

OTKA projekt zárójelentése

Az OTKA projekt száma: K-82079

A projekt címe: Transzmembrán ionáramok tulajdonságai pitvari miocitákban szinusz ritmusban és krónikus pitvarfibrillációban emberben és állatmodellben

Témavezető: dr. Jost Norbert László, tudományos főmunkatárs

Projekt végrehajtásának helyszíne: SZTE, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, 6720 Szeged, Dóm tér 12

A projekt időtartama:

Tervezett időtartam: 2010. július 1 - 2013. június 30

Valódi időtartam: 2010. július 1 - 2014. január 31 (egyszer kérelem alapján meghosszabbítva)

A projekt költségvetése: 13994 eFt

A pitvarfibrilláció (PF) elterjedt betegség a fejlett országokban és rendszertelen magas pitvari frekvencia (300-500/min) jellemzi. A PF önmagában nem életveszélyes betegség, azonban számos olyan súlyos betegséggel párosulhat, amik megemelik a stroke vagy a szívelégtelenség kockázatát. Az invazív kezelési formák számának emelkedése ellenére a pitvarfibrillációt elsődlegesen még mindig gyógyszeresen kezeljük. A kamrai ritmuszavarokra alkalmazott gyógyszerek többnyire eredményesek a PF kezelésére is, viszont alkalmazásukat erősen gátolja a kamrai proaritmiás mellékhatásuk. A gyógyszerfejlesztés egyik komoly gátja, hogy nem ismerjük eléggé a pitvari működést szabályozó elektrofiziológiai mechanizmusokat, nevezetesen a pitvari akciós potenciált meghatározó transzmembrán ionáramok tulajdonságait. Bár számos ionáram hasonló módon működik (kinetikai paraméterek és gyógyszerérzékenység) mint a kamrában, jelentős eltérésekről is tudunk. Pl. számos ionáram csak a pitvarban létezik (I_{Kur} , ultragyors késői egyenirányító káliumáram; $I_{KA,Ch}$, acetilkolin szenzitív káliumáram), vagy pitvarban különböző a tulajdonságai, ezáltal eltérő a pitvari akciós potenciálban játszott szerepük is. A pitvari ionáramok tulajdonságai is rendkívül species függőek. Ennél fogva jelen projekt célja a szívszöveti és azon belül is elsősorban pitvari, szövet elektrofiziológiai vizsgálata volt. A projekt során megvizsgáltuk a pitvari szövetben működő transzmembrán áramokat, és azon belül is elsősorban az előbb említett pitvar specifikusnak is nevezett áramokat. A vizsgálatokat elsősorban állatmodellben sikerült elvégeznünk, amelyek során megvizsgáltuk, és összehasonlítottuk az I_{Kur} , I_{KACh} , I_{to} , és I_{K1} áramokat szinusz ritmusos (SR), és kísérletesen kifejlesztett tachypacelt permanens pitvarfibrillációs (TPF) kutyamodellben. Nemzetközi együttműködésben és egy EU-Network projekt segítségével megvizsgáltunk egy újonnan kifejlesztett I_{Kur} gátló hatását, a XEND0101 nevű vegyületnek a hatását a krónikus pitvarfibrillációs modellben.

A kamrai proaritmiás mellékhatások komoly gátat szabnak a létező és újonnan kifejlesztett antiaritmiás gyógyszerek klinikai alkalmazhatóságának. Az elmúlt két évtizedben kiterjedt *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokat végeztek el, hogy megismerjék a gyógyszerek okozta proaritmiás mellékhatás mechanizmusait. Jelen projektben több kísérletes vizsgálatosorozatot végeztünk, hogy tisztázzuk a proaritmiás mellékhatás celluláris mechanizmusait, valamint ellenőriztük több ismert (pl. diklofenák, ivabradin, ranolazin), és újonnan kifejlesztett szer (ORM-10103, R-L3 enantiomerek) proaritmiás mellékhatásait.

A projektben klasszikus elektrofiziológiai (standard mikroelektróda és patch-clamp technikák) illetve molekuláris biológiai technikákkal (Western-blot, és PCR technikák) végeztünk kiterjedt vizsgálatokat. A projekt a pályázati javaslatban megfogalmazottak szerint indult, és folytatódott a második év végéig. A projekt második és sajnos harmadik évében bár sikerült előrehaladni a munkával, és megemelni a különböző ionáramok kísérleteinek

esetszámát (n szám), külső tényezők befolyásolták a projekt kísérletes munkájának az előrehaladását. 2012 tavaszán megkezdődött egy EU finanszírozású HU-RO Határon Átnyúló Infrastrukturális projekt, amelynek során az intézeti állatház teljes mértékben átépítettük és felújítottuk. A felújítási munka sajnálatosan csúszott, és végül csak 2012. október végén ér véget. Ez nagymértékben gátolta a jelen projektben megfogalmazott nagyszámú és többhónapos előkészítést (steril körülményes műtét és állatház, többhetes *pace*-lés, stb.), is igényelő experimentálisan instrumentált pitvarfibrillációs kutyák elkészítését és tartását. Ennek következtében a pitvarfibrillációs témában tervezett kísérletes munka megtorpant, és csak 2013 nyarán vált lehetővé a tervezett rendszeres folytatása. Hogy a kísérletes munkából elkészült dolgozatok is részei legyenek ennek a projektnek, 2013. május elején kérelmet nyújtottam be az Élettani Kollégium Elnökéhez, és kérelmeztem az OTKA K-82079 projekt futamidejének egyszeri hét hónapos meghosszabbítását. A Kollégium elnöke kérelmemet engedélyezte, és az EIK-2949/2013.05.13. engedély alapján a projekt tervezett befejezési határideje 2014. január 31-re módosult. **Még kell, hogy jegyezzem, hogy a kísérletes munka nagy része elkészült, és számos adta már megjelent tudományos dolgozat formájában is, de a hosszabbítás ellenére sem sikerült minden értékes munkát lepublikálni e témakörben. Ezért a pitvarfibrilláció témaköréből származó eredményeket részletesebben ábrákkal kibővíve prezentálom, mint ahogy a zárójelentésre vonatkozó útmutatóban javasolják. A befejező kísérletek publikálása (pl. a pitvari I_{to} és I_{Kur} tulajdonságainak a vizsgálata) folyamatban van. A projekt második témakörében (a proaritmiás hatások vizsgálata, és gyógyszeres befolyásolhatósága) végzett munkát viszont csak rövidebben prezentálom, mindenütt megjelölve, hogy milyen dolgozat született a munkából.**

A vizsgálatokat 14 impakt faktoros teljes terjedelmű dolgozatban, egy a magyar kardiológiai szakma számára készített hiánypótló szerkesztett műben (Medicina Kiadónál megjelentett) és két magyar nyelvű, illetve egy angol nyelvű könyvfejezet és legalább nyolc konferencia előadás-kivonatban publikáltuk. A 14 impakt faktoros dolgozat kumulatív impakt faktora: 38,7. Ezek a dolgozatok már összesen a jelentés napjáig már független 37 idézetet kaptak. Hét dolgozatban az OTKA projekt témavezetője első vagy utolsó szerzős. Ezeknek a dolgozatoknak a kumulatív impakt faktora: 18,3.

Két elsőszerzős dolgozatom (Jost et al, Br. J Pharmacol, 2013, illetve Jost et al. J. Physiol, 2013) jelentőségét külön szerkesztőségi levéllel emelték ki.

A projekt legfontosabb eredményeinek ismertetése:

1. témakör. A pitvari ionáramok és gyógyszeres befolyásolhatóságának a vizsgálata szinusz ritmusú és kísérletesen előállított permanens pitvarfibrillációs kutyamodellben

A pitvarfibrilláció (PF) a klinikai gyakorlatban legsűrűbben előforduló aritmiafajta. A pitvarfibrilláció a szív akciós potenciál időtartam (APD) és a késői effektív refrakter periódus (ERP) rövidülésével jár együtt. Ezen mechanizmusok háttérében az akciós potenciált meghatározó transzmembrán ionáramoknak a PF indukálta megváltozása áll. Ezt a jelenséget nevezük elektromos *remodellingnek* („electrical remodeling”). Eddig ismert, hogy a PF hatására lecsökken az inward kalcium áram (I_{Ca}) és megemelkedik („*upregulation*”) a befelé egyenirányító káliumáram (I_{K1}).

