično uravnavanje je najverjetneje delno povezano s terapevtskim učinkom psihofarmakoterapije, ki deluje na serotoninski sistem. To se še bolj kaže pri zdravih, ki izboljšajo simptomatiko šele po več tednih terapije. Taki so predvsem selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (angl. *selective serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) ter triciklični antidepresivi. Ko je serotoninski sistem kronično izpostavljen učinkovini (neposredno pri atipičnih antidepresivih in

posredno preko zaviranja privzema serotonina pri SSRI, SNRI in tricikličnih antidepressivih), se internalizirani 5-HT_{2A} razgradi v lizosomu. Tako se s časom zmanjša celotno število razpoložljivih receptorjev za reciklažo. Posledica je manjša odzivnost postsinaptičnega nevrona – lastnost, ki je morda pomembna pri izboljšanju simptomatike depresivnih bolnikov (46, 47). Obstaja še en mehanizem, po katerem lahko receptor 5-HT_{2A} uravnava signalizacijo. Novejše raziskave so namreč pokazale, da lahko ti receptorji tvorijo stabilne homo- in heteromerne komplekse z ostalimi GPCR, vključno z metabotropnim glutamatnim receptorjem tipa 2 (mGluR₂) in dopaminskim receptorjem D₂. Posledice tvorbe takih kompleksov v živem organizmu še niso znane, vendar lahko z veliko verjetnostjo pričakujemo, da se lastnosti receptorja in s tem njegov vpliv na celični metabolizem pod takimi pogoji spremenijo (48, 49). V podporo tej hipotezi so leta 2011 Moreno in sodelavci pokazali odsotnost trzanja glave (angl. *head-twitch response*), povzročene z agonisti 5-HT_{2A} DOI (2,5-dimetoksi-4-iodoamfetamin) in LSD pri miškah z izbitim genom za mGlu₂ receptor (50).

LIGANDI IN NJIHOVI UČINKI

Različni ligandi prožijo kompleksne farmakološke vzorce aktivnosti na receptorjih 5-HT_{2A}. Lahko so polni ali delni agonisti, nevtralni antagonist ali inverzni agonisti. Aktivnost različnih ligandov lahko delno pojasni model, po katerem je receptor vedno v ravnotežju med aktivnim in neaktivnim stanjem. Agonisti po tem modelu »zaklenejo« receptor v aktivni obliki in tako povzročijo, da je več receptorjev v takšni konformaciji. Antagonisti pa premaknejo ravnotežje v nasprotno smer, torej proti neaktivnemu stanju receptorja (51). Kljub temu najverjetneje obstaja kompleksnejši odnos med strukturo in vlogo tega receptorja (52).

Serotonin je glavni endogeni ligand za serotoninske receptorje, poleg serotonina

pa je v uporabi veliko eksogenih ligandov z visokimi afinitetami ravno za 5-HT_{2A}. Številni agonisti na tem receptorju pri ljudeh povzročajo psihozam podobna stanja zavesti, pri katerih pride do sinestezije oz. združenja več zaznavnih modalnosti, npr. vida in sluha (53, 54). Najznačilnejši predstavnik teh agonistov je gotovo LSD, med laično populacijo dobro poznan kot rekreativna droga, ki korenito spremeni doživljanje zunanjega sveta ter močno vpliva na mišljenje oz. čustvovanje subjekta. Čeprav ima LSD afiniteto za mnoge druge receptorje, med drugim za dopaminske receptorje D₂, 5-HT_{2C} in 5-HT_{1A}, je aktivacija 5-HT_{2A} nujna za indukcijo značilnih psihotomimetičnih stanj, saj se pri blokiranju 5-HT_{2A} s selektivnim antagonistom ta učinek bistveno zmanjša ali celo odpravi (55, 56). Podobno delujeta tudi psilocibin, glavna psihoaktivna snov iz psilocibinskih gob, in meskalin, psihoaktivna snov mehiškega kaktusa pejoči. Terapijo z agonisti 5-HT_{2A} so v preteklosti pogosto uporabili kot poskusni model psihoze. Vedenjski vzorci in doživljanje sveta pod vplivom takšne učinkovine so namreč zelo podobni psihotični epizodi (57). V skladu s tem modelom lahko delno pojasnimo delovanje antipsihotikov druge generacije – učinkovin, pri katerih je blokiranje 5-HT_{2A} receptorja ključno za njihov terapevtski učinek, v nekaterih primerih morda celo pri taki obliki psihoze, ki je na antipsihotik prve generacije refraktarna. Izraženost motenj gibanja oz. ekstrapiramidne simptomatike kot neželenega učinka zdravljenja naj bi bila pri antipsihotikih druge generacije nižja. Tak farmakološki profil avtorji pripisujejo predvsem razliki v afiniteti teh dveh skupin antipsihotikov do dopaminskega receptorja D₂. Antipsihotiki prve generacije prožijo svoje terapevtske učinke skoraj izključno preko blokade receptorja D₂ v mezolimbicni in mezokortikalni poti, a je vezava teh učinkovin na enake receptorje v drugih nevroatomskih regijah neizogibna. Blokada

