

A Projektinformationen

Kurztitel:

Wirkungen von Fluorchinolonen auf HERG- und ATP-empfindliche K⁺-Kanäle

Thema/Fragestellung:

Abklärung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Fluorchinolon-Derivaten zur Hemmung der Aktivitäten von HERG-Kanälen und von ATP-empfindlichen K⁺-Kanälen und somit zur Abklärung des kardiotoxischen und Blutglukose-verändernden Potentials von Fluorchinolon-Derivaten

Forschungsschwerpunkt: Wirkungen von Arzneimittel und Medizinprodukten

Modul: Erregungsleitung

Verantwortlicher Wissenschaftler:

PD Dr. Bernd Joachim Zünkler

Abstract:

Bestimmte Fluorchinolone (Antibiotika) können sowohl Veränderungen der Blutglukose-Konzentration als auch kardiotoxische Wirkungen hervorrufen. Über eine Blockade der schnellen Komponente des verzögerten, einwärts-gleichrichtenden K⁺-Auswärtsstroms der Herzzelle (rapid delayed rectifier, IKr), die durch HERG (human ether a-go-go-related gene) kodiert wird, können bestimmte Fluorchinolone (z.B. Grepafloxacin, Sparfloxacin) lebensbedrohende Herzrhythmusstörungen vom Typ Torsades de Pointes auslösen. ATP-empfindliche K⁺- (KATP) Kanäle sind in der B-Zelle der Langerhansschen Insel an der Regulation der Insulinsekretion und somit der Plasma-Blutglukosekonzentration beteiligt, und im Herzen spielen KATP-Kanäle eine zentrale Rolle für die Auslösung von Herzrhythmusstörungen während eines Herzinfarktes. Wir untersuchen die Wirkungen von Fluorchinolon-Derivaten auf HERG-Kanäle und auf KATP-Kanäle, um Struktur-Wirkungs-Beziehungen für die Hemmung der Aktivitäten dieser Kanäle durch Fluorchinolone abzuklären. Damit sollen die Strukturen von Fluorchinolonen untersucht werden, die für das kardiotoxische bzw. Blutglukose-verändernde Potential verantwortlich sind. Wir haben an den Positionen N1 und am Piperazinring substituierte Fluorchinolon-Derivate untersucht. Ferner untersuchen wir, ob blockierende Wirkungen von Fluorchinolonen an KATP-Kanälen über die porenbildende Kir6.2-Untereinheit der Kanäle, die in der B-Zelle und im Herzen vorkommt, vermittelt werden. Parallel zu unseren Arbeiten werden am Institut für Pharmakologie der TU Braunschweig die Wirkungen derselben Fluorchinolon-Derivate auf die Funktion von B-Zellen der Langerhansschen Insel (Insulinsekretion, Membranpotential, intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration) untersucht.

Vorgesehene Laufzeit:

3 Jahre

Kooperationspartner:

Prof. Dr. U. Holzgrabe, Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Würzburg

Prof. Dr. I. Rustenbeck, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, TU Braunschweig

B Publikationen aus dem Projekt ab 2003:

BJ Zünkler, M Wos, Effects of lomefloxacin and norfloxacin on pancreatic β -cell ATP-sensitive K⁺ channels, Life Sciences, 73, 2003, 429-435.

T Grosse-Lackmann, BJ Zünkler, I Rustenbeck, Specificity of nonadrenergic imidazoline binding sites in insulin-secreting cells and relation to the block of ATP-sensitive K⁺ channels, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1009, 2003, 371-377.

H Heissig, KA Urban, K Hastedt, BJ Zünkler, U Panten, Mechanism of the insulin-releasing action of alpha-ketoisocaproate and related alpha-keto acid anions, *Mol. Pharmacol.*, 68, 2005, 1097-1105.

BJ Zünkler, S Claaßen, M Wos-Maganga, I Rustenbeck, U Holzgrave, Effects of fluoroquinolones on HERG channels and on pancreatic β -cell ATP-sensitive K⁺ channels, *Toxicology*, 2006 (in press).

C Laufende Doktorarbeit aus dem Projekt:

S Claaßen, Wirkungen von Gastroprokinetika und Fluorchinolonen auf HERG-Kanäle, Universität Bonn