

A PhD értekezés magyar nyelvű összefoglalója:

Különböző kardioaktív szerek elektrofiziológiai hatásainak *in vitro* vizsgálata emlős szívekben

A kardiovaszkuláris betegségek, elsősorban a szívritmuszavarok, mint például a kamrai fibrilláció, vezető szerepet játszanak az emberek halálozásában számos országban, így Magyarországon is. Céломnak tekintem és megtiszteltetés számomra a gyógyszerkutatásaim során, hogy részt vehetek olyan biztonságos kamrai antiaritmiás szerek kifejlesztésében, amelyeket alkalmazni lehet a gyógyításban illetve a posztinfarktusos betegek kezelésében.

A multicelluláris elektrofiziológiai mérési technikák egyre inkább a természettudományos kutatások élvonalába kerülnek ismét, mivel az egysejtes rendszerek komoly hiányosságokkal rendelkeznek. A szívizmok akciós potenciálja mindig a különféle ioncsatornák működése finom egyensúlyának az eredménye, amelyet az intracelluláris mikroelektród technika segítségével mérni lehet anélkül, hogy megsértenénk a sejtek belső környezetét. Ezért ez a technika ma a reneszánszát éli. Az akciós potenciálok paramétereinek változása a különféle szerek hatásainak vizsgálata során a különböző ioncsatornák működésében bekövetkezett változások eredményei. Az egyes ioncsatornák speciális változásait a legjobban a patch-clamp technika segítségével lehet mérni. Ezért az én kutatási tervemben az akciós potenciálok mérése mindig a hagyományos intracelluláris mikroelektródtechnika illetve a transzmembrán ionáramok az egészsejtes patch-clamp technika segítségével voltak mérve és vizsgálva.

Egyetemi doktori (PhD) értekezésem eredményeit a következőképpen foglalhatom össze:

1. Az egyik gyakori aritmogén tényező, amely kamrai fibrillációt okozhat és szívizom iszkémiában fordul elő vagy digitális mérgezéskor lép fel, a késői utódepolarizáció (DAD), mely a szívizomsejtek kalcium túltelítődéséből keletkezik. Ezen előidéző mechanizmusok (DAD) előfordulásának csökkentése vagy a gyógyszerekkel való gátlásuk izgalmas feladatnak bizonyul. A kísérletes munka során megvizsgáltam a SEA-0400-nak egy újonnan kifejlesztett és szelektívnek tartott nátrium-kalcium csereáram (NCX) blokkolónak az NCX illetve a kalcium áramra kifejtett hatását kutya kamrai szívizomsejteken és Purkinje rostokon a konvencionális mikroelektród technika illetve a patch-clamp módszerrel. Számos kísérletben bizonyítottuk, hogy a SEA-0400 hatékonyan csökkentette a korai és a késői utódepolarizációk (EAD és DAD) amplitudóját, ezáltal potenciálisan egy új antiaritmiás szer lehet.

2. Újonnan szintetizáltunk és megvizsgáltunk számos olyan szereket, amelyek potenciálisan erős antiaritmiás tulajdonságokkal rendelkeznek proaritmiás mellékhatások nélkül. Ilyen szerek lehetnek a kombinált hydroxy-benzopyran gyűrű-E vitamint tartalmazó szerek. Az én feladatom volt ezeknek a vegyületeknek a vizsgálata szintén konvencionális mikroelektród technika segítségével nyúl szív preparátumok akciós potenciálján. Néhány piperazine és methylamino származék elnyomta a tachycardiát vagy csökkentette a korai szívveréseket, kombinálva az antiaritmiás és az antioxidáns hatásokat, illetve hatékony kardioprotektív tulajdonságokkal rendelkeznek.

3. A következő kísérleteim célja volt megvizsgálni az amiodaronszerű SZV-123 vegyület elektrofiziológiai hatásait kutya és nyúl szívműzomokon. Az SZV-123 az antiaritmiás szerek I/B és III osztály tulajdonságait egyesíti, hatékonyan nyújtja az akciós potenciált és gátolja a nátrium csatorna működését is. Ez a vegyület nagyon ígéretes lehet a kamrai aritmiák kezelésére, de ezt még további preklinikai és klinikai vizsgálatnak kell alávetni.

4. Tanulmányoztuk a késői egyenirányító káliumáram gyors és lassú komponenseinek (I_{Kr} és I_{Ks}) a humán kamrai akciós potenciál repolarizációjára kifejlesztett hatásait. Eredményeinket a következőképpen foglalhatjuk össze. A szívizom repolarizációjáért elsősorban a sejtmembrán felszínén található többféle káliumcsatorna (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{to} , I_{K1}) együttes, összehangolt működése felelős. Ennek következtében az egyes K^+ csatornák funkciószavarát más típusú K^+ csatornák működése mérsékelni tudja, vagyis a normális szívizom erős repolarizációs tartalékkal rendelkezik, („*repolarizációs rezerv*”). Eredményeink szerint az I_{Ks} csatorna egyedül, önmagában csak csekély szerepet játszik a normál kamrai munkaszemély sejtek repolarizációjában. Ha azonban az akciós potenciál időtartama (API) valamilyen más hatás folytán megnyúlik, vagyis a *repolarizációs rezerv* beszűkül, az I_{Ks} áram szerepe megnövekszik, és mintegy védekező mechanizmusként viselkedik, hogy megelőzze a kóros API megnyúlást, és ezáltal csökkentse az antiaritmiás/proaritmiás kockázatot. Vagyis a *repolarizációs rezerv* egyik fő, létfontosságú komponense az I_{Ks} áram.

5. Megvizsgáltuk és tanulmányoztuk a befelé egyenirányító káliumáramnak (I_{K1}) a kamrai repolarizációban betöltött szerepét humán, kutya és nyúl kamrai szívizomzatban. Korábban megállapítottuk, hogy a $BaCl_2$ kis koncentrációban ($10 \mu M$) szelektíven gátolja az I_{K1} áramot kutya kamrai miocitán. Ezért, $10 \mu M$ $BaCl_2$ -nak az akciós potenciál időtartamára (API) gyakorolt hatását vizsgáltuk kutya, nyúl és egészséges humán jobb kamrai papilláris vagy trabeculáris izmon a konvencionális mikroelektródtechnika segítségével. $BaCl_2$ ($10 \mu M$) szignifikánsan jobban nyújtotta az API-t kutya és nyúl papilláris izmon mint

egészséges humán donor szívből nyert kamrai munkaizom preparátumokon. Ezek az adatok jól egyeznek a patch-clamp technika egészséjtes konfigurációban végzett I_{K1} áramdenzitás mérések eredményeivel kutya, nyúl és humán donor szívből izolált kamrai miocitákon. Összehasonlítottuk és kvantifikáltuk az I_{K1} áram pórusformáló alfa-alegységek mRNAs és fehérjeszintjeit RT-PCR és Western-blot technikákkal. A mérések során megállapítottuk, hogy az I_{K1} csatorna fehérjék sokkal kevésbé vannak expresszállódva a humán kamrai szívizomzatban, mint például a kutyában, ami magyarázatul szolgálhat, hogy a humán miocitákban mért alacsonyabb áramdenzitás miért volt alacsonyabb, mint kutya kamrai szívizomzatban. Kísérleteink alapján arra következtettünk, hogy a humán miocitákban a befelé egyenirányító káliumáramnak a kamrai repolarizációban betöltött szerepe kisebb, mint kutya vagy nyúl esetén, vélhetően csak a repolarizációs tartalék része.