

Szerzők neve	Czuriga Dániel, Fabio A. Recchia, Vincenzo Lionetti, Czuriga István, Édes István, Papp Zoltán <i>Kardiológiai Intézet, Sector of Medicine, Scuola Superiore Sant' Anna, Pisa, DEOEC, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen</i>
Cím (magyar)	Myofibrilláris változások az elektromos ingerléssel kiváltott szívelégtelenség sertés modelljében
Cím (angol)	Myofibrillar alterations in pigs with pacing-induced heart failure
Téma	Experimentális kardiológia (9)
Kulcsszavak	pacing-induced heart failure, experimental, isolated cardiomyocyte
Típus	Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Kísérleteink során azt vizsgáltuk, hogy elektromos ingerléssel kiváltott szívelégtelenség hatására a myofibrilláris rendszerben bekövetkező változások mutatnak-e különbséget a kamrafal eltérő régióiban, valamint a betegség érinti-e a kontrakciós erő sarcomerhossz függését. Kezeletlen kontroll és olyan szívelégtelenségben szenvedő mini sertésekből nyert szívizommintákon végeztünk méréseket, melyek bal kamrai szabad falát pacemaker elektróddal ingerelték (3 hét, 180/min). A triton-X-100-zal permeabilizált bal kamrai anterior, inferior falból és septumból izolált szívizomsejteken pCa 7 és pCa 4,75 (pCa=-lg[Ca²⁺]) közötti Ca²⁺-koncentráció tartományban váltottunk ki izometriás Ca²⁺-kontraktúrákat (pH 7,2; T=15°C) 1,9 mikrom-es, valamint 2,3 mikrom-es sarcomerhosszakon, és mértük a szívizomsejtekben ébredő erő Ca²⁺-érzékenységét (pCa50). Eredményeink szerint a kontroll állatok szívizomsejtjeinek 1,9 microm-es sarcomerhosszon mért pCa50 értéke mindhárom régióban ~5,9 volt (5,90±0,01, n=8 anterior fali sejt; 5,86±0,02, n=7 inferior fali sejt; 5,88±0,06, n=3 septalis sejt; átlag±SEM). A beteg állatok anterior falából és septumából származó szívizomsejtjeinek pCa50 értéke ugyanazon sarcomerhosszon 6,02-re nőtt (6,02±0,03, n=7 anterior fali sejt; 6,02±0,02, n=5 septalis sejt; P<0,05), míg az inferior falból származó sejtek pCa50 értéke nem változott szignifikánsan (5,92±0,03, n=6; P>0,05). A sarcomerhossz nyújtására valamennyi csoportban egységesen ~0,1-el növekedett a pCa50 érték az összes régióban. Eredményeinkből az alábbiakra következtethetünk: 1. Elektromos ingerléssel kiváltott szívelégtelenségben a sertés szívizomsejtek Ca²⁺-érzékenysége az ingerléshez közeli, anteroseptalis területeken fokozódik, míg ez a változás az ingerléstől távoli, inferior területeket nem érinti. 2. A sarcomerhossz növelése minden preparátumban egységes Ca²⁺-érzékenység fokozódást idéz elő. Készült az OTKA K68363 és ETT 449/2006 támogatásának felhasználásával.

Absztrakt (angol)

In this study, we investigated whether regional alterations of the myofibrillar system within the left ventricle accompany the development of pacing-induced heart failure, and whether changes in the length-dependence of Ca²⁺-activated force development contribute to the pathology. Isometric force measurements were performed (pH 7.2; T=15°C) in triton-skinned cardiomyocytes obtained from untreated control mini pigs and from those suffering from heart failure, which was induced by pacemaker stimulation of the left ventricular free wall for 3 weeks at a rate of 180 beats/min. Cardiomyocytes were isolated from the left ventricular anterior and inferior walls and from the septum. Force and its Ca²⁺-sensitivity (pCa50) were monitored at the 1.9 microm and 2.3 microm sarcomere lengths. Our results showed, that the pCa50 values in control myocytes at the 1.9 microm sarcomere length were about ~5.9 in all three regions (5.90±0.01, n=8 anterior wall cells; 5.86±0.02, n=7 inferior wall cells; 5.88±0.06, n=3 septal cells; mean±SEM). In the animals with pacing-induced heart failure the pCa50 values of cardiomyocytes with anterior and septal origin at the same sarcomere length were higher than in the controls (6.02±0.03, n=7 anterior wall cells; 6.02±0.02, n=5 septal cells; P<0.05), while the values of the cardiomyocytes from the inferior wall did not change significantly (5.92±0.03, n=6; P>0.05). Following the adjustment of the sarcomere length to 2.3 microm the pCa50 values increased in all groups by a value of ~0.1. Conclusions: 1. Pacing-induced heart failure in pigs increases the Ca²⁺-sensitivity of force production in the regions close to stimulating area (anteroseptal), while it does not affect remote areas (i.e. inferior wall). 2. The Ca²⁺-sensitivity of force production increases with sarcomere length in a uniform manner in all left ventricular regions in the control and the failing hearts as well. Supported by the OTKA K68363 and ETT 449/2006 grants.

