

Investigarea la nivel celular a mecanismului antiaritmic și proaritmic – bazele dezvoltării de medicamente antiaritmice noi și ferite de riscuri proaritmice

Contribuții proprii de două decenii și jumate

Prof. Norbert László Jost, *MSc, PhD, DSc*



University of Szeged

Albert Szent-Györgyi Medical School

Department of Pharmacology & Pharmacotherapy

**ELKH-SZTE Research Group
of Cardiovascular Pharmacology
Szeged, Hungary**

Universitatea din Szeged

Facultatea de Medicină „Albert Szent-Györgyi”

Catedra de Farmacologie și Farmacoterapie

**ELKH-SZTE Grupul de Cercetare de
Farmacologie Cardiovasculară
Szeged, Ungaria**

Prima moarte cardiacă (SCD) subită documentată ?!

脈搏大滑，久自己；脈小堅急，死不治。

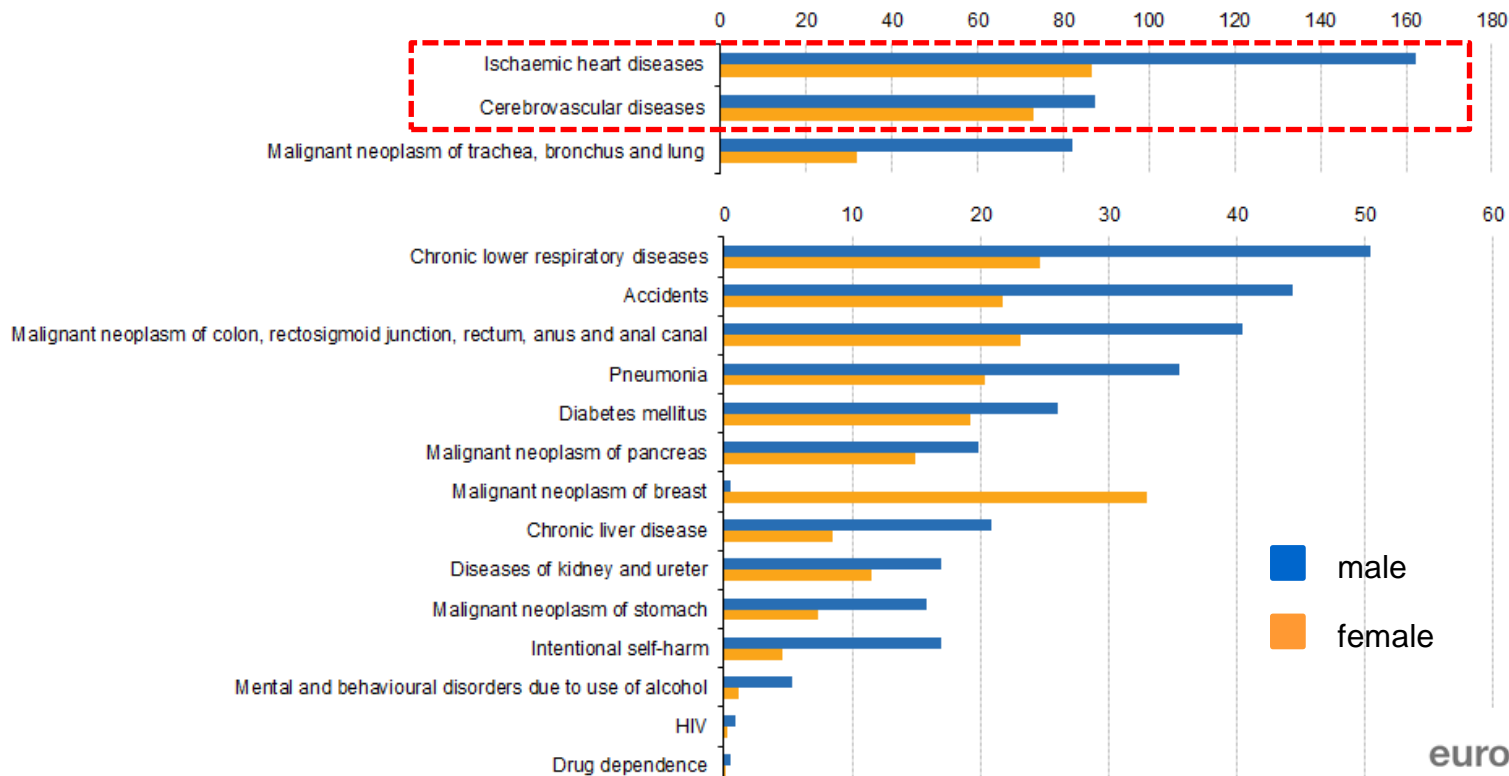
„When the pulse strikes out in long beats and smoothly for a long time and then the beats of the pulse become smaller and hard on their own account, then a quick death will occur and no cure can be effected.”

„Când pulsul bate în bătăi lungi și fără probleme pentru o lungă perioadă de timp și apoi bătăile pulsului devin mai mici și mai dure de sine stătător, atunci se va produce o moarte rapidă și nu se poate face nici un tratament.”

Huang Di Nei Jing, Su Wen, China ~ 2000 B.C.

Sursă : Nei Ching Su Wen (2002) from *The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine* (ed. Ilza Veith). p 260, University of California Press, Berkeley, CA, USA, ISBN 0-520-22936-3.

Decese - rata standardizată a mortalității, UE-28, 2018 (la 100 000 de locuitori)



Sursă: Eurostat- Causes of death statistics (http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics)

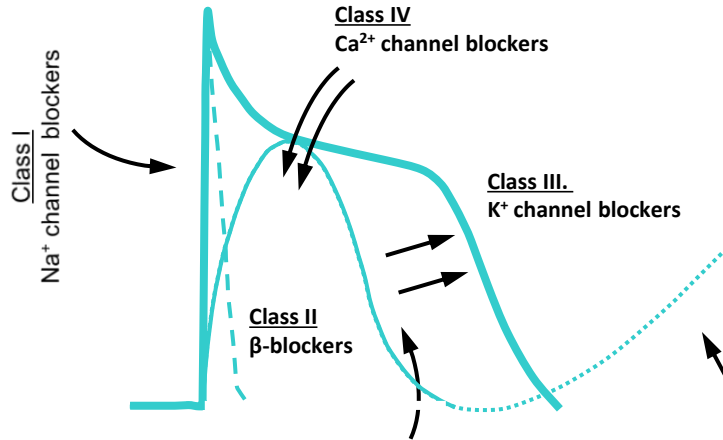
TRECUT

Clasificarea medicamentelor antiaritmice (medicamente AA)

Cerința principală:

Eficiența antiaritmică

Tolerabilitate



Clasele clasice ale medicamentelor AA

Clasificarea Vaughan-Williams a medicamentelor AA

Class I Drugs that delay fast sodium channel mediated conduction	Class II Sympathetic antagonists	Class III Drugs that prolong repolarisation	Class IV Calcium antagonists
IA ++ Depress phase 0 Delay conduction Prolong repolarisation - Disopyramide, Procainamide, Quinidine	Acebutolol Betaxolol Bisoprolol Bucindolol Carvedilol Esmolol Metoprolol Nadolol Propranolol Timolol Others	Amiodarone Azimilide Bretylium Dofetilide Ibutilide Sotalol Tedisamil	Diltiazem Verapamil
IB + Little effect on phase 0 in normal tissue Depress phase 0 in abnormal tissue Shorten repolarisation or little effect - Diphenylhydantoin, Lidocaine, Mexiletine, Tocainide			
IC +++ Markedly depress phase 0 Markedly slow conduction Slight effect on repolarisation - Flecainide, Moricizine, Propafenone			

