

**A Na⁺/Ca²⁺ kicserélő szerepének vizsgálata az
alternánsok kialakulásában**

Doktori (PhD) értekezés téziszfüzet

Szlovák Jozefina



Témavezető: Dr. Nagy Norbert

Szegedi Tudományegyetem

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

2021

1. Bevezetés

1.1. Szívizomsejtek akciós potenciálja

A szívizomsejtek akciós potenciálja (AP) a membrán idő-függő válasza a megfelelő ingerre, és különböző transzmembrán ioncsatornák összehangolt működésével alakul ki. Számos idő-függő, Na^+ , Ca^{2+} és K^+ ionáram hozzájárul az akciós potenciál kialakulásához, a kontúrját tovább módosítják az intracelluláris Ca^{2+} háztartás hatásai. Ez a komplexitás biztosítja, hogy az akciós potenciál képes alkalmazkodni fiziológiai változások széles skálájához (beleértve az akciós potenciál időtartamának ((APD)) rövidülését tachycardia esetén) ugyanakkor, az intracelluláris Ca^{2+} háztartás zavarai gyakran eredményeznek rendellenes akciós potenciál jelformát, amely életet veszélyeztető aritmiák kialakulásához vezethet. Az alternánsok magukban foglalják mindazon celluláris mechanizmusokat, amelyben az akciós potenciál Ca^{2+} háztartás- és ioncsatornák zavarait.

1.2 Az akciós potenciált meghatározó ionáramok

1.2.1 Gyors nátrium áram (I_{Na})

Szívizomsejtekben a gyors nátrium áram az akciós potenciál zéró fázis alatt aktiválódik. Amikor a membrán potenciál -60mV vagy annál pozitívabb, a csatornák megnyílnak egy rövid időre (1-2 ms), nátrium ionok lépnek be a sejt intracelluláris terébe, depolarizálva a sejtet. A nátrium influxot a Nav1.5 csatornák biztosítják. A sejt felszínen elhelyezkedő nagyszámú csatorna nagy áramsűrűséget eredményez, amely az akciós potenciál gyors depolarizációját biztosítja. Fontos megjegyezni, hogy a csatornák csekély hányada nyitott állapotban van a plató fázis során (késői nátrium áram) hozzájárulva annak fenntartásához.

1.2.2 Tranziens kifelé irányító káliumáram (I_{to})

A gyors nátrium áram inaktivációja és a tranziens kifelé irányuló káliumáram aktivációja együttesen eredményezi az akciós potenciál korai repolarizációs fázisát. A csatorna expresszió szöveti és faji eltéréseket mutat. A csatornákra jellemző a gyors aktiváció -30mV -on, és a gyors inaktiváció. Kálium ionok vándorolnak az extracelluláris térbe, létrehozva egy gyors repolarizációt.

1.2.3 Kalcium áram (I_{Ca})

A szívizomban a kalcium áram 2 típusát különböztetjük meg: a T- illetve L-típusú kalcium áramot. Az L-típusú kalcium csatornának a kamrai potenciál plató fázisának kialakításában van jelentős szerepe, ezzel szemben a T-típusú csatornák expressziója elsősorban nodális szövetekben (szinusz csomó, AV-csomó) kifejezett, ahol a depolarizáció kialakításában vesznek részt. Az L-típusú Ca^{2+} -csatornákra jellemző hogy $-40mV$ aktiválódnak gyorsan, inaktivációjuk lassú, ez biztosítja a plató fázist. Kiemelkedő jelentősége van a Ca^{2+} ciklus folyamatában.

1.2.4 Gyors késői egyenirányító K^+ -áram (I_{Kr})

A csatornák (humán esetben HERG) depolarizáció hatására nyílnak, amikor a membrán feszültség eléri a $-20 mV$ -ot vagy annál pozitívabb értéket. Inaktivációjuk lassú, melynek szerepe a plató fázis fenntartása. Az I_{Kr} ionáramot úgy tekintik, mint a legfontosabb kálium áramot, amely a repolarizációs rezervet biztosítja.

1.2.5 Lassú késői egyenirányító K^+ -áram (I_{Ks})

Az I_{Ks} ionáramot a $Kv7.1$ csatornák biztosítják, azonban a β alegység fajok közötti eltérést mutat. A csatornák $-30mV$ -os, vagy annál pozitívabb feszültségen aktiválódnak, és gyorsan deaktiválódnak. Az I_{Ks} ionáram szintén hozzájárul a repolarizációs rezerv kialakításához.

