



MED

MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2018

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

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. HochschullehrerInnen

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

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

Prof. Dr. Markus Fendt

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
- Bedeutung des Immunproteasoms für die Hirn-Funktion
- 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
- Untersuchungen zur Rolle der epigenetischen Regulation der Sensibilisierung nach Morphinapplikation
- Einfluß einer Vagusstimulation an einem Tiermodell für Depression (Bulbektomie bei Ratten)
- Untersuchungen zur Wirkung einer zerebraln 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. Ayse Yarali, LIN

- Dr. Karin Richter
- Dr. Markus Wöhr, Institut für Psychologie, Marburg
- Dr. Michael Kreutz, LIN
- Dr. Thomas Endres, Institut für Physiologie, OvGU Magdeburg
- Dr. Ulrich Thomas, LIN
- 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. Bertram Geber, Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg
- Prof. Dr. Burkhardt Schraven
- Prof. Dr. Eckart D. Gundelfinger, LIN
- Prof. Dr. Erin M. Schuman, MPI Frankfurt
- Prof. Dr. Gerbrug Keilhoff
- Prof. Dr. H.-G. Bernstein, Klinik f. Psychiatrie
- Prof. Dr. Klaus G. Reymann, Forschungsinstitut Angewandte Neurowissenschaften, Brenneckestr. 6, 39120 Magdeburg
- Prof. Dr. Kobi Rosenblum, Haifa
- Prof. Dr. Michael Koch, Institut für Hirnforschung II (Abteilung Neuropharmakologie), Bremen
- Prof. Dr. Noam Ziv, Technion Haifa
- Prof. Dr. Oliver Stork, Institut für Biologie, FNW
- Prof. Dr. Oliver Stork, Institut für Biologie, OvGU Magdeburg
- Prof. Dr. Peter J. Flor, Institut für Biologie, Regensburg
- Prof. Dr. Stephen Liberles, Cell Biology, Harvard Medical School, USA
- Prof. Dr. Ulrike Seifert, IMKI
- Suchtforschungsverbund München

5. Forschungsprojekte

Projektleitung: Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2016 - 31.12.2019

Zellspezifische Charakterisierung eines Langzeit-Lern-Proteoms

Erinnerungen und Assoziationen jeglicher Art sind mitverantwortlich für unsere Motivation und unser Handeln im Hier und Jetzt. Störungen in der Gedächtnisbildung und Im Abruf von Erinnerungen sind eine zentrale Problematik bei einer Vielzahl psychischer und neurodegenerativer Erkrankungen, jedoch sind die beteiligten Zellen sowie die molekularen Komponenten weitgehend unbekannt. Wie Menschen sind Fruchtfliegen in der Lage zu lernen und können zB durch operante Konditionierung lernen, Düfte mit Bestrafungsreizen zu assoziieren und bis zu 7 Tage diese Düfte zu meiden. Diese Langzeit-Gedächtnisleistungen sind abhängig von der Synthese neuer Proteine in wenigen, kritischen Zellen. In unserem Forschungsprojekt beschäftigen wir uns daher mit der Frage, in welchen Zellen im Drosophila-Gehirn Langzeit-Erinnerungen abgespeichert werden und welche Proteine daran beteiligt sind. Wir konzentrieren uns dabei auf die Pilzkörper-Formation im Gehirn der Fruchtfliege, deren neurale Komponenten und insbesondere hier die sog. Kenyon-Zellen - für die olfaktorische Gedächtnisleistung verantwortlich sind. Mittels Zelltyp-spezifischer, metabolischer Proteinmarkierung und Klick-Chemie sind wir erstmalig in der Lage, die Synthese lern-relevanter Proteine in diesen Zellen verfolgen und damit die für die Lernleistung kritischen Kenyon-Zellen identifizieren. In weiteren Ansätzen sollen diese Proteine massenspektrometrisch identifiziert und schließlich validiert werden. Da die grundlegenden molekularen Mechanismen für Lernen und Gedächtnis im Tierreich weitgehend konserviert sind, können unsere Ergebnisse auch auf den Menschen übertragen werden und damit von klinischer Relevanz sein.

Projektleitung: Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2016 - 31.12.2019

Mechanismen synaptischer Plastizität bei Kortex-abhängigen Lernprozessen

Im Zentrum steht ein Kortex-abhängiges, auditorisches Diskriminierungslernen, welches auch Teil des integrativen Paradigmas ist. Basierend auf den Befunden der vorhergehenden Förderperioden werden folgende Fragen adressiert: (i) Welche Rolle spielen Phospholipase $C\beta$ -abhängige Signalwege für das Langzeitgedächtnis? (ii) Wie sind Bassoon-abhängige präsynaptische Plastizitätsprozesse daran beteiligt? (iii) Welche lerninduzierten Hirnareal- und Zelltyp-spezifischen Veränderungen finden sich im Synapsenproteom? Hier sollen in der 3. Förderperiode insbesondere molekular-mechanistische Unterschiede zwischen aversiv und appetitiv motiviertem Lernen im Vordergrund stehen.