+ = efect de blocare a curentului I_{Na}

++ = efect puternic de blocare a curentului I_{Na}

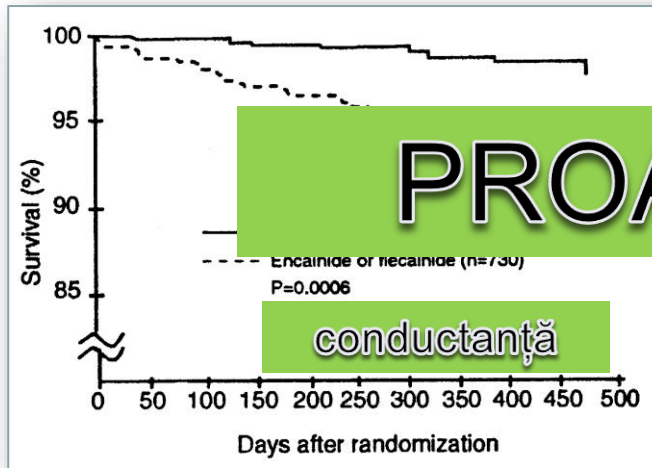
+++ = efect extrem de puternic de blocare a curentului I_{Na}

TRECUT - până la studiile CAST/SWORD (1989-1995)

CAST I and II (1989 and 1992)

Cardiac **A**rrhythmia **S**uppression **T**rial
Flecainida Enkainida

Scop: Să se investigheze dacă suprimarea farmacologică a extrasistolelor ventriculare (agenți I/C) reduce incidența morții cardiace subite la pacienții cu infarct miocardic acut.

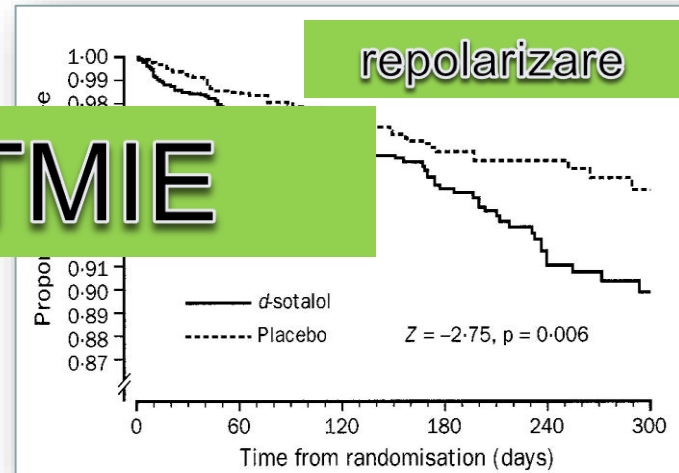


CAST investigators, *N Engl J Med.*, 321, 406-412, 1989
CAST II investigators, *N Engl J Med.*, 327, 227-233, 1992

SWORD (1995)

Survival **W**ith **O**ral **D**-sotalol
d-sotalol

Scop: Să se investigheze dacă d-sotalolul, un deprimant pur de clasa III de repolarizare, poate îmbunătăți mortalitatea la pacienții cu infarct miocardic acut.



SWORD investigators, *Lancet*, 348, 7-12, 1996

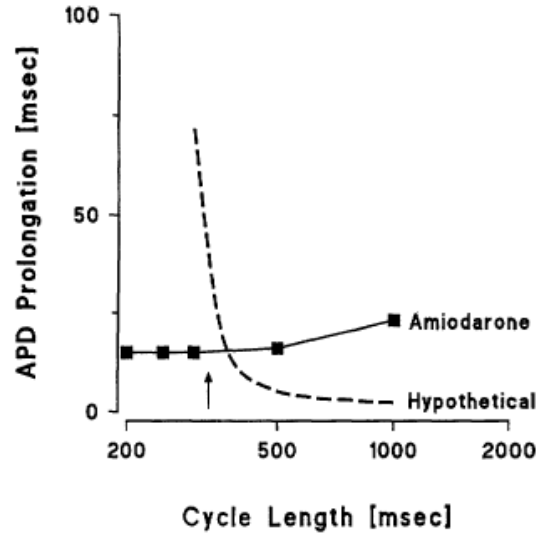
PROARITMIE - definiție

Proaritmia este o apariție nouă sau mai frecventă a aritmiilor preexistente, precipitată în mod paradoxal de terapia antiaritmică, ceea ce înseamnă că este un efect secundar asociat cu administrarea unor medicamente antiaritmice existente, precum și a medicamentelor pentru alte indicații.

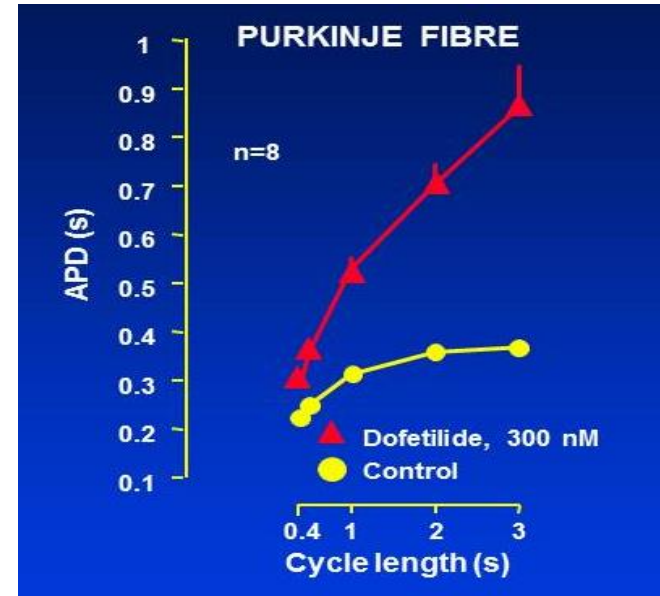
Cu alte cuvinte, este o tendință a medicamentelor antiaritmice de a facilita apariția de noi aritmii.

<https://en.wikipedia.org/wiki/Proarrhythmia>

Effectul unui medicament AA ideal



LM Hondeghem and DJ Snyders, *Circulation* 1990;81;686-690



Jost et al. *J Physiol* 591.17 (2013) pp 4189–4206

Strategia de cercetare antiaritmică după CAST/SWORD (1996-2000)

Concepție

Blocarea/activarea I_{Ks}
(ipoteza *Sanguinetti*)

Efect
„tip amiodaronă”

Blocarea I_{Kur} , $I_{K,ACh}$
(fibrilație atrială - AF)

Modularea I_{NCX}
(ipoteza *Pogwizd/Bers*)

Modularea
 $sarcl_{KATP}$

Tema 1

Tema 2

Tema 3

Tema 4

Tema 5

Metodologie

Studierea potențialului de acțiune utilizând tehnica standard cu microelectrozi pe mușchi ventriculari și atriali din inima umană (donatori), canină, iepure și cobai