Sorszám

52. ifj.

Szerzők neve **Édes István Ferenc, Csányi Gábor, Stefan Chlopicki, Merkely Béla, Édes István, Papp Zoltán**
SE Kardiológiai Központ – CVC, Jagellói Egyetem, Kísérleti Gyógyszertani Tanszék, Krakko, DEOEC, Kardiológiai Intézet

Cím (magyar) **A myofibrilláris kontraktilis funkció progresszív hanyatlása a dilatatív cardiomyopathia egyik egér modelljében (Tgalphaq*44h)**

Cím (angol) Progressively deteriorating myofibrillar contractile function in a transgenic mouse model of dilated cardiomyopathy (Tgalphaq*44h)

Téma Ischaemiás szívbetegség, intervencionális kardiológia (1)

Kulcsszavak G proteins, cardiac function, heart failure, transgenic mouse, dilated cardiomyopathy

Típus ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

A dilatatív cardiomyopathia (DCM) sejt szintű vizsgálata érdekében bal kamrai cardiomyocyták mechanikai változásait követtük egy - Galphaq fehérjét overexpresszáló - transzgén egértörzsből (Tgalphaq*44). Méréseink során az izometriás erőt, annak Ca²⁺ érzékenységét (pCa₅₀) és az aktin-miozin ciklus sebességét (ktr) határoztuk meg 1,9 mikrom és 2,3 mikrom szarkomerhosszánál (SL) a DCM kialakulása előtt (4 és 10 hónapos egerek) valamint a DCM manifesztálódása után (14 és 18 hónapos egerek) permeabilizált cardiomyocytákon. A transzgén (Tgalphaq*44) egerek kontrolljaként azonos korú FVB egerek szolgáltak. A Tgalphaq*44 egerekből izolált cardiomyocytákban azonos SL-ok esetén a 10. hónapig nem volt változás a pCa₅₀ értékben, valamint a SL nyújtására létrejövő Ca²⁺ érzékenység-növekedés minden korosztályban azonos volt a transzgén és kontroll egerekben (delta pCa₅₀: ~0.11). A maximális Ca²⁺ aktivált erő (F_o), a passzív erő (F_{passive}) és a ktr értékek egészen a 14. hónapig nem különböztek a kísérleti és kontroll egértörzsek között. Azonban Tgalphaq*44 egerekben a 14 hónapos kortól kezdve az izometriás erő Ca²⁺ érzékenysége szignifikánsan nagyobb volt mindkét SL-nál (delta pCa₅₀: 0.10-0.15 vs. FVB értékek). A preparátumok inkubálása a proteinkináz A katalitikus alegységének jelenlétében eltüntette ezen különbségeket a hosszabb SL-nál. A 2,3 mikrom-es SL-on 18 hónapos transzgén állatok F_o és ktr,max (pCa 4,75-nél) értékei ~60%-al csökkentek, a F_{passive} ~70%-al növekedett a kontroll FVB állatokban mért adatokhoz képest. Összefoglalva, Tgalphaq*44 egerekben kialakuló DCM progresszív myofibrilláris funkcióváltozásokkal jár együtt. Ennek részeként egy kezdeti foszforilációs deficit jelentkezik, melyet másodlagosan valószínűleg a myofilamentumok fehérje-expressziós változásai követnek. Ezen változások egyike sem befolyásolta a hosszfüggő Ca²⁺ érzékenység fokozódást. Készült az OTKA K68363, ETT 449/2006 és PL-12/2005 támogatások felhasználásával.

