

Szerzők neve	Csanády Miklós, Tóth Tímea, Orosz Andrea, Nagy Viktória, Hőgye Márta, Forster Tamás, Sepp Róbert <i>SZTE, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ</i>
Cím (magyar)	A myozin kötő c fehérje gén (mybpc3) splice-site mutációjának azonosítása veleszületett süketnémasággal társult hypertrophiás cardiomyopathiában
Cím (angol)	Identification of a splice-site mutation of the myosin binding protein c gene (mybpc3) in hypertrophic cardiomyopathy associated with congenital deaf-mutism
Téma	Molekuláris kardiológia, genetika (8)
Kulcsszavak	hypertrophic cardiomyopathy, congenital deaf-mutism, myosin binding protein C gene
Típus	Előadás (10 perc + 5 perc vita)

A hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) egyes esetekben különböző szindrómák (pl. Andersen-Fabry sy, Friedrich sy, Noonan sy.) részjelenségeként jelentkezik. Egy specifikus szindróma, ahol a HCM veleszületett süketnémasággal társult, 1987-ben került leírásra (Csanády és mtsai, Eur Heart J, 1987). Munkánkban e veleszületett süketnémasággal társult HCM-ben szenvedő proband és családjának klinikai és genetikai analízisét végeztük el. Az 1981-es első észlelésekor 26 éves proband kivizsgálása során típusos aszimmetrikus septum hypertrophia képében jelentkező (max. diastolés septum vastagság: 21 mm), nem obstruktív HCM igazolódott. Akkori családészlelési vizsgálata a proband 3 nagybátyjában is HCM-et igazolt, egyben szintén veleszületett süketnémasággal. A család 27 éves utánkövetése alatt a proband 3 testvérében is HCM kifejlődését észleltük az idők folyamán, egy betegben kifejezett cochleáris halláscsökkenéssel. A genetikai analízis során a béta myozin nehéz lánc gén (MYH7), a troponin T (TNNT2), a troponin I gén (TNNI3), a nem-konvencionális myozin 6 gén (MYO6) és a myozin kötő C fehérje gén (MYBPC3) gén analízisét végeztük el. A genetikai analízis a MYBPC3 gén 7-es intron első bázispozíciójában egy G/A tranzíciót igazolt, melyet Eco72I restrikciós endonukleáz fragmens rost hossz polimorfizmussal is verifikálni lehetett. A mutáció feltehetőleg a 273-as pozícióban lévő arginin után egy új aminosav beépülésével jár (Arg273+1X), majd egy rejtett stop kodon aktiválódásával a transzláció korai terminációjához vezet; a fehérje 8-35 exonok által kódolt része, köztük a foszforilációs hely, a titin és myozin-kötő részekkel, nem kerül átírásra. A mutációt mind a négy HCM fenotípust mutató családtagban (a proband testvérei ill. édesapja) ki lehetett mutatni, ezen kívül három tünetmentes génhordozót igazoltunk (a proband egy lánytestvére ill. két érintett testvér leánygyermek). Az utánkövetés alatt a mutációhordozók között két hirtelen szívhalál történt.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) may be present as part of the disease spectrum in syndrome-linked HCM cases (e.g. Andersen-Fabry sy, Friedrich sy, Noonan sy, etc.). A specific syndrome, in which HCM was associated with congenital deaf-mutism, was reported in 1987 (Csanády et al, Eur Heart J, 1987). In the recent study, the proband suffering from HCM and congenital deaf-mutism underwent detailed clinical and genetic analysis. HCM was diagnosed in 1981, at age 26, and was characterised by asymmetric septal hypertrophy (max. diastolic septal thickness: 21 mm) and no left ventricular outflow tract obstruction. Family screening at that time revealed that three of the paternal uncles of the proband also manifested the disease, with congenital deaf-mutism in one. During the 27-year-long follow up, we noted the development of HCM in three brothers of the proband, with marked cochlear hearing loss in one of them. The genetic analysis included the mutation screening of the beta myosin heavy chain gene (MYH7), the troponin T and I genes (TNNT2, TNNI3), the unconventional myosin 6 gene (MYO6) and the myosin binding protein C gene (MYBPC3). Genetic analysis revealed a G/A transition at the first position of intron 7, which was verified by Eco72I restriction fragment length polymorphism. The mutation presumably leads to addition of an abnormal amino acid after the last normal arginine in position 273 (Arg273+1X) and also activates a cryptic stop codon. The latter supposedly leads to an early translation termination, and the truncation of the distal part of the protein encoded by exons 8-35, including the phosphorylation site, the titin- and myosin binding sites. The mutation was present in all the HCM phenotype positive family members (the three affected brothers and the father of the proband). In addition three phenotype negative gene carriers were identified (a sister and two nieces of the proband). During the follow up 2 mutation carrier died, both of sudden cardiac death.

Sorszám

Szerzők neve

Görbe Anikó, Giricz Zoltán, Szunyog Andrea, Baxter GF, Csont Tamás, Ferdinandy Péter
Kardiovaszkuláris Kutatócsoport és Pharmahungary Csoport, SZTE ÁOK Biokémiai Intézet, Division of Pharmacology, School of Pharmacy, Cardiff

Cím (magyar)

A NO-cGMP-PKG függő jelátviteli út szerepe a szívizomsejtek védelmében hypoxia-reoxigenizáció során

Cím (angol)

Role of NO-cGMP-PKG signalling in the protection of cardiac myocytes subjected to hypoxia/reoxygenation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

NO-cGMP-PKG, hypoxia-reoxygenation, cardiac myocyte

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az NO egy citoprotektív molekula, mely hatását a cGMP függő PKG jelátviteli úton fejti ki. Az NO hatásának kifejtése során a szolubilis guanilat-cikláz hem csoportjához kötődik és aktiválja az enzimet. A B-típusú nátriuretikus peptid (BNP) partikuláris guanilat-cikláz aktiválásával valószínűleg szintén a cGMP függő PKG jelátviteli úton keresztül hat. Munkánk célja a cGMP függő PKG szignalizációs út felderítése volt a citoprotekcióban. Kísérleteinket primer szívizomsejt tenyészeteken végeztük. A csoportokat iszkémiás károsodásnak tettük ki, amelyhez hipoxiás oldatot használtunk, valamint a tenyészeteket 3 óráig 95% N₂ and 5% CO₂ keverék alatt inkubáltuk. Az első csoport kontrollként szolgált, míg a többieket a következő anyagokkal kezeltük: (2) cGMP analóg 8-Br-cGMP, (3) 8-Br-cGMP + PKG inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor SNAP, (6) SNAP + KT, (7) BNP, (8) BNP + KT. Végül 2 órás reoxigenizációt követően minden csoport sejtjein viabilitás tesztet végeztünk. A szimulált iszkémiás és az azt követő reoxigenizációs kezelés a sejtek 34%-ának pusztulását okozta, melyet azonban mind a cGMP analóg 8Br-cGMP, mind a BNP (13% p<0.001), valamint a SNAP is (18% p<0.05) szignifikánsan kivédett. A fenti anyagok védő hatását a PKG inhibitor KT minden esetben gátolta (34%). A következő kísérletekben a kardiomiociták PKG aktivitását ellenőriztük. Az enzim egyik célmolekulájának, a foszfolambánnak (PLB) a foszforilációs módosulását vizsgáltuk Western blot segítségével. A következő csoportokat hoztuk létre: (1) kontroll (2) protein kináz A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. A pPLB/PLB arány BNP és 8Br-cGMP kezelés hatására szignifikánsan megemelkedett, míg KT hatására mindkét esetben visszatért a kontroll szintjére. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a citoprotekcióban az NO donor SNAP, a cGMP analóg 8-Br-cGMP és a BNP egyaránt hatékonyan bizonyult és mindhárom anyag hatását a PKG inhibitor KT5823 kivédte, így a citoprotektív hatás valószínűleg a cGMP-PKG útvonalon valósul meg. (A munkát a Wellcome Trust támogatta).

Absztrakt (angol)

Nitric oxide (NO) is a cytoprotective molecule acting via the cGMP-protein kinase G signalling pathway activating the soluble-guanylate-cyclase (GC). The B-type natriuretic peptide (BNP) activates the particular GC and probably acts via the same pathway. The aim of the present study was the exploration of the downstream signalling pathway of cGMP signalling. Therefore, primary cardiomyocyte cultures prepared from newborn rats were subjected to 3 h hypoxia and 2 h reoxygenation. The following treatments were applied during the protocol: (1) untreated control, (2) cGMP analogue 8Br-cGMP, (3) 8Br-cGMP and the protein-kinase-G inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor S-nitroso-penicillamine (SNAP), (6) SNAP and KT, (7) BNP, (8) BNP+KT. Viability tests were done in all groups with trypan blue staining. After simulated ischemia and reoxygenation, cell death found to be 34%, which was inhibited by 8Br-cGMP (13%, p<0.001), SNAP (18%, p<0.05), or BNP (12%, p<0.001), respectively. The protection was inhibited by KT in each case. PKG activity of cardiomyocytes was tested using detection of phosphorylation of PLB by western blot. The following groups were tested after hypoxia: (1) untreated control (2) protein kinase A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. Ratio of pPLB/PLB significantly increased after administration of both BNP and 8Br-cGMP, which was abolished by KT. We conclude that increasing cGMP by activation of soluble or particulate guanylate cyclase exerts cytoprotective effect via a common downstream pathway of PKG signalling in cardiac myocytes (The study was supported by the Wellcome Trust).

Sorszám

Kádár Krisztina, Nagy András, Kollai Márk, Horváth Tamás, Tóth Attila, Constantin Tamás, Fekete György

Szerzők neve

Gottsegen György Kardiológiai Intézet, SE Humán Élettani Intézet, Ér-és Szívsebészeti Klinika Radiológia Diagnosztika, SE II. sz. Gyermekklinika

Cím (magyar)

Fabry betegség komplex kardiológiai vizsgálata gyermek- és felnőttben

Cím (angol)

Assessment of cardiac manifestations in Fabry disease in children and adults

Téma

Gyermekcardiológia (10)

Kulcsszavak

pediatric cardiology, echocardiography, magnetic resonance imaging

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A Fabry betegség (FB) ritka, genetikailag X kromoszómához kötött betegség, kevés adat ismert kardiális manifesztációkról. Célunk: a F betegekben elkezdett prospektív morfológiai és funkcionális vizsgálatok első eredményeinek ismertetése. Betegek: 2005.04.01.-2007.11.30 között 13 genetikailag igazolt FB (9 heterozygota-HtZ), életkor 14-55 év, (4 homozygota-HZ) átl.életkor 30,5 év. Módszerek: EKG, Echó (morfológia, falvastagságok, regurgitációk megítélése). PD és TDI (TEI index mérés, szisztolés és diasztolés funkció). Szív MRI: bal kamrai izomtömeg, myocardium funkció vizsgálat (late enhancement). Egy éve carotis érfal rugalmassági vizsgálatok is részét képezik protokollunknak. Eredmények: a 4 férfi HZ betegből 3-ban , a 9 HtZ hordozóból 6-ban találtunk kardiális manifesztációt. A rövid PR távolság (1-1), localis endocardialis fibrózis (3-3) mindkét, a két mitralis regurgitáció a HtZ csoportban volt. A lin EF (0,39+-0,8%) és TEI index (0,27+-0,5) értékek norm. tartományban voltak. Két mérsékelt bal kamra hypertrophiát (HZ)-t eltekintve érdekes módon echocardiographiával súlyos izommegvastagodás egyik csoportban sem igazolódott. Az MRI BK izomtömeg a HZ csoportban magasabb volt (átl.125gr/m2+-13) vs HtZ (átl. 105gr/m2 +-15). Diasztolés diszfunkció (relaxatio zavar) és egy longitudinális szisztolés funkciózavar igazolódott TDI-val egy-egy HZ betegben. Ritmuszavar (pitvar fibrilláció) egy HZ betegben volt. Ischaemiás szívbetegség egy HtZ-ban igazolódott. Szívelégtelen beteg nem volt. Összefoglalás: FB-ben igen sokféle kardiális manifesztációt találtunk, de súlyos szívizombetegség nem fordult elő. Morfológiai jelként az echocardiographiával észlelt localis endocardialis fibrosis gyakori tünet mind a HZ, mind a HtZ csoportban, így ennek szűrővizsgálati értékét is felvetjük. A többféle funkcionális noninvaiv módszer eredményeinek értékeléséhez hosszú távú nyomon követés szükséges.

Absztrakt (angol)

Fabry disease (FD) is a rare X-linked lysosomal storage disease. To date, cardiac studies in F pts were done with relatively small pt number. Purpose: prospective cardiac morfolological and functional investigations of F pst, between 01.04.2005-11.30.2007. Study population: 13 pts aged 14-55 yrs with genetically confirmed FD. Heterozygous (HtZ) females-9 , homozygous (HZ) males - 4 (mean age 30,5 yrs.). Methods: clinical investigations, ECG, standard M-mode/2D, PD, Color Doppler, TDI (for longitudinal systolic function and diastolic function) and cardiac MRI (LV study for volumetry, and LV mass measurements). Results: 9 F pts have cardiac involvements , 6 HtZ pts and HZ pts. Short PR segment on ECG (1-1), local endocardial fibrosis on 2DE (3-3) were found in both groups. Global systolic LV functional parameter LV shortening fraction (0,39+-8%) and combined systolic-diastolic function parameter -TEI index(0,27+-0,5) were normal in all pts. LV hypertrophy was mild in 2 HZ pts., trivial mitral regurgitation occurred in 2 HtZ pts., and ischaemic heart disease in 1 HtZ pt. No pts had heart failure. Diastolic dysfunction, and longitudinal systolic dysfunction on TDI were found in 2 HZpts. LV mass measured by MRI was higher in HZ pts vs HtZ pts (125 gr/m2 +-13 vs 105 gr/m2 +-15). Conclusion: Our FD pts showed very different cardiac involvements, but no severe Fabry Cardiomyopathy was found. Most frequent morfolological change was the local endocardial fibrosis, which could be an early marker of FD. For functional assessment of combined noninvasive methods long term follow-up is necessary.

Sorszám

Szerzők neve

Szelíd Zsolt, Pokreisz Péter, Merkely Béla, Janssens Stefan
SE, Kardiológiai Központ, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

Cím (magyar)

Adenovírus-mediált endotheliális nitrogén oxid szintetáz géntranszfer mérsékli az apoptosist és a myocardium károsodás mértékét iszkémia-reperfúzióban

Cím (angol)

Adenovirus-mediated endothelial nitric oxide synthase gene transfer attenuates cardiac apoptosis and myocardial injury during ischaemia-reperfusion

Téma

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Kulcsszavak

gene transfer, endothelial nitric oxide synthase, ischaemia-reperfusion

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Háttér: A nitrogén oxid (NO) számos módon befolyásolja a myocardium iszkémia-reperfúziós (I/R) károsodás mértékét. Vizsgálatunkban cardioszelektív NOS3 géntranszfer hatását és az apoptosist szerepét tanulmányoztuk myocardium I/R sertés modellen. Módszer és Eredmények: Perkután coronária vénás injektálással regionális myocardium géntranszfert végeztünk humán NOS3-at kódoló [AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12], vagy transzgen nélküli [AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11] adenovírus vektorral. Három nappal később 45 perces perkután középső harmadi LAD okklúziót végeztünk, amit 4 órás reperfúzió követett vírus vektor nélküli (kontroll, n=16) és vektorral injektált állatokban. A reperfúzió végére a bal kamrai szisztolés (dp/dt max) és diasztolés funkció (dp/dt min) NOS3-transzgen állatokban kevésbé csökkent, mint AdRR5-injektáltakban (2710±105 vs 1600±84 Hgmm/s és -2740±150 vs -2010±200 Hgmm/s P<0.05). Az ugyancsak diasztolés funkciót jelző izovolumetriás időkonstans (tau) csak a kontroll és AdRR5-injektált sertésekben növekedett az iszkémiás periódusban. Bal kamrai metszeteken a myocardialis infarktus mérete (rizikó area %) AdNOS3-kezelte állatokban szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoportokéhoz képest. Az AdNOS3-injektált myocardiumban a géntranszfer hatékonyságát real-time PCR és Western Immunoblot segítségével, a fokozott lokális NO termelést pedig DAF 2-DA festéssel igazoltuk. A TUNEL-pozitív apoptotikus sejtek aránya a NOS3-kezelte csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt (4±2%), mint a kontroll csoportokban (19±3 és 20±4%, P<0,005 mindkettőre). Az anti-apoptotikus Bcl-xL myocardialis génexpressziója pedig NOS3-transzgen állatokban magasabb volt, mint a kontroll csoportokban (14.9±2.3 vs. 8.1±1.8 és 6.8±1.2 fg mRNS/fg HPRT mRNS, P<0.05). Összefoglalás: Myocardialis NOS3 géntranszfer csökkenti az I/R károsodás mértékét és mérsékli a kialakuló BK diszfunkciót sertés modellen. A NOS3 géntranszfert követő kardioprotekció összefüggésben állhat az apoptosist gátlással.

Absztrakt (angol)

Background. Nitric oxide (NO) variably modulates the severity of myocardial ischemia-reperfusion (MI/R) injury. We investigated the effect of cardioselective NOS3 gene transfer and the role of apoptosis in a porcine model of MI/R injury. Methods and Results. Regional myocardial gene transfer was performed using a retrograde coronary venous injection method with human NOS3 {AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12} or control vector {AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11}. MI/R injury was induced by a 45 min mid-LAD balloon occlusion followed by 4 hours of reperfusion in pigs without (control, n=16) or with prior virus injection. At the end of reperfusion, left ventricular systolic (dp/dt max) and diastolic (dp/dt min) function was better preserved in AdNOS3- than in AdRR5-injected pigs (2710±105 vs 1600±84 mmHg/s, and -2740±150 vs -2010±200 mmHg/s respectively, P<0.05, for both). Isovolumetric time constant (tau) was only prolonged in control and in control virus-injected animals. Myocardial infarct size (% area at risk) was smaller in AdNOS3-treated than in control and AdRR5-injected pigs. Myocardial expression of human NOS3 was confirmed using real-time PCR and Western Immunoblot. Enhanced local production of NO was detected by DAF 2-DA. Frequency of TUNEL-positive cardiomyocytes was significantly lower in AdNOS3-treated (4±2%) pigs, than in the control groups (19±3 és 20±4%, P<0,005 for both). Anti-apoptotic Bcl-xL gene expression was greater in AdNOS3-treated compared to control and AdRR5-injected animals (14.9±2.3 versus 8.1±1.8 and 6.8±1.2 fg mRNA/fg HPRT mRNA, P<0.05). Conclusions. Myocardial NOS3 gene transfer attenuates MI/R injury and left ventricular dysfunction in pigs. Cardioprotection following NOS3 gene transfer may be related to attenuated apoptosis.

Sorszám

189.

Szerzők neve

Szűts Viktória, Baczkó István, Bódi Z., Csincsik L., Nazamin Houshmand, Ménesi D., Kelemen Zs., Puskás G. László, Varga-O. Z., Virág László, Jost Norbert, Papp J. Gyula, Varró András

Cím (magyar)

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged, Szegedi Funkcionális Genomikai Labor, MTA SZBK, Szeged, MTA Keringés-farmakológiai Kutatócsoport

Cím (angol)

IK1 ioncsatorna gének és fehérjék expressziós változása dilatatív kardiomiopátiában

Téma

Expression alterations of ion channels for IK1 current in dilated cardiomyopathy of human heart

Kulcsszavak

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Típus

K-ion channel, IK1, Kir2.x, TWIK, TASK

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A kifelé egyenirányító kálium ionáramok (IK1) meghatározzák a szívizom nyugalmi membránpotenciálját és a repolarizáció utolsó fázisát. Ezeknek az ioncsatornáknak a molekuláris háttere még nem teljesen tisztázott. Habár a szerkezetük különböző, ismeretes, hogy a Kir2.x pórusalkotó α -alegységek valamint a TWIK és TASK két-pórusú α -alegységek együttesen alakítják ki az IK1 ionáramot. Megvizsgáltuk, hogy a Kir2.x, TWIK1 és TASK1 csatornafehérjék hozzájárulnak-e az IK1 ionáram létrehozásához és tanulmányoztuk lehetséges hozzájárulásukat az elektrofiziológiai remodellinghez dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben. Vizsgálatokat végeztünk real-time qPCR módszerrel és Western blot technikával 12 dilatatív kardiomiopátiás beteg balkamrai és 12 egészséges balkamrai szívszöveti mintákból. Méréseink azt mutatják, hogy a Kir2.1 mRNA és protein mennyisége nő ($151.6 \pm 17.2\%$), míg a TWIK1 mRNA és protein denzitása lecsökken ($35.4 \pm 17.4\%$) dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben az egészségesekhez képest. A TASK1 és Kir2.2 mRNA és fehérje mennyisége kevésbé változott. A jelenleg közölt tanulmány eredményei azt mutatják, hogy mind a Kir2.x mind a TWIK1 ioncsatornák jelentős szerepet játszanak az IK1 ionáram kialakításában és feltehetően különbözőképpen változnak betegségekben, mint például dilatatív kardiomiopátiában. Ennek fontos patofiziológiai és terápiás vonatkozásai lehetnek a jövőben. Ez a munka az OTKA NI-61902 és az EU FP6grant (LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart) pályázatok támogatásával készült.

