



## Inhibitor Kanal Kv1.3: Ekstrak Racun Kalajengking spesies *Heterometrus spinnifer* (HsTX1) sebagai Terapi Potensial Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Yitzchak Millenard Sigilipu\*, Namira Assyfa Nurazizah, Nararian Padma Dewi

Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung

\*Correspondence: [ymillenardsigilipu@yahoo.com](mailto:ymillenardsigilipu@yahoo.com)

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan salah satu penyakit autoimun yang kompleks dan cukup sering ditemui. Terapi saat ini hanya sebatas pada pengobatan simptomatik dan bersifat sementara. Penggunaan kortikosteroid sebagai immunosupresan memiliki banyak efek samping. Penggunaan obat ini secara jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya osteoporosis, terlebih LES umumnya diderita oleh wanita. Racun merupakan salah satu substansi yang potensial untuk digunakan sebagai modalitas terapi. Salah satu contoh keberhasilan pengolahannya adalah obat kaptopril yang berfungsi sebagai obat antihipertensi. **Tujuan:** menggali potensi penggunaan racun kalajengking sebagai terapi LES. **Metode:** Analisis dan sintesis dari artikel berupa research paper dan review yang relevan dengan kata kunci *K<sub>v</sub> 1.3 channel*, *Lupus Eritematosus Sistemik (LES)*, dan *Scorpion Venom*. **Pembahasan:** Inhibisi kanal Kv1.3 oleh peptida racun kalajengking memiliki potensi sebagai terapi penyakit autoimun salah satunya adalah LES. Kanal tersebut terlibat dalam sebagian besar aktivasi sel limfosit. **Kesimpulan:** Pemanfaatan kandungan racun kalajengking, khususnya spesies *Heterometrus spinnifer* (HsTX1), diharapkan dapat berkontribusi dalam pengembangan terapi LES di masa depan.

**Kata Kunci:** *Heterometrus spinnifer*, HsTX1, kanal Kv1.3, Lupus Eritematosus Sistemik (LES), racun kalajengking

### ABSTRACT

**Background:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is one of the most complex and common autoimmune disease. Current therapy is limited to symptomatic treatment which lead to disease relapse. The use of corticosteroids as immunosuppressant has many side effects. Long-term use of this drug can cause the occurrence of osteoporosis, which confers more risk since most of SLE patients are women. Animal venom is a potential substance for development of therapeutic modalities. One of the example of successful animal venom usage in therapy is captopril as anti-hypertensive agent. **Objectives:** exploring the potential of scorpion venom as therapeutic modality for LES. **Methods:** Analysis and synthesis of articles in the form of research paper and reviews relevant with the keywords *K<sub>v</sub> 1.3 channel*, *Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*, dan *Scorpion Venom*. **Discussion:** Inhibition of Kv1.3 channel by the peptides of scorpion venom has given new hope for the treatment of autoimmune diseases one of which is SLE. The channel is involved in most of the lymphocyte activation. **Conclusion:** The utilization of scorpion toxins, especially the species of *Heterometrus spinnifer* (HsTX1), is expected to enlighten future developments of SLE treatment.

**Keywords:** *Heterometrus spinnifer*, HsTX1, Kv1.3 channel, scorpion venom, Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Received [31 Aug 2020] | Revised [17 Feb 2022] | Accepted [18 Feb 2022]

### PENDAHULUAN

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) atau biasa dikenal dengan lupus adalah

penyakit autoimun sistemik yang ditandai dengan hilangnya toleransi terhadap *self-antigen* dengan aktivasi limfosit T otomatis dan limfosit B yang mengarah

ke produksi autoantibodi dan cedera jaringan.<sup>[1]</sup> Penyakit ini merupakan salah satu penyakit autoimun yang paling sering, kompleks, dan serius.<sup>[2]</sup> Lupus menjadi penyakit autoimun yang serius karena dapat memunculkan berbagai komplikasi pada organ-organ tubuh yang penting seperti ginjal dan jantung. Lupus lebih banyak menyerang wanita daripada pria, terutama wanita pada usia produktif (20-40 tahun). Hal ini berkaitan dengan hormon estrogen pada wanita. Penggunaan kontrasepsi oral yang mengandung hormon sintesis diketahui juga berdampak dalam munculnya lupus.<sup>[3]</sup>

