

Forschungsbericht 2008

Institut für Pharmakologie und Toxikologie



Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg

Tel. +49 (0)391 67 15875

volker.hoellt@medizin.uni-magdeburg.de

1. Leitung

Prof. Dr. med. habil. Volker Höllt (Direktor)

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. habil. Volker Höllt

Prof. Dr. med. habil. Gisela Grecksch

Prof. Dr. rer. nat. habil. Axel Becker

PD Dr. rer. nat. habil. Thomas Koch

PD Dr. rer. nat. habil. Jürgen Kraus

PD Dr. rer. physiol. habil. Ralf Stumm

3. Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkte:

- Untersuchung der Regulation von Opioid-, Cannabinoid- und Somatostatin-Rezeptoren
- Charakterisierung von adaptiven Prozessen im Zentralnervensystem (Toleranz- und Abhängigkeit von Opiaten; Langzeitpotenzierung (LTP) und Kindling; Hypoxie und Ischämie)
- Analyse von neurobiologischen Grundlagen der Schizophrenie und Depression an Tiermodellen

Spezifische Forschungsthemen:

- Molekulare Analyse der Desensibilisierung, Phosphorylierung und Internalisierung von μ -Opioid, Delta-Opioid und Somatostatinrezeptoren
- Analyse des *trafficking* von μ - und Delta-Opioidrezeptoren
- Charakterisierung der Interaktion von M6a, PLD2, Synaptophysin mit dem μ -Opioidrezeptor
- Identifizierung weiterer Proteine, die mit dem μ -Opioidrezeptor interagieren
- Modulation des Genexpressionsprofils im Gehirn von Ratten nach chronischer Morphinbehandlung
- Charakterisierung der Transkriptionsregulation der μ - und δ -Opioidrezeptors durch Zytokine und Cannabinoide
- Analyse der Transkriptionsregulation des CB1-Rezeptors in Immunzellen
- Modulation der T-Zell-Antwort durch Opioide
- Einfluß einer fokalen cerebralen Ischämie auf die Expression des Opioid-, Somatostatin- und des PACAP-Systems im Gehirn von Ratten und Mäusen
- Charakterisierung der Rolle von Opioidrezeptoren auf die zelluläre Neogenese im Hirn von Ratten und Mäusen nach fokaler Ischämie
- Analyse der Bildung von Sauerstoffradikalen durch Opioide
- Charakterisierung neurotoxischer Wirkung von Opiaten am Hippocampuschnitt und an Zellkulturen
- Verhaltenspharmakologische Analyse der Toleranz und Sensitisierung des μ - Opioidrezeptors (Analgesie, Motilität, Emotionalität, konditionierte Platzpräferenz, Selbstinjektion)
- Untersuchung der Rhythmyzität der motorischen Aktivität nach Opiatbehandlung
- Verhaltenspharmakologische Analyse von μ -opioidrezeptor-defizienten Mäusen (Lernen und Emotionalverhalten)
- Analyse von metabotropen glutamatergen Mechanismen an Tiermodellen für Schizophrenie
- Untersuchungen der Schmerzperzeption in Tiermodellen für Schizophrenie

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt

Projektbearbeiter: Maria Rancovic, Dr. Thomas Koch

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 30.09.2008

Beeinflussung der Signaltransduktion und Endozytose des μ -Opioidrezeptors durch das neuronale Glykoprotein M6a

Im Zuge einer chronischen Opiatbehandlung kommt es auf zellulärer Ebene zu einer schnellen Abnahme der Opiatrezeptoraktivität (Desensibilisierung), sowie einer Verringerung der Zahl membranständiger Rezeptoren (Endozytose). Beide Prozesse sind maßgeblich an der Ausbildung einer zellulären, pharmakodynamischen Opiattoleranz beteiligt. Endozytierte μ -Opioidrezeptoren können nach Dephosphorylierung wieder in reaktiviertem Zustand in die Membran zurücktransportiert werden ("recycling"), was einer Toleranzentwicklung entgegenwirkt. Die Aufklärung der Regulation der Rezeptorendozytose und ihrer nachgeschalteten Prozesse kann somit einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der Toleranzentwicklung gegenüber Opioiden leisten. Mit Hilfe der Yeast-Two Hybrid Technik konnten wir in Vorarbeiten eine Interaktion des μ -Opioidrezeptors mit dem neuronalen Glykoprotein M6a nachweisen. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt

Projektbearbeiter: PD Dr. Stumm

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.05.2008 - 30.09.2010

Neuroprotektive Wirkung des PAC1-Rezeptors in Schlaganfallmodellen

Das neuromodulatorische Peptid "pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) ist der potenteste Aktivator des cAMP/Proteinkinase A-Wegs und wirkt in Schlaganfallmodellen durch Interaktion mit dem PAC1-Rezeptor protektiv. Wir konnten zeigen, dass PACAP in Astrozytenkulturen protektive Faktoren induziert, die Nervenzellen vor Hypoxie oder Ischämie schützen. Wir möchten nun unter Verwendung von PAC1-defizienten Mäusen prüfen, welchen Beitrag PAC1-Rezeptoren zur protektiven Wirkung von PACAP im experimentellen Schlaganfall leisten. Das Vorhaben liefert neue Erkenntnisse darüber, welche Mechanismen zum Schutz ischämischer Neurone PACAP in astroglialen und neuronalen Zellen involviert sind.

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt

Projektbearbeiter: Dr. Jürgen Kraus

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2008 - 31.12.2009

Untersuchungen zur Funktion des μ -Opiatrezeptors in immunkompetenten Zellen

Eine Therapie mit Opiaten führt zur Immunsuppression. Obwohl gezeigt wurde, dass T-Zellen an ihrer Oberfläche μ -Opioidrezeptoren exprimieren, ist über die Mechanismen, wie Opiate die Signaltransduktion der T-Zellen, insbesondere die T-Zellrezeptor (TCR)-vermittelten Signalkaskaden beeinflussen, wenig bekannt. Daher soll im vorgeschlagenen Projekt die Regulation der Expression des μ -Opioidrezeptors und dessen Signaltransduktionswege in T-Zellen charakterisiert werden. Ebenso sollen die intrazellulären Moleküle, die den Crosstalk zwischen dem G-Protein gekoppelten μ -Opioidrezeptors und dem ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif)-gesteuerten TCR vermitteln, analysiert werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Volker Höllt

Projektbearbeiter: Dr. Christine Börner, PD Dr. Jürgen Kraus

Kooperationen: Prof. Dr. Burkhardt Schraven

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.06.2008

Untersuchungen zur Funktion des μ -Opiatrezeptors in immunkompetenten Zellen

Eine Therapie mit Opiaten führt zur Immunsuppression. Obwohl gezeigt wurde, dass T-Zellen an ihrer Oberfläche μ -Opioidrezeptoren exprimieren, ist über die Mechanismen, wie Opiate die Signaltransduktion der T-Zellen, insbesondere die T-Zellrezeptor (TCR)-vermittelten Signalkaskaden beeinflussen, wenig bekannt. Daher soll im vorgeschlagenen Projekt die Regulation der Expression des μ -Opioidrezeptors und dessen Signaltransduktionswege in T-Zellen charakterisiert werden. Ebenso sollen die intrazellulären Moleküle, die den Crosstalk zwischen dem

G-Protein gekoppelten μ -Opioidrezeptors und dem ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif)-gesteuerten TCR vermitteln, analysiert werden.

Projektleiter: PD Dr. Thomas Koch

Projektbearbeiter: PD Dr. Thomas Koch

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2008 - 31.12.2010

Funktionelle Selektivität von Opioiden am μ -Opioidrezeptor: Untersuchungen zur Rolle der Phospholipase D2

