



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2023

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. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

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 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. 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
- Leibniz Institut für Neurobiologie Magdeburg, Dr. Michael R. Kreutz
- 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
- Technion Israel Institute of Technology, Israel, Professor Noam Ziv

## 5. FORSCHUNGSPROJEKTE

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

**Förderer:** Bundesministerium für Bildung und Forschung - 01.09.2022 - 31.12.2027

### **Center for Intervention and Research on adaptive and maladaptive brain Circuits underlying mental health (C-I-R-C); Task 6: Management IT-Health and Data Protection:**

C-I-R-C besteht aus drei Universitäten und drei außeruniversitären Instituten in zwei benachbarten mitteldeutschen Bundesländern mit gemeinsamer strategischer Forschung zu Anpassungen neuronaler Schaltkreise bei psychischen Störungen. Die Partner bringen langjähriges komplementäres Fachwissen über Neurowissenschaften und Entzündungen ein, um einen starken Standort für translationale Ansätze zum mechanistischen Verständnis psychischer Gesundheit zu bilden. mechanistisches Verständnis der psychischen Gesundheit: C-I-R-C besteht aus drei Universitäten und drei außeruniversitären Instituten in zwei benachbarten mitteldeutschen Bundesländern, die gemeinsam strategische Forschung zu Anpassungen neuronaler Schaltkreise bei psychischen Störungen betreiben. Die Partner bringen ihr langjähriges komplementäres Fachwissen in den Bereichen Neurowissenschaften und Entzündungen ein, um einen starken Standort für translationale Ansätze für ein mechanistisches Verständnis der psychischen Gesundheit zu bilden.

Übersetzt mit DeepL.com (kostenlose Version)

**Projektleitung:** Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich  
**Kooperationen:** Otto-von-Guericke University Magdeburg, Prof Oliver Stork  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2021 - 31.07.2025

### **Interdependencies of autophagy, protein synthesis, aging, activity and synaptic viability.**

Synapses in the brain can persist for months and even years. Their proteinaceous components, however, become dysfunctional after much shorter periods, and thus must be continuously removed and degraded. Autophagy is one such removal pathway, mainly involved in clearance of protein complexes and aggregates. Significant evidence suggests that aging is associated with impaired protein clearance, and that manipulations that augment autophagy increase life-span and rejuvenate multiple physiological processes including several pertaining to synaptic and cognitive functions. Catabolic and anabolic processes are often coupled, and thus manipulations that enhance autophagy are likely to affect other aspects of protein metabolism. Our overall goal in this project is thus to gain a broader view of the effects exerted by such manipulations, using them to expose interdependencies among autophagy, protein synthesis, aging, activity, and synaptic viability. To that end we will examine how manipulations of autophagy affect (synaptic) protein synthesis and degradation in standard and aged neuronal cultures, in mice of different ages, and in mice raised in enriched environments. Long-term imaging will be used to examine how these manipulations affect autophagic flux, neuronal viability, synaptic persistence, tenacity and function, as well as resilience to stressors. Ultimately, we hope to use the obtained data to identify autophagy-associated targets for manipulations aimed at improving life-long neuronal and synaptic viability, and test a subset of these within the consortium.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. habil. Markus Fendt, Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2021 - 31.12.2024

### **The NMDA receptor complex - a signalling hub at the origin of cognitive flexibility?**

The NMDA receptor (NMDAR) is one of the most thoroughly investigated receptors in the mammalian brain. It plays an important role in learning and memory and NMDAR hypofunction or pharmacological NMDAR inhibition leads to impairments in cognitive flexibility. However, the mechanistic underpinnings of its role for cognitive flexibility and consequently the possibilities to exploit, expand or mobilise neural resource associated with its function are rather poorly investigated and developed so far. Research has stagnated here at least in part for two reasons, the lack of behavioural paradigms that are sophisticated and sensitive enough to unmask underlying behavioural processes and the lack of knowledge about the NMDAR signalling hub. This hub extends beyond the receptor complex itself and its interactome in the sense that endogenous modulators and eventually glial signalling components are part of it. The aim of our project is to unravel the contribution of the NMDAR signalling hub to cognitive flexibility. We will focus our analysis on subregions of the frontal cortex involved in cognitive flexibility. We will combine a sophisticated behavioural paradigm in mice (attentional set shifting) with state-of-the-art, highly sensitive proteome analyses deciphering molecular, cellular and network properties of cognitive flexibility. In particular, the effect of age, environmental and cognitive enrichment, and circadian strain on the NMDAR signalling hub will be assessed with the aim to identify key players in the different subregions of the frontal cortex. This will enable us to identify druggable targets and corresponding intervention strategies. Our hypothesis is that a specific modulation of those components of the NMDAR signalling hub that are associated - both on a group and individual level - with stronger cognitive flexibility can be used as a neural resource. Consequently, pharmacological interventions specifically targeting these components should efficiently improve impaired cognitive flexibility and thereby improve cognitive functioning in general.