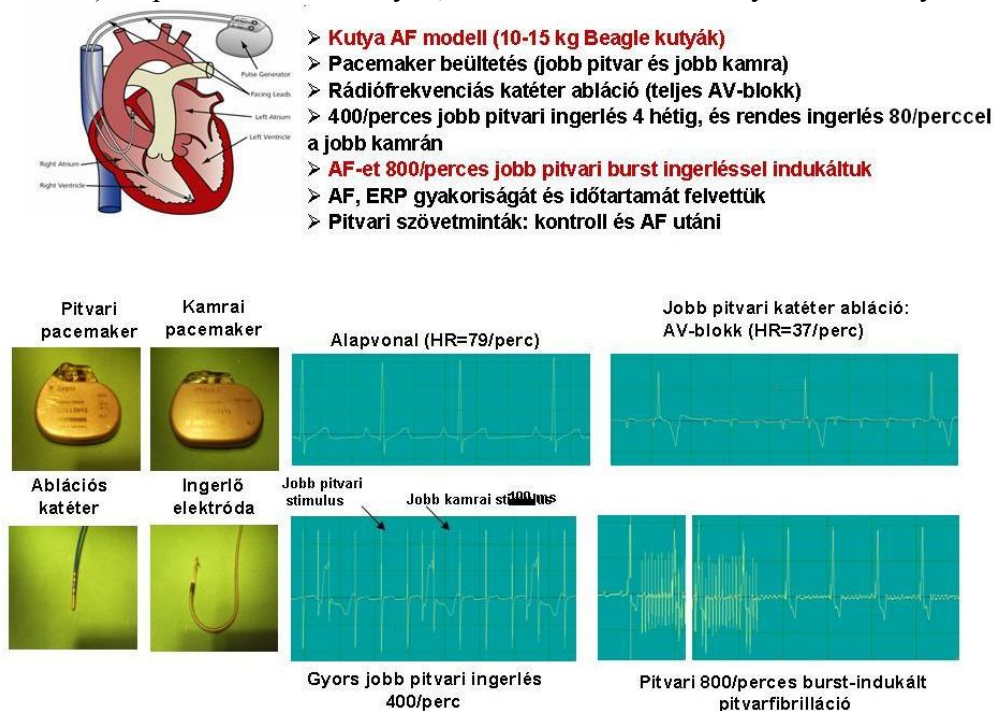
In vitro preklinikai vizsgálatok elvégzésére alkalmasak a különböző szív-műtéteken (elsősorban koronária bypass) átesett páciensekből származó pitvari nyeselek is. A mindennapi műtéti rutin egyaránt biztosítja, hogy szinusz ritmusban és krónikus (>12 hét) pitvarfibrilláció betegekből származó mintákat (többnyire jobb fülcse) kaphassunk. A szinusz

ritmusban levő betegekből származó mintákat tekintjük az „egészséges” kontrollnak, és azokhoz hasonlítjuk a krónikus PF betegből származó minták vizsgálati eredményeit.

Új antiaritmiás szereket fejlesztéséhez szükséges az *in vivo* vizsgálati módszerek is, ami egy hatékony állatkísérletes PF modell kidolgozását jelenti. Jelenleg is több modellen dolgoznak. Ezeknek a lényege az, hogy a kísérletes állatok (kutya, kecske) szívét hosszú ideig magas frekvencián mesterségesen ingereljük („*pace*–lés”).

Kutya AF modell elkészítése

A kísérletekhez mindkét nemű *Beagle* kutyákat, illetve házi kecskéket alkalmaztunk. Más csoportok leírása alapján (Blauww et al. *Cardiovasc Res.* 2007; 75(1): 89-98; Voigt *et al.* *Cardiovasc Res.* 2008;77(1): 35-43) a következő protokoll alapján állítottunk elő krónikus pitvarfibrilláló állatokat. Pentobarbitál (30 mg/kg) altatás mellett röntgen kontroll segítségével két pacemaker elektródát helyeztünk fel a szívbe a juguláris vénán keresztül vezetve (1. ábra, felső mezők). Az egyik elektródát a jobb kamrába helyeztük, a másikat a jobb pitvarba. Egy héttel később a femorális vénán keresztül felhelyezett katéter segítségével His köteg ablációt hajtottunk végre, ami komplett AV csomó blokkot eredményezett. A kamrai pacemaker normál kamrai frekvencián működése mellett mértük a pitvari effektív refrakter periódust. Folyamatos AV csomó blokk mellett három nappal később a jobb pitvari pacemakert 400/perc frekvenciára állítottuk be, és három hétig ezen a frekvencián hajtottuk meg a jobb pitvart. A pitvarfibrilláció provokáció során a pitvari pacemakert leállítottuk, majd 10 másodperc időtartamú 800/perc frekvenciájú ingerlést alkalmaztunk 25-ször (1. ábra alsó mezők). Ezután leállítottuk a gyors pacelést, és ellenőriztük, hogy sikerül-e a pitvarfibrilláció provokálása (1. ábra alsó mezők). A protokoll mind kutyán, mint kecskén eredményesnek bizonyult.



1. ábra A pitvarfibrillációs kutyamodell elkészítése.

Kutya jobb pitvari szívizomsejtek izolálása

A kutya jobb pitvari szívizomsejtek izolálását enzimatis úton végeztük. Az állatokat a kísérlet előtt 400 NE/kg heparin *iv.* injekcióval kezeltük. 30 mg/kg nátrium pentobarbitállal

túlaltatott (kutya) állatok szívét bal oldali thoracotomián át eltávolítottuk, és 4 °C hőmérsékletű fiziológiás tápoldatban átöblítettük. A jobb pitvar perfúzióját, a jobb arteria coronaria-ba vezetett branülön keresztül végeztük 60 cm magas Langendorff perfúziós berendezésen. A jobb pitvart a következő oldatokkal perfundáltuk: 1mM Ca^{2+} és 1ml Heparin-t tartalmazó izolációs oldattal (5 percig), Ca^{2+} mentes izolációs oldattal (10 percig), Ca^{2+} mentes izolációs oldattal (40 percig), melyhez Collagenase-t (Clostridium histolyticum type I, 0,54 mg/ml Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA), 0,1% BSA-t (bovine serum albumin fraction V, Sigma Chemical), a 15-ik percben Protease-t (type XIV, 0,05 mg/ml, Sigma Chemical) adtunk. Ezt követően a jobb pitvart levettük a berendezésről, apró darabokra vágtuk, és 1mM Ca^{2+} , 1% BSA (bovine serum albumin fraction V, Sigma Chemical) tartalmú oldatba helyeztük (15 percig pihentettük 37°C-on). A szövetdarabokat szuszpendáltuk és megkaptuk az egyedüli pitvari sejteket. Az egész izolációs eljárás alatt az oldatokat 100% O_2 -vel buborékolattuk, míg a hőmérsékletet 37°C-on tartottuk. A sejteket 10 percig ülepitettük, majd ezt követően eltávolítottuk a felülúszót, majd friss oldatot adtunk hozzá. Ezt a folyamatot 3 alkalommal ismételtük meg. A sejteket mérésig szobahőmérsékleten állni hagyjuk.

Izoláció során alkalmazott oldat (mM/l): NaCl: 135 KCl: 4,7, KH_2PO_4 : 1,2, MgSO_4 : 1,2, HEPES: 10, glukóz: 10, Taurin 20; NaHCO_3 4,4; Na-piruvát; 5, pH 7.2 NaOH-val beállítva) áramoltattunk át.

