

# 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 (seit

Okt. 2010 Prof. für Pharmakologie in Jena)

## 3. Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkte:

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

Spezifische Forschungsthemen:

- Molekulare Analyse der Desensibilisierung, Phosphorylierung und Internalisierung von  $\mu$ -Opioid, Delta-Opioid und Chemokinrezeptoren
- Analyse des *trafficking* von  $\mu$ - und Delta-Opioid- und Chemokinrezeptoren
- Charakterisierung der Interaktion von PLD2 und ARF6 mit dem  $\mu$ -Opioidrezeptor
- Modulation des Genexpressionsprofils im Gehirn von Ratten nach chronischer Morphinbehandlung
- Charakterisierung der Transkriptionsregulation der  $\mu$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren durch Zytokine und Cannabinoide
- Analyse der Transkriptionsregulation des CB1-Rezeptors in Immunzellen
- Modulation der T-Zell-Antwort durch Opioide und Cannabinoide
- 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
- Rolle des Chemokinrezeptors CXCR4 auf die Neurogenese im Hirn von Ratten
- Analyse der Bildung von Sauerstoffradikalen durch Opioide
- Charakterisierung neurotoxischer Wirkung von Opiaten am Hippocampuschnitt und an Zellkulturen
- Verhaltenspharmakologische Analyse der Toleranz und Sensibilisierung des  $\mu$ - Opioidrezeptors (Analgesie, Motilität, Emotionalität, konditionierte Platzpräferenz, Selbstinjektion)
- Untersuchung der Rhythmicität der motorischen Aktivität nach Opiatbehandlung
- Verhaltenspharmakologische Analyse von  $\mu$ -opioidrezeptor-defizienten Mäusen (Lernen und Emotionalverhalten)
- Untersuchungen zur Rolle der epigenetischen Regulation der Sensibilisierung nach Morphinapplikation
- Analyse der Rolle von Opioiden bei Lern- und Gedächtnisprozessen bei Ratten

- Einfluß einer Vagusstimulation an einem Tiermodell für Depression (Bulbektomie bei Ratten)
- Untersuchungen zur Wirkung einer zerebralen Tiefenstimulation auf das Trinkverhalten alkoholsüchtiger Ratten an einem Tiermodell der Depression (Bulbektomie)
- Analyse von metabotropen glutamatergen Mechanismen an Tiermodellen für Schizophrenie
- Untersuchungen der Schmerzperzeption in Tiermodellen für Schizophrenie

#### 4. Forschungsprojekte

**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 $\mu$ -Opiatrezeptors in immunkompetenten Zellen**

Eine Therapie mit Opiaten führt zur Immunsuppression. Obwohl gezeigt wurde, dass T-Zellen an ihrer Oberfläche  $\mu$ -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  $\mu$ -Opioidrezeptors und dessen Signaltransduktionswege in T-Zellen charakterisiert werden. Ebenso sollen die intrazellulären Moleküle, die den Crosstalk zwischen dem G-Protein gekoppelten  $\mu$ -Opioidrezeptor 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 $\mu$ -Opioidrezeptor: Untersuchungen zur Rolle der Phospholipase D2**

Wir konnten in früheren Studien zeigen, dass die agonisten-induzierte Endozytose des  $\mu$ -Opioidrezeptors mit einer schnellen Reaktivierung und Rezyklisierung des Rezeptors verbunden ist und einer Toleranzentwicklung entgegenwirkt. Allerdings erfolgt die Auslösung einer Rezeptorendozytose nicht durch alle Opioiden. So ist z.B. Morphin im Gegensatz zu endogenen Opioiden wie  $\beta$ -Endorphin nicht in der Lage eine Rezeptorendozytose zu induzieren. Die Ursache für diese agonisten-selektive Endozytose des  $\mu$ -Opioidrezeptors ist bislang ungeklärt. Wir konnten jedoch zeigen, dass die 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 ... mehr

---

**Projektleiter:** PD Dr. Thomas Koch

**Projektbearbeiter:** Dr. Anja Seifert

**Förderer:** DFG; 01.07.2008 - 30.06.2011

##### **Untersuchungen zur Expression und Funktion von $\mu$ -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  $\mu$ -Opioidrezeptoren, den Zielrezeptoren fast aller medizinisch relevanten Opioiden, untersucht werden. Vorarbeiten haben gezeigt, daß durch Aktivierung von T-Zellen  $\mu$ -Opioidrezeptoren sowie deren endogener Ligand  $\beta$ -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  $\mu$ -Opioidrezeptoren wesentliche Signaltransduktions-Komponenten aktivierter T-Zellen (z. ... 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 Gi/o-gekoppelten Cannabinoidrezeptoren bewerkstelligt wird. Im dritten Teil des Projektes soll untersucht werden, wie Cannabinoide zu einem Ungleichgewicht in der ... 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  $\mu$ -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  $\mu$ -Opioidrezeptoren, den Zielrezeptoren fast aller medizinisch relevanten Opioiden, untersucht werden. Vorarbeiten haben gezeigt, daß durch Aktivierung von T-Zellen  $\mu$ -Opioidrezeptoren sowie deren endogener Ligand  $\beta$ -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  $\mu$ -Opioidrezeptoren wesentliche Signaltransduktions-Komponenten aktivierter T-Zellen (z. ... 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 ... mehr

