



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2024

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

Der NMDA-Rezeptor-Komplex – eine integrale Schaltstelle für kognitive Flexibilität?

Das Ziel unseres Projektes ist es, die Rolle des erweiterten NMDA-Rezeptorkomplexes, d.h. inklusive seiner neuronalen und astroglären modulatorischen Komponenten, bei kognitiver Flexibilität in Labornagern aufzuklären. Dabei werden wir uns auf molekularer, zellulärer und Netzwerk-Ebene mittels einer Kombination moderner und hochempfindlicher Proteom-Analysen und eines komplexen Verhaltensparadigmas (*Attentional Set Shifting Task*) auf die Frontalkortex-Regionen konzentrieren, die für kognitive Flexibilität wichtig sind. Eine besondere Rolle spielen dabei die Einflüsse von Alter, Verhaltens- und kognitiver Aktivierung, sowie zirkadiane Belastungen auf den erweiterten Rezeptorkomplex mit dem Ziel, die zentralen Akteure in den verschiedenen Frontalkortex-Regionen zu identifizieren.

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 inventions specifically targeting these components should efficiently ...
[Mehr hier](#)

6. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Afzal, Samia; Dürrast, Nora; Hassan, Iman; Soleimanpour, Elaheh; Tsai, Pei-Ling; Dieterich, Daniela C.; Fendt, Markus

Probing cognitive flexibility in Shank2-deficient mice - effects of D-cycloserine and NMDAR signaling hub dynamics

Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 134 (2024), Artikel 111051, insges. 10 S.

[Imp.fact.: 5.3]

Cavalli, Paola; Raffauf, Anna; Passarella, Sergio; Helmuth, Martin; Dieterich, Daniela C.; Landgraf, Peter

Manipulation of DHPS activity affects dendritic morphology and expression of synaptic proteins in primary rat cortical neurons

Frontiers in cellular neuroscience - Lausanne : Frontiers Research Foundation, Bd. 18 (2024), Artikel 1465011, insges. 8 S.

[Imp.fact.: 4.2]

Chindo, Ben A.; Yakubu, Musa I.; Jimoh, Abdulfatai A.; Waziri, Peter M.; Abdullahi, Idris; Ayuba, Godwin I.; Becker, Axel

Ficus platyphylla alleviates seizure severity and neurobehavioral comorbidities in pentylenetetrazole-kindled rats via modulation of oxidative stress

Brain research - Amsterdam : Elsevier, Bd. 1838 (2024), Artikel 148994, insges. 10 S.

[Imp.fact.: 2.7]

Dembeck, Marianne; Dieterich, Daniela C.; Fendt, Markus

The GluN2C/D-specific positive allosteric modulator CIQ rescues delay-induced working memory deficits in mice

Behavioural brain research - Amsterdam : Elsevier, Bd. 456 (2024), Artikel 114716, insges. 4 S.

[Imp.fact.: 2.6]

Faesel, Nadine; Koch, Michael; Fendt, Markus

Orexin deficiency modulates the dipsogenic effects of angiotensin II in a sex-dependent manner

Peptides - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 171 (2024), Artikel 171127, insges. 6 S.

[Imp.fact.: 2.8]

Fernandez, Anlley; Corvalan, Katherine; Santis, Octavia; Mendez-Ruette, Maxs; Caviedes, Ariel; Pizarro, Matias; Gomez, Maria-Teresa; Batiz, Luis Federico; Landgraf, Peter; Kaehne, Thilo; Rojas-Fernandez, Alejandro; Wyneken, Ursula

Sumoylation in astrocytes induces changes in the proteome of the derived small extracellular vesicles which change protein synthesis and dendrite morphology in target neurons

Brain research - Amsterdam : Elsevier, Bd. 1823 (2024), Artikel 148679, insges. 12 S.