**Projektleitung:** Prof. Dr. Stefan Remy, Prof. Dr. Oliver Stork, Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich, Prof. Dr. Magdalena Sauvage, Dr. Michael Kreutz  
**Projektbearbeitung:** Prof. Dr. Dr. Anne Albrecht  
**Förderer:** Land (Sachsen-Anhalt) - 01.12.2022 - 31.12.2023

### **DZP-CIRC: Schaltkreise der (Fehl-)Anpassung des Verhaltens: Mikro- und Mesoschaltungsplastizität in frühen Widrigkeiten und Traumata**

Dieses Projekt zielt darauf ab ein Verständnis der neuronalen Schaltkreisfunktionen zu erlangen, die der Auswirkung von frühkindlichen Erfahrungen, Stress und Traumata auf die Entstehung posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) zugrunde liegen. So werden in einem präklinischen Forschungsansatz neuronale Netzwerke und Mechanismen identifiziert, die eine erhöhte Vulnerabilität für diese Erkrankung bergen und damit ein Risiko für die Erhaltung der psychischen Gesundheit darstellen. Mit Verhaltensmodellierung, bildgebender Analyse funktioneller Schaltkreise und Optogenetik bilden wir diese nicht nur umfassend ab, sondern überprüfen darüber hinaus beteiligte molekulare und zelluläre Faktoren auch auf ihre Eignung als potenzielle neue Biomarker für psychische Störungen. Die umfassende Charakterisierung in diesem System wird es uns ermöglichen unsere Erkenntnisse direkt in die Untersuchung von Schaltkreisfunktionen am Menschen innerhalb des Zentrums für Geistige Gesundheit einfließen zu lassen

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich  
**Kooperationen:** Prof. Dr. Oliver Stork, Institut für Biologie, FNW  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2019 - 30.06.2023

### **The Ageing Synapse -, Molecular, Cellular and Behavioral Underpinnings of Cognitive Decline**

Mit zunehmendem Alter ist selbst bei ansonsten Gesunden ein kognitiver Leistungsabfall zu beobachten. Die Gründe für diese Einschränkungen sind kaum erforscht, obwohl sie für die Betroffenen erhebliche Einbußen der Lebensqualität zur Folge haben und auch erhebliche Kosten für die Sozialversicherungssysteme verursachen. Das beantragte Graduiertenkolleg SynAGE konzentriert sich auf die alternde Synapse als Nukleationspunkt des kognitiven Leistungsabfalls. In vier transversalen Themen, nämlich der im Alterungsprozess (i) veränderten synaptischen Proteinhomöostase, der (ii) aberranten Funktionalität der multipartären Synapse, der (iii) Dysfunktionalität des Immunsystems und der (iv) veränderten Neuromodulation will unser Team aus Molekular-, Zell- und Systemneurowissenschaftlern diese Dysbalance verstehen und damit Grundlagen für innovative Intervention schaffen.

## 6. VERÖFFENTLICHUNGEN

### BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

**Adam, Amparo Roig; Martínez-López, José A.; Spek, Sophie J. F.; Sullivan, Patrick F.; Smit, August B.; Verhage, Matthijs; Hjerling-Leffler, Jens; Gundelfinger, Eckart D.; Pielot, Rainer; Smalla, Karl-Heinz**

Transcriptional diversity in specific synaptic gene sets discriminates cortical neuronal identity  
Biology direct - London : BioMed Central, Bd. 18 (2023), Artikel 22, insges. 10 S.  
[Imp.fact.: 5.5]

**Andres-Alonso, Maria; Grochowska, Katarzyna Maria; Gundelfinger, Eckart D.; Karpova, Anna; Kreutz, Michael R.**

Protein transport from pre- and postsynapse to the nucleus - mechanisms and functional implications  
Molecular and cellular neuroscience - San Diego, Calif. : Elsevier, Bd. 125 (2023), Artikel 103854  
[Imp.fact.: 3.5]

**Becker, Axel; Helmuth, Martin; Chindo, Ben A.**

Effects of Ficus platyphylla-induced hypothermia on long-term functional recovery after ischaemic stroke  
OBM neurobiology - Beachwood, Ohio : Lidsen Publishing, Bd. 7 (2023), Heft 4, insges. 15 S.

