



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Ionenkanaldysfunktionen von Kardiomyozyten eines Patienten mit Gliedergürtelmuskeldystrophie Typ 2I und dilatativer Kardiomyopathie

Autor: Jan-Dierk Schünemann
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. I. Akin

Gliedergürtelmuskeldystrophien (Limb Girdle Muscular Dystrophy, LGMD) sind durch eine Schwäche und Degeneration der Skelettmuskulatur gekennzeichnet und betreffen dabei vor allem die Schulter- und Beckengürtelmuskulatur. Patienten mit dem Subtyp LGMD2I weisen eine Mutation im FKRP-Protein auf, deren Erbgang autosomal-rezessiv ist. Die Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) und dadurch bedingte Tachyarrhythmien stellt bei diesem Subtyp eine wichtige Komplikation dar und beeinflusst das Überleben und die Lebensqualität. Dennoch ist bisher wenig über die Mechanismen der zugrundeliegenden Pathologie durch die Mutation bekannt.

Aus einer Hautbiopsie wurden einem Patienten mit LGMD2I, DCM sowie rezidivierenden ventrikulären Tachyarrhythmien Zellen entnommen und zu Fibroblasten differenziert, welche eine homozygote Punktmutation im FKRP-Gen aufwiesen (826C>A; Leu276Ile). Diese wurden zusammen mit Zellen von drei gesunden Spendern zu humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPSCs) generiert und in Kardiomyozyten differenziert. Die Ionenkanalströme wurden per whole-cell Patch-Clamp-Verfahren aufgezeichnet und anschließend ausgewertet. Ebenfalls erfolgte die Analyse von strukturellen Veränderungen und der Expression verschiedener Gene mittels quantitativer PCR und Immunhistochemie.

Es konnten erfolgreich hiPSC-Kardiomyozyten erzeugt werden, welche phänotypische Eigenschaften von DCM-Kardiomyozyten widerspiegeln. Dabei wiesen hiPSC-Kardiomyozyten des Patienten atypische Aktionspotentiale auf, die durch eine reduzierte Amplitude und Depolarisations-geschwindigkeit gekennzeichnet waren. Die Peak- und late-Na-Kanalströme (I_{Na}) sowie die Peak-L-Typ-Calciumkanalströme (I_{Ca-L}) waren signifikant reduziert. Die Expression von SCN5A und CACNA1C war in DCM-Kardiomyozyten reduziert, was mit der Reduktion von I_{Na} und I_{Ca-L} übereinstimmte. Die Kaliumkanäle wiesen einen reduzierten schnell verzögerten Gleichrichter-Kaliumstrom (I_{Kr}) auf, während der transiente (I_{to}) und der langsam verzögerte Gleichrichter-Kaliumstrom (I_{Ks}) keinen Unterschied zeigten. Weiterhin war die Calciumkonzentration durch einen reduzierten Ca^{2+} -Transienten und reduzierte Spiegel in der Diastole und Systole gekennzeichnet.

Die Ergebnisse der DCM hiPSC-Kardiomyozyten wiesen auf Ionenkanaldysfunktionen hin, welche für die wiederkehrenden ventrikulären Tachyarrhythmien verantwortlich sind. Die Verwendung von hiPSCs für die Analyse von Mechanismen kardialer elektrischer Dysfunktionen konnte phänotypische Veränderungen widerspiegeln und ermöglichte einen grundlegenden Erkenntnisgewinn von seltenen Erkrankungen.