We investigated the mechanical alterations of left ventricular cardiomyocytes in association with the development of dilated cardiomyopathy (DCM) in a transgenic mouse line overexpressing the activated Galphaq protein (Tgalphaq*44h). Hence, isometric force, its Ca²⁺ sensitivity (pCa₅₀) and the turnover rate of the actin-myosin cycle (ktr) were determined at 1.9 microm and 2.3 microm sarcomere lengths (SLs) before (at 4 and 10 months of age) and after the onset of DCM (at 14 and 18 months of age) in permeabilized cardiomyocytes of Tgalphaq*44h and in control mice. The pCa₅₀ values at identical SLs till the 10th month, and the increases in the Ca²⁺ sensitivities of force with SL at every age were similar (DpCa₅₀:~0.11) in the transgenic and control cardiomyocytes. In addition, maximal Ca²⁺-activated force (F_o), passive force (F_{passive}) and ktr values did not differ between Tgalphaq*44h and control hearts until the 14th month of age. However, at 14 months a significant increase in the Ca²⁺ sensitivity of force production was observed at both SLs in Tgalphaq*44h cardiomyocytes (DpCa₅₀: 0.10-0.15 vs. controls). Incubations in the presence of the catalytic subunit of protein kinase A diminished this difference at the longer SL. Moreover, at 18 months F_o, and ktr,max (at pCa 4.75) were about 60% lower and F_{passive} about 70% higher in Tgalphaq*44h than in control cardiomyocytes at the 2.3 microm SL. In conclusion, the gradually developing mechanical alterations of Tgalphaq*44h cardiomyocytes suggested an initial phosphorylation deficit and subsequent changes in myofilament protein expression. None of these changes affected length-dependent Ca²⁺ sensitization. Supported by the OTKA K68363, ETT 449/2006 and PL-12/2005 grants.

Absztrakt (angol)

Szerzők neve	Farkasfalvi Klára, Leanne Felkin, Najma Latif, Gopal K. Soppa, Emma Birks, Marczin Nándor, Magdi H. Yacoub, Cesare M. Terracciano, Szokodi István <i>PTE, ÁOK Szívgyógyászati Klinika, Imperial College London, UK</i>
Cím (magyar)	APJ (apelin specifikus receptora) expresszió változása végállapotú szívelégtelenségben szenvedő betegekben bal kamrai keringés támogató (LVAD) kezelés során
Cím (angol)	Expression of APJ, the specific receptor of apelin, and myocardial recovery in patients treated with left ventricular assist devices (LVADs)
Téma	Experimentális kardiológia (9)
Kulcsszavak	heart failure, LVAD, genexpressio, APJ, bridge to recovery
Típus	Előadás (10 perc + 5 perc vita)
Absztrakt (magyar)	<p>Bevezetés: Kísérletes adatok szerint az apelin-APJ rendszer fontos szerepet játszik a miokardiális kontraktilitás szabályozásában, azonban jelentősége humán, súlyos szívelégtelenségben tisztázatlan. Ezért végállapotú szívelégtelenségben (CHF) szenvedő betegek bal kamrai szívizom mintáiban vizsgáltuk az APJ mRNS expresszió változását kombinált kezelés során, melyben a gyógyszeres kezelés részeként a betegek β2-adrenoceptor agonista clenbuterolt kaptak (Harefield protokoll) és bal kamrai mechanikus támogatásban (LVAD) is részesültek. Módszerek: Real-time PCR módszerrel határoztuk meg az APJ mRNA expressziót a CHF-ben szenvedő betegekből az LVAD beültetésekor és kivételekor nyert bal kamrai szívizom mintákból. 7 betegnél (REC), akik a kombinált kezelés hatására jelentős klinikai javulást mutattak (Δ ejekciós frakció (EF):51.6 ± 8.6 %, $P < 0.05$) és az LVAD eltávolítható volt, míg 5 betegnél (TX) szívtranszplantáció vált szükségessé (ΔEF:24 ± 10.6%, $P = ns$). Eredmények: APJ génexpresszió 9.8 ± 4.3-szere ($P < 0.05$) emelkedést mutatott a REC csoportban LVAD eltávolításakor, míg változatlan 1.4 ± 3.4-szere ($P = ns$) maradt a TX csoportban. A génexpresszió változása a REC csoportban szoros korrelációt ($r = 0.7832$, $P < 0.05$) mutatott az EF változással. Tisztázandó, hogy az APJ expresszió fokozódásáért a mechanikai tehermentesítés vagy a clenbuterol therapia a felelős, Lewis patkányokon heterotop abdominális szívtranszplantációt végeztünk, 7 napos clenbuterol (clen) (2 mg/kg/nap) vagy fiziológiás sóoldat (sal) kezelés mellett. A donor, tehermentesített (UNL) és recipiens (C) szívekből nyert minták feldolgozása alapján, az APJ génexpresszió szignifikánsan emelkedett a mechanikai tehermentesítés hatására ($P = 0.009$), míg clenbuterol terápia további változást nem eredményezett ($P = ns$) (C+sal=1.4 ± 0.1; UNL+sal=2.0 ± 0.1; C+Clen=1.6 ± 0.1; UNL+Clen=2.0 ± 0.2; n=6 csoportonként). Következtetések: Vizsgálataink alapján elmondhatjuk, hogy a APJ rendszer aktivációja lehet részben felelős a mechanikai tehermentesítéssel kezelt CHF betegek klinikai javulásáért.</p>
Absztrakt (angol)	<p>Background: The apelin-APJ system acts as an important positive regulator of cardiac contractility; however, its role in failing human hearts remains unknown. Here we characterize the cardiac expression of APJ in the clinical recovery observed in end stage heart failure (CHF) patients following combined LVAD and pharmacological treatment including the β2-adrenoceptor agonist, clenbuterol (Clen) (Harefield-protocol). Methods: Real-time PCR was used to measure APJ mRNA expression in left ventricular (LV) samples collected at LVAD implant and explant from 7 patients with functional improvement (Δ ejection fraction (EF):51.6 ± 8.6 %, mean \pm SEM, $P < 0.05$) to allow LVAD removal without requiring transplantation (REC) and from 5 patients who failed to recover function (ΔEF:24 ± 10.6%, $P = ns$) and were transplanted (TX). Correlation between ejection fraction and APJ expression was tested using Spearman's correlation test. Results: APJ gene expression was up-regulated in REC (9.8 ± 4.3-fold at explant vs. implant; $P < 0.05$) but unchanged in TX (1.4 ± 3.4-fold $P = ns$). Moreover, there was a strong correlation ($r = 0.7832$, $P < 0.05$) between the changes in EF and APJ expression from implant to explant in REC. To study whether the observed effects are due to mechanical unloading or Clen treatment, Lewis rats underwent heterotopic abdominal heart transplantation and were treated with either 2 mg/kg/day Clen or saline (Sal). Donor unloaded (UNL) and recipient control (C) hearts were collected after 7 days. APJ gene expression was significantly upregulated in UNL ($P = 0.009$) but Clen treatment had no effect ($P = ns$) (C+sal=1.4 ± 0.1; UNL+sal=2.0 ± 0.1; C+Clen=1.6 ± 0.1; UNL+Clen=2.0 ± 0.2; n=6 per group). Summary: We conclude that APJ may play an important role in functional recovery following mechanical unloading in patients treated with LVADs.</p>

