Újszerű megközelítések új antiaritmiás hatású vegyületek kifejlesztésére

PhD értekezés tézisei

Dr. Corici Claudia, *DPharm*

Témavezető:
Dr. Jost Norbert László

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
Multidiszciplináris Doktori Iskola

Szeged

2015

BEVEZETÉS

A szívritmuszavar népegészségügyi probléma. A kardiális morbiditás és mortalitás szempontjából a szívritmuszavar leggyakoribb formái a pitvarfibrilláció és a kamrai tachykardia/kamrafibrilláció. A szívritmuszavar a normál szívműködés során az elektromos impulzusban bekövetkező változások összességére vonatkozik. Munkám során a szívritmuszavart kiváltó ioncsatorna aktivációt és gátlást, valamint az intracelluláris Ca^{2+} szintet vizsgáltuk.

Kihívások a szívritmuszavar kezelésében

A szívritmuszavar kezelésére jelenleg használható gyógyszereket két rendszer szerint csoportosíthatjük. Egyrészt ismert a 4 csoportba osztó Vaughan Williams szerinti klasszifikáció (1. táblázat), vagy a klinikai relevancia szerinti „*Sicilian Gambit*" elnevezésű klasszifikáció. A Vaughan Williams szerinti felosztás ma már kissé elavultnak tekinthető, ugyanis az antiaritmiás szerek a komplex hatásmechanizmusuk miatt nehezen sorolhatók be a csoportosítás alapját képező hatások külön-külön csoportjaiba. Az 1991-ben bevezetett *Sicilian Gambit* a hatásmechanizmus és az aritmogén mechanizmus alapján igyekszik csoportosítani az antiaritmiás szereket.

I. csoport Na^{+}-csatorna blokkolók	II. csoport Szimpatikus tónust csökkentők	III. csoport Repolarizációt nyújtó szerek	IV. csoport Ca^{2+}-csatorna blokkolók
IA Fázis 0 gátlása Vezetés gátlása Repolarizáció megnyújtása Disopyramid, Procainamid, Quinidin IB Minimális hatás a Fázis 0-ra normál szövetben Fázis 0 gátlása abnormális szövetben Repolarizáció kismértékben rövidül, vagy nem változik Diphenylhydantoin, Lidocain, Mexiletin, Tocainid IC Fázis 0 erőteljes gátlása Vezetés erőteljes gátlása Enyhe hatás a repolarizációra Flecainid, Moricizin, Propafenon	Acebutolol Betaxolol Bisoprolol Bucindolol Carvedilol Esmolol Metoprolol Nadolol Propranolol Timolol	Amiodaron Azimilid Bretylium Dofetilid Ibutilid Sotalol Tedisamil	Diltiazem Nifedipin Nisoldipin Verapamil

1. táblázat. Az antiaritmiás szerek Vaughan Williams-féle osztályozása

A múltban a szívritmus zavarok gyógyszeres kezelése nehéznek bizonyult, részben a gyógyszerek nem megfelelő hatékonysága, részben a súlyos szövődmények miatt. A kardiológiában történt előrelépések ellenére a gyógyszeres kezelés empirikus úton történik, ugyanis még mindig nem teljesen ismertek sem az aritmiák kialakulásának élettani és kórélettani okai, sem a gyógyszerek pontos hatásmechanizmusa, amellyel megelőzik, elnyomják, vagy bizonyos esetekben kiválthatják magát az aritmiát. Az alacsonyabb proaritmiás mellékhatással rendelkező, hatékony antiaritmiás szerek kifejlesztése érdekében fontos a szerek hatásmechanizmusának alaposabb megértése mind szervi, szöveti, celluláris és szubcelluláris szinten.