Mérési eszközök, technikák

A sejteket egy Olympus IX51 típusú inverz mikroszkóp asztalához rögzített szervfürdőbe helyeztük, amit normál 36-37 °C-os Tyrode oldattal (NaCl: 144 mM/l, KCl: 4.0 mM/l, NaH_2PO_4 : 0.4 mM/l, MgSO_4 : 0.53 mM/l, HEPES: 5 mM/l, glukóz: 5.5 mM/l, CaCl_2 : 1.8 mM/l; pH 7.4 NaOH-val beállítva) áramoltattunk át (3. ábra). A 2.0-2.5 M Ω ellenállású patch clamp mikropipettát a következő oldattal töltöttük fel (mM/l): K-aszpartát: 100 mM/l, KCl: 45 mM/l, MgATP: 3 mM/l, MgCl_2 : 1 mM/l, EGTA: 10 mM/l, HEPES: 5 mM/l (pH: 7.2, KOH-al beállítva). A membránáramokat Axopatch 200B típusú patch clamp erősítővel (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 M Ω -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 8.2) analóg-digitális kártya (Digidata 1322A, Axon Instruments) segítségével digitálisan mértük, és rögzítettük. Az áramméréseket ugyanazon szoftver segítségével (Axon pClamp 8.2) értékeltük.

A mérések során a különböző áramokat szelektív gátlószerek segítségével azonosítottuk, illetve gátoltuk. Az alkalmazott gátlószerek:

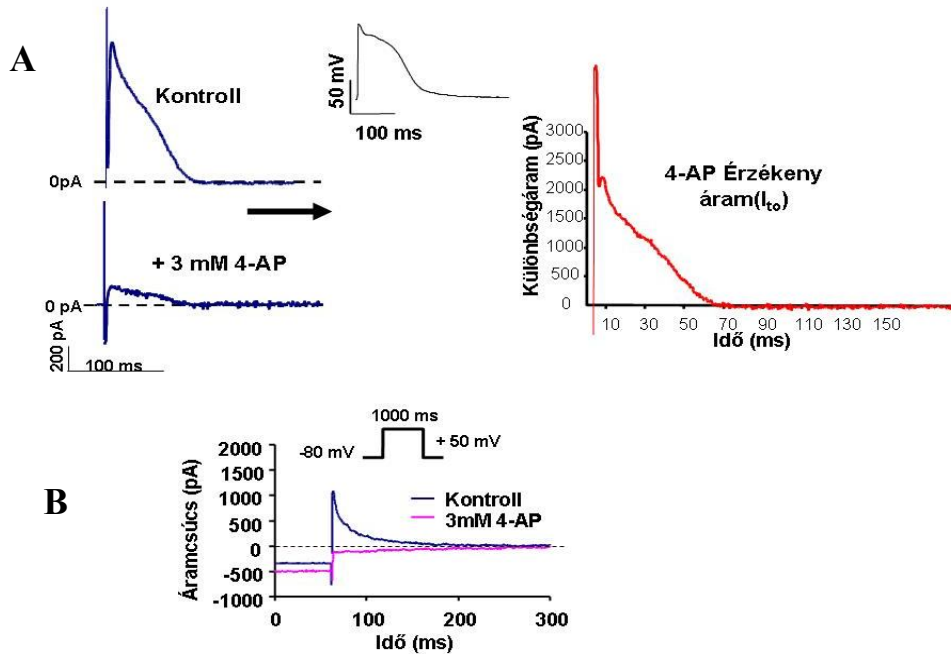
1. Nisoldipin 1 μM – I_{Ca} blokkoló
2. Dofetilide 0,1 μM - I_{Kr} blokkoló
3. HMR 1556 0,5 μM – I_{Ks} blokkoló

A mérési eredmények ismertetése:

A tranziens kifelé haladó káliumáram (I_{to} áram)

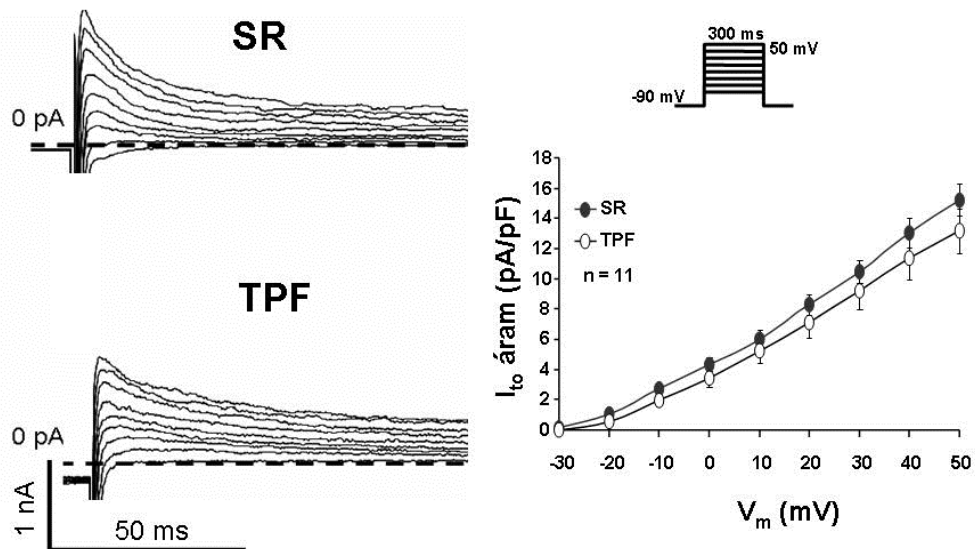
A tranziens kifelé haladó káliumáramot két, kísérletes protokoll segítségével is megvizsgáltuk. Először egy az áram kinetikai paramétereit jobban modellező, *u.n.* akciós potenciál-szerű protokollal mértük meg. Az I_{to} áramot, az irodalomban igazolt magas koncentrációjú 4-aminopyridin (3 mM 4-AP) gátlószerevel azonosítottuk. Így az áramot a

kontroll körülmények (2A ábra bal felső mező) és a gátlószert után (2A ábra bal alsó mező) regisztrált áramgörbék különbségeként (2A ábra jobb oldali mező) határoztuk meg.



2. ábra. 3 mM 4-aminopiridin (4-AP) érzékeny I_{to} áram azonosítása akciós potenciál-szerű (A mező) és négyszögletű (B mező) feszültség-impulzus alkalmazásával izolált kutya jobb pitvari szívműsejtekben. Az alkalmazott feszültségprotokollt az ábrán piktogrammal jeleztük. .

Ezen kívül megvizsgáltuk még a szokásos négyszögimpulzusokkal aktivált áramként is. Ennek során az I_{to} áramot 0.33 Hz pulzusfrekvencia mellett négyszögjel formájú 300 ms időtartamú depolarizáló feszültségimpulzusokkal aktiváltuk, és a -20 mV-től 50 mV-ig terjedő potenciáltartományt vizsgáltuk.

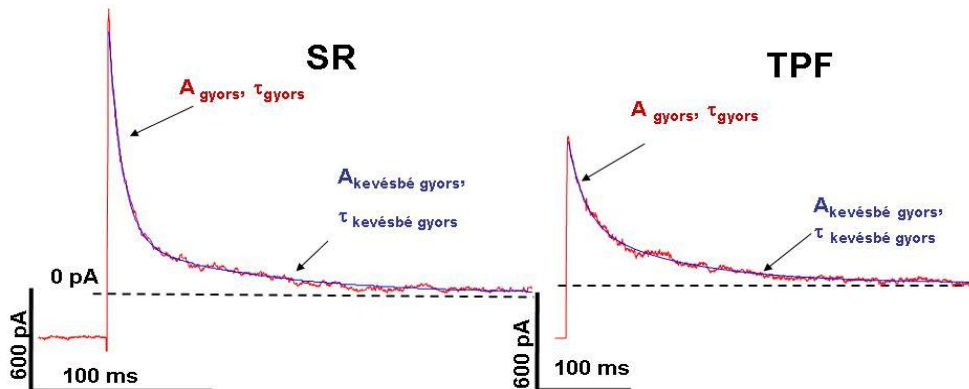


3. ábra Eredeti I_{to} áram regisztrátumok sinus ritmusos (SR) és *tachypacelt* pitvarfibrillált (TPF) kutya pitvari szívműsejtekben (bal oldali mezők). Az áramot 0.33 Hz pulzusfrekvencia mellett négyszögjel formájú 300 ms időtartamú -20 mV-től 50 mV-ig terjedő depolarizáló feszültségimpulzusokkal aktiváltuk. I_{to} áram-feszültség (I-V) karakterisztika SR és TRP kutya pitvari sejtekben (n=11-11, p=N.S).