Szerzők neve	<p>Kónyi Attila, Skoumal Réka, Kerkelä Risto, Kubin Anna-Maria, Füredi Gábor, Horváth Iván, Tóth Miklós, Ruskoaho Heikki, Szokodi István <i>PTE, Szívgyógyászati Klinika, Szentágothai János Tudásközpont, Budapest, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Oulu, Oulu, Finland</i></p>
Cím (magyar)	<p>A p38 mitogén-aktiválta protein kináz a foszfolambán defoszforilációja révén szabályozza a szívizom-kontraktilitást izolált patkányszíven</p>
Cím (angol)	<p>p38 mitogen-activated protein kinase regulates cardiac contractility via dephosphorylation of phospholamban in the isolated rat heart</p>
Téma	<p>Experimentális kardiológia (9)</p>
Kulcsszavak	<p>myocardial basic research; myocardial contraction; cardiovascular physiology</p>
Típus	<p>Előadás (10 perc + 5 perc vita)</p>
Absztrakt (magyar)	<p>Bevezetés: Kísérletes adatok szerint a p38 mitogén-aktiválta protein kináz (MAPK) fontos szerepet tölthet be a szívizom-kontraktilitás szabályozásában, azonban a molekuláris mechanizmusok, melyeken keresztül a p38 MAPK hathat nagyrészt ismeretlenek. Munkánk célja a p38 MAPK illetve az általa aktivált szignál mechanizmusok szerepének vizsgálata volt az endothelin-1 (ET-1) pozitív inotrop hatásában. Módszerek: A kontraktilitást (apico-basalis elmozdulás) Langendorff-féle izolált patkányszív modellen vizsgáltuk (hím 7 hetes Sprague-Dawley patkányok). A szöveti mintákat Western-blot és in vitro kináz assay segítségével analizáltuk. Eredmények: Az ET-1 (1 nmol/L) 10 perces intrakoronáriás infúziója szignifikáns mértékben fokozta a p38 MAPK aktivitását (1.6-szoros növekedés, n=4, P<0.01), melyet a p38 MAPK gátló SB239063 (3 µmol/L) teljes mértékben kivédett (n=4, P<0.01). Az ET-1 szignifikánsan növelte a kamrai kontraktilitást (40±2%, n=5, P<0.001), melyet az SB239063 tovább fokozott (56±4%, n=5, P<0.001). Annak tisztázására, hogy a p38 MAPK képes-e gátolni az extracelluláris szignál-regulálta kinázt (ERK), mely fontos közvetítője az ET-1 inotrop hatásának, meghatároztuk az ERK foszforilációját. Western analízis szerint a p38 MAPK gátlása nem volt képes tovább fokozni a bal kamrai foszfo-ERK szintet, mely arra utal, hogy nincs közvetlen kölcsönhatás az ERK és a p38 MAPK jelátvivők között. A következőkben megvizsgáltuk, hogy a p38 MAPK képes-e befolyásolni a foszfolambán (PLN) fehérje foszforilációs állapotát, mely kulcsszerepet játszik a kontraktilitás szabályozásában. A p38 MAPK gátló jelenlétében az ET-1 szignifikánsan növelte a PLN foszforilációját a Ser-16-os pozícióban (2.6-szoros növekedés, P<0.001), míg a peptid önmagában nem befolyásolta azt (P=N.S.). Következtetések: Eredményeink szerint a p38 MAPK átmeneti, dinamikus aktivációja a szívben fontos homeosztatikus szereppel bírhat, mely képes ellensúlyozni a túlzott inotrop stimulációt. Továbbá kimutattuk, hogy a p38 MAPK a PLN defoszforilációja révén csökkentheti a szívizom-kontraktilitást.</p>
Absztrakt (angol)	<p>Background: Evidence suggests that p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) acts as an important negative regulator of cardiac function; however, the molecular mechanism by which p38 MAPK affects cardiac contractility is still elusive. Here we characterized the role of p38 MAPK in the positive inotropic effect of endothelin-1 (ET-1) as well as the candidate downstream signaling pathways. Methods: Contractility (apicobasal displacement) was measured in an isolated perfused rat heart preparation according to the standard Langendorff technique (male 7-week-old Sprague-Dawley rats) and tissue samples were analyzed by Western-blotting and in vitro kinase assay. Results: Intracoronary infusion of ET-1 (1 nmol/L) for 10 min increased p38 MAPK activity by 1.6-fold (n=4, P<0.01), which was abolished by SB239063 (3 µmol/L), a p38 MAPK inhibitor (n=4, P<0.01). ET-1 induced a significant increase in developed tension (40±2%, n=5, P<0.001), which was further augmented by SB239063 (56±4%, n=5, P<0.001). To test whether p38 MAPK can suppress extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling, the mediator of the positive inotropic effect of ET-1, we measured the phosphorylation of ERK. Western analysis showed that inhibition of p38 MAPK could not further augment ET-1-induced phospho-ERK levels ruling out the existence of a direct cross-talk between ERK and p38 MAPK pathways. Next, we studied whether p38 MAPK activation may lead to dephosphorylation of phospholamban (PLN), a crucial regulator of cardiac contractility. ET-1 significantly increased PLN phosphorylation at Ser-16 in the presence of SB239063 (2.6-fold, P<0.001), though the peptide had no effect on its own (P=N.S.). Conclusion: Our results indicate that the dynamic transient activation of p38 MAPK may have an important homeostatic function in the normal heart by counterbalancing excess inotropic stimulation. Moreover, p38 MAPK may limit increases in contractility via dephosphorylation of PLN in the myocardium.</p>

