



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

Die Rolle von Kv7.1-Kanälen in der Regulation des Tonus renaler Arterien

Autor: Stephanie Schulte-Herbrüggen
Institut / Klinik: European Center for Angioscience (ECAS). Kardiovaskuläre Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. R. Schubert

Das Kreislaufsystem des menschlichen Körpers unterliegt einer feinen Regulation, immer abgestimmt auf die aktuellen Umgebungsbedingungen. So wird der Blutfluss durch die Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen gesteuert, die wiederum größtenteils von Membranpotentialänderungen abhängt. Grundlage dieser Veränderungen des Membranpotentials sind Ionenkanäle, von denen die spannungsabhängigen Kaliumkanäle (Kv-Kanäle) eine große Rolle spielen.

In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass besonders die Familie der Kv7-Kanäle von Bedeutung ist. Diese Kanalfamilie wird von den Genen KCNQ1-KCNQ5 kodiert und schließt die fünf Kanal-Subtypen Kv7.1-Kv7.5 ein. In den glatten Gefäßmuskelzellen wurden vor allem die Subtypen Kv7.1, Kv7.4 und Kv7.5 nachgewiesen. Insbesondere von den Kv7.4- und Kv7.5-Kanälen konnte bisher in Studien gezeigt werden, dass sie maßgeblich zum Muskeltonus der Gefäße beitragen.

Über den ebenso exprimierten Kv7.1-Kanal ist dagegen noch recht wenig bekannt, weshalb in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, inwieweit dieser Kanal an der Kontraktion und Dilatation der Gefäßmuskulatur beteiligt ist. Es wurden die Hypothesen geprüft, dass Kv7.1-Kanäle einen Einfluss auf die Agonisten-induzierte Kontraktion renaler Arterien haben und dass sie bei hormonellen Vasorelaxationen mitwirken.

Die Versuche wurden an renalen Gefäßen durchgeführt, da hier eine besonders hohe Expression der Kv7.1-Kanäle, vergleichbar mit der der Kv7.4- und Kv7.5-Kanäle, nachgewiesen wurde.

Mittels isometrischer Myographie wurden die kontraktile Eigenschaften isolierter Aa. interlobares von Wistar-Ratten untersucht, indem ihre Reaktion auf Methoxamin nach Gabe verschiedener Kaliumkanalblocker bzw. Kaliumkanalöffner gemessen wurde.

Die Öffnung des Kv7.1-Kanals bewirkte eine Abschwächung der Methoxamin-induzierten Vasokontraktion. Dieser Effekt wurde durch den Kv7.1-Kanalblocker HMR1556 und durch den allgemeinen Kv7-Kanalblocker XE991 aufgehoben. Dadurch konnte gezeigt werden, dass funktionelle Kv7.1-Kanäle in den Aa. interlobares zu finden sind, dass sie Teil der Kv7-Kanalfamilie sind und ihre gezielte Öffnung eine Vasodilatation bewirkt. Durch alleinige Blockade des Kv7.1-Kanals konnte kein Effekt auf die Methoxamin-induzierte Kontraktion detektiert werden, auch nicht nach vorheriger Blockade anderer in den Gefäßen vorhandener Kaliumkanäle. Es scheint, dass der Kv7.1-Kanal keinen Beitrag zur Agonisten-induzierten Kontraktion leistet und seine Wirkung auch nicht durch andere Kaliumkanäle maskiert wird.

Zusätzlich gab es keine Hinweise darauf, dass der Kv7.1-Kanal neben seiner homotetrameren Form auch heterotetramere Strukturen mit anderen Kv7-Kanälen eingeht.

Untersuchungen mit den hormonellen Vasodilatoren ANP und Urocortin, die über unterschiedliche Second Messenger wirken, zeigten eine deutliche Wirkung der Hormone in den von uns untersuchten Gefäßen. Diese blieb sowohl von der spezifischen Blockade des Kv7.1-Kanals, als auch von der Blockade der Kv7-Kanalfamilie unbeeinträchtigt. Dies lässt darauf schließen, dass diese Hormone in den untersuchten Gefäßen Kv7-Kanal-unabhängig wirken.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass in den Aa. interlobares der Ratte funktionelle Kv7.1-Kanäle zu finden sind. Auch wenn sie an der Agonisten-induzierten Gefäßkontraktion und an den Vasorelaxationen vermittelt durch die Second Messenger cAMP und cGMP nicht beteiligt zu sein scheinen, bewirkt ihre Öffnung eine deutliche Vasodilatation. Dies deutet auf eine bisher unbekannte Bedeutung der Kv7.1-Kanäle für den Muskeltonus renaler Gefäßen hin. Besonders auch deshalb, weil die Kanäle in den untersuchten physiologischen Prozessen der Gefäßtonusregulation keine zentrale Rolle zu spielen scheinen, sollte man sie als mögliche Strategie für Therapien verschiedener kardiovaskulärer, nephrologischer und onkologischer Erkrankungen nicht unterschätzen.