[Imp.fact.: 2.7]

Goumetsa, Ariane Falone; Nguenefack-Mbuyo, Elvine Pami; Fofie, Christian Kuete; Fokoua, Aliance Romain; Becker, Axel; Nguenefack, Télesphore Benoît

Neuroprotective effects of Aframomum prunosum seed extract against stroke in rat - role of antioxidant and anti-inflammatory mechanisms

Journal of stroke and cerebrovascular diseases - New York, NY : Elsevier, Bd. 33 (2024), Heft 11, Artikel 107942, insges. 11 S.

[Imp.fact.: 2.0]

Guhathakurta, Debarpan; Selzam, Franziska; Petrušková, Aneta; Weiss, Eva-Maria; Akdaş, Enes Yağız; Montenegro-Venegas, Carolina; Zenker, Martin; Fejtová, Anna

Rasopathy-associated mutation Ptpn11D61Y has age-dependent effect on synaptic vesicle recycling

Cellular and molecular neurobiology - Dordrecht : Springer Science + Business Media B.V., Bd. 44 (2024), Artikel 77, insges. 10 S.

[Imp.fact.: 3.6]

Kreutzmann, Judith C.; Kahl, Evelyn; Fendt, Markus

Sex-specific modulation of safety learning in Shank2-deficient mice

Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 132 (2024), Artikel 110973, insges. 8 S.

[Imp.fact.: 5.3]

Muehlberg, Fabian; Mohnike, Konrad; Großer, Oliver Stephan; Pech, Maciej; Goldschmidt, Jürgen; Smalla, Karl-Heinz; Seidensticker, Ricarda; Ümütlü, Muzaffer Reha; Deniz, Sinan; Ricke, Jens; Steffen, Ingo G.; Öcal, Osman; Seidensticker, Max

In vivo evaluation of tumor uptake and bio-distribution of 99mTc-labeled 1-thio- β -D-glucose and 5-thio-D-glucose in mice model

EJNMMI radiopharmacy and chemistry - [Cham, Switzerland]: Springer International Publishing, Bd. 9 (2024), Artikel 26, insges. 13 S.

[Imp.fact.: 4.4]

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

Deoxynivalenol triggers the expression of IL-8-related signaling cascades and decreases protein biosynthesis in primary monocyte-derived cells

Mycotoxin research - Berlin : Springer, Bd. 40 (2024), Heft 2, S. 279-293

[Imp.fact.: 2.6]

Passarella, Sergio; Kethiswaran, Shananthan; Brandes, Karina; Tsai, I-Chin; Cebulski, Kristin; Kröger, Andrea; Dieterich, Daniela C.; Landgraf, Peter

Alteration of cGAS-STING signaling pathway components in the mouse cortex and hippocampus during healthy brain aging

Frontiers in aging neuroscience - Lausanne : Frontiers Research Foundation, Bd. 16 (2024), Artikel 1429005, insges. 12 S.

[Imp.fact.: 4.1]

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

Editorial - trends toward naturalistic, field assays with free-ranging animals as contemporary alternatives to laboratory models

Frontiers in Ecology and Evolution - Lausanne : Frontiers Media, Bd. 12 (2024), Artikel 1455394, insges. 8 S.

[Imp.fact.: 2.4]

Tacke, Charlotte; Landgraf, Peter; Dieterich, Daniela C.; Kröger, Andrea

The fate of neuronal synapse homeostasis in aging, infection, and inflammation

American journal of physiology. Cell physiology - Bethesda, Md. : American Physiological Society, Bd. 327 (2024), Heft 6, S. C1546-C1563

[Imp.fact.: 5.0]

DISSERTATIONEN

Raffauf, Anna; Mohrmann, Ralf; Sigrist, Stephan

Der Effekt Spermidins und der Hypusinierung des eukaryotischen Initiationsfaktors 5A auf die Plastizität kortikaler Primärkulturen der Ratte

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2023, Dissertation Universität Magdeburg 2024, VIII, 1 ungezähltes Blatt, 2-81 Blätter