Prevalensi dan insidensi tertinggi dari LES di seluruh dunia, ditemukan pada Amerika Utara sebesar 241/100.000 penduduk dan 23,2/100.000 penduduk/tahun.<sup>[4]</sup> Di Indonesia, tidak terdapat pendataan prevalensi dalam skala nasional, tetapi data kunjungan pasien pada beberapa rumah sakit rujukan di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan yaitu 17,9-27,2% (tahun 2015), 18,7%-31,5% (tahun 2016), dan 30,3-58% (tahun 2017).<sup>[5]</sup>

Lupus Eritematosus Sistemik terjadi pada individu dengan predisposisi genetik, terutama pada gen HLA, yang dipicu oleh faktor lingkungan. Dalam kebanyakan kasus, LES muncul akibat efek dari banyak varian gen, namun penyakit ini dapat berkembang dari defisiensi satu gen, seperti *complement component 1q (C1q) subcomponent A (C1QA)*, *C1QB*, *C1QC*, *three-prime repair exonuclease 1 (TREX1)*, atau *deoxyribonuclease 1-like 3 (DNASE1L3)*.<sup>[6]</sup> Abnormalitas sistem imun *innate* juga berperan penting dalam patogenesis LES, yaitu dengan melepaskan sitokin inflamasi, sehingga terjadi aktivasi sel T dan sel B yang autoreaktif. Kemudian terjadi produksi autoantibodi yang merusak sel.<sup>[1]</sup> Kanal ion pada sel-sel imun berperan dalam aktivasi respons imun. Salah satu kanal ion yang berperan dominan dalam aktivasi sel T adalah  $K_v$  1.3. Kanal ion ini dinilai merupakan target terapi yang potensial untuk mengobati

berbagai penyakit autoimun termasuk LES. Suatu peptida pada racun kalajengking mampu bertindak sebagai inhibitor sehingga dapat memodulasi respons sel imun pada penderita LES.<sup>[7]</sup>

Rejimen pengobatan untuk LES saat ini terdiri dari obat antimalaria, kortikosteroid, obat anti-reumatik penyakit konvensional, siklofosfamid dan biologi. Namun, terapi konvensional gagal untuk menekan aktivitas penyakit secara memadai pada sebagian besar pasien sehingga diperlukan pengembangan lebih lanjut untuk mengatasi masalah ini.<sup>[8]</sup>

## METODE

Tinjauan pustaka ini disusun berdasarkan analisis dan sintesis dari berbagai referensi. Penulis memasukkan berbagai kata kunci ke dalam mesin pencari yaitu *K<sub>v</sub> 1.3 channel*, *Lupus Eritematosus Sistemik (LES)*, dan *Scorpion Venom*. Berdasarkan jurnal yang didapatkan, penulis memilih artikel berupa *research paper* dan *review* bersifat *full-text* yang berkaitan dengan topik dan masih relevan. Referensi diperoleh dari pangkalan data berupa *Google Scholar* dan *ScienceDirect*.

