

2005-ben hozzákezdünk, illetve folytattuk a szív repolarizációs folyamatának élettani, kórélettani és farmakológiai vizsgálatát. Ennek keretében megállapítottuk, hogy a lassú késői egyenirányító káliumáram (slow delayed rectifier potassium currents (IKs)) emberi szívizomban, normál körülmények között nem játszik meghatározó szerepet a repolarizációban, viszont kórosan megnyúlt repolarizáció esetében a repolarizációs tartalék (repolarization reserve) részenként fontos védelmi funkciót tölt be. Ezen munkánk eredményeit közleményként a *Circulation* (Impact factor (2005): 11.632) folyóiratba küldtük be, amely elfogadásra került (Jost N. et al. *Circulation* 2005, 112: 1392-1399.)

A humán szívminiókból végzett vizsgálatainkban számos transzmembrán ioncsatorna gén mRNS expresszióját vizsgáltuk molekuláris biológiai (PCR) módszerekkel. E vizsgálatok legfontosabb új eredménye az volt, hogy a tranziens káliumáram (Ito) háttérét alkotó ismert Kv 1.4 és Kv 4.3 mRNS-eken kívül Kv 1.7 és Kv 3.4 csatornagénnek megfelelő mRNS-t találtunk nagy mennyiségben, amelynek fiziológiai szerepét a jövőben kívánjuk tisztázni. E munkánk eredményeit az *Int. J. Cardiol.* (Impact factor (2005): 1.765) folyóiratban közöljük (Ördögh B. et al. *Int. J. Cardiol.* 111: 386-393, 2006.).

A repolarizációs rezerv klinikai fontosságát jelzi, hogy a *J. Physiol.*-ban és a *Circulation*-ban megjelent e tárgyú közleményeink során felkéréseket kaptunk, hogy az IKs a szívizom repolarizációjában és a repolarizációs rezervben betöltött szerepének jelentőségét review közleményben fejtsük ki részletesen. Így e tárkörben két review közleményünk jelent meg: „Low penetrance, subclinical congenital Varró and Papp et al.: Concreated LQTS or silent LQTS?” *Cardiovasc. Res.* 70: 404-406, 2006. és Jost et al. „Slow delayed rectifier potassium current (IKs) and the repolarization reserve” *ANE12*: 64-78, 2007. címmel.

Kísérleteket végeztünk a repolarizációs rezerv szerepének tisztázása céljából experimentális diabetes mellitusban kutyákon. Ezekből a vizsgálatokból kiderült, hogy az I típusú experimentális diabéteszben kutyákon a repolarizációs rezerv beszűkülésével lehet számolni, amelynek a megnövekedett proaritmias kockázat lehet a következménye. E változások celluláris háttérben a lassú késői egyenirányító káliumáram (IKs) és a tranziens káliumáram (Ito) denzitásának és a megfelelő ioncsatorna proteinek (Mink és Kv 4.3) expressziójának csökkenése áll. E munkánk eredményeit közleménybe foglaltuk össze és a *Cardiovasc. Res.* nemzetközi folyóiratba küldtük be, ahol ez már a közelmúltban meg is jelent (Lengyel et al. *Cardiovasc. Res.* 73: 512-520, 2007.). A gyógyszerek proaritmias kockázatának preklinikai vizsgálata nem kellően hatékony, ezért az új megfelelő vizsgálómódszerek kidolgozása jelenleg az érdeklődés középpontjában áll. Ilyen módszert dolgoztunk ki és írtunk le a közelmúltban elfogadott Lengyel et al. „Combined pharmacological block of IKr and IKs increases short-term QT interval variability and provokes torsade de pointes” *Br. J. Pharmacol.* (in press) című közleményünkben. Ebben a munkában korábbi az IKs káliumárammal végzett kísérleteink eredményeiből kiindulva arra a következtetésre jutottunk, hogy az IKs farmakológiai gátlása a szív repolarizációs rezervjének beszűküléséhez és így fokozott aritmia iránti fogékonyságához vezet. Az in vivo kísérletek nyúlban, illetve kutyán történt elvégzése után megállapítottuk, hogy feltételezésünk helytálló volt, és az IKs gátlás az IKr gátlással kombinálva erős proaritmias kockázatot képvisel, amelyet a rövid távú QT variabilitás növekedése előrevetíti. Így ez utóbbi noninvaszív EKG paraméter így alkalmazható lehet a proaritmias gyógyszerhatások preklinikai és klinikai vizsgálatánál. A repolarizációs rezerv csökkenése mint az elmondottakból is kitűnik súlyos proaritmias hatás, illetve gyógyszer mellékhatás okozója lehet. Így felmerült annak a lehetősége, hogy a szívizom repolarizációjának fokozásával e proaritmias kockázatot csökkenteni lehetne. Az irodalomban közölt egyetlen IKs csatorna aktivátor az L-364, 373 ilyen ígéretes molekulának tűnt. Sajnos a molekulát előállító gyógyszergyár elzárkózott a minta küldésétől, így e vegyületet Fülöp Ferenc professzor (SZTE, Gyógyszerkémiai Intézet) munkacsoportja szintetizálta számunkra. Kutyaszívából izolált kamrai miocitákon azonban azt tapasztaltuk, hogy az L-364, 373 nem

változtatta meg az  $I_{Ks}$  áram nagyságát, így a korábban rágcsálókön végzett és publikált eredmények terápiás jelentősége kérdéses. Ezen munkánkat a közelmúltban sikerült publikálnunk (Magyar et al. Naunyn-Sch. Arch. Pharmacol. 373: 85-90, 2006.). A  $Na^+/Ca^+$  exchanger (NCX) amely fontos pumpamechanizmus a szívizom  $Ca^{2+}$  homeosztázisa szempontból elektrogén módon működik, s mint ilyen hozzájárulhat a szívizom repolarizációjához és a repolarizációs rezerv biztosításához. Kísérleteinkben a szelektív SEA 0400 és KB-R-7943 celluláris elektrofiziológiai hatásait hasonlítottuk össze és megállapítottuk, hogy a SEA0400 hatásosabb és szelektívebb NCX gátló vegyület, mint a KB-R-7943 (Birinyi et al. Naunyn-Sch. Arch. Pharmacol. 372:63-70, 2005.).

Jelenleg is folyó kísérleteinkben az  $I_{to}$  és  $I_{Kur}$  káliumáramok a repolarizációban és a repolarizációs rezervben betöltött szerepét kívánjuk tisztázni. E munkák részeredményei előadásokban (Szűts et al. J. Mol. Cell. Cardiol. 36: 762, 2004; Virág et al. Cardiol. Hung. 36: A28, 2006) számoltunk be és a munka befejezése után az eredményeket kéziratokban kívánjuk összefoglalni és nemzetközi folyóiratokban szándékozunk beküldeni.