

Empagliflozin reduziert den späten Natriumstrom am Herzen durch Hemmung der Ca²⁺/Calmodulin-abhängige Proteinkinase II

Die Ca²⁺/Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaMKII) ist ein zentraler Regulator der kardialen Ca²⁺-Homöostase. Ihre Überaktivierung wird als Schlüsselmechanismus in der Entwicklung von Herzschwäche und anderen kardialen Erkrankungen angesehen. Die Aktivierung der CaMKII führt durch Phosphorylierung von Natriumkanälen im Herzmuskel zu einem schädlichen Natriumeinstrom in die Herzzellen, wodurch es beispielsweise zu Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Die eigentlich zur Blutzuckertherapie entwickelten SGLT2-Hemmer (u.a. das Empagliflozin) haben sich auch als wirksame Medikamente für Herzschwäche herausgestellt. Da das Zielprotein dieser Medikamente, also das SGLT2, in Herzzellen gar vorliegt, ist eine andere Funktionsweise des Empagliflozins hochwahrscheinlich.

Die hier prämierte Arbeit ist am Universitären Herzzentrum Regensburg (UHR) maßgeblich durch PD Dr. Julian Mustroph, Dr. Maria Baier und Prof. Stefan Wagner vorangetrieben worden. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass Empagliflozin über die Verminderung der schädlichen CaMKII-Aktivität den so genannten späten Natriumstrom der Herzzellen hemmt. Dabei konnte in Experimenten an menschlichen Herzzellen gezeigt werden, dass Empagliflozin nicht direkt den zu Grunde liegenden Natriumkanal Na_v1.5 beeinflusst, sondern durch Absenkung der CaMKII-Aktivität die Phosphorylierung des Natriumkanals Na_v1.5 durch die CaMKII reduziert. Diese Erkenntnis ist wegweisend, da eine Hemmung der CaMKII klinisch im Menschen bislang nicht möglich war und eine erhöhte CaMKII-Aktivität auch bei anderen Herzerkrankungen bekannt ist. Die Arbeit trägt dazu bei, die unerwarteten positiven Effekte von Empagliflozin auf Herzmuskelzellen zu erklären. Hierdurch könnte die klinische Anwendbarkeit von Empagliflozin künftig möglicherweise erweitert werden.

Publikation:

Mustroph J, Baier MJ, Pabel S, Stehle T, Trum M, Provaznik Z, Mohler PJ, Musa H, Hund TJ, Sossalla S, Maier LS, Wagner S. Empagliflozin Inhibits Cardiac Late Sodium Current by Ca/Calmodulin-Dependent Kinase II. *Circulation*. 2022 Oct 18;146(16):1259-1261.

DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057364](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057364)