Az aritmiák gyógyszeres kezelése még mindig számos problémát vet fel ugyanis az antiaritmiás szerek hatékonyságának vizsgálatai során kimutatták a szerek mellékhatásainak tulajdonított mortalitás növekedést. A CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) vizsgálatban a túlélőkben a szívinfarktust követő aszimptomatikus vagy enyhe szimptomatikus kamra aritmiában nézték az encainide, flecainide vagy moricizine hatását a hirtelen szívhalál kialakulásának rizikójára. Az átlagosan 10 hónapos utánkövetési idő alatt a gyógyszeresen kezelt betegek között magasabb volt az aritmia miatt bekövetkezett halál, mint a placebóval kezelt betegekben. A vizsgálatban megállapították, hogy sem az encainid, sem a flecainid nem alkalmazható a szívinfarktust követő aszimptomatikus vagy enyhe szimptomatikus kamra aritmiák kezelésére, bár kezdetben ezek a szerek hatékonynak bizonyultak a kamrai aritmiák kivédésben.

A SWORD (Survival With Oral D-sotalol) vizsgálat célja volt magas rizikójú betegekben azt megállapítani, hogy a klinikailag jelentős β-blokkoló hatással nem rendelkező, tiszta K^+ csatorna gátló d-sotalol képes-e csökkenteni a mortalitást. A vizsgált betegekben a d-sotalol alkalmazása növelte a mortalitást, ami a szer proaritmiás hatásának tulajdonítható.

A repolarizációs rezerv fontossága

A normális szívizom erős repolarizációs tartalékkal rendelkezik,(„repolarizációs rezerv”), amelynek egyik fő komponense a késői egyenirányító káliumáram lassú komponense, az I_{Ks} áram. A repolarizációs rezerv gyengülése nem feltétlenül eredményez számottevő repolarizáció megnyúlást, de növeli a szív aritmiakészségét. Többféle típusú K^+ csatorna egyidejű gátlása a repolarizációs rezerv csökkenése miatt kóros mértékű repolarizáció megnyúlást eredményezhet és megnövekedett proaritmiás kockázattal jár. Az I_{Ks} egy cAMP-függő ionáram, ugyanis nyugalmi szimpatikus tónusnál és normális hosszúságú akciós potenciál alatt, a viszonylag lassú aktiváció miatt, csak csékely mértékben aktiválodik, és így nem vesz reszt a normális repolarizáció biztosításában. Ha az akciós potenciál megnyúlt állapotban van, az I_{Ks} -áram, kiesése vagy csökkenése veszélyes repolarizáció megnyúlást okozhat.

A gyógyszerfejlesztések során illetve gyógyszeres terápia megkezdése előtt a jelenleg használatos (HERG csatorna gátlás, QTc megnyúlás) módszereknél érzékenyebb és prediktívebb megközelítésekre van szükség. Ilyen új módszer lehet mind az experimentális mind a klinikai gyakorlatban a rövid távú QT variabilitás meghatározása.

A szív kalcium homeosztázisa

A szívizomsejt aktivációja során az intracelluláris kalciumszint ($[Ca^{2+}]_i$) emelkedésével párhuzamosan aktiválódnak a $[Ca^{2+}]_i$ restitúcióját szolgáló folyamatok. A szívizomsejtben több ilyen mechanizmus ismert. Mindegyikért egy transzportfehérje felelős, mely a citoplazmába kerülő Ca^{2+} jelentős hányadát azonnal megköti (puffereli), majd onnan eltávolítja. Ezek a Ca^{2+}-transzportrendszerek: a szarkoplazmás retikulum Ca^{2+}-ATPáz (SERCA), a szarkolemma Na^+-Ca^{2+} -kicserélő mechanizmusa (NCX) és valamint a mitokondrium Ca^{2+}-uniportere. Közülük az első kettő távolítja el a citoplazmatikus Ca^{2+} legnagyobb részét. A Ca^{2+}-eltávolító mechanizmusok aktivitásának fokozódása a Ca^{2+}-tranziens felszálló szára alatt kezdődik meg.