## PEMBAHASAN

### Patogenesis Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Lupus Eritematosus Sistemik muncul pada individu dengan predisposisi genetik dan dipicu oleh faktor lingkungan. Faktor lingkungan paling umum yang memicu LES adalah sinar matahari. Sinar matahari yang mengenai kulit akan merusak DNA pada inti sel, sehingga memicu terjadinya apoptosis dan asam nukleat yang ada di dalam inti sel menjadi terekspos. Material genetik (*nuclear antigen*) akan dikenali oleh *Antigen Presenting Cells (APC)*. APC yang paling berperan adalah sel dendritik. Sel dendritik akan mengenali antigen berupa material genetik dan mempresentasikannya kepada sel T.<sup>[1]</sup>

Selain sel dendritik, sel imun *innate* lainnya seperti neutrofil, monosit, dan makrofag berperan dalam LES melalui degranulasi enzim-enzim proteolitik sehingga terjadi kerusakan jaringan<sup>[9]</sup>

Sel T mengenali antigen yang dipresentasikan APC melalui MHC (*Major Histocompatibility Complex*) melalui interaksi dengan reseptor permukaan selnya (TCR). Sel T yang teraktivasi kemudian mengaktivasi sel B sehingga berdiferensiasi menjadi sel plasma dan memproduksi antibodi. Antibodi yang dibentuk berdasarkan respons terhadap autoantigen disebut autoantibodi yang kemudian akan berikatan dengan antigen tubuh sehingga membentuk suatu *immune complex*. Kompleks antara antigen dan antibodi ini akan terdepositasi pada berbagai jaringan dan mengakibatkan kerusakan pada jaringan-jaringan tersebut.<sup>[9]</sup>

### Kanal Protein Kv1.3 pada Sistem Imun

Beberapa penelitian tahun 1984 melaporkan penemuan kanal *voltage-gated* yang mengatur pertukaran ion kalium pada sel limfosit T dan berperan dalam aktivasinya disebut kanal Kv1.3.<sup>[10,11]</sup> Bersamaan dengan kanal tersebut, terdapat pula kanal K<sub>Ca</sub>3.1 K<sup>+</sup> yang bekerja sama dengan kanal Kv1.3 dalam mempertahankan sel dari depolarisasi membran. Saat aktivasi sel T, kanal Kv1.3 dan kanal K<sub>Ca</sub>3.1 juga teraktivasi sehingga terjadi influks kalsium ke dalam sitoplasma melalui *Calcium release-activated channel* (CRAC) dengan kompensasi efluks kation. Kanal-kanal tersebut juga berpartisipasi dalam aktivasi sinyal-sinyal di dalam sel.<sup>[12]</sup>

Pada saat teraktivasi sel T meningkatkan ekspresi K<sub>Ca</sub>3.1 dengan sedikit perubahan pada jumlah Kv1.3 pada sel. Namun, pada saat terjadi stimulasi antigen berulang, hal yang sebaliknya terjadi. Perubahan ini merupakan konsekuensi dari diferensiasi yang diinduksi oleh antigen<sup>[12]</sup>

Sel T naif dan sel T<sub>CM</sub> mengekspresikan K<sub>Ca</sub>3.1 hingga mencapai

500 buah per sel tanpa perubahan signifikan pada Kv1.3 pada saat aktivasi. Di sisi lain, sel-sel efektor memori meningkatkan ekspresi Kv1.3 sehingga 1500 per sel tanpa perubahan signifikan pada K<sub>Ca</sub>3.1 saat aktivasi.<sup>[12]</sup>

Mekanisme regulasi kanal tersebut dapat dimanipulasi dengan menggunakan inhibitor dari masing-masing kanal. Inhibisi yang dilakukan pada salah satu ataupun kedua kanal akan mengakibatkan supresi dari jalur-jalur persinyalan yang memerlukan ion kalsium. Selain itu, inhibisi juga dapat mengakibatkan akumulasi ion K<sup>+</sup> yang menghambat jalur sinyal Akt/mTOR, yang berujung pada inaktivasi limfosit.<sup>[12,13]</sup>

Ekspresi kedua kanal tersebut juga memiliki hubungan banding terbalik dengan ekspresi reseptor CCR7 yang berkaitan dengan kemotaksis<sup>14–16</sup>. Th1, Th2, dan Th17 yang belum teraktivasi antigen akan mengekspresikan CCR7 tinggi dan lebih banyak kanal K<sub>Ca</sub>3.1. Th1, Th2, dan Th17 yang sudah teraktivasi antigen akan mengekspresikan lebih sedikit CCR7 dan mengekspresikan lebih banyak Kv1.3.<sup>[12]</sup>