1.2.6 Befelé egyenirányító K⁺-áram (I_{K1})

-40 mV vagy annál pozitívabb membránpotenciál értéknek a Kir2.1 csatornák megnyílnak rajtuk keresztül kálium ionok lépnek az extracelluláris térbe. Az I_{K1} ionáram szerepe a terminális repolarizáció biztosítása. Az intracelluláris Mg²⁺ és poliaminok elősegítik a csatorna működését.

1.2.7 Nátrium-kalcium kicserélő (NCX)

Az NCX antiporter 1 kalciumot és 3 nátrium iont szállít az intra- és extracelluláris tér között, melynek irányát ezen ionok aktuális intracelluláris szintje és az aktuális membrán feszültség határozza meg. Ennek megfelelően 2 módját különböztetjük meg. A forward mód 1 kalciumot távolít el a sejtől, és 3 nátriumot transzportál a sejtbe, ezzel szemben a reverz mód 3 nátriumot pumpál ki és 1 kalciumot juttat a sejtbe.

1.2.8 Nátrium-kálium pumpa

A nátrium-kálium pumpa részt vesz az akciós potenciál utáni intracelluláris Na⁺ és K⁺ ionok helyreállításában. Mivel az elektrokémiai gradiens ellen dolgozik, működéséhez energia szükséges. 3 Na⁺-ot pumpál ki a sejtől, és 2 K⁺-ot transzportál a sejtbe, outward áramot generálva, mely kis mértékben hozzájárul a repolarizációhoz.

1.3 Szívizomsejtek intracelluláris Ca^{2+} homeosztázisa

A szívizomsejtek Ca^{2+} homeosztázisa biztosítja a stabil és felxibilis Ca^{2+} egyensúlyt a szívizom kontrakcióhoz. Az akciós potenciál plató fázisa alatt az L-típusú Ca^{2+} csatornák biztosítják a Ca^{2+} influxot amely a SR Ca^{2+} felszabadulását eredményezi, amely a kontraktilis apparátus működését segíti elő. Fontos megjegyezni, hogy a Ca^{2+} ciklus alatt a beáramló Ca^{2+} és eltávolított Ca^{2+} mértéke egyenlő, a Ca^{2+} egy része szarkoplazmatikus reticulumba kerül visszavételre.

1.3.1 Ca^{2+} influx

Az L-típusú kalcium csatornák -40mV -os membrán feszültségnél aktiválódnak. Ca^{2+} ionok lépnek be a sejtbe, a rianodin receptorokhoz kötődve, a szarkoplazmatikus retikulumból való Ca^{2+} felszabadulást idézve elő (Ca^{2+} indukált Ca^{2+} felszabadulás, CICR). A felszabadult Ca^{2+} mennyisége megegyezik a beáramlott Ca^{2+} mennyiségével. A Ca^{2+} áram inaktivációja kétféleképpen történhet: a repolarizáció inaktiválja a csatornákat feszültség-függő módon, a másik lehetséges inaktivációs útvonal a Ca^{2+} -függő inaktiváció (CDI) amelyet a felszabadult Ca^{2+} szabályoz negatív-visszacsatolás folyamatával a kalmodulin fehérjén keresztül.

1.3.2 Ca^{2+} felszabadulás

A rianodin receptorok a szarkoplazmatikus retikulum felszínén helyezkednek el. 3 izoformája ismert, melyek közül szívizomsejtekben a 2-es típusú rianodin receptorok expresszálódnak. A receptor N-terminális részén található szabályzó domén felelős a nyitott és zárt állapot váltakozásáért foszforilációs helyek által. A zárt állapotot a calstabin fehérje stabilizálja. A csatornák nyitásával a nyugalmi 100 nM/l intracelluláris Ca^{2+} koncentráció 1 μM /l maximumot éri el.

1.3.3 Ca^{2+} visszavétel és relaxáció

Relaxáció alatt az intracelluláris Ca^{2+} kb. 70%-a aktív transzporttal visszavételre kerül a szarkoplazmatikus retikulumba a SERCA által. A SERCA funkcióját a foszfolambán fehérje szabályozza. Foszforiláció hatására csökkent a SERCA-foszfolambán interakció. A Ca^{2+} , adenzin-trifoszfát (ATP), Mg^{2+} és optimális pH elengedhetetlen a SERCA működéséhez. A fennmaradó 30%-ot a forward NCX távolítja el a sejtől.