Absztrakt (angol)

The inward rectifier potassium current (IK1) determines the resting membrane potential and contributes to the final repolarization in cardiac muscle but its molecular biological background is still uncertain. Although they are structurally very different, it is thought that both Kir2.x are pore-forming α -subunit genes and TWIK and TASK two-pore forming α -subunit genes may underline the structural base of IK1. Therefore we examined the contribution of Kir2.x, TWIK1 and TASK1 to IK1 and its possible contribution to electrophysiological remodelling during dilated cardiomyopathy in human ventricular muscle. We have quantified the pore forming α - and auxiliary β -subunit-coding mRNAs of IK1 channels by real-time qPCR and immunoblot methods in heart tissue samples. Cardiac left ventricular tissue samples were obtained from 12 hearts of patients with dilated cardiomyopathy and from 12 undiseased donors. We observed that Kir2.1 mRNA and the corresponding protein densities were upregulated ($151.6 \pm 17.2\%$) while the TWIK1 mRNA and protein densities were down-regulated ($35.4 \pm 17.4\%$) in dilated cardiomyopathy compared to undiseased control hearts. The mRNA and protein densities of TASK1 and Kir2.2 were not altered. The results of the present study suggest that both Kir2.x and TWIK1 channels contribute to IK1 and they can be differently altered in diseased states such as dilated cardiomyopathy. This latter may have important pathophysiological and possible therapeutical implications in the future. This work was supported by grants from OTKA NI-61902 and EU FP6grant LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart

Sorszám

Szerzők neve

Görbe Anikó, Giricz Zoltán, Szunyog Andrea, Baxter GF, Csont Tamás, Ferdinandy Péter
Kardiovaszkuláris Kutatócsoport és Pharmahungary Csoport, SZTE ÁOK Biokémiai Intézet, Division of Pharmacology, School of Pharmacy, Cardiff

Cím (magyar)

A NO-cGMP-PKG függő jelátviteli út szerepe a szívizomsejtek védelmében hypoxia-reoxigenizáció során

Cím (angol)

Role of NO-cGMP-PKG signalling in the protection of cardiac myocytes subjected to hypoxia/reoxygenation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

NO-cGMP-PKG, hypoxia-reoxygenation, cardiac myocyte

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az NO egy citoprotektív molekula, mely hatását a cGMP függő PKG jelátviteli úton fejti ki. Az NO hatásának kifejtése során a szolubilis guanilat-cikláz hem csoportjához kötődik és aktiválja az enzimet. A B-típusú nátriuretikus peptid (BNP) partikuláris guanilat-cikláz aktiválásával valószínűleg szintén a cGMP függő PKG jelátviteli úton keresztül hat. Munkánk célja a cGMP függő PKG szignalizációs út felderítése volt a citoprotekcióban. Kísérleteinket primer szívizomsejt tenyészeteken végeztük. A csoportokat iszkémiás károsodásnak tettük ki, amelyhez hipoxiás oldatot használtunk, valamint a tenyészeteket 3 óráig 95% N₂ and 5% CO₂ keverék alatt inkubáltuk. Az első csoport kontrollként szolgált, míg a többieket a következő anyagokkal kezeltük: (2) cGMP analóg 8-Br-cGMP, (3) 8-Br-cGMP + PKG inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor SNAP, (6) SNAP + KT, (7) BNP, (8) BNP + KT. Végül 2 órás reoxigenizációt követően minden csoport sejtjein viabilitás tesztet végeztünk. A szimulált iszkémiás és az azt követő reoxigenizációs kezelés a sejtek 34%-ának pusztulását okozta, melyet azonban mind a cGMP analóg 8Br-cGMP, mind a BNP (13% p<0.001), valamint a SNAP is (18% p<0.05) szignifikánsan kivédett. A fenti anyagok védő hatását a PKG inhibitor KT minden esetben gátolta (34%). A következő kísérletekben a kardiomiociták PKG aktivitását ellenőriztük. Az enzim egyik célmolekulájának, a foszfolambánnak (PLB) a foszforilációs módosulását vizsgáltuk Western blot segítségével. A következő csoportokat hoztuk létre: (1) kontroll (2) protein kináz A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. A pPLB/PLB arány BNP és 8Br-cGMP kezelés hatására szignifikánsan megemelkedett, míg KT hatására mindkét esetben visszatért a kontroll szintjére. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a citoprotekcióban az NO donor SNAP, a cGMP analóg 8-Br-cGMP és a BNP egyaránt hatékonyan bizonyult és mindhárom anyag hatását a PKG inhibitor KT5823 kivédte, így a citoprotektív hatás valószínűleg a cGMP-PKG útvonalon valósul meg. (A munkát a Wellcome Trust támogatta).

Absztrakt (angol)

Nitric oxide (NO) is a cytoprotective molecule acting via the cGMP-protein kinase G signalling pathway activating the soluble-guanylate-cyclase (GC). The B-type natriuretic peptide (BNP) activates the particular GC and probably acts via the same pathway. The aim of the present study was the exploration of the downstream signalling pathway of cGMP signalling. Therefore, primary cardiomyocyte cultures prepared from newborn rats were subjected to 3 h hypoxia and 2 h reoxygenation. The following treatments were applied during the protocol: (1) untreated control, (2) cGMP analogue 8Br-cGMP, (3) 8Br-cGMP and the protein-kinase-G inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor S-nitroso-penicillamine (SNAP), (6) SNAP and KT, (7) BNP, (8) BNP+KT. Viability tests were done in all groups with trypan blue staining. After simulated ischemia and reoxygenation, cell death found to be 34%, which was inhibited by 8Br-cGMP (13%, p<0.001), SNAP (18%, p<0.05), or BNP (12%, p<0.001), respectively. The protection was inhibited by KT in each case. PKG activity of cardiomyocytes was tested using detection of phosphorylation of PLB by western blot. The following groups were tested after hypoxia: (1) untreated control (2) protein kinase A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. Ratio of pPLB/PLB significantly increased after administration of both BNP and 8Br-cGMP, which was abolished by KT. We conclude that increasing cGMP by activation of soluble or particulate guanylate cyclase exerts cytoprotective effect via a common downstream pathway of PKG signalling in cardiac myocytes (The study was supported by the Wellcome Trust).

Sorszám

Kádár Krisztina, Nagy András, Kollai Márk, Horváth Tamás, Tóth Attila, Constantin Tamás, Fekete György

Szerzők neve

Gottsegen György Kardiológiai Intézet, SE Humán Élettani Intézet, Ér-és Szívsebészeti Klinika Radiológia Diagnosztika, SE II. sz. Gyermekklinika

Cím (magyar)

Fabry betegség komplex kardiológiai vizsgálata gyermek- és felnőttben

Cím (angol)

Assessment of cardiac manifestations in Fabry disease in children and adults

Téma

Gyermekradiológia (10)

Kulcsszavak

pediatric cardiology, echocardiography, magnetic resonance imaging

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A Fabry betegség (FB) ritka, genetikailag X kromoszómához kötött betegség, kevés adat ismert kardiális manifesztációkról. Célunk: a F betegekben elkezdett prospektív morfológiai és funkcionális vizsgálatok első eredményeinek ismertetése. Betegek: 2005.04.01.-2007.11.30 között 13 genetikailag igazolt FB (9 heterozygota-HtZ), életkor 14-55 év, (4 homozygota-HZ) átl.életkor 30,5 év. Módszerek: EKG, Echó (morfológia, falvastagságok, regurgitációk megítélése). PD és TDI (TEI index mérés, szisztolés és diasztolés funkció). Szív MRI: bal kamrai izomtömeg, myocardium funkció vizsgálat (late enhancement). Egy éve carotis érfal rugalmassági vizsgálatok is részét képezik protokollunknak. Eredmények: a 4 férfi HZ betegből 3-ban , a 9 HtZ hordozóból 6-ban találtunk kardiális manifesztációt. A rövid PR távolság (1-1), localis endocardialis fibrózis (3-3) mindkét, a két mitralis regurgitáció a HtZ csoportban volt. A lin EF (0,39+-0,8%) és TEI index (0,27+-0,5) értékek norm. tartományban voltak. Két mérsékelt bal kamra hypertrophiát (HZ)-t eltekintve érdekes módon echocardiographiával súlyos izommegvastagodás egyik csoportban sem igazolódott. Az MRI BK izomtömeg a HZ csoportban magasabb volt (átl.125gr/m2+-13) vs HtZ (átl. 105gr/m2 +-15). Diasztolés diszfunkció (relaxatio zavar) és egy longitudinális szisztolés funkciózavar igazolódott TDI-val egy-egy HZ betegben. Ritmuszavar (pitvar fibrilláció) egy HZ betegben volt. Ischaemiás szívbetegség egy HtZ-ban igazolódott. Szívelégtelen beteg nem volt. Összefoglalás: FB-ben igen sokféle kardiális manifesztációt találtunk, de súlyos szívizombetegség nem fordult elő. Morfológiai jelként az echocardiographiával észlelt localis endocardialis fibrosis gyakori tünet mind a HZ, mind a HtZ csoportban, így ennek szűrővizsgálati értékét is felvetjük. A többféle funkcionális noninvaiv módszer eredményeinek értékeléséhez hosszú távú nyomon követés szükséges.