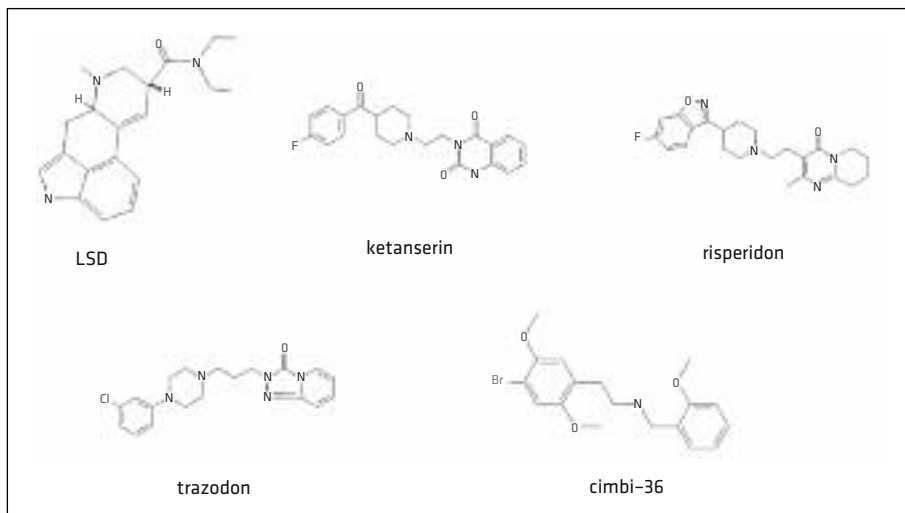
receptorjev D2 v nigrostriatni poti je vzrok motnjam gibanja, ki uporabnost teh zdravil zelo omejujejo. Po drugi strani imajo antipsihotiki druge generacije bistveno manjšo afiniteto do dopaminskih receptorjev, njihovo primerljivo učinkovitost pa omogoča sočasno blokiranje serotoninskih receptorjev. Med slednjimi je verjetno najpomembnejši podtip 2A, saj je gosto izražen na mezolimbicnih in mezokortikalnih dopaminergičnih nevronih (58–60). Primeri takih učinkovin so kvetiapin, klozapin, olanzapin in risperidon. Zdravila iz te skupine se razen za psihotične motnje uporabljajo tudi pri augmentaciji zdravljenja depresije (61). S tem se ujema tudi dejstvo, da imajo nekoliko novejši atipični antidepresivi, kot je mirtazapin, antagonistično delovanje ravno na 5-HT_{2A} (62).

Večina do sedaj naštetih učinkovin je ne-selektivnih in se vežejo na nekaj ali na veliko drugih receptorjev; serotoninskih, dopaminskih, histaminskih, muskarinskih in drugih, torej takih, ki imajo strukturno sorodne ligande in so pogosto vpleteni v podobne živčne funkcije (62–67). V poskusne namene raziskovalci navadno uporabljajo visoko selektivne ligande, kot so ketanse-

rin (antagonist), MDL100907 (antagonist) in cimbi-36 (agonist), ki imajo visoko afiniteto za 5-HT_{2A} in nizko afiniteto za vse ostale receptorje (slika 2). Te ligande, navadno označene z radioaktivnimi izotopi, uporabljajo v laboratorijih za dokazovanje prisotnosti receptorja na celičnih linijah, celičnih kulturah in vzorcih iz živali *in vitro* ter pri poskusih za raziskovanje porazdelitve in vloge receptorja *in vivo* (68–71).

