

# Mi az eredményesebb stratégia: a miozin aktivációja vagy gátlása?

Papp Zoltán, Sárkány Fruzsina, Ráduly Arnold, Pásztor Dávid,  
Máté Balázs István, Tóth Attila, Borbély Attila



A szerző  
video-összefoglalója

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

Levelezési cím: Dr. Papp Zoltán PhD, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Fiziológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: pappz@med.unideb.hu

A miozinmolekula működése szoros kapcsolatban áll a szív szisztolés és diasztolés funkcióival. Mellékhatásoktól mentes inotróp gyógyszerek hiányában, a direkt miozinaktivátorok és direkt miozin-inhibitorok fejlesztése jelentős szakmai érdeklődés mellett bontakozik ki. Az omecamtiv-mecarbil a direkt miozinaktivátorok leginkább vizsgált reprezentánsa, amely a közelmúltban lezárult GALACTIC-HF nagy betegszámú, randomizált klinikai vizsgálatban is eredményesnek tűnt. A szer kevésbé előnyös tulajdonságairól párhuzamosan felhalmozódott ismeretek – és a második generációs danicamtiv hasonló tulajdonságai – miatt a direkt miozinaktivátorok gyors klinikai bevezetése mégsem várható. A direkt miozinaktivátorok hatásának eredményeként a szisztolés időtartama nő – következésképp a diasztolés időtartama csökken – a kamrai kontrakciók és relaxációk üteme lassul, amelyek együttesen a diasztolés funkciózavar lehetőségét vetik fel. A direkt miozin-inhibitorok (mavacamten és aficamten) – negatív inotróp hatásuk miatt – elsősorban a hipertrófiás cardiomyopathia kezelésében nyerhetnek létjogosultságot. Az utóbbi kórállapotban jelentkező hiperkontraktilitás mérséklésével a szív hipertrófiás átalakulása is lassítható, és ez elodázhathatja a hipertrófiás cardiomyopathia invazív kezelésének (pl. szeptális myectomy, szeptális abláció, szívtranszplantáció) szükségességét is. A miozinra ható gyógyszerek fejlesztése és alkalmazása kapcsán még számos kérdés nyitott, az eddigi tapasztalatok azonban azt sugallják, hogy a miozin gátlásán alapuló gyógyszeres eljárás – megfelelően választott betegkörben – hamarabb válhat a mindennapi gyakorlat részévé, mint a miozin aktivációján alapuló pozitív inotróp kezelés.

**Kulcsszavak:** pozitív inotrópia, negatív inotrópia, direkt miozinaktivátorok, direkt miozin-inhibitorok, hipertrófiás cardiomyopathia

## What is the more effective strategy: activation or inhibition of myosin?

The function of the myosin molecule is closely related to cardiac systolic and diastolic performances. In the absence of side-effect-free inotropic drugs, the development of direct myosin activators and direct myosin inhibitors evolves with considerable professional interest. Omecamtiv mecarbil is the most studied representative of direct myosin activators and has recently been shown to be effective in the GALACTIC-HF large randomized clinical trial. However, the accumulation of knowledge regarding less favourable effects of the agent - and the similar behaviour of the second-generation danicamtiv – means that rapid clinical introduction of direct myosin activators is not expected. As a result of the action of direct myosin activators, systolic duration increases – and consequently diastolic duration decreases – the rates of ventricular contractions and relaxations are slowed, which together raise the possibility of diastolic dysfunction. Direct myosin inhibitors (mavacamten and aficamten) may have a role in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy, due to their negative inotropic effects. As far as we know, the reduction of hypercontractility in the latter condition can slow down the hypertrophic transformation of the heart, which may prevent invasive treatments of hypertrophic cardiomyopathy (septal myectomy, septal ablation, heart transplantation). Nevertheless, many questions remain to be answered regarding the development and use of myosin inhibitor drugs. Data so far suggest that myosin inhibition, in a well-chosen patient population, may become part of everyday practice sooner than a positive inotropic treatment based on myosin activation.

**Keywords:** positive inotropy, negative inotropy, direct myosin activators, direct myosin inhibitors, hypertrophic cardiomyopathy