Kónyi Attila, Skoumal Réka, Kerkelä Risto, Kubin Anna-Maria, Füredi Gábor, Horváth Iván, Tóth Miklós, Ruskoaho Heikki, Szokodi István

Szerzők neve
Sorszám

PTE, Szívgyógyászati Klinika, Szentágotthai János Tudásközpont, Budapest, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Oulu, Oulu, Finland

Cím (magyar)

MAPK-aktiváció és kardiális kontraktilitás a fiatal Dobó-kóros Szívórákosok, Salenrai Hiromu, Kazuaki Matsui, Szobó Gió **kontraktilitást izoltát patkányszíven**

Cím (angol)

MAPK activation and cardiac contractility in young Dobó-kóros Szívórákosok, Salenrai Hiromu, Kazuaki Matsui, Szobó Gió **kontraktilitást izoltát patkányszíven**
p38 mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) regulációs szerepe a szívizom kontraktilitás szabályozásában. A szívizom kontraktilitást izoltált patkányszíven vizsgáltuk a p38 MAPK-aktiváció és kardiális kontraktilitás közötti kapcsolatot. A p38 MAPK-aktivációt SB239063 (3 μmol/l) teljesen megakadályozta, ami megakadályozta a p38 MAPK-aktiváció által okozott kontraktilitás csökkenését. A p38 MAPK-aktiváció a szívizom kontraktilitás szabályozásában fontos szerepet játszik, és a p38 MAPK-aktiváció megakadályozása javítja a szívizom kontraktilitást. (19)

Téma

A p38 MAPK-aktiváció és kardiális kontraktilitás a fiatal Dobó-kóros Szívórákosok, Salenrai Hiromu, Kazuaki Matsui, Szobó Gió **kontraktilitást izoltát patkányszíven**

