



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

Die Rolle von $K_{v11.1}$ -Kanälen in der Tonusregulation von Arterien

Autor: Nick Fabian Kaivers
Institut / Klinik: Centrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim (CBTM)
Doktorvater: Prof. Dr. R. Schubert

Durch Kontraktion und Relaxation spielen systemische Arterien eine entscheidende Rolle in der Regulation von Gefäßwiderstand und Blutdruck. Wesentlich daran beteiligt sind die in der glatten Gefäßmuskulatur vorkommenden Kaliumkanäle, die durch ihre spezifische Kinetik den Gefäßtonus modulieren und das Membranpotential regulieren. Zu den fünf Gruppen in glatter Gefäßmuskulatur vorkommenden Kaliumkanälen zählen auch spannungsabhängige Kaliumkanäle. Einen Vertreter dieser Gruppe stellt der zur KCNH-Gen-Familie gehörende $K_{v11.1}$ -Kanal dar, welcher schon in einer Vielzahl von Organen mit glatter Muskulatur nachgewiesen werden konnte, wie unter anderem im Ösophagus, Portalvene, Gallenblase und Uterus, und welcher dort einen entscheidenden Einfluss auf die Repolarisation des Membranpotentials nimmt. Bislang ist die Rolle des $K_{v11.1}$ -Kanals in glatter Gefäßmuskulatur von Arterien kaum bekannt. Voruntersuchungen aus unserem Labor konnten durch Blockade des $K_{v11.1}$ -Kanals allein oder nach funktioneller Ausschaltung einzelner weiterer Kaliumkanäle keinen Effekt auf den Gefäßtonus beobachten. Nicht untersucht war bisher eine mögliche Maskierung des Effektes durch andere an der Repolarisation beteiligter Kaliumkanäle. Daher untersucht die vorliegende Arbeit die Hypothese, dass der $K_{v11.1}$ -Kanal eine Rolle in der Kontraktilität glatter Gefäßmuskulatur nach Blockade von dominierenden Kaliumkanälen in Arterien des großen Kreislaufs spielt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die A. saphena von männlichen Wistarratten sowie männlichen und weiblichen, nicht geschlechtsreifen C57BL/6Jrj-Mäusen isoliert. Durch Nutzung eines Multi-Wire-Myographen wurde der Effekt des $K_{v11.1}$ -Kanal-Blockers BeKm auf die Methoxamin-induzierte Gefäßkontraktion alleine und nach Ausschaltung mehrerer an der Repolarisation beteiligter Kaliumkanäle untersucht. Weiterhin wurde der Effekt des $K_{v11.1}$ -Kanal-Aktivators NS3623 auf eine zuvor durch die Blockade mehrerer an der Repolarisation beteiligter Kaliumkanäle induzierte Gefäßkontraktion untersucht. Mittels qPCR wurde das Expressionsmuster von KCNH-Kanälen in der A. saphena der Ratte und der Maus analysiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl in der A. saphena der Ratte, als auch der Maus der $K_{v11.1}$ -Kanal den am stärksten exprimierten Kanal aus der KCNH-Gruppe darstellt. Die Untersuchungen an der A. saphena der Ratte zeigten, dass nach Blockade nur des TASK-1-Kanals mittels AVE1231, oder des K_{IR6} -Kanals mittels Glibenclamid, sowie nach Gabe der Kombination des K_{IR2} -Kanal-Blockers $BaCl_2$ und des BK_{Ca} -Kanal-Blockers IBTX, sowie nach Gabe der Kombination von IBTX und des K_{v7} -Kanal-Blockers XE991 BeKm nicht in der Lage war, die Methoxamin-induzierte Gefäßkontraktion zu verstärken. Nach gleichzeitiger Gabe von $BaCl_2$, IBTX, des K_{v1} -Kanal-Blockers DPO-1, sowie des K_{v2} -Kanal-Blockers STX konnte BeKm die Methoxamin-induzierte Gefäßkontraktion verstärken. Nach durch eine Kombination von IBTX, DPO-1, STX, XE991, $BaCl_2$, Glibenclamid und BeKm induzierter Gefäßkontraktion hatte NS3623 einen dilatierenden Effekt. Der dilatierende Effekt von NS3623 war bei Abwesenheit von IBTX im Blockermix stärker. Die Dilatation war bei Anwesenheit von BeKm im Blockermix schwächer. In der A. saphena der Maus war BeKm sowohl alleine, als auch nach Gabe von $BaCl_2$ oder IBTX, nach Gabe von $BaCl_2$ zusammen mit IBTX, nach Gabe von $BaCl_2$, IBTX, DPO-1 und STX und nach Gabe von IBTX und XE991 nicht in der Lage, die Methoxamin-induzierte Gefäßkontraktion zu verstärken.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der $K_{v11.1}$ -Kanal den am stärksten exprimierten Kanal aus der KCNH-Familie in systemischen Arterien der Ratte und Maus darstellt, was auf eine wichtige funktionelle Rolle in glatter Gefäßmuskulatur schließen lässt. Der Einfluss auf den Gefäßtonus scheint jedoch sehr begrenzt zu sein, da in der A. saphena der Ratte erst nach Blockade von vier weiteren an der Repolarisation beteiligter Kaliumkanäle ein Effekt von BeKm auf den Gefäßtonus beobachtet werden konnte. Diese Beobachtung konnte in der A. saphena der Maus gar nicht gemacht werden. Die Ergebnisse schließen jedoch eine Beteiligung an mit einer Reduktion der Expression von Kaliumkanälen

einhergehenden pathophysiologischen Prozessen nicht aus. Zudem konnte die vorliegende Arbeit nachweisen, dass NS3623 nicht spezifisch für den K_v11.1-Kanal ist und damit nicht als selektiver Öffner genutzt werden kann.