Wir konnten in früheren Studien zeigen, dass die agonisten-induzierte Endozytose des μ -Opioidrezeptors mit einer schnellen Reaktivierung und Rezyklisierung des Rezeptors verbunden ist und einer Toleranzentwicklung entgegenwirkt. Allerdings erfolgt die Auslösung einer Rezeptorendozytose nicht durch alle Opiode. So ist z.B. Morphin im Gegensatz zu endogenen Opioiden wie β -Endorphin nicht in der Lage eine Rezeptorendozytose zu induzieren. Die Ursache für diese agonisten-selektive Endozytose des μ -Opioidrezeptors ist bislang ungeklärt. Wir konnten jedoch zeigen, dass der Phospholipase D2 (PLD2) eine entscheidende Rolle bei diesem Prozess zukommt. So führt eine Hemmung der PLD2-vermittelten Phosphatidsäure-Synthese zu einer Inhibition der Rezeptorendozytose. Ziel des vorliegenden Projektantrages ist es daher zunächst verschiedene in der Klinik eingesetzte Opioidagonisten mit unterschiedlichen Internalisierungseigenschaften auf ihre Fähigkeit zur PLD2-Aktivierung zu überprüfen und festzustellen, ob das Ausmaß der Rezeptorinternalisierung direkt mit der Stärke der agonisten-vermittelten PLD2-Aktivierung und Phosphatidsäuresynthese gekoppelt ist. ... [mehr](#)

Projektleiter: PD Dr. Thomas Koch

Projektbearbeiter: Dr. Anja Seifert

Förderer: DFG; 01.07.2008 - 30.06.2011

Untersuchungen zur Expression und Funktion von μ -Opioidrezeptoren in T-Lymphozyten (Teilprojekt 2)

Interaktionen zwischen dem Opioid- und Immunsystem sind größtenteils ungeklärt und sollen am Beispiel von T-Zellen des Menschen mit ihren sehr gut definierten Signaltransduktions-Komponenten und μ -Opioidrezeptoren, den Zielrezeptoren fast aller medizinisch relevanten Opiode, untersucht werden. Vorarbeiten haben gezeigt, daß durch Aktivierung von T-Zellen μ -Opioidrezeptoren sowie deren endogener Ligand β -Endorphin induziert werden. Im ersten Teilprojekt soll die transkriptionelle Induktion der beiden Gene in aktivierten T-Zellen aufgeklärt werden. Ziel der weiteren Teilprojekte ist die Analyse der Funktionalität der Rezeptoren in den Zellen. Wie in Vorversuchen gezeigt worden ist, hemmt Morphin über die μ -Opioidrezeptoren wesentliche Signaltransduktions-Komponenten aktivierter T-Zellen (z. B. ... [mehr](#)

Projektleiter: PD Dr. Jürgen Kraus

Projektbearbeiter: Dr. Christine Börner

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.01.2008 - 31.12.2010

Regulation von T-Zell-Funktionen durch Cannabinoide: Die Rolle von Zytokinen

Die Produktion von IL-2 in aktivierten T-Zellen stellt eine entscheidende Phase einer Immunantwort dar. Cannabinoide hemmen diese. Im ersten Teil des vorgeschlagenen Projektes soll die Expression der beiden Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 als Basis für Cannabinoid-Effekte in T-Zellen untersucht werden. Im zweiten Teil sollen die Komponenten der Signaltransduktions-Kaskade aktivierter T-Zellen des Menschen identifiziert werden, über welche die Produktion von IL-2 durch Cannabinoide gehemmt wird. Dabei soll die Hypothese untersucht werden, ob die Regulation des T-Zell-Signalings über Veränderungen im cAMP-Gehalt der Zellen über die G_i/o -gekoppelten Cannabinoidrezeptoren bewerkstelligt wird. Im dritten Teil des Projektes soll untersucht werden, wie Cannabinoide zu einem Ungleichgewicht in der T-Helfer-Zell-Balance in Richtung einer verstärkten T-Helfer-Zell-Typ-2 Expression führen. ... [mehr](#)

Projektleiter: PD Dr. Jürgen Kraus

Projektbearbeiter: Dr. Christine Börner, Dr. Radovan Murin, Helga Tischmeyer

Förderer: DFG; 01.07.2008 - 30.06.2011

Untersuchungen zur Expression und Funktion von μ -Opioidrezeptoren in T-Lymphozyten (Teilprojekt 1)