A holding potenciál (HP) -90 mV volt (2B ábra alsó mező és 3 ábra). A kontroll mérések során egy gyorsan aktiválódó és igen nagy amplitúdójú I_{to} áramot (mintegy 14-15

pA/pF) regisztráltunk. Ez jelentősen nagyobb áram, mint amit a kutya kamrai szívizomsejtekben korábban mértünk (Varró et al, *Heart Rhythm*, 3, S302, 2006). Ezután 3 mM 4-aminopiridint adtunk az oldathoz. Azt tapasztaltuk, hogy a 3 mM 4-AP az irodalmi adatoknak megfelelően teljesen legátolta az I_{to} áramot (2B ábra alsó mező). A kontroll és az anyag hatása utáni mérés különbségéből megkaptuk a 4-aminopiridin érzékeny áramot. Ezután megvizsgáltuk az I_{to} áramot *tachypacelt* pitvarfibrillált (TPF) izolált kutya pitvari sejteken is. Megállapítottuk, hogy az I_{to} áram nagysága, ha kis mértékben is, de csökkent (downregulálódott). Ez a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.

Megvizsgáltuk az I_{to} áram inaktivációját is mind SR, mint TPF sejteken is. A kutya kamrában regisztráltakhoz hasonlóan, a pitvari sejtekben az I_{to} áram kinetikáját is a legjobban kétkomponensű (egy gyors és egy lassúbb időállandójú), exponenciális függvényekkel volt a legkételetesebben illeszthető (4. ábra, felső mezők). Az I_{to} áram esetében 2 exponenciális függvény bizonyult megfelelőnek. Az eredményeket a 4. ábra táblázata foglalja össze. A számadatok mutatják, hogy jelen van egy gyors komponens, amelynek időállandója mintegy 10-12 ms, valamint egy lassabb komponens, melynek időállandója mintegy 120 ms. A megfelelő amplitúdók aránya körülbelül 1/3-2/3 (egy harmad – két harmad). Ha ezen eredményeket összehasonlítjuk a korábban kamrában meghatározott értékekkel, jelentő eltérést tapasztalunk. Kamrában a gyors komponens egyrészt meghatározó (mintegy 9/10 a teljes amplitúdónak) másrészt jóval gyorsabb, mintegy 4 ms. A lassabb komponens kisebb mértékű, viszont lényegesebb gyorsabb kinetikájú mint pitvarban, mintegy 24 ms. Ez felveti azt a hipotézist, hogy pitvarban a lassabb inaktivációs kinetika és rövidebb akciós potenciál időtartam miatt, hogy az I_{to} , nemcsak a klasszikusan ismert gyors 1-es fázisú repolarizációért felelős („notch”), hanem a plató és késői repolarizációban is fontos szerepet játszik.

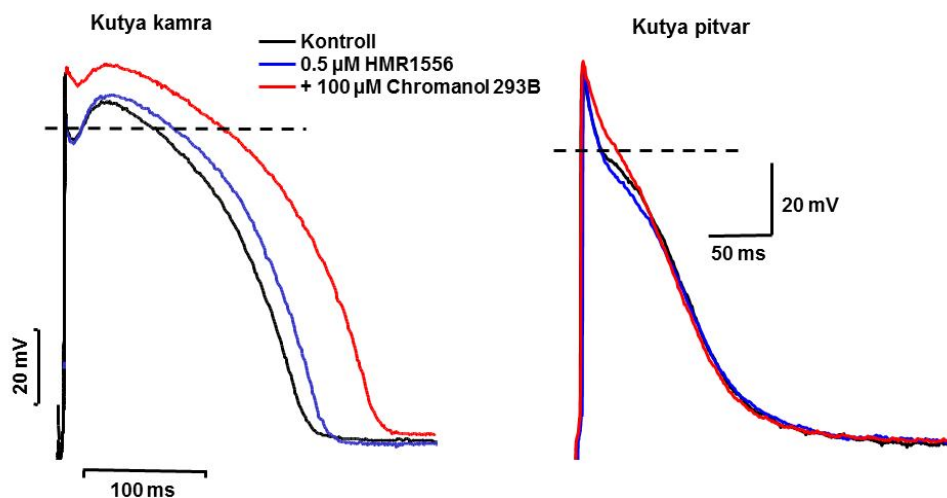


		$A_{\text{kevésbé gyors}}$	$\tau_{\text{kevésbé gyors}}$	A_{gyors}	τ_{gyors}
50 mV n = 11	SR	3,99 ± 0,51	110,93 ± 9,05	9,99 ± 0,88	11,03 ± 1,07
	TPF	4,35 ± 0,52	156,02 ± 26,38	7,97 ± 1,00	15,60 ± 3,08
20 mV n = 10 - 11	SR	2,32 ± 0,38	121,92 ± 8,02	5,80 ± 0,6	11,70 ± 0,76
	TPF	2,71 ± 0,35	179,18 ± 25,42	4,22 ± 0,7	17,83 ± 2,97

20 mV	A_1 (pA)	τ_1 (ms)	A_2 (pA)	τ_2 (ms)	
kutya pitvar	186.3 ± 22.8	121.9 ± 8.0 !!!	518.2 ± 79.0	11.7 ± 0.8	n=10
kutya kamra	172.5 ± 32.7	23.5 ± 2.5	2222.2 ± 239.0	3.9 ± 0.1	n=12

4. ábra I_{to} áram inaktivációs kinetikája izolált kutya kamrai és pitvari (SR és TPF kutya pitvari) szívizomsejteken. A táblázat tartalmazza a kettős exponenciális Levenberg-Marquard-féle egyenlettel illesztett I_{to} áram kevésbé gyors és gyors komponensének inaktivációs koefficiensét (τ) és amplitúdóját (A) 50 és 20 mV-os feszültség alatt.

Kamrában igazoltuk, hogy a csekélynek bizonyuló áram is jelentős repolarizáció megnyújtó hatással rendelkezett kamrában. Mint az 5. ábrán is látható, a magas koncentrációban alkalmazott chromanol (egy másik I_{Ks} gátló szer jelenlétében) valóban megszüntette a „notch”ot, de jelentősen megnyújtotta a késői repolarizációt. Ezzel szemben meglepetésünkre a magas koncentrációban alkalmazott I_{to} gátló chromanol pitvaron szemmel láthatólag csak a platót emeli meg, de nem változtatja meg az APD-t.

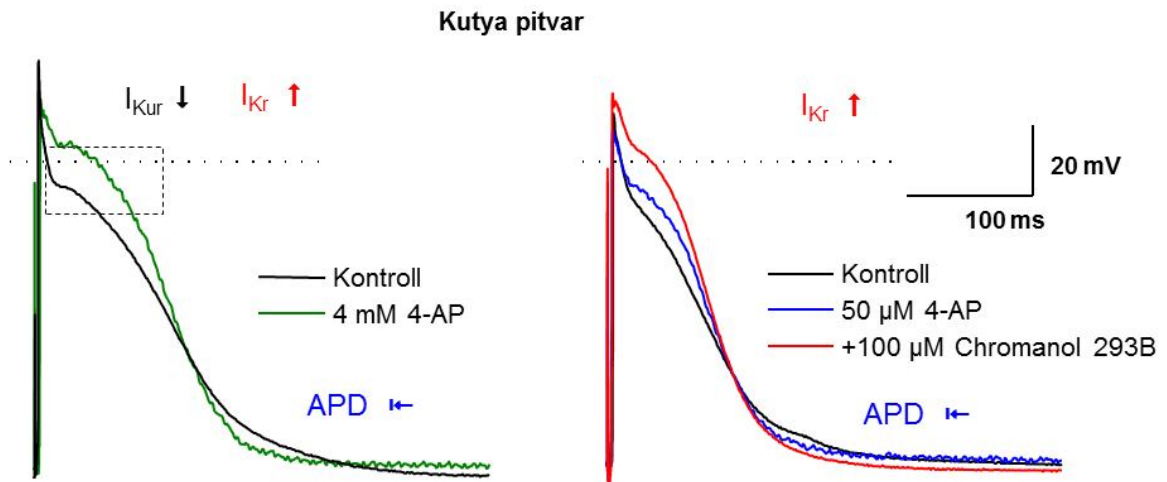


Virag et al, *Br. J. Pharmacol*, 2011

5. ábra I_{to} áram szelektív gátlásának hatása kutya kamrai (bal oldali panel) és SR pitvari (jobb oldali panel) nyeseidékben standard mikroelektrod technikával 1 Hz frekvenciánál mérve.

