



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

Die Rolle von TASK-1-Kanälen bei der Regulation des Gefäßtonus

Autor: Valentin Adler
Institut / Klinik: European Center for Angioscience (ECAS). Kardiovaskuläre Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. R. Schubert

Zur Versorgung von Körperzellen sowie für den Abtransport von Abbauprodukten wird das Blut über das Gefäßsystem im Körper verteilt. Um eine bedarfsgerechte Versorgung sicherzustellen, bestehen komplexe Regulationsmechanismen, die den Tonus arterieller Gefäße einstellen. Dies erfolgt durch Kontraktion und Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen. Eine Kontraktion kann durch Dehnung der Gefäßwand, Agonisten oder Depolarisation ausgelöst werden. Daher ist das Membranpotential, welches vor allem durch eine hohe Kaliumleitfähigkeit in Ruhe bestimmt wird und nahe dem Schwellenpotential von spannungsabhängigen Calciumkanälen liegt, von Interesse. Somit können bereits geringe Potentialänderungen, beispielsweise durch Hemmung oder Aktivierung von Kaliumkanälen, einen Einfluss auf den Tonus von Arterien haben. Diesbezüglich sind Kaliumkanäle von Interesse, welche das Membranpotential stabilisieren. Einer dieser Kanäle ist der TASK-1 Kanal.

Erste Untersuchungen an Arterien und die Beobachtung eines Zusammenhangs von TASK-1 Kanal-Verlust mit pulmonaler Hypertonie, lassen eine TASK-1 Kanal Beteiligung an der Regulation des Vasotonus plausibel erscheinen. Bisherige Untersuchungen beschränkten sich jedoch meist auf Versuche in der Zellkultur, sodass weitere funktionelle Untersuchungen fehlen.

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der Drahtmyographie an der *A. Saphena* der Ratte die Rolle von TASK-1 Kanälen bei der Regulation des Gefäßtonus funktionell untersucht. Für diese Fragestellung wurden intakte Gefäßpräparate in einem Myographen isometrisch eingespannt. Zur Induktion von Kontraktionen wurde Methoxamin, ein Agonist am α_1 -adrenergen Rezeptor, verwendet. Des Weiteren wurden verschiedene Kanalblocker angewendet und die durch Methoxamin erzeugten Kontraktionen unter diesen Bedingungen analysiert. So wird hier experimentell die Hypothese untersucht, dass TASK-1-Kaliumkanäle durch einen antikonstraktiven Effekt einen Einfluss auf Agonisten-induzierte Vasokonstriktion haben.

Zur Blockade von TASK-1 Kanälen wurden AVE1231 und A1899 angewendet. Um den Zusammenhang mit anderen Kanälen und dem pH-Wert zu analysieren, wurden des Weiteren der BK-Kanalblocker IbTx, der $K_v2.1$ Kanalblocker ScTx-1, der $K_v1.5$ Kanalblocker DPO-1, der K_v7 Kanalblocker XE991 und der Src Tyrosinkinase Inhibitor PP2 sowie Versuchspuffer mit einem pH von 7,1 und 7,8 verwendet.

Durch die Versuche konnte funktionell gezeigt werden, dass die Blockade des TASK-1 Kanals mithilfe von A1899 oder AVE1231 zu einer Steigerung der normalisierten Wandspannung führt. Dies zeigt funktionell, dass der TASK-1 Kanal antikonstraktiv wirkt.

Der Src Tyrosinkinase Inhibitor PP2 reduziert nach Ausschaltung des BK-Kanals die normalisierte Wandspannung. Der gezeigte antikonstraktive Effekt von PP2 zeigt funktionell eine kontraktile Wirkung der Src Tyrosinkinase an. PP2 kann des Weiteren die kontraktile Wirkung von AVE 1231 aufheben. Dies zeigt funktionell, dass die Src Tyrosinkinase möglicherweise auf den TASK-1 Kanal wirkt.

Ein saurerer Versuchspuffer reduziert die kontraktile Wirkung von AVE1231 und AVE1231 induziert einen antikonstraktiven Effekt des sauren Versuchspuffers. Dies zeigt, dass der saure Versuchspuffer eine antikonstraktile Wirkung haben kann und dass dieser den TASK-1 Kanal blockiert.

Ein alkalischer Versuchspuffer steigert die kontraktile Wirkung von AVE 1231. Dies unterstreicht, dass der TASK-1 Kanal durch alkalischen pH aktiviert wird.

Somit konnte erstmals funktionell gezeigt werden, dass der TASK-1 Kanal eine Rolle in der Regulation der Gefäßkontraktilität der *Arteria Saphena* von Ratten spielt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Wirkung des TASK-1 Kanal vom pH-Wert und der Src Tyrosinkinase abhängig ist.

Durch die gewonnenen Erkenntnisse wird ein wichtiger Ausgangspunkt für zukünftige in vitro bzw. in vivo Untersuchungen zur Rolle des TASK-1 Kanals geboten, um die gewonnenen Erkenntnisse weiter einzuordnen und allgemeinere Aussagen treffen zu können.