Interaktionen zwischen dem Opioid- und Immunsystem sind größtenteils ungeklärt und sollen am Beispiel von T-Zellen des Menschen mit ihren sehr gut definierten Signaltransduktions-Komponenten und μ -Opioidrezeptoren, den Zielrezeptoren fast aller medizinisch relevanten Opioiden, untersucht werden. Vorarbeiten haben gezeigt, daß durch Aktivierung von T-Zellen μ -Opioidrezeptoren sowie deren endogener Ligand β -Endorphin induziert werden. Im ersten Teilprojekt soll die transkriptionelle Induktion der beiden Gene in aktivierten T-Zellen aufgeklärt werden. Ziel der weiteren Teilprojekte ist die Analyse der Funktionalität der Rezeptoren in den Zellen. Wie in Vorversuchen gezeigt worden ist, hemmt Morphin über die μ -Opioidrezeptoren wesentliche Signaltransduktions-Komponenten aktivierter T-Zellen (z. B. ... [mehr](#))

Projektleiter: Dr. Ralf Stumm

Förderer: DFG; 01.05.2006 - 30.04.2009

Modulation des neuroprotektiven PI3-Kinase/Akt-Signaltransduktionswegs durch den Somatostatinrezeptor sst2

Im Schlaganfall verursacht fokaler Sauerstoff/Glukose-Mangel Zellstress und aktiviert biochemische Überlebens- und Zelltodsignale, welche bestimmen, ob in Neuronen programmierter Zelltod stattfindet. Das Überleben geschädigter Neurone hängt insbesondere von der Aktivität der Serin/Threonin-Kinase Akt ab, die von Rezeptortyrosinkinasen und Gs-gekoppelten Rezeptoren stimuliert wird. In Tumorzellen wirkt der Gi-gekoppelte Somatostatinrezeptor sst2 (SSTR2) pro-apoptotisch, wachstumshemmend und hemmend auf den Akt-Signalweg. Eigene Arbeiten zeigen in Schlaganfallmodellen in vivo und in hypoxischen Neuronenkulturen zelltodsteigernde Effekte des SSTR2. Wir finden an normalen und hypoxischen neuronalen Kulturen, dass der SSTR2 die Menge der aktiven Akt-Kinase reduziert und vermuten, dass dies der Grund für den zelltodsteigernden Effekt des SSTR2 in geschädigten Neuronen ist. ... [mehr](#)

5. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Ammon-Treiber, Susanne; Grecksch, Gisela; Angelidis, Charalampos; Vezyraki, Patra; Höllt, Volker; Becker, Axel

Emotional and learning behaviour in mice overexpressing heat shock protein 70

In: Neurobiology of learning and memory. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 90.2008, 2, S. 358-364; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,443]

Barbieri, Federica; Bajetto, Adriana; Stumm, Ralf; Pattarozzi, Alessandra; Porcile, Carola; Zona, Gianluigi; Dorcaratto, Alessandra; Ravetti, Jean-Louis; Minuto, Francesco; Spaziante, Renato; Schettini, Gennaro; Ferone, Diego; Florio, Tullio

Overexpression of stromal cell - derived factor 1 and its receptor CXCR4 induces autocrine/paracrine cell proliferation in human pituitary adenomas

In: Clinical cancer research. - Philadelphia, Pa. [u.a.]: AACR, Bd. 14.2008, 16, S. 5022-5032; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,250]

Becker, Axel; Grecksch, Gisela

Phosphodiesterase inhibitors - are they potential neuroleptic drugs?

In: Behavioural brain research. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 186.2008, 2, S. 155-160; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,626]

Becker, Axel; Grecksch, Gisela; Schwegler, Herbert; Roskoden, Thomas

Expression of mRNA of neurotrophic factors and their receptors are significantly altered after subchronic ketamine treatment

In: Medicinal chemistry. - Sharjah: Bentham Sc. Publ., Bd. 4.2008, 3, S. 256-263; [Link unter URL](#)

Bernstein, Hans-Gert; Lendeckel, Uwe; Dobrowolny, Henrik; Stauch, Renate; Steiner, Johann; Grecksch, Gisela; Becker, Axel; Jirikowski, Gustav F. ; Bogerts, Bernhard

Beacon-like/ubiquitin-5-like immunoreactivity is highly expressed in human hypothalamus and increased in haloperidol-treated schizophrenics and a rat model of schizophrenia

In: Psychoneuroendocrinology. - Oxford [u.a.]: Elsevier, Bd. 33.2008, 3, S. 340-351; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,422]