Ahhoz, hogy ezt a látszólagos ellentmondást megérthessük, további kísérleteket végeztünk. Megvizsgáltuk a másik sajnos kevésbé szelektív I_{to} gátló a 4-AP hatását a pitvari AP-ra (6. ábra, bal oldali panel). A kísérlet eredménye hasonló, gyakorlatilag 4-AP hatására inkább rövidült az APD, illetve jelentősen megemelkedett a pitvari AP plató fázisa. Ennek a magyarázata a következő lehet. Ismert, hogy a 4-AP nemcsak az I_{to} áramot, hanem valamennyi K^+ -áramot gátlja, többek között a pitvarszelektív ultragyors káliumáramot I_{Kur} áramot is, amely elsősorban a plató alatt aktív, ezért gátlása megemeli a platót. Ez additíven (indirekt) módon felerősíti a legfontosabb repolarizáló áramot a gyors késői egyenirányító káliumáramot (I_{Kr}), aminek eredményeképpen az AP berövidül.

Ezt a feltételezést a következő kísérlet sorozattal ellenőrizni is tudtuk (6. ábra, jobb oldali panel). A fekete görbe ezúttal is a kontroll, viszont most alacsony koncentrációban alkalmaztuk a 4-AP-t. Ismert korábbról, hogy 50 μ M-ban a 4-AP csak az ultragyors K-áramot (I_{Kur}) gátlja. Mint az ábrán látható (kék görbe) az I_{Kur} gátlása csak a platót emelte meg. Ezután alkalmazva az I_{to} gátló magas koncentrációjú chromanolt, azt kaptuk, hogy a platóérzékeny I_{to} gátlás tovább emelte a plató magasságát, amely következményesen felerősíti az I_{Kr} -t, amely viszont berövidíti az APD-t.



6. ábra I_{to} áram szelektív gátlásának hatása kutya SR pitvari nyesedékekben két szelektív I_{to} gátló kombinációval vizsgálva. A bal oldali panelen a magas koncentrációjú 4 aminopyridin (4 AP) hatását vizsgáltuk, a jobb oldali panelen meg az alacsony koncentrációjú 4 aminopyridin (mint I_{Kur} gátló) és magas koncentrációjú chromanol 293B (I_{to} gátló) hatását mértük meg standard mikroelektród technikával 1 Hz frekvenciánál mérve.

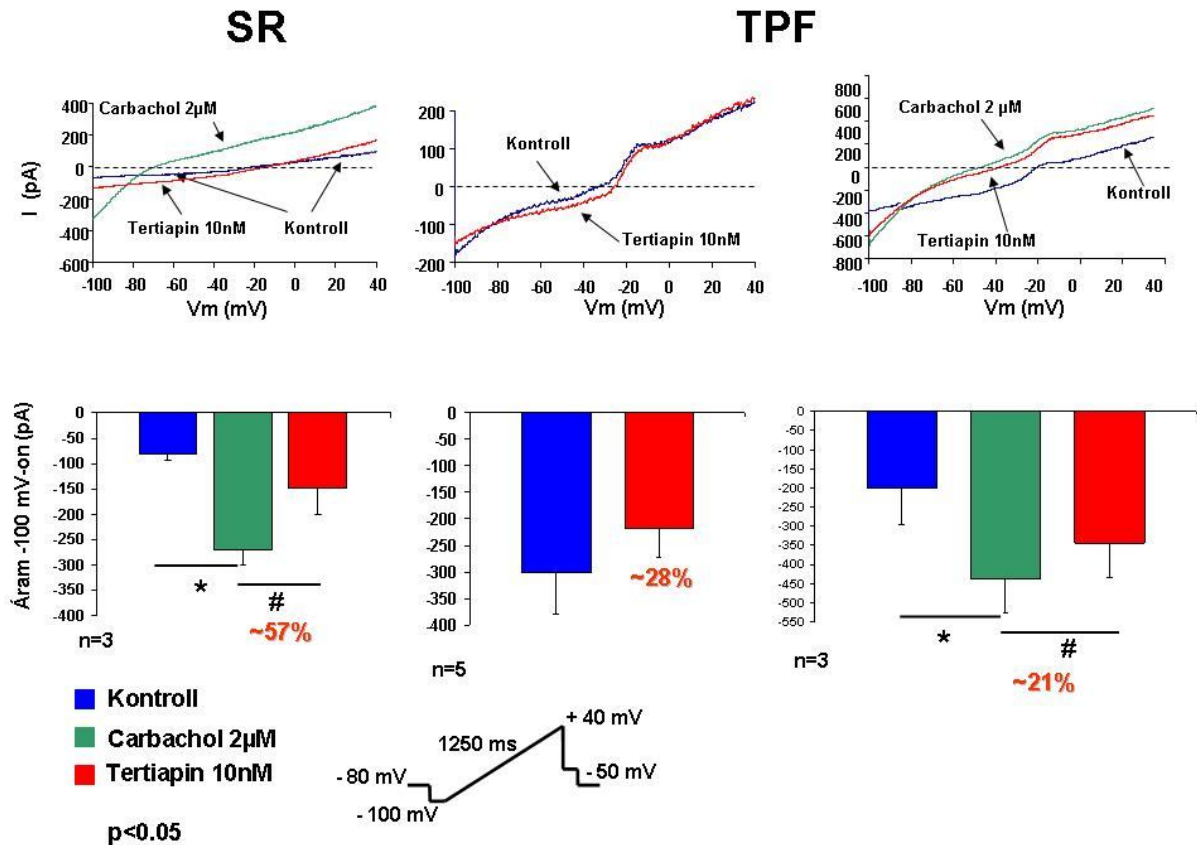
Összegzésképpen megállapítottuk, hogy bár az I_{to} lassú fázisának amplitúdója és kinetikája az akciós potenciál plató fázisa alatt jelentékeny nagyságú I_{to} áramra utal, az áram gátlása nem eredményezi az akciós potenciál megnyúlását kutya pitvari szívizomban.

Az acetilkolin-függő káliumáram ($I_{K,ACh}$ áram) vizsgálata

Az $I_{K,ACh}$ káliumáram fiziológias körülmények között csak a vágusz stimulációja esetén aktív. Ezért az áramot a kolinerg agonista carbachol (2 μ M) segítségével aktiváltuk. Az áramot egy fűrészfog (*ramp*) feszültségprotokoll segítségével tanulmányoztuk. SR sejtekben kolinerg aktiváció nélkül mind *inward*, mint *outward* irányban viszonylag alacsony amplitúdójú áramot mértünk (7. ábra, bal oldali mezők, kék színű áramgörbe és oszlop). Amennyiben a tápoldathoz hozzáadtunk 2 μ M carbacholt, az áram nagysága mind *inward*, mint az *outward* irányban jelentősen megnőtt (5. ábra, bal oldali mezők, zöld színű áramgörbe és oszlop).