Pada penyakit-penyakit autoimun, stimulasi berulang dari autoantigen mengakibatkan sel T teraktivasi dan berdiferensiasi menjadi sel-sel T memori—efektor (T<sub>EM</sub>) yang mengekspresikan banyak kanal Kv1.3. Hal ini memungkinkan terapi dengan inhibitor dari protein Kv1.3. Inhibisi yang dilakukan hanya akan mempengaruhi sel T<sub>EM</sub> yang reaktif terhadap auto antigen dan tidak akan mempengaruhi sel T naif dan sel T memori—sentral (T<sub>CM</sub>), sehingga tidak akan mengurangi kekuatan dari sistem imun.<sup>[12]</sup>

Sel T yang mengalami inhibisi kanal Kv1.3 akan mengalami paralisis dan tidak bisa bergerak untuk berkontak dengan APC<sup>[17]</sup> Saat sel T tidak berinteraksi dengan APC, terjadi mekanisme apoptosis karena kekurangan stimulasi dari sitokin. Selain itu, sebagian dari sel T yang mengalami kekurangan Kv1.3 akan

berubah menjadi sel T suppressor yang mensekresi IL-10 pada saat aktivasi oleh autoantigen. Sel ini tidak bergantung pada FoxP3.<sup>[14,17]</sup> Terapi dengan inhibisi Kv1.3 bertujuan untuk mengurangi efek autoimun tanpa mengurangi kekuatan sistem imun sambil terus memproduksi toleransi imunitas jangka Panjang.<sup>[18]</sup>

### Inhibitor Kanal Protein Kv1.3

Inhibitor ini berikatan dengan bagian vestibula dari kanal Kv1.3 pada bagian luar pintu masuk kanal. Terdapat dua jenis interaksi yang sangat penting dalam reaksi inhibisi ini. Reaksi pertama adalah lisin yang akan masuk dan menyumbat kanal layaknya sumbat botol pada botol anggur. Bersamaan dengan residu alifatik dan aromatiknya, lisin akan membentuk '*functional dyad*' yang diperlukan sebagai sumbat.<sup>[19]</sup> Beberapa inhibitor kanal Kv1.3 mengalami kekurangan '*functional dyad*'. Interaksi kedua yang diperlukan adalah interaksi dengan tepi-tepi vestibula sehingga meningkatkan selektivitas dari inhibitor.<sup>[20]</sup>

### Racun Peptida Kalajengking Sebagai Inhibitor Kv1.3

Kalajengking berbisa telah hidup di bumi selama lebih dari 400 juta tahun dengan bergantung pada racun untuk pertahanan diri yang efisien.<sup>[21]</sup> Selama evolusi molekulernya, kalajengking menghasilkan ratusan jenis racun berbasis peptida yang menyerang berbagai kanal ion dengan tingkat keanekaragaman molekul yang tinggi.<sup>[22,23]</sup> Oleh sebab itu, racun kalajengking dianggap sebagai sumber daya yang sangat berharga dari inhibitor kanal ion.<sup>[24-26]</sup> Berbagai penelitian genomik, transkriptomik dan proteomik telah menyoroti berbagai macam rangkaian asam amino untuk racun kalajengking yang bekerja pada saluran K<sup>+</sup>, meskipun sebagian besar dari mereka berbagi struktur tiga dimensi yang sama.<sup>[27]</sup> Pada tahun-tahun sebelumnya, sejumlah percobaan farmakologi, dalam kombinasi dengan teknik simulasi