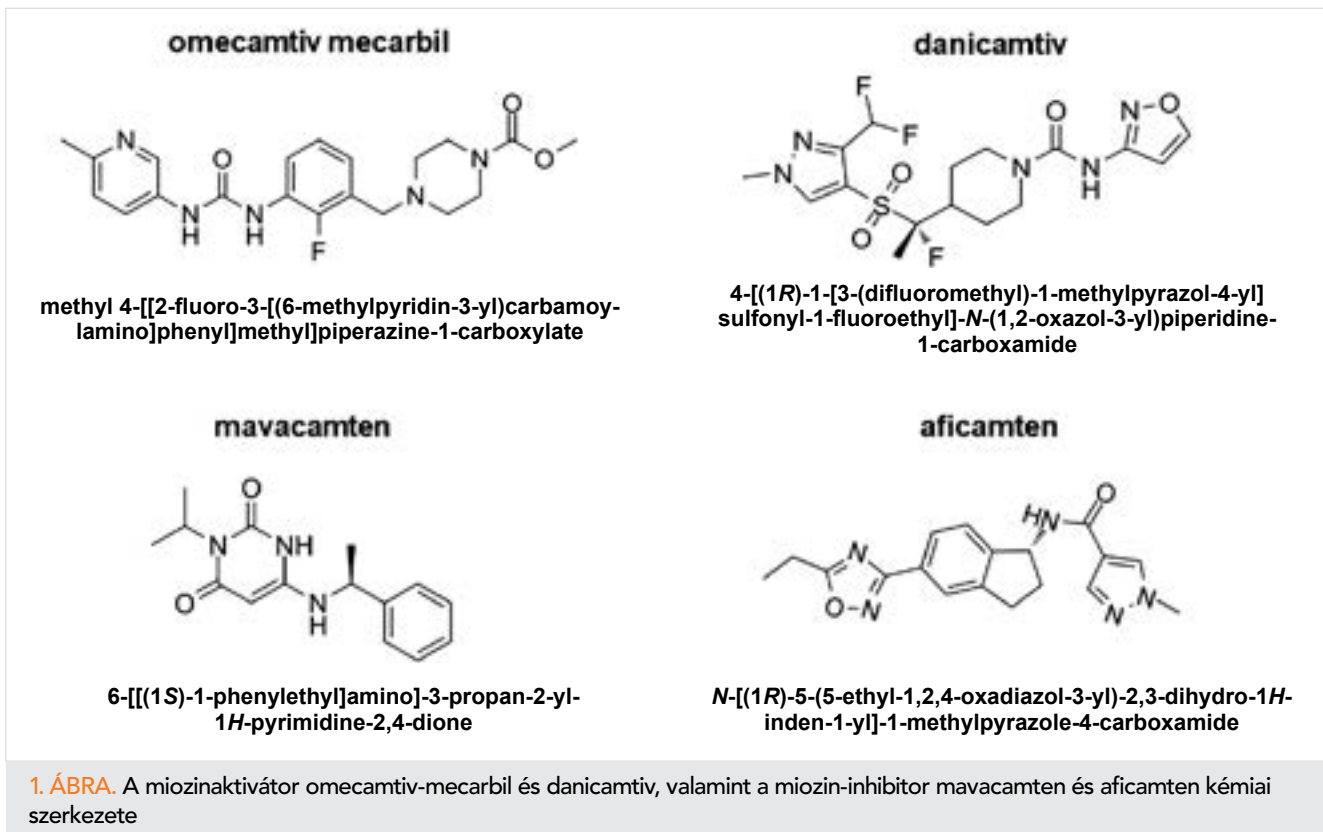
## A miozinaktivátoroktól a miozin-inhibitorokig

A szív szisztoléja során a miozinfehérje az ATP-ből nyert kémiai energiát fizikai erővé alakítva rövidíti meg a szívizomsejteket és váltja ki ezáltal a szívkamrai ürülést (1). A folyamatot a sejten belüli  $Ca^{2+}$ -koncentráció változásai (ún.  $Ca^{2+}$ -tranziensei) szabályozzák (2, 3). A szívizom-összehúzódások ereje a  $Ca^{2+}$ -tranziens amplitúdójával, a szisztolé és a diasztolé sebessége a  $Ca^{2+}$ -tranziens kialakulásának és megszűnésének kinetikájával arányos. Az akut szívelégtelenség kezelésére leggyakrabban alkalmazott pozitív inotróp szerek a  $Ca^{2+}$ -tranziens növelésén keresztül fokozzák a szív működést, amelynek eléréséhez vagy adrenoreceptorokhoz (pl.  $\beta$ -mimetikumok), vagy az azokhoz rendelhető intracelluláris jeltovábbító molekulákhoz kapcsolódnak (pl. foszfodieszteráz – PDE-gátlók) (4). Bár ezek – az újabban „kalcitróp” vegyületekként is hivatkozott szerek – eredményesen növelik a szívizomsejtek kontraktilis válaszait, a párhuzamosan jelentkező fokozott oxigénigény és aritmiahajlam tartós alkalmazásukat korlátozza. Nyilvánvaló, hogy a hátrányos hatásoktól mentes inotróp gyógyszerek fejlesztése új megközelítéseket igényel. Az elmúlt évtizedek ilyen irányú erőfeszítései különböző támadáspontokon (pl. a natriuretikus peptidekhez kapcsolódó jeltovábbítási folyamatok érintésével, vagy a szívizomsejtek excitációs-kontrakciós kapcsolatának közvetlen modulációjával) igyekeztek a szív működést fokozni, többnyire kevés sikerrel (5). Ezek a próbálkozások vezettek el a  $Ca^{2+}$ -érzékenyítők (pl. levosimendan), és a miozin-motorfehérjére ható ún. „miotróp” gyógyszerek kifejlesztéséhez is (6, 7). A közelmúlt gyógyszerkutatásai több, a miozin működését közvetlenül befolyásoló gyógyszer előállítását eredményezték, amelyekre „direkt miozinaktivátorokként” hivatkoznak (8). A direkt miozinaktivátorok tehát a miotrópok azon osztályát alkotják, amelyek a szívizomsejt-szarkomer rövidülését a legközvetlenebb módon fokozzák. Meglepő módon a legújabb kardiológiai ismeretek a miozin gátlását is kívánatos célként jelölték meg, amely leginkább a kórosan fokozott kamrai kontraktilitás mérséklésében lehet előnyös. A kamrai hiperkontraktilitás a hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) kialakulása során jelentkezhet, és feltételezéseink szerint ebben az esetben a miozin funkciójának „direkt miozin-inhibitorokkal” történő csillapítása a bal kamra hipertrófiás átalakulását is lassíthatja (9).

