

Tobias Gehrig

Dr. med.

Mögliche Änderungen der mRNA-Expression von Natriumtransportern in Alveolarepithelzellen durch Hemmung von Kaliumkanälen in Hypoxie

Geboren am 16.12.1975 in Heidelberg

Staatsexamen am 28.04.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Sport- und Leistungsmedizin

Doktorvater: Prof Dr. phil. H. Mairbörl

Hypoxie hemmt den vektoriellen Natrium- und Wassertransport am Alveolarepithel. Die Mechanismen der Transporthemmung sind unklar. An erregbaren Zellen (wie zum Beispiel in den Carotiskörperchen, den Pulmonalarterien und der glatten Muskulatur) wird die Hemmung der Ionenleitfähigkeit der Plasmamembran und die nachfolgenden Reaktionen durch eine Hemmung von Kaliumkanälen erklärt. Am Alveolarepithel verringert eine Hemmung der Aktivität von Kaliumkanälen die Ionentransportaktivität; ein Einfluß auf die mRNA-Expression ist nicht bekannt. Ziel unserer Arbeit war es daher, einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Kaliumkanalhemmung in Normoxie und Hypoxie und der Expression verschiedener Natriumkanäle und der Na/K-ATPase am Alveolarepithel als mögliche Ursache der hypoxischen Hemmung des Ionentransports zu untersuchen. Hierzu wurden humane Alveolarepithelzellen der A549-Zelllinie in Normoxie bzw. Hypoxie mit den Kaliumkanalhemmstoffen Barium und Tetraethylammonium behandelt. Diese sind relativ unspezifisch und hemmen in der eingesetzten Konzentration vorwiegend spannungsabhängige, ATP-abhängige und calciumabhängige Kaliumkanäle. Die mRNA-Expression von epithelialen Natriumkanälen bzw. der Na/K-ATPase wurde dann mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) durchgeführt. Die Ergebnisse unserer Experimente zeigen keine deutlichen Änderungen der mRNA-Expression der Natriumtransporter unter Hypoxie und nach der Hemmung von Kaliumkanälen. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Brochiero et al. (38), die einen Abfall der mRNA-Expression der α_1 , β_1 - und γ_1 -Untereinheit des ENaC in Normoxie mit den für K_{ATP} und K_vLQT1 spezifischen Hemmstoffen Glibenclamid und Clofilium gezeigt haben. Mögliche Ursache könnte die in unseren

Experimenten eingesetzten unspezifischen Kaliumkanalhemmstoffe sein. Möglicherweise wäre eine Beeinflussung der Expression von Natriumtransportern durch spezifische Kaliumkanalhemmstoffe zu erreichen.

Außerdem verwendeten wir durch Dexamethason stimulierte Zellen, da die mRNA der Natriumkanäle sonst mit konventioneller PCR nicht nachweisbar wären. Es ist damit auch nicht klar, ob und wie weit die Dexamethasonbehandlung das Ergebnis beeinflusst hat.

Auch die zum Teil großen Schwankungen der mRNA-Expression der Untereinheiten der Natriumtransporter und des β -Actin (interner Standard) in unseren Messungen tragen zur Unschärfe bei.

Wir konnten in unserer Arbeit somit keinen direkten Zusammenhang zwischen der Kaliumkanalhemmung in Normoxie bzw. in Hypoxie und der mRNA-Expression von Natriumtransportern, welche die Hemmung des Ionentransports am Alveolarepithel in Hypoxie erklären könnte, zeigen.