

# 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 Sensitisierung 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:** 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 Opiode. 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 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. Da die Phosphatidsäure auch eine wichtige Funktion als "second messenger" besitzt, sollen die PLD2-vermittelten Signalwege des  $\mu$ -Opioidrezeptors (MOPr) genauer charakterisiert und deren Bedeutung für eine unterschiedliche Signaltransduktion des MOPr nach Aktivierung durch internalisierende bzw. nicht-internalisierende Agonisten aufgeklärt werden.

---

**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 Opiode, 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. B. Phosphorylierung von Adaptorproteinen und Kinasen, Expression von IL-2), was zur Abschwächung der Immunantwort führt. Mechanismen dieser Hemmung sowie molekulare Schaltstellen zwischen den  $\mu$ -Opioidrezeptoren und dem T-Zell-Rezeptor-Komplex sollen im zweiten Abschnitt definiert werden. Ob  $\beta$ -Endorphin ebenfalls an der Modulation der Signalkaskade aktivierter T-Zellen über  $\mu$ -Opioidrezeptoren beteiligt ist, soll im dritten Teil geklärt werden. Interessanterweise haben Vorarbeiten nämlich gezeigt, daß verschiedene  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten, obwohl sie am selben Rezeptor binden, unterschiedliche Effekte haben. Daher soll im dritten Abschnitt ebenfalls untersucht werden, ob verschiedene medizinisch relevante Opioide sich hinsichtlich ihrer immunsuppressiven Eigenschaften unterscheiden. Wie kürzlich von uns gezeigt worden ist, liegt ein Grund für unterschiedliche Effekte verschiedener  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten in deren unterschiedlicher Aktivierung der Phospholipase D2. Da dieses Enzym in T-Zellen zur Aktivierung verschiedener Kinasen führt, könnten bestimmte Opioide so die Produktion von IL-2 modulieren und einer durch den oben beschriebenen Weg ausgelösten Hemmung von IL-2 aktivierter T-Zellen entgegenwirken. Ob in T-Zellen der Phospholipase D2-Signaltransduktionsweg durch  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten induziert wird und ob dadurch die Produktion von IL-2 beeinflusst wird, soll im vierten Teilprojekt untersucht werden. Studien unserer Gruppe zeigten auch, daß Phospholipase D2 an der ligandenvermittelten Internalisierung von  $\mu$ -Opioidrezeptoren beteiligt ist. Somit kann Internalisierung als Maß für die Aktivierung der Phospholipase D2 gesehen werden. Pilotversuche zu diesem Antrag deuten für Morphin und einem peptidischen  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten unterschiedliche Induktion der Rezeptor-Internalisierung an. Im letzten Teilprojekt sollen Internalisierungsstudien an T-Zellen solchen an neuronalen Zellen gegenübergestellt werden. Dazu soll auch die Internalisierung endogener Rezeptoren einer "Knock-in"-Maus untersucht werden, in der  $\mu$ -Opioidrezeptoren mittels eines fusionierten grün-fluoreszierenden Proteins sichtbar gemacht werden.

---

**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 T-Helfer-Zell-Balance in Richtung einer verstärkten T-Helfer-Zell-Typ-2 Expression führen. Hier sollen eigene Vorarbeiten weitergeführt werden, in denen bereits an undifferenzierten T-Zellen eine Induktion des T-Helfer-Zell-Typ-2-typischen Zytokins IL-4 durch Cannabinoide gezeigt worden ist. Mittels Transkriptionsfaktor-"Decoy"-Oligonukleotiden sollen verantwortliche Faktoren identifiziert werden, die das Gen nach Cannabinoid-Stimulation transaktivieren. Im weiteren Verlauf soll die Aktivierung dieser Faktoren durch Cannabinoide untersucht werden. Im vierten Abschnitt des Projektes sollen mittels eines Screening-Systems weitere Zytokine identifiziert werden, deren Expression in T-Lymphozyten durch Cannabinoide moduliert wird. Die so gewonnenen Daten werden dazu beitragen, immunsuppressive bzw. -modulatorische Effekte von Cannabinoiden besser zu verstehen.

---

**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 Opioide, 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. B. Phosphorylierung von Adaptorproteinen und Kinasen, Expression von IL-2), was zur Abschwächung der Immunantwort führt. Mechanismen dieser Hemmung sowie molekulare Schaltstellen zwischen den  $\mu$ -Opioidrezeptoren und dem T-Zell-Rezeptor-Komplex sollen im zweiten Abschnitt definiert werden. Ob  $\beta$ -Endorphin ebenfalls an der Modulation der Signalkaskade aktivierter T-Zellen über  $\mu$ -Opioidrezeptoren beteiligt ist, soll im dritten Teil geklärt werden. Interessanterweise haben Vorarbeiten nämlich gezeigt, daß verschiedene  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten, obwohl sie am selben Rezeptor binden, unterschiedliche Effekte haben. Daher soll im dritten Abschnitt ebenfalls untersucht werden, ob verschiedene medizinisch relevante Opioide sich hinsichtlich ihrer immunsuppressiven Eigenschaften unterscheiden. Wie kürzlich von uns gezeigt worden ist, liegt ein Grund für unterschiedliche Effekte verschiedener  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten in deren unterschiedlicher Aktivierung der Phospholipase D2. Da dieses Enzym in T-Zellen zur Aktivierung verschiedener Kinasen führt, könnten bestimmte Opioide so die Produktion von IL-2 modulieren und einer durch den oben beschriebenen Weg ausgelösten Hemmung von IL-2 aktivierter T-Zellen entgegenwirken. Ob in T-Zellen der Phospholipase D2-Signaltransduktionsweg durch  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten induziert wird und ob dadurch die Produktion von IL-2 beeinflusst wird, soll im vierten Teilprojekt untersucht werden. Studien unserer Gruppe zeigten auch, daß Phospholipase D2 an der ligandenvermittelten Internalisierung von  $\mu$ -Opioidrezeptoren beteiligt ist. Somit kann Internalisierung als Maß für die Aktivierung der Phospholipase D2 gesehen werden. Pilotversuche zu diesem Antrag deuten für Morphin und einem peptidischen  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonisten unterschiedliche Induktion der Rezeptor-Internalisierung an. Im letzten Teilprojekt sollen Internalisierungsstudien an T-Zellen solchen an neuronalen Zellen gegenübergestellt werden. Dazu soll auch die Internalisierung endogener Rezeptoren einer "Knock-in"-Maus untersucht werden, in der  $\mu$ -Opioidrezeptoren mittels eines fusionierten grün-fluoreszierenden Proteins sichtbar gemacht werden.