Ebben az összefoglalásban a direkt miozinaktivátorok (az omecamtiv-mecarbil és a danicamtiv) és a direkt miozin-inhibitorok (a mavacamten és az aficamtiv) fejlesztésével kapcsolatos legújabb elméleti ismereteket – a klinikai felhasználás szemszögéből – kívánjuk vázlatosan összefoglalni, amelyek előrevetítik az új gyógyszer-csoportok jövőbeli potenciális alkalmazhatóságát is (1. ábra).

## A miozinaktivátor és miozin-inhibitor hatások molekuláris alapjai

A szív szisztolés összehúzódásait két miofilamentáris fehérje kölcsönhatása: a miozin (emberben dominánsan az MHC- $\beta$  izoforma) és az aktin interakciója, az ATP igényes aktin-miozin ciklus hozza létre (1). Az ismétlődő aktin-miozin ciklus a szarkomer zömében miozinmolekulákból álló vastag filamentum és döntően globuláris aktin monomerekből polimerizált vékony filamentum egymás melletti elcsúszását eredményezi, amely a szív mechanikai működésének az alapja. Mindazonáltal a kontrakció koordinálásához további szívfehérjék (pl. a troponin-komplex fehérjéi, tropomiozin, miozinkötő-fehérje, titin stb.) összehangolt működésére is szükség van, amelyek együttesen a szívizomsejtek excitációs-kontrakciós kapcsolatán keresztül nyernek értelmet (3). Röviden, a felszíni sejtmembrán elektromos ingerülete minden egyes szívverés során a citoplazma  $Ca^{2+}$ -koncentrációjának átmeneti emelkedését váltja ki, és ez az a jel, amely végül a miozin motorfehérjén keresztül a szívizomsejtek erő kifejtését irányítani fogja (1, 3). Az aktin-miozin ciklus mindaddig folyamatos, amíg az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -koncentráció ehhez elegendően magas szinten biztosított, de a ciklus azonnal leáll, mielőst a mioplazmatikus  $Ca^{2+}$ -koncentráció visszatér a diasztolés alacsony szintre. A folyamat során a miozinfehérje „feji” alegységének konformációja számos egymást követő állapotban megy keresztül, amelyek közül csak egyetlen járul hozzá a szarkomer tényleges meg rövidüléséhez („erőgeneráló miozinkonformáció”, „power stroke”), és ezáltal a szisztoléhoz. Az aktin-miozin ciklus során a miozin erőgeneráló konformációs állapotának létrejöttéhez egy ATP-molekula bontása szükséges. Tehát a miozin-függő erőgenerálás és a miozin ATP-áz aktivitása egymáshoz szorosan kapcsolódik. A vastag filamentumot alkotó körülbelül háromszáz miozinmolekula egymáshoz viszonyítva nem szinkronizált módon halad végig az aktin-miozin ciklus egyes lépésein, miközben egyes miozinmolekulák („super relaxed state”, „SRX”) egyáltalán nem járulnak hozzá a szarkomerszintű erőgeneráláshoz (10, 11). Az SRX állapotú miozin ún. DRX („disordered relaxed”) konformációs állapotba való átmenete fokozhatja a miozin aktivitását és mindez a HCM során kórosan nagy kamrai kontraktilitáshoz vezethet (10). A miozin konformációs állapotai közti átmenetek sebességi viszonyai meghatározzák, hogy adott pillanatban a  $Ca^{2+}$  által aktinnal kapcsolatot létrehozni képes sok-sok miozinmolekula közül együttesen hány járul hozzá a szív pumpafunkciójához. A direkt miozinaktivátorok és a direkt miozin-inhibitorok a miozin különböző konformációs állapotai közötti átmenetek sebességi viszonyait befolyásolják, és ezáltal fejtik ki pozitív vagy negatív inotróp hatásukat (2. ábra) (7, 8, 12–14). Tehát, a direkt miozinaktivátorokhoz hasonlóan a direkt miozin-inhibitorok molekuláris célpontja ugyanaz a miozinmolekula (15). A miozinakti-

