

Elvonn Duthil-Straub

Dr. med.

Die Regulation des TASK-1-Kaliumkanals durch das Endothelin-System über die Endothelinrezeptoren A und B

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Prof. Dr. med. Christoph A. Karle

Die Entwicklung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) findet ihren Ursprung in der chronischen Erhöhung des Gefäßwiderstandes in den Lungenarterien. Neben den multiplen krankheitsauslösenden Faktoren ist für den Krankheitsprozess der PAH die gesteigerte Produktion und Freisetzung von körpereigenem Endothelin-1 von großer Bedeutung. Dieses stark potente Neurohormon bewirkt eine Kontraktion von Endothelzellen und glatten Muskelzellen in der pulmonalarteriellen Gefäßmuskulatur und bedingt somit die Widerstandserhöhung. Die Zielstrukturen der Wirkung von ET-1 auf molekularer Ebene sind bislang noch nicht vollständig aufgeklärt. Der TASK-1-Kanal übernimmt in den glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien eine wichtige Rolle: Durch seinen Hintergrund-Kaliumstrom stabilisiert er das Ruhemembranpotential dieser Zellen und schützt sie somit vor spontanen Depolarisationen. In elektrophysiologischen Experimenten an humanen PASMCS (Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells) führt eine erhöhte Aktivierung der TASK-1-Kanäle zu einer verstärkten Hyperpolarisation der Zelle in Ruhe (Gurney et al. 2003). Eine Hemmung der TASK-1-Kanäle reduziert den Depolarisationsschutz. Als Folge davon kann es zu verlängerter Depolarisation bis hin zum Depolarisationsshift zu positiveren Werten in Ruhe kommen, weiterhin zur Begünstigung der Bildung spontaner Zelldepolarisationen und schließlich zu Arrhythmien, wie in humanen Kardiomyozyten mit gehemmten TASK-1-Kanälen gesehen wurde (Barbuti et al. 2002, Besana et al. 2004). Bezogen auf ein Gefäß entspricht dies der Erhöhung des Gefäßtonus. Der vasodilatatorische Einfluss von TASK-1 auf die hPASMCS könnte bei der Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie, deren Hauptproblem die chronische Erhöhung des Gefäßtonus ist, eine positive Wirkung haben.

Da sowohl die Inhibition des TASK-1-Kaliumkanals als auch die erhöhten Endothelinspiegel in vorangegangenen Arbeiten einen kontraktionsauslösenden Effekt auf pulmonale glatte Muskelzellen zeigten, wurde für diese Arbeit die These einer Regulation von TASK-1 durch das Endothelinsystems aufgestellt.

Zur Erforschung potentieller Signalwege zwischen Endothelin-1 und dem TASK-1-Kanal wurden Experimente am *Xenopus*-Modell, an humanen pulmonalarteriellen glatten Muskelzellen (hPASMC) und an Kanalmutanten von TASK-1 durchgeführt. Hierbei kamen im Verlauf der Doktorarbeit elektrophysiologische Untersuchungsmethoden wie die Doppelelektroden-Voltage-Clamp-Methode, die Patch-Clamp-Methode, weiterhin molekularbiologische und pharmakologische Methoden zum Einsatz. Die Experimente mit den *Xenopus*-Oozyten erhärteten im Verlauf dieser Arbeit den Verdacht einer Rho Kinase-vermittelten Interaktion zwischen dem Endopeptid Endothelin-1, seinen membranären Andockstellen Endothelinrezeptor A und B und dem Kaliumkanal TASK-1. Durch die Erzeugung von TASK-1-Mutanten konnte eine essentielle Funktion der Phosphorylierungsstelle S393 für die Rho Kinase ermittelt und die Ergebnisse aus den TASK-1-Kontroll-Experimenten untermauert werden. Die Relevanz dieser Ergebnisse für menschliches Gewebe wurde durch Patch-Clamp-Experimente an kultivierten hPASMCs untersucht. Die Resultate dieser Experimente lieferten ermutigende, die These dieser Arbeit bestätigende Daten. Diese Forschungsergebnisse liefern potentielle neue Ansätze für die künftige Entwicklung von Pharmakotherapeutika zur Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie.