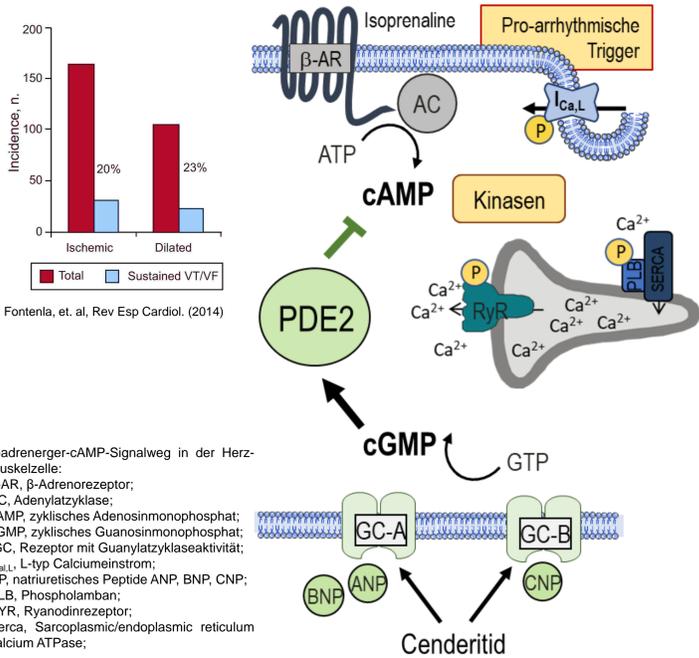


Bedeutung der cGMP-vermittelten Aktivierung der PDE2 durch das natriuretische Peptidanalogen Cenderitid bei Herzinsuffizienz

Susanne Kämmerer, Eleder Cachorro, Rebecca Firneburg, Mario Günscht, Ali El-Armouche
Integratives Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie

Neue antiarrhythmische Therapiestrategie?



Hypothese: Die cGMP-vermittelte Aktivierung der PDE2 durch Ko-Stimulation von GC-A/B Rezeptoren mittels Cenderitid vermindert cAMP-abhängige pro-arrhythmische Signale in Kardiomyozyten von herzinsuffizienten Mäusen.

Fragestellungen:

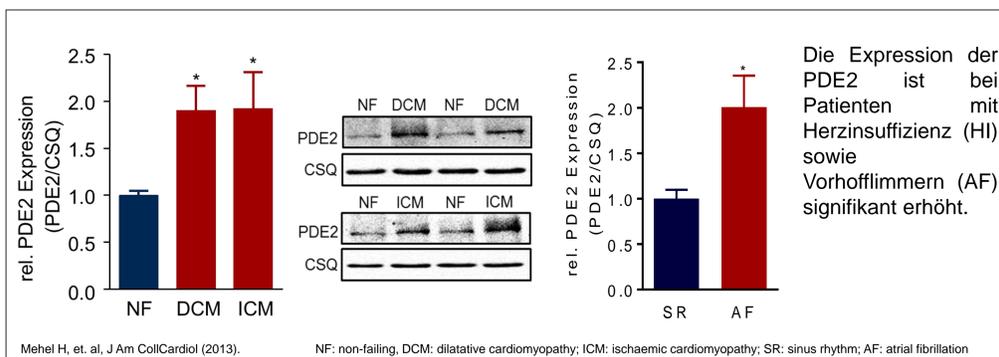
- (1) Welchen Einfluss hat die cGMP-vermittelte PDE2 Stimulation durch Cenderitid auf intrazelluläre cAMP-Level sowie arrhythmogene intrazelluläre Ca²⁺ Freisetzungen bei Herzinsuffizienz?
- (2) Welchen Einfluss hat die cGMP-vermittelte PDE2 Stimulation mit Cenderitid auf pro-arrhythmische zelluläre Aktionspotentiale bei Herzinsuffizienz?