GENETIKA IN POLIMORFIZMI V MEDICINI

Gen *HTR2A*, ki kodira receptor 5-HT_{2A}, je bil eden izmed prvih kloniranih genov za serotoninski receptor (72). Lokus gena na kromosomu je 13q14-q21, velik je približno 65 kilobaznih parov, sestavljen pa je iz treh eksonov, ločenih z dvema intronom. Na tem genu je bilo identificiranih veliko polimorfizmov. Nekateri med njimi morda igrajo vlogo pri patogenezi bolezenskih stanj. Eden takih je polimorfizem promotora gena *HTR2A*; -1438G>A, ki je po mnenju nekaterih avtorjev pomemben pri motnjah razpoloženja, natančneje pri bipolarni motnji razpoloženja, saj je pri ljudeh s to motnjo razširjenost značilno večja (73).



Slika 2. Nekateri ligandi z aktivnostjo na serotoninskem receptorju 2A in njihova kemijska struktura.

Ravno tako obstaja povezava med polimorfizmi gena za ta receptor in motnjami zanznavanja. V eni izmed raziskav ugotavljajo večjo pogostost 102T>C pri bolnikih s shizofrenijo (74). Obstajajo tudi raziskave, opravljene na vzorcu iz slovenske populacije. Videtičeva in sodelavci so pokazali možno povezanost med polimorfizmom 1420C>T in žrtvami samomora, ki sicer ni statistično značilna ($p = 0,067$) (75). Polimorfizmi igrajo vlogo tudi pri mentalni dejavnosti izven konteksta duševnih motenj. De Quervian in sodelavci so leta 2003 dokazali statistično značilno slabšo zmogljivost pomnjenja pri ljudeh z mutacijo v tem genu (76). Wu in sodelavci pa v nekoliko nenavadni raziskavi iz leta 2016 dokazujejo vpliv polimorfizma tega receptorja na uspeh pri organiziranem iskanju partnerja, kjer vsak možni partner govori z drugim le nekaj minut (angl. *speed dating*) (77). Vpliv mutacij receptorja seže tudi dlje od osrednjega živčevja. Kling in sodelavci so leta 2008 dokazali povečano dovzetnost bolnikov z nekaterimi polimorfizmi 5-HT_{2A} za razvoj revmatoidnega artritisa. Med preostalimi polimorfizmi je tudi že omenjen 102T>C (78). Polimorfizmi gena verjetno igrajo vlogo tudi pri farmakoterapiji, ki deluje preko receptorja 5-HT_{2A}. Arranz in sodelavci so v metaanalizi prikazali povezavo med polimorfizmom 102T>C in neodzivnostjo na antipsihotično zdravljenje (klozapin) (79). V eni izmed raziskav so McMahon in sodelavci prikazali večjo odzivnost bolnikov na zdravljenje z antidepresivom (citalopramom) pri enem izmed genotipov (80). Polimorfizmi verjetno ne vplivajo zgolj na učinkovitost zdravljenja, ampak tudi na pogostost neželenih učinkov (81).

Kljub temu ne gre spregledati, da gre večinoma le za posamezne raziskave z majhnimi vzorci, ki ne prikažejo celotne slike in spadajo med dokaze nizke ravni. Pregledni članek iz leta 2007, ki je analiziral več raziskav o vplivu posameznih polimorfizmov na razvoj duševnih obolenj, ni uspel

potrditi nobenega polimorfizma kot dejavnika tveganja. Kar nekaj izmed analiziranih raziskav je imelo negativen rezultat, nekatere s pozitivnim rezultatom pa niso bile ponovljive. Nekonsistentne rezultate lahko delno pojasni razlika v velikosti vzorca, uporaba drugih laboratorijskih tehnik ali metod, različno definirane diagnoze in etnična heterogenost populacij. Potrebni bo še veliko raziskav, da dokončno opredelimo vlogo genetike tega receptorja pri patogenezi in zdravljenju bolezni (82).