1.4 Alternánsok

Az alternánsok magas szívfrekvencián jelennek meg, jellemző az akciós potenciál időtartamának és kalcium

tranziens amplitúdójának ütésről-ütésre történő oszcillációja. Az EKG-n T-hullám alternánsként detektálható, amely mikrovoltos eltérésekben mérhető. Az alternánsok megváltoztatják a repolarizációs mintázatot a szív egyes szöveteiben, az akciós potenciál időtartamának és diasztolés intervallum mintázatának megváltozásával, megnövelve az APD heterogenitást. Az alternánsok kialakulása nem teljesen tisztázott, azonban az APD restitúció és kalcium handling fontos szerepet játszanak ebben a folyamatban.

1.4.1 Az alternánsok szerepe az aritmogenezisben

Az alternánsok két típusát különböztetjük meg. Térbeli konkordánsról akkor beszélünk, ha az APD és kalcium tranziens ugyanabban a fázisban alternál a szív összes régiójában. Ebben az esetben egy adott ütés során az akciós potenciál időtartama és kalcium tranziens amplitúdója hosszú/nagy vagy alacsony/kicsi. Az effektív refrakter periódus szinkronizálva váltakozik, a refrakteritás diszperziója és a heterogenitás kismértékű változása miatt kevésbé aritmogén. A szívfrekvencia növekedésével, korai ütések hatására, vagy szöveti sérülések által a konkordáns diszkordáns alternánssá alakulhat. Diszkordáns alternáns alatt az akciós potenciál időtartama és a kalcium tranziens amplitúdója fázison kívül alternál, megnövelve az APD heterogenitást és aritmiákra hajlamosít.

1.4.2 Az alternánsok celluláris mechanizmusai

Az alternánsok kialakulásával kapcsolatos 2 hipotézist ismerünk. 1968-ban Nolasco és Dhalen azt feltételezték, hogy az APD alternánsok kialakulásának hátterében az APD restitúció áll. Az APD restitúció az APD változását méri az előző diasztolés intervallum függvényében. A restitúciós görbe meredekségét az összes ioncsatorna nyitott állapotba való visszatérése befolyásolja. Nolasco és Dhalen megfigyelték, hogy egy adott ciklushosszon akkor jelentek meg APD alternánsok, amikor a restitúciós görbe nagyobb, mint 1.

A második hipotézis szerint az alternánsok kialakulását a kalcium handling zavarai idézik elő, mivel a membrán potenciál és az intracelluláris Ca^{2+} kapcsolatosak. A kalcium tranziens alternálása képes APD alternánsokat előidézni, mivel fokozza az inward NCX áramot, ami az I_{CaL} áramot csökkenti a kalcium-függő inaktiváció következtében.

2. A dolgozat célkitűzései

- A szelektív NCX gátlás hatása az APD és CaT alternánsokra, a restitúció szerepének vizsgálata
- Az ORM-10962 hatása a szinuszcsozó frekvenciára és az intracelluláris Ca^{2+} szintre
- A karchol hatása az aktivált ATP-függő K^{+} -áramot

3. Eredmények

3.1 Az ORM-10962 csökkentette az APD és CaT alternánsokat

Kutya kamrai papilláris izomzaton APD alternánsok vizsgálata történt két repolarizációs szinten (APD_{25} , APD_{80}). Kontroll körülmények között magas szívfrekvencián APD alternánsok láthatók mindkét repolarizációs szinten. $1\mu\text{M}$ ORM-10962 alkalmazása szignifikánsan csökkentette az APD_{25} alternánsokat az

összes ciklushosszon. APD_{80} szinten szintén csökkentette az alternálást 230ms és 250ms-os ciklushosszokon.

Sejtszinten a kalcium tranziens alternánsokat vizsgálva, a szelektív NCX gátlás szignifikánsan csökkentette a tranziens amplitúd alternánsokat.

3.2 Az ORM-10962 alternánsokat csökkentő hatása az APD restitúciótól független

Az APD restitúció a klasszikus S1-S2 protokoll szerint került rögzítésre. Kontroll körülmények között minden egyes szív restitúciós meredeksége nagyobb volt, mint 1, ORM-10962 hatására nem volt jelentős tendencia a görbe meredekségének változását illetően.