Az NCX a plazmamembrán iontranszport-rendszere. A szívizomsejtben három Na^+-ot szállít egy Ca^{2+} ionnal szemben, ami nettó pozitív töltésmozgással jár. Ennek megfelelően az NCX elektrogén transzporternek tekinthető. A cseretranszport reverzibilis. Az elektrokémiai hajtóerőnek megfelelően az NCX Ca^{2+}- ot távolít el a sejtből a plazmamembrán Ca^{2+}-ATPázával párhuzamosan, vagy Ca^{2+}-ot szállít a sejtbe például a feszültségfüggő Ca^{2+}-csatornákkal párhuzamosan. A szívizomsejtben az aktivációs ciklus során a plazmamembrán mentén az NCX működését meghatározó elektrokémiai folyamatok állandóan változnak, így mindkét irányú folyamat fellelhető, mennyiségében azonban a Ca^{2+}-eltávolító folyamat a jelentősebb. Az NCX a SERCA2a mellett a szívizomsejtben a $[Ca^{2+}]_i$ helyreállításáért felelős másik legjelentősebb Ca^{2+}-transzportrendszer.

A késői utódepolarizáció (DAD) oka a szívizomsejtek Ca^{2+}-túlterhelése. Késői utódepolarizáció által triggerelt aritmia típus például a digitáliszmérgezéshez társuló pitvari és kamrai tachycardiák ritmuszavarok. A DAD kioltására és az azon alapuló triggerelt tachycardiák kezelésére érthető módon a Na^+ és Ca^{2+}-beáramlást gátló szerek egyaránt alkalmasak. Újabban hipotézisként felvetődött, hogy a Na^+/Ca^{2+}-csereáram direkt gátlásának jótékony hatása lehet a Ca^{2+} túlterhelés következtében fellépő aritmiák (EAD, DAD) kezelésére.

Vizsgálataink celja

Fentiek alapján a PhD értekezésemben bemutatott kísérletes munkának a következő volt a célja:

(1) Egy új I_{Ks} aktivátor molekula gyógyszerjelöltként történő fejlesztése és vizsgálata.

(2) A késői egyenirányító kálium áram gyors (I_{Kr}) és lassú komponensének (I_{Ks}) összehasonlító vizsgálata különböző speciesekben.

(3) Új nátrium/kalcium cseremechanizmust gátló szerek celluláris elektrofiziológiai és antiaritmiás hatásainak vizsgalata.

MÓDSZEREK

Speciesek és preparátumok

A kísérleteket kutya, nyúl, tengerimalac és egészséges emberi donor szívekből származó kamrai preparátumokon (papilláris izomnyesedék, ill. szívizomsejt) végeztük. Kezeletlen felnőtt 8-20 kg súlyú keverék kutyákat, 1.5-2 kg súlyú Új Zélandi házinyulakat, illetve 300-500 g súlyú tengerimalacokat használtunk. A kísérleti eljárást a Szegedi Tudományegyetem Munkahelyi Állatkísérletes Bizottsága (MÁB) előzetes támogatása és előterjesztése alapján a Csongrád Megyei Kormányhivatal Élelmiszerlánc Bizottsága és Állategészségügyi Igazgatósága a XII./01031/000/2008 and XIII./1211/2012 számú határozatában engedélyezte.

A humán kísérletekhez szükséges szívizom-preparátumokat aortabillentyű beültetéshez használt egészséges emberi donorszívek nyesedékéből nyertük. A szív kivétele előtt a szervdonor furoszemid, dobutamin és plazma kivételével nem részesült más gyógyszerkezelésben. A kísérleti eljárás megfelel az Orvosok Világszövetsége (WMA) Helsinki Nyilatkozata előírásainak (Cardiovascular Research 1997; 35:2-4), és rendelkeztünk a Szegedi Tudományegyetem és az Egészségügyi Tudományos Tanács engedélyével (51-57/1997 OEj és 4991-0/2010-1018EKU (339/PI/010). A transzplantációs műtéthez szükséges billentyűk eltávolítása után a megmaradt szívizomnyesedékeket hideg (4-6 °C) kardioplégiás oldatban tároltuk egészen az elektrofiziológiai vizsgálatok (preparáció) megkezdéséig