Absztrakt (angol)

Fabry disease (FD) is a rare X-linked lysosomal storage disease. To date, cardiac studies in F pts were done with relatively small pt number. Purpose: prospective cardiac morfolological and functional investigations of F pst, between 01.04.2005-11.30.2007. Study population: 13 pts aged 14-55 yrs with genetically confirmed FD. Heterozygous (HtZ) females-9 , homozygous (HZ) males - 4 (mean age 30,5 yrs.). Methods: clinical investigations, ECG, standard M-mode/2D,PD, Color Doppler, TDI (for longitudinal systolic function and diastolic function) and cardiac MRI (LV study for volumetry, and LV mass measurements). Results: 9 F pts have cardiac involvements , 6 HtZ pts and HZ pts. Short PR segment on ECG (1-1), local endocardial fibrosis on 2DE (3-3) were found in both groups. Global systolic LV functional parameter LV shortening fraction (0,39+-8%) and combined systolic-diastolic function parameter -TEI index(0,27+-0,5) were normal in all pts. LV hypertrophy was mild in 2 HZ pts., trivial mitral regurgitation occurred in 2 HtZ pts., and ischaemic heart disease in 1 HtZ pt. No pts had heart failure. Diastolic dysfunction, and longitudinal systolic dysfunction on TDI were found in 2 HZpts. LV mass measured by MRI was higher in HZ pts vs HtZ pts (125 gr/m2 +-13 vs 105 gr/m2 +-15). Conclusion: Our FD pts showed very different cardiac involvements, but no severe Fabry Cardiomyopathy was found. Most frequent morfolological change was the local endocardial fibrosis, which could be an early marker of FD. For functional assessment of combined noninvasive methods long term follow-up is necessary.

Sorszám

Szerzők neve

Szelíd Zsolt, Pokreisz Péter, Merkely Béla, Janssens Stefan
SE, Kardiológiai Központ, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

Cím (magyar)

Adenovírus-mediált endotheliális nitrogén oxid szintetáz géntranszfer mérsékli az apoptosist és a myocardium károsodás mértékét iszkémia-reperfúzióban

Cím (angol)

Adenovirus-mediated endothelial nitric oxide synthase gene transfer attenuates cardiac apoptosis and myocardial injury during ischaemia-reperfusion

Téma

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Kulcsszavak

gene transfer, endothelial nitric oxide synthase, ischaemia-reperfusion

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Háttér: A nitrogén oxid (NO) számos módon befolyásolja a myocardium iszkémia-reperfúziós (I/R) károsodás mértékét. Vizsgálatunkban cardioszelektív NOS3 géntranszfer hatását és az apoptosist szerepét tanulmányoztuk myocardium I/R sertés modellen. Módszer és Eredmények: Perkután coronária vénás injektálással regionális myocardium géntranszfert végeztünk humán NOS3-at kódoló [AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12], vagy transzgen nélküli [AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11] adenovírus vektorral. Három nappal később 45 perces perkután középső harmadi LAD okklúziót végeztünk, amit 4 órás reperfúzió követett vírus vektor nélküli (kontroll, n=16) és vektorral injektált állatokban. A reperfúzió végére a bal kamrai szisztolés (dP/dt max) és diasztolés funkció (dP/dt min) NOS3-transzgen állatokban kevésbé csökkent, mint AdRR5-injektáltakban (2710±105 vs 1600±84 Hgmm/s és -2740±150 vs -2010±200 Hgmm/s P<0.05). Az ugyancsak diasztolés funkciót jelző izovolumetriás időkonstans (tau) csak a kontroll és AdRR5-injektált sertésekben növekedett az iszkémiás periódusban. Bal kamrai metszeteken a myocardialis infarktus mérete (rizikó area %) AdNOS3-kezelte állatokban szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoportokéhoz képest. Az AdNOS3-injektált myocardiumban a géntranszfer hatékonyságát real-time PCR és Western Immunoblot segítségével, a fokozott lokális NO termelést pedig DAF 2-DA festéssel igazoltuk. A TUNEL-pozitív apoptotikus sejtek aránya a NOS3-kezelte csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt (4±2%), mint a kontroll csoportokban (19±3 és 20±4%, P<0,005 mindkettőre). Az anti-apoptotikus Bcl-xL myocardialis génexpressziója pedig NOS3-transzgen állatokban magasabb volt, mint a kontroll csoportokban (14.9±2.3 vs. 8.1±1.8 és 6.8±1.2 fg mRNS/fg HPRT mRNS, P<0.05). Összefoglalás: Myocardialis NOS3 géntranszfer csökkenti az I/R károsodás mértékét és mérsékeli a kialakuló BK diszfunkciót sertés modellen. A NOS3 géntranszfert követő kardioprotekció összefüggésben állhat az apoptosist gátlással.

Absztrakt (angol)

Background. Nitric oxide (NO) variably modulates the severity of myocardial ischemia-reperfusion (MI/R) injury. We investigated the effect of cardioselective NOS3 gene transfer and the role of apoptosis in a porcine model of MI/R injury. Methods and Results. Regional myocardial gene transfer was performed using a retrograde coronary venous injection method with human NOS3 {AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12} or control vector {AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11}. MI/R injury was induced by a 45 min mid-LAD balloon occlusion followed by 4 hours of reperfusion in pigs without (control, n=16) or with prior virus injection. At the end of reperfusion, left ventricular systolic (dP/dt max) and diastolic (dP/dt min) function was better preserved in AdNOS3- than in AdRR5-injected pigs (2710±105 vs 1600±84 mmHg/s, and -2740±150 vs -2010±200 mmHg/s respectively, P<0.05, for both). Isovolumetric time constant (tau) was only prolonged in control and in control virus-injected animals. Myocardial infarct size (% area at risk) was smaller in AdNOS3-treated than in control and AdRR5-injected pigs. Myocardial expression of human NOS3 was confirmed using real-time PCR and Western Immunoblot. Enhanced local production of NO was detected by DAF 2-DA. Frequency of TUNEL-positive cardiomyocytes was significantly lower in AdNOS3-treated (4±2%) pigs, than in the control groups (19±3 és 20±4%, P<0,005 for both). Anti-apoptotic Bcl-xL gene expression was greater in AdNOS3-treated compared to control and AdRR5-injected animals (14.9±2.3 versus 8.1±1.8 and 6.8±1.2 fg mRNA/fg HPRT mRNA, P<0.05). Conclusions. Myocardial NOS3 gene transfer attenuates MI/R injury and left ventricular dysfunction in pigs. Cardioprotection following NOS3 gene transfer may be related to attenuated apoptosis.

Sorszám

Szűts Viktória, Baczkó István, Bódi Z., Csincsik L., Nazamin Houshmand, Ménesi D., Kelemen Zs., Puskás G. László, Varga-O. Z., Virág László, Jost Norbert, Papp J. Gyula, Varró András

Szerzők neve

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged, Szegedi Funkcionális Genomikai Labor, MTA SZBK, Szeged, MTA Keringés-farmakológiai Kutatócsoport

Cím (magyar)

IK1 ioncsatorna gének és fehérjék expressziós változása dilatatív kardiomiopátiában

Cím (angol)

Expression alterations of ion channels for IK1 current in dilated cardiomyopathy of human heart

Téma

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Kulcsszavak

K-ion channel, IK1, Kir2.x, TWIK, TASK

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A kifelé egyenirányító kálium ionáramok (IK1) meghatározzák a szívizom nyugalmi membránpotenciálját és a repolarizáció utolsó fázisát. Ezeknek az ioncsatornáknak a molekuláris háttere még nem teljesen tisztázott. Habár a szerkezetük különböző, ismeretes, hogy a Kir2.x pórusalkotó α -alegységek valamint a TWIK és TASK két-pórusú α -alegységek együttesen alakítják ki az IK1 ionáramot. Megvizsgáltuk, hogy a Kir2.x, TWIK1 és TASK1 csatornafehérjék hozzájárulnak-e az IK1 ionáram létrehozásához és tanulmányoztuk lehetséges hozzájárulásukat az elektrofiziológiai remodellinghez dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben. Vizsgálatokat végeztünk real-time qPCR módszerrel és Western blot technikával 12 dilatatív kardiomiopátiás beteg balkamrai és 12 egészséges balkamrai szívszöveti mintákból. Méréseink azt mutatják, hogy a Kir2.1 mRNA és protein mennyisége nő ($151.6 \pm 17.2\%$), míg a TWIK1 mRNA és protein denzitása lecsökken ($35.4 \pm 17.4\%$) dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben az egészségesekhez képest. A TASK1 és Kir2.2 mRNA és fehérje mennyisége kevésbé változott. A jelenleg közölt tanulmány eredményei azt mutatják, hogy mind a Kir2.x mind a TWIK1 ioncsatornák jelentős szerepet játszanak az IK1 ionáram kialakításában és feltehetően különbözőképpen változnak betegségekben, mint például dilatatív kardiomiopátiában. Ennek fontos patofiziológiai és terápiás vonatkozásai lehetnek a jövőben. Ez a munka az OTKA NI-61902 és az EU FP6grant (LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart) pályázatok támogatásával készült.

