

Julian Patrick Maier

Dr. med.

Untersuchung der elektrophysiologischen Auswirkungen spezifischer Kinetikänderungen des hERG-Kaliumkanals

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. E. Scholz

Der "human Ether-à-go-go Related Gene Type 1"-Kanal (hERG) bildet die molekulare Grundlage für den schnellen Anteil des "Delayed Rectifier"-Kaliumstroms I_{Kr} . Durch die charakteristische Kinetik von hERG spielt der resultierende Strom I_{Kr} besonders in der späten Phase der Repolarisation eine entscheidende Rolle und ist damit vor allem für eine effiziente Vollendung der begonnenen Repolarisation wichtig.

Mutationen im hERG-Kanal können zu einem veränderten I_{Kr} und zur Ausbildung eines Long-QT2-Syndroms (LQTS2) führen, welches mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von Arrhythmien, meist vom Typ Torsades-de-Pointes (TdP), einhergeht. Die Schwierigkeit in der Therapie von Patienten mit LQTS liegt darin das Risiko für Arrhythmien hinreichend einschätzen zu können.

Der erste Teil dieser Arbeit untersuchte exemplarisch vier LQTS2-auslösende hERG-Mutationen im Oozyten-Expressionsystem. Diese wurden biophysikalisch charakterisiert und auf ihre elektrophysiologischen Auswirkungen untersucht. Die In-vitro-Ergebnisse der biophysikalischen Charakterisierung dienten der Kalibrierung mathematischer Modellparameter zur Simulation des elektrophysiologischen Verhaltens ventrikulärer Kardiomyozyten. Nach Integration der Messdaten in das Modell konnten ausgehend von der Ionenkanalebene die elektrophysiologischen Auswirkungen durch die veränderte hERG-Kanalkinetik und -Expression untersucht werden.

Durch zunehmende gentechnische Untersuchungen werden im Falle der Ionenkanalerkrankungen einfache, effiziente und kostengünstige Verfahren benötigt, um die pathogenetische Relevanz entdeckter genetischer Abnormalitäten prüfen zu können. Das Vorgehen in dieser Arbeit zeigte eine praktikable Vorgehensweise um die Auswirkungen genetischer Abnormalitäten in der Zelle als auch deren elektrophysiologischen Auswirkungen effizient untersuchen zu können.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass die beobachteten Auswirkungen in der Modellierung in erster Linie durch die Reduktion der Leitfähigkeit und die daraus resultierende Stromstärken des I_{Kr} bedingt waren. Kinetisch bedingte Auswirkungen konnten hingegen nicht aufgezeigt werden.

hERG-Mutationen reduzieren die maximale Leitfähigkeit, führen zu Verschiebungen der Aktivierungs- und Inaktivierungsspannungen sowie zu veränderten Geschwindigkeiten der Kanalaktivierung beziehungsweise -inaktivierung, wobei in klinischen Studien gezeigt werden konnte, dass sich das proarrhythmogene Potential je nach Mutationstyp und Kanalregion unterscheidet. Es ist bisher unklar, welche relative Rolle einzelne kinetische Veränderungen in der Elektrophysiologie am Herzen einnehmen.

Der zweite Teil der Arbeit untersuchte isolierte Veränderungen der Parameter der hERG-Kanalkinetik im TNNP-Modell. Dabei konnte gezeigt werden, dass Veränderungen der Inaktivierungs- und

Aktivierungsgeschwindigkeiten Verlängerungen der Aktionspotentialdauer bedingen können. Die klassische Einteilung biophysikalischer Auswirkungen in "Gain" und "Loss of Function"-Effekte scheint daher nicht hinreichend zu sein, um im Allgemeinen korrekte Vorhersagen bezüglich der Effekte auf das Aktionspotential und den resultierenden elektrophysiologischen Phänotyp zu tätigen. Es wurde gezeigt, dass die Effekte veränderter Kanalkinetik maßgeblich davon abhängen, in welcher Phase des APs sie sich manifestieren. Die Ergebnisse demonstrierten damit die erhebliche Bedeutung des Stroms I_{Kr} in Phase 3 des APs.

Eine klinische Risikobewertung von cLQTS-Patienten basiert in erster Linie auf ihrer QTc-Zeit. Daneben werden Kriterien wie der chromosomale Locus, das Alter, die Geschlechtszugehörigkeit und die Familienanamnese miteinbezogen. Die Identifizierung der mutmaßlich auslösenden Mutation bietet zusätzliche Anhaltspunkte für die individuelle Risikoabschätzung. Die Implementierung patientenspezifischer biophysikalischer Daten in eine patientenspezifische Modellierung hat das Potential die individuelle Therapieentscheidung gerade bei Patienten mit einer moderaten QTc-Verlängerung, welche aufgrund ihrer klinischen Daten nicht als Risikopatienten angesehen werden, erheblich zu verbessern.