

Martin Kulzer

Dr. med.

Die Inhibition der kardialen Kir2.1 – Kir2.3 Kanäle durch den β_3 -Adrenorezeptorantagonisten SR 59230A

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Edgar Zitron

Der Kaliumstrom I_{K1} ist ein klassischer Einwärts-Gleichrichter, der für die Stabilisation des Ruhemembranpotentials im Myokard eine große Bedeutung besitzt. Sein molekulares Korrelat sind die Kanäle der Kir2.x Familie. Mutationen im Gen für den Kir2.1-Kanal können sowohl zum LQTS 7 (loss-of-function Mutationen) als auch zum SQTs 3 (gain-of-function Mutationen) führen, die beide mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen wie ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern assoziiert sind. Aber auch bei wesentlich häufigeren Krankheitsbildern wie der Herzinsuffizienz und dem Vorhofflimmern kommt es zu Veränderungen des I_{K1} -Stroms mit proarrhythmischen Konsequenzen.

SR 59230A ist ein Antagonist von β_3 -Adrenorezeptoren, der bislang lediglich experimentell eingesetzt wurde. In einem anderen Projekt der Arbeitsgruppe von Dr. Zitron war zufällig aufgefallen, dass SR 59230A Kir2.x-Kanäle blockiert. Dies ist von elektrophysiologischem Interesse, da Antagonisten des Kir2.x-Kanals von erheblichem Nutzen in der experimentellen Elektrophysiologie und auch langfristig in der klinischen Elektrophysiologie sein könnten und bislang gut einsetzbare selektive Antagonisten für diese Kanäle fehlen.

Zielsetzung der hier vorgelegten Arbeit war es daher, diesen Effekt pharmakologisch und elektrophysiologisch zu charakterisieren.

Die Experimente wurden an ventrikulären Rattenkardiomyozyten und *Xenopus laevis* Oozyten durchgeführt. Es wurden die Patch Clamp-Methode und die Voltage Clamp-Methode benutzt. Es konnte dabei im *Xenopus* Oozyten-Expressionssystem erstmals gezeigt werden, dass Kir2.1-, Kir2.2- und Kir2.3-Kanäle und alle daraus gebildeten Heteromere durch SR 59230A inhibiert werden. Die entsprechenden halbmaximalen Hemmkonzentrationen (IC_{50}) lagen dabei im Bereich zwischen ca. 15 und 50 $\mu\text{mol/l}$. Es wurde ein langsamer Aufbau des Effekts beim Einwaschen beobachtet, welcher unter Auswaschen nur eine schwache Reversibilität zeigte. SR 59230A hatte in diesem Expressionssystem in einer hohen

Konzentration keinen Effekt auf die repolarisierenden Kaliumkanäle Kv1.5, Kv4.3 und KVLQT1/minK, die von physiologischer Relevanz für das kardiale Aktionspotential sind. Beim hERG-Kanal, dem molekularen Korrelat des kardialen I_{Kr} -Stroms, wurde eine moderate Inhibition bei einer hohen Konzentration von SR 59230A festgestellt.

Es konnte somit eine neue Substanz charakterisiert werden, die mit relativer Selektivität die Kir2.x-Kanäle blockiert. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse könnte SR59230A in Zukunft ggf. zur Blockade von Kir2.x- bzw. I_{K1} -Strömen in experimentellen Untersuchungen eingesetzt werden. Zudem können diese experimentellen Befunde zur Entwicklung zukünftiger Kir2.x/ I_{K1} -Antagonisten für die antiarrhythmische Therapie beitragen.