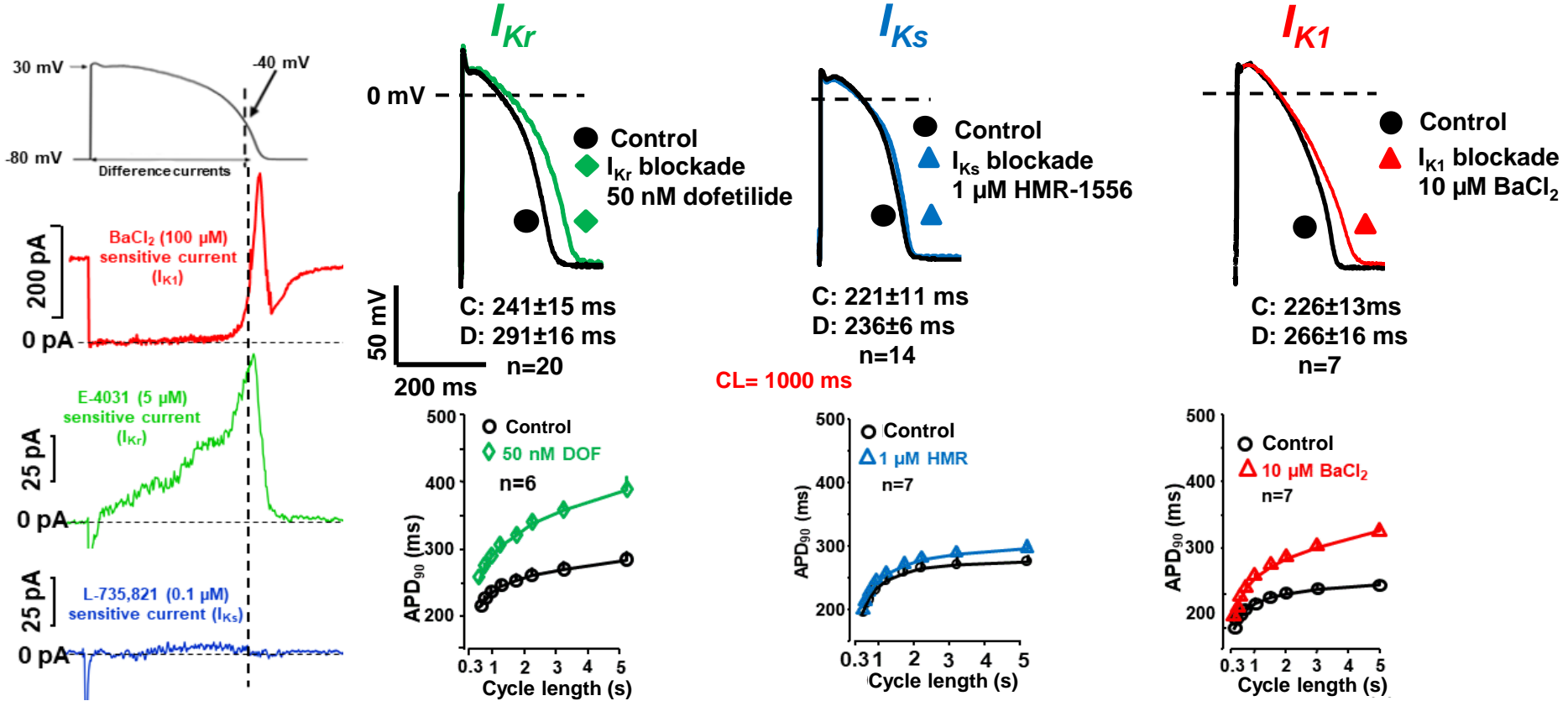
Studierea curenților ionice transmembrane utilizând tehnica patch-clamp (configurații "*whole-cell*", "*single-channel*" și „*action potential-clamp*”) pe miocite izolate ventriculare și atriale umane, canine, de iepure și de cobai

Studii de aritmie și ECG *in vivo* în câine și *ex vivo* în inimi izolate perfuzate de cobai sau iepure (Langendorff)

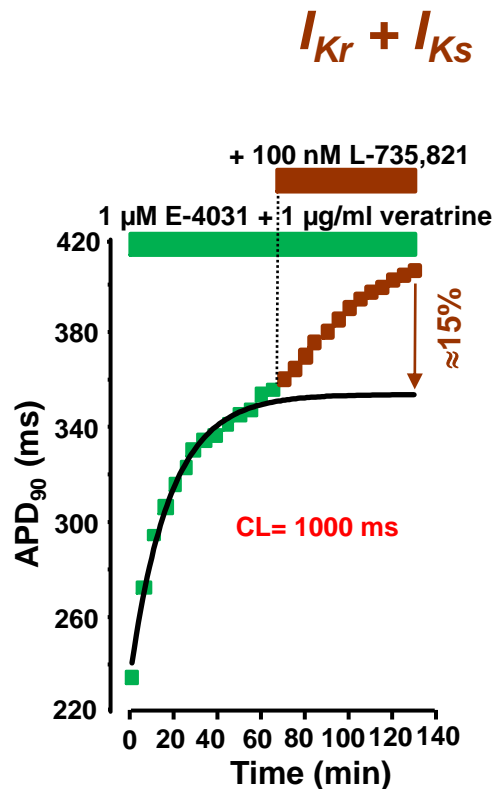
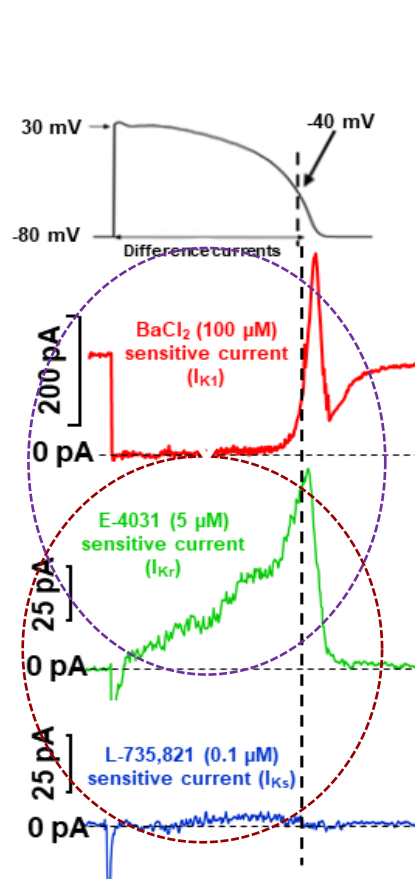
Tema 1: Investigarea interconexiunilor dintre diferitele canale K^+ implicate în repolarizarea miocardică. Conceptul și semnificația *Rezervei de Repolarizare (RR)* în mușchiul ventricular al mamiferelor (9-10 articole și premiul Sanofi-Aventis!!!)