3.3 Az ORM-10962 megnyújtja a posztrepolarizációs refrakteritást

Az S1-S2 protokoll eredményei alapján, a szelektív NCX gátlás megnövelte a posztrepolarizációs refrakteritás időtartamát, azaz az APD_{80} -at követő intervallum, ahol a szövet még refrakter fázisban van.

3.4 A szelektív NCX gátlás csökkenti a spontán szinusz-csomó frekvenciát és megnöveli az intracelluláris Ca^{2+} szintet

Irodalmi adatok és előzetes kísérleti eredmények bizonyították, hogy az alternánsok szoros kapcsolatban vannak a szívfrekvenciával. Mivel közzismert, hogy az inward NX áram szerepet játszik a diasztolés depolarizációban szinuszcsozó sejtekben, feltételezhető, hogy a szelektív NCX gátlás a szinusz frekvencia csökkentése révén anti-alternáns hatású lehet. Ez a lehetőség nyúl jobb pitvari spontán kontraháló szinuszcsozó sejteken lett vizsgálva.

Izolált sejteken $1\mu\text{M}$ ORM-10962 alkalmazása csökkentette a spontán szinusz frekvenciát (-CH: 455.6 ± 32 ms vs. 493.0 ± 38 ms; $\Delta = 8.1 \pm 1.8\%$ p <0.05) miközben a diasztolés Ca^{2+} szint emelkedését idézte elő (70 ± 11 nM vs. 130 ± 24 nM; p <0.05, n = 10). Továbbá, jelentősen megnövelte a tranziens amplitúdókat (312 ± 37 nM vs. 568 ± 85 nM; p <0.05, n = 10) amely közel a duplája a kontroll értékhez képest.

3.5 A karchachol csökkenti a pinacidil-indukált áram aktivációt

A Ca^{2+} -függő áramokon túl, nem zárható ki egyéb ionáramok szerepe az alternánsok kialakulását illetően. Mint ismert, a glikolitikus gátlás, és infarktus okozta hegyszövet kedvez az alternánsok kialakulásának. Ilyen feltételek mellett a normál ATP képződés csökken a szöveti hipoxia következtében, ebből kifolyólag az ATP-függő K^+ -csatornák aktivációja hozzájárulhatnak az akciós potenciál rövidüléséhez és a repolarizációs heterogenitáshoz.

Az ionáram mérések során ramp protokoll volt alkalmazva -90mV -os holding potenciállal. Ezt követte a membrán potenciál -120mV -ig történő hiperpolarizációja, majd lassú depolarizáció 60mV -ig. Az áram 0mV -nál és $+30\text{mV}$ -nál volt detektálva. Karchachol alkalmazása, önmagában nem befolyásolta az ionáramot a kontrollhoz képest (0 mV - control: $0.20\pm 0.2\text{ pA/pF}$ vs $3\text{ }\mu\text{M}$ karchachol: $0.32\pm 0.2\text{ pA/pF}$, $n=6$ and $+30\text{ mV}$ - control: $0.55\pm 0.4\text{ pA/pF}$ vs $3\text{ }\mu\text{M}$ karchachol: $0.74\pm 0.3\text{ pA/pF}$, $n=6$). Ezzel szemben, $5\text{ }\mu\text{M}$ pinacidil alkalmazását követően, a karchachol szignifikánsan csökkentette az ionáramot mindkét feszültségen (0 mV - control: $0.24\pm 0.2\text{ pA/pF}$ - 5 pF $5\text{ }\mu\text{M}$ pinacidil: $2.03\pm 0.3\text{ pA/pF}$ - 3 pF - $3\text{ }\mu\text{M}$ $3\text{ }\mu\text{M}$ karchachol: $1.51\pm 0.4\text{ pA/pF}$, $n=8$, $p < 0.05$).