mutagenesis dan komputasi, telah membuktikan bahwa kebanyakan racun kalajengking bertindak seperti domain  *$\beta$ -sheet anti-paralel* dengan ikatan yang dipertahankan untuk berinteraksi dengan kanal Kv1.3, termasuk racun kalajengking ChTX, OSK1, AgTX2, dan ADWX-1.<sup>[28-30]</sup> Berdasarkan interaksi antara racun kalajengking dan kanal kalium, penelitian telah dilakukan untuk menemukan racun peptida kalajengking yang secara selektif bekerja pada saluran Kv1.3 menggunakan skrining molekuler dan strategi desain. Analog racun kalajengking HsTX1, *Heterometrus spinnifer*, distabilisasi oleh empat jembatan disulfida yang dirancang dan ditemukan sebagai penghambat selektif dari saluran Kv1.3.<sup>[31]</sup>

Inhibitor dari kanal Kv1.3 diambil dari racun kalajengking spesies *Heterometrus spinnifer*. Ekstrak dari racun ini dinamakan sebagai HsTX1. HsTX1 merupakan substansi yang kurang selektif dalam inhibisi kanal Kv1.3 dan kanal Kv1.1 pada sel. Oleh sebab itu, perlu dilakukan konfigurasi pada peptida tersebut agar dapat memunculkan hasil yang maksimal. Setelah dilakukan rangkaian percobaan untuk melihat selektivitas dari masing-masing konfigurasi, ditemukan bahwa mutasi pada posisi ke 14 (R14A) akan meningkatkan selektivitas peptida terhadap kanal Kv1.3. Peptida hasil mutasi ini kemudian akan disebut sebagai HsTX1[R14A].<sup>[32]</sup>

### Meningkatkan Waktu Paruh Dari Inhibitor Kv1.3

HsTX1[R14A] memiliki massa molekul yang rendah, sehingga sangat rawan terhadap eliminasi oleh ginjal. Hal ini dapat dihambat dengan mengkonjugasikan peptida ini dengan *polyethylene glycol* (PEG). Seiring dengan meningkatnya waktu paruh, frekuensi penggunaan terapi serta resiko toksisitas karenanya dapat dikurangi. Selain itu, konjugasi dengan PEG juga dapat mengurangi imunogenisitas peptida dan melindungi peptida dari proteolisis serta

adsorpsi nonspesifik pada permukaan-permukaan inert. Afinitas dari peptida terhadap kanal Kv1.3 akan berkurang, tetapi selektivitasnya tidak terpengaruh.<sup>[33]</sup>

### Penyampaian Inhibitor Kv1.3

Massa molekul yang rendah disertai dengan poin isoelektrik yang tinggi tidak memungkinkan rute administrasi oral. Lapisan mukosa pada regio buccal mudah diakses dan memiliki aliran darah yang banyak (drainase langsung pada vena jugularis juga mengakibatkan obat lolos dari mekanisme *first-pass metabolism*), sehingga rute ini mungkin dapat menjadi pilihan administrasi yang tepat. Selain itu, pada keadaan darurat, misalnya reaksi hipersensitivitas, obat dapat dikeluarkan dengan cepat.<sup>[34–36]</sup>

Metode administrasi lain yang juga memungkinkan adalah administrasi via paru-paru yang memiliki aktivitas enzimatis rendah, vaskularisasi yang adekuat disertai dinding alveolus yang tipis serta area absorpsi yang luas. Metode administrasi ini juga dapat memberikan onset yang cepat.<sup>[37]</sup>

### Validasi Inhibitor Kv1.3 sebagai Metode Terapi

Pada uji coba fase 1a (pada sukarelawan sehat), inhibitor Kv1.3 dapat ditoleransi dengan baik, tidak ditemukan reaksi penolakan tingkat 3 atau tingkat 4 ataupun abnormalitas pemeriksaan laboratorium dan rentang nilai paparan obat tercapai.<sup>[38]</sup>