## 5. Veröffentlichungen

### *Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften*

**Becker, Axel; Grecksch, Gisela; Zernig, Gerald; Ladstaetter, Elisabeth; Hiemke, Christoph; Schmitt, Ulrich**

Haloperidol and risperidone have specific effects on altered pain sensitivity in the ketamine model of schizophrenia

In: Psychopharmacology. - Berlin: Springer, Bd. 202.2009, 4, S. 579-587; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,676]

**Berek, Ines; Becker, Axel; Schröder, Helmut; Härtl, Albert; Höllt, Volker; Grecksch, Gisela**

Ampullosporin A, a peptaibol from *Sepedonium ampullosporum* HKI-0053 with neuroleptic-like activity

In: Behavioural brain research. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 203.2009, 2, S. 232-239; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,171]

**Börner, Christine; Smida, Michal; Höllt, Volker; Schraven, Burkhard; Kraus, Jürgen**

Cannabinoid receptor type 1 and 2-mediated increase in cyclic AMP inhibits T cell receptor-triggered signaling

In: The journal of biological chemistry. - Bethesda, Md. : ASBMB, Bd. 284.2009, 51, S. 35450-35460; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 5,520]

**Börner, Christine; Warnick, Beate; Smida, Michal; Hartig, Roland; Lindquist, Jonathan A. ; Schraven, Burkhard; Höllt, Volker; Kraus, Jürgen**

Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 183.2009, 2, S. 882-889;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,000]

**Chamaon, Kathrin; Kanakis, Dimitrios; Mawrin, Christian; Dietzmann, Knut; Kirches, Elmar**

Transcripts of PTTG and growth factors bFGF and IGF-1 are correlated in pituitary adenomas

In: Experimental and clinical endocrinology & diabetes. - Stuttgart: Barth, Bd. 117.2009, insges. 6 S.

[Imp.fact.: 1,896]

**Grecksch, Gisela; Rührich, Heinz; Höllt, Volker; Becker, Axel**

Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with changes of synaptic plasticity in the dentate gyrus in adult rats

In: Psychoneuroendocrinology. - Oxford [u.a.]: Elsevier, Bd. 34.2009, S. 258-264; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,788]

**Koch, Thomas; Seifert, Anja; Wu, Dai-Fei; Rankovic, Marija; Kraus, Jürgen; Börner, Christine; Brandenburg, Lars-Ove; Schröder, Helmut; Höllt, Volker**

[Mu]-opioid receptor-stimulated synthesis of reactive oxygen species is mediated via phospholipase D2

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 110.2009, 4, S. 1288-1296; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,500]

**Kraus, Jürgen**

Regulation of mu-opioid receptors by cytokines

In: Frontiers in bioscience. - Tampa, Fla, Bd. 1.2009, 1, S. 164-170; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,308]

**Lesche, Sarah; Lehmann, Diana; Nagel, Falko; Schmid, Herbert A. ; Schulz, Stefan**

Differential effects of octreotide and pasireotide on somatostatin receptor internalization and trafficking in vitro

In: The journal of clinical endocrinology & metabolism. - Chevy Chase, Md. : Endocrine Society, Bd. 94.2009, 2, S. 654-661; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,325]

**Schild, Lorenz; Roth, A. ; Keilhoff, Gerburg; Gardemann, Andreas; Brödemann, Rudolf**

Protection of hippocampal slices against hypoxia/hypoglycemia injury by a *Gynostemma pentaphyllum* extract

In: Phytomedicine. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 16.2009, 8, S. 734-743; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,330]

**Schröder, Helmut; Wu, Dai-Fei; Seifert, Anja; Rankovic, Marija; Schulz, Stefan; Höllt, Volker; Koch, Thomas**

Allosteric modulation of metabotropic glutamate receptor 5 affects phosphorylation, internalization, and desensitization of the [mu]-opioid receptor

In: Neuropharmacology. - Orlando, Fla. [u.a.]: Elsevier, Bd. 56.2009, 4, S. 768-778; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,383]

**Seifert, Anja; Taubert, Helge; Hombach-Klonisch, Sabine; Fischer, Bernd; Navarrete Santos, Anne**

TCDD mediates inhibition of p53 and activation of ER[alpha] signaling in MCF-7 cells at moderate hypoxic conditions

In: International journal of oncology. - Athens: Spandidos Publ., Bd. 35.2009, 2, S. 417-424; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,234]

**Walther, Thomas; Albrecht, Doris; Becker, Matthias; Schubert, Manja; Kouznetsova, Elena; Wiesner, Burkard; Maul, Björn; Schliebs, Reinhard; Grecksch, Gisela; Furkert, Jens; Sterner-Kock, Anja; Schultheiss, Heinz-Peter; Becker, Axel; Siems, Wolf-Eberhard**

Improved learning and memory in aged mice deficient in amyloid [beta]-degrading neutral endopeptidase

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 4.2009, 2, insges. 11 S.; [Abstract unter URL](#)

### ***Dissertationen***

**Bartzsch, Katharina; Dittrich, Antje**

Untersuchungen zur Opioidtoleranz in vivo und in vitro am Beispiel der Rezeptorendozytose. - Magdeburg, Univ., Medizin. Fakultät, Diss., 2009; 92 Bl: Ill., graph. Darst