

# INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

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

## 1. Leitung

Prof. Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich

## 2. Hochschullehrer

Prof. Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich

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

PD Dr. rer. nat. habil. Jürgen Kraus

## 3. Forschungsprofil

### Forschungsschwerpunkte:

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie liegen auf den Gebieten der Neuropharmakologie, der molekularen Neurobiologie und der Neuroimmunpharmakologie, und reflektieren damit die beiden Schwerpunkte der hiesigen Fakultät Neurobiologie und Immunologie. Mit einem vielfältigen Methodenrepertoire der Molekularbiologie, Proteinchemie, Mikroskopie und der Verhaltenspharmakologie konzentrieren wir uns auf das Zusammenspiel von Neuronen und Astrozyten bei synaptischer Funktion und Plastizität, die zellulären Grundlagen von Sucht und Toleranz sowie von Schizophrenien, und die Bedeutung der Opioid- und Cannabinoid- Rezeptoren und deren Liganden bei Interaktionen zwischen dem Immun- und Nervensystem.

Spezifische Forschungsthemen:

- Molekulare Charakterisierung neuronaler und astroglärer Proteome während der Hirnentwicklung und während synaptischer Plastizität
- Geruchsinduziertes Furchtverhalten (jeweils Links zu Details (nur auf Englisch))
- Rolle von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren bei angeborener und erlernter Furcht
- Emotionale Aspekte von Event-Lernen
- Rolle von Emotionen bei narkoleptischen Episoden
- 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 Rhythmizität 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. Kooperationen

- Dr. Junghanns GmbH Aschersleben
- Dr. Karin Richter
- Dr. Wolfgang Tischmeyer, LIN
- Forschungsverbund Magdeburg-Berlin
- Klinik für Psychiatrie und Psychosomatik, Universität Jena
- Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Schweiz
- Prof. Dr. B. Bogerts, Klinik f. Psychiatrie
- Prof. Dr. Burkhardt Schraven
- Prof. Dr. H.-G. Bernstein, Klinik f. Psychiatrie
- Suchtforschungsverbund München

#### 5. Forschungsprojekte

**Projektleiter:** Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich

**Förderer:** DFG; 01.08.2008 - 31.07.2013

##### **Towards a molecular and systemic characterization of synaptogenesis and synaptic function**

Neurone und Gliazellen formen am Ende der Entwicklung des menschlichen Gehirns ein effektives zelluläres Kommunikations-Netzwerk mittels Trillionen von Synapsen. Sowohl Synaptogenese, die Formation von Synapsen, als auch längerfristige Formen synaptischer Plastizität erfordern die Synthese neuer Proteine und deren korrekte Lokalisierung innerhalb der Zelle an neuen bzw. aktiven Kontaktstellen. Obwohl eine Vielzahl synaptischer Proteine bereits identifiziert wurde, konnte eine dynamische Charakterisierung des synaptischen Proteoms während Synaptogenese und Ereignissen synaptischer Plastizität bisher nicht erzielt werden. Zudem sind die Funktion von Gliazellen während neuronaler Entwicklung und im Zusammenhang mit Plastizitätsprozessen und die Identität des gliären Proteoms weitgehend ungeklärt. In dem vorgeschlagenen Projekt soll eine molekulare und systemische Charakterisierung neuronaler und astroglärer Proteome zu unterschiedlichen Zeitpunkten der neuronalen Entwicklung im hippokampalen System von *Rattus norvegicus* erfolgen. Die von mir entwickelten Techniken BONCAT und FUNCAT erlauben hierbei die spezifische und zeitaufgelöste Identifizierung und *in situ* Visualisierung neusynthetisierter endogener Proteine. Mit diesem Forschungsvorhaben soll ein Beitrag zur Klärung der molekularen und system-biologischen Aspekte von Synaptogenese, neuronaler und gliärer Integration und synaptischer Plastizität geleistet werden.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich

**Förderer:** DFG; 01.01.2012 - 31.12.2015

**Mechanismen synaptischer Plastizität bei Kortex- abhängigen Lernprozessen**

Das Teilprojekt befasst sich mit aversiv motiviertem, Hörkortex-abhängigem Lernen zur Diskriminierung Frequenz-modulierter Töne (FMTD-Paradigma) bei Gerbil und Maus sowie mit Mechanismen präsynaptischer Plastizität in diesem Kontext. Unsere Studien zeigten, dass Agonisten für Dopaminrezeptoren (DARen) Proteinsyntheseänderungen induzieren, die das Langzeitgedächtnis verbessern. Das -Synuclein-Gen (Snca) wurde als ein Kandidat für die Modulation durch Dopamin identifiziert. Snca-defiziente Mäuse unterscheiden sich in komplexer Weise in FMTD-Lernrate und Gedächtnisleistung. Pharmakologische Untersuchungen weisen auf Unterschiede in cAMP- und in PI-Hydrolyse-abhängigen D1/D5-DAR-Signalwegen hin. Weiterhin zeigten Studien zur Funktion von Bassoon (Bsn), dass dieses präsynaptische Zytomatrixprotein beim FMTD-Lernen herunterreguliert wird und an verschiedenen Formen Hebbischer und homöostatischer synaptischer Plastizität beteiligt ist. Bisherige Studien berücksichtigten nicht das inzwischen gut untermauerte Konzept der "Tripartite Synapse", welches eine enge Kooperation von Prä- und Postsynapse mit perisynaptischen Endfüßchen von Astrozyten bei synaptischer Plastizität postuliert. Beispielsweise können gliale DARen über die Regulation von Synthese und Freisetzung trophischer Faktoren an der Modulation von Lernprozessen teilnehmen. Für die nächste Förderperiode planen wir deshalb, die Rolle verschiedener Zelltypen (dopaminerge Neurone, Prinzipalneurone, Astrozyten) bei der dopaminergen Modulation von Lernrate und Gedächtnisgüte zu analysieren. Dazu wollen wir drei Strategien, die auch kombiniert werden können, verfolgen: (i) Verhaltenspharmakologische Studien zur Beteiligung DAR-gekoppelter Signalwege in relevanten Hirnregionen. (ii) Analyse dopaminerg modulierter Proteinsynthese in Neuronen und Astrozyten mittels Zelltyp-spezifischer "Klick-Chemie"; Schwerpunkt werden dabei von Astrozyten sezernierte trophische Faktoren mit potentieller Beteiligung an DAR-vermittelten Effekten auf Lernrate und Gedächtnisbildung in Snca-defizienten und Wildtyp-Mäusen sein. (iii) Um die Rolle von Bsn in dopaminergen Neuronen und in Prinzipalneuronen beim FMTD-Paradigma zu untersuchen haben wir begonnen, konditionelle Bsn-Mutanten zu generieren, die es erlauben, die Beteiligung der beiden Systeme an Lernprozessen getrennt zu analysieren.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich

**Förderer:** DFG; 01.09.2010 - 31.08.2014

**MMP-7: A modulator of neuronal cell cell communication**

Die extrazelluläre Matrix (ECM) des Säugetiergehirns bildet ein komplex glykosyliertes peri-neurales Makromolekülnetz bestehend aus Lecticanen, Tenascin-R und Hyaluron-säure. Dieses ist an dynamischen Plastizitätsphänomenen wie der Langzeitpotenzierung (LTP) maßgeblich beteiligt. Die Regulation der extrazellulären Umgebung, d.h. von ECM-Komponenten und von perizellulären Proteinen, durch spezifische Matrixmetallo-proteasen (MMPs) spielt eine wichtige Rolle für viele von Zell-Zell-Kommunikations-prozesse und die daran gekoppelte topologische Organisation von Signalwegen. Brevican ist ein wichtiges ECM-Lectican im adulten ZNS, es bindet an Hyaluronsäure und Zelloberflächen und formt spezifische Zell-Matrix-Kontakte am Axoninitialsegment bzw. perisynaptisch. Interessanter-weise haben sich viele (peri-) synaptische ECM- und Membranproteine als Substrate von MMP7 (Matrilysin) erwiesen. Im Fokus dieses Teilprojekts steht daher die MMP7-vermittelte Dynamik der ECM und die Charakterisierung davon ausgehender Signalwege. Dabei sollen sowohl ECM-medierte Neuron-Neuron- als auch Neuron-Astroglia-Kommunikationsprozesse betrachtet werden.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich

**Förderer:** Sonstige; 01.11.2011 - 31.10.2014

**The role of neuron-glia communication during synaptogenesis in Drosophila melanogaster: Cell-specific proteome dynamics using transgenic cell-select click chemistry**

The emerging concept of the "Tripartite synapse" points to the importance of glia cells for neuronal function and development. Although it is well established that astrocytes are important for the formation and maintenance of synaptic contacts, sense neuronal activity and actively participate in homeostatic scaling, it is unclear if the astroglial proteome is as dynamic as the neuronal. In this project we aim to decipher the communication of neurons with astrocytes at the synaptic level in Drosophila larvae and adult flies using cell-selective labeling of newly synthesized proteins via click chemistry. In more detail we ask the following questions: Do characteristic signature proteomes for different stages during development of the neuromuscular junction exist in neurons, in muscle cells and also in glia cells? Where in the cell are these proteins synthesized - only in the cell somata or also locally in cellular processes? Do glial cells react as dynamic as neurons to changes in the neuronal activity pattern?

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich

**Förderer:** DFG; 01.01.2010 - 31.12.2014

### **The Roles of Protein Expression in Synaptic Stability and Memory Consolidation**

It is widely believed that memory formation is based on changes in synapses - sites of cell-cell contact specialized for transmitting signals between nerve cells. Synapses are composed of proteins, complex molecules with finite lifetimes, and therefore, for synapses to persist and maintain their individual characteristics that are assumed to subserve stable memories; they need to be continuously and precisely replenished with freshly synthesized protein copies. Where it comes to persistent changes in synaptic function, the need for freshly synthesized proteins is even more pronounced: It is now well established that the conversion of experimentally induced changes in synaptic function (long term potentiation / depression or LTP/LTD) into relatively persistent ones is abolished if protein synthesis is dysregulated within well defined temporal windows. Although relationships between these forms of synaptic plasticity and memory formation are far from clear, the sensitivity of memory consolidation processes to protein synthesis inhibition within similar temporal windows is enticing. Here a group of German and Israeli experts on the molecular organization of brain synapses (Gundelfinger), molecular mechanisms of synaptic plasticity and learning and memory (Rosenblum), imaging of synaptic protein dynamics (Ziv), synaptic plasticity and synapto-nuclear signaling (Kreutz) and in vivo detection of newly synthesized synaptic proteins (Dieterich) propose to join forces to examine how synapses maintain their characteristics for long durations, change these when necessary and then stabilize them, with an emphasis on the roles of protein synthesis and degradation in these processes. In order to answer these fundamental questions we will develop new tools for resolving the spatiotemporal dynamics of constitutive and plasticity-related protein synthesis, for studying synapse to nucleus communication, and for studying the trafficking of newly synthesized proteins to synapses.

---

**Projektleiter:** apl. Prof. Dr. habil. Markus Fendt

**Förderer:** Land (Sachsen-Anhalt); 01.09.2012 - 31.08.2015

### **Geruchsinduziertes Furchtverhalten bei Nager - Identifizierung und Charakterisierung der neuronalen Grundlagen**

Menschen und Tiere haben angeborene Verhaltensweisen entwickelt, die das Überleben in potentiell gefährlichen Situationen unterstützen sollen. Ein gutes Beispiel hierfür ist das Verteidigungsverhalten, das Labornager zeigen, wenn sie gegenüber Karnivorengeruch exponiert sind.