Conceptul și importanța rezervei de repolarizare (RR) în aritmogeneza ventriculară

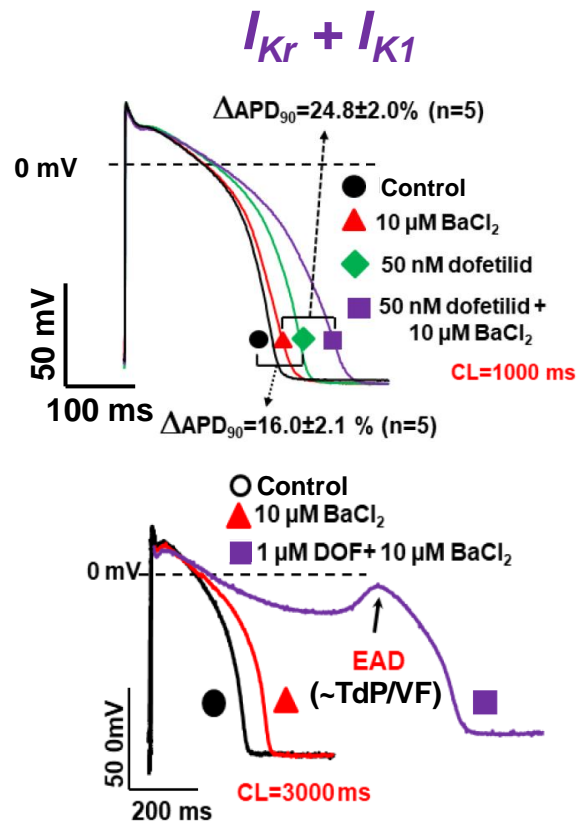
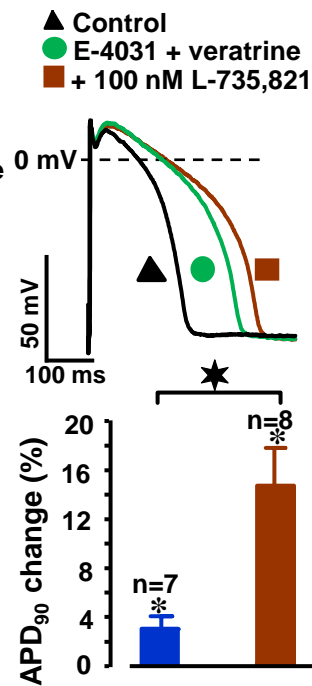
Tema 1: Conceptul și semnificația rezervei de repolarizare (RR) în aritmogeneza ventriculară în preparate ventriculare canine (I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K1})



Tema 1: Conceptul și semnificația rezervei de repolarizare (RR) în aritmogeneza ventriculară în preparate ventriculare canine ($I_{Kr} + I_{Ks}$, $I_{Kr} + I_{K1}$)

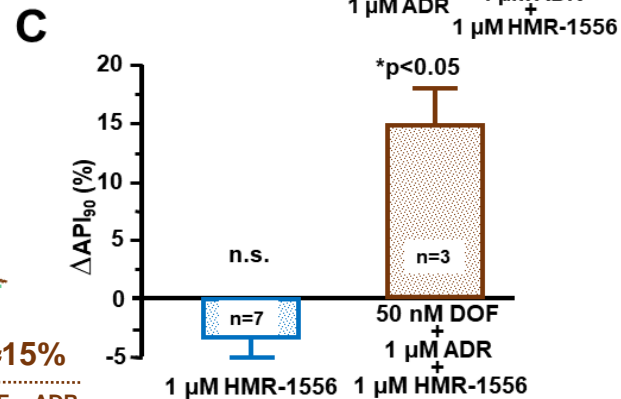
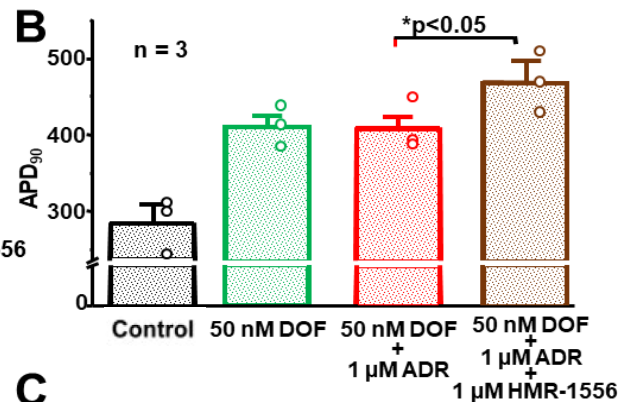
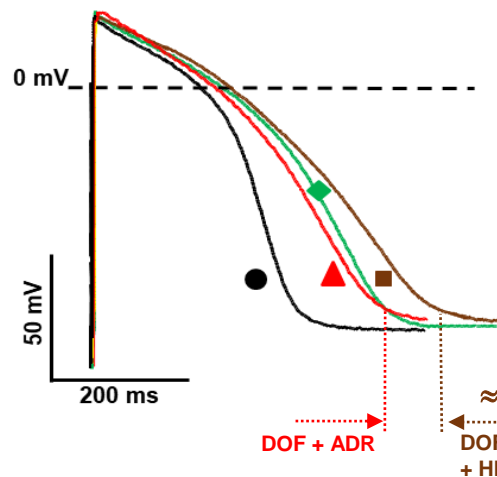
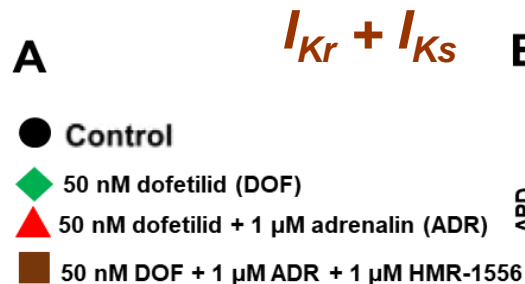
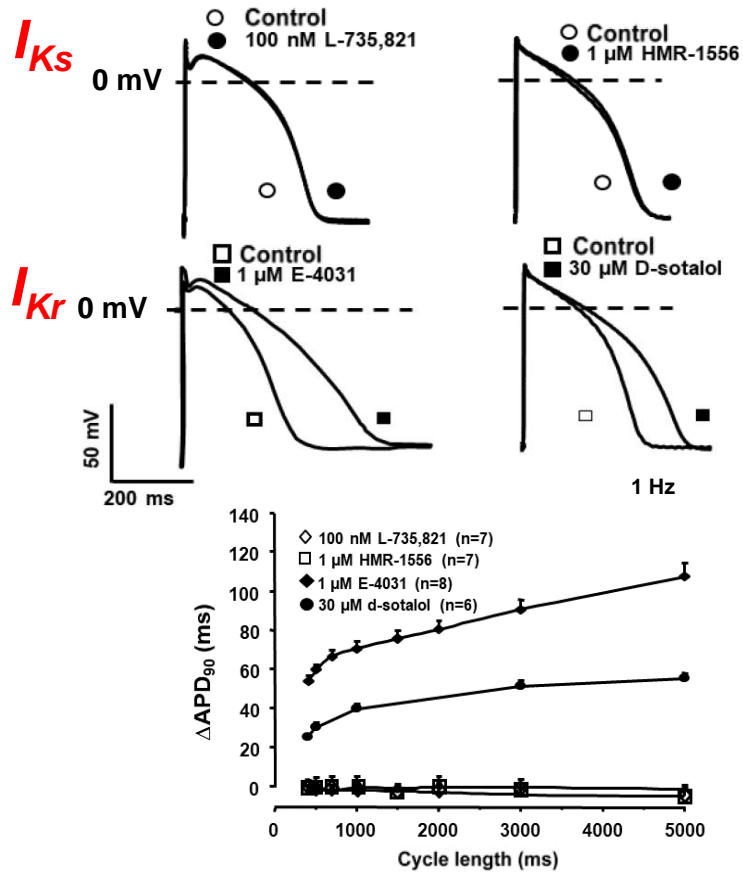


Varró,, Jost,, Papp. J. Physiol, 523: 67-81, 2000 (170 citări)



Biliczki, Jost, et al, Br J Pharmacol, 137:361-368, 2002 (98 citări)

Tema 1: Conceptul și semnificația rezervei de repolarizare (RR) în aritmogeneza ventriculară în preparate ventriculare umane ($I_{Kr} + I_{Ks}$)