Kulcsszavak

Cím (magyar)

Cím (angol)

Téma

Kulcsszavak

Típus

A p38 MAPK-aktiváció és kardiális kontraktilitás a fiatal Dobó-kóros Szívórákosok, Salenrai Hiromu, Kazuaki Matsui, Szobó Gió **kontraktilitást izoltát patkányszíven**
Effects of the Copper (II) Aspartate Complex on Cardiovascular Dysfunction Associated with Aging
Experimentális adatok szerint a p38 mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) fontos szerepet tölthet be a szívizom-kontraktilitás szabályozásában, azonban a molekuláris mechanizmusok, amelyek keresztül a p38 MAPK-aktiváció befolyásolja a szívizom kontraktilitást, nem ismertek. Ebben a tanulmányban a p38 MAPK-aktivációt SB239063 (3 μmol/l) teljesen megakadályozta, ami megakadályozta a p38 MAPK-aktiváció által okozott kontraktilitás csökkenését. A p38 MAPK-aktiváció a szívizom kontraktilitás szabályozásában fontos szerepet játszik, és a p38 MAPK-aktiváció megakadályozása javítja a szívizom kontraktilitást. (19)

Absztrakt (magyar)

Absztrakt (magyar)

A p38 MAPK-aktiváció és kardiális kontraktilitás a fiatal Dobó-kóros Szívórákosok, Salenrai Hiromu, Kazuaki Matsui, Szobó Gió **kontraktilitást izoltát patkányszíven**
Effects of the Copper (II) Aspartate Complex on Cardiovascular Dysfunction Associated with Aging
Experimentális adatok szerint a p38 mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) fontos szerepet tölthet be a szívizom-kontraktilitás szabályozásában, azonban a molekuláris mechanizmusok, amelyek keresztül a p38 MAPK-aktiváció befolyásolja a szívizom kontraktilitást, nem ismertek. Ebben a tanulmányban a p38 MAPK-aktivációt SB239063 (3 μmol/l) teljesen megakadályozta, ami megakadályozta a p38 MAPK-aktiváció által okozott kontraktilitás csökkenését. A p38 MAPK-aktiváció a szívizom kontraktilitás szabályozásában fontos szerepet játszik, és a p38 MAPK-aktiváció megakadályozása javítja a szívizom kontraktilitást. (19)

Absztrakt (angol)

Absztrakt (angol)

A p38 MAPK-aktiváció és kardiális kontraktilitás a fiatal Dobó-kóros Szívórákosok, Salenrai Hiromu, Kazuaki Matsui, Szobó Gió **kontraktilitást izoltát patkányszíven**
Effects of the Copper (II) Aspartate Complex on Cardiovascular Dysfunction Associated with Aging
Experimentális adatok szerint a p38 mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) fontos szerepet tölthet be a szívizom-kontraktilitás szabályozásában, azonban a molekuláris mechanizmusok, amelyek keresztül a p38 MAPK-aktiváció befolyásolja a szívizom kontraktilitást, nem ismertek. Ebben a tanulmányban a p38 MAPK-aktivációt SB239063 (3 μmol/l) teljesen megakadályozta, ami megakadályozta a p38 MAPK-aktiváció által okozott kontraktilitás csökkenését. A p38 MAPK-aktiváció a szívizom kontraktilitás szabályozásában fontos szerepet játszik, és a p38 MAPK-aktiváció megakadályozása javítja a szívizom kontraktilitást. (19)

Radovits Tamás, Loganathan Sivakkanan, Gerő Domokos, Szabó Csaba, Sakurai Hiromu, Karck Matthias, Szabó Gábor

Szerzők neve

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola (Ér- és Szívsebészeti Klinika); Ruprecht-Karls Egyetem, Szívsebészeti Klinika, Heidelberg, Németország, Semmelweis Egyetem, CellScreen Alkalmazot Kutatási Központ, Budapest, Kyotoi Gyógyszertudományi Egyetem, Analitikai és Bioorganikus Kémiai Intézet, Kyoto, Japán

Cím (magyar)

A réz(II)-aszpirinát kezelés hatásai időskori kardiovaszkuláris diszfunkcióra

Cím (angol)

Effects of the Copper(II) Aspirinate Complex on Cardiovascular Dysfunction Associated with Aging

