

Sprecher

Jörg Striessnig
bewilligt: 2010 (Start: März 2011)

Universität/Forschungsstätte

Universität Innsbruck
joerg.striessnig@uibk.ac.at
<http://www.uibk.ac.at/pharmazie/pharmakologie/sfb-f44/>



Cell signaling in chronic CNS disorders

Chronische Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind eine erhebliche Belastung für kranke Menschen und auch für die Gesellschaft. Depressionen, Angsterkrankungen, Migräne und neurodegenerative Erkrankungen, v. a. Morbus Parkinson (MP) und Morbus Alzheimer (MA), sind häufig. Trotz therapeutischer Verbesserungen ist ihre Behandlung meist nicht zufriedenstellend. Aufgrund unzureichender Kenntnisse der zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen sind bestehende Arzneitherapien hauptsächlich symptomatisch und erzeugen häufig Nebenwirkungen. Um bessere Therapien entwickeln zu können, bedarf es daher dringend der molekularen Entschlüsselung beteiligter Signalwege. In diesem Netzwerk werden in Innsbruck bestehende Forschungskompetenzen mit validierten Krankheitsmodellen (MP, MA, Multiple System Atrophie [MSA], Angsterkrankungen, Depressionen) und bestehenden PatientInnenkohorten gebündelt und mit vorhandenen Stärken unserer Grundlagenforschung kombiniert. Ziel ist dabei die Erforschung von zwei Signalwegen mit sehr hohem Potenzial für neue Therapiestrategien: L-Typ Calciumkanäle (LTKK) und epigenetische Modulatoren, v. a. Histondeacetylasen (HDACs). Motiviert wurde unsere Initiative durch die Tatsache, dass beide Signalwege an der Entstehung mehrerer der genannten Erkrankungen beteiligt sind, und auch durch neue Erkenntnisse aus unserem Konsortium, die darauf hindeuten, dass beide miteinander assoziiert sein könnten. Dazu soll in die-

sem Projekt die Rolle verschiedener LTKK in der Krankheitsentstehung von MP, der MSA vom Parkinsontyp und von MA untersucht werden. Die Analysen reichen von der molekularen Ebene bis zu Studien an lebenden Organismen. Dies beinhaltet elektrophysiologische Analysen der biophysikalischen und pharmakologischen Eigenschaften verschiedener LTKK, ihrer Rolle in Signalnetzwerken dopaminergischer Mittelhirnneurone in lebenden Hirnschnitten, und Untersuchungen an Tieren, um mögliche neuroprotektive Arzneimittelwirkungen zu finden. Für einige ZNS-Erkrankungen werden auch die Rolle epigenetischer Mechanismen sowie eine mögliche Rolle der non-coding RNAs (ncRNAs) untersucht. Dazu gehört die Identifikation von krankheitsrelevanten ncRNAs, die biochemische Analyse von HDAC-Komplexen in gesunden und kranken Hirngewebe und die Untersuchung direkter Zusammenhänge zwischen Calciumkanälen und Histon-modifizierenden Faktoren. Da beide Signalwege die Neurogenese im ZNS beeinflussen, ist weiters geplant, die molekularen Grundlagen dieser Regulation zu analysieren. Letztendlich zielt unser Forschungsvorhaben auf die Entwicklung neuer Arzneistoffe ab. Dazu gehören Inhibitoren von LTKK mit selektiver Wirkung im ZNS. Der Vergleich biochemischer Erkenntnisse mit klinischen Befunden von PatientInnenkollektiven (etwa mit MSA oder Morbus Parkinson) soll genutzt werden, um Marker für den Verlauf und Schweregrad dieser Erkrankungen zu entwickeln.

