

Daniel Sebastian Schlund

Dr. med.

Pharmakologische und posttranslationale Regulation von kardialen Zwei-Poren-Domänen-Kaliumkanälen

Fach/ Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dierk Thomas

VHF ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Steigende Inzidenzen innerhalb einer stetig alternden Bevölkerung und mangelnde Effizienz der aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen führen zu einer zunehmenden sozioökonomischen Belastung durch VHF. Veränderte elektrische Eigenschaften von Herzmuskelzellen tragen zur Pathophysiologie von VHF bei. Molekulares Korrelat dieser elektrischen Ströme sind kardiale Ionenkanäle. K_{2P} -Kanäle transportieren positiv geladene Kaliumionen über die Zellmembran und beeinflussen Repolarisationsdauer und RMP von Kardiomyozyten. Als jüngst entdeckte Gruppe der Kaliumkanäle sind viele Eigenschaften dieser Familie noch unbekannt.

In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass TREK-1, ein Vertreter der K_{2P} -Kanäle, N-Glycosylierungen an den Asparaginresten N110 und N134 aufweist. Die Anwesenheit dieser Glukane wirkt sich direkt auf die Funktion des TREK-1 aus, was am ehesten durch eine vVeränderte Oberflächenexpressionen des Kanals mediiert wird. Hinweise auf O-Glykolylierungen konnten nicht gefunden werden.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass DOAK, im heterologen Expressionssystem keine direkten Effekte auf die Ionenkanäle hTREK-1, $hK_{ir}2.1$, $hK_{ir}2.2$, $hK_v1.5$, $hK_v4.3$ und $hK_v11.1$ ausüben. Dem klinisch beobachteten Benefit in der Behandlung mit Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban liegen möglicherweise andere Mechanismen zugrunde, die es zukünftig zu erforschen gilt.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, die pathophysiologischen Prozesse kardialer Arrhythmien besser zu verstehen um dadurch bessere therapeutische Konzepte für Patienten, die unter VHF leiden, zu entwickeln.