

## **- Zusammenfassung -**

Christoph Beyersdorf

Dr. med.

### **Antiarrhythmische Vorhofflimmertherapie mittels gentherapeutischer und pharmakologischer Inhibition des TASK-1 Zweiporendomänen-Kaliumkanals**

Fach: Innere Medizin

Doktormutter: Prof. Dr. med. Constanze Schmidt

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung, die mit zum Teil gravierenden Folgeerscheinungen wie einem Schlaganfall vergesellschaftet sein kann. Derzeitige Therapieoptionen sind häufig von mangelnder Effektivität oder Nebenwirkungen geprägt. Der Zweiporendomänen-Kaliumkanal TASK-1 ist in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus kardiovaskulärer Forschung gerückt. Die Gruppe der Zweiporendomänen-Kaliumkanäle ist maßgeblich an der Repolarisation des Aktionspotentials und der Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials beteiligt.

An isolierten atrialen humanen Kardiomyozyten konnte gezeigt werden, dass Vorhofflimmern mit einer Hochregulation des TASK-1 einhergeht. Hieraus folgt eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer (APD) und der atrialen Refraktärzeit (AERP). Diese elektrophysiologischen Veränderungen stellen grundlegende pathophysiologische Mechanismen des Vorhofflimmerns dar. Durch eine Blockade des TASK-1 zeigte sich auf zellulärer Ebene eine Verlängerung der APD und der AERP auf ähnliche Werte wie bei Sinusrhythmus-Patienten. Eine kardiale Expressionsanalyse des TASK-1 zeigte darüber hinaus ein Vorhof-dominantes Vorkommen mit vernachlässigbarer ventrikulärer Expression, was den TASK-1 als potentiell nebenwirkungsarmes Therapietarget zusätzlich interessant macht.

In diesem Projekt sollte nun systematisch das Potential einer TASK-1-Inhibition *in-vivo* untersucht werden. Hierzu wurde das translationale Modell des Hausschweines verwandt. Eine hochgradige Homologie der Aminosäuresequenzen von humanem und porcinem TASK-1 sowie eine dem Menschen ähnliche kardiovaskuläre Physiologie prädisponierten das Schwein für dieses Vorhaben.

Eine TASK-1-Blockade wurde durch zwei verschiedene Herangehensweisen erreicht. Zum einen durch einen gentherapeutischen TASK-1-Knockdown, und zum anderen durch eine pharmakologische Inhibition.

Eine effektive gentherapeutische Herunterregulation des TASK-1 wurde durch einen von der Arbeitsgruppe entwickelten AAV9-Vektor erzielt. Dieser enthielt eine siRNA zum TASK-1-Knockdown. Im Rahmen der pharmakologischen Inhibition wurden zwei verschiedene Medikamente evaluiert; A293 stellt einen für experimentelle Zwecke entwickelten TASK-1-Inhibitor dar. Mit Doxapram konnte ein weiterer hochaffiner TASK-1-Inhibitor getestet werden, der bereits über eine Zulassung als Atemstimulanz in der klinischen Praxis verfügt.

Vorhofflimmern wurde in den entsprechenden Gruppen durch Implantation eines Schrittmachers, der über eine atriale Tachypacing-Funktion mit Biofeedback-Funktion verfügt, realisiert. Zusätzlich erfolgte hier eine AV-Knoten-Ablation, um eine Tachykardie-induzierte Herzinsuffizienz zu vermeiden. In der Gentherapiegruppe wurden die AAV9-Vektoren nach medianer Sternotomie direkt in die Vorhöfe injiziert. In den Pharmakologie-Gruppen erfolgte die Anlage eines zentralvenösen Katheters (ZVK) zur täglichen Medikamenten-Applikation. Darüber hinaus wurde im Rahmen dieses Initial-Eingriffes eine elektrophysiologische Untersuchung (EPU) sowie eine echokardiographische Charakterisierung durchgeführt. Im anschließenden 14-tägigen Beobachtungsintervall wurden alle Tiere täglich klinisch evaluiert, Oberflächen-EKGs abgeleitet sowie die Medikamente in den Pharmakologie-Gruppen *i.v.* über den ZVK appliziert. In einem Finaleingriff schließlich wurden die EPU und die Echokardiographie wiederholt und nach Explantation des Herzens Proben aus verschiedenen kardialen Kompartimenten entnommen. Im Labor erfolgte im Anschluss an diese *in-vivo* Versuche eine Analyse der Expression des TASK-1 auf mRNA- und Proteinebene, sowie eine zellulär elektrophysiologische Charakterisierung der TASK-1-Ströme und der Aktionspotentiale mittels Patch-Clamp-Experimenten.

In diesem Projekt konnte zunächst bestätigt werden, dass Vorhofflimmern zu einer signifikanten Hochregulation des TASK-1 mit einer daraus resultierenden Verkürzung der APD und AERP führt. Sowohl durch eine gentherapeutische als auch durch eine pharmakologische Blockade wurde die Vorhofflimmerlast *in-vivo* deutlich reduziert. Darüber hinaus konnten mit Doxapram und A293 erfolgreiche Akutkardioversionen erzielt werden. Auf zellulärer Ebene zeigte sich durch beide Herangehensweisen der TASK-1-Inhibition eine Reduktion der Ionenströme sowie eine Verlängerung der APD und AERP. Proarrhythmische Nebenwirkungen blieben in allen Versuchsgruppen aus.

Der TASK-1 stellt somit ein vielversprechendes Target zur effektiven und nebenwirkungsarmen Vorhofflimmertherapie dar. Während eine gentherapeutische Inhibition vor einer breiten klinischen Anwendung vor allem einer Anpassung der Applikationsform bedarf, ist eine pharmakologische Vorhofflimmertherapie bereits klinische Konvention. Auf den Ergebnissen dieser Studie aufbauend wird das Potential von Doxapram bei der Kardioversion von Vorhofflimmerpatienten aktuell im Rahmen der DOCTOS-Studie (*Doxapram Conversion to Sinus Rhythm*; EudraCT No: 2018-002979-17) an der Universität Heidelberg evaluiert.