

Gunnar Wendt-Nordahl

Dr. med.

## **Die Blockade des „human ether-a-go-go-related gene“ Kaliumkanal durch das Antiarrhythmikum BRL-32872**

Geboren am 28.08.1975 in Stuttgart

Reifeprüfung am 20.06.1995 in Reutlingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS1996 bis SS2003

Physikum am 21.03.1998 an der Universität Tübingen

Klinisches Studium in Mannheim

Praktisches Jahr in Mannheim

Staatsexamen am 13.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Kiehn

Die schnelle Komponente des späten Gleichrichterstroms  $I_{Kr}$  ist wesentlich für die Repolarisation des kardialen Aktionspotentials verantwortlich. Molekulare Grundlage dieses Kaliumstroms ist der HERG-Kaliumkanal. Sowohl Mutationen im HERG-Gen als auch die pharmakologische Blockade des HERG-Kanals führen zu einer Verminderung des  $I_{Kr}$  und daraus resultierend zu Repolarisationsstörungen im Herzen. Dieses Krankheitsbild wird als hereditäres bzw. erworbenes Langes QT-Syndrom bezeichnet und kann zum plötzlichen Herztod durch die Auslösung von Torsades-de-pointes-Tachyarrhythmien führen.

Viele Klasse III-Antiarrhythmika entfalten ihre antiarrhythmische Wirkung durch eine pharmakologische Blockade der HERG-Kaliumkanäle im Herzen. Übermäßige Inhibition des HERG-Stroms ist jedoch verantwortlich für das proarrhythmische Potential dieser Substanzen. BRL-32872 ist ein neu entwickeltes Klasse III-Antiarrhythmikum, das bei gut ausgeprägter antiarrhythmischer Wirkung geringere proarrhythmischen Effekte aufweist. Eine Ursache dafür scheint in der gemeinsamen Blockade der schnellen Komponente des späten Gleichrichterstroms  $I_{Kr}$  und der L-Typ-Kalziumkanälen zu bestehen.

Diese Dissertation beschäftigt sich mit dem genauen molekularen Wirkmechanismus durch den die Substanz BRL-32872 den HERG-Strom inhibiert.

Dazu wurde molekularbiologisch hergestellte HERG-mRNA in *Xenopus laevis*-Oozyten injiziert, um die HERG-Kanäle nach ihrer Expression durch die Oozyte mittels Voltage-Clamp- und Patch-Clamp-Technik zu untersuchen.

BRL-32872 inhibierte den HERG-Strom in potenter Weise mit einem  $IC_{50}$  von 241,4 nM. Detaillierte Experimente ergaben eine Blockade des HERG-Kanals vor allem im offenen Zustand, wohingegen inaktivierte Kanäle in geringerem Ausmaß betroffen waren. Der Aktivierungs-, Deaktivierungs- und Inaktivierungsprozeß wurde nicht oder nur geringfügig durch BRL-32872 beeinflusst. Die Blockade zeigte eine ausgeprägte Frequenzabhängigkeit, wohingegen eine Spannungsabhängigkeit nicht festgestellt wurde. Die gefundene ausgeprägte Frequenzabhängigkeit mag für die positiven klinischen Daten mit BRL-32872 verantwortlich sein, da dies eine erwünschte Eigenschaft von Klasse III-Antiarrhythmika darstellt.

Schließlich konnte nachgewiesen werden, daß die Substanz von der extrazellulären Seite der Zellmembran aus wirkt.

BRL-32872 stellt einen Prototyp für neue antiarrhythmisch wirksame Substanzen mit geringem proarrhythmischen Potential dar, in deren molekularen Wirkmechanismus diese Dissertation detaillierte Einblicke liefert.