

Isabel Weigl
Dr. med.

Klinische und elektrophysiologische Charakterisierung der mit Vorhofflimmern und struktureller Herzerkrankung assoziierten C-terminalen HCN4-Variante P883R

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Patrick Schweizer

Der HCN4-Ionenkanal spielt eine wichtige Rolle in der Generierung spontaner Aktionspotenziale im Sinusknoten des Herzens. Jüngst gab es vermehrt Hinweise darauf, dass das Auftreten von HCN4-Varianten mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern und einhergehender Tachykardie-induzierter Kardiomyopathie assoziiert sein könnte. Um den genetischen und pathophysiologischen Grundlagen dieser möglichen Assoziation genauer auf den Grund zu gehen, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern und Tachykardiomyopathie klinisch evaluiert sowie hinsichtlich genetischer HCN4-Varianten und deren molekularbiologischer und elektrophysiologischer Ausprägung untersucht.

Dabei wurde die *HCN4*-Variante P883R bei drei Patienten identifiziert. Diese Variante ist in der Allgemeinbevölkerung nicht sehr selten, doch war das Auftreten von *HCN4*-P883R in dem untersuchten Patientenkollektiv gegenüber der berichteten Allelfrequenz in der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht. Neben *HCN4*-P883R waren alle drei Indexpatienten zusätzlich auch Träger eines sehr häufigen, mit Vorhofflimmern assoziierten Polymorphismus im *KCNE1*-Gen, dessen Genprodukt an der kardialen Repolarisation beteiligt ist. Dieser Polymorphismus zeigte *in vitro* jedoch nur geringe elektrophysiologische Veränderungen. Zur elektrophysiologischen Charakterisierung der *HCN4*-P883R-Variante wurden die Kanäle in HEK293-Zellen transient transfiziert und sowohl in homomeren als auch heteromeren Expression mittels *patch-clamp* Technik evaluiert. Die Messungen konnten zeigen, dass homomere Kanäle aus *HCN4*-P883R-Untereinheiten eine Verschiebung der Aktivierungskurve in Richtung positiverer Potenziale und damit vermutlich eine frühzeitige Aktivierung während der spontanen Depolarisierung aufwiesen. Jedoch wurden diese Kanäle im Vergleich mit *HCN4*-Wildtyp-Kanälen zusätzlich schneller deaktiviert. Der homomere *HCN4*-P883R-Kanal präsentierte somit gemischte biophysikalische Eigenschaften, die sich aus Komponenten mit Überfunktion „*gain-of-function*“ und mit Unterfunktion „*loss-of-function*“ zusammensetzten. Bei Stimulation mit cAMP zeigten sich keine Unterschiede der Aktivierungs- und Deaktivierungscharakteristika zwischen *HCN4*-P883R- und *HCN4*-Wildtyp-Kanälen. Erfolgte bei heteromeren *HCN4*-Kanälen die Tetramerisierung der Kanäle sowohl aus Untereinheiten des *HCN4*-Wildtyps als auch der *HCN4*-P883R-Variante, wiesen die *HCN4*-Kanäle eine verlängerte Aktivierungskinetik auf. Zusätzlich produzierten heteromere *HCN4*-Kanäle im Vergleich mit *HCN4*-Wildtyp-Kanälen signifikant höhere Stromdichten von I_f . Mittels Immunfluoreszenzfärbungen und konfokaler Mikroskopie ergab sich kein Hinweis auf eine gestörte Membranexpression der *HCN4*-P883R-Variante. Die beobachteten Effekte können daher veränderten biophysikalischen Eigenschaften der *HCN4*-P883R-Variante zugeschrieben werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen klinischen, genetischen und elektrophysiologischen Daten legen nahe, dass *HCN4*-P883R als *disease modifier* eine erhöhte Neigung zu Vorhofflimmern und Tachykardie-induzierter Kardiomyopathie

provozieren könnte. Die Verstärkung von I_f -Strömen durch HCN4-P883R könnte vor allem bei gleichzeitig reduzierter Repolarisationsreserve durch den *KCNE1*-Polymorphismus zur Initiierung von Vorhofflimmern führen. Die Tachykardie-bedingte Überexpression und proarrhythmische Wirkung des HCN4-P883R-Kanals könnte des Weiteren zum Erhalt irregulärer Erregung und Chronifizierung von Vorhofflimmern beitragen. Eine Steigerung von I_f im kardialen Ventrikel kann zudem Zell-Apoptose, strukturelles *remodeling* und daraus folgend eine Einschränkung der ventrikulären Funktion, wie sie bei Tachykardie-induzierter Kardiomyopathie beobachtet wird, verursachen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit festigen den Stellenwert von *HCN4*-Varianten sowohl hinsichtlich der Pathophysiologie von Vorhofflimmern als auch bezüglich des Einflusses auf die Entwicklung struktureller Herzerkrankung. Diese Erkenntnisse bieten neue Möglichkeiten der frühzeitigen genetischen Diagnostik und spezifische Ansätze für Prävention und Therapie von Vorhofflimmern und damit einhergehend Tachykardie-assoziiierter Kardiomyopathie.