Az így aktiválódott áramot a szelektívnek tartott tertiapin (10 nM) jelentős mértékben gátolta (7. ábra, bal oldali mezők, piros színű áramgörbe és oszlop). TPF sejtekben minden előzetes aktiváció nélkül jelentős, konstitutíván aktív $I_{K,ACh}$ áramot mértünk, amelyet a tertiapin 26%-ban gátolt (7. ábra, középső mezők).

Ezzel igazoltuk, azt a korábbi megfigyelést, humán permanens pitvarfibrillációban szenvedő betegekben az $I_{K,ACh}$ áram jelen van egy ligand független konstitutív $I_{K,ACh}$ áram, amely feltehetőleg jelentős mértékben hozzájárul a humán pitvari elektrofiziológiai remodellinghez (Dobrev et al, Circulation, 112: 3697 - 3706, 2005). Ha a TPF sejteket carbachollal kezeltük, a sejtekben levő konstitutív $I_{K,ACh}$ ionáramon kívül további szintén tertiapin szenzitív, de ligandfüggő $I_{K,ACh}$ ionáram jelent meg (5. ábra, jobb oldali mezők).

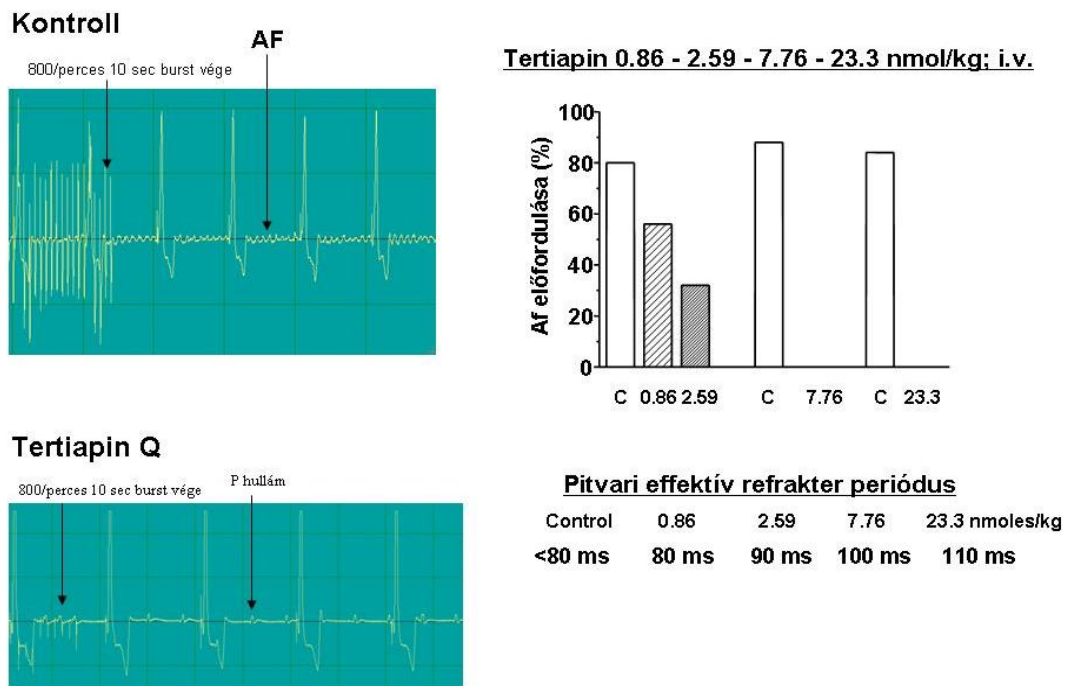


7. ábra Az $I_{K, ACh}$ áram SR és TPF kutya pitvari sejtekben. -100 mV-ről 40 mV depolarizáló fűrészfog-szerű (*ramp*) protokollal aktiváltuk az. Az $I_{K, ACh}$ áramot kolinerg agonista szerrel, carbachollal (2 μ M) aktiváltuk és tertiapinnal (10 nM) blokkoltuk. Az oszlopdiagramok (alsó sor) a -100 mV-on mért $I_{K, ACh}$ áramok amplitúdóját mutatják be. Alul látható az alkalmazott fűrészfog-szerű (*ramp*) protokoll.

Az $I_{K, ACh}$ gátlásának hatása a pitvarfibrillációra éber TPF kutyamodellben

In vivo kísérletes permanens AF-ben szenvedő kutyákban (módszerek fejezetnél részletesen ismertetett protokoll alapján) 10 másodperc időtartamú 800/perc frekvenciájú elektromosan *burst* ingerléssel egymás után 25-ször pitvarfibrillációt indukáltunk (6. ábra, bal oldali mező, felső elektrokardiogram).

Kontroll körülmények között mindannyiszor sikerült AF-et regisztrálnunk. Ezután *i.v.* a szelektív $I_{K, ACh}$ gátló tertiapin Q nevű szert adtunk be a kutyáknak egyre csökkenő koncentrációban. Ezúttal is folyamatosan 25-ször 10 másodperc időtartamú 800/perc frekvenciájú elektromos impulzussal próbáltunk AF-et indukálni. Kísérleteink alapján azt tapasztaltuk, hogy a 23 és 7.77 nM koncentrációban alkalmazva a tertiapin Q teljesen kivédte a pitvarfibrillációt (8. ábra, bal oldali mező, alsó EKG, *ill.* jobb oldali diagram). A rendkívül alacsony koncentrációjú 2.59 ill. 0.86 nM Tertiapin is jelentős mértékben mintegy 70 ill. 40 százalékban védte ki az AF incidenciát (10. ábra, jobb oldali diagram). Megvizsgáltuk a pitvari effektív refrakter periódust is a különböző koncentrációjú tertiapin Q hozzáadása után. Azt tapasztaltuk, hogy a 0,86 nM mennyiségű tertiapin Q ugyan még nem, de nagyobb koncentrációban nyújtotta a pitvari effektív refrakter periódust (8. ábra, jobb oldali táblázat).



8. ábra Tertiapin Q hatása a elektromos „burst” ingerléssel kiváltott pitvarfibrillációra éber TPF kutyamodellben. Eredeti elektrokardiogramm (EKG) kontroll körülmények ill. *iv* Tertiapin Q adása után (jobb oldali mezők). Átlag AF incidencia eredmények kontroll ill. különböző koncentrációjú *i.v.* Tertiapin Q hatása a pitvari effektív refrakter periódusra éber TPF kutyamodellben.

Egy újonnan kifejlesztett I_{Kur} vegyület, a XEND0101 elektrofiziológia hatásainak vizsgálata pitvari preparátumokon

Megvizsgáltuk egy szintén csak a pitvarban működő újabb áramot is, a késői egyenirányító káliumáram ultragyors komponensét, az I_{Kur} áramot. Ezt az áramot a kilencvenes években fedezték fel, amikor kimutatták, hogy ez az áram, amelynek $Kv1.5$ a pórusformáló fehérjéje, kamrában nem létezik, ezért és sokáig úgy tartották, hogy ez az áram lehetne a legfontosabb gyógyszerterápiás célpontja egy majdani pitvarspecifikus antiaritmiás szernek, amelynek segítségével proaritmiamentesen ki lehetne védeni a pitvarfibrillációt. Később igazolták, hogy az I_{Kur} kinetikai tulajdonságai miatt, az áram gátlása sajnos nem biztos, hogy rendelkezik egy klasszikus és hatékony III-as osztályú antiaritmikum tulajdonságaival, bár ezt a megfigyelést azóta is sokan vitatják. Jelenleg is élénk kísérletes munka folyik, specifikus I_{Kur} gátlószer kifejlesztésére. Nemzetközi együttműködésben és egy EU-Network projekt segítségével megvizsgáltuk egy újonnan kifejlesztett I_{Kur} gátló hatását, a XEND0101 nevű vegyületnek a hatását a krónikus pitvarfibrillációs modellben. A kísérletes során *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokat végeztünk. *In vitro* kutya és humán pitvari preparátumokon igazoltuk, hogy a XEND0101 hatékonyan és szelektíven gátolja a pitvari I_{Kur} áramot. A vegyület pitvarspecifikus voltát igazolta, hogy nem módosította a kamrai ionáramokat. Egészséges önkéntes jelentkezőkön vizsgálva igazoltuk, hogy a szer nem módosítja a kamrai repolarizációs tevékenységet monitorozó QTc intervallumot.

