

# Nové perspektivy starého kanálu – editorial

Lukáš Nalos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav fyziologie LF v Plzni UK

<sup>2</sup>Biomedicínské centrum LF v Plzni UK

## Komentář k | Editorial on

Šatková J et al. Funkční význam hERG: od fyziologické role po cíl protinádorové terapie. Vnitř Lék 2017; 63(2): 114–123.

Rychlá komponenta opožděného draslíkového proudu ( $I_{Kr}$ ) je obecně odpovědná za buněčnou repolarizaci. Patří mezi nejintenzivnější studované proudy současnosti. Důvodem je fakt, že blokáda tohoto proudu v srdečních buňkách může vést k prodloužení QT intervalu a následným život ohrožujícím arytmiím. Celá řada léků byla stažena z trhu kvůli tomuto nežádoucímu vedlejšímu efektu. Pokud se při vývoji nových potencionálních léků prokáže významný  $I_{Kr}$  blok, vývoj léku je většinou ukončen. Obrovským problémem je ale fakt, že podle odhadů 75–86 % látek blokuje  $I_{Kr}$  [1]. Je třeba však podotknout, že signifikantní blok je pozorován často v koncentracích, které přesahují běžné terapeutické hodnoty.

Donedávna se většina vědeckých prací zabývala funkcí  $I_{Kr}$  v srdeční elektrogenезi. V posledních letech se však ukazuje, že kanál Kv11.1 (hERG), který  $I_{Kr}$  zprostředkuje, je důležitý v mnoha dalších fyziologických a patologických procesech. Přehledný článek autorek Šatkové a Bébarové [2] shrnuje nejnovější poznatky o kanálu hERG v srdci, nervové tkáni, hladké svalovině, endokrinních buňkách a v nádorových tkáních. Nové poznatky přináší celou řadu nových, zajímavých vědeckých otázek.

Především se kanál hERG zdá být velmi slibným polem vědeckého výzkumu jako cíl protinádorové terapie. Vzhledem k tomu, že vysoké procento látek vykazuje  $I_{Kr}$  blok, vyvstávají dva podněty k zamyšlení. První je otázka, jaký vliv má  $I_{Kr}$  blok na účinnost současných protinádorových léků. Může být potenciální  $I_{Kr}$  blok součástí jejich terapeutického efektu? Z opačného pohledu se pak nabízí otázka, zda vyřazování potenciálních léků z dalšího testování kvůli jejich  $I_{Kr}$  bloku není v případě protinádorových léků kontraproduktivní. Odpovědi na výše uvedené otázky pak pomohou posoudit perspektivu protinádorové terapie zaměřené na hERG.

Autorky Šatková a Bébarová také ve své práci zmiňují možnosti eliminace nežádoucích účinků  $I_{Kr}$  bloku na srdeční aktivitu u protinádorových léků, případně anti-diabetik. Jako momentálně nejdostupnější cestou se

zdá být použití látek s kombinovaným účinkem na další srdeční kanály ( $I_{CaL}$ , Late  $I_{Na}$ ), případně použití specifických blokátorů těchto kanálů, jež v experimentu vykazují výrazné antiarytmické účinky [3]. Další výzkum v této oblasti může přinést relativně rychle možnost aplikovat  $I_{Kr}$  blokátory v mimosrdečních indikacích s eliminací jejich nežádoucího účinku na srdce.

Přímá blokáda  $I_{Kr}$  není jedinou možností, jak ovlivnit tento proud. Především v protinádorové terapii je další zajímavou možností ovlivnění „traffickingu“ hERG proteinu [4]. Přesun kanálových proteinů z místa vzniku do membrány, případně jejich odstranění z membrány je složitý proces, který umožňuje farmakologickou intervencí regulovat množství funkčního proteinu v membráně, a tím zásadně ovlivňovat velikost  $I_{Kr}$ . Vzhledem k předpokládanému většímu obratu proteinů v nádorových buňkách by tento způsob terapie mohl být šetrnější k buňkám zdravým.

## Literatura

1. Hoffmann P, Warner B. Are hERG channel inhibition and QT interval prolongation all there is in drug-induced torsadogenesis? A review of emerging trends. J Pharmacol Toxicol Methods 2006; 53(2): 87–105.
2. Šatková J, Bébarová M. Funkční význam hERG: od fyziologické role po cíl protinádorové terapie. Vnitř Lék 2017; 63(2): 114–123.
3. Bourgonje VJ, Vos MA, Ozdemir S et al. Combined Na(+)/Ca(2+) exchanger and L-type calcium channel block as a potential strategy to suppress arrhythmias and maintain ventricular function. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013; 6(2): 371–379. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000322>>.
4. van der Heyden MA, Smits ME, Vos MA. Drugs and trafficking of ion channels: a new pro-arrhythmic threat on the horizon? Br J Pharmacol 2008; 153(3): 406–409.

as. MUDr. Lukáš Nalos, Ph.D.

✉ [lukas.nalos@lfp.cuni.cz](mailto:lukas.nalos@lfp.cuni.cz)

Ústav fyziologie a Biomedicínské centrum LF v Plzni UK

[www.lfp.cuni.cz](http://www.lfp.cuni.cz)

Doručeno do redakce 18. 1. 2017