Pada uji coba fase 1b (pada pasien dengan psoriasis plak), inhibitor Kv1.3 diberikan dua kali seminggu (dosis 60 µg/pasien) dengan hasil perbaikan lesi pada 5 dari 10 pasien serta 9 dari 10 pasien mengalami perbaikan dari area psoriasis dan indeks keparahan yang terjadi empat minggu setelah pemberian obat yang terakhir. Pasien-pasien yang diberikan plasebo tidak menunjukkan peningkatan seperti pasien-pasien yang diberikan inhibitor Kv1.3.<sup>[38]</sup>

Jika dibandingkan dengan terapi immunosupresan yang tersedia saat ini, metode terapi ini akan relatif lebih aman. Hal ini dikarenakan terapi immunosupresan saat ini relatif memiliki efek immunosupresif yang menurunkan daya tahan tubuh secara total, sedangkan terapi dengan inhibitor Kv1.3 hanya akan menyerang sel T<sub>EM</sub> yang aktif terhadap autoantigen.<sup>[12,13]</sup>

Jenis terapi ini pada uji cobanya sudah menunjukkan hasil menjanjikan untuk terapi terhadap penyakit autoimun seperti *rheumatoid arthritis* dan *multiple sclerosis* (hasil percobaan pada tikus yang menggunakan penyakit model *rheumatoid arthritis* dan *multiple sclerosis*).<sup>[39]</sup> Pada percobaan *ex vivo*, ditemukan bahwa ekspresi kanal Kv1.3 oleh sel T<sub>EM</sub> CD8<sup>+</sup> jumlahnya lebih tinggi pada pasien dengan *lupus nephritis* aktif dibandingkan dengan pasien yang penyakitnya inaktif ataupun yang sehat. Inhibitor kanal Kv1.3 mampu menghambat produksi IFN-γ, IL-17 dan TNF-α oleh CD4<sup>+</sup> serta menghambat kerja sel T<sub>EM</sub> CD8<sup>+</sup>. Penghambatan ini membuka potensi baru untuk terapi Lupus Eritematosus Sistemik (LES) yang lebih rendah efek sampingnya.<sup>[36]</sup>

### KESIMPULAN

Hingga saat ini terapi untuk LES masih sebatas pengobatan asimtomatik dan immunosupresan. Immunosupresan tersebut menurunkan daya tahan tubuh secara total, sedangkan terapi dengan inhibitor Kv1.3 hanya akan menyerang sel T<sub>EM</sub> yang aktif terhadap autoantigen. Saat diuji coba terapi ini menunjukkan hasil menjanjikan untuk terapi terhadap penyakit autoimun seperti *rheumatoid arthritis* dan *multiple sclerosis*. Sehingga diharapkan hal ini juga akan berdampak baik untuk terapi LES.

### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Choi J, Kim ST, Craft J. The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus-an Update. *Curr*

- Opin Immunol. 2012;24(6):651–7.
- [2] McCance, Kathryn L. Huether, Sue E. Brashers, Valentina. Rote NS. Pathophysiology The Biologic Basic Disease in Adults and Children. 53rd ed. Mosby ELSEVIER. Elsevier; 2010. 880–909 p.
- [3] Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(5):497–505.
- [4] Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The Worldwide Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Epidemiological Studies. Rheumatol (United Kingdom). 2017;56(11):1945–61.
- [5] Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik. Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2019.
- [6] Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slattery C, et al. Interferon-regulated Chemokines as Biomarkers of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity: A Validation Study. Arthritis Rheum. 2009;60(10):3098–107.
- [7] Chen ZY, Hu YT, Yang WS, He YW, Feng J, Wang B, et al. Hg1, novel peptide inhibitor specific for Kv1.3 channels from first scorpion Kunitz-type potassium channel toxin family. J Biol Chem. 2012;287(17):13813–21.
- [8] Moulton VR, Suarez-Fueyo A, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos GC. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. Trends Mol Med. 2017;23(7):615–35.
- [9] Hahn B. Overview of Lupus Pathogenesis. In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 9th ed. Elsevier; 2019. p. 44–53.
- [10] DeCoursey TE, Chandy KG, Gupta S, Cahalan MD. Voltage-gated K<sup>+</sup> channels in human T lymphocytes: A role in mitogenesis? Nature. 1984;307(5950):465–8.
- [11] Womack MD, Chevez C, Khodakhah K. Calcium-activated potassium channels are selectively coupled to P/Q-type calcium channels in cerebellar Purkinje neurons. J Neurosci. 2004;160(2):369–85.
- [12] Cahalan MD, Chandy KG. The functional network of ion channels in T lymphocytes. Immunol Rev. 2009;231(1):59–87.
- [13] Eil R, Vodnala SK, Clever D, Klebanoff CA, Sukumar M, Pan JH, et al. Ionic immune suppression within the tumour microenvironment limits T cell effector function. Nature. 2016;537(7621):539–43.
- [14] Grishkan I V., Tosi DM, Bowman MD, Harary M, Calabresi PA, Gocke AR. Antigenic Stimulation of Kv1.3-Deficient Th Cells Gives Rise to a Population of Foxp3-Independent T Cells with Suppressive Properties. J Immunol. 2015;195(4):1399–407.
- [15] Hu L, Gocke AR, Knapp E, Rosenzweig JM, Grishkan I V., Baxi EG, et al. Functional blockade of the voltage-gated potassium channel Kv1.3 mediates reversion of T effector to central memory lymphocytes through SMAD3/p21 cip1 signaling. J Biol Chem. 2012;287(2):1261–8.
- [16] Gocke AR, Lebson LA, Grishkan I V., Hu L, Nguyen HM, Whartenby KA, et al. Kv1.3 Deletion Biases T Cells toward an Immunoregulatory Phenotype and Renders Mice Resistant to Autoimmune Encephalomyelitis. J Immunol. 2012;188(12):5877–86.
- [17] Matheu MP, Beeton C, Garcia A,

- Chi V, Rangaraju S, Safrina O, et al. Imaging of Effector Memory T Cells during a Delayed-Type Hypersensitivity Reaction and Suppression by Kv1.3 Channel Block. *Immunity*. 2008;29(4):602–14.
- [18] Chandy KG, Norton RS. Peptide blockers of Kv1.3 channels in T cells as therapeutics for autoimmune disease. *Curr Opin Chem Biol*. 2017;38:97–107.
- [19] Gilquin B, Racapé J, Wrisch A, Visan V, Lecoq A, Grissmer S, et al. Structure of the BgK-Kv1.1 Complex based on distance restraints identified by double mutant cycles: Molecular basis for convergent evolution of Kv1 channel blockers. *J Biol Chem*. 2002;277(40):37406–13.
- [20] Rashid MH, Huq R, Tanner MR, Chhabra S, Khoo KK, Estrada R, et al. A potent and Kv1.3-selective analogue of the scorpion toxin HsTX1 as a potential therapeutic for autoimmune diseases. *Sci Rep*. 2014;4:4507.
- [21] Dunlop JA, Kamenz C, Scholtz G. Reinterpreting the morphology of the Jurassic scorpion *Liassoscorpionides*. *Arthropod Struct Dev*. 2007;36(2):245–52.
- [22] Mouhat S, Jouirou B, Mosbah A, De Waard M, Sabatier JM. Diversity of folds in animal toxins acting on ion channels. *Biochem J*. 2004;378(3):717–26.
- [23] Mouhat S, Andreotti N, Jouirou B, Sabatier J-M. Animal Toxins Acting on Voltage-Gated Potassium Channels. *Curr Pharm Des*. 2008;14(24):2503–18.
- [24] Ma Y, He Y, Zhao R, Wu Y, Li W, Cao Z. Extreme diversity of scorpion venom peptides and proteins revealed by transcriptomic analysis: Implication for proteome evolution of scorpion venom arsenal. *J Proteomics*. 2012;75(5):1536–76.
- [25] Ruiming Z, Yibao M, Yawen H, Zhiyong D, Yingliang W, Zhijian C, et al. Comparative venom gland transcriptome analysis of the scorpion *Lychas mucronatus* reveals intraspecific toxic gene diversity and new venomous components. *BMC Genomics*. 2010;11:452.
- [26] He Y, Zhao R, Di Z, Li Z, Xu X, Hong W, et al. Molecular diversity of Chaerilidae venom peptides reveals the dynamic evolution of scorpion venom components from Buthidae to non-Buthidae. *J Proteomics*. 2013;89:1–14.
- [27] Cao Z, Yu Y, Wu Y, Hao P, Di Z, He Y, et al. The genome of *Mesobuthus martensii* reveals a unique adaptation model of arthropods. *Nat Commun*. 2013;4:2602.
- [28] Xu X, Duan Z, Di Z, He Y, Li J, Li Z, et al. Proteomic analysis of the venom from the scorpion *Mesobuthus martensii*. *J Proteomics*. 2014;106:162–80.
- [29] Chen R, Robinson A, Gordon D, Chung SH. Modeling the binding of three toxins to the voltage-gated potassium channel (Kv1.3). *Biophys J*. 2011;101(11).
- [30] Wu Y, Cao Z, Yi H, Jiang D, Mao X, Liu H, et al. Simulation of the interaction between ScyTx and small conductance calcium-activated potassium channel by docking and MM-PBSA. *Biophys J*. 2004;87(1):105–12.
- [31] Yi H, Cao Z, Yin S, Dai C, Wu Y, Li W. Interaction simulation of hERG K<sup>+</sup> channel with its specific BeKm-1 peptide: Insights into the selectivity of molecular recognition. *J Proteome Res*. 2007;6(2):611–20.
- [32] Tanner MR, Tajhya RB, Huq R, Gehrman EJ, Rodarte KE, Atik MA, et al. Prolonged immunomodulation in inflammatory arthritis using the selective Kv1.3

