NEUE MODELLE ZUR UNTERSUCHUNG DER ROLLE VON KALZIUMKANÄLEN BEI ERKRANKUNGEN DES GEHIRNS



Projektträger:
Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften

Wissenschaftliche Leitung:
Gerald Obermair

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Institute of Science and Technology Austria (IST Austria)
Universität Innsbruck

Forschungsfeld:
Neurowissenschaften

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS19-017

Projektbeginn: 01. Jänner 2021

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / laufend

Fördersumme: € 290.000,00

Kurzzusammenfassung:
In der EU leiden derzeit mehr als 3 Millionen Menschen an Autismus und mehr als 5 Millionen an Schizophrenie, die zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen werden jedoch nur unzureichend verstanden. In den letzten 20 Jahren wurden {alpha}2{delta} Untereinheiten von Kalziumkanälen als wichtige Angriffspunkte für Pharmaka identifiziert. Gabapentin und Pregabalin, beispielsweise, sind die derzeit meistverkauften anti-epileptischen Medikamente und werden speziell für neuropathische Schmerzzustände verschrieben. Im Gehirn kommen drei unterschiedliche {alpha}2{delta} Typen vor die alle an Erkrankungen beteiligt sind: {alpha}2{delta}-1 und {alpha}2{delta}-2 werden mit Epilepsie in Verbindung gebracht, {alpha}2{delta}-1 und {alpha}2{delta}-3 sind potenzielle Risikogene für Autismus und alle drei sind mit Schizophrenie assoziiert. In unseren jüngsten Forschungen konnten wir eine besondere Rolle von {alpha}2{delta}-2 für die Erstellung der Verbindungen zwischen hemmenden (GABAergen) Nervenzellen nachweisen, in erregenden Synapsen hingegen sind alle {alpha}2{delta} Typen an der Synapsenbildung beteiligt. Ein Durchbruch im Verstehen der {alpha}2{delta} Funktionen bei neuropsychiatrischen Störungen wird derzeit jedoch durch das Fehlen geeigneter Untersuchungssysteme gehemmt. Klassische knockout Mäuse, beispielsweise, leiden unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und veränderter sensorischer Wahrnehmung und eigen sich somit nur bedingt für die Erforschung von Gehirnfunktionen. Im nun vorliegenden Projekt planen wir diese experimentelle Einschränkung zu überwinden indem wir konditionale („gefloxte“) Mausmodelle etablieren. Damit werden in der Folge doppelt und letztlich dreifach „gefloxte“ Mauslinien gezüchtet. Ein großer Vorteil dabei ist, dass diese Mäuse gesund und ohne Krankheit leben und der Knockout-Zustand erst gezielt in kultivierten Nervenzellen hergestellt wird. Analysen von zellulären Funktionen können somit in der Zellkultur (in vitro) durchgeführt werden. Weiters werden kultivierte Nervenzellen denen alle {alpha}2{delta} Proteine fehlen (ein zellulärer Triple-Knockout) als Zellsystem für die Erforschung von {alpha}2{delta} Funktionen getestet. Parallel dazu werden konditionale Knockout-Mäuse die zukünftige Erforschung neuropsychiatrischer Erkrankungen ermöglichen. Der vorliegende Projektantrag bündelt die Expertise zweier relativ junger Forschungseinrichtungen in Niederösterreich, dem IST Austria in Klosterneuburg und der Karl Landsteiner Universität in Krems. Eine junge talentierte Wissenschafterin der Universität Innsbruck komplettiert das Projektteam mit ihrer Expertise zu neuronalen Zellkultursystemen. Die Forschungen werden nicht zuletzt durch modernste Mikroskope und Geräte, die erst kürzlich als zentrale Einrichtungen durch das Land Niederösterreich am Campus Krems installiert wurden, ermöglicht. Das vorliegende Projekt wird dazu beitragen, Niederösterreich langfristig als Zentrum für neurowissenschaftliche Forschung zu etablieren und internationalen

Kooperationspartnern neu entwickelte Forschungsmodelle für zukünftige gemeinsame Projekte zur Verfügung zu stellen.

Schlüsselbegriffe:
Physiology, Pharmacology, Cell Biology