Absztrakt (angol)

The inward rectifier potassium current (IK1) determines the resting membrane potential and contributes to the final repolarization in cardiac muscle but its molecular biological background is still uncertain. Although they are structurally very different, it is thought that both Kir2.x are pore-forming α -subunit genes and TWIK and TASK two-pore forming α -subunit genes may underline the structural base of IK1. Therefore we examined the contribution of Kir2.x, TWIK1 and TASK1 to IK1 and its possible contribution to electrophysiological remodelling during dilated cardiomyopathy in human ventricular muscle. We have quantified the pore forming α - and auxiliary β -subunit-coding mRNAs of IK1 channels by real-time qPCR and immunoblot methods in heart tissue samples. Cardiac left ventricular tissue samples were obtained from 12 hearts of patients with dilated cardiomyopathy and from 12 undiseased donors. We observed that Kir2.1 mRNA and the corresponding protein densities were upregulated ($151.6 \pm 17.2\%$) while the TWIK1 mRNA and protein densities were down-regulated ($35.4 \pm 17.4\%$) in dilated cardiomyopathy compared to undiseased control hearts. The mRNA and protein densities of TASK1 and Kir2.2 were not altered. The results of the present study suggest that both Kir2.x and TWIK1 channels contribute to IK1 and they can be differently altered in diseased states such as dilated cardiomyopathy. This latter may have important pathophysiological and possible therapeutical implications in the future. This work was supported by grants from OTKA NI-61902 and EU FP6grant LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart

Sorszám

Szerzők neve

Görbe Anikó, Giricz Zoltán, Szunyog Andrea, Baxter GF, Csont Tamás, Ferdinandy Péter
Kardiovaszkuláris Kutatócsoport és Pharmahungary Csoport, SZTE ÁOK Biokémiai Intézet, Division of Pharmacology, School of Pharmacy, Cardiff

Cím (magyar)

A NO-cGMP-PKG függő jelátviteli út szerepe a szívizomsejtek védelmében hypoxia-reoxigenizáció során

Cím (angol)

Role of NO-cGMP-PKG signalling in the protection of cardiac myocytes subjected to hypoxia/reoxygenation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

NO-cGMP-PKG, hypoxia-reoxygenation, cardiac myocyte

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az NO egy citoprotektív molekula, mely hatását a cGMP függő PKG jelátviteli úton fejti ki. Az NO hatásának kifejtése során a szolubilis guanilat-cikláz hem csoportjához kötődik és aktiválja az enzimet. A B-típusú nátriuretikus peptid (BNP) partikuláris guanilat-cikláz aktiválásával valószínűleg szintén a cGMP függő PKG jelátviteli úton keresztül hat. Munkánk célja a cGMP függő PKG szignalizációs út felderítése volt a citoprotekcióban. Kísérleteinket primer szívizomsejt tenyészeteken végeztük. A csoportokat iszkémiás károsodásnak tettük ki, amelyhez hipoxiás oldatot használtunk, valamint a tenyészeteket 3 óráig 95% N₂ and 5% CO₂ keverék alatt inkubáltuk. Az első csoport kontrollként szolgált, míg a többieket a következő anyagokkal kezeltük: (2) cGMP analóg 8-Br-cGMP, (3) 8-Br-cGMP + PKG inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor SNAP, (6) SNAP + KT, (7) BNP, (8) BNP + KT. Végül 2 órás reoxigenizációt követően minden csoport sejtjein viabilitás tesztet végeztünk. A szimulált iszkémiás és az azt követő reoxigenizációs kezelés a sejtek 34%-ának pusztulását okozta, melyet azonban mind a cGMP analóg 8Br-cGMP, mind a BNP (13% p<0.001), valamint a SNAP is (18% p<0.05) szignifikánsan kivédett. A fenti anyagok védő hatását a PKG inhibitor KT minden esetben gátolta (34%). A következő kísérletekben a kardiomiociták PKG aktivitását ellenőriztük. Az enzim egyik célmolekulájának, a foszfolambánnak (PLB) a foszforilációs módosulását vizsgáltuk Western blot segítségével. A következő csoportokat hoztuk létre: (1) kontroll (2) protein kináz A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. A pPLB/PLB arány BNP és 8Br-cGMP kezelés hatására szignifikánsan megemelkedett, míg KT hatására mindkét esetben visszatért a kontroll szintjére. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a citoprotekcióban az NO donor SNAP, a cGMP analóg 8-Br-cGMP és a BNP egyaránt hatékonyan bizonyult és mindhárom anyag hatását a PKG inhibitor KT5823 kivédte, így a citoprotektív hatás valószínűleg a cGMP-PKG útvonalon valósul meg. (A munkát a Wellcome Trust támogatta).

Absztrakt (angol)

Nitric oxide (NO) is a cytoprotective molecule acting via the cGMP-protein kinase G signalling pathway activating the soluble-guanylate-cyclase (GC). The B-type natriuretic peptide (BNP) activates the particular GC and probably acts via the same pathway. The aim of the present study was the exploration of the downstream signalling pathway of cGMP signalling. Therefore, primary cardiomyocyte cultures prepared from newborn rats were subjected to 3 h hypoxia and 2 h reoxygenation. The following treatments were applied during the protocol: (1) untreated control, (2) cGMP analogue 8Br-cGMP, (3) 8Br-cGMP and the protein-kinase-G inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor S-nitroso-penicillamine (SNAP), (6) SNAP and KT, (7) BNP, (8) BNP+KT. Viability tests were done in all groups with trypan blue staining. After simulated ischemia and reoxygenation, cell death found to be 34%, which was inhibited by 8Br-cGMP (13%, p<0.001), SNAP (18%, p<0.05), or BNP (12%, p<0.001), respectively. The protection was inhibited by KT in each case. PKG activity of cardiomyocytes was tested using detection of phosphorylation of PLB by western blot. The following groups were tested after hypoxia: (1) untreated control (2) protein kinase A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. Ratio of pPLB/PLB significantly increased after administration of both BNP and 8Br-cGMP, which was abolished by KT. We conclude that increasing cGMP by activation of soluble or particulate guanylate cyclase exerts cytoprotective effect via a common downstream pathway of PKG signalling in cardiac myocytes (The study was supported by the Wellcome Trust).

Sorszám

Kádár Krisztina, Nagy András, Kollai Márk, Horváth Tamás, Tóth Attila, Constantin Tamás, Fekete György

Szerzők neve

Gottsegen György Kardiológiai Intézet, SE Humán Élettani Intézet, Ér-és Szívsebészeti Klinika Radiológia Diagnosztika, SE II. sz. Gyermekklinika

Cím (magyar)

Fabry betegség komplex kardiológiai vizsgálata gyermek- és felnőttben

Cím (angol)

Assessment of cardiac manifestations in Fabry disease in children and adults

Téma

Gyermekradiológia (10)

Kulcsszavak

pediatric cardiology, echocardiography, magnetic resonance imaging

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A Fabry betegség (FB) ritka, genetikailag X kromoszómához kötött betegség, kevés adat ismert kardiális manifesztációkról. Célunk: a F betegekben elkezdett prospektív morfológiai és funkcionális vizsgálatok első eredményeinek ismertetése. Betegek: 2005.04.01.-2007.11.30 között 13 genetikailag igazolt FB (9 heterozygota-HtZ), életkor 14-55 év, (4 homozygota-HZ) átl.életkor 30,5 év. Módszerek: EKG, Echó (morfológia, falvastagságok, regurgitációk megítélése). PD és TDI (TEI index mérés, szisztolés és diasztolés funkció). Szív MRI: bal kamrai izomtömeg, myocardium funkció vizsgálat (late enhancement). Egy éve carotis érfal rugalmassági vizsgálatok is részét képezik protokollunknak. Eredmények: a 4 férfi HZ betegből 3-ban , a 9 HtZ hordozóból 6-ban találtunk kardiális manifesztációt. A rövid PR távolság (1-1), localis endocardialis fibrózis (3-3) mindkét, a két mitralis regurgitáció a HtZ csoportban volt. A lin EF (0,39+-0,8%) és TEI index (0,27+-0,5) értékek norm. tartományban voltak. Két mérsékelt bal kamra hypertrophiát (HZ)-t eltekintve érdekes módon echocardiographiával súlyos izommegvastagodás egyik csoportban sem igazolódott. Az MRI BK izomtömeg a HZ csoportban magasabb volt (átl.125gr/m2+-13) vs HtZ (átl. 105gr/m2 +-15). Diasztolés diszfunkció (relaxatio zavar) és egy longitudinális szisztolés funkciózavar igazolódott TDI-val egy-egy HZ betegben. Ritmuszavar (pitvar fibrilláció) egy HZ betegben volt. Ischaemiás szívbetegség egy HtZ-ban igazolódott. Szívelégtelen beteg nem volt. Összefoglalás: FB-ben igen sokféle kardiális manifesztációt találtunk, de súlyos szívizombetegség nem fordult elő. Morfológiai jelként az echocardiographiával észlelt localis endocardialis fibrosis gyakori tünet mind a HZ, mind a HtZ csoportban, így ennek szűrővizsgálati értékét is felvetjük. A többféle funkcionális noninvaiv módszer eredményeinek értékeléséhez hosszú távú nyomon követés szükséges.

Absztrakt (angol)

Fabry disease (FD) is a rare X-linked lysosomal storage disease. To date, cardiac studies in F pts were done with relatively small pt number. Purpose: prospective cardiac morfolological and functional investigations of F pst, between 01.04.2005-11.30.2007. Study population: 13 pts aged 14-55 yrs with genetically confirmed FD. Heterozygous (HtZ) females-9 , homozygous (HZ) males - 4 (mean age 30,5 yrs.). Methods: clinical investigations, ECG, standard M-mode/2D,PD, Color Doppler, TDI (for longitudinal systolic function and diastolic function) and cardiac MRI (LV study for volumetry, and LV mass measurements). Results: 9 F pts have cardiac involvements , 6 HtZ pts and HZ pts. Short PR segment on ECG (1-1), local endocardial fibrosis on 2DE (3-3) were found in both groups. Global systolic LV functional parameter LV shortening fraction (0,39+-8%) and combined systolic-diastolic function parameter -TEI index(0,27+-0,5) were normal in all pts. LV hypertrophy was mild in 2 HZ pts., trivial mitral regurgitation occurred in 2 HtZ pts., and ischaemic heart disease in 1 HtZ pt. No pts had heart failure. Diastolic dysfunction, and longitudinal systolic dysfunction on TDI were found in 2 HZpts. LV mass measured by MRI was higher in HZ pts vs HtZ pts (125 gr/m2 +-13 vs 105 gr/m2 +-15). Conclusion: Our FD pts showed very different cardiac involvements, but no severe Fabry Cardiomyopathy was found. Most frequent morfolological change was the local endocardial fibrosis, which could be an early marker of FD. For functional assessment of combined noninvasive methods long term follow-up is necessary.