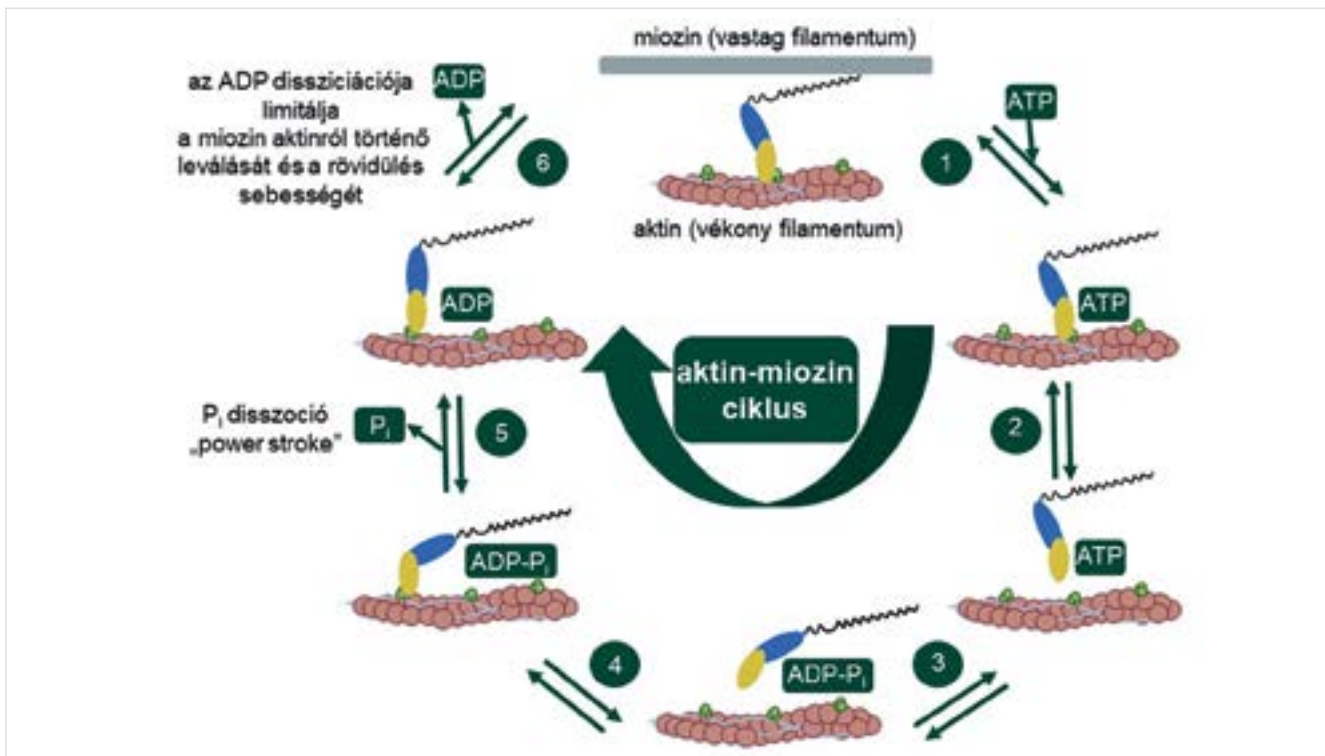


vátorok a miozin ATP-bontásból származó (és átmeneti ideig a miozinhoz kötődő) anorganikus foszfátcsoporthoz (Pi) leválásának gyorsítása és ezáltal erősen aktinkötő miozin-konformáció stabilizálása révén fokozzák a szívizom erőkifejtését. A miozin-inhibitorok a miozinról történő foszfátfelszabadulás lassítása és a gyenge aktinkötő miozinkonformációk stabilizálása révén csökkentik a kontraktilis erőt (2. ábra). Fontos hangsúlyozni, hogy sem a miozinaktivátorok, sem a miozin-inhibitorok esetében nem merült fel célként a kontraktilis fehérjérendszer  $Ca^{2+}$ -függő szabályozásának felfüggesztése. A cél mindössze az volt, hogy ezen szerek jelenlétében a  $Ca^{2+}$ -szabályozott miofilamentum-erőgenerálás nagysága pozitív vagy negatív irányba változzon.

Az aktin-miozin ciklus és a szarkomerikus erőgenerálás kvantitatív aspektusainak mérése rendszerint egyszerűsített biológiai modellrendszerekben, *in vitro* körülmények között valósítható meg: pl. izolált szívizomsejteken végrehajtott közvetlen erőmérésekkel, vagy a miofilamentális fehérjéken végzett biokémiai vizsgálatok (pl. miozin ATP-áz aktivitásmérések) során. Ilyen mérések nagy számban történtek a miozinaktivátorok fejlesztése során is (7, 16). A direkt miozinaktivátor omeamtiv-mecarbil alacsony  $Ca^{2+}$ -koncentráció mellett a miozin ATP-áz aktivitását fokozza (7). A direkt miozin-inhibitorok ezzel szemben csökkentik a miozin ATP-áz aktivitást, a szívizomsejtek szisztolés sejt-hossz-változásait és a bal kamrai frakcionált rövidülést is (17). Mindkét vegyületcsoportra igaz, hogy a szívizomsejtek intracelluláris  $Ca^{2+}$  háztartását nem befolyásolják (7, 14).