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

aging, myocardial dysfunction, endothelial dysfunction, copper(II) aspirinate

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az öregedő szövetekben oxigéntartalmú szabad gyökök túlermelődése figyelhető meg. Az általuk okozott nitro-oxidatív stressz és molekuláris szintű gyulladásozó folyamatok fontos szerepet töltenek be az öregkori kardiovaszkuláris funkciózavarok létrejöttében. A közelmúlt kutatási eredményei szerint a réz(II)-aszpirinát (CuAsp) komplex nemcsak az aszpirin jól ismert gyulladásozó és thrombocytá-aggregációgátló hatásaival bír, hanem szuperoxid-diszmutáz mimetikus aktivitása révén antioxidánsként is működik. Munkánkban a CuAsp hatásait vizsgáltuk az időskori kardiális és endotheliális diszfunkcióra. Öreg (24 hónapos) és fiatal (3 hónapos) patkányokat placebóval (kontroll), illetve CuAsp-tal (200mg/ttkg/d po.) kezeltünk 3 héten át. Millar konduktancia mikrokatéter segítségével bal kamrai nyomás-térfogat analízist végeztünk és kontraktilitás-indexeket (pl. a végszisztolés nyomás-térfogat összefüggés egyenesének meredekségét (Emax)) számítottunk a szívfunkció megítélésére. Izolált aortagyűrűk endothélfüggő és nem endothélfüggő vazorelaxációját vizsgáltuk acetilkolin (ACh), ill. nátrium-nitroprusszid (SNP) adására. Funkcionális kísérleteinket molekuláris biológiai és immunhisztokémiai mérésekkel egészítettük ki. A fiatal kontrollcsoporthoz viszonyítva öreg állatokban jelentős bal kamrai kontraktilitás-csökkenés (Emax: $0,51 \pm 0,04$ vs. $2,16 \pm 0,28$ mmHg/ μ l; $p < 0,05$), és markáns endotheliális diszfunkció (maximális vazorelaxáció ACh-ra: $66,66 \pm 1,30$ vs. $87,09 \pm 1,35\%$; $p < 0,05$) volt kimutatható. A CuAsp-tal történő kezelés öreg állatokban szignifikánsan javította a kamrafunkciót (Emax: $1,21 \pm 0,17$ vs. $0,51 \pm 0,04$ mmHg/ μ l; $p < 0,05$) és megnövelte az ACh-indukálta endothélfüggő vazorelaxációt ($94,83 \pm 0,73$ vs. $66,66 \pm 1,30\%$; $p < 0,05$), míg az SNP-indukálta nem endothélfüggő relaxáció csak enyhén növekedett. Fiatal állatokban a kezelésnek nem volt szignifikáns hatása a vizsgált funkciókra. Eredményeink azt mutatják, hogy a nitro-oxidatív stressz és a gyulladásozó folyamatok fontos szerepet játszanak az időskori kardiovaszkuláris funkciózavarok kialakulásában, melyek eredményesen javíthatók CuAsp kezeléssel.

Absztrakt (angol)

Overproduction of free radicals in aging tissues causes nitro-oxidative stress and inflammatory reactions on the molecular level, which play an important role in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction associated with aging. It has been recently reported, that the copper(II) aspirinate complex (CuAsp) exerts not only the well-known anti-inflammatory and platelet anti-aggregating effects of aspirin, but due to its superoxide dismutase mimetic activity, it acts as an antioxidant as well. In this study we investigated the effects of CuAsp on aging-associated myocardial and endothelial dysfunction. Aging (24 month old) and young (3 months old) rats were treated for 3 weeks with vehicle (controls), or with CuAsp (200mg/kg/d po.). Left ventricular pressure-volume (PV) relations were measured by using a microtip Millar PV conductance catheter, and indexes of contractility (e.g. slope of ESPVR (Emax)) were calculated. In organ bath experiments for isometric tension with isolated aortic rings, endothelium-dependent and -independent vasorelaxation were investigated by using acetylcholine (ACh) and sodium nitroprusside (SNP). In addition, immunohistochemical and molecular biological experiments were performed on myocardial tissue samples. When compared to the young controls, aging rats showed impaired left ventricular contractility (Emax: 0.51 ± 0.04 vs. 2.16 ± 0.28 mmHg/ μ l; $p < 0.05$) and a marked endothelial dysfunction (maximal relaxation to ACh: 66.66 ± 1.30 vs. $87.09 \pm 1.35\%$; $p < 0.05$). Treatment with CuAsp resulted in a significantly improved cardiac function (Emax: 1.21 ± 0.17 vs. 0.51 ± 0.04 mmHg/ μ l; $p < 0.05$) and higher vasorelaxation to ACh in aging animals (94.83 ± 0.73 vs. $66.66 \pm 1.30\%$; $p < 0.05$), while the endothelium-independent relaxation to SNP was enhanced only to a lower extent. The treatment did not influenced the cardiovascular functions of young rats. Our results demonstrate that oxidative stress and inflammatory pathways contribute to the pathogenesis of cardiovascular dysfunction in the aging organism, which can be reversed by CuAsp.