Methoden:

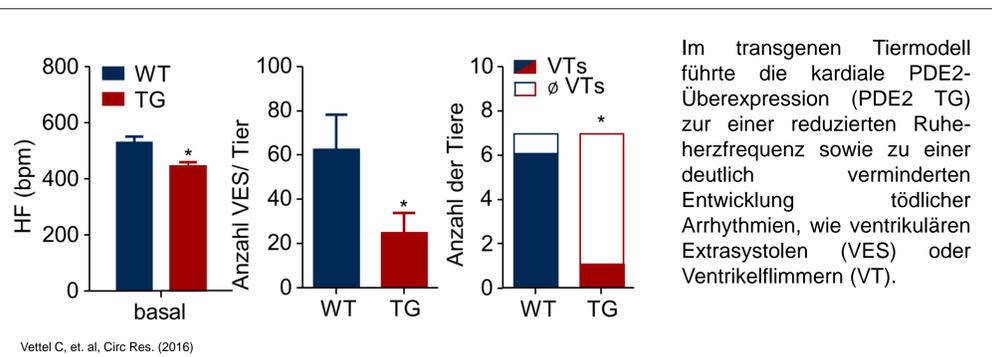
- Mausmodell mit herzspezifischem PDE2 *Knockout*, Isolation von Kardiomyozyten
- Simulation einer Herzinsuffizienz durch Hochfetttdiät (HFD) und Bluthochdruck (L-NAME-Behandlung) im Mausmodell
- Calcium-Imaging zur Analyse der intrazellulären Calciumfreisetzung und -wiederaufnahme ins sarkoplasmatische Retikulum
- Bestimmung der intrazellulären cAMP-Level mittels ELISA
- Patch-clamp zur Quantifizierung zellulärer spontaner arrhythmischer Aktionspotentiale

Vorarbeiten

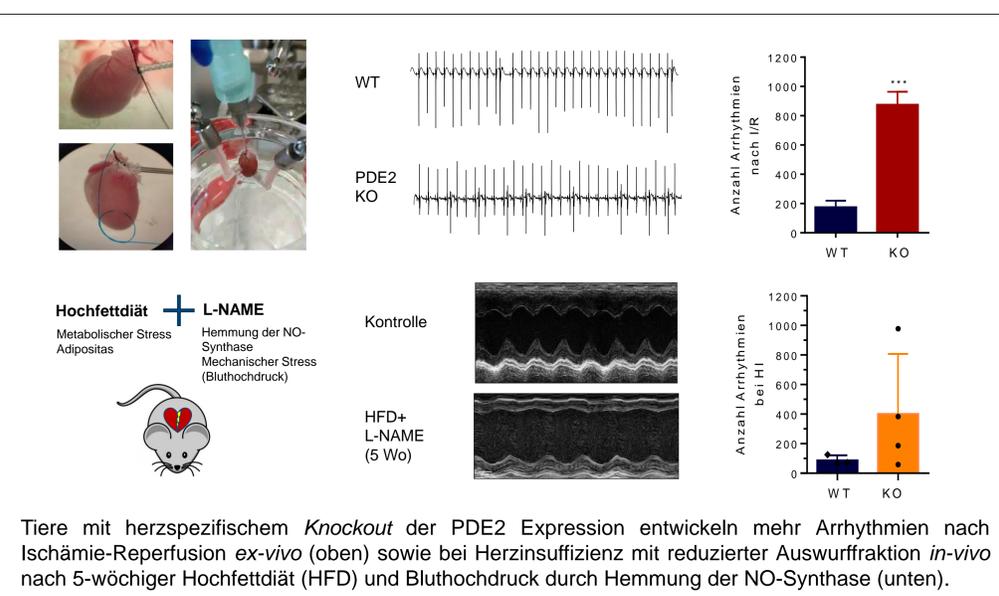
PDE2 Expression bei Patienten mit HI und AF



Mausmodell mit kardialer PDE2 Überexpression



Mausmodell mit kardialem PDE2 Knockout



PDE2-vermittelte antiarrhythmogene Effekte von CNP

