



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Ionenkanaldysfunktionen in Arrhythmogener Rechtsventrikulärer Kardiomyopathie mit Desmoglein-2-Mutation

Autor: Christoph Tombers
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. I. Akin

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist eine seltene und unheilbare Herzkrankheit, welche durch ventrikuläre Tachyarrhythmien, den voranschreitenden Verlust von Kardiomyozyten und einer damit einhergehenden Einlagerung von Binde- und Fettgewebe in das Herzmuskelgewebe charakterisiert ist. Die ARVC ist eine der führenden Ursachen des plötzlichen Herztodes, wobei erkrankte junge Athleten besonders gefährdet sind. Die exakten pathophysiologischen Mechanismen der Krankheit wurden noch nicht aufgedeckt.

Zwar wurden inzwischen einige strukturelle und metabolische Dysfunktionen erforscht, elektrophysiologische Daten von betroffenen Kardiomyozyten fehlen jedoch noch. Aufgrund des Hindernisses native humane Kardiomyozyten für eine solche Studie zu gewinnen, bieten Kardiomyozyten, welche aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen eines ARVC-Patienten generiert wurden (sogenannte hiPSC-CMs), eine beispiellose Möglichkeit, die zelluläre Elektrophysiologie der Krankheit zu erforschen.

Dafür wurden im Rahmen dieser Studie hiPSC-CMs aus Hautproben von einem ARVC-Patienten mit einer Desmoglein-2-Mutation generiert und mit Zellen von zwei gesunden Spendern verglichen. Mittels Patch-Clamp-Technik, Kalzium-Fluoreszenz, Polymerase-Kettenreaktion, Immunfluoreszenz und Western-Blot wurden experimentelle Daten gewonnen.

Es konnten diverse Unterschiede zwischen den beschriebenen Zellreihen gefunden werden. So zeigte sich die Amplitude (APA) und die maximale Aufstrom-Geschwindigkeit (V_{max}) der Aktionspotentiale bei den ARVC-hiPSC-CMs reduziert, wobei die Dauer (APD) und das Ruhemembranpotential (RP) der Aktionspotentiale unverändert war. Die reduzierten Parameter (APA und V_{max}) resultierten aus einem niedrigeren Peak-Natrium-Ionenkanalstrom (I_{Na}) bei der ARVC-Zellreihe. Der Grund für fehlende Unterschiede in den Parametern APD und RP könnte durch die folgenden entgegenwirkenden Ionenkanaldysfunktionen zu erklären sein. Die Ströme des transienten Ausstrom-Kaliumkanals (I_{to}), des ATP-abhängigen Kaliumkanals (I_{KATP}) und des kalziumaktivierten Kaliumkanals (I_{SK}) waren in den ARVC-Zellen reduziert, was die APD verlängern kann. Dahingegen war der Strom des gering verzögerten gleichrichtenden Kaliumkanals (I_{Kr}) erhöht und der Strom des Natrium-Kalzium-Austauschers (I_{NCX}) reduziert, was eine Verkürzung der APD hervorrufen kann.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Isoprenalin (Iso) in allen untersuchten Zellreihen zu einer Verkürzung der APD und einer Inhibition des I_{NCX} -Stroms führte, wobei die Effekte von Iso in den ARVC-hiPSC-CMs stärker ausgeprägt waren. Die Kardiomyozyten der ARVC-Zellreihe zeigten häufiger arrhythmogene Ereignisse, was durch eine höhere Sensitivität gegenüber adrenerger Stimulation erklärt werden kann.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass im Rahmen dieser Studie zum ersten Mal ein ARVC-Zellkulturmodell eines Patienten mit einer Desmoglein-2-Mutation etabliert und zur elektrophysiologischen Charakterisierung der Krankheit verwendet wurde. In den ARVC-hiPSC-CMs wurden abnormale Aktionspotentiale, diverse Ionenkanalfehlfunktionen und eine erhöhte Sensitivität gegenüber adrenerger Stimulation nachgewiesen.

Die Daten dieser Studie erweitern das bisherige Verständnis der Entstehungsmechanismen der Arrhythmien von ARVC-Patienten durch einige elektrophysiologische Fehlfunktionen auf dem Einzelzellniveau und könnten in der Zukunft zur Entwicklung einer Therapie der Krankheit beitragen.