### Miozinaktivátorok

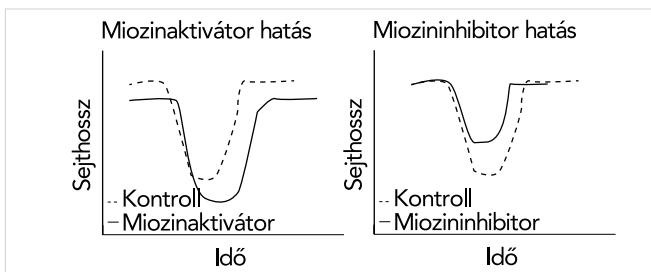
Az omeamtiv-mecarbil és a miozin közötti molekuláris kölcsönhatás feltételezhetően azt eredményezi, hogy adott pillanatban több miozinmolekula kerülhet az erőt generáló miozinállapotba, másként fogalmazva az omeamtiv-mecarbil stabilizálja a miozin erőgeneráló konformációját, és ezáltal vált ki pozitív inotróp hatást. Fontos észrevétel, hogy az omeamtiv-mecarbilra adott kontraktilis válaszok a szisztolés ejekciós idő növekedésével járnak, és ezt a direkt miozinaktivátorok egyik jellemző hatásának tekintik (3. ábra) (7). Ez a változás adott szívfrekvencia mellett a diasztolés időtartamának arányos csökkenését is eredményezi (18). Érdekes módon, patkányszívekből izolált szívizomsejteken izometrikus körülmények között meghatározott  $Ca^{2+}$ -erő összefüggés omeamtiv-mecarbil jelenlétében balra tolódott, ami azt jelenti, hogy a direkt miozinaktiváció hatására a miofilamentum  $Ca^{2+}$ -érzékenysége is fokozódik (19). Másként fogalmazva, a direkt miozinaktivátorok  $Ca^{2+}$ -érzékenyítő hatással is rendelkeznek. Sőt, az is ismertté vált, hogy az omeamtiv-mecarbil alacsony  $Ca^{2+}$ -koncentráció értékek mellett is képes oly mértékben fokozni az aktin-miozin interakciót, amely a szívizomsejtek hosszát a diasztolés alatt is megrövidítheti (20). Ez a nem várt és előnytelen hatás sajnos nemcsak az omeamtiv-mecarbil, hanem az újabb danicamtiv nevű molekula alkalmazása során is megfigyelhető (21). Továbbá az omeamtiv-mecarbil  $Ca^{2+}$ -érzékenyítő hatását nemcsak szívizomsejtekben, hanem a patkány rekeszizomból izolált vázizomrostokon is kifej-tette (19). Mindez nem teljesen meglepő annak tükrében,



**2. ÁBRA.** Az aktin-miozin ciklus hat miozin állapotot tartalmazó modelljének vázlatos bemutatása. A ciklusos folyamat során a miozin feji része folyamatosan új és új aktin monomerekhez kapcsolódik, amely a szívizomsejt megrövidüléséhez vezet. Egy ciklus során egy ATP-molekula bomlik el, a miozin erőgeneráló konformációjának („power stroke”) eléréséhez az ATP-ből származó anorganikus foszfátcsoportnak (P<sub>i</sub>) a miozinnal disszociálnia kell. Ennek a lépésnek a sebességét gyorsítják a miozinaktivátorok és lassítják a miozin-inhibitorok

hogyan a lassú típusú vázizomrostok ugyanazt a miozin-izomformát (MHC-β) fejezik ki, mint ami a szívben is megtalálható. Összességében a közvetlen miozinaktiváció olyan módon befolyásolja a szívizomsejtek erőgenerálását, amely nemcsak a szív szisztolés, hanem diasztolés funkcióját is befolyásolhatja, és hatással lehet más rendszerek (pl. vázizomzat) működésére is. A szívre kifejtett kedvezőtlen hatások között (főleg nagy koncentrációban adott) omecantiv-mecarbil hatására pulzus alternáns kialakulását is leírtuk (22). Az omecantiv-mecarbil fejlesztése során számos egymást követő klinikai vizsgálatot való-

sítottak meg, amelyekre az ATOMIC-AHF, COSMIC-HF, GALACTIC-HF és METEORIC-HF akronimákkal hivatkoztak (23–26). Míg az első klinikai vizsgálatban a szert akut szívelégtelenségben szenvedőknek adták, az azt követő vizsgálatokba krónikus szívelégtelen betegeket vettek be. A kezdeti kedvező tapasztalatokon kívül hamar az is világossá vált, hogy a vegyület hatására – elsősorban nagyobb dózisok alkalmazása mellett – a szívizom iszkémiájára utaló jelek is kialakulhatnak. Ezért a több mint 8000 betegen végzett GALACTIC-HF-vizsgálat során az omecantiv-mecarbil plazmaszintjét szoros laboratóriumi kontroll mellett a lehető legalacsonyabb szinten igyekeztek tartani. Bár a GALACTIC-HF-vizsgálat marginálisan pozitív eredményekkel zárult (amely elsősorban a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számának csökkenéséből volt származtatható) az amerikai gyógyszerfelügyeletért felelős hatóság (FDA) az omecantiv-mecarbil klinikai bevezetésétől a szer nem meggyőző hatásosságára való hivatkozással a közelmúltban elzárkózott (27).