Sorszám

Szerzők neve

Szelíd Zsolt, Pokreisz Péter, Merkely Béla, Janssens Stefan
SE, Kardiológiai Központ, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

Cím (magyar)

Adenovírus-mediált endotheliális nitrogén oxid szintetáz géntranszfer mérsékli az apoptosist és a myocardium károsodás mértékét iszkémia-reperfúzióban

Cím (angol)

Adenovirus-mediated endothelial nitric oxide synthase gene transfer attenuates cardiac apoptosis and myocardial injury during ischaemia-reperfusion

Téma

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Kulcsszavak

gene transfer, endothelial nitric oxide synthase, ischaemia-reperfusion

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Háttér: A nitrogén oxid (NO) számos módon befolyásolja a myocardium iszkémia-reperfúziós (I/R) károsodás mértékét. Vizsgálatunkban cardioszelektív NOS3 géntranszfer hatását és az apoptosist szerepét tanulmányoztuk myocardium I/R sertés modellen. Módszer és Eredmények: Perkután coronária vénás injektálással regionális myocardium géntranszfert végeztünk humán NOS3-at kódoló [AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12], vagy transzgen nélküli [AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11] adenovírus vektorral. Három nappal később 45 perces perkután középső harmadi LAD okklúziót végeztünk, amit 4 órás reperfúzió követett vírus vektor nélküli (kontroll, n=16) és vektorral injektált állatokban. A reperfúzió végére a bal kamrai szisztolés (dp/dt max) és diasztolés funkció (dp/dt min) NOS3-transzgen állatokban kevésbé csökkent, mint AdRR5-injektáltakban (2710±105 vs 1600±84 Hgmm/s és -2740±150 vs -2010±200 Hgmm/s P<0.05). Az ugyancsak diasztolés funkciót jelző izovolumetriás időkonstans (tau) csak a kontroll és AdRR5-injektált sertésekben növekedett az iszkémiás periódusban. Bal kamrai metszeteken a myocardialis infarktus mérete (rizikó area %) AdNOS3-kezelte állatokban szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoportokéhoz képest. Az AdNOS3-injektált myocardiumban a géntranszfer hatékonyságát real-time PCR és Western Immunoblot segítségével, a fokozott lokális NO termelést pedig DAF 2-DA festéssel igazoltuk. A TUNEL-pozitív apoptotikus sejtek aránya a NOS3-kezelte csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt (4±2%), mint a kontroll csoportokban (19±3 és 20±4%, P<0,005 mindkettőre). Az anti-apoptotikus Bcl-xL myocardialis génexpressziója pedig NOS3-transzgen állatokban magasabb volt, mint a kontroll csoportokban (14.9±2.3 vs. 8.1±1.8 és 6.8±1.2 fg mRNS/fg HPRT mRNS, P<0.05). Összefoglalás: Myocardialis NOS3 géntranszfer csökkenti az I/R károsodás mértékét és mérsékli a kialakuló BK diszfunkciót sertés modellen. A NOS3 géntranszfert követő kardioprotekció összefüggésben állhat az apoptosist gátlással.

Absztrakt (angol)

Background. Nitric oxide (NO) variably modulates the severity of myocardial ischemia-reperfusion (MI/R) injury. We investigated the effect of cardioselective NOS3 gene transfer and the role of apoptosis in a porcine model of MI/R injury. Methods and Results. Regional myocardial gene transfer was performed using a retrograde coronary venous injection method with human NOS3 {AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12} or control vector {AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11}. MI/R injury was induced by a 45 min mid-LAD balloon occlusion followed by 4 hours of reperfusion in pigs without (control, n=16) or with prior virus injection. At the end of reperfusion, left ventricular systolic (dp/dt max) and diastolic (dp/dt min) function was better preserved in AdNOS3- than in AdRR5-injected pigs (2710±105 vs 1600±84 mmHg/s, and -2740±150 vs -2010±200 mmHg/s respectively, P<0.05, for both). Isovolumetric time constant (tau) was only prolonged in control and in control virus-injected animals. Myocardial infarct size (% area at risk) was smaller in AdNOS3-treated than in control and AdRR5-injected pigs. Myocardial expression of human NOS3 was confirmed using real-time PCR and Western Immunoblot. Enhanced local production of NO was detected by DAF 2-DA. Frequency of TUNEL-positive cardiomyocytes was significantly lower in AdNOS3-treated (4±2%) pigs, than in the control groups (19±3 és 20±4%, P<0,005 for both). Anti-apoptotic Bcl-xL gene expression was greater in AdNOS3-treated compared to control and AdRR5-injected animals (14.9±2.3 versus 8.1±1.8 and 6.8±1.2 fg mRNA/fg HPRT mRNA, P<0.05). Conclusions. Myocardial NOS3 gene transfer attenuates MI/R injury and left ventricular dysfunction in pigs. Cardioprotection following NOS3 gene transfer may be related to attenuated apoptosis.

Sorszám

Szűts Viktória, Baczkó István, Bódi Z., Csincsik L., Nazamin Houshmand, Ménesi D., Kelemen Zs., Puskás G. László, Varga-O. Z., Virág László, Jost Norbert, Papp J. Gyula, Varró András

Szerzők neve

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged, Szegedi Funkcionális Genomikai Labor, MTA SZBK, Szeged, MTA Keringés-farmakológiai Kutatócsoport

Cím (magyar)

IK1 ioncsatorna gének és fehérjék expressziós változása dilatatív kardiomiopátiában

Cím (angol)

Expression alterations of ion channels for IK1 current in dilated cardiomyopathy of human heart

Téma

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Kulcsszavak

K-ion channel, IK1, Kir2.x, TWIK, TASK

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A kifelé egyenirányító kálium ionáramok (IK1) meghatározzák a szívizom nyugalmi membránpotenciálját és a repolarizáció utolsó fázisát. Ezeknek az ioncsatornáknak a molekuláris háttere még nem teljesen tisztázott. Habár a szerkezetük különböző, ismeretes, hogy a Kir2.x pórusalkotó α -alegységek valamint a TWIK és TASK két-pórusú α -alegységek együttesen alakítják ki az IK1 ionáramot. Megvizsgáltuk, hogy a Kir2.x, TWIK1 és TASK1 csatornafehérjék hozzájárulnak-e az IK1 ionáram létrehozásához és tanulmányoztuk lehetséges hozzájárulásukat az elektrofiziológiai remodellinghez dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben. Vizsgálatokat végeztünk real-time qPCR módszerrel és Western blot technikával 12 dilatatív kardiomiopátiás beteg balkamrai és 12 egészséges balkamrai szívszöveti mintákból. Méréseink azt mutatják, hogy a Kir2.1 mRNA és protein mennyisége nő ($151.6 \pm 17.2\%$), míg a TWIK1 mRNA és protein denzitása lecsökken ($35.4 \pm 17.4\%$) dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben az egészségesekhez képest. A TASK1 és Kir2.2 mRNA és fehérje mennyisége kevésbé változott. A jelenleg közölt tanulmány eredményei azt mutatják, hogy mind a Kir2.x mind a TWIK1 ioncsatornák jelentős szerepet játszanak az IK1 ionáram kialakításában és feltehetően különbözőképpen változnak betegségekben, mint például dilatatív kardiomiopátiában. Ennek fontos patofiziológiai és terápiás vonatkozásai lehetnek a jövőben. Ez a munka az OTKA NI-61902 és az EU FP6grant (LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart) pályázatok támogatásával készült.

Absztrakt (angol)

The inward rectifier potassium current (IK1) determines the resting membrane potential and contributes to the final repolarization in cardiac muscle but its molecular biological background is still uncertain. Although they are structurally very different, it is thought that both Kir2.x are pore-forming α -subunit genes and TWIK and TASK two-pore forming α -subunit genes may underline the structural base of IK1. Therefore we examined the contribution of Kir2.x, TWIK1 and TASK1 to IK1 and its possible contribution to electrophysiological remodelling during dilated cardiomyopathy in human ventricular muscle. We have quantified the pore forming α - and auxiliary β -subunit-coding mRNAs of IK1 channels by real-time qPCR and immunoblot methods in heart tissue samples. Cardiac left ventricular tissue samples were obtained from 12 hearts of patients with dilated cardiomyopathy and from 12 undiseased donors. We observed that Kir2.1 mRNA and the corresponding protein densities were upregulated ($151.6 \pm 17.2\%$) while the TWIK1 mRNA and protein densities were down-regulated ($35.4 \pm 17.4\%$) in dilated cardiomyopathy compared to undiseased control hearts. The mRNA and protein densities of TASK1 and Kir2.2 were not altered. The results of the present study suggest that both Kir2.x and TWIK1 channels contribute to IK1 and they can be differently altered in diseased states such as dilated cardiomyopathy. This latter may have important pathophysiological and possible therapeutical implications in the future. This work was supported by grants from OTKA NI-61902 and EU FP6grant LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart

Sorszám

Szerzők neve

Görbe Anikó, Giricz Zoltán, Szunyog Andrea, Baxter GF, Csont Tamás, Ferdinandy Péter
Kardiovaszkuláris Kutatócsoport és Pharmahungary Csoport, SZTE ÁOK Biokémiai Intézet, Division of Pharmacology, School of Pharmacy, Cardiff

Cím (magyar)

A NO-cGMP-PKG függő jelátviteli út szerepe a szívizomsejtek védelmében hypoxia-reoxigenizáció során

Cím (angol)

Role of NO-cGMP-PKG signalling in the protection of cardiac myocytes subjected to hypoxia/reoxygenation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

NO-cGMP-PKG, hypoxia-reoxygenation, cardiac myocyte

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az NO egy citoprotektív molekula, mely hatását a cGMP függő PKG jelátviteli úton fejti ki. Az NO hatásának kifejtése során a szolubilis guanilat-cikláz hem csoportjához kötődik és aktiválja az enzimet. A B-típusú nátriuretikus peptid (BNP) partikuláris guanilat-cikláz aktiválásával valószínűleg szintén a cGMP függő PKG jelátviteli úton keresztül hat. Munkánk célja a cGMP függő PKG szignalizációs út felderítése volt a citoprotekcióban. Kísérleteinket primer szívizomsejt tenyészeteken végeztük. A csoportokat iszkémiás károsodásnak tettük ki, amelyhez hipoxiás oldatot használtunk, valamint a tenyészeteket 3 óráig 95% N₂ and 5% CO₂ keverék alatt inkubáltuk. Az első csoport kontrollként szolgált, míg a többieket a következő anyagokkal kezeltük: (2) cGMP analóg 8-Br-cGMP, (3) 8-Br-cGMP + PKG inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor SNAP, (6) SNAP + KT, (7) BNP, (8) BNP + KT. Végül 2 órás reoxigenizációt követően minden csoport sejtein viabilitás tesztet végeztünk. A szimulált iszkémiás és az azt követő reoxigenizációs kezelés a sejtek 34%-ának pusztulását okozta, melyet azonban mind a cGMP analóg 8Br-cGMP, mind a BNP (13% p<0.001), valamint a SNAP is (18% p<0.05) szignifikánsan kivédett. A fenti anyagok védő hatását a PKG inhibitor KT minden esetben gátolta (34%). A következő kísérletekben a kardiomiociták PKG aktivitását ellenőriztük. Az enzim egyik célmolekulájának, a foszfolambánnak (PLB) a foszforilációs módosulását vizsgáltuk Western blot segítségével. A következő csoportokat hoztuk létre: (1) kontroll (2) protein kináz A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. A pPLB/PLB arány BNP és 8Br-cGMP kezelés hatására szignifikánsan megemelkedett, míg KT hatására mindkét esetben visszatért a kontroll szintjére. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a citoprotekcióban az NO donor SNAP, a cGMP analóg 8-Br-cGMP és a BNP egyaránt hatékonyan bizonyult és mindhárom anyag hatását a PKG inhibitor KT5823 kivédte, így a citoprotektív hatás valószínűleg a cGMP-PKG útvonalon valósul meg. (A munkát a Wellcome Trust támogatta).