VLOGA SEROTONINSKEGA RECEPTORJA TIPA 2A PRI PATOGENEZI NEVRODEGENERATIVNIH IN DUŠEVNIH MOTENJ

Pri številnih boleznih osrednjega živčevja se v sklopu patogeneze pojavlja okvara receptorja 5-HT_{2A}. Leta 2014 so Melse in sodelavci v raziskavi z visokoselektivnim radiooznačenim ligandom z oznako R91150 in sledenjem s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) prikazali spremenjeno izražanje receptorja 5-HT_{2A} pri nezdravljeni, na novo diagnosticirani Parkinsonovi bolezni v bazalnih ganglijah (83). Raziskava iz leta 2016 na posmrtnih vzorcih prefrontalnega korteksa, odvzetih bolnikom s Parkinsonovo boleznijo, pa je pokazala povečano vezavo selektivnega liganda MDL100907 v primerjavi s kontrolnimi vzorci (84). Podobne raziskave so bile opravljene tudi pri drugih nevrodegenerativnih boleznih. Pri Alzheimerjevi bolezni je verjetno eden od patogenetskih mehanizmov okvara serotoninskega sistema. V tem kontekstu je bilo največ pozornosti posvečeno ravno receptorju 5-HT_{2A} zaradi njegove potencialne vloge pri vedenjskih, čustvenih in zaznavnih motnjah v sklopu te bolezni, kar vključuje halucinacije, agresivne izpade, tesnobo in motnje afekta. Pri več raziskavah je bil receptor 5-HT_{2A} manj izražen pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo oz. je vezal manj označenega liganda, ravno tako pa naj bi bil vpleten

v sproščanje amiloidnega prekursorskega proteina, katerega prekomerno kopičenje je ena glavnih patoloških značilnosti te oblike demence (85–88). Serotoninski sistem in z njim receptor 5-HT_{2A} sta vpletena tudi v uravnavanje epileptičnega dogajanja, kar bi morda lahko izkoristili pri nadzoru napadov (89, 90). S poskusi so namreč dokazali manjšo umrljivost mišk, ki so jim pred sprožitvijo napadov dali agoniste 5-HT_{2A} (91).

Največ raziskav tega receptorja v povezavi z bolezenskimi stanji je narejenih v kontekstu duševnih motenj (92). Zmanjšano gostoto serotoninskih receptorjev skupine 2 v rezinah prednjega režnja posmrtnih možganskih vzorcev pri bolnikih s shizofrenijo so konsistentno dokazovali že od 80-ih let, kasneje pa so to potrdili tudi bolj specifično za 5-HT_{2A} (93, 94). Podobne rezultate so dobili pri *in vivo* in *post mortem* raziskavah bolnikov z depresijo, pri katerih opisujejo zmanjšano vezavo označenih selektivnih ligandov na ta receptor (95, 96). Obstaja pa nekaj konfliktnih dokazov: pri raziskavi najstniških žrtev samomora so pokazali večjo gostoto 5-HT_{2A} receptorja v prefrontalnem korteksu ali hipokampusu kot pri kontrolah (97). Podobne rezultate so dobili tudi pri nekaterih *in vivo* študijah (98, 99).

Metaanaliza iz 2016 je pokazala, da večina posameznih raziskav ne dobi stati-

stičnoznačilnega rezultata, združitev rezultatov iz več raziskav pa kaže na to, da je gostota receptorja zmanjšana tako pri depresiji kot pri shizofreniji in nekaterih drugih motnjah (bipolarna motnja razpoloženja), zvišana naj bi bila le pri anksiozni motnji (100).

ZAKLJUČEK

Kljub nejasnemu pomenu in vlogi receptorja 5-HT_{2A} pri bolezni in zdravljenju gre za ključno tarčo, preko katere lahko s farmakološkimi prijemi vplivamo na fiziologijo človeka. To podpira dejstvo, da učinek nekaterih zdravil in ostalih učinkovin kljub zelo širokemu farmakološkemu profilu pripisujejo ravno vezavi na ta receptor. Verjetno je, da bomo z nadaljnjimi raziskavami dokazali okvaro receptorja kot vzrok za nastanek nekaterih duševnih motenj in bolezni osrednjega živčevja. Z boljšim razumevanjem odnosa med strukturo in funkcijo samega receptorja ter vpliva receptorja na širše vzorce nevronske aktivnosti bo moč narediti učinkovine z bolj specifičnim delovanjem – take, ki bodo izničile pomanjkljivo receptorsko delovanje v sklopu bolezenskega stanja ali poskušale ublažiti okvaro drugih sistemov in s tem izboljšale simptomatiko.