Wir haben vor kurzem entdeckt, dass 2-Phenylethylamin (PEA), eine Komponente des Karnivoreurins, angeboren von Labornagern erkannt wird und Defensivverhalten auslöst. Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Karnivorengerüchen (z.B. Trimethylthiazolin, Propylthietan) ist PEA nicht spezifisch für eine bestimmte Karnivoren-Spezies, sondern wird im Urin von allen bislang untersuchten Karnivoren gefunden. Wir zeigten, dass PEA ein sehr affiner und spezifischer Aktivator des Geruchsrezeptor TAAR4 (trace-amine associated receptor, subtype 4) ist. Die neuronalen Grundlagen des durch PEA induzierten Furchtverhaltens sind jedoch bislang unbekannt.

Im vorliegenden Projekt wollen wir die dem PEA-induzierten Furchtverhalten zugrunde liegenden neuronalen Grundlagen identifizieren und charakterisieren. Wir benutzen *in vivo* Imaging-Methoden, sowie neuroanatomische und verhaltenspharmakologische Methoden, sowie Kombinationen dieser Methoden. Wir planen nicht nur PEA und natürliche Karnivorengerüche zu untersuchen, sondern auch Gerüche mit anderer Emotionaler Relevanz (Sozialverhalten, Nahrungssuche), und Gerüche, die als Furchtstimulus gelernt sind. Dadurch erhoffen wir uns auch generellere Informationen über die Verarbeitung von angeboren und gelernten emotional bedeutsamen Gerüchen.

Das Projekt ist in drei Teilprojekte aufgliedert:

Imaging (Dr. Jürgen Goldschmidt), Neuroanatomie (Dr. Wolfgang D'Hanis), Verhaltenspharmakologie (Dr. Markus Fendt).

---

**Projektleiter:** apl. Prof. Dr. habil. Markus Fendt

**Projektbearbeiter:** Schmidt

**Förderer:** Haushalt; 01.01.2013 - 31.12.2014

### **Narkoleptische Episoden bei Labornagern: neuronale Grundlagen und mögliche Behandlungsstrategien**

In einem Tiermodell für Narkolepsie sollen die neuronalen Grundlagen bestimmter Symptome von Narkolepsie charakterisiert werden. Zudem soll untersucht werden, wie starke emotionale Zustände narkoleptische Episoden triggern können.

Das von uns benutzte Tiermodell kann auch dazu benützt werden, potentielle Behandlungsstrategien zu testen.

---

**Projektleiter:** PD Dr. Jürgen Kraus

**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.01.2013 - 31.12.2013

### **Hemmung der Opiat-Toleranz mittels gegen microRNA gerichteter Oligonucleotide**

Opiate gehören zu den wirksamsten Analgetika und sind unersetzbar in der Schmerztherapie. Ihr Einsatz ist jedoch durch starke Nebenwirkungen und insbesondere durch die Entwicklung von Toleranz gegenüber Opiaten limitiert. Opiat-Toleranz tritt nach wiederholter Gabe der Pharmaka auf und wird durch Adaptationsprozesse auf Opioid-Rezeptor-Ebene erklärt. Von den drei Opioid-Rezeptoren sind  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren am bedeutsamsten, weil sie die Effekte fast aller klinisch gebräuchlichen Opiate, darunter Morphin, vermitteln. Obwohl die Opiat-Toleranz Gegenstand zahlreicher Untersuchungen war, ist bis heute deren Entstehung nicht geklärt. Wir haben erste Hinweise, die belegen, daß Opiate in neuronalen Zellen microRNA-Moleküle induzieren, die ihrerseits die Funktion von  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren hemmen, was letztlich zu Opiat-Toleranz führt. Beispielsweise ist die microRNA-Spezies let-7d an der Regulation von  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren beteiligt. Über die Hemmung von let-7d haben wir *in vitro* in einem Zell- und *in vivo* im Maus-Modell der Entwicklung der Opiat-Toleranz signifikant entgegenwirken können. Innerhalb dieses Projektantrages sollen im Detail die Regulation von  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren durch microRNA sowie die Regulation von microRNA durch Opiate untersucht werden. In weiteren Experimenten soll Opiat-Toleranz *in vitro* und *in vivo* mittels Hemmung der beteiligten microRNA-Spezies reduziert werden. Die Hemmung der microRNA *in vivo* im Maus-Modell erfolgt durch "Antagomire", chemisch-modifizierte, zellgängigen Antagonisten der microRNA-Moleküle. Das Projekt ist von hoher gesellschaftlicher Relevanz, weil eine Hemmung von microRNA mittels Antagomiren auch am Menschen möglich ist und so in der Praxis Opiat-Toleranz reduziert werden könnte.

