

Christoph Wolff
Dr. med. dent.

Der Phosphoinositid 3-Kinase Inhibitor LY294002 ist ein selektiver Antagonist atrialer Kv1.5 Kanäle

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. Christoph Karle

Vorhofflimmern ist die häufigste chronische Herzrhythmusstörungen bei älteren Menschen und ist mit schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen verbunden. Die Hemmung des atrialen, ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichterstromes I_{Kur} und seiner molekularen Grundlage Kv1.5 verlängert die atriale Aktionspotentialdauer und könnte dadurch eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit für Vorhofflimmern darstellen. Wir identifizierten den Kinase-Inhibitor LY294002 als strukturell neuartigen Antagonisten bei geklonten Kv1.5-Kaliumkanälen sowie I_{Kur} - Strömen der Ratte. Zu diesem Zweck haben wir in experimentellen Versuchen geklonte Kaliumkanäle heterolog in *Xenopus* Oozyten dargestellt und mit Hilfe der Doppel-Elektroden Voltage-Clamp-Technik Messungen durchgeführt. Weiterhin wurden Messungen an isolierten Kardiomyozyten der Ratte anhand der Patch-Clamp-Technik unternommen.

Wir konnten zeigen, dass LY294002 den Kv1.5 geleiteten Strom im unteren mikromolaren Bereich mit einem IC_{50} - Wert von 20 μ M hemmte. Diese hemmenden Effekte konnten weder durch den PI-3-Kinase Inhibitor Wortmanin (3 μ M), noch durch den Casein-Kinase-2 Inhibitor Chrysin (30 μ M) imitiert werden, was auf einen direkten Effekt von LY294002 am Kanalprotein hinweist. Darüber hinaus zeigte sich, dass LY294002 Kv1.5 Kanäle bevorzugt in ihrem offenen Zustand blockierte. Es konnte dabei keine Spannungsabhängigkeit des Blocks festgestellt werden. Der LY294002 induzierte Block zeigte allerdings eine deutliche „*Use-Dependence*“ mit zunehmender Hemmung bei höheren Frequenzen. Während geklonte hERG, KvLQT1/minK und Kir2.1- Kanäle durch LY294002 nicht gehemmt wurden, konnte eine geringfügige Reduktion von Kv4.3 geleiteten Strom beobachtet werden. In Bezug auf die isolierten Kardiomyozyten der Ratte zeigte sich, dass 30 μ M LY294002 den nativen I_{Kur} blockierte, ohne jedoch den transienten Auswärtsstrom I_{to} zu reduzieren.

Wir zeigen hiermit, dass der Kinase-Inhibitor LY294002 ein selektiver Antagonist bei geklonten Kv1.5 Kanälen und nativem I_{Kur} - Strom ist. LY294002 könnte folglich als

Ausgangspunkt für die Entwicklung einer neuartigen Familie vorhofselektiver Antiarrhythmika dienen. Darüber hinaus sollte die Kv1.5 Inhibition bei der Anwendung des Kinase-Inhibitors bei erregbaren Geweben berücksichtigt werden.