LITERATURA

1. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. Basic Neurochemistry. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
2. Ramakrishna A, Giridhar P, Ravishankar G. Phyto-serotonin: A review. *Plant Signal Behav.* 2011; 6 (6): 800–9.
3. Sainio EL, Pulkki K, Young SN. L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino Acids.* 1996; 10 (1): 21–47.
4. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AM. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterology and Motility.* Vol. 21. 2009. p. 1239–49.
5. Binda C, Mattevi A, Edmondson DE. Structural properties of human monoamine oxidases A and B. In: *International review of neurobiology.* 2011. p. 1–11.
6. Meneses A, Liy-Salmeron G. Serotonin and emotion, learning and memory. *Rev Neurosci.* 2012; 23 (5–6): 543–53.
7. Jean A, Laurent L, Delaunay S, et al. Adaptive control of dorsal raphe by 5-HT4 in the prefrontal cortex prevents persistent hypophagia following stress. *Cell Rep.* 2017; 21 (4): 901–9.
8. Dugovic C. Role of serotonin in sleep mechanisms. *Rev Neurol (Paris).* 2001; 157 (11 Pt 2): 16–9.
9. Siegel JZ, Crockett MJ. How serotonin shapes moral judgment and behavior. *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 1299 (1): 42–51.
10. Cirillo C, Vanden Berghe P, Tack J. Role of serotonin in gastrointestinal physiology and pathology. *Minerva Endocrinol.* 2011; 36 (4): 311–24.
11. Duerschmied D, Bode C. The role of serotonin in haemostasis. *Hamostaseologie.* 2009; 29 (4): 356–9.
12. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med.* 2010; 16 (7): 804–8.
13. Mann DA, Oakley F. Serotonin paracrine signaling in tissue fibrosis. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832 (7): 905–10.
14. Saxena PR. Serotonin receptors: subtypes, functional responses and therapeutic relevance. *Pharmacol Ther.* 1995; 66 (2): 339–68.
15. Millan MJ, Marin P, Bockaert J, et al. Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. *Trends Pharmacol Sci.* 2008; 29 (9): 454–64.
16. Trzaskowski B, Latek D, Yuan S, et al. Action of molecular switches in GPCRs—theoretical and experimental studies. *Curr Med Chem.* 2012; 19 (8): 1090–109.
17. Kobilka BK. G protein coupled receptor structure and activation. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 2007; 1768 (4): 794–807.
18. American Chemical Society. *Modern drug discovery.* American Chemical Society; 1998.
19. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5 (12): 993–6.
20. Kato S. Role of serotonin 5-HT receptors in intestinal inflammation. *Biol Pharm Bull.* 2013; 36 (9): 1406–9.
21. Renda TG. Vittorio Ersparmer: a true pioneer in the field of bioactive peptides. *Peptides.* 2000; 21 (11): 1585–6.
22. Introna LD, Wood D. Picturing algorithmic surveillance: The politics of facial recognition systems. *Surveill Soc.* 2004; 2 (2–3): 177–98.
23. Feldberg W, Toh CC. Distribution of 5-hydroxytryptamine (serotonin, enteramine) in the wall of the digestive tract. *J Physiol.* 1953; 119 (2–3): 352–62.
24. Twarog BM, Page IH. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am J Physiol.* 1953; 175 (1): 157–61.
25. Gaddum JH, Picarelli ZP. Two kinds of tryptamine receptor. *Br J Pharmacol Chemother.* 1957; 12 (3): 323–8.
26. Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: differential binding of 5-hydroxytryptamine, lysergic acid diethylamide and spiroperidol. *Mol Pharmacol.* 1979; 16 (3): 687–99.
27. Frazer A, Hensler JG. Serotonin. In: Siegel GJ, eds. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects.* 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
28. Hoyer D. 5-HT receptor nomenclature: naming names, does it matter? A tribute to Maurice Rapport. *ACS Chem Neurosci.* 2017; 8 (5): 908–19.
29. Aghajanian GK, Marek CJ. Serotonin, via 5-HT2A receptors, increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release. *Brain Res.* 1999; 825 (1–2): 161–71.
30. Xu T, Pandey SC. Cellular localization of serotonin(2A) (5HT(2A)) receptors in the rat brain. *Brain Res Bull.* 2000; 51 (6): 499–505.