Concluzii Tema 1: Conceptul și importanța rezervei de repolarizare (RR) în aritmogeneza ventriculară

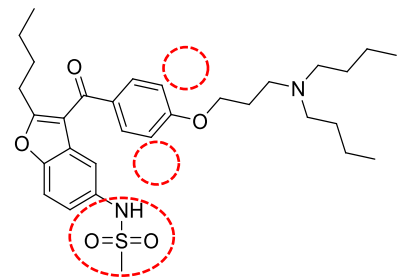
- **Blocarea unui singur tip de canal de potasiu în miocardul ventricular canin și uman normal/sănătos nu produce în sine o prelungire extremă a APD.**
- **Repolarizarea miocitelor** ventriculare canine și umane este supraprotejată, adică posedă o „**Rezervă de Repolarizare**” (RT) puternică.
- **Dacă rezerva de repolarizare este compromisă/atenuată, din diferite motive, o inhibiție a unui canal K^+ altfel minimă sau moderată, poate să inducă o prelungire semnificativă și potențial proaritmică a APD ventriculare.**
- **Agenții care inhibă mai mult de un canal K^+ la un moment dat pot fi mai periculoși !!!!**
- **Testele pentru efectul de prelungire a intervalului QT al medicamentelor trebuie efectuate nu numai pe preparate intacte, ci și pe cele cu rezervă de repolarizare atenuată („*safety pharmacology* - farmacologie de siguranță”).**

Tema 2: Investigarea efectelor celulare ale diferiților agenți antiaritmici asupra inimilor de mamifere

Dezvoltarea compușilor și medicamentelor antiaritmice de tip amiodaronă:

Investigarea efectelor electrofiziologice ale dronedaronei (SR-33589) asupra preparatelor miocardice ventriculare canine

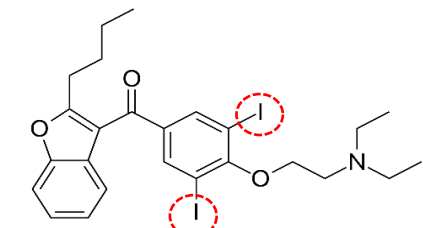
Tema 2: Efectele electrofiziologice cronice și acute ale dronedaronei (SR-33589) în câini



Dronedarona (DRO)

(C₃₁H₄₄N₂O₅S):

N-[2-butyl-3-[4-[3-(dibutylamino)propoxy] benzoyl]-1-benzofuran-5-yl] methanesulfonamide



Amiodarona (Amio)

(C₂₅H₂₉I₂NO₃):

(2-butyl-1-benzofuran-3-yl)-[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl]methanone

Efect acut		Efect cronic (4 săptămâni)	
<u>DRO</u>	<u>AMIO</u>	<u>DRO</u>	<u>AMIO</u>
<u>Parametrii AP:</u>		<u>Parametrii ECG:</u>	
<i>Mușchi papilar:</i> APD ₅₀ , APD ₉₀ , V _{max}		PQ și QT	
<i>Mușchi Purkinje:</i> APD ₅₀ , APD ₉₀ , V _{max}		PQ, QRS, QT, QTc	
<u>Blocarea de curenți:</u> I _{Kr} și I _{CaL}		<u>Parametrii AP:</u>	
<u>Suprimarea EAD și DAD</u> Da		<i>Mușchi papilar:</i> fără efect	
	Da	<i>Mușchi Purkinje:</i> fără efect	
		APA, APD ₉₀ , V _{max}	

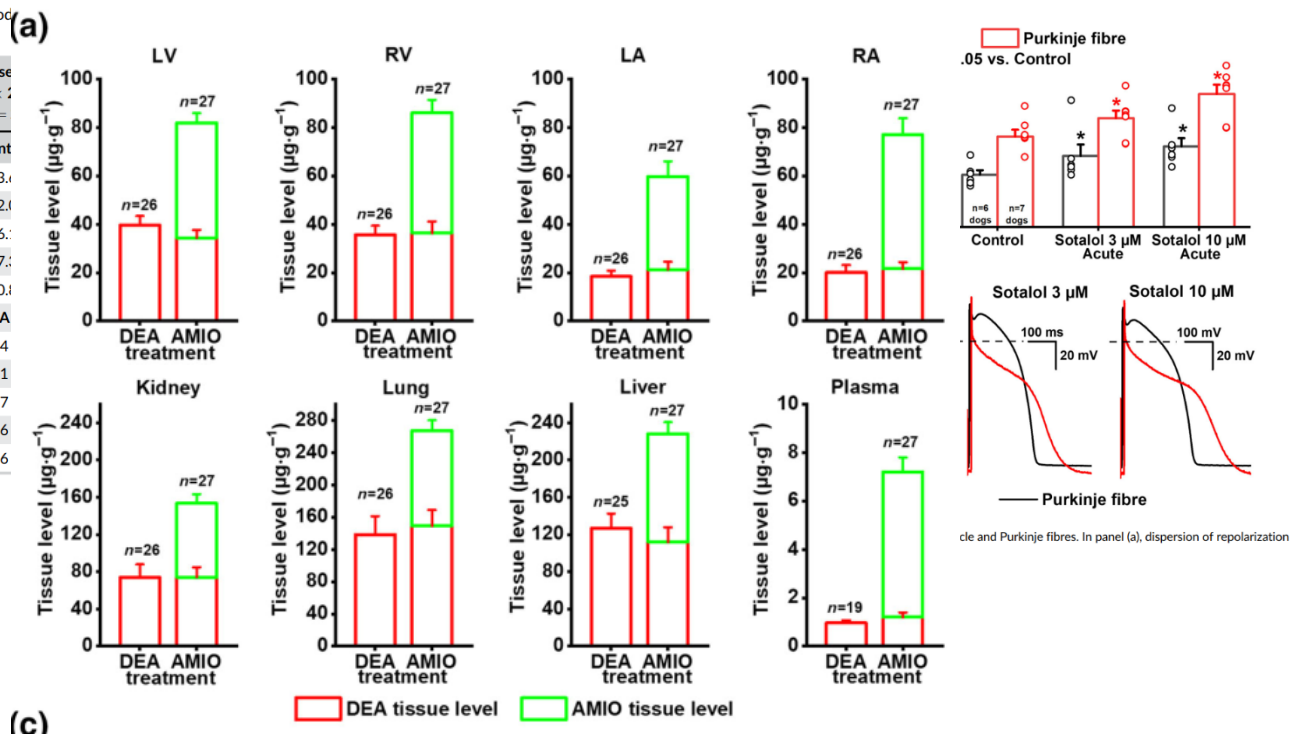
Tema 2: New wine in an old bottle or old wine in a new bottle?

Efectele electrofiziologice cronice și acute ale *desethylamidaronei* în câini

TABLE 1 The effect of chronic 4 weeks oral treatment of desethylamidarone on the corresponding plasma and heart drug concentrations

ECG	Desethylamidarone, 25 mg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹ pro 4 weeks (n = 11)		Desethylamidarone, 25 mg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹ pro 4 weeks (n = 11)
	Control	DEA	
PP interval (ms)	596.3 ± 28.0	675.8 ± 36.8	573.4 ± 28.0
PQ interval (ms)	103.6 ± 2.1	103.2 ± 4.5	102.1 ± 2.1
QRS interval (ms)	44.8 ± 2.7	49.1 ± 2.7	36.1 ± 2.7
QT interval (ms)	208.4 ± 5.1	238.7 ± 9.5	197.1 ± 5.1
QT _c interval (ms)	243.6 ± 3.3	266.9 ± 7.3	230.1 ± 3.3
Tissue concentration (μg·g ⁻¹)	DEA		DEA
Left atria	7.0 ± 1.6	18.4 ± 1.6	18.4 ± 1.6
Right atria	7.3 ± 1.6	20.1 ± 1.6	20.1 ± 1.6
Left ventricle	17.3 ± 3.7	39.7 ± 3.7	39.7 ± 3.7
Right ventricle	15.2 ± 3.7	35.6 ± 3.7	35.6 ± 3.7
Plasma	0.29 ± 0.05	0.96 ± 0.05	0.96 ± 0.05

Note: For bold type: P < 0.05 versus Control.