Ionáram mérés patch-clamp technikával

A transzmembrán ionáramokat a patch-clamp technika egészsejtes konfigurációjában tanulmányoztuk. A mikropipettáknak az ellenálása kb 1.5-2.5 MΩ volt, amikor pipetta oldattal töltöttük fel. Jellemzően Tyrod oldattal áramoltattuk át a kísérletekhez a sejteket, amelyet attól függően, hogy K^+ vagy NCX áramot mérünk, különböző gátlószerekkel egészítettünk abból a célból, hogy megfelleően tudjuk a tervezett áramot vizsgálni. A membránáramokat Axopatch-200B típusú erősítővel (Molecular Devices- Axon Instruments, Union-City, USA), a patch-clamp technika egészsejtes ("*whole-cell*") konfigurációjában mértük. A sejtek kapacitását 10 mV-os hiperpolarizáló pulzus segítségével, –90 mV *holding potenciálról* (az a potenciálérték, amelyen a sejtet két egymást követő feszültséglépcső után tartjuk) határoztuk meg. A mérések folyamán a 4-8 MΩ-os ellenállást 50-80%-ig kikompenzáltuk. Azon kísérletek eredményeit, ahol a soros ellenállás a mérés folyamán jelentősen megemelkedett, kihagytuk az átlagból. A membránáramokat egy 333 Hz-es szoftvervezérelt (Axon pClamp 8.0 és 10.0) analóg-digitális kártya (Digidata 1440, Axon Instruments) segítségével digitálisan mértük, és rögzítettük. Az árammméréseket ugyanazon szoftver segítségével (Axon, pClamp 8.0 és 10.0) értékeltük ki. A kísérleteket fiziológiás hőmérsékleten (37 °C) végeztük. A kísérletek során a különböző ionáramokat farmakológiai (szelektív csatorna blokkolókkal, illetve elektrofiziológiai (speciálisan tervezett feszültségprotokolokkal) módon választottuk szét.

Akciós potenciálmérés konvencionális mikroelektród technikával

A kísérletekhez a kutya, nyúl, tengerimalac szívekből, ill az egészséges emberi szívizomnyesedékekből a jobb kamrai papilláris izmot preparáltuk ki, majd 37 °C-os, 95% O2 és 5% CO2 gázeleggyel oxigenizált Locke-oldattal (NaCl, 115; KCl, 4; $CaCl_2$, 1.8; $MgCl_2$, 1; $NaHCO_3$, 20; glukóz, 11) átáramoltatott szervfürdőben rögzítettük. A preparátumokat 2 ms időtartamú, kétszeres küszöbpotenciálú, 1000 ms ciklushosszú (1 Hz frekvenciájú) négyszögimpulzusokkal, bipoláris platina elektródon keresztül ingereltük (Hugo Sachs Elektronik Stimulator, Type 215/II, March-Hugstetten, Németország). A kísérleteket 60 perces inkubáció előzte meg. A transzmembrán akciós potenciálokat 5-20 MΩ ellenállású, 3 M/l KCl-dal feltöltött, konvencionális üvegkapilláris mikroelektródán keresztül nagy ellenállású erősítőbe vezettük (Biologic Amplifier VF 102, Claix, Franciaország), majd oszcilloszkóp (Tetronix 2230) segítségésvel monitoroztuk. Az elektromos jelet analóg-digitális konverziót (ADA 3300 Data Acquisition Board, Real Time Devices Inc, State College, USA) követően IBM kompatibilis számítógépbe tápláltuk. A maximális diasztolés potenciált, az akciós potenciál amplitúdóját és 90%-os repolarizációjának megfelelő időtartamát (API) az intézetben kifejlesztett értékelő program (Hugo Sachs Elektronik, Action Potential Evaluation System) segítségével mértük. Az vizsgált szereknek az akciós potenciálra és annak paramétereire kifejtett hatását 40 perces inkubációs idő után mértük meg.

Statisztika

Az adatok (átlag±SEM) statisztikai elemzése egymintás Student *t*-próbával történt. A *p* értéket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha értéke kisebb volt, mint 0.05.

EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Egy új I_{Ks} aktivátor molekula szintetizálása és vizsgálata

A lassú késői egyenirányító káliumáram (I_{Ks}) serkentőszereiről felvetették, hogy ígéretes eszközei lehetnek a repolarizáció megnyúlásán alapuló aritmiák megszüntetésének. Az újonnan szintetizált L-364,373 (R-L3) nevű vegyületről tengerimalac, nyúl és kutya kamrai szívizomsejteken végzett vizsgálatok alapján azt feltételezték, hogy hatékony I_{Ks} áram aktivátor lehet, de egy a közelmúltban megjelent tanulmányban ezzel ellentétes eredményt közöltek (N-S Arch Pharmacol., 373:85-89, 2006). Felvetették, hogy az eltérő eredmények oka a racém vegyületben található két, hatásában eltérő optikai enantiomer lehet. Vizsgálataink célja ennél fogva az volt, hogy megvizsgáljuk az R-L3 vegyület optikai enantiomerjeinek hatását, nyúl izolált szívizomsejteken, a patch-clamp technika egész sejtes konfigurációjában, 37 ^{o}C-on. A kémiai partner segítségével két vegyületet szintetizáltunk, az ZS 1270B_R (jobbra forgató) és a ZS 1271B_L (balra forgató) enantiomerjei a racém R-L3 vegyületnek. Nyúl kamrai szívizomsejtekben a jobbra forgató ZS 1270B_R (1 μM) mintegy 26 %-ban növelte az I_{Ks}

áram amplitúdóját, míg a balra forgató enantiomer ZS 1271B_L azonos koncentrációban (1 μM) mintegy 47%-ban gátolta az I_{Ks} áramot. Az eredményeink alapján sikerült igazolnunk azt a feltevést, hogy a racém R-L3 vegyület optikai enantiomerjei ellentétesen változtatják meg az I_{Ks} áram tulajdonságait. Kimutattuk, hogy a ZS 1271B_R hatékony I_{Ks} aktivátor vegyület, ezért ígéretes szernek bizonyulhat annak vizsgálatára, hogy az I_{Ks} áram serkentése védő hatású-e a megnyúlt akciós potenciál eredményeképpen létrejött szívritmuszavarokban.

A késői egyenirányító kálium áram gyors (I_{Kr}) és lassú komponensének (I_{Ks}) összehasonlító vizsgálata egészséges emberi, kutya, nyúl és tengerimalac kamrai szívizompreparátumokon

A repolarizációra ható antiaritmiás gyógyszerhatásokban tapasztalt jelentős speciesbeli eltérések jobb megértése céljából, összehasonlítottuk a kései egyenirányító káliumáram gyors és lassú komponenseit (I_{Kr} és I_{Ks}) egészséges humán (HM), kutya (KM), nyúl (NM) és tengeri malac (TM) kamrai miocitákon a patch-clamp ill. konvencionális mikroelektród technikák segítségével 37 ºC-on. Az E-4031 szenzitív I_{Kr} "tail current" amplitúdója nagyon hasonló volt HM-ben és KM-ben), de nagyobb volt NM-ben és TM-ben. Az L-735,821 szenzitív I_{Ks} "tail current" jelentősen nagyobb volt TM-ben mint HM és TM-ben. Az I_{Kr} aktivációja gyors és egy exponenciális mind a négy speciesben. Az I_{Kr} deaktivációja HM, KM és NM-ben kétexponeciális, TM-ben pedig három exponenciális volt. Az I_{Ks} áram HM, KM és NM-ben gyorsan és látszólag egy exponenciálisan aktiválódott, amíg TM-ben az aktiváció egyértelműen két exponenciális volt. HM, KM és NM-ben az I_{Ks} deaktiváció gyors és egy exponenciális, amíg TM-ben, a gyors komponens mellett, egy lassú komponens is megtalálható volt. Eredményeink arra utalnak, hogy a HM-ben mért I_K áram tulajdonságai legjobban a kutya és nyúlszíven meghatározott I_K-áramhoz hasonlítanak, és jelentősen eltérnek a tengeri malacon mérttől. Ez azt jelenti, hogy a szív repolarizációra ható új gyógyszerek preklinikai vizsgálatokhoz a kutya ill. a nyúl alkalmasabb speciesek, mint a tengerimalac.

