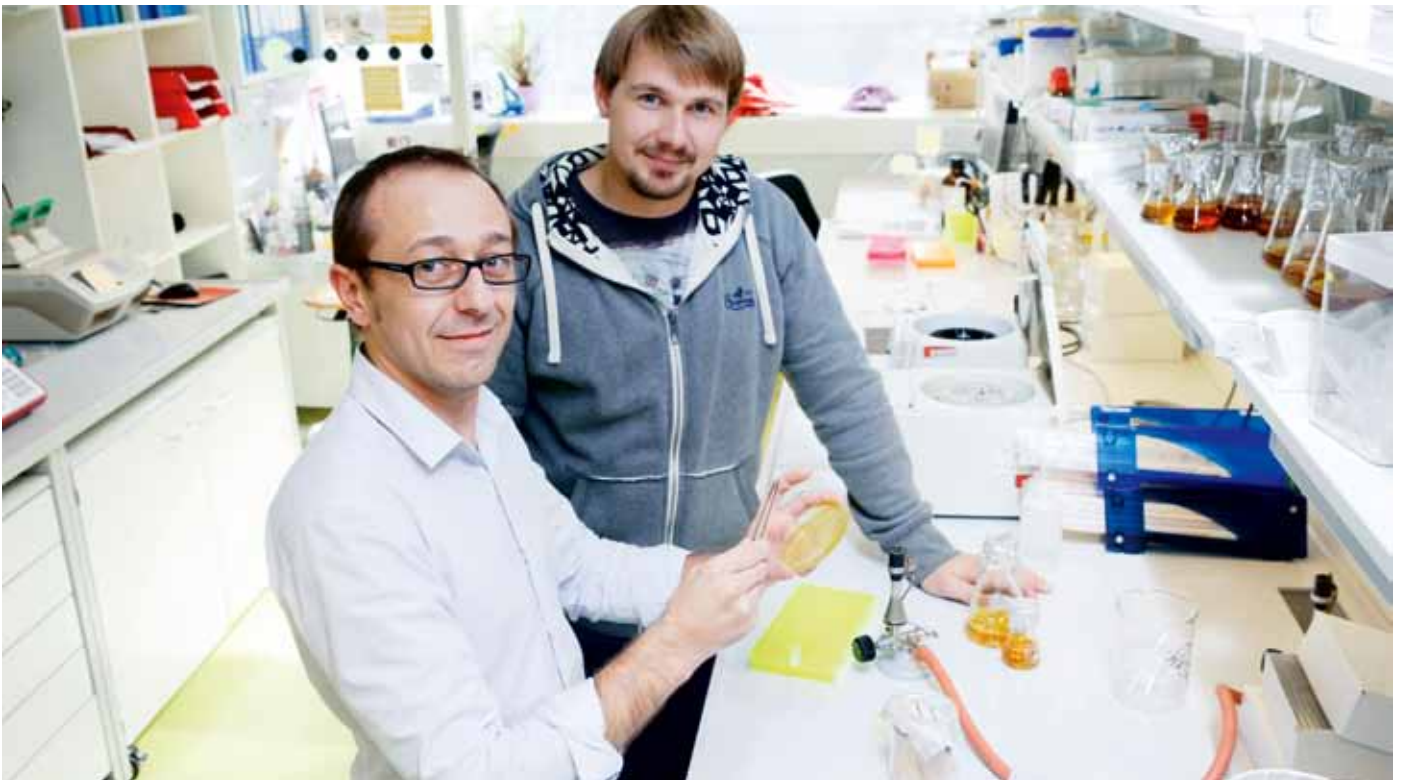


# KANALARBEITER IM LABOR

Kalziumkanäle stehen im Fokus der Forschungsarbeit an der Abteilung Pharmakologie und Toxikologie. Petronel Tuluc und Andreas Lieb konnten nun nachweisen, wie sich Fehler im Kanalsystem auf den Blutdruck auswirken.