**Bernstein, Hans-Gert; Smalla, Karl-Heinz; Keilhoff, Gerburg; Dobrowolny, Henrik; Kreutz, Michael R.; Steiner, Johann**

The many "Neurofaces" of prohibitins 1 and 2 - crucial for the healthy brain, dysregulated in numerous brain disorders  
Journal of chemical neuroanatomy - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 132 (2023), Artikel 102321, insges. 12 S.  
[Imp.fact.: 2.8]

**Blondiaux, Armand; Jia, Shaobo; Annamneedi, Anil; Çalışkan, Gürsel; Nebel, Jana; Montenegro-Venegas, Carolina; Wykes, Robert C.; Fejtova, Anna; Walker, Matthew C.; Stork, Oliver; Gundelfinger, Eckart D.; Dityatev, Alexander; Seidenbecher, Constanze I.**

Linking epileptic phenotypes and neural extracellular matrix remodeling signatures in mouse models of epilepsy  
Neurobiology of disease - [Amsterdam]: Elsevier, Bd. 188 (2023), Artikel 106324, insges. 17 S.  
[Imp.fact.: 6.1]

**Durairaja, Archana; Pandey, Samiksha; Kahl, Evelyn; Fendt, Markus**

Nasal administration of orexin A partially rescues dizocilpine-induced cognitive impairments in female C57BL/6 J mice  
Behavioural brain research - Amsterdam : Elsevier, Bd. 450 (2023), Artikel 114491, insges. 8 S.  
[Imp.fact.: 2.7]

**EI Matine, Rami; Kreutzmann, Judith C.; Fendt, Markus**

Chronic unilateral inhibition of GABA synthesis in the amygdala increases specificity of conditioned fear in a discriminative fear conditioning paradigm in rats  
Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 124 (2023), Artikel 110732, insges. 9 S.  
[Imp.fact.: 5.6]

**Faesel, Nadine; Koch, Michael; Fendt, Markus**

Sex-dependent role of orexin deficiency in feeding behavior and affective state of mice following intermittent access to a Western diet - implications for binge-like eating behavior  
Physiology & behavior - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 260 (2023), Artikel 114069, insges. 12 S.  
[Imp.fact.: 2.9]

**Höhn, Lukas; Hußler, Wilhelm; Richter, Anni; Smalla, Karl-Heinz; Birkl-Toeglhofer, Anna-Maria; Birkl, Christoph; Vielhaber, Stefan; Leber, Stefan L.; Gundelfinger, Eckart D.; Haybäck, Johannes; Schreiber, Stefanie; Seidenbecher, Constanze**

Extracellular matrix changes in subcellular brain fractions and cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients  
International journal of molecular sciences - Basel : Molecular Diversity Preservation International, Bd. 24 (2023), Heft 6, Artikel 5532, insges. 19 S.

[Imp.fact.: 5.6]

**Kiyokawa, Yasushi; Tamogami, Shigeyuki; Ootaki, Masato; Kahl, Evelyn; Mayer, Dana; Fendt, Markus; Nagaoka, Satoru; Tanikawa, Tsutomu; Takeuchi, Yukari**

An appeasing pheromone ameliorates fear responses in the brown rat (*Rattus norvegicus*)  
iScience - Amsterdam : Elsevier, Bd. 26 (2023), Heft 7, Artikel 107081, insges. 17 S.

[Imp.fact.: 5.8]

**Nossol, Constanze; Landgraf, Peter; Barta-Böszörmenyi, Anikó; Kahlert, Stefan; Klüß, Jeannette; Isermann, Berend; Stork, Oliver; Dieterich, Daniela C.; Dänicke, Sven; Rothkötter, Hermann-Josef**

Deoxynivalenol affects cell metabolism in vivo and inhibits protein synthesis in IPEC-1 cells  
Mycotoxin research - Berlin : Springer, Bd. 39 (2023), Heft 3, S. 219-231

[Imp.fact.: 3.0]

**Parsons, Michael H.; Stryjek, Rafal; Bebas, Piotr; Fendt, Markus; Blumstein, Daniel T.; Kiyokawa, Yasushi; Chrzanowski, Marcin M.; Munshi-South, Jason**

Why are predator cues in the field not more evocative? - a real world assay elicits subtle, but meaningful, responses by wild rodents to predator scents

Frontiers in Ecology and Evolution - Lausanne : Frontiers Media, Bd. 10 (2023), Artikel 1054568, insges. 10 S.