Durchschnittlich beschäftigte NachwuchswissenschaftlerInnen

30

Höhe der FWF-Förderung

3.612.657,00 €

Internationale Kooperationspartner

Elena Azizan, Morris Brown, University of Cambridge, GBR
 Jutta Engel, Saarland University, Homburg, GER
 Emilio Carbone, Dept. of Drug Science, Torino, ITA
 Anjali Rajadhyaksha, Weill Cornell Medical College, NY, USA
 Amy Lee, Univ. of Iowa, USA
 Dirk De Ridder, KU Leuven, Leuven, BEL
 Michael Schlossmacher, Divisions of Neuroscience and Neurology, The Ottawa Hospital
 Research Institute, University of Ottawa, CAN
 Clare J. Fowler, University College London, GBR
 John Hardy, UCL, Neurology, GBR
 Katharina Domschke, Universitätsklinikum Würzburg, GER
 Veit Flockerzi, Saarland University, Homburg, GER
 Tobias Frank, University of Göttingen, Neurology, GER
 Martin Heine, Leibniz Inst. of Neurobiology, Magdeburg, GER
 Raffael Kalisch, J. Gutenberg Univ. Mainz, GER
 Christian Kubisch, University of Ulm, Human Genetics, GER
 Hans Christian Pape, Inst. of Physiology I, University of Münster, GER
 Jochen Roeper, University of Frankfurt, GER
 Biljana Georgievska, Astra Zeneca CNS/Pain R&D, Södertälje, SWE
 Chin Yan Lim, A*STAR Institute, SGP
 Andrew Holmes, NIAAA, Rockville, USA
 Eliezer Masliah, Department of Neurosciences, University of California, San Diego,
 School of Medicine, La Jolla, California, USA
 D James Surmeier, NWU Chicago, Physiology, USA

Principal Investigators (PI)

Ludwig Aigner (co-PI: Sebastien Couillard-Despres Molekulare) – Regenerative Medizin,
 Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
 (<http://www.pmu.ac.at/molekulareregenerativemedizin.html>)
 Bernhard Flucher (co-PI: Gerald Obermair) – Physiologie, Medizinische Universität
 Innsbruck (<http://physiologie.i-med.ac.at/index.php>)
 Christian Humpel (co-PI: Josef Marksteiner) – Universitätsklinik für Allgemeine und Sozial-
 psychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck (<http://www2.i-med.ac.at/psychlab/>)
 Alexander. Hüttenhofer – Genomik und RNomik, Medizinische Universität Innsbruck
 (<http://mol-biol.i-med.ac.at/>)
 Birgit Liss – Angewandte Physiologie, Universität Ulm
 (<http://www.uni-ulm.de/en/med/institute-of-applied-physiology.html>)
 Alexandra Lusser – Molekularbiologie, Medizinische Universität Innsbruck
 (<http://mol-biol.i-med.ac.at/>)
 Nicolas Singewald – Pharmakologie und Toxikologie, Institut für Pharmazie, Universität
 Innsbruck (<http://www.uibk.ac.at/pharmazie/pharmakologie/>)

Jörg Striessnig (co-PI: Alexandra Koschak) – Pharmakologie und Toxikologie, Institut für Pharmazie, Universität Innsbruck (<http://www.uibk.ac.at/pharmazie/pharmakologie/>) und Zentrum für Physiologie und Pharmakologie, Medizinische Universität Wien (<http://www.meduniwien.ac.at/hp/phd-mst/research-labs/univprofmagdralexandra-koschak/>)
Gregor Wenning (co-PI: Nadia Stefanova) – Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck (<https://www.i-med.ac.at/neurobiology/>)

Sprecher des SFBs

Jörg Striessnig
Institute of Pharmacy
Department of Pharmacology and Toxicology
Center of Chemistry and Biomedicine
University of Innsbruck
Innrain 80-82
6020 Innsbruck
E-Mail: joerg.striessnig@uibk.ac.at

Website

SFB-F44 - Cell signaling in chronic CNS disorders
<http://www.uibk.ac.at/pharmazie/pharmakologie/sfb-f44/>

Kontakt/Programm-Management

Sabine Haubenwallner

DW 8603, sabine.haubenwallner@fwf.ac.at

FWF – Der Wissenschaftsfonds

Haus der Forschung
1090 Wien, Sensengasse 1
T: +43/1/505 67 40-0, F: +43/1/505 67 39