31. Shukla R, Watakabe A, Yamamori T. mRNA expression profile of serotonin receptor subtypes and distribution of serotonergic terminations in marmoset brain. *Front Neural Circuits*. 2014; 8: 52.
32. Zhang G, Stackman RW, Jr. The role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in memory and cognition. *Front Pharmacol*. 2015; 6: 225.
33. Herin DV, Bubar MJ, Seitz PK, et al. Elevated Expression of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the rat ventral tegmental area enhances vulnerability to the behavioral effects of cocaine. *Front Psychiatry*. 2013; 4: 2.
34. Nocjar C, Roth BL, Pehek EA. Localization of 5-HT_{2A} receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience*. 2002; 111 (1): 163–76.
35. Geurts FJ, De Schutter E, Timmermans JP. Localization of 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT_{5A} and 5-HT₇ receptor-like immunoreactivity in the rat cerebellum. *J Chem Neuroanat*. 2002; 24 (1): 65–74.
36. Gómez-Gil E, Gastó C, Díaz-Ricart M, et al. Platelet 5-HT_{2A}-receptor-mediated induction of aggregation is not altered in major depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2002; 17 (8): 419–24.
37. Herr N, Bode C, Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells. *Front Cardiovasc Med*. 2017; 4: 48.
38. Akin D, Manier DH, Sanders-Bush E, et al. Decreased serotonin 5-HT_{2A} receptor-stimulated phosphoinositide signaling in fibroblasts from melancholic depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29 (11): 2081–7.
39. Okamoto K, Imbe H, Morikawa Y, et al. 5-HT_{2A} receptor subtype in the peripheral branch of sensory fibers is involved in the potentiation of inflammatory pain in rats. *Pain*. 2002; 99 (1–2): 133–43.
40. Harden TK, Waldo GL, Hicks SN, et al. Mechanism of activation and inactivation of Gq/phospholipase C-B signaling nodes. Vol. 111, *Chemical Reviews*. NIH Public Access; 2011. p. 6120–9.
41. Kurrasch-Orbaugh DM, Parrish JC, Watts VJ, et al. A complex signaling cascade links the serotonin_{2A} receptor to phospholipase A₂ activation: the involvement of MAP kinases. *J Neurochem*. 2003; 86 (4): 980–91.
42. Urban JD, Clarke WP, von Zastrow M, et al. Functional selectivity and classical concepts of quantitative pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006; 320 (1): 1–13.
43. Kurrasch-Orbaugh DM. Serotonin 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor-coupled phospholipase c and phospholipase A₂ signaling pathways have different receptor reserves. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 304 (1): 229–37.
44. Bhattacharyya S, Puri S, Miledi R, et al. Internalization and recycling of 5-HT_{2A} receptors activated by serotonin and protein kinase C-mediated mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99 (22): 14470–5.
45. Eison AS, Mullins UL. Regulation of central 5-HT_{2A} receptors: a review of in vivo studies. *Behav Brain Res*. 1996; 73 (1–2): 177–81.
46. Gray JA, Roth BL. Paradoxical trafficking and regulation of 5-HT_{2A} receptors by agonists and antagonists. *Brain Res Bull*. 2001; 56 (5): 441–51.
47. Celada P, Puig M, Amargós-Bosch M, et al. The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004; 29 (4): 252–65.
48. Albizu L, Holloway T, González-Maeso J, et al. Functional crosstalk and heteromerization of serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors. *Neuropharmacology*. 2011; 61 (4): 770–7.
49. González-Maeso J, Ang RL, Yuen T, et al. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*. 2008; 452 (7183): 93–7.
50. Moreno JL, Holloway T, Albizu L, et al. Metabotropic glutamate mGlu₂ receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT_{2A} receptor agonists. *Neurosci Lett*. 2011; 493 (3): 76–9.
51. Gandhimathi A, Sowdhamini R. Molecular modelling of human 5-hydroxytryptamine receptor (5-HT_{2A}) and virtual screening studies towards the identification of agonist and antagonist molecules. *J Biomol Struct Dyn*. 2016; 34 (5): 952–70.
52. Nichols DE. Structure-activity relationships of serotonin 5-HT_{2A} agonists. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal*. 2012; 1 (5): 559–79.
53. Barrett FS, Preller KH, Herdener M, et al. Serotonin 2A receptor signaling underlies LSD-induced alteration of the neural response to dynamic changes in music. *Cereb Cortex*. 2017; 1–12.
54. Kaelen M, Roseman L, Kahan J, et al. LSD modulates music-induced imagery via changes in parahippocampal connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; 26 (7): 1099–109.
55. Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, et al. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther*. 2008; 14 (4): 295–314.
56. Preller KH, Herdener M, Pokorny T, et al. The fabric of meaning and subjective effects in lsd-induced states depend on serotonin 2A receptor activation. *Curr Biol*. 2017; 27 (3): 451–7.
57. De Gregorio D, Comai S, Posa L, et al. d-lysergic acid diethylamide (LSD) as a model of psychosis: mechanism of action and pharmacology. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (11): 1953.