**3. ÁBRA.** A miozinaktivátorok (bal oldali panel) és miozin-inhibitorok (jobb oldali panel) szívizom sejt hosszra kifejtett hatásainak bemutatása egyetlen szívizom-kontrakció alatt. A miozinaktivátorok hatására a kontrakció amplitúdója és a kontrakció időtartama is nő miközben a szívizomsejtek diasztolés hossza rövidül. A miozin-inhibitorok hatására a kontrakció időtartama csökken

**Miozin-inhibitorok**

A HCM kialakulása során a szív pumpafunkcióját strukturális és funkcionális szívizomelváltozások veszélyeztetik. A HCM kapcsán fokozatosan kialakuló kamrai hipertrófia és a szeptális szívizomzat fibrózisa a vér kiáramlását a kamratérből akadályozhatják. A perctérfogat megőrzése érdekében ez az obstruktív állapot invazív

beavatkozást igényelhet (pl. sebészi myectomy vagy alkoholos szeptális abláció). Megjegyzendő, hogy számos HCM-es betegnél a jelenlegi farmakológiai megközelítések nem tudják megelőzni vagy helyettesíteni az invazív kezeléseket (beleértve a kardioverter-defibrillátorok beültetését vagy a szívtranszplantációt) (28). A szív összehúzódásainak – miozinfehérjén keresztül történő közvetlen – korlátozása forradalmian új koncepció a familiáris HCM kezelésében. Az örökletes kóralapot kialakulásához elsősorban szarkomer-fehérjéket kódoló gének mutációi vezetnek (29). A fehérjeeltérések és a fenotípus közti kapcsolat magyarázatára pedig újabban a kamrai szívizom kórosan fokozott kontraktilitását, annak ún. hiperkontraktilis állapotát tekintik meghatározó jelentőségűnek (15). Az egyre inkább elfogadott nézet szerint a HCM-et eredményező mutációk a kialakuló hiperkontraktilitás miatt a szívizomsejtekben olyan jelátviteli útvonalakat aktiválnak, amelyek a szív hipertrófiájával, fibrózissal és a miofilamentumok rendezetlenségével egyaránt összekapcsolhatók (10). A szívizom kontraktilitásának farmakológiai szerekek történő csökkentése ezek alapján vonzó stratégiának tűnik HCM-ben, ahol a közvetlen miozingátlás nemcsak a hiperkontraktilitást normalizálná, hanem a patológiás remodelling megelőzését is szolgálja (15).

A szívizom hiperkontraktilis állapotának létrejöttét feltételezhetően az ún. fokozottan relaxált, SRX miozinállapot destabilizációja magyarázhatja, amely a vastag filamentumon belül kóros mértékben fokozhatja az aktin-miozin ciklusban (a fentiekben leírtak szerint) résztvevő DRX miozinmolekulák számát (10). A direkt miozin-inhibitorok hatásának lényege, hogy segítségükkel a vastag filamentumon belüli miozinaktivitás a HCM-es szívizomsejtekben is élettani szintre csökkenthető (13, 15).

A direkt miozin-inhibitorok szívkontraktilitásra kifejtett hatásait, farmakokinetikai és farmakodinamikai jellemzőit több fajban (többek között egerekben, patkányokban, kutyákban és majmokban) is értékelték (14, 17). Ezek a preklinikai eredmények kedvező hatásokat jósoltak a humán alkalmazás vonatkozásában is. A klinikai vizsgálatok eredményei ezt a feltételezést megerősíteni látszanak (13, 30).

Az első generációs direkt miozin-inhibitor mavacamtennel szerzett klinikai tapasztalatok a várakozásoknak megfelelően több szempontból kedvezőek voltak, amelyek a vegyület klinikai alkalmazásának gyors engedélyezéséhez vezetett. Az Egyesült Államokban 2022 áprilisában kiadott FDA-engedély a mavacamten alkalmazását olyan felnőttek kezelésére hagyta jóvá, akik funkcionális szempontból a New York Heart Association (NYHA) II-III. osztályba sorolhatók, és tüneteket mutató obstruktív HCM-ben szenvednek (13). A második generációs direkt miozin-inhibitor aficamtennel kapcsolatos első emberen végzett, kettős vak, randomizált, placebokontrollált, I. fázis vizsgálat eredményeiről a közelmúltban számoltak be (30). Ebben a tanulmányban elsősorban az aficamten biztonságosságát, farmakokinetikai és farmakodinamikai profilját