Concluzii Tema 2: Efectele electrofiziologice cronice și acute ale dronedaronei (SR-33589) în câini

Dronedarona administrată acută are proprietăți similare cu amiodarona.

Dronedarona cronică nu a provocat modificări electrofiziologice semnificative.

- nu are efectul antiaritmic marcant al amiodaronei administrate în mod cronic.
- se presupune că **prezența/lipsa** moleculei de iod determină efectele cronice ale **amiodaronei** și **dronedaronei**.

A fost propus studiul clinic cu dronedarona - Multaq™ (Sanofi Pharma).

Aprobare FDA în 2009: fibrilație atrială (paroxismal, persistent și AFlu).

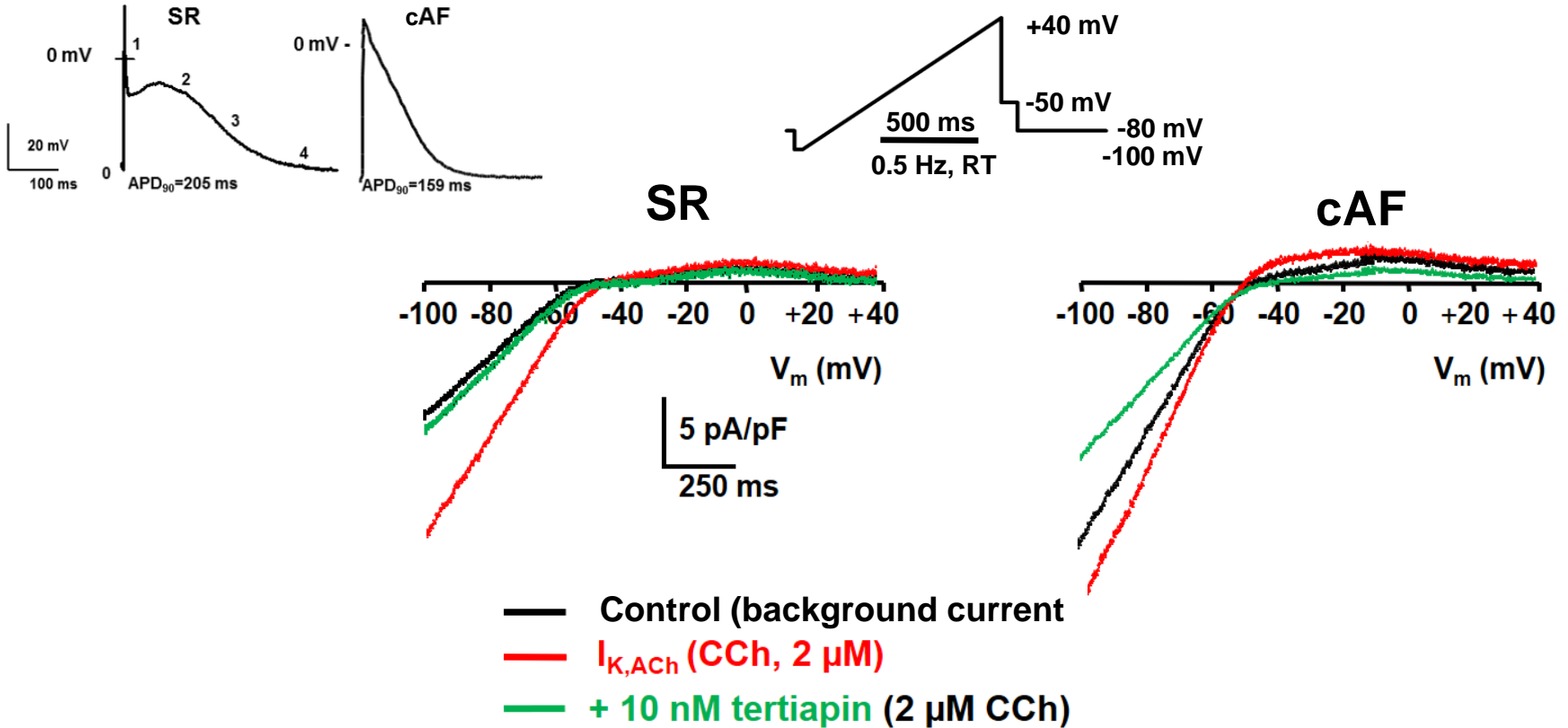
-Initial s-a preconizat un succes deplin (ATHENA, 2009), dar urmat de un eșec dezamăgitor (DIONYSOS și PALLAS, 2010-11).

DEA administrată cronic a moștenit efectele electrofiziologice marcante ale amiodaronului, dar are proprietăți farmacocinetice și toxice mult mai conveniente decât cele a substanței mame.

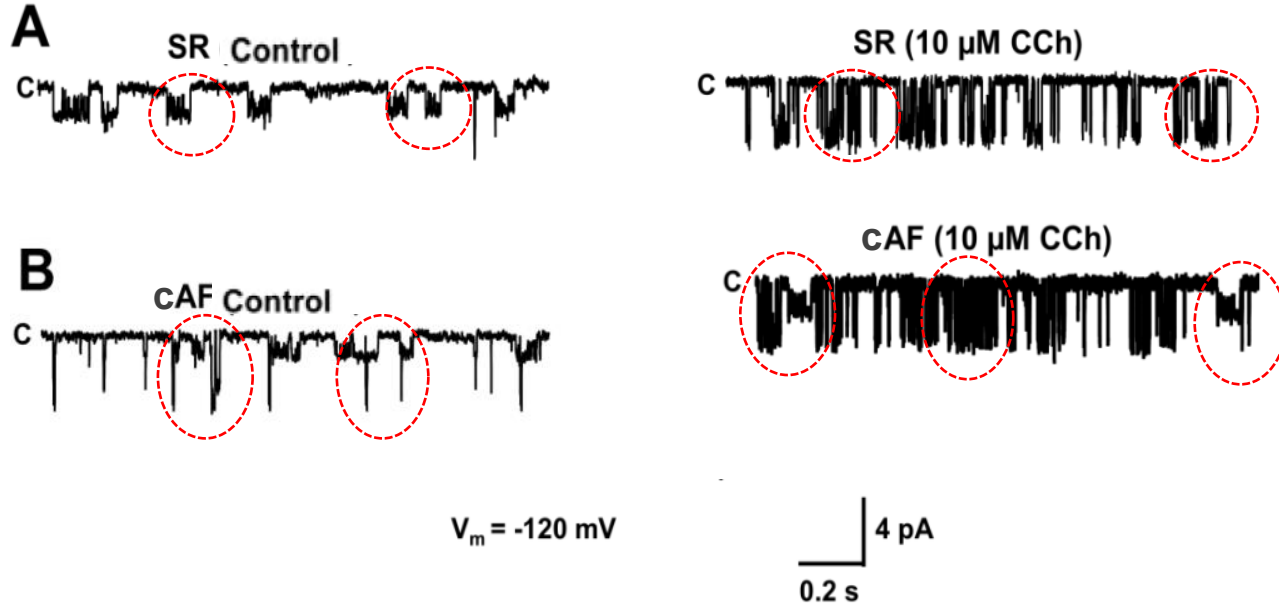
Tema 3: Investigarea mecanismelor celulare ale remodelării induse de fibrilația atrială în inimile mamiferelor

