

Anne-Rike Gaubatz

Dr. med.

## **Pharmakologische Inhibition von TASK-1 durch Digitalisglykoside**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Constanze Schmidt

Die Digitalisglykoside Digitoxin und Digoxin sind seit über 200 Jahren Bestandteil der Therapie von tachykarden Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern. Bei persistierendem sowie permanentem Vorhofflimmern konnte eine Überexpression des nur im Vorhof exprimierten K2P3.1-Kanals, eines Vertreters der Zwei-Porendomänen Kaliumkanäle, gezeigt werden. Diese führt zur Verkürzung von kardialen Aktionspotentialdauern und trägt somit zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern bei. Aufgrund dieser Erkenntnisse stellt K2P3.1 eine ideale Zielstruktur in neuen antiarrhythmischen Therapieansätzen bei Vorhofflimmern dar. Ziel dieser Dissertation war es zu überprüfen, ob die Inhibition des K2P3.1-Kanals einen Teil der antiarrhythmischen Wirkung von Herzglykosiden bestimmt sowie anhand von Bindungsstudien den Mechanismus der Medikamenteninteraktion mit K2P3.1 zu untersuchen.

In dieser Arbeit konnte eine Inhibition von K2P-Kanälen durch Digitoxin und Digoxin nachgewiesen werden. Hierbei konnte insbesondere der am stärksten ausgeprägte Effekt der beiden Medikamente auf den vorhofselektiven K2P3.1-Kanal gezeigt werden. Beide hemmen diesen in einer konzentrations- und frequenzabhängigen Weise. Die biophysikalischen Charakteristika wie das Gleichrichtungsverhalten und die Strom-Spannungs-Beziehung wurden durch die Digitalisglykoside nicht beeinflusst. Die gemessenen IC50-Werte liegen über den bei Patienten nachgewiesenen Plasmaspiegeln. Als Bindungsstellen für Digitoxin konnten die in der Kanalpore lokalisieren Aminosäuren L122, I235, G236, F238, L239 und N240 bestätigt werden. Digoxin bindet, mit Ausnahme von G236, an dieselben Aminosäurereste am zytoplasmatischen Ende der Kanalpore.

Zwei-Porendomänen Kaliumkanäle sind Teil des elektrophysiologischen Wirkspektrums der Digitalisglykoside Digitoxin und Digoxin. Da die im Oozyten-Expressionssystem gemessenen IC50-Werte deutlich über den in Patienten nachgewiesenen Plasmaleveln liegen, ist die klinische Relevanz nicht eindeutig vorhersehbar. Da für diesen spezifischen experimentellen Aufbau die Verwendung von höheren Konzentrationen charakteristisch ist, ist eine potentielle Wirkung im therapeutischen Wirkungsbereich dennoch nicht ausgeschlossen. Durch selektive Mutation wurden die an der Bindung von Digitoxin und Digoxin in der K2P3.1-

Kanalpore beteiligten Aminosäuren ermittelt. Diese weisen in Zusammenschau mit vorherigen Studien auf eine generelle Medikamenteninteraktion an dieser Lokalisation hin und bieten somit die Basis für die Entwicklung eines spezifischen K2P3.1-Kanalinhibitors.

Die Ergebnisse dieser Arbeit erweitern das elektrophysiologische Wirkprofil der Digitalisglykoside Digitoxin und Digoxin. Außerdem bestätigen sie die Bedeutung von K2P3.1 als vorhofselektive Zielstruktur in der Therapie von Vorhofflimmern. Die Validierung der hier untersuchten Herzglykosidwirkung in translationalen und klinischen Versuchen ist notwendig.