Petronel Tuluc und Andreas Lieb haben gemeinsam mit einem internationalen Kollektivteam einen molekularen Schalter entdeckt, der an der Entstehung von Tumoren der Nebennierenrinde maßgeblich beteiligt ist.

**E**igentlich trägt jeder Mensch ein Kilogramm davon mit sich herum – genug, würde man meinen. Doch das Kalzium ist im menschlichen Körper recht ungleichmäßig verteilt. 99 Prozent der Kalziummenge befinden sich in den Knochen, die extrazelluläre Flüssigkeit enthält etwa 900 Milligramm. Und diese 900 Milligramm spielen eine wichtige Rolle im Organismus, werden die Kalziumionen der extrazellulären Flüssigkeit doch primär zur Aktivierung der Zellen verwendet, dienen in vielen elektrisch erregbaren Zellen als Signalstoff. „Kalzium ist sozusagen der erste Auslöser einer Signalkaskade“, beschreibt Petronel Tuluc, Post-

Doc an der Abteilung Pharmakologie und Toxikologie des Instituts für Pharmazie, die Bedeutung des chemischen Elements. Verantwortlich für den Transport des Kalziums in die Zelle ist ein Protein in der Zellmembran, der sogenannte Kalziumkanal.

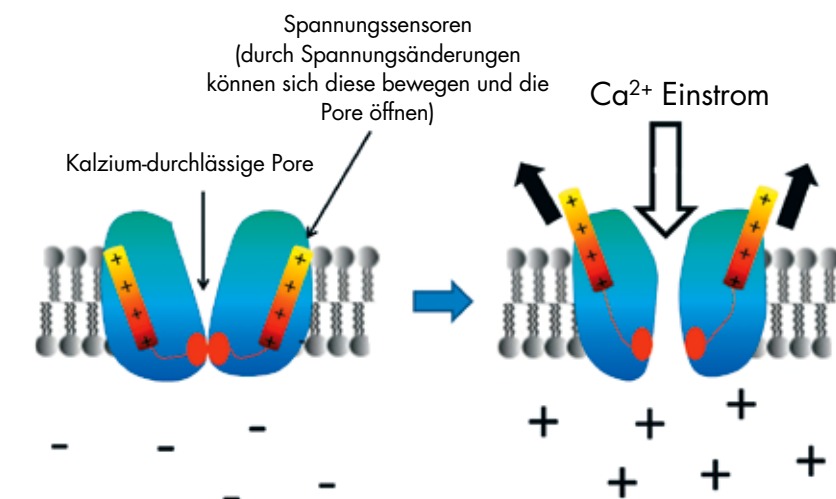
Kalziumkanäle öffnen aufgrund eines bestimmten Reizes eine Pore, durch die Kalzium aus dem extrazellulären Raum ins Zellinnere einströmt. Im Muskel bewirkt die elektrische Aktivierung eines Kalziumkanals, dass sich der Muskel zusammenzieht. Im Nervensystem „sitzen“ Kalziumkanäle in bestimmten Regionen der Synapsen (Nerv-Nerv-Verbindungen),

wo sie unter anderem die Freisetzung von Botenstoffen auslösen. Kalziumkanäle sind für die Synthese und Sekretion von Hormonen verantwortlich, regulieren die Expression von Genen und steuern Enzymaktivitäten. Veränderungen an diesen Proteinen etwa durch Mutationen können zu Kanalerkrankungen – etwa Sehstörungen, Autismus, Migräne, Lähmungserscheinungen der Skelettmuskulatur usw. – führen. Kein Wunder also, dass sich Forscher verschiedenster Disziplinen mit Kalziumkanälen beschäftigen. Auch an der Universität Innsbruck, etwa in dem FWF-Spezialforschungsbereich „Zelluläre Signale bei chronischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems“ unter der Führung des Pharmakologen Jörg Striessnig, Leiter der Abteilung Pharmakologie und Toxikologie. Und vor Kurzem hat ein internationales Forscherteam mit Innsbrucker Beteiligung rund um Petronel Tuluc, Andreas Lieb und Jörg Striessnig eine neue Rolle der Kalziumkanäle bei Bluthochdruck geklärt.