4. Diskusszió

A tézis főbb megállapításai:

- A szelektív NCX gátlás 1 μM ORM-10962 alkalmazásával csökkentette az APD alternánsokat elsősorban APD_{25} szinten.
- A szelektív NCX gátlás szupresszálja a CaT amplitúdó alternálást.
- A szelektív NCX gátlás kiterjeszti a posztrepolarizációs refrakteritást, de nem befolyásolja a restitúciós görbe meredekségét
- A szelektív NCX gátlás növeli az intracelluláris Ca^{2+} szintet spontán kontraháló szinuszcsozó sejtekben
- A muszkarinerg antagonistá karbachol csökkenti az aktivált ATP-függő K^+ -áramot

4.1 A szelektív NCX gátlás csökkenti az alternánsokat

Az alternánsoknak jelentős szerepük van a kamrafibrilláció kezdeti szakaszában. Az első feltételezett mechanizmus a restitúciós görbe meredekségén alapult. A mechanizmus szerint APD alternánsok akkor alakulnak ki, ha a görbe meredeksége nagyobb, mint 1. Ezt a teóriát

feszültség-vezérelt mechanizmusnak nevezzük. Később, számos labor kritizálta az elméletet, a mögöttes mechanizmust inkább Ca^{2+} -vezéreltnek vélték. Az NCX-nek fontos szerepe van a Ca^{2+} ciklus során. Ca^{2+} efflux alatt inward áramot generál, így kapcsolatot teremt az intracelluláris Ca^{2+} mozgások és membrán feszültség között. Az NCX ezen kettős természetét figyelembe véve, fontos szerepe lehet az alternánsok kialakulása során. Az NCX első feltételezett mechanizmusát az alternánsok folyamatában Eisner és munkatársai prezentálták. Azt feltételezték, hogy amikor a Ca^{2+} felszabadulás és efflux általa meredek, az nagymértékben kedvez az alternánsok kialakulásának. Ebben az esetben a szelektív NCX gátlás csökkenti az alternánsok kialakulását.

A második elmélet alapja, a Ca^{2+} -indukálta eltolódások az L-típusú Ca^{2+} áramban és az NCX ionáramokban. Amikor a Ca^{2+} felszabadulás nagy, elősegíti a Ca^{2+} -függő inaktivációját az L-típusú Ca^{2+} áramnak. Ennek következtében az akciós potenciál rövidülni fog, a nagy Ca^{2+} felszabadulás a rövid akciós potenciállal kapcsolt. A nagy Ca^{2+} felszabadulás nagyobb Ca^{2+} effluxot is eredményez nagyobb NCX áram kíséretében, amely megnyújtja az akciós potenciált.

4.2 Az NCX gátlás jelentősen megnöveli az intracelluláris Ca^{2+} szintet

A szinuszcsozó pacemaker sajátosága az egyik legérdekesebb kérdés a szívelektrofiziológiában. A pontos mechanizmus megismerése az utóbbi 25 év fontos kérdése volt. A kezdeti koncepciók szerint az I_{Kr} ionáram biztosítja a repolarizációt és a maximális diasztolés depolarizációt. Ezt az elméletet felváltotta a pacemaker áram (I_f) felfedezése. Utóbbi elmélet szerint az I_f áram az elsődleges meghajtója a spontán diasztolés depolarizációnak a hiperpolarizáció-aktiválta kinetikája révén, valamint adrenerg stimuláció hatására erős cAMP-függést mutat. A '90-es években számos publikáció jelent meg a Ca^{2+} handling szerepének fontosságáról a szinuszcsozó automatizációjában. Ezek a tanulmányok az inward (forward) NCX szerepét hangsúlyozzák, mivel az intracelluláris Ca^{2+} változásokat membrán potenciál depolarizációra fordítja. 2004-ben egy áttörő felfedezés született, miszerint spontán, ritmikus Ca^{2+} felszabadulásokat figyeltek meg a megszokott Ca^{2+} felszabadulást megelőzően. Ezen lokális felszabadulások (LCRs) NCX áramot generálnak, amely hozzájárul a diasztolés depolarizációhoz. A felszabadulások ritmikusága hozzájárulhat a szinuszcsozó ritmicitásához, Ca^{2+} óráknak nevezték el.

Ugyanakkor, vitathatatlan volt, hogy egyes ionáramok (I_f , I_{Kr} , I_{CaL} , I_{CaT}) szelektív gátlása megváltoztatja a

szinuszcsonló frekvenciáját. Több publikáció is megjelent, amely kapcsolatba hozza a sejt felszíni ioncsatornákat és a Ca^{2+} handling funkcióját, létrehozva az új, széles körben elfogadott feltevést, a „kapcsolt-óra” hipotézist. Ez az elmélet azt hangsúlyozza, hogy az ioncsatornák, akárcsak a Ca^{2+} handling résztvevői együtt dolgoznak, egyik sem domináns, de redundáns, hibátlan, komplex mechanizmus.