- channel blocker HsTX1[R14A] and its PEGylated analog. *Clin Immunol.* 2017;180:45–57.
- [33] Caon T, Jin L, Simões CMO, Norton RS, Nicolazzo JA. Enhancing the buccal mucosal delivery of peptide and protein therapeutics. *Pharm Res.* 2015;32(1):1–21.
- [34] Jin L, Boyd BJ, Larson IC, Pennington MW, Norton RS, Nicolazzo JA. Enabling Noninvasive Systemic Delivery of the Kv1.3-Blocking Peptide HsTX1[R14A] via the Buccal Mucosa. *J Pharm Sci.* 2016;105(7):2173–9.
- [35] Jin L, Boyd BJ, White PJ, Pennington MW, Norton RS, Nicolazzo JA. Buccal mucosal delivery of a potent peptide leads to therapeutically-relevant plasma concentrations for the treatment of autoimmune diseases. *J Control Release.* 2015;199:37–44.
- [36] Jin L, Zhou Q, Chan HK, Larson IC, Pennington MW, Morales RAV, et al. Pulmonary Delivery of the Kv1.3-Blocking Peptide HsTX1[R14A] for the Treatment of Autoimmune Diseases. *J Pharm Sci.* 2016;105(2):650–6.
- [37] Munoz-Elias E, Peckham D, Norton K, Duculan J, Cueto I, Li X, et al. Dalazatide (SHK-186), a first-in-class blocker of kv1.3 potassium channel on effector memory t cells: Safety, tolerability and proof of concept of immunomodulation in patients with active plaque psoriasis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;136(8):B5.
- [38] Stevens A, Yuasa M, Peckham D, Olsen C, Iadonato S, Probst P. AI-06 Dalazatide, an inhibitor of the kv1.3 channel on activated effector memory T cells, has immunotherapy potential against systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2016;3(Suppl 1).
- [39] Chandy KG, Norton RS. Immunology: Channelling potassium to fight cancer. *Nature.* 2016;537(7621):497–9.