Absztrakt (angol)

Nitric oxide (NO) is a cytoprotective molecule acting via the cGMP-protein kinase G signalling pathway activating the soluble-guanylate-cyclase (GC). The B-type natriuretic peptide (BNP) activates the particular GC and probably acts via the same pathway. The aim of the present study was the exploration of the downstream signalling pathway of cGMP signalling. Therefore, primary cardiomyocyte cultures prepared from newborn rats were subjected to 3 h hypoxia and 2 h reoxygenation. The following treatments were applied during the protocol: (1) untreated control, (2) cGMP analogue 8Br-cGMP, (3) 8Br-cGMP and the protein-kinase-G inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor S-nitroso-penicillamine (SNAP), (6) SNAP and KT, (7) BNP, (8) BNP+KT. Viability tests were done in all groups with trypan blue staining. After simulated ischemia and reoxygenation, cell death found to be 34%, which was inhibited by 8Br-cGMP (13%, p<0.001), SNAP (18%, p<0.05), or BNP (12%, p<0.001), respectively. The protection was inhibited by KT in each case. PKG activity of cardiomyocytes was tested using detection of phosphorylation of PLB by western blot. The following groups were tested after hypoxia: (1) untreated control (2) protein kinase A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. Ratio of pPLB/PLB significantly increased after administration of both BNP and 8Br-cGMP, which was abolished by KT. We conclude that increasing cGMP by activation of soluble or particulate guanylate cyclase exerts cytoprotective effect via a common downstream pathway of PKG signalling in cardiac myocytes (The study was supported by the Wellcome Trust).

Sorszám

Kádár Krisztina, Nagy András, Kollai Márk, Horváth Tamás, Tóth Attila, Constantin Tamás, Fekete György

Szerzők neve

Gottsegen György Kardiológiai Intézet, SE Humán Élettani Intézet, Ér-és Szívsebészeti Klinika Radiológia Diagnosztika, SE II. sz. Gyermekklinika

Cím (magyar)

Fabry betegség komplex kardiológiai vizsgálata gyermek- és felnőttben

Cím (angol)

Assessment of cardiac manifestations in Fabry disease in children and adults

Téma

Gyermekcardiológia (10)

Kulcsszavak

pediatric cardiology, echocardiography, magnetic resonance imaging

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A Fabry betegség (FB) ritka, genetikailag X kromoszómához kötött betegség, kevés adat ismert kardiális manifesztációkról. Célunk: a F betegekben elkezdett prospektív morfológiai és funkcionális vizsgálatok első eredményeinek ismertetése. Betegek: 2005.04.01.-2007.11.30 között 13 genetikailag igazolt FB (9 heterozygota-HtZ), életkor 14-55 év, (4 homozygota-HZ) átl.életkor 30,5 év. Módszerek: EKG, Echó (morfológia, falvastagságok, regurgitációk megítélése). PD és TDI (TEI index mérés, szisztolés és diasztolés funkció). Szív MRI: bal kamrai izomtömeg, myocardium funkció vizsgálat (late enhancement). Egy éve carotis érfal rugalmassági vizsgálatok is részét képezik protokollunknak. Eredmények: a 4 férfi HZ betegből 3-ban , a 9 HtZ hordozóból 6-ban találtunk kardiális manifesztációt. A rövid PR távolság (1-1), localis endocardialis fibrózis (3-3) mindkét, a két mitralis regurgitáció a HtZ csoportban volt. A lin EF (0,39+-0,8%) és TEI index (0,27+-0,5) értékek norm. tartományban voltak. Két mérsékelt bal kamra hypertrophiát (HZ)-t eltekintve érdekes módon echocardiographiával súlyos izommegvastagodás egyik csoportban sem igazolódott. Az MRI BK izomtömeg a HZ csoportban magasabb volt (átl.125gr/m2+-13) vs HtZ (átl. 105gr/m2 +-15). Diasztolés diszfunkció (relaxatio zavar) és egy longitudinális szisztolés funkciózavar igazolódott TDI-val egy-egy HZ betegben. Ritmuszavar (pitvar fibrilláció) egy HZ betegben volt. Ischaemiás szívbetegség egy HtZ-ban igazolódott. Szívelégtelen beteg nem volt. Összefoglalás: FB-ben igen sokféle kardiális manifesztációt találtunk, de súlyos szívizombetegség nem fordult elő. Morfológiai jelként az echocardiographiával észlelt localis endocardialis fibrosis gyakori tünet mind a HZ, mind a HtZ csoportban, így ennek szűrővizsgálati értékét is felvetjük. A többféle funkcionális noninvaiv módszer eredményeinek értékeléséhez hosszú távú nyomon követés szükséges.

Absztrakt (angol)

Fabry disease (FD) is a rare X-linked lysosomal storage disease. To date, cardiac studies in F pts were done with relatively small pt number. Purpose: prospective cardiac morfolological and functional investigations of F pst, between 01.04.2005-11.30.2007. Study population: 13 pts aged 14-55 yrs with genetically confirmed FD. Heterozygous (HtZ) females-9 , homozygous (HZ) males - 4 (mean age 30,5 yrs.). Methods: clinical investigations, ECG, standard M-mode/2D,PD, Color Doppler, TDI (for longitudinal systolic function and diastolic function) and cardiac MRI (LV study for volumetry, and LV mass measurements). Results: 9 F pts have cardiac involvements , 6 HtZ pts and HZ pts. Short PR segment on ECG (1-1), local endocardial fibrosis on 2DE (3-3) were found in both groups. Global systolic LV functional parameter LV shortening fraction (0,39+-8%) and combined systolic-diastolic function parameter -TEI index(0,27+-0,5) were normal in all pts. LV hypertrophy was mild in 2 HZ pts., trivial mitral regurgitation occurred in 2 HtZ pts., and ischaemic heart disease in 1 HtZ pt. No pts had heart failure. Diastolic dysfunction, and longitudinal systolic dysfunction on TDI were found in 2 HZpts. LV mass measured by MRI was higher in HZ pts vs HtZ pts (125 gr/m2 +-13 vs 105 gr/m2 +-15). Conclusion: Our FD pts showed very different cardiac involvements, but no severe Fabry Cardiomyopathy was found. Most frequent morfolological change was the local endocardial fibrosis, which could be an early marker of FD. For functional assessment of combined noninvasive methods long term follow-up is necessary.

Sorszám

Szerzők neve

Szelíd Zsolt, Pokreisz Péter, Merkely Béla, Janssens Stefan
SE, Kardiológiai Központ, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

Cím (magyar)

Adenovírus-mediált endotheliális nitrogén oxid szintetáz géntranszfer mérsékli az apoptosist és a myocardium károsodás mértékét iszkémia-reperfúzióban

Cím (angol)

Adenovirus-mediated endothelial nitric oxide synthase gene transfer attenuates cardiac apoptosis and myocardial injury during ischaemia-reperfusion

Téma

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Kulcsszavak

gene transfer, endothelial nitric oxide synthase, ischaemia-reperfusion

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Háttér: A nitrogén oxid (NO) számos módon befolyásolja a myocardium iszkémia-reperfúziós (I/R) károsodás mértékét. Vizsgálatunkban cardioszelektív NOS3 géntranszfer hatását és az apoptosist szerepét tanulmányoztuk myocardium I/R sertés modellen. Módszer és Eredmények: Perkután coronária vénás injektálással regionális myocardium géntranszfert végeztünk humán NOS3-at kódoló [AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12], vagy transzgen nélküli [AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11] adenovírus vektorral. Három nappal később 45 perces perkután középső harmadi LAD okklúziót végeztünk, amit 4 órás reperfúzió követett vírus vektor nélküli (kontroll, n=16) és vektorral injektált állatokban. A reperfúzió végére a bal kamrai szisztolés (dP/dt max) és diasztolés funkció (dP/dt min) NOS3-transzgen állatokban kevésbé csökkent, mint AdRR5-injektáltakban (2710±105 vs 1600±84 Hgmm/s és -2740±150 vs -2010±200 Hgmm/s P<0.05). Az ugyancsak diasztolés funkciót jelző izovolumetriás időkonstans (tau) csak a kontroll és AdRR5-injektált sertésekben növekedett az iszkémiás periódusban. Bal kamrai metszeteken a myocardialis infarktus mérete (rizikó area %) AdNOS3-kezelte állatokban szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoportokéhoz képest. Az AdNOS3-injektált myocardiumban a géntranszfer hatékonyságát real-time PCR és Western Immunoblot segítségével, a fokozott lokális NO termelést pedig DAF 2-DA festéssel igazoltuk. A TUNEL-pozitív apoptotikus sejtek aránya a NOS3-kezelte csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt (4±2%), mint a kontroll csoportokban (19±3 és 20±4%, P<0,005 mindkettőre). Az anti-apoptotikus Bcl-xL myocardialis génexpressziója pedig NOS3-transzgen állatokban magasabb volt, mint a kontroll csoportokban (14.9±2.3 vs. 8.1±1.8 és 6.8±1.2 fg mRNS/fg HPRT mRNS, P<0.05). Összefoglalás: Myocardialis NOS3 géntranszfer csökkenti az I/R károsodás mértékét és mérsékeli a kialakuló BK diszfunkciót sertés modellen. A NOS3 géntranszfert követő kardioprotekció összefüggésben állhat az apoptosist gátlással.