Projektleitung: Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.11.2016 - 31.10.2020

Functional role of astroglial activation upon ischemia and cerebral infection

Astrocytes play crucial roles in the brain and are involved in the neuroinflammatory response. They become reactive in response to virtually all pathological events such as ischemia, infection and neurodegenerative disease. Astrocyte reactivity was originally characterized by morphological changes and the overexpression of the intermediate filament glial fibrillary acidic protein (GFAP). However it is unclear how the function of astrocytes is altered by their reactive state. By cell specific proteome labeling we will investigate how astrocytes change their function in the course of neuropathological situations, and how these changes influence the inflammatory response in the brain.

This project is part of the ABINEP program and will be conducted together with Prof. Dr. Andrea Kröger (IMMB)

Projektleitung: Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich
Projektbearbeitung: Dr. rer. nat. Anke Müller
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.10.2017 - 30.09.2020

Regionale und subregionale Heterogenität der Astroglia - wichtige Determinanten für die Viskoelastizität des Gehirns, neuronale Funktion und Altern?

In den letzten Jahren zeigt sich immer deutlicher, dass Astrozyten diverse und sehr individuelle Eigenschaften aufweisen. Inwieweit diese heterogenen Phänotypen neuronale Funktion individuell unterstützen und insbesondere neuronale Aktivität auch in späteren Lebensabschnitten und in der Etablierung des Gedächtnisses modulieren, ist jedoch weitgehend unerforscht. In diesem Antrag streben wir eine Fortsetzung unserer bisherigen Arbeiten zur apparenten aber noch sehr rudimentär erforschten Heterogenität von Astrozyten an. Die dabei durchgeführten Untersuchungen zur molekularen, zellulären und regionalen astroglären Heterogenität mittels Zelltyp-spezifischer Markierung des Proteoms in Zellkultur, akuten Schnitten und in lebenden transgenen Mäusen können mit Hilfe der zum großen Teil von uns selbst entwickelten Techniken BONCAT, FUNCAT und GINCAT realisiert werden. Darauf aufbauend wollen wir uns nun die Auswirkungen astroglärer Heterogenität insbesondere auf synaptische Plastizität im Hippokampus mit einem besonderen Fokus auf Altersprozesse anschauen. Dabei werden wir die bereits etablierten Techniken mit einem Zellkulturmodell für das alternde Gehirngewebe ergänzen und uns insbesondere auf Veränderungen und den Umsatz des Proteoms sowie aktivitätsabhängige Regulationsmechanismen der Proteintranslation konzentrieren. Des Weiteren werden wir die Beteiligung von Astrozyten auf die mechanischen Gewebeeigenschaften des Gehirns im Alter im Kontrast zum jungen Tier untersuchen, da die Abnahme der Gewebselastizität zu den physiologischen Veränderungen des alternden Gehirns beitragen könnte. Interessant sind hier auch die Auswirkungen auf astrogläre Translation, die mit Agonisten und Antagonisten mechanosensitiver Kationenkanäle sowohl in Zellkultur als auch in akuten Schnitten, auch mit einem Fokus auf lokale Translation, untersucht und mit den entsprechenden heterogenen Phänotypen der Astrozyten korreliert werden sollen. Letztendlich wollen wir zudem testen ob die untersuchten Prozesse mit Hilfe von neuronalen Anti-Aging Substanzen verjüngt werden können und die Auswirkungen dieser Verjüngung auf die heterogenen Astrozyten im Hippokampus analysieren. Mit diesen Untersuchungen hoffen wir dazu beizutragen, das Verständnis für die Prozesse, die zum Verlust von kognitiver Leistungsfähigkeit und Funktion im Alter führen, zu erweitern.

Projektleitung: Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

Functional role of neuronal ageing on neuron-T cell interaction during viral CNS infection

Our society is an ageing one with both cognitive decline and impairments in immune response of varying severities and causalities affecting individuals and family alike. Especially, the increasing susceptibility of the elderly to viral infections cause increasing problems for individuals and for the society as a whole. Here, we will investigate the impact and functional role of neuronal ageing on neuron-T cell interaction during neurotropic viral infection. New cultivation techniques for neurons mimicking neuronal ageing, which also take viscoelastic properties of the ageing brain into account, will be used in addition to *in vivo* cell type-selective metabolic proteome labeling. Within these systems we aim to explore the molecular and crucially intra- and intercellular mechanisms underlying the increased susceptibility to neuronal infections in the elderly. The focus is laid on how ageing of neurons impacts signal transduction and activation in neurons themselves as well as in antigen-specific CD8⁺ T cells. Furthermore, the interaction of neurons and T cells shall be investigated *in vivo* under pathophysiological conditions via systemic infection with neurotropic Langkat virus, an attenuated member of the Tick-borne encephalitis virus. Collectively, the project will shed important insights into the molecular dynamics regulating the age-dependent interplay of the immune system with the nervous system both *in vitro* and *in vivo*.

