

Projekt: “Defining the Role of Store-operated Calcium Entry in Dystrophic Skeletal Muscle”

Kurzzusammenfassung

Zahlreiche Muskelerkrankungen sind gekennzeichnet durch Störungen des Calciumhaushaltes, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen vielfach unverstanden sind. Bei Duchenne Muskeldystrophie (DMD) wird eine gestörte Funktion von speziellen Proteinen in der Zellmembran für einen erhöhten Calcium Einstrom in die Skelettmuskelzelle verantwortlich gemacht, und als wahrscheinliche Ursache für die Degeneration der Muskelzellen betrachtet. Insbesondere der Speicher-operierte Calcium Einstrom (SOCE), welcher eine zentrale Rolle bei der Muskelzell-Calciumhomöostase spielt, scheint in der dystrophischen Muskulatur gestört zu sein. Allerdings konnte dieser SOCE bis jetzt nicht unter physiologischen Bedingungen gemessen werden und war entsprechend unzureichend untersucht. Das vorliegende Projekt half dabei, eine neue Technik für die Messung von SOCE an Skelettmuskelfasern der Ratte unter physiologischen Bedingungen zu entwickeln, und deren zugrunde liegenden Aktivierungsmechanismen zu verstehen (Koenig et al., 2019). Des Weiteren ist es gelungen, entsprechend Messungen auch auf Mäuse zu übertragen (Lilliu et al., 2020), um so die Untersuchung des SOCE in dystrophischen Muskelerkrankung an entsprechend genetisch-modifizierten Tiermodellen zu ermöglichen. Allerdings ergaben die Untersuchungen auch, dass diese neu entwickelte Technik im dystrophischen Muskel aufgrund des für die Erkrankung typischen hohen Fibrosegrades nicht einsetzbar ist. Eine weitere Verfeinerung der hier entwickelten Messtechnik wird in Zukunft aber auch diese Messungen ermöglichen, und so zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Ursachen für DMD führen. Es ist zu hoffen, dass die gegenwärtige Entwicklung von neuen Substanzen, mit dem Ziel in den SOCE einzugreifen, eine zukünftige therapeutische Intervention bei DMD darstellt.

DI Xaver König, PhD
Zentrum für Physiologie und Pharmakologie an der
Abteilung für Physiologie und Pharmakologie
der Medizinischen Universität Wien

Wien, September 2021

Referenzen:

Koenig X, Choi RH, Schicker K, Singh DP, Hilber K, Launikonis BS (2019) Mechanistic insights into store-operated Ca²⁺ entry during excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* 1866:1239–1248.

Lilliu E, Hilber K, Launikonis BS, Koenig X (2020) Phasic Store-Operated Ca²⁺ Entry During Excitation-Contraction Coupling in Skeletal Muscle Fibers From Exercised Mice. *Front Physiol* 11:1–11.