

Petar Mihaylov

Dr. med. dent.

Characterisation of Transmembrane Protein Tmem120a in Relation to Cardiac Arrhythmias

Fach/Einrichtung: *Innere Medizin*

Doktormutter: Prof. Dr. med. Constanze Schmidt

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung der Welt. Ihre zunehmende Prävalenz in der immer älter werdenden westlichen Bevölkerung stellen eine erhebliche Belastung für den Einzelnen und die Gesellschaft dar. Ventrikuläre Tachyarrhythmien sind seltener, enden aber oft tödlich und leiden ähnlich wie Vorhofflimmern unter einem Mangel an wirksamen therapeutischen Ansätzen, die gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten erhalten. Bei beiden Krankheiten kommt es zu mechanischen Veränderungen der Herzfunktion, die zu einem strukturellen Umbau führen. Die genauen molekularen Mechanismen, sind derzeit nur unzureichend bekannt. Die adäquate Behandlung von Schmerz ist für den Erfolg der Therapie zahlreicher Krankheiten von wesentlicher Bedeutung. Während Ionenkanäle, die für die Wahrnehmung chemischer und thermischer Nozizeption verantwortlich sind, identifiziert wurden, sind die molekularen Mechanismen, die der Wahrnehmung mechanischer Schmerzen zugrunde liegen, größtenteils noch unbekannt.

Tmem120a ist ein Protein, das mit mechanischer Nozizeption in Verbindung gebracht wird, wobei einige Arbeiten vermuten, dass es ein mechanosensitiver Ionenkanal ist, während andere ihm eine regulatorische Rolle bei mechanosensitiven Strömen im Zusammenhang mit Schmerzempfinden zuschreiben. Es ist jedoch nicht bekannt, ob dieses Protein im menschlichen Herzen exprimiert wird und mit den mechanischen Veränderungen, die bei Herzrhythmusstörungen auftreten, in Verbindung steht.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass Tmem120a und sein Paralog Tmem120b im menschlichen Herzen exprimiert werden, wobei sich Tmem120a hauptsächlich in der linken Herzhauptkammer (Ventrikel) und Tmem120b im rechten Vorhof (Atrium) befindet. Außerdem wurde gezeigt, dass die Expression von Tmem120b bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern erhöht ist. Anschließend konnte ein Modell für die zuverlässige Durchführung zellulär elektrophysiologischer Experimente mit Tmem120a unter Verwendung von *Xenopus laevis*-Oozyten entwickelt werden. Anhand dieses Modells konnte gezeigt werden, dass die

etablierten MSC-Inhibitoren Gd^{3+} und GsMTx4, nicht aber Ruthenium Rot, makroskopische Ströme in Tmem120a-Oozyten hemmen, was die Beteiligung des Proteins an der Mechanosensitivität bestätigt.

Um festzustellen, ob Tmem120a eine Rolle in der Pathophysiologie von Herzrhythmusstörungen spielt, wurde die Wirkung der Antiarrhythmika Amiodaron und Mexiletin auf makroskopische Ströme in Tmem120a-Oozyten untersucht. Während Amiodaron keine Wirkung auf die Ströme zeigte, führte die Perfusion mit Mexiletin zu einer dosisabhängigen Hemmung der makroskopischen Ströme. Diese Ergebnisse liefern erste Hinweise darauf, dass Tmem120a tatsächlich an der Pathophysiologie von Herzrhythmusstörungen beteiligt sein könnte. Zweitens liefert die strukturelle Ähnlichkeit zwischen Mexiletin und Lidocain, einem Antiarrhythmikum, das auch als Anästhetikum verwendet wird, weitere Unterstützung für die Rolle von Tmem120a bei der mechanischen Nozizeption.

Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen zu einem besseren Verständnis der Funktion von Tmem120a, einem Kanal, der Teil mehrerer scheinbar getrennten Prozesse ist, und seiner Beteiligung an der Pathophysiologie von Herzrhythmusstörungen bei. Die genaue Definition der Rolle des Proteins bei Herzrhythmusstörungen und die Entwicklung von neuen therapeutischen Ansätzen, die diese nutzen können, erfordern weitere Forschungsarbeiten. Für diese legen die Ergebnisse dieser Doktorarbeit und das darin Entwickelte funktionelle Assay den Grundstein.