Projektleitung: apl. Prof. Dr. habil. Markus Fendt
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.12.2015 - 30.11.2018

Die Rolle von Neuropeptid S in Tiermodellen pathologischer Furcht

Die Emotion Furcht bereitet das Gehirn und den Körper optimal auf potentielle gefährliche Ereignisse vor und hilft so Tieren und Menschen, solche gefährliche Ereignisse besser zu bewältigen. Störungen in den der Emotion Furcht zugrunde liegenden Mechanismen können jedoch zu unangepasster Furcht führen, was sich zum Beispiel beim Mensch in Angsterkrankungen wie der post-traumatischen Belastungsstörung oder Panikstörung manifestieren kann. Mehrere klinische Untersuchungen identifizierten einen Polymorphismus im Gen für den Neuropeptid S (NPS)-Rezeptor, der mit deutlich erhöhter Inzidenz für Panikstörungen assoziiert ist. Das identifizierte NPS-Rezeptor-Risiko-Allel interagiert zudem mit widrigen Entwicklungsbedingungen (hier: kindliche Vernachlässigung). All diese Befunde waren Motivation, die Rolle von NPS und seines Rezeptor in Tiermodellen für normale Angst und Furcht zu untersuchen. Erstaunlicherweise gibt es allerdings bislang fast keine Forschung zur Rolle von NPS bzw. NPS-Rezeptoren, in der Tiermodelle für pathologische Angst benutzt wurden. Letztere wäre auch sehr gut geeignet, um Gen-Umwelt-Interaktionen zu erforschen.

Im beantragten Versuchsvorhaben soll deswegen die Rolle von NPS und NPS-Rezeptoren in Tiermodellen für pathologische Angst untersucht werden. Dafür sollen transgene Mäuse mit NPS-Rezeptor-Knockout in Tierparadigmen für post-traumatische Belastungsstörung und Panikstörung charakterisiert werden. In einem zweiten Ansatz soll dann der zusätzliche Einfluss verschiedener Entwicklungsbedingungen (Enriched Environment, sozialer Stress) auf den Phänotyp von Wildtyp- und NPS-Rezeptor-Knockout-Tiere in diesen Tiermodellen untersucht werden. Im dritten Versuchsblock soll dann erforscht werden, ob NPS-Injektionen die Entwicklung pathologischer Furcht verhindern kann.

Die beantragte Studie soll zum besseren Verständnis der Rolle von NPS und des NPS-Rezeptors bei normaler und pathologischer Furcht beitragen. Zusätzlich erhoffen wir, mit den erhobenen Befunden zur Entwicklung pharmakologischer Therapien mit NPS-Rezeptor-Agonisten beitragen zu können.

Projektleitung: apl. Prof. Dr. habil. Markus Fendt
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2016 - 31.12.2019

Emotionale Aspekte von Event Learning bei der Ratte: Charakterisierung und neuronale Grundlagen

Ereignislernen besteht aus verschiedenen Lernphänomenen mit sehr unterschiedlichen emotionalen und Verhaltenskonsequenzen: Furchtlernen, Relief-Lernen und Sicherheitslernen. Im beantragten Versuchsvorhaben wollen wir diese drei Lernphänomene bei Labornagern charakterisieren, ihre neuronalen Grundlagen erforschen und voneinander abgrenzen. Da Furchtlernen schon sehr gut untersucht ist, fokussieren wir uns auf Relief- und Sicherheits-Lernen. Neben den neuronalen, pharmakologischen, molekularen und genetischen Grundlagen interessiert auch, wie die Grundängstlichkeit Ereignislernen und damit zusammenhängende kognitive Flexibilität beeinflusst.

Projektleitung: apl. Prof. Dr. habil. Markus Fendt
Kooperationen: Andrzej Pilc, Institute of Pharmacology, Polish Acad. Sci., and at Jagiellonian University, Poland; Dr. Vegard Brun & Dr. Kirsten Brun Kjelstrup, Department of Clinical Medicine, University of Tromsø, Norway; Ingebrigt Sylte, Department of Medical Biology, Faculty of Health Science, UiT The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; Angel Moldes-Anaya, PET-center, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway; Andrzej Bojarski, Dep. Medicinal Chemistry, University of Cracow, Poland
Förderer: Sonstige - 24.09.2018 - 23.09.2021

GABA-B receptor modulators with functional selectivity - a putative new class of antidepressant drugs

Background: The clinical challenges and shortcomings with the existing pharmacotherapy of anxiety and depression require new pharmacological strategies. Recent models of disease neurobiology and pathology, as well as preclinical studies, point to the GABA-B receptor as a putative target for new drug development.