## 5. Veröffentlichungen

### **Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften**

**Brandenburg, Lars-Ove; Konrad, Maximilian; Wruck, Christoph J. ; Koch, Thomas; Lucius, Ralph; Pufe, Thomas**

Functional and physical interactions between formyl-peptide-receptors and scavenger receptor MARCO and their involvement in amyloid beta 1-42-induced signal transduction in glial cells

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 113.2010, 3, S. 749-760; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 3,999]

**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. 118.2010, 2, S. 121-126; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 1,685]

**Grecksch, Gisela; Keilhoff, Gerburg; Roskoden, Thomas; Bernstein, Hans-Gert; Becker, Axel**

Developmental and pharmacological models of schizophrenia: what did they teach us about cellular mechanisms associated with the disease?

In: Acta clinica croatica. - Zagreb, Bd. 49.2010, S. 42-43; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 0,188]

**Jalsrai, Aldarmaa; Grecksch, Gisela; Becker, Axel**

Evaluation of the effects of Astragalus mongholicus Bunge saponin extract on central nervous system functions

In: Journal of ethnopharmacology. - Shannon: Elsevier Science Ireland, Bd. 131.2010, 3, S. 544-549; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,322]

**Keilhoff, Gerburg; Grecksch, Gisela; Becker, Axel**

Haloperidol normalized prenatal vitamin D depletion-induced reduction of hippocampal cell proliferation in adult rats

In: Neuroscience letters. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 476.2010, 2, S. 94-98; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 1,925]

**Keilhoff, Gerburg; Grecksch, Gisela; Bernstein, Hans-Gert; Roskoden, Thomas; Becker, Axel**

Risperidone and haloperidol promote survival of stem cells in the rat hippocampus

In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience. - Heidelberg: Springer-Medizin-Verl., Bd. 260.2010, 2, S. 151-162; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,747]

**Kraus, Jürgen; Lehmann, Lienhard; Börner, Christine; Höllt, Volker**

Epigenetic mechanisms involved in the induction of the mu opioid receptor gene in Jurkat T cells in response to interleukin-

In: Molecular immunology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 48.2010, 1/3, S. 257-263; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 3,202]

**Pöll, Florian; Lehmann, Diana; Illing, Susann; Ginj, Mihaela; Jacobs, Stefan; Lupp, Amelie; Stumm, Ralf; Schulz, Stefan**

Pasireotide and octreotide stimulate distinct patterns of sst2A somatostatin receptor phosphorylation

In: Molecular endocrinology. - Bethesda, Md. : Soc., Bd. 24.2010, 2, S. 436-446; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 5,257]

**Riek-Burchardt, Monika; Kolodziej, Angela; Henrich-Noack, Petra; Reymann, Klaus G. ; Höllt, Volker; Stumm, Ralf**

Differential regulation of CXCL12 and PACAP mRNA expression after focal and global ischemia

In: Neuropharmacology. - Orlando, Fla. [u.a.]: Elsevier, Bd. 58.2010, 1, S. 199-207; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 3,909]

**Yang, Liquan; Seifert, Anja; Wu, Daifei; Wang, Xiaoqian; Rankovic, Vlado; Schröder, Helmut; Brandenburg, Lars O. ; Höllt, Volker; Koch, Thomas**

Role of phospholipase D2/phosphatidic acid signal transduction in [my]- and [delta]-opioid receptor endocytosis

In: Molecular pharmacology. - Bethesda, Md. : American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, ISSN 0026-895x, Bd. 78.2010, 1, S. 105-113; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 4,531]

**Dissertationen**

**Lesche, Sarah**

Die Somatostatinanaloga Pasireotid und Octreotid im Vergleich - in vitro-Studien zu Internalisierung und Trafficking humaner Somatostatin-Rezeptorsubtypen. - Magdeburg, Univ., Medizin. Fakultät, Diss., 2010; 81 Bl.: III., graph. Darst.; 2010

**Rankovic, Marija**

Modulation of [My]-opioid receptor signal transduction and endocytosis by ADP-ribosylation factor proteins.

- Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2010; [Link unter URL](#); 86 S.: graph. Darst.; 2010