Curentul de potasiu sensibil la acetilcolină regulat de proteina G ($I_{K,ACh}$) la pacienții cu fibrilație atrială permanentă este constitutiv activă

Tema 3: Curentul de potasiu sensibil la acetilcolină regulat de proteina G ($I_{K,ACh}$) în pacienții cu fibrilație atrială permanentă (cAF) este constitutiv activă



Tema 3: Curentul de potasiu sensibil la acetilcolină regulat de proteina G ($I_{K,ACh}$) în pacienții cu fibrilație atrială permanentă (cAF) este constitutiv activă



Dobrev, ..., Jost, ..., Ravens. *Circulation*, 112:3697-3706, 2005 (303 citări)

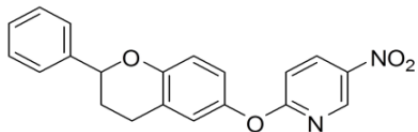
Concluzii Tema 3: Curentul de potasiu sensibil la acetilcolină regulat de proteina G ($I_{K,ACh}$) în pacienții cu fibrilație atrială permanentă (cAF) este constitutiv activă

- În **AF permanentă**, curentul $I_{K,ACh}$ este continuu ("constitutiv") activ fără stimularea prealabilă a activității vagale.
- Curentul de repolarizare $I_{K,ACh}$ **constitutiv activ**, la rândul său, **contribuie** la abrevierea APD specifică în cAF și **la remodelarea atrială**.
- **Blocarea** curentului $I_{K,ACh}$ selectiv atrial poate fi un punct de atac important al medicamentelor **selective atriale în AF** (medicamente antiaritmice pentru combaterea AF **fără efect secundar proaritmice în ventricule**).

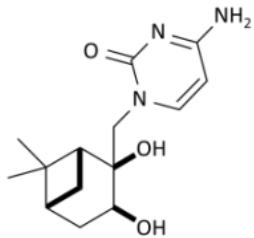
Tema 4: Investigarea posibilului mecanism antiaritmic de acțiune a inhibării transportorului de schimb sodiu/calciu (NCX) în inimile mamiferelor

Investigarea efectelor ORM-10103 și GYKB-6635, noi compuși experimentali selectivi de blocare al transportorului de schimb NCX, asupra inimilor de mamifere (preparate de inimă de câine și cobai)

Tema 4: Investigarea efectelor ORM-10103 și GYKB-6635, noi compuși experimentali selectivi de blocare al transportorului de schimb NCX asupra inimilor de mamifere



ORM-10103 (C₂₀H₁₆N₂O₄):
2-[(3,4-dihydro-2-phenyl-2H-1-benzopyran-6-yl)oxy]-5-nitropyridine



GYKB-6635 (C₁₄H₂₁N₃O₃):
[(4-amino-1-(((1R,2S,3S,5R)-2,3-dihydroxy-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)methyl)pyrimidin-2(1H)-one)]

brevetat

ORM-10103 (câine)

Blocarea curenților:
Transportor NCX

Modul revers
EC₅₀: 950 nM

Modul direct
EC₅₀: 780 nM

Selectivitate:

fără efect:

I_{CaL}, I_{NaL}, I_{Na/K}, I_{Ks}, I_{to}, I_{K1}

Parametrii AP:

Fără efect: V_{max}, APD₉₀

Suprimarea EAD și DAD:
DA

GYKB-6635 (câine și cobai*)

Blocarea curenților:
Transportor NCX

Mod revers și direct: EC₅₀: ~ 1 μM

Selectivitate:

fără efect:

I_{CaL}, I_{Kr}, I_{Ks}, I_{to}, I_{K1}

Parametrii AP:

Fără efect: V_{max}, APD₉₀

* Suprimarea EAD și DAD:
DA

Tema 5: Investigarea efectelor modulatorilor cunoscute de sarcKATP și mitoKATP în comparative cu cele noilor derivați sintetici de benzopiran de mamifere în miocite ventricular izolate din șobolan

blocant sarcKATP

+

activator mitoKATP

Substanțele de test HMR-1098 (blocant sarcATP) și BMS1091095 (activator mitoKATP) aplicate împreună au blocat curentul I_{KATP} într-un mod asemănător ca substanța HMR-1098 aplicată separat singur.

Substanța proprie sintetizată de benopiran KL 1495 aplicată pe celule de inimă de șobolan a blocat substanțial curentul sarcolemmal I_{KATP} . Deoarece substanța beneficiază și de caracteristici de activator mitoKATP, în principiu are un efect antiaritmice și cardioprotectiv.

Rezumat: prezentarea celor mai importante 5 rezultate științifice – I.

- 1. Am identificat conceptul de rezervă de repolarizare (RR) și am elucidat condițiile în care aceasta RR se atenuază, în urma căruia se pot dezvolta aritmii letale de tip *Torsades de Pointes*. Conceptul de RR a fost introdus de Prof. Dan Roden (SUA) pe baza unor observații empirice clinice, dar în practică școala din Szeged a fost care a demonstrat experimental existența acestuia (*Circulation, J Physiol, Basic Res Cardiol, Br J Pharmacol*; > 1000 de citări independente și 3 editoriale, de exemplu Roden).**
- 2. Am participat la studiul electrofiziologic *in vitro* al dronedaronei, un compus congener al amiodaronei. Dronedarona a fost ultimul medicament cu un succes semnificativ (cu indicație pentru tratamentul fibrilației atriale) în era post-CAST/SWORD ca agent antiaritmie inovator nou dezvoltat (*Br J Pharmacol*; >100 de citări independente).**

Rezumat: prezentarea celor mai importante 5 rezultate științifice – II.

3. Folosind molecule blocante de transportor I_{NCX} eficiente și selective nou dezvoltate, am demonstrat clar că blocarea transportorului de schimb NCX posedă efecte antiaritmice (reduce postdepolarizarea precoce -EAD și postrepolarizarea tardivă -DAD) în anumite aritmii (activitate de automatism declanșată –triggered; lucrări jurnale D1, editorial și brevet).
4. Folosind molecule modulatorii I_{KATP} eficiente și selective nou dezvoltate, am demonstrat clar combinarea de substanțe blocant sarcATP și activator mitoATP posedă efecte antiaritmice și cardioprotective (lucrări jurnale științifice).
5. Am demonstrat că, în timpul fibrilației atriale permanente (cAF), curentul de potasiu sensibil la acetilcolină activat de proteina G ($I_{K,ACh}$) se deschide și devine constitutiv activ fără nici o stimulare prealabilă al activității vagale. $I_{K,ACh}$ constitutiv activ este implicat în leziunile induse de remodelarea atrială și prin urmare, inhibarea acestuia poate fi o țintă a medicamentelor antiaritmice (Circulation; >300 de citări independente).