Börner, Christine; Bedini, Andrea; Höllt, Volker; Kraus, Jürgen

Analysis of promoter regions regulating basal and interleukin-4-inducible expression of the human CB1 receptor gene in T lymphocytes

In: Molecular pharmacology. - Bethesda, Md. : American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, ISSN 0026-895x, Bd. 73.2008, 3, S. 1013-1019; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,622]

Börner, Christine; Kraus, Jürgen; Bedini, Andrea; Schraven, Burkhard; Höllt, Volker

T-cell receptor/CD28-mediated activation of human T lymphocytes induces expression of functional [mu]-opioid receptors

In: Molecular pharmacology. - Bethesda, Md. : American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, ISSN 0026-895x, Bd. 74.2008, 2, S. 496-504; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,622]

Koch, Thomas; Höllt, Volker

Role of receptor internalization in opioid tolerance and dependence

In: Pharmacology & therapeutics. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 117.2008, 2, S. 199-206; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 7,968]

Kolodziej, Angela; Schulz, Stefan; Guyon, Alice; Wu, Dai-Fei; Pfeiffer, Manuela; Odemis, Veysel; Höllt, Volker; Stumm, Ralf

Tonic activation of CXC chemokine receptor 4 in immature granule cells supports neurogenesis in the adult dentate gyrus

In: The journal of neuroscience. - Washington, DC: Society for Neuroscience, Bd. 28.2008, 17, S. 4488-4500;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 7,490]

Kolodziej, Angela; Stumm, Ralf; Becker, Axel; Höllt, Volker

Endogenous opioids inhibit ischemia-induced generation of immature hippocampal neurons via the [mu]-opioid receptor

In: European journal of neuroscience. - Oxford: Blackwell Science, ISSN 0953-816x, Bd. 27.2008, 6, S. 1311-1319;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,709]

Liang, Ying-Jian; Wu, Dai-Fei; Stumm, Ralf; Höllt, Volker; Koch, Thomas

Membrane glycoprotein M6A promotes [mu]-opioid receptor endocytosis and facilitates receptor sorting into the recycling pathway

In: Cell research. - London: Nature Publ. Group, Bd. 18.2008, 7, S. 768-779; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,217]

Maul, Björn; Bohlen und Halbach, Oliver von; Becker, Axel; Sterner-Kock, Anja; Voigt, Jörg-Peter; Siems, Wolf-Eberhard; Grecksch, Gisela; Walther, Thomas

Impaired spatial memory and altered dendritic spine morphology in angiotensin II type 2 receptor-deficient mice

In: Journal of molecular medicine. - Berlin: Springer, Bd. 86.2008, 5, S. 563-571; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,820]

Schöne-meier, Bastian; Kolodziej, Angela; Schulz, Stefan; Jacobs, Stefan; Höllt, Volker; Stumm, Ralf

Regional and cellular localization of the CXCL12/SDF-1 chemokine receptor CXCR7 in the developing and adult rat brain

In: The journal of comparative neurology. - New York, NY [u.a.]: Wiley-Liss, Bd. 510.2008, 2, S. 207-220;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,915]

Schönemeier, Bastian; Schulz, Stefan; Höllt, Volker; Stumm, Ralf

Enhanced expression of the CXCL12/SDF-1 chemokine receptor CXCR7 after cerebral ischemia in the rat brain

In: Journal of neuroimmunology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 198.2008, 1/2, S. 39-45; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,920]

Wu, Dai-Fei; Yang, Li-Quan; Goschke, Andrea; Stumm, Ralf; Brandenburg, Lars-Ove; Liang, Ying-Jian; Höllt, Volker; Koch, Thomas

Role of receptor internalization in the agonist-induced desensitization of cannabinoid type 1 receptors

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 104.2008, 4, S. 1132-1143; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,451]

Dissertationen

Brüggemann, Ines

Kolokalisation des [My]-Opiat-Rezeptors und der Calcium/Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II in schmerzmodulierenden Hirnregionen der Ratte. - Magdeburg, Univ., Medizin. Fakultät, Diss., 2008; 54 Bl: Ill., graph. Darst