A szinuszcsonló sejteken végzett kísérletekből megállapítható egy csekély, de statisztikailag szignifikáns 8%-os ciklushossz rövidülés, szelektív NCX gátlás hatás. Ez a vártnál kevesebb, azonban a diasztolés Ca^{2+} szint és tranziens amplitúdó növekedésével járt.

Mint azt tudjuk, a megnövekedett intracelluláris Ca^{2+} szint elősegíti az I_{CaL} áram inaktivációját az autoreguláció szabályozás során. A ciklushossz ezáltal rövidülni fog, amely a szelektív NCX hatására 2 párhuzamos módon fog hatni: az NCX gátlásával csökkent a hozzájárulása a diasztolés depolarizációhoz így a szinusz frekvencia csökken. Továbbá, az I_f áram szintén közreműködik az ORM hatásában: i) elméleti lehetőség létezik arra, hogy az ORM-indukálta Ca^{2+} eltávolítás hozzájárul az I_f áram aktivációjához, ezt a lehetőséget azonban korábbi tanulmány cáfolta ii) leírtak szinuszcsonló sejtekben expresszálandó Ca^{2+} aktivált adenilát-cikláz izoformát amely NCX gátlás hatására a cAMP szintjét növelheti.

Mindezen eredményekből elmondható, hogy a szelektív NCX gátlás számos változást képes előidézni a szinuszcsomó sejtekben, mivel a gátlás egyrészt diasztolés depolarizáció alatt blokkolja az NCX működését, másrészt megváltoztatja a sejt intracelluláris Ca^{2+} szintjét. Végül, csökkenti a szinusz frekvenciát, ami szupresszálja az alternánsok kialakulását. A szöveti kísérletekből látszik, hogy 300ms-os ciklushosszon nem detektálhatóak AP alternánsok, ezzel szemben 250ms-os ciklushossznál megjelentek. Ez egy nagyon keskeny frekvencia határt feltételez a normál és alternáló akciós potenciálok közt. A bradikard hatás azonban képes csökkenteni az alternánsok kialakulását.

4.3 Az acetilkolin gátolja az ATP-aktivált káliumáramot kutya kamrai szívműködésében

Az iszkémia-reperfúzió okozta hegszövetek fizikai barriert jelentenek a szívben, amelyek kedvező feltételeket jelentenek az alternánsok kialakulásának. Az ATP-függő káliumáram (I_{K-ATP}) jelentős aktivációt mutat iszkémiás állapotban, így szerepe lehet az alternánsok kialakulásában, az APD heterogenitás növelésében. Azonban az alternánsok folyamatában betöltött szerepe vitás. Korábbi irodalmi adatok bizonyították, hogy miokardiális infarktus esetén az I_{K-ATP} csatorna

expressziója csökken. Nicorandil (I_{K-ATP} aktivátor) szupresszálta a térbeli diszkordánsokat.

Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a megnövekedett paraszimpatikus tónus képes csökkenteni az iszkémiaindukálta aritmiákat. A saját eredmények azt mutatták, hogy pinacidil alkalmazása szignifikánsan megnövelte az I_{K-ATP} ionáramot. Ennek hatása, a kamrai akciós potenciál rövidítése volt. $3\mu\text{M}$ karchol kezelés csökkentette a már aktivált I_{K-ATP} ionáramot. A jelenség alapjául szolgáló magyarázathoz további kísérletek szükségesek, azonban feltételezhető, hogy az egyes szignalizációs útvonalak (pl PKC) megváltozásával kapcsolatos. A paraszimpatikus tónusnak ez a hatása, legalábbis részben, képes csökkenteni az I_{K-ATP} ionáram-mediált alternálásra való hajlandóságot.

A TÉZISHEZ KAPCSOLÓDÓ CIKKEK

I. **Szlovák J**, Tomek J, Zhou X, Tóth N, Veress R, Horváth B, Szentandrassy N, Levijoki J, Papp JG, Herring N, Varró A, Eisner DA, Rodriguez B, Nagy N.

Blockade of sodium-calcium exchanger via ORM-10962 attenuates cardiac alternans.

