



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Regulation of cell surface expression of the serotonin transporter
by psychotropic substances and stress hormones in serotonergic
neurons**

Autor: Katharina Kittler
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. P. Schloss

Der Serotonintransporter (SERT) spielt eine Schlüsselrolle in der Regulation extrazellulären Serotonins im Gehirn und beeinflusst somit die serotonerge Neurotransmission im Gehirn, deren reduzierte Aktivität mit der Krankheit Depression assoziiert wird. Eine Hemmung der Serotoninwiederaufnahme durch Psychopharmaka ist somit ein Ansatz in der medikamentösen antidepressiven Therapie. Im ersten Teil dieser Arbeit wurde der Effekt verschiedener psychoaktiver Substanzen auf die Dichte der SERT-Moleküle untersucht. Serotonerg differenzierte 1C11-Zellen wurden mit den selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) Fluoxetin, Sertralin und Paroxetin behandelt. Diese Behandlungen führten zu einer Verminderung der SERT-Moleküle an der Zelloberfläche. Über die Wirksamkeit einer Behandlung dieser Zellen mit trizyklischen Antidepressiva (Clomipramin, Imipramin) konnte, aufgrund von Konkurrenz dieser Substanzen mit den verwendeten Antikörpern, keine verwertbare Aussage getroffen werden. Als weitere Substanzen wurden Kokain, 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA) und Serotonin getestet. Hier zeigte sich ein zu den SSRI vergleichbarer Effekt der Internalisierung bei Serotonin und MDMA. Die Behandlung der Zellen mit Kokain hingegen führte nicht zu einer eindeutigen Umverteilung von SERT an der Zelloberfläche. Der zweite Teil der Arbeit untersuchte eine mögliche Interaktion zwischen dem Glucocorticoidrezeptor (GR) und SERT. Stress wurde mit dem GR-Agonisten Dexamethason simuliert. Die Behandlungen mit verschiedenen Konzentrationen Dexamethason hatten unterschiedliche Effekte auf die Dichte der SERT-Moleküle an der Zelloberfläche in Form einer umgekehrten U-Kurve. Diese Änderungen in Form einer umgekehrten U-Kurve könnten mit den unterschiedlichen psychischen Auswirkungen von Corticosteroiden in Zusammenhang stehen.