[Imp.fact.: 3.0]

**Parsons, Michael H.; Stryjek, Rafal; Fendt, Markus; Kiyokawa, Yasushi; Bebas, Piotr; Blumstein, Daniel T.**

Making a case for the free exploratory paradigm - animal welfare-friendly assays that enhance heterozygosity and ecological validity

Frontiers in behavioral neuroscience - Lausanne : Frontiers Research Foundation, Bd. 17 (2023), Artikel 1228478, insges. 8 S.

[Imp.fact.: 3.0]

**Prabhakar, Priyadharshini; Pielot, Rainer; Landgraf, Peter; Wissing, Josef; Bayrhammer, Anne; Ham, Marco Adrianus; Gundelfinger, Eckart D.; Jänsch, Lothar; Dieterich, Daniela C.; Müller, Anke**

Monitoring regional astrocyte diversity by cell-type-specific proteomic labeling in vivo  
Glia - Bognor Regis [u.a.]: Wiley-Liss, Bd. 71 (2023), Heft 3, S. 682-703

[Imp.fact.: 6.2]

**Seifried, Lisa; Soleimanpour, Elaheh; Dieterich, Daniela C.; Fendt, Markus**

Cognitive flexibility in mice - effects of puberty and role of NMDA receptor subunits  
Cells - Basel : MDPI, Bd. 12 (2023), Heft 9, Artikel 1212, insges. 15 S.

[Imp.fact.: 6.0]

**Swietlik, Jonathan J.; Bärthel, Stefanie; Falcomatà, Chiara; Fink, Diana; Sinha, Ankit; Cheng, Jingyuan; Ebner, Stefan; Landgraf, Peter; Dieterich, Daniela C.; Daub, Henrik; Saur, Dieter; Meissner, Felix**

Cell-selective proteomics segregates pancreatic cancer subtypes by extracellular proteins in tumors and circulation  
Nature Communications - [London]: Nature Publishing Group UK, Bd. 14 (2023), Artikel 2642, insges. 17 S.

[Imp.fact.: 16.6]

## **NICHT BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze**

**Blondiaux, Armand; Jia, Shaobo; Annamneedi, Anil; Çalışkan, Gürsel; Schulze, Jana; Montenegro-Venegas, Carolina; Wykes, Robert C.; Fejtova, Anna; Walker, Matthew C.; Stork, Oliver; Gundelfinger, Eckart D.; Dityatev, Alexander; Seidenbecher, Constanze I.**

Neural extracellular matrix remodeling signatures in genetic and acquired mouse models of epilepsy  
bioRxiv beta - Cold Spring Harbor : Cold Spring Harbor Laboratory, NY . - 2023, insges. 42 S.

## BEGUTACHTETE BUCHBEITRÄGE

### **Müller, Iris; Fendt, Markus**

Fear conditioning in laboratory rodents

Psychiatric Vulnerability, Mood, and Anxiety Disorders , 1st ed. 2023. - New York, NY : Springer US ; Harro, Jaanus, S. 119-160

## DISSERTATIONEN

### **Cuboni, Eleonora; Dieterich, Daniela C. [AkademischeR BetreuerIn]**

Analysis of neddylation in the context of synaptic function and high-risk ageing

Magdeburg, Dissertation Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Fakultät für Naturwissenschaften 2023, 116 Seiten ;

[Literaturverzeichnis: Seite 102-113]

### **El Matine, Rami; Endres, Thomas [ErwähnteR]; Slattery, David A. [ErwähnteR]**

Chronische unilaterale Hemmung der GABA-Synthese in der Amygdala erhöht die Spezifität konditionierter Furcht bei Ratten

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Dissertation Universität Magdeburg 2023, verschiedene Seitenzählung

### **Passarella, Sergio; Dieterich, Christiane [AkademischeR BetreuerIn]**

The role of the cGAS-STING pathway in mammalian brain physiology and ageing

Magdeburg: Universitätsbibliothek, Dissertation Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Fakultät für Naturwissenschaften 2023, 1 Online-Ressource (137 Seiten, 4,16 MB) ;

[Literaturverzeichnis: Seite 110-136]