Az eredmények diszeminációja a pitvarfibrillációs témakörben:

A munkákból konferencia absztraktok, valamint szerkesztett mű, könyvfejezetek és tudományos dolgozatok készültek. Mint a bevezetőben már jeleztem, az I_{to} és I_{Kur} áramok vizsgálatok eredményeinek publikálása folyamatban van:

Tudományos dolgozatok:

N Jost, Zs. Kohajda, A. Kristóf, P. P. Kovács, Z. Husti, V. Juhász, L. Kiss, A. Varró, L. Virág, I. Baczkó: Atrial remodelling and novel pharmacological strategies for antiarrhythmic therapy in atrial fibrillation.

Current Medicinal Chemistry, 18, 3675-3694, 2011.

Impact factor (2011): 4.859

Citációk száma: 4

L. Virág, N Jost, R Papp, I Koncz, A Kristóf, Zs Kohajda, G Harmati, B Carbonell-Pascual, J M Ferrero (Jr), J Gy Papp, P P Nánási, A Varró. Analysis of the contribution of I_{to} to repolarization in canine ventricular myocardium.

British Journal of Pharmacology, 164, 93–105, 2011.

Impact factor (2011): 4.409

Citációk száma: 2

Ford J, Milnes J, Wettwer E, Christ T, Rogers M, Sutton K, Madge D, Virag L, Jost N, Horvath Z, Matschke K, Varro A, Ravens U. Human Electrophysiological and Pharmacological Properties of XEN-D0101: A Novel Atrial Selective $Kv1.5$ /IKur Inhibitor.

J Cardiovasc Pharmacol, 61, 408-415, 2013.

Impact factor (2012): 2.383

Citációk száma: 4

Muntean DM, Kohajda, Fazekas T, Jost N. Atrial remodeling in permanent atrial fibrillation: Mechanisms and pharmacological implications

J Clinical & Experimental Cardiology, 4:273, 2013, doi: 10.4172/2155-9880.1000273

Impact factor (2012): -

Citációk száma: 0

További készülőben levő dolgozat

Kohajda Z, A. Horváth, C Corici, A Kristóf, A. Geramipoor, L Virág, V Juhász, Z Husti, I Baczkó, A Varró, N Jost. 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.

Acta Physiologica (Oxford), elküldésre előkészítve, 2014.

Monográfia szerkesztés

Pitvarfibrilláció. A szívizomsejttől a betegágyig (szerk. Fazekas T, Bogáts G, Csanádi Z, Jost N, Lőrincz I), 556 oldal, **Medicina Kiadó**, 2010, ISBN: 978-963-226-303-8.

Könyvfejezetek:

Jost N, Fazekas T. Pitvari (elektromos, kontraktilis és strukturális) remodelling. *In*. Pitvarfibrilláció. A szívizomsejttől a betegágyig (szerk. Fazekas T, Bogáts G, Csanádi Z, Jost N, Lőrincz I). pp. 91-138, Medicina Kiadó, 2010.

Jost N, Fazekas T. A pitvarfibrilláció genetikája. *In*. Pitvarfibrilláció. A szívizomsejttől a betegágyig (szerk. Fazekas T, Bogáts G, Csanádi Z, Jost N, Lőrincz I). pp. 139-157, Medicina Kiadó, 2010.

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

Előadáskivonatok:

Jost N., Kohajda Zs., Kovács P.P., Kristóf A., Virág L., Baczkó I., Varró A. 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 chronic atrial fibrillation. *J. Kardiol.* 19, SupplA, 36, 2010. (18th Alpe-Adria Association of Cardiology Meeting, Bécs, 2010).

Kohajda Z, Kristóf A, Kovács PP, Virág L, Varró A, Jost N. The properties of the transient outward and ultra-rapid delayed rectifier potassium currents in canine atrial myocytes. *Cardiovas Res*, 87, S51, 2010 (*Frontiers in Cardiovascular Biology Meeting, Berlin 2010*).

Husti Z, Chadaide Sz, Kohajda Z, Juhasz V, Saghy L, Jost N, Varro A, Baczko I. Effects of the $I_{K_{ACh}}$ blocker tertiapin-Q on chronic atrial tachypacing-induced atrial fibrillation in conscious dogs. *Europace*, 13, Suppl 3, 223, 2011. (*EHRA Meeting, Madrid, 2011*)

Kohajda Z, A Kristóf, PP Kovács, C Corici, L Virág, V Juhász, Z Husti, I Baczkó, A Varró, N Jost. 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 (*APHAR Joint Meeting of the Austrian and Hungarian Pharmacological Societies, 2011*).

Jost N. Atrial remodeling in permanent atrial fibrillation. Mechanism and implications. (3rd International Conference on Clinical & Experimental Cardiology, Chicago, USA, 2013, *felkért előadó*).

2. témakör. A proaritmiás mellékhatás vizsgálata. Repolarizációs tartalék vizsgálata, és ismert illetve újonnan kifejlesztett antiaritmiás hatású vegyületek vizsgálata

a) Megvizsgáltuk két új antianginás/antiaritmiás szer, a ranolazin és ivabradin *in vitro* celluláris hatásait kutya kamra is Purkinje rostokon. Megállapítottuk, hogy mindkét szer szer erős „use dependens” nátrium csatorna gátló hatással rendelkezik, amire a szer alkalmazása során is fokozott figyelmet kell fordítani. Kimutattuk, hogy a különböző kalcium aktiválta K^+ csatornák nagy mértékben hozzájárulnak a szív repolarizációjához, és szerepet játszanak a különböző betegségek (pl. szívelégtelenség) által indukált elektromos átépülésben (*remodelling*). Kimutattuk, hogy a szívelégtelenségben szenvedő betegekben jelentős transzmurális diszperzió van a különböző csatornák expressziójában és ez hozzájárulhat a szívelégtelenséghez kapcsolódó szívritmuszavarok kialakulásában. Kimutattuk, hogy a diklofenák egy széleskörűen alkalmazott nem szteroid gyulladásgátló, magas koncentrációkban alkalmazva gátolja a repolarizáló I_{Kr} és I_{Ks} áramokat. Ez azt jelentheti, hogy abban az esetben, ha repolarizációs tartalék egyéb okok miatt csökkentett (pl. genetikai defektus, más gyógyszer mellékhatása stb), a diklofenák magas dózisban szedve (pl. élsportolóknál) jelentős proaritmiás kockázattal járulhat. E kísérletekből konferencia

kivonatok ill. tudományos dolgozatok készültek (Koncz et al, 2011; Szel et al, 2011; Mozos et al, 2012, Kristóf et al, 2012, Szuts et al, 2013, Nagy et al, 2013).

