

Inhibition des kardialen Kaliumkanals HERG durch die natürlichen Fruchthaltstoffe und Flavonoide Naringenin, Morin und Hesperitin

Eberhard P. Scholz¹, Edgard Zitron¹, Sonja Lück, Claudia Kiesecker, Christoph A. Karle

Medizinische Universitätsklinik III (Kardiologie, Angiologie, Pneumologie) der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg

¹gleichberechtigte Erstautoren

ABSTRACT

Flavonoide sind natürliche Inhaltsstoffe pflanzlicher Nahrungsmittel mit einem ausgesprochen breiten Wirkspektrum. Eine flavonoidreiche Ernährung wird zunehmend mit einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität in Zusammenhang gebracht. Bisher wurden für diesen Effekt vor allem antioxidative oder anti-entzündliche Wirkungen verantwortlich gemacht. Spezifische, antiarrhythmische Eigenschaften von Flavonoiden wurden bislang nicht beschrieben. Hauptangriffspunkt der meisten anti- und auch proarrhythmischen Substanzen ist der HERG Kaliumkanal. Aus diesem Grunde wurden Effekte von Flavonoiden auf HERG Kaliumkanälen in Krallenfroschoozyten mit Hilfe der Doppelektroden Voltage-Clamp Technik untersucht.

Die Flavonoide Naringenin, Morin und Hesperetin blockierten den HERG Kaliumkanal konzentrationsabhängig ($IC_{50} = 102,6, 111,5$ bzw. $263,3 \mu M$ entsprechend). Die Blockentwicklung erfolgte rasch und war bei Naringenin und Hesperetin im Gegensatz zu Morin komplett auswaschbar. Die halbmaximale Aktivierungsspannung von HERG wurde durch Naringenin und Hesperetin nicht beeinflusst, durch Morin jedoch um $31,2 \pm 3,8$ mV in Richtung positiver Membranpotentiale verschoben. Die Zeitkonstanten der Inaktivierung wurden durch Naringenin leicht, durch Morin und Hesperetin nicht verändert. Naringenin verschob die halbmaximale Inaktivierungsspannung der Steady-State Inaktivierung um $14,9 \pm 3,7$ mV in Richtung negativer Potentiale, während Morin und Hesperetin keine Effekte zeigten. Der Block durch Naringenin zeigte eine leichte, der durch Morin eine ausgeprägte Spannungsabhängigkeit. Bei Morin bestand zusätzlich eine umgekehrte Frequenzabhängigkeit des Blocks (sogenannte „Reverse-Use-Dependence“). Im Vergleich zu HERG Wildtyp wurde HERG mit der Porenmutation F656A durch Naringenin und Hesperetin weniger stark geblockt. Die Mutation Y652A hatte keinen Einfluss auf das Bindungsverhalten der drei Substanzen.

Die Flavonoide Naringenin, Morin und Hesperetin hemmen den HERG Kaliumkanal mit unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften. Durch die fehlende Auswaschbarkeit und Abnahme des Blocks bei hohen Frequenzen erscheint die Substanz Morin zur Therapie von schnellen Herzrhythmusstörungen von vornherein wenig geeignet, wenn nicht sogar proarrhythmisch. Aufgrund des relativ niedrigen IC_{50} und einer Förderung der Kanalaktivierung scheint Naringenin als potentiell Medikament am aussichtsreichsten. Verlässliche Aussagen über die therapeutisch antiarrhythmische Verwertbarkeit der Stoffe können jedoch letztendlich nur anhand von klinischen Studien getroffen werden.

