

Forscherguppe 1228: Molekulare Pathogenese von myofibrillären Myopathien

Sprecher

Prof. Dr. med. Rolf Schröder

Anschrift

Neuropathologisches Institut
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8544576
Fax: +49 9131 8526033
rolf.schroeder@uk-erlangen.de
www.myofibrillar-myopathies.com

Aufgaben und Struktur

Die ortsungebundene Forschergruppe (FOR) 1228 wurde seit November 2009 durch die DFG gefördert. Ziel der FOR 1228 war die Aufklärung der molekularen Krankheitsprozesse, die zu der progressiven Herz- und Skelettmuskelschädigung bei myofibrillären Myopathien führen. In diesen Forschungsverbund aus ärztlichen, biologischen und biochemischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern waren 13 Arbeitsgruppen aus Erlangen, Bonn, Bochum, Köln, Heidelberg, Ulm und Wien eingebunden. Nach einer positiven Evaluation der Forschergruppe im Juli 2012 wurde eine zweite Förderperiode bis zum November 2015 bewilligt. Die Fördersumme der DFG für die sechsjährige Laufzeit der Forschergruppe betrug 3.6 Millionen Euro.

Forschung

Myofibrilläre Myopathien (MFM) sind progressive humane Skelettmuskel-Erkrankungen, die häufig zu einer schweren körperlichen Beeinträchtigung und zu vorzeitigem Tod führen. MFM sind morphologisch durch Desmin-positive Proteinaggregate und myofibrilläre Degenerationszeichen charakterisiert. Während etwa die Hälfte der MFM durch Mutationen in Genen, die für sarkomerische und extrasarkomerische Proteine (Desmin, Filamin C, Plectin, VCP, FHL1, ZASP, Myotilin, B-Crystallin, BAG3 und DNAJB6) kodieren, bedingt sind, wird die andere Hälfte dieser Erkrankungen durch bislang unbekannte Gendefekte verursacht. In der ersten Förderperiode hat FOR 1228 wesentliche Beiträge zu unserem heutigen Verständnis der molekularen Pathogenese der Desminopathien, Plectinopathien sowie der Filamin C-, FHL1- und VCP-assoziierten MFM erarbeitet. Wesentliche gemeinsame Leistungen waren die Etablierung und Validierung MFM-assoziiierter Tier- und Zellmodelle, die Anpassung und Verfeinerung der Laser-Mikrodissektion und der Proteomanalysen von pathologischen Proteinaggregaten sowie

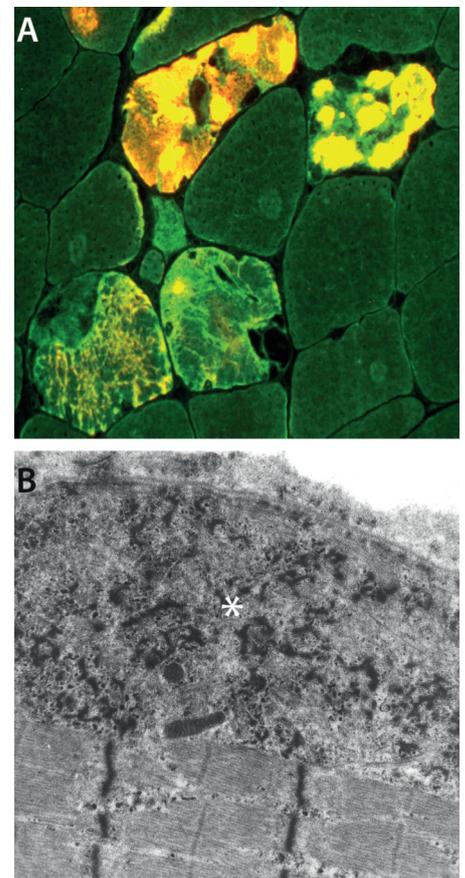
biochemischer Ansätze zum Verständnis der zur Pathogenese der MFM beitragenden Signalwege. In der zweiten Förderperiode fokussierte sich FOR 1228 auf die folgenden Hauptziele:

- 1) Charakterisierung der individuellen und gemeinsamen MFM-Krankheitsmechanismen durch pathogene Desmin-, Plectin-, Filamin C- und VCP-Mutationen;
- 2) systematische Analysen krankheitsrelevanter Zell- und Tiermodelle;
- 3) Validierung der Zell- und Tiermodelle für pharmakologische Therapieansätze;
- 4) Charakterisierung der Zusammensetzung pathologischer Proteinaggregate in Skelettmuskelbiopsien von Patienten mit genetisch gesicherten MFM-verursachenden Mutationen und Mausmodellen mittels Proteomanalysen;
- 5) Identifikation neuer Kandidatengene für MFM durch Laser-Mikrodissektion, konsekutive Proteomanalyse und DNA-Sequenzierung;
- 6) Ein Multi-Skalen-Ansatz, der die biomechanischen Eigenschaften von MFM in Myoblasten, Einzelfasern und ganzen Muskeln charakterisiert.

FOR 1228 bot die einzigartige Möglichkeit, die molekulare „MFM Sequenz“, die zu pathologischer Proteinaggregation und progressiver Muskelschädigung führt, zu klären. Zurzeit existiert keine spezifische oder lindernde Therapie für MFM. Die gemeinsame Arbeit von FOR 1228 zielte daher darauf ab, nicht nur tiefere mechanistische und präklinische Einblicke in die Pathogenese von MFM zu erarbeiten, sondern auch den Weg für neue und gezielte Therapieansätze zu ebnen. Als translationale Ansätze untersuchten wir daher den therapeutischen Effekt von Substanzen, die direkt auf die pathologische Proteinaggregation Einfluss nehmen. Zusätzlich erfolgte eine Evaluation von Gentransfer-Strategien durch AAV-vermittelten Gentransfer.

Lehre

Die an der FOR 1228 beteiligten Arbeitsgruppen betreuen naturwissenschaftliche und/oder medizinische Dissertationen. Die jeweiligen Projektleiterinnen und Projektleiter waren zudem an der Ausbildung von Studierenden verschiedener Fachrichtungen (Medizin, Molekulare Medizin, Biologie, Biochemie) beteiligt.



Darstellung von pathologischen Proteinaggregaten in einer diagnostischen Skelettmuskelbiopsie von einem Patienten mit einer genetisch gesicherten Desminopathie
A) Markierung von pathologischen Proteinaggregaten (gelb) mittels indirekter Doppel-Immunfluoreszenzfärbung mit Antikörpern gegen Desmin und alphaB-Crystallin.
B) Elektronenmikroskopische Darstellung von granulofilamentösen Proteinaggregaten (*) in direkter räumlicher Nachbarschaft zu Myofibrillen.