

POTENTIELLE PET-LIGANDEN FÜR $\alpha 5$ -UNTEREINHEITEN ENTHALTENDE GABA_A REZEPTOREN: HIRNREGIONSPEZIFISCHE KOMPETITION DER [³H]Ro15-4513 BINDUNG

Fabian Debus¹, Tanja Capito², Markus Piel², Frank Rösch² und Hartmut Lüddens¹
¹Klinik für Psychiatrie, ²Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Eigenschaften der Substanz TC07 (Debus et al., 2007) mit Selektivität für den $\alpha 5$ -Rezeptorsubtyp der GABA_A/Benzodiazepinrezeptoren (GBR) wurden *in situ* auf ihre Eigenschaft als Kompetitor von [³H]Ro15-4513 an Rattenhirnschnitten eingesetzt, um die differentielle Effektivität des Liganden auf verschiedene GBR-Subtypen unter nativen Bedingungen zu evaluieren.

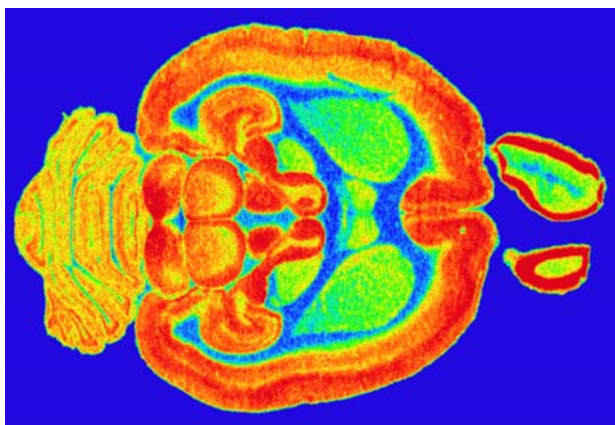


Abbildung 1: Falschfarbendarstellung der Bindung von 6 nM [³H]Ro15-4513 an einen Rattenhirnschnitt. Blau ist die geringste Bindung, rot die höchste. Deutlich erkennbar ist die hohe Dichte der GBR im Cortex und im Cortex des Bulbus olfactorius (dunkelrot), während der Thalamus relativ arm an diesen Rezeptoren ist (gelblichgrün).

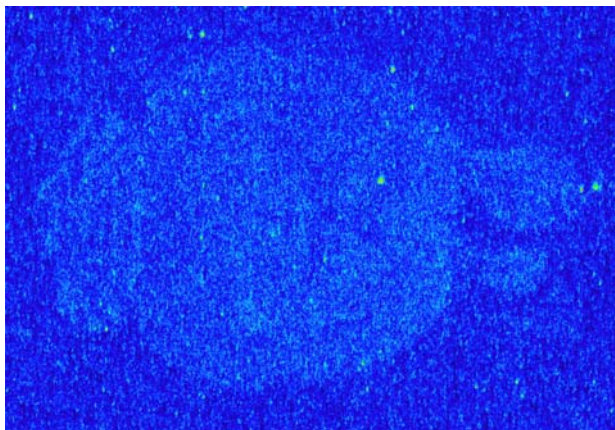


Abbildung 2: Falschfarbendarstellung der Bindung von 6 nM [³H]Ro15-4513 in Anwesenheit von 10 µM Flumazenil an einen Rattenhirnschnitt. Blau ist die geringste Bindung, rot wäre die höchste. Zwar ist der Schnitt noch schemenhaft erkennbar, aber nur ein Bruchteil der Gesamtbindung (Abb. 1).

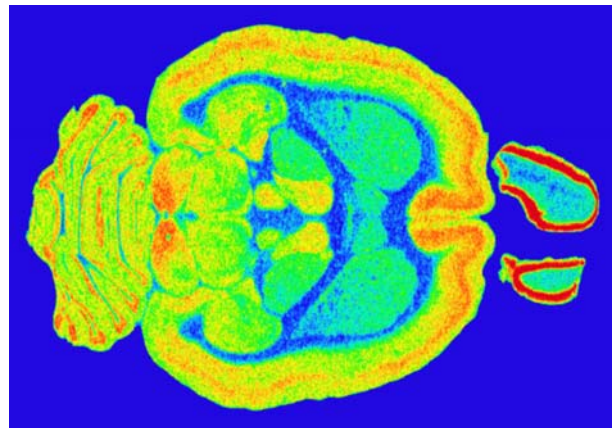


Abbildung 3: Falschfarbendarstellung der Bindung von 6 nM [³H]Ro15-4513 in Gegenwart von 3 µM TC07 an einen Rattenhirnschnitt. Blau ist die geringste Bindung, rot die höchste. Die hohe Dichte der GBR im Cortex ist im Vergleich zu Abb. 1 deutlich reduziert, aber nicht so stark wie im Hippocampus. Der Cortex des Bulbus olfactorius ist immer noch stark gefärbt, während die Bindung im Thalamus sich nicht wesentlich geändert zu haben scheint (grünlich).

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass TC07 auch unter nativen Bedingungen zwischen verschiedenen GBR-Subtypen zu differenzieren vermag und die Quotienten der K_i -Werte ausreichen, um insbesondere $\alpha 5$ -enthaltende Rezeptoren im Hippocampus darzustellen.

Experimentelles:

Sprague-Dawley-Ratten wurden durch Dekapitation getötet, ihre Hirne schnell entnommen und bei -80°C eingefroren. Es wurden 15 µm dicke sagittale Schnitte in einem Kryostaten hergestellt, luftgetrocknet und bei -80°C bis zur Benutzung aufbewahrt. Zur Ligandenautoradiographie wurden die Schnitte aufgetaut und nach Präinkubation mit einem Puffer der 6 nM [³H]Ro15-4513 mit oder ohne eines Kompetitors (s. Bildunterschriften) für 60 min auf Eis inkubiert. Danach wurden die Schnitte dreimal 60 sek in Puffer gewaschen und kurz in H₂O getaucht. Eine tritiumsensitive Folie wurde 60 h mit den Schnitten exponiert und in einem Phosphoscanner (Fuji) ausgelesen. Die digitalen Intensitätsdaten wurden falschfarbencodiert.

Literatur:

Debus F, Capito T, Piel M, Rösch F, Lüddens H (2007) Potentielle PET-Liganden für $\alpha 5$ -Untereinheiten enthaltende GABA_A Rezeptoren: *in vitro* Binding an heterolog exprimierte GABA_A Rezeptorsubtypen. Statusreport 2005/2006 des IAK-PET.