vizsgálták, miközben figyelmet fordítottak a táplálékbevitel vagy a CYP2D6 (citokróm-P450 vegyes funkciójú oxidáz) rossz metabolizáló fenotípus lehetséges zavaró hatásaira is. A vizsgálatba egészséges felnőtteket vontak be, akik egyszeri vagy többszörös emelkedő dózisú aficamten vagy placebót kaptak. A szájon át szedett aficamten egyszeri alkalmazást követően, vagy hosszabb időn át napi egyszeri csökkentett adagok ismételt adagolását követően, a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) kismértékű, de szignifikáns csökkenését idézte elő. Összességében a vizsgálat eredményei kiterjesztik és megerősítik a korábbi mavacamtennel végzett tanulmányok eredményeit, és így ígéretesek az aficamten jövőbeli biztonságos emberi alkalmazhatóságát illetően (15, 30).

Összefoglalva, az első és második generációs miozin-inhibitorokkal szerzett preklinikai és klinikai ismeretek birtokában úgy tűnik, hogy gyorsan lehetővé válhat klinikai alkalmazásuk. Az aficamten koncentráció-válasz profilja kedvezőbbnek tűnik, mint a mavacamtené, amely az aficamten könnyebb adagolhatóságát is eredményezheti. Mindazonáltal a miozin-inhibitorok (amelyek definíció szerint, negatív inotróp hatásúak) terápiás alkalmazása minden bizonnyal gondos mérlegelést igényel majd, mivel az LVEF jelentős csökkenése elkerülhetetlenül szív-elégtelenségbe torkollhat (28). Mindent egybevetve, a HCM-hez társuló kamrai hiperkontraktilis állapot és az LVEF küszöbértékeknek a miozingátlók beadása előtt és alatt történő ellenőrzését valószínűleg figyelembe fogják venni a direkt miozin-inhibitorok klinikai alkalmazása során. A jelenlegi és jövőbeli klinikai vizsgálatok várhatóan tisztázni fogják ezeket a technikai részleteket, és remélhetőleg támogatni fogják a direkt miozin-inhibitorok klinikai bevezetését a HCM kezelésében (15).

## Következtetések és perspektívák

Jelen pillanatban a direkt miozinaktivátorok és a direkt miozin-inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban még nem állnak rendelkezésre meggyőző klinikai ismeretek, jóllehet a preklinikai adatok mindkét vegyületcsoport kapcsán kifejezett hatékonyságról tanúskodnak. A direkt miozinaktivátor omecamtiv-mecarbil vonatkozásában több mint tízezer betegből rendelkezünk klinikai adatokkal, amelyek a klinikai bevezetéshez elegendően pozitív eredményt mindaddig sajnos nem hoztak. A direkt miozinaktivátorokkal kapcsolatos kutatási eredményekből tanulva a direkt miozin-inhibitorok esetén is érdekes lenne látni, hogy vajon ezek is befolyásolják-e az izometriás erő  $Ca^{2+}$ -függését szívizomsejtekben és vázizomrostokban. Továbbá meg kellene határozni, hogy a direkt miozin-inhibitorok adása hogyan változtatja meg a különböző mutációk talaján kialakuló HCM-es betegek szisztolés és diasztolés funkcióit. Ezek az adatok minden bizonnyal segíteni fogják a jövőbeni erőfeszítéseket a miozin-inhibitorok klinikai alkalmazásainak optimalizálására, amelyre a kardiológiai szakma nagy várakozással tekint.

## Conclusions and perspectives

At the moment, there is no convincing clinical knowledge available on the use of direct myosin activators and direct myosin inhibitors, although preclinical data show marked efficacy for both groups of compounds. For the direct myosin activator omecamtiv mecarbil, clinical data from more than 10,000 patients are available, but unfortunately no conclusive positive results have been reported so far. Based on the results of research on direct myosin activators, it would be interesting to see whether direct myosin inhibitors also affect the  $Ca^{2+}$ -force relationship of isometric force in myocardial cells and skeletal muscle fibers. Furthermore, it should be determined how the administration of direct myosin inhibitors alters systolic and diastolic functions in HCM patients with different mutations. These data will certainly help future efforts to optimise the clinical use of myosin inhibitors, which is highly anticipated by the cardiology community.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn pénzügyi, vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott megállapításokat.*