Hypothesis: Functional selectivity is the ability of a ligand to activate one signaling pathway of a receptor in front of others. Increased understanding of GABAB-R signaling indicates that allosteric modulators with functional selectivity promoting beneficial, while blocking potential deleterious pathways are promising candidates for the pharmacotherapy of anxiety and depression.

Methods: We have identified modulators of the GABA-B receptor, and now we will use these compounds to identify modulators with the beneficial functional selectivity. We will use a combination of structure based ligand design, organic synthesis, and in vitro functional assays. The most promising modulators will be tested in animal models evaluating their effect on fear, anxiety depression, learning and memory. The brain systems affected by the modulators will be identified with Positron Emission Tomography (PET) and Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).

Deliveries: The main deliveries from the project may be patentable innovative compounds that modulate GABA-B activity and have promising effects in animal models.

6 Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Fendt, Markus; Brosch, Marcel; Wernecke, Kerstin E.A.; Willadsen, Maria; Wöhr, Markus

Predator odour but not TMT induces 22-kHz ultrasonic vocalizations in rats that lead to defensive behaviours in conspecifics upon replay

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Bd. 8.2018, Art.-Nr. 11041, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 4.122]

Jalsrai, Aldarmaa; Reinhold, Annegret; Becker, Axel

Ethanol *Iris tenuifolia* extract reduces brain damage in a mouse model of cerebral ischaemia

Phytotherapy research: an international journal devoted to pharmacological and toxicological evaluation of natural product derivatives - Bognor Regis: Wiley, Bd. 32.2018, 2, S. 333-339;

[Imp.fact.: 3.349]

König, Christian; Khalili, Afshin; Ganesan, Mathangi; Nishu, Amrita P.; Garza, Alejandra P.; Niewalda, Thomas; Gerber, Bertram; Aso, Yoshinori; Yarali, Ayse

Reinforcement signaling of punishment versus relief in fruit flies

Learning & memory - Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Bd. 25.2018, 6, S. 247-257;

[Imp.fact.: 2.671]

Mayer, Dana; Kahl, Evelyn; Uzuneser, Taygun C.; Fendt, Markus

Role of the mesolimbic dopamine system in relief learning

Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology - London: Springer Nature, Bd. 43.2018, 8, S. 1651-1659;

[Imp.fact.: 6.544]

Michels, Birgit; Zwaka, Hanna; Bartels, Ruth; Lushchak, Oleh; Franke, Katrin; Endres, Thomas; Fendt, Markus; Song, Inseon; Bakr, May; Budragchaa, Tuvshinjargal; Westermann, Bernhard; Mishra, Dushyant; Eschbach, Claire; Schreyer, Stefanie; Lingnau, Annika; Vahl, Caroline; Hilker, Marike; Menzel, Randolph; Kähne, Thilo; Leßmann, Volkmar; Dityatev, Alexander; Wessjohann, Ludger; Gerber, Bertram

Memory enhancement by ferulic acid ester across species

Science advances - Washington, DC [u.a.]: Assoc, Bd. 4.2018, 10, Art.-Nr. eaat6994, insges. 18 S.;

[Imp.fact.: 11.511]

Nossol, Constanze; Landgraf, Peter; Kahlert, Stefan; Oster, Michael; Isermann, Berend; Dieterich, Daniela C.; Wimmers, Klaus; Dänicke, Sven; Rothkötter, Hermann-Josef

Deoxynivalenol affects cell metabolism and increases protein biosynthesis in intestinal porcine epithelial cells (IPEC-J2) - DON increases protein biosynthesis

Toxins - Basel: MDPI, Bd. 10.2018, 11, Art.-Nr. 464, insges. 26 S.;

[Imp.fact.: 3.273]

Schleyer, Michael; Fendt, Markus; Schuller, Sarah; Gerber, Bertram

Associative learning of stimuli paired and unpaired with reinforcement - evaluating evidence from maggots, flies, bees, and rats

Frontiers in psychology - Lausanne: Frontiers Research Foundation, Bd. 9.2018, Art.-Nr. 1494, insges. 15 S.;

[Imp.fact.: 2.089]

Storsberg, Silke; Stryjek, Rafa; Modliska, Klaudia; Gottswinter, Katharina; Hanis, Wolfgang; Kröber, Andrea; Wernecke, Kerstin E.A.; Roskoden, Thomas; Fendt, Markus

Predator odor induced defensive behavior in wild and laboratory rats - a comparative study

Physiology & behavior: official journal of the International Behavioral Neuroscience Society - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 194.2018, S. 341-347;

[Imp.fact.: 2.517]