58. Luft B, Taylor D. A review of atypical antipsychotic drugs versus conventional medication in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7 (13): 1739–48.
59. Lind CCK, Carchedi CLR, Staudenmeier LJJ, et al. Atypical presentations of atypical antipsychotics. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005; 2 (6): 32–9.
60. Bitter I, Dossenbach MR, Brook S, et al. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2004; 28 (1): 173–80.
61. Kupfer DJ. The pharmacological management of depression. Vol. 7, *Dialogues in Clinical Neuroscience*. Les Laboratoires Servier; 2005. p. 191–205.
62. Anttila S, Leinonen E. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001; 7 (3): 249–64.
63. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*. 2002; 47 (1): 27–38.
64. Weston-Green K, Huang X-F, Lian J, et al. Effects of olanzapine on muscarinic M3 receptor binding density in the brain relates to weight gain, plasma insulin and metabolic hormone levels. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22 (5): 364–73.
65. Flik G, Folgering JHA, Cremers TIHF, et al. Interaction between brain histamine and serotonin, norepinephrine, and dopamine systems: in vivo microdialysis and electrophysiology study. *J Mol Neurosci*. 2015; 56 (2): 320–8.
66. Feuerstein TJ. Presynaptic receptors for dopamine, histamine, and serotonin. In: *Handbook of experimental pharmacology*. 2008. p. 289–338.
67. Segu L, Lecomte MJ, Wolff M, et al. Hyperfunction of muscarinic receptor maintains long-term memory in 5-HT4 receptor knock-out mice. *PLoS One*. 2010; 5 (3): 9529.
68. López-Giménez JF, Vilaró MT, Palacios JM, et al. MDL 100,907 labels 5-HT2A serotonin receptors selectively in primate brain. *Neuropharmacology*. 1998; 37 (9): 1147–58.
69. Chapman ME, Wideman RF. Evaluation of the serotonin receptor blockers ketanserin and methiothepin on the pulmonary hypertensive responses of broilers to intravenously infused serotonin. *Poult Sci*. 2006; 85 (4): 777–86.
70. Pazos A, Probst A, Palacios JM. Serotonin receptors in the human brain—IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience*. 1987; 21 (1): 123–39.
71. Ettrup A, Holm S, Hansen M, et al. Preclinical Safety Assessment of the 5-HT2A Receptor Agonist PET Radioligand [¹¹C]Cimbi-36. *Mol Imaging Biol*. 2013; 15 (4): 376–83.
72. Pritchett DB, Bach AW, Wozny M, et al. Structure and functional expression of cloned rat serotonin 5HT-2 receptor. *EMBO J*. 1988; 7 (13): 4135–40.
73. Chee IS, Lee SW, Kim JL, et al. 5-HT2A receptor gene promoter polymorphism -1438A/G and bipolar disorder. *Psychiatr Genet*. 2001; 11 (3): 111–4.
74. Williams J, Spurlock G, McGuffin P, et al. Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group. *Lancet (London, England)*. 1996; 347 (9011): 1294–6.
75. Videtic A, Pungercic G, Pajnic IZ, et al. Association study of seven polymorphisms in four serotonin receptor genes on suicide victims. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2006; 141 (6): 669–72.
76. De Quervain DF, Henke K, Aerni A, et al. A functional genetic variation of the 5-HT2a receptor affects human memory. *Nat Neurosci*. 2003; 6 (11): 1141–2.
77. Wu K, Chen C, Moyzis RK, et al. Gender interacts with opioid receptor polymorphism A118G and serotonin receptor polymorphism -1438 A/G on speed-dating success. *Hum Nat*. 2016; 27 (3): 244–60.
78. Kling A, Seddighzadeh M, Arlestig L, et al. Genetic variations in the serotonin 5-HT2A receptor gene (HTR2A) are associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (8): 1111–5.
79. Arranz M, Collier D, Sodhi M, et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet (London, England)*. 1995; 346 (8970): 281–2.
80. McMahon FJ, Buenvenich S, Charney D, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet*. 2006; 78 (5): 804–14.
81. Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31 (4): 825–31.
82. Serretti A, Drago A, De Ronchi D. HTR2A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies. *Curr Med Chem*. 2007; 14 (19): 2053–69.
83. Melse M, Tan SKH, Temel Y, et al. Changes in 5-HT2A receptor expression in untreated, de novo patients with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014; 4 (2): 283–7.