Új nátrium/kalcium cseremechanizmust gátló szerek celluláris elektrofiziológiai és antiaritmiás hatásai kutya kamrai preparátumokon

A nátrium/kalcium cseremechanizmust (NCX) gátló ORM-10103 NCX áramra, valamint a befelé egyenirányító (I_{K1}), tranziens kifelé haladó (I_{to}), a gyors (I_{Kr}) és lassú (I_{Ks}) késői egyenirányító kálium áramokra, illetve az L-típusú kalcium áramra (I_{Ca}) gyakorolt hatását tanulmányoztuk. Megvizsgáltuk azt is, hogy az ORM-10103 miképpen befolyásolja a farmakológiailag indukált korai és késői utópotenciálok kialakulását. Az ionáram méréseket a patch clamp technika egész sejtes konfigurációjában kutyaszívből izolált kamrai miocitákon, az akciós potenciál kísérleteket pedig konvencionális mikroelektródtechnikával kutya és tengerimalac kamrai preparátumokon végeztük. Az ORM-10103 szignifikánsan csökkentette mind a befelé irányuló (EC_{50}: 780 nM), mind a kifelé haladó (EC_{50}: 960) NCX áramot. Az ORM-10103 (10 μM) nem csökkentette szignifikáns mértében az I_{Ca} áramot kutya kamrai szívizomsejteken. Az ORM-10103 (10

μM) nem befolyásolta a tengeri malac papilláris izomból regisztrált lassú akciós potenciálok amplitúdóját és a depolarizáció maximális sebességét, ami szintén arra utal, hogy a szer nem gátolja az I_{Ca} áramot. Az ORM-10103 még nagy koncentrációban (1 μM) alkalmazva sem csökkentette az I_{K1}, I_{to}, I_{Kr} és I_{Ks} ionáramok amplitúdóját. A farmakológiailag indukált korai és késői utópotenciálok amplitúdója ORM-10103 hatására szignifikánsan és koncentráció-függő módon lecsökkent. Mivel kísérleteinkben bizonyítottuk, hogy az ORM-10103 hatékonyan gátolja az NCX áramot, azonban nem fejt ki hatást a Ca-áramra, megvizsgáltuk esetleges antiaritmiás hatását kísérletesen kiváltott késői és korai utódpolarizációkon. A korai-útódepolarizációt az I_{Kr} és az I_{K1} áramok gátlásával, valamint lassú frekvenciával hoztuk létre (kutya papilláris izmon 1500-3000 ms ciklushossz). Az így kialakuló EAD-ok amplitúdóját 3 és 10 μM ORM-10103 szignifikánsan, koncentrációfüggő módon csökkentette, amelyet az oszlopdiagramm is szemléltet. Ez a hatás reverzibilis volt, mert a szer kimosása után az EAD amplitúdó a korábbi nagyságúra állt vissza. A késői-utódepolarizációt a Na/K pumpa gátlásával hoztuk létre - strophantinnal. (kutya Purkinje rost preparátumon). Eközben 40 darab, 400 ms ciklushosszú stimulust alkalmaztunk majd ez követően 20 s-ig ingerlés mentes periódus következett. Ezekben nyugalmi periódusokban jelentek meg a késői-utódepolarizációk, melyek amplitúdóját 3 és 10 μM ORM-10103 koncentrációfüggő módon, szignifikánsan csökkentett. Két kísérletében strophantin hatására a stimulusok után extraszisztolék alakultak ki, melyet 10 μM ORM-10103 teljesen megszüntetett.