VIITORUL - Strategia de cercetare antiaritmică

- **Strategia ideală - din păcate este încă tot necunoscută**
 - **Concepte bazate pe mecanisme de acțiune noi**
 - **Substanțe endogene - preconditionare**
 - **Exploatarea biologiei moleculare și a descoperirilor genetice**
 - **Eliminarea bolii de bază (aritmie = simptom, complicație)**
- ⇒ **Sigur avem nevoie de un agent antiaritmic?**

Take home message:

„Păzește-ți inima mai mult decât orice, căci din ea ies izvoarele vieții!”

Mulțumiri I.

Pentru părinții mei, soția mea (Krisztina) și copiii mei (Benedek și Zita)

Dascălilor mei din școală/liceu, în special Doamnelor profesori Anna Varga și Mária Kiss

Academician Prof. Gyula Papp

Prof. András Varró

Prof. István Baczkó

Conf. Dr. László Virág

**Doctoranzii mei: Dr. Zsolt Ákos Nagy, Dr. Claudia Corici (din Timișoara), Dr. Zsófia Nagy (Kohajda)
Dr. Amir Geramipour, Dr. András Horváth, Dr. Leila Topál și Aiman S. Mohammed**

Membrii (foști și actuali) Institutului de Farmacologie și Farmacoterapie, Universitatea din Szeged:

Profesori universitari: Dr. Csaba Lengyel, Dr. István Leprán, Dr. András Tóth și Dr. Ágnes Végh

Conferențieri: Dr. Miklós Németh, Dr. János Pataricza și Dr. Viktória Venglovecz

Lectori: Dr. Károly Acsai, Dr. Beáta Baláti, Dr. Péter Biliczki, Dr. István Koncz, Dr. Norbert Nagy,

Dr. Andrea Orosz, Dr. Balázs Ördög, Dr. János Prorok, Dr. Viktória Szűts, etc

Personal asistență tehnică și administrativă

Mulțumiri II.

Prof. Danina Mirela Muntean și Prof. Dan Gaiță (UMF Timișoara, Disciplina de Fiziopatologie și Clinica de Cardiologie)

Prof. Ursula Ravens, Prof. Erich Wettwer, Dr. Torsten Christ, Prof. Dobromir Dobrev (Universitatea din Drezda, Institutul de Farmacologie și Toxicologie)

Dr. Miklós Bitay (Universitatea din Szeged, Clinica de Boli Interne II)

Prof. Tamás Fazekas (Universitatea din Szeged, Clinica de Boli Interne I)

Prof. Ferenc Fülöp, Prof. Loránd Kiss, Prof. Zsolt Szakonyi (Universitatea din Szeged, Facultatea de Farmacie)

Prof. Péter Nánási, Prof. Tamás Bányász, Prof. János Magyar János (Universitatea din Debrecin, Catedra de Fiziologie)

Sustinătorii financiari (sponsori naționali și internaționali):

**Biroul Academiei Ungare și ELKH pentru grupuri de cercetare subvenționate
Bursa Marie Curie UE, Bursa Bolyai, Bursa Programul Național de Excelență
Proiectele OTKA, ETT, NKTH, NKFIH, TAMOP, GINOP și EFOP
Proiecte HURO**

Elemente de biografie - I

Născut: Timișoara, 6 iunie, 1968

Căsătorit, 2 copii

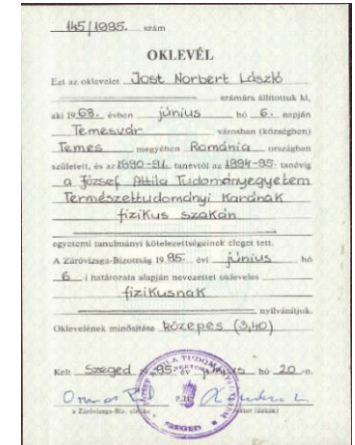
Școala Generală nr. 1 (1974-1982) și Liceul de Matematică-Fizică Nr. 2 (1982-1986) din Timișoara



Universitatea (de Vest) din Timișoara,
secția fizică (1987-1990)



Universitatea din Szeged,
diplomă de licență (MSc)
in fizică (1990-1995)



Elemente de biografie - II

Universitatea din Szeged, Școala Doctorală de Științe Medicale Multidisciplinare, diplomă de doctorat (PhD, *Summa cum Laude*) în științe medicale, 2000



Universitatea din Szeged diplomă de abilitare (*doctor habil*) în Științe Medicale Multidisciplinare, 2009

Academia Maghiară de Științe (MTA) diplomă de doctor grad DSc, 2020



The Doctoral Council of the Hungarian Academy of Sciences

With its Resolution Delivered on 30 October 2020, Bestows on

Norbert László Jost

Born on 6 June 1968, in Timișoara, Romania
Member's maiden name: Jost-Boros

Following Examination of their Scientific Achievement in the Prescribed Procedure of Law

the Title of

Doctor of Science,
Hungarian Academy of Sciences

30 June, 2022

Árpád Pusztai
Chairman of the
Hungarian Academy of Sciences

Éva Boros
Chair of the
Doctoral Council



Promovare grad Profesor Universitar, 2022

Vă mulțumesc pentru atenția *Dumneavoastră* !!!



Take home message:

„Păzește-ți inima mai mult decât orice, căci din ea ies izvoarele vieții!”

Publicații, date scientometrice

<https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&mode=browse&sel=authors10001072>

Numărul de publicații *full length* (peer review) in engleză: **84**

Factorul de impact cumulativ: **280**

Numărul de citări total/independente: **3311/2548** (4 editoriale)

Indicele Hirsch: **27**

Indicele g: **55**

Numărul de brevete: **4** (2 europene)

Numărul de doctoranzii care au obținut titlul PhD: **3 tutelă proprie și 2 in co-tutelă**

Numărul de proiecte științifice:

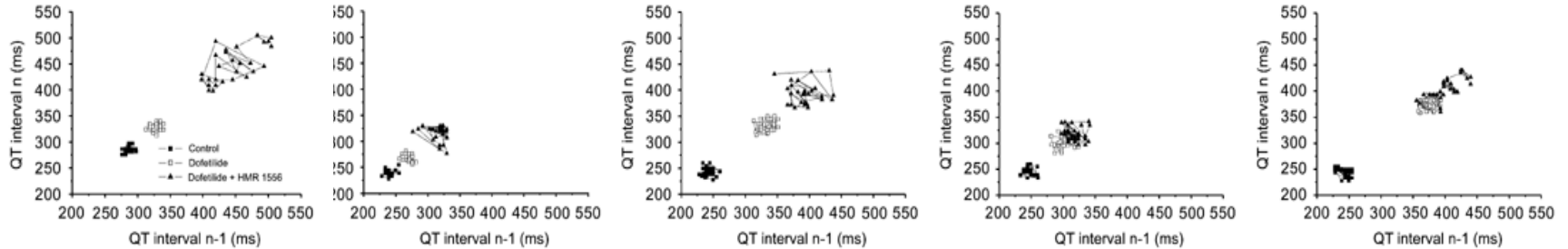
Investigator principal (PI): **8 proiecte naționale (Ungaria) și 2 proiecte internaționale**

Bugetul total: > 1 million euro

Participant senior: **> 20 de proiecte naționale și 5 proiecte internaționale (FP 6/7 și Horizon)**

Blocarea farmacologică combinată a I_{Kr} și I_{Ks} crește variabilitatea intervalului QT pe termen scurt și provoacă aritmii de tip Torsades de Pointes in inimi de câine

a Dogs that developed T



b Dogs without TdP

