

# INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg  
Tel. +49 (0)391 67 15875  
axel.becker@med.ovgu.de

## 1. Leitung

Prof. Dr. rer. nat. Axel Becker (kommissarischer Leiter)

## 2. Hochschullehrer

Prof. Dr. rer. nat. habil. Axel Becker  
PD Dr. rer. nat. habil. Jürgen Kraus

## 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:** 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 Opiode 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 Opiode 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, 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 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.

## 5. Veröffentlichungen

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

**Bernstein, Hans-Gert; Becker, Axel; Keilhoff, Gerburg; Grecksch, Gisela; Bogerts, Bernhard**

Schizophrenia and the nitric oxide controversy: do all things fall into place now?

In: Synapse. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 65.2011, 6, S. 545-546; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,925]

**Blázquez, Cristina; Chiarlone, Anna; Sagredo, Onintza; Aguado, Tania; Pazos, M. Ruth; Resel, Eva; Palazuelos, Javier; Julien, Boris; Salazar, María; Börner, Christine; Benito, Cristina; Carrasco, Carolina; Diez-Zaera, María; Paoletti, Paola; Díaz-Hernández, Miguel; Ruiz, Carolina; Sendtner, Michael; Lucas, José J.; Yébenes, Justo G. de; Marsicano, Giovanni; Monory, Krisztina; Lutz, Beat; Romero, Julián; Alberch, Jordi; Ginés, Silvia; Kraus, Jürgen; Fernández- Ruiz, Javier; Galve-Roperh, Ismael; Guzmán, Manuel**

Loss of striatal type 1 cannabinoid receptors is a key pathogenic factor in Huntington's disease

In: Brain. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 134.2011, 1, S. 119-136; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 9,230]

**Doll, Christian; Konietzko, Jens; Pöll, Florian; Koch, Thomas; Höllt, Volker; Schulz, Stefan**

Agonist-selective patterns of [my]-opioid receptor phosphorylation revealed by phosphosite-specific antibodies

In: British journal of pharmacology. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 164.2011, 2, S. 298-307; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,925]

**Grecksch, Gisela; Just, Sascha; Pierstorff, Claudia; Imhof, Anne-Katja; Glück, Laura; Doll, Christian; Lupp, Amelie; Becker, Axel; Koch, Thomas; Stumm, Ralf; Höllt, Volker; Schulz, Stefan**

Analgesic tolerance to high-efficacy agonists but not to morphine is diminished in phosphorylation-deficient S375A [my]-opioid receptor knock-in mice

In: The journal of neuroscience. - Washington, DC: Society for Neuroscience, Bd. 31.2011, 39, S. 13890-13896;

[Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 7,271]

**Nagel, Falko; Doll, Christian; Pöll, Florian; Kliewer, Andrea; Schröder, Helmut; Schulz, Stefan**

Structural determinants of agonist-selective signaling at the sst2A somatostatin receptor

In: Molecular endocrinology. - Bethesda, Md. : Soc., Bd. 25.2011, 5, S. 859-866; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,889]

**Sánchez-Alcaiz, Juan Antonio; Haege, Sammy; Müller, Wiebke; Pla, Ramón; Mackay, Fabienne; Schulz, Stefan;**

**López- Bendito, Guillermina; Stumm, Ralf; Marín, Oscar**

Cxcr7 controls neuronal migration by regulating chemokine responsiveness

In: Neuron. - Cambridge, Mass. : Cell Press, Bd. 69.2011, 1, S. 77-90; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 14,027]

**Schröder, Helmut; Höllt, Volker; Becker, Axel**

Parecoxib and its metabolite valdecoxib directly interact with cannabinoid binding sites in CB1-expressing HEK 293 cells and rat brain tissue

In: Neurochemistry international. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 58.2011, 1, S. 9-13; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,601]

**Habilitationen**

**Börner, Christine**

Transkriptionelle Regulation und Signaltransduktion von Rezeptoren des Opioid- und Cannabinoid-Systems.

- Magdeburg, Univ., Med. Fak., Habil.-Schr., 2011; getr. Zählung: III., graph. Darst; 2011

**Dissertationen**

**Drust, Andreas**

Akute und chronische Effekte opioider Agonisten und Antagonisten auf Lernen und Gedächtnis. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2011; 80 Bl.: graph. Darst.; 2011

**Schönemeier, Bastian**

Die Expression des CXCR7-Rezeptors im Gehirn der Ratte und seine Regulierung in einem Schlaganfallmodell..

- Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2011; 46 Bl.: III.; 2011

**Warnick, Beate**

Einfluss von Morphin auf die Signaltransduktion aktivierter T-Zellen. - Magdeburg, Univ., Medizin. Fakultät, Diss., 2011; 55 S: III., graph. Darst; 2011