### FEHLER IN DER ZELLE

Bluthochdruck (Hypertonie) gilt – neben Diabetes mellitus, Rauchen und erhöhtem Cholesterin – als einer der vier großen gesundheitlichen Risikofaktoren, laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden mittlerweile rund eine Milliarde Menschen unter Hypertonie, mehr als neun Millionen Menschen sterben pro Jahr an den Folgen eines überhöhten Blutdrucks. Bei fünf Prozent aller Hypertonie-Patienten finden sich Tumore in der Nebennierenrinde – und sie sind der Auslöser des Bluthochdrucks.

Das in der Nebennierenrinde produzierte Hormon Aldosteron ist ein wichtiger Regulator des Blutdrucks, bei Flüssigkeitsverlusten durch Schwitzen oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme wird es vermehrt produziert, um die Natriumchlorid- und damit auch die Wasserausscheidung in der Niere zu drosseln. Eine pathologisch vermehrte Aldosteronproduktion kann im Rahmen bestimmter Erkrankungen auftreten, wie etwa bei Herzversagen oder Lebererkrankungen. Auch Tumore, die von den aldosteronproduzierenden Zellen der Nebennierenrinde ausgehen, können zu einem Überschuss des blutdrucksteigernden Hormons Aldosteron führen. Und etwa die Hälfte der Ne-



bennierenrinden-Tumore – so das Ergebnis der Studie – weisen Mutationen auf, welche den Einstrom von Kalziumionen in die Zelle begünstigen. „Die erhöhte Aktivität von Kalziumionen in der Zelle bewirkt dann die zu starke Aldosteronsynthese“, erklärt Tuluc. Gefunden wurden verschiedene Mutationen, die alle in jenen Regionen lokalisiert sind, die am Öffnungs- und Schließungsprozess dieser Ionenporen beteiligt sind. „Dadurch können diese abnormen Kanäle

entweder leichter bei Erregung der Zellen öffnen oder auch länger geöffnet bleiben“, erklärt Andreas Lieb, der die elektrophysiologischen Messungen an den mutierten Ionenkanälen im Rahmen seiner Doktorarbeit durchgeführt hat.

Das Problem an den Tumoren der Neben-

nierenrinde – meist gutartige Geschwulste, sogenannte Adenome – ist ihre Größe. „Sie sind oft sehr klein und können leicht übersehen werden“, so die Forscher. Somit wird auch die Ursache des Bluthochdrucks übersehen, die übliche Therapie mit Kalziumkanalblockern, den blutdrucksenkenden Medikamenten, wird angewandt. Als Folge pendelt sich der Blutdruck auf einem normalen Niveau ein, das – eigentlich leicht zu entfernende – Adenom kann aber weiterwachsen. „Deshalb sollten Ärzte bei der Behandlung von Bluthochdruckpatienten immer im Hinterkopf haben, dass der Auslöser ein Nebennierenrinde-Adenom sein kann“, sagt Andreas Lieb.

Petronel Tuluc

ah

### KALZIUMKANAL

Kalziumkanäle bestehen aus Eiweißstoffen in der Zellmembran. Sie öffnen aufgrund eines bestimmten Reizes eine Pore, durch die Kalzium in die Zelle einströmt. Im Muskel bewirkt die elektrische Aktivierung eines Kalziumkanals, dass sich der Muskel zusammenzieht. Im Nervensystem „sitzen“ Kalzium-Kanäle in bestimmten Regionen der Synapsen (Nerv-Nerv-Verbindungen), wo sie unter anderem die Freisetzung von Botenstoffen auslösen.