

Felix Tobias Wiedmann
Dr. med.

Charakterisierung kardialer Zwei-Porendomänen Kaliumkanäle

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dierk Thomas

Zwei-Porendomänen Kaliumkanäle sind das molekulare Korrelat von Kalium-Leckströmen. Sie zeichnen sich durch eine funktionelle Vielfalt multimodaler Regulationsmechanismen aus. Ziel dieser Arbeit war es die Rolle dieser Kaliumkanalgruppe in der kardialen Elektrophysiologie genauer zu charakterisieren und ihr Potenzial als Zielstruktur in der pharmakologischen Therapie von Vorhofflimmern zu evaluieren.

In dieser Arbeit wurde nachgewiesen, dass Zwei-Porendomänen Kaliumkanäle von klinisch etablierten Antiarrhythmika unterschiedlicher Vaughan-Williams-Klassen moduliert werden. Die kardialen K_{2P} -Kanäle $hK_{2P2.1}$ und $hK_{2P3.1}$ erfahren, wie für Dronedaron, Mexiletin und Propafenon gezeigt werden konnte, eine dosisabhängige Inhibition im Säugetierzellmodell. Grundlegende biophysikalische Charakteristika der Kanäle werden durch die Blockade nicht verändert, die IC_{50} -Werte lagen jedoch deutlich über klinischen Plasmakonzentrationen.

Um das in der kardiovaskulären Grundlagenforschung etablierte Großtiermodell des Schweins zur zukünftigen *in vivo* Charakterisierung der K_{2P} -Kanäle nutzen zu können wurden die Sequenzen der porcinen Kanäle $pK_{2P2.1}$ und $pK_{2P3.1}$ bioinformatisch identifiziert, durch Klonierung molekularbiologisch verifiziert und in funktionellen Versuchen mit den humanen Orthologen verglichen. Ein hoher Grad an struktureller und funktioneller Übereinstimmung und konservierte funktionelle Domänen zeugen von der Vergleichbarkeit humaner und porciner Kanäle. Ihre kompartimentenspezifischen Expressionsmuster im Schweineherzen sind ebenfalls mit dem Menschen vergleichbar. Im Vorhofflimmer- und Herzinsuffizienzmodell des Hausschweins konnte diese Arbeit eine Dysregulation („Remodeling“) der $pK_{2P2.1}$ - und $pK_{2P3.1}$ -Expression beschreiben.

Die durchgeführte Expressionsuntersuchung an menschlichen Proben konnte mRNA der Kanäle $hK_{2P1.1}$, $hK_{2P2.1}$, $hK_{2P3.1}$, $hK_{2P4.1}$, $hK_{2P5.1}$, $hK_{2P6.1}$, $hK_{2P10.1}$, $hK_{2P13.1}$, $hK_{2P15.1}$ und $hK_{2P17.1}$ im humanen Herz nachweisen. Um Modulationen der K_{2P} -Kanalexpression im atrialen Remodeling bei Vorhofflimmern zu analysieren wurden rechts- und linksatriale Gewebeproben von Sinusrhythmus- und Vorhofflimmerpatienten gesammelt, und mittels

Real-Time-qPCR quantifiziert. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme von hK_{2p}3.1 bei Vorhofflimmerpatienten sowie eine Abnahme von hK_{2p}13.1 und hK_{2p}17.1. Die rechtsatriale Hochregulation von hK_{2p}3.1-mRNA bei Patienten mit Vorhofflimmern konnte auf Proteinebene reproduziert werden. Elektrophysiologische Messungen an isolierten Kardiomyozyten von Sinusrhythmus- und Vorhofflimmerpatienten konnten die Hochregulation auf funktioneller Ebene bestätigen. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Zunahme von hK_{2p}3.1-Strömen beim Vorhofflimmerpatienten zur Aktionspotenzialverkürzung im atrialen Remodeling beiträgt. Eine pharmakologische K_{2p}3.1-Blockade normalisiert die im Vorhofflimmern verkürzte Aktionspotenzialdauer auf Werte, welche sonst bei gesunden Personen im Sinusrhythmus beobachtet werden.

Zwei-Porendomänen Kaliumkanäle sind kardial exprimiert und weisen unterschiedliche kompartimentenspezifische Expressionsmuster auf. Sie unterliegen einer Vielzahl von Regulationsmechanismen und können zur pharmakologischen Beeinflussung von Ruhemembranpotenzial und Repolarisation genutzt werden. Die in dieser Arbeit beschriebene kompartimentenspezifische Expression unterschiedlicher Zwei-Porendomänen Kaliumkanäle, die Abhängigkeit der Aktionspotenzialdauer von hK_{2p}3.1-Strömen und ihre differentielle Regulation im atrialen Remodeling sprechen eindeutig für ihre kardialen Relevanz und eine Rolle in der Pathophysiologie von Vorhofflimmern. Ein Hauptmerkmal des atrialen Remodelings das zur Aufrechterhaltung und Progression von Vorhofflimmern beiträgt ist die verkürzte atriale Aktionspotenzialdauer. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Inhibition von hK_{2p}3.1-Strömen die beim Vorhofflimmerpatienten verkürzte Aktionspotenzialdauer annähernd normalisiert, was auf eine vielversprechende Rolle des hK_{2p}3.1 als neue vorhofspezifische Zielstruktur in der kausalen Therapie von Vorhofflimmern hindeutet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit, insbesondere zur Hochregulation von hK_{2p}3.1 im atrialen Remodeling tragen in signifikanter Weise zum besser Verständnis der Bedeutung von Zwei-Porendomänen Kaliumkanälen in der kardialen Elektrophysiologie und Pathophysiologie des Vorhofflimmerns bei.