## **6. Veröffentlichungen**

### **Begutachtete Zeitschriftenaufsätze**

**Becker, Axel; Geisslinger, Gerd; Murin, Radovan; Grecksch, Gisela; Höllt, Volker; Zimmer, Andreas; Schröder, Helmut**

Cannabinoid-mediated diversity of antinociceptive efficacy of parecoxib in Wistar and Sprague Dawley rats in the chronic constriction injury model of neuropathic pain

In: Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. - Berlin: Springer, Bd. 386.2013, 5, S. 369-382;

**Börner, Christine; Lanciotti, Sara; Koch, Thomas; Höllt, Volker; Kraus, Jürgen**

Mu opioid receptor agonist-selective regulation of interleukin-4 in T lymphocytes

In: Journal of neuroimmunology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 263.2013, 1/2, S. 35-42;

**Fendt, Markus; Imobersteg, Stefan; Peterlik, Daniel; Chaperon, Frédérique; Mattes, Catherine; Wittmann, Christina; Olpe, Hans-Rudolf; Mosbacher, Johannes; Vranesic, Ivo; Putten, Herman van der; McAllister, Kevin H.; Flor, Peter J.; Gee, Christine E.**

Differential roles of mGlu7 and mGlu8 in amygdala-dependent behavior and physiology

In: Neuropharmacology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 72.2013, S. 215-223;

**Fendt, Markus; Koch, Michael**

Translational value of startle modulations

In: Cell & tissue research. - Berlin: Springer, Bd. 354.2013, 1, S. 287-295;

**Gebhardt, Nils; Bär, Karl-Jürgen; Boettger, Michael K.; Grecksch, Gisela; Keilhoff, Gerburg; Reichart, Rupert; Becker, Axel**

Vagus nerve stimulation ameliorated deficits in one-way active avoidance learning and stimulated hippocampal neurogenesis in bulbectomized rats

In: Brain stimulation. - New York, NY: Elsevier, Bd. 6.2013, 1, S. 78-83;

**Keilhoff, Gerburg; Schröder, Helmut; Peters, Brigitte; Becker, Axel**

Time-course of neuropathic pain in mice deficient in neuronal or inducible nitric oxide synthase

In: Neuroscience research. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 77.2013, 4, S. 215-221;

**Ludwig, Mike; Tobin, Vicky A.; Callahan, Michael F.; Papadaki, E.; Becker, Axel; Engelmann, Mario; Leng, Gareth**

Intranasal application of vasopressin fails to elicit changes in brain immediate early gene expression, neural activity and

behavioural performance of rats

In: Journal of neuroendocrinology. - Oxford: Blackwell, Bd. 25.2013, 7, S. 655-667;

**Williams, John T.; Ingram, Susan L.; Henderson, Graeme; Chavkin, Charles; Zastrow, Mark von; Schulz, Stefan; Koch, Thomas; Evans, Christopher J.; Christie, MacDonald J.**

Regulation of [my]-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance

In: Pharmacological reviews. - Bethesda, Md: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Bd. 65.2013, 1, S. 223-254;