J Mol Cell Cardiol. 2020 Dec 28;~~153:111~~; [153:111-122](#).

II. Kohajda Z, Tóth N, **Szlovák J**, Loewe A, Bitay G, Gazdag P, Prorok J, Jost N, Levijoki J, Pollesello P, Papp JG, Varró A, Nagy N.

Novel Na⁺/Ca²⁺ Exchanger Inhibitor ORM-10962 Supports Coupled Function of Funny-Current and Na⁺/Ca²⁺ Exchanger in Pacemaking of Rabbit Sinus Node Tissue

Front Pharmacol. 2020 Jan 29;~~10:1632~~; [10:1632](#).

III. Magyar T, Árpádfy-Lovas T, Pászti B, Tóth N, **Szlovák J**, Gazdag P, Kohajda Z, Gyökeres A, Györe B, Gurabi Z, Jost N, Virág L, Papp JG, Nagy N, Koncz I.

Muscarinic agonists inhibit the ATP-dependent potassium current and suppress the ventricle-Purkinje action potential dispersion

Can J Physiol Pharmacol. 2020 Nov 26;~~1:1~~; [1:1-7](#).

Egyéb cikkek

- I. Pászti B, Prorok J, Magyar T, Árpádfy-Lovas T, Györe B, Topál L, Gazdag P, **Szlovák J**, Naveed M, Jost N, Nagy N, Varró A, Virág L, Koncz I.

Cardiac electrophysiological effects of ibuprofen in dog and rabbit ventricular preparations: possible implication to enhanced proarrhythmic risk

Can J Physiol Pharmacol 2021 Jan;99(1):102-109

- II. Orvos P, Kohajda Z, **Szlovák J**, Gazdag P, Árpádfy-Lovas T, Tóth D, Geramipour A, Tálosi L, Jost N, Varró A, Virág L.

Evaluation of Possible Proarrhythmic Potency: Comparison of the Effect of Dofetilide, Cisapride, Sotalol, Terfenadine, and Verapamil on hERG and Native IKr Currents and on Cardiac Action Potential

*Toxicol Sci.*2019 Apr 1;~~168~~; [168](#) (2):365-380.

- III. Gazdag P, Oravecz K, Acsai K, Demeter-Haludka V, Ördög B, **Szlovák J**, Kohajda Z, Polyák A, Barta BA, Oláh A, Radovits T, Merkely B, Papp JG, Baczkó I, Varró A, Nagy N, Prorok J.

Increased Ca²⁺ content of the sarcoplasmic reticulum provides arrhythmogenic trigger source in swimming-induced rat athlete's heart model.

Sci. Rep. 2020 Nov 11;~~10~~; [10](#) (1):19596.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőm, Dr. Nagy Norbert munkáját, a PhD képzés alatti támogatását, szakmai tanácsait, hogy lehetőséget biztosított a kísérletes munkára a Ca^{2+} homeosztázis és aritmogenezis kutatócsoportban.

Köszönettel tartozom Dr. Varró András Professor Úrnak, és Dr. Papp J. Gyula Professor Úrnak hogy lehetőséget biztosítottak a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetben az elméleti és kísérletes munkám elvégzéséhez. Hálás vagyok személyes útmutatásaikért, tanácsukért, kritikájukért, ami elősegítette a szakmai fejlődésemet.

Nagyon hálás vagyok Dr. Ördög Balázsnak, volt témavezetőmnek, bátorításáért, szakmai tanácsaiért. Számos molekuláris biológiai és szívelektrofiziológiai technikát ismerhettem meg általa.

Szeretnék köszönetet mondani Gazdag Péternek, Dr. Tóth Noéminek, Dr. Kohajda Zsófiának, Bitay Gergőnek, Dr. Virág Lászlónak, Dr. Jost Norbertnek, Hartai Teodórának, Déri Szilviának, Dr. Pászti Bencének, Dr. Magyar Tibornak, és Dr. Árpádfy-Lovas Tamásnak, a munkámban nyújtott segítségükért.

Külön köszönetet mondok Molnár Zsuzsannának, Bakó Erikának, Fritz Reának, Kőrös Anikónak, Girst Gábornak a technikális és adminisztratív segítségükért.

Végezetül szeretném megköszönni, és ajánlani ezt a tézist a családomnak, barátaimnak, támogatásukért és bátorításukért.