Sorszám

207. ifj.

Szerzők neve **Veres Gábor, Radovits Tamás, Otila Gildas, Miesel-Gröschel Christiane, Szabolcs Zoltán, Karck Matthias, Szabó Gábor**
ÉR- és Szívsebészeti Klinika, Kísérleti Kutató Laboratórium, University of Heidelberg, Department of Cardiac Surgery

Cím (magyar) **Adenozin1-receptor agonista (BR-4935) hatása a kardiovaszkuláris funkcióra kardiopulmonális bypass modelljén**

Cím (angol) Efficacy of the adenosine1-receptor agonist (BR-4935) on cardiovascular function after cardiopulmonary bypass

Téma Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak adenosine1-receptor agonist, cardiopulmonary bypass, endothelial function

Típus ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar) Tárgy: Az adenozin-receptorok közül kardioprotektív hatása miatt a legtöbbet kutatott receptor az adenozin1-receptor. Jelen munkánkban egy újonnan kifejlesztett, hatékony adenozin1-receptor agonista (BR-4935) hatásait vizsgáltuk az iszkémia-reperfúziót követő biventrikuláris és endotheliális funkciókra kardiopulmonális bypass kutyamodelljén. Metódus: 12 kutyát operáltunk meg kardiopulmonális bypass segítségével, aortalefogás és kardioplégia felhasználásával. A kontrollcsoport tagjai (n=6) placebót, a kezelt csoportok tagjai (n=6) BR-4935-t (10 µg/kg) kaptak a kardiopulmonális bypass kezdete előtt. A jobb- és bal kamrai hemodinamikai paramétereket nyomás-térfogat konduktancia katéter segítségével mértük a kísérlet kezdetén és a reperfúzió 60. percében. A koronária-áramlást a LAD-ra helyezett perivaszkuláris ultrahangos áramlásmérővel detektáltuk. Vizsgáltuk az LAD endothélfüggő, és nem-endothélfüggő (acetilkolin, valamint a Na-nitroprusszid intrakoronáriás adásával kiváltott) vazodilatációs válaszait. A kísérlet végén konzervált miokardiumból szöveti ATP-szinteket detektáltunk biokémiai módszerekkel. Eredmények: A BR-4935-el kezelt csoportban mind a bal-, mind a jobb kamrai szisztolés funkcionális paraméterek szignifikáns javulást mutattak a kontroll állatok értékeihez képest. A reperfúzió 60. percében vizsgált koronária-endothélfunkció jelentős romlását figyeltük meg a kontrollcsoportban, amit a BR-4935 kezelés hatékonyan védett ki (P<0.05). Mindemellett a szöveti ATP-szintek is szignifikánsan nagyobbak voltak az adenozin1-receptor agonista csoportban. Összegzés: Az új, szuperszelektív adenozin1-receptor agonistával történő gyógyszeres prekondicionálás állatmodellünkben hatékonyan csökkentette a biventrikuláris és endotheliális diszfunkciót, ezért új terápia lehetőségét jelenthet a kardiopulmonális bypass által okozott miokardiális károsodás kivédésére.

Absztrakt (angol) Objectives: The adenosine1-receptor is the most extensively studied adenosine receptor subtype within the context of cardiac protection. We tested the hypothesis that pharmacological preconditioning with a newly developed, potent adenosine1-receptor agonist improves biventricular cardiac and endothelial function after cardiopulmonary bypass. Methods: Twelve anaesthetized dogs underwent cardiopulmonary bypass with aortic cross-clamping and cardioplegia. Dogs were divided into two groups: group 1 (n=6) received saline vehicle, group 2 (n=6) received BR-4935 (10 µg/kg) before cardiopulmonary bypass. Biventricular haemodynamic variables were measured using a combined pressure-volume-conductance catheter. Coronary blood flow was measured by an ultrasonic flow meter placed on the left anterior descendent coronary artery. ATP-content and vasodilatative responses to acetylcholine and sodium nitroprusside were also determined. Results: Administration of the adenosine1-receptor agonist (BR-4935) led to significantly better recovery of left and right ventricular systolic function (P<0.05) after 60-min of reperfusion. Although the vasodilatative response to sodium nitroprusside was similar in both groups, acetylcholine resulted in significantly greater increase in coronary blood flow in the adenosine1-receptor agonist group (P<0.05). In addition, the ATP content was significantly higher in the adenosine1-receptor agonist group (P<0.05). Conclusions: Pharmacological preconditioning with a new, highly selective adenosine1-receptor agonist improves both left and right ventricular function recovery and endothelial function after hypothermic cardiac arrest.