b) A nátrium-kalcium cseremechanizmus (NCX áram) gátlása csökkenti a nátrium indukálta kalcium túltelődést (*overloadot*) kutya szívizomban. Munkacsoportunk másik fő kutatási területe a szív Na^+ - Ca^{2+} kicserélője (NCX). Több szívbetegség során (ischaemia, hosszú QT-szindróma 3. típusa) a gyors Na^+ áram lassú komponense (I_{NaL}) megnövekszik, többlet Na^+ -ot juttatva így a sejtbe. Ez a nagyobb Na^+ -mennyiség eltávolításra kerül az NCX reverz módja által, azonban ezzel párhuzamosan Ca^{2+} -ot juttat az intracelluláris térbe. Az így kialakuló Ca^{2+} túltöltődés a forward NCX által Na^+ belépést eredményez, amely inward áram lévén, kóros utópotenciálokat, és így ritmuszavarokat okoz. Ezt a folyamatot Na^+ -indukálta Ca^{2+} túltöltődésnek nevezzük. A folyamat igen veszélyes, hiszen akár életet is fenyegető ritmuszavarokat okozhat, ezért fontos feladat egy megfelelő gyógyszeres terápia vagy megelőzés. Az egyik lehetőség az NCX gátlása szelektív gátlószerekkel. Vizsgálataink során megvizsgáltuk egy újonnan kifejlesztett NCX gátlószert, az ORM-10103 hatását a kutya kamrai szívizomzatban. Megállapítottuk, hogy a vegyület szubmikromoláris koncentrációban hatékonyan gátolja az NCX áramot, meghatározó minkét üzemmódban, a „forward” és „reverz” NCX módnak megfelelő „inward” és „outward” irányban is. A szer szelektivitását igazolva, megállapítottuk, hogy magas koncentrációban (10 μM) sem befolyásolta az I_{CaL} -t, sem az AP depolarizációjának maximális sebességét (V_{max}). Lassú-válasz típusú AP mérésekben is bizonyítottuk, hogy 10 μM ORM-10103 nem befolyásolja az I_{CaL} mértékét, ugyanis nem változtatta meg az amplitúdó nagyságát és a V_{max} értékét tengerimalac papilláris izmokban. A farmakológiai módon előidézett EAD és DAD amplitúdóját 3 és 10 M ORM-10103 szignifikánsan, koncentrációfüggő módon csökkentette. A kísérletekből arra következtettünk, hogy: i) az NCX gátlás hatékony antiaritmias potenciállal rendelkezik; ii) az ORM-10103 hatékony antiaritmias szer, mivel megszünteti a trigger-mechanizmusok által kiváltott aritmiákat. A munkákból dolgozat készült (Jost et al, *Br. J Pharmacol*, 2013). A dolgozatot külön szerkesztőségi levéllel („*editorial*”) méltatták (Terraciano, 2013).

c) 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, bár ennek ellentmondva egy a közelmúltban megjelent tanulmányban ezzel ellentétes eredményt is közöltek (N-S Arch Pharmacol., 373:85-89, 2006). Az ellentmondást feloldandó, felvetődött az a hipotézis, 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 °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 szívizomsejteken 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 munkákból dolgozat készült (Corici et al, 2013).

d) Régebbi megfigyelés, hogy a különböző speciosekben a késői egyenirányító káliumáram gyors komponensének a szelektív gátlói eltérő mértékben nyújtják meg a kamrai repolarizációt. Ennek az lehet az oka, hogy a különböző fajokban, eltérő mértékben járul hozzá a repolarizációhoz a többi káliumáram, pl. a befelé egyenirányító káliumáram (I_{K1}).

Kísérleteinkben megvizsgáltuk az I_{Kr} és I_{K1} áramok tulajdonságait elektrofiziológiai és molekuláris biológia módszerekkel. Kísérleteink alapján arra következtettünk, hogy a humán miocitákban a kutyához viszonyított kisebb I_{K1} áram, az alacsonyabb Kir2.1 fehérje szint következménye. Az I_{Kr} áram hasonló mértékű gátlása kutyában kisebb repolarizáció megnyúlást eredményez, mint a humánban. Ezen észrevételre az I_{K1} áramnak a két species repolarizációjában tapasztalt különböző hozzájárulása ad megfelelő választ, nevezetesen, az, hogy a kutyában az I_{K1} áram részt vesz a repolarizáció kialakításában is, amíg az emberben pedig vélhetően csak a repolarizációs tartalék része. Ezeket az eredményeket figyelembe kell venni, akkor amikor kutyán végzett farmakológiai vizsgálatok eredményét humán használat céljából szeretnénk hasznosítani, ugyanis egy kutyaszíven bevizsgált I_{Kr} /HERG csatornagátló repolarizációra kifejtett hatása emberben könnyen alulbecsülhető. Más szóval jelentősen kutyavizsgálatok során alá lehet becsülni egy szer proaritmiás hatásait. Ezért javasoljuk más speciesben történő preklinikai vizsgálatokat. A munkákból dolgozat készült (Jost et al, *J Physiol*, 2013). A dolgozatot szerkesztőségi levéllel („*editorial*”) méltatták (Paterson, 2013).

A második témakör eredményeit ismertető idézet dolgozatok listája:

T Szél, I Koncz, N Jost, I Baczkó, Z Husti, L Virág, A Bussek, E Wettwer, U Ravens, J Gy Papp, A Varró. Class I/B antiarrhythmic property of ranolazine, a novel antianginal agent, in dog and human cardiac preparations. *European Journal of Pharmacology*, 668, 419–426, 2011.
Impact factor (2011): 2.516 Citációk száma: 11

I. Koncz, T. Szél, M. Bitay, E. Cerbai, K. Jaeger, F. Fülöp, N. Jost, L. Virág, P. Orvos, L. Tálosi, A. Kristóf, I. Baczkó, J Gy. Papp, A. Varró. Electrophysiological effects of ivabradine in dog and human cardiac preparations: potential antiarrhythmic actions. *European Journal of Pharmacology*, 668, 419-426, 2011.
Impact factor (2011): 2.516 Citációk száma: 9

Mozos I, Hancu M, Jost N. Isointegral body surface maps and left ventricular hypertrophy in post-infarction heart failure patients. *Acta Physiol Hungarica*, 99(1), 18–24 , 2012.
Impact factor (2012): 0.882 Citációk száma:-

Kristóf A, Husti Z, Koncz I, Kohajda Z, Szél T, Juhász V, Biliczki P, Jost N, Baczkó I, Papp JGy, Varró A, Virág L. Diclofenac prolongs repolarization in ventricular muscle with impaired repolarization reserve. *PLoS ONE* 7(12): e53255. doi:10.1371/journal.pone.0053255, 2012.
Impact factor (2012): 3.730 Citációk száma: 1

Corici C, Kohajda Z, Kristóf A, Horváth 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), 586-592, 2013.
Impact factor (2012): 1.556 Citációk száma:-

Szűts V, Ménesi Z, Varga-Orvos Z, Zvara A, Houshmand N, Bitay M, Bogáts G, Virág L, Baczkó I, Szalontai B, Geramipoor A, Cotella D, Wettwer E, Ravens U, Deák F, Puskás LG, Papp, JG, Kiss I, Varró A, Jost N. Altered expression of genes for Kir ion channels in dilated cardiomyopathy. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 91(8), 648-656, 2013.
Impact factor (2012): 1.556 Citációk száma: 1*

Jost N, Nagy N, Corici C, Kohajda Z, Horváth A, Acsai K, Biliczki P, Levijoki J, Pollesello P, Koskelainen T, Otsomaa L, Toth 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*, 170, 768-778, 2013.

Impact factor (2012): 5.067

Citációk száma: 1

Kiemelt citáció:

1. Terraciano CM, Hancox JC. *Br J Pharmacol*, 170, 765-767, 2013 (editorial)

Nagy N, Acsai K, Kormos A, Sebők Zs, Farkas AS, **Jost N**, Nánási PP, Papp JGy, Varró A, Tóth A. $[Ca^{2+}]_i$ -induced augmentation of the inward rectifier potassium current (I_{K1}) in canine and human ventricular myocardium.

Pflügers Archiv - European Journal of Physiology, 465, 1621–1635, 2013.

Impact factor (2012): 4.866

Citációk száma: 1

Jost N, Virág L, Comtois P, Ördög B, Szűts V, Seprényi Gy, Bitay M, Kohajda Zs, Koncz I, Nagy N, Szél T, Magyar J, Kovács M, Puskás LG, Lengyel Cs, Wettwer E, Ravens U, Nánási PP, Papp JGy, Varró A, Nattel S. Ionic mechanisms limiting cardiac repolarization-reserve in humans compared to dogs. *Journal of Physiology*, 591 (17), 4189–4206, 2013.

Impact factor (2012): 4.380

Citációk száma: 2

Kiemelt citáció:

1. Paterson DJ. *J. Physiol*, 591 (17), 4065–4066, 2013 (editorial)

Szeged, 2014. március 2.

Dr. habil Jost Norbert László
tudományos főmunkatárs, témavezető