84. Rasmussen NB, Olesen MV, Brudek T, et al. 5-HT_{2A} receptor binding in the frontal cortex of Parkinson's disease patients and alpha-synuclein overexpressing mice: a postmortem study. *Parkinsons Dis.* 2016; 2016: 3682936.
85. Lorke DE, Lu G, Cho E, et al. Serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₆ receptors in the prefrontal cortex of Alzheimer and normal aging patients. *BMC Neurosci.* 2006; 7: 36.
86. Versijpt J, Van Laere KJ, Dumont F, et al. Imaging of the 5-HT_{2A} system: age-, gender-, and Alzheimer's disease-related findings. *Neurobiol Aging.* 24 (4): 553–61.
87. Santhosh L, Estok KM, Vogel RS, et al. Regional distribution and behavioral correlates of 5-HT_{2A} receptors in Alzheimer's disease with [8F]deuteroaltanserin and PET. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2009; 173 (3): 212–7.
88. Nitsch RM, Deng M, Growdon JH, et al. Serotonin 5-HT_{2a} and 5-HT_{2c} receptors stimulate amyloid precursor protein ectodomain secretion. *J Biol Chem.* 1996; 271 (8): 4188–94.
89. Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, et al. Serotonin and epilepsy. *J Neurochem.* 2007; 100 (4): 857–73.
90. Guiard BP, Di Giovanni G. Central serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor dysfunction in depression and epilepsy: the missing link? *Front Pharmacol.* 2015; 6: 46.
91. Buchanan GF, Murray NM, Hajek MA, et al. Serotonin neurones have anti-convulsant effects and reduce seizure-induced mortality. *J Physiol.* 2014; 592 (19): 4395–410.
92. Matsumoto I, Inoue Y, Iwazaki T, et al. 5-HT_{2A} and muscarinic receptors in schizophrenia: a postmortem study. *Neurosci Lett.* 2005; 379 (3): 164–8.
93. Mita T, Hanada S, Nishino N, et al. Decreased serotonin 5₂ and increased dopamine D₂ receptors in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry.* 1986; 21 (14): 1407–14.
94. Dean B, Hayes W. Decreased frontal cortical serotonin_{2A} receptors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996; 21 (3): 133–9.
95. Mintun MA, Sheline YI, Moerlein SM, et al. Decreased hippocampal 5-HT_{2A} receptor binding in major depressive disorder: in vivo measurement with [8F]altanserin positron emission tomography. *Biol Psychiatry.* 2004; 55 (3): 217–24.
96. Rosel P, Arranz B, San L, et al. Altered 5-HT_{2A} binding sites and second messenger inositol trisphosphate (IP₃) levels in hippocampus but not in frontal cortex from depressed suicide victims. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2000; 99 (3): 173–81.
97. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, et al. Higher expression of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry.* 2002; 159 (3): 419–29.
98. Bhagwagar Z, Hinz R, Taylor M, et al. Increased 5-HT_{2A} receptor binding in euthymic, medication-free patients recovered from depression: A positron emission study with [11C]MDL 100,907. *Am J Psychiatry.* 2006; 163 (9): 1580–7.
99. Meyer JH, McMain S, Kennedy SH, et al. Dysfunctional attitudes and 5-HT₂ receptors during depression and self-harm. *Am J Psychiatry.* 2003; 160 (1): 90–9.
100. Nikolaus S, Müller HW, Hautzel H. Different patterns of 5-HT receptor and transporter dysfunction in neuropsychiatric disorders – a comparative analysis of in vivo imaging findings. *Rev Neurosci.* 2016; 27 (1): 27–59.