Igazoltuk, hogy az ORM-10103 hatékonyan gátolja az NCX áramot. Méréseink alapján arra következtetünk, hogy az NCX áram specifikus gátlása megszüntetheti a triggerelt aritmiákat és antiaritmiás hatású lehet. EAD és DAD típusú kísérletünkben bizonyítottuk, hogy az NCX gátlás az elemi aritmogén jelenségek szuppressziójának lehetőségét rejti magában

ÖSSZEFOGLALÁS ÉS LEGFONTOSABB EREDMÉNYEK

1. A racém R-L3 vegyület jobbra és balra forgató optikai enantiomerjei ellentétesen változtatják meg az I_{Ks} áram tulajdonságait. A ZS-1271B hatékony I_{Ks} aktivátor vegyület, ezért ígéretes szernek bizonyulhat annak vizsgálatára, hogy az I_{Ks} áram serkentése védő hatású-e a megnyúlt akciós potenciál eredményeképpen létrejött szívritmuszavarokban

2. Emberi szívizomban létező I_{Kr} és I_{Ks} áram hasonlít a kutya és a nyúl kamrai miocitákban kimutatott áramokhoz, de jelentősen eltér a tengerimalacban létező I_{Kr} és I_{Ks} áramok tulajdonságtól. A szív repolarizációra ható új gyógyszerek preklinikai vizsgálatához a kutya ill, a nyúl alkalmasabb speciesek, mint a tengerimalac.

3. Az újonnan kifejlesztett NCX gátló vegyület, az ORM-10103 hatékonyan gátolja az NCX áramot. Az NCX áram specifikus gátlása megszüntetheti a triggerelt aritmiákat és antiaritmiás hatású lehet. EAD és DAD típusú kísérletünkben bizonyítottuk, hogy az NCX gátlás az elemi aritmogén jelenségek szupressziójának lehetőségét rejti magában.

PUBLIKÁCIÓK

A PhD értekezés téziseihez kapcsolódó publikációk

Közlemények

I. *Corici C, Kohajda Z, Kristóf A, Horvath A, Virág L, Szél T, Nagy N, Szakonyi Zs, Fülöp F, Muntean DM, Varró A, Jost N.* R-L3 enantiomers have adverse modulating effects on I_{Ks} in rabbit ventricular myocytes.
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 91(8), 648-656, 2013.
IF.: 1,546

II. *Jost N, Nagy N, Corici C, Kohajda Zs, Horváth A, Acsai K, Biliczki P, Levijoki J, Pollesello P, Koskelainen T, Otsomaa L, Tóth A, Papp JGy, Varró A, Virág L.* ORM-10103, a novel specific inhibitor of the Na^+/Ca^{2+} exchanger, decreases early and delayed afterdepolarizations in the canine heart.
British Journal of Pharmacology, 170, 768-778, 2013.
IF.: 4,990

Absztraktok

III/A. *Kohajda Zs, Kristóf A, Corici C, Horváth A, Virág L, Fülöp F, Varró A, Papp JGy, Jost N.* R-L3 enantiomers have adverse modulating effects on I_{Ks} in rabbit ventricular myocytes
Cardiologia Hungarica, 42:(Suppl..A), A27, 2012.

III/B. *Kohajda Zs, Kristóf A, Corici C, Virág L, Fülöp F, Varró A, Jost N.* R-L.3 enantiomers have adverse modulating effects on I_{Ks} in rabbit ventricular myocytes.
Cardiovascular Research, 93:(Suppl.1), S23, 2012.

IV. *Corici C, Kohajda Zs, Horváth A, Bitay M, Bogáts G, Papp JGy, Virág L, Varró A, Muntean DM, Jost N.* The investigation of the kinetics of rapid and slow delayed rectifier currents in undiseased human, dog, rabbit and guinea pig ventricular myocytes by applying modern electrophysiological techniques
*Abstract of the 21st Meeting of the Alpe Adria Association of Cardiology***,** Trieste, Italy, June, 7-8, 2013.

Egyeb publikációk

1. *Kohajda Z, Kristóf A, Corici C, Virág L, Muntean DM, Varró A, Jost N.* Novel pharmacological strategies for antiarrhythmic therapy in atrial fibrillation. *In Treatment Strategies in Cardiology* (ed. Laura Hajba; ebook), Volume 3, Issue 2, pp. 50-55, 2011, Publisher: Cambridge Research Centre, London, UK.