## Irodalom

- Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev* 2000; 80: 853–924. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.853>
- Ebashi S.  $Ca^{2+}$  and the contractile proteins. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16: 129–36. [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(84\)80701-4](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(84)80701-4)
- Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002; 415: 198–205. <https://doi.org/10.1038/415198a>
- Nagy L, Pollesello P, Papp Z. Inotropes and inodilators for acute heart failure: sarcomere active drugs in focus. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 64: 199–208. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000113>
- Pollesello P. Drug discovery and development for acute heart failure drugs: are expectations too high? *Int J Cardiol* 2014; 172: 11–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.136>
- Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 Years of SIMDAX in Clinical Use. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 76: 4–22. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000859>
- Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011; 331: 1439–43. <https://doi.org/10.1126/science.1200113>
- Day SM, Tardiff JC, Ostap EM. Myosin modulators: emerging approaches for the treatment of cardiomyopathies and heart failure. *J Clin Invest* 2022; 132. <https://doi.org/10.1172/JCI148557>
- Spudich JA. Three perspectives on the molecular basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. *Pflugers Arch* 2019; 471: 701–717. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02259-2>
- Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. Deciphering the super relaxed state of human  $\beta$ -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115: E8143–E8152. <https://doi.org/10.1073/pnas.1809540115>
- Craig R, Offer G. Axial arrangement of crossbridges in thick filaments of vertebrate skeletal muscle. *J Mol Biol* 1976; 102: 325–32. [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(76\)80057-5](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(76)80057-5)
- Voors AA, Tamby JF, Cleland JG, et al. Effects of danicamtiv, a novel cardiac myosin activator, in heart failure with reduced ejection fraction: experimental data and clinical results from a phase 2a trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1649–1658. <https://doi.org/10.1002/ehf.1933>
- Keam SJ. Mavacamten: First Approval. *Drugs* 2022; 82: 1127–1135. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01739-7>
- Chuang C, Collibee S, Ashcraft L, et al. Discovery of Aficam-

- ten (CK-274), a Next-Generation Cardiac Myosin Inhibitor for the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Med Chem* 2021; 64: 14142–14152. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01290>
- Lehman SJ, Crocini C, Leinwand LA. Targeting the sarcomere in inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19: 353–363. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00682-0>
- Malik FI, Morgan BP. Cardiac myosin activation part 1: from concept to clinic. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 51: 454–61. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.05.006>
- Edelberg JM, Sehnert AJ, Mealiffe ME, et al. The Impact of Mavacamten on the Pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Narrative Review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022; 22: 497–510. <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00532-x>
- Horváth B, Szentandrassy N, Veress R, et al. Frequency-dependent effects of omecamtiv mecarbil on cell shortening of isolated canine ventricular cardiomyocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2017; 390: 1239–1246. <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1422-z>
- Nagy L, Kovács Á, Bódi B, et al. The novel cardiac myosin activator omecamtiv mecarbil increases the calcium sensitivity of force production in isolated cardiomyocytes and skeletal muscle fibres of the rat. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4506–4518. <https://doi.org/10.1111/bph.13235>
- Ráduly AP, Tóth A, Sárkány F, et al. Omecamtiv mecarbil augments cardiomyocyte contractile activity both at resting and systolic  $Ca^{2+}$  levels. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 1326–1335. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14300>
- Ráduly AP, Sárkány F, Kovács MB, et al. The Novel Cardiac Myosin Activator Danicamtiv Improves Cardiac Systolic Function at the Expense of Diastolic Dysfunction In Vitro and In Vivo: Implications for Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2022; 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24010446>
- Fülöp G, Oláh A, Csipo T, et al. Omecamtiv mecarbil evokes diastolic dysfunction and leads to periodic electromechanical alternans. *Basic Res Cardiol* 2021; 116: 24. <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00866-8>
- Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1444–1455. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.031>
- Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 2895–2903. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32049-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32049-9)
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105–116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797>
- Lewis GD, Voors AA, Cohen-Solal A, et al. Effect of Omecamtiv Mecarbil on Exercise Capacity in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The METEORIC-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 328: 259–269. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11016>
- Brooks M. FDA Declines Approval for Omecamtiv Mecarbil in HFrEF. 2023. [https://www.medscape.com/viewarticle/988948?ecd=ppc\\_google\\_rlsa-traf\\_mscp\\_news-perspectives\\_md-6mo-lapsed\\_englang-general-int&gclid=CjwKCAjwLckBhA9EiwAka9QRidfbTxb8YXeB6XztorvUjS888iqb84LCDrLKnZXfvf-KX5SsuV0TBoCEEQQAvd\\_BwE](https://www.medscape.com/viewarticle/988948?ecd=ppc_google_rlsa-traf_mscp_news-perspectives_md-6mo-lapsed_englang-general-int&gclid=CjwKCAjwLckBhA9EiwAka9QRidfbTxb8YXeB6XztorvUjS888iqb84LCDrLKnZXfvf-KX5SsuV0TBoCEEQQAvd_BwE)
- Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 390–414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.021>
- Melas M, Beltsios ET, Adamou A, et al. Molecular Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM): In the Heart of Cardiac Disease. *J Clin Med* 2022; 12. <https://doi.org/10.3390/jcm12010225>
- Malik FI, Robertson LA, Armas DR, et al. A Phase 1 Dose-Escalation Study of the Cardiac Myosin Inhibitor Aficamten in Healthy Participants. *JACC Basic Transl Sci* 2022; 7: 763–775. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.04.008>