2. *Kohajda Zs, Kristóf A, Kovács PP, Corici C, Virág L, Juhász V, Husti Z, Baczkó I, Varró A, Jost N.* Properties of the transient outward, ultra-rapid delayed rectifier and acetylcholine-sensitive potassium currents in isolated atrial myocytes from dogs: sinus rhythm and tachypaced model of permanent atrial fibrillation**.**
BMC Pharmacology, 11:(Suppl.2), A60, 2011.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS:

Szeretnék köszönetet mondani a PhD dolgozatomhoz szükséges munkában közreműködő és segítséget nyújtó személyeknek. Hálás köszönet illeti **Prof. Dr. Papp Gyula,** akadémikus Urat a támogatásért és a számos elmélyült beszélgetésért, lelkes támogatását és értékes javaslatait dolgozatom alapos és kritikus átnézését, és **Prof dr. Varró András** tanszékvezető egyetemi tanár Urat, hogy lehetőséget nyújtott, hogy a Farmakológiai és Farmakoterápia Intézetben végezhetem a PhD tanulmányaimat.

Különösen köszönöm témavezetőmnek **Dr. Jost Norbert** tudományos főmunaktárs Úrnak folyamatos, lelkes támogatását és értékes javaslatait, melyek alapvető mértékben hozzájárultak a dolgozat illetve a tudományos közlemények megszületéséhez. Köszönöm türelmét, támogatását és lelkesedését melyet az elektrofiziológiai alapjainak áldozatos tanítása során nyújtott, és amely egész munkám során elkísért.

Külön köszönet illeti **Kohajda Zsófia** kollegámat, nélkülözhetetlen tanácsaiért és segítőkészségéért.

Köszönöm **Dr. Virág László**, **Dr. Acsai Károly, Kristóf Attila, Horváth András, Geramipour Amir, Molnár Imréné Zsuzsa, Girst Gábor** kollégaknak a nyújtott segítségükért és a jó hangulatban eltöltött munkanapokért.

Köszönöm **Prof dr. Fülöp Ferenc** akadémikus úrnak és munkatársainak az R-L3 enantiomer vegyületek szintézisét.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családom odaadó szeretetét és folyamatos támogatását.

A jelen értekezéshez készült tudományos munka az Országos Tudományos Kutatási Alap (OTKA K-82079, NK-104331 és NN-109904), a Nemzeti Kutatás Technológiai Hivatal Baross Programja (REG-DA-09-2-2009-0115-NCXINHIB) a Nemzeti Fejlesztési Ügynökség (TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012; TÁMOP-4.2.2A-11/1/KONV-2012-0073), a HU-RO Határon Átnyúló Együttműködési Programok (HURO/1101/086/2.2.1_HURO-TWIN) és a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült.

Department of Pharmacology and Pharmacotherapy
University of Szeged
Director: András Varró M.D., Ph.D., D.Sc.
Dóm tér 12., 6720 Szeged
Tel.: +36.62.545-682
Fax: +36.62.545-680
E-mail: a.varro@phcol.szote.u-szeged.hu

Szeged, 2013. június 11

Alulírott **Dr. Jost Norbert László** igazolom, hogy az alábbi közlemény,

Jost N, Nagy N, **Corici C**, Kohajda Zs, Horváth A, Acsai K, Biliczki P, Levijoki J, Pollesello P, Koskelainen T, Otsomaa L, Tóth A, Papp JGy, Varró A, Virág L.
ORM-10103, a novel specific inhibitor of the sodium/calcium exchanger, decreases early and delayed afterdepolarization in the canine heart.
British Journal of Pharmacology, epub, doi: 10.1111/bph.12228, 2013.

Igazolom és hozzájárulok, hogy a Claudia Corici a „Novel approaches (targets) for developing new antiarrythmic agents" című Ph.D. értekezéséhez mint saját tudományos tevékenység felhasználhatja.

.....

Dr. Jost Norbert László
tudományos főmunkatárs, témavezető,
nevezett dolgozat felelős elsőszerzője