Absztrakt (angol)

Background. Nitric oxide (NO) variably modulates the severity of myocardial ischemia-reperfusion (MI/R) injury. We investigated the effect of cardioselective NOS3 gene transfer and the role of apoptosis in a porcine model of MI/R injury. Methods and Results. Regional myocardial gene transfer was performed using a retrograde coronary venous injection method with human NOS3 {AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12} or control vector {AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11}. MI/R injury was induced by a 45 min mid-LAD balloon occlusion followed by 4 hours of reperfusion in pigs without (control, n=16) or with prior virus injection. At the end of reperfusion, left ventricular systolic (dP/dt max) and diastolic (dP/dt min) function was better preserved in AdNOS3- than in AdRR5-injected pigs (2710±105 vs 1600±84 mmHg/s, and -2740±150 vs -2010±200 mmHg/s respectively, P<0.05, for both). Isovolumetric time constant (tau) was only prolonged in control and in control virus-injected animals. Myocardial infarct size (% area at risk) was smaller in AdNOS3-treated than in control and AdRR5-injected pigs. Myocardial expression of human NOS3 was confirmed using real-time PCR and Western Immunoblot. Enhanced local production of NO was detected by DAF 2-DA. Frequency of TUNEL-positive cardiomyocytes was significantly lower in AdNOS3-treated (4±2%) pigs, than in the control groups (19±3 és 20±4%, P<0,005 for both). Anti-apoptotic Bcl-xL gene expression was greater in AdNOS3-treated compared to control and AdRR5-injected animals (14.9±2.3 versus 8.1±1.8 and 6.8±1.2 fg mRNA/fg HPRT mRNA, P<0.05). Conclusions. Myocardial NOS3 gene transfer attenuates MI/R injury and left ventricular dysfunction in pigs. Cardioprotection following NOS3 gene transfer may be related to attenuated apoptosis.

Sorszám

Szűts Viktória, Baczkó István, Bódi Z., Csincsik L., Nazamin Houshmand, Ménesi D., Kelemen Zs., Puskás G. László, Varga-O. Z., Virág László, Jost Norbert, Papp J. Gyula, Varró András

Szerzők neve

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged, Szegedi Funkcionális Genomikai Labor, MTA SZBK, Szeged, MTA Keringés-farmakológiai Kutatócsoport

Cím (magyar)

IK1 ioncsatorna gének és fehérjék expressziós változása dilatatív kardiomiopátiában

Cím (angol)

Expression alterations of ion channels for IK1 current in dilated cardiomyopathy of human heart

Téma

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Kulcsszavak

K-ion channel, IK1, Kir2.x, TWIK, TASK

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A kifelé egyenirányító kálium ionáramok (IK1) meghatározzák a szívizom nyugalmi membránpotenciálját és a repolarizáció utolsó fázisát. Ezeknek az ioncsatornáknak a molekuláris háttere még nem teljesen tisztázott. Habár a szerkezetük különböző, ismeretes, hogy a Kir2.x pórusalkotó α -alegységek valamint a TWIK és TASK két-pórusú α -alegységek együttesen alakítják ki az IK1 ionáramot. Megvizsgáltuk, hogy a Kir2.x, TWIK1 és TASK1 csatornafehérjék hozzájárulnak-e az IK1 ionáram létrehozásához és tanulmányoztuk lehetséges hozzájárulásukat az elektrofiziológiai remodellinghez dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben. Vizsgálatokat végeztünk real-time qPCR módszerrel és Western blot technikával 12 dilatatív kardiomiopátiás beteg balkamrai és 12 egészséges balkamrai szívszöveti mintákból. Méréseink azt mutatják, hogy a Kir2.1 mRNA és protein mennyisége nő ($151.6 \pm 17.2\%$), míg a TWIK1 mRNA és protein denzitása lecsökken ($35.4 \pm 17.4\%$) dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben az egészségesekhez képest. A TASK1 és Kir2.2 mRNA és fehérje mennyisége kevésbé változott. A jelenleg közölt tanulmány eredményei azt mutatják, hogy mind a Kir2.x mind a TWIK1 ioncsatornák jelentős szerepet játszanak az IK1 ionáram kialakításában és feltehetően különbözőképpen változnak betegségekben, mint például dilatatív kardiomiopátiában. Ennek fontos patofiziológiai és terápiás vonatkozásai lehetnek a jövőben. Ez a munka az OTKA NI-61902 és az EU FP6grant (LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart) pályázatok támogatásával készült.

Absztrakt (angol)

The inward rectifier potassium current (IK1) determines the resting membrane potential and contributes to the final repolarization in cardiac muscle but its molecular biological background is still uncertain. Although they are structurally very different, it is thought that both Kir2.x are pore-forming α -subunit genes and TWIK and TASK two-pore forming α -subunit genes may underline the structural base of IK1. Therefore we examined the contribution of Kir2.x, TWIK1 and TASK1 to IK1 and its possible contribution to electrophysiological remodelling during dilated cardiomyopathy in human ventricular muscle. We have quantified the pore forming α - and auxiliary β -subunit-coding mRNAs of IK1 channels by real-time qPCR and immunoblot methods in heart tissue samples. Cardiac left ventricular tissue samples were obtained from 12 hearts of patients with dilated cardiomyopathy and from 12 undiseased donors. We observed that Kir2.1 mRNA and the corresponding protein densities were upregulated ($151.6 \pm 17.2\%$) while the TWIK1 mRNA and protein densities were down-regulated ($35.4 \pm 17.4\%$) in dilated cardiomyopathy compared to undiseased control hearts. The mRNA and protein densities of TASK1 and Kir2.2 were not altered. The results of the present study suggest that both Kir2.x and TWIK1 channels contribute to IK1 and they can be differently altered in diseased states such as dilated cardiomyopathy. This latter may have important pathophysiological and possible therapeutical implications in the future. This work was supported by grants from OTKA NI-61902 and EU FP6grant LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart

Sorszám

Szerzők neve

Görbe Anikó, Giricz Zoltán, Szunyog Andrea, Baxter GF, Csont Tamás, Ferdinandy Péter
Kardiovaszkuláris Kutatócsoport és Pharmahungary Csoport, SZTE ÁOK Biokémiai Intézet, Division of Pharmacology, School of Pharmacy, Cardiff

Cím (magyar)

A NO-cGMP-PKG függő jelátviteli út szerepe a szívizomsejtek védelmében hypoxia-reoxigenizáció során

Cím (angol)

Role of NO-cGMP-PKG signalling in the protection of cardiac myocytes subjected to hypoxia/reoxygenation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

NO-cGMP-PKG, hypoxia-reoxygenation, cardiac myocyte

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az NO egy citoprotektív molekula, mely hatását a cGMP függő PKG jelátviteli úton fejti ki. Az NO hatásának kifejtése során a szolubilis guanilat-cikláz hem csoportjához kötődik és aktiválja az enzimet. A B-típusú nátriuretikus peptid (BNP) partikuláris guanilat-cikláz aktiválásával valószínűleg szintén a cGMP függő PKG jelátviteli úton keresztül hat. Munkánk célja a cGMP függő PKG szignalizációs út felderítése volt a citoprotekcióban. Kísérleteinket primer szívizomsejt tenyészeteken végeztük. A csoportokat iszkémiás károsodásnak tettük ki, amelyhez hipoxiás oldatot használtunk, valamint a tenyészeteket 3 óráig 95% N₂ and 5% CO₂ keverék alatt inkubáltuk. Az első csoport kontrollként szolgált, míg a többieket a következő anyagokkal kezeltük: (2) cGMP analóg 8-Br-cGMP, (3) 8-Br-cGMP + PKG inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor SNAP, (6) SNAP + KT, (7) BNP, (8) BNP + KT. Végül 2 órás reoxigenizációt követően minden csoport sejtjein viabilitás tesztet végeztünk. A szimulált iszkémiás és az azt követő reoxigenizációs kezelés a sejtek 34%-ának pusztulását okozta, melyet azonban mind a cGMP analóg 8Br-cGMP, mind a BNP (13% p<0.001), valamint a SNAP is (18% p<0.05) szignifikánsan kivédett. A fenti anyagok védő hatását a PKG inhibitor KT minden esetben gátolta (34%). A következő kísérletekben a kardiomiociták PKG aktivitását ellenőriztük. Az enzim egyik célmolekulájának, a foszfolambánnak (PLB) a foszforilációs módosulását vizsgáltuk Western blot segítségével. A következő csoportokat hoztuk létre: (1) kontroll (2) protein kináz A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. A pPLB/PLB arány BNP és 8Br-cGMP kezelés hatására szignifikánsan megemelkedett, míg KT hatására mindkét esetben visszatért a kontroll szintjére. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a citoprotekcióban az NO donor SNAP, a cGMP analóg 8-Br-cGMP és a BNP egyaránt hatékonyan bizonyult és mindhárom anyag hatását a PKG inhibitor KT5823 kivédte, így a citoprotektív hatás valószínűleg a cGMP-PKG útvonalon valósul meg. (A munkát a Wellcome Trust támogatta).

Absztrakt (angol)

Nitric oxide (NO) is a cytoprotective molecule acting via the cGMP-protein kinase G signalling pathway activating the soluble-guanylate-cyclase (GC). The B-type natriuretic peptide (BNP) activates the particular GC and probably acts via the same pathway. The aim of the present study was the exploration of the downstream signalling pathway of cGMP signalling. Therefore, primary cardiomyocyte cultures prepared from newborn rats were subjected to 3 h hypoxia and 2 h reoxygenation. The following treatments were applied during the protocol: (1) untreated control, (2) cGMP analogue 8Br-cGMP, (3) 8Br-cGMP and the protein-kinase-G inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor S-nitroso-penicillamine (SNAP), (6) SNAP and KT, (7) BNP, (8) BNP+KT. Viability tests were done in all groups with trypan blue staining. After simulated ischemia and reoxygenation, cell death found to be 34%, which was inhibited by 8Br-cGMP (13%, p<0.001), SNAP (18%, p<0.05), or BNP (12%, p<0.001), respectively. The protection was inhibited by KT in each case. PKG activity of cardiomyocytes was tested using detection of phosphorylation of PLB by western blot. The following groups were tested after hypoxia: (1) untreated control (2) protein kinase A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. Ratio of pPLB/PLB significantly increased after administration of both BNP and 8Br-cGMP, which was abolished by KT. We conclude that increasing cGMP by activation of soluble or particulate guanylate cyclase exerts cytoprotective effect via a common downstream pathway of PKG signalling in cardiac myocytes (The study was supported by the Wellcome Trust).

Sorszám

Kádár Krisztina, Nagy András, Kollai Márk, Horváth Tamás, Tóth Attila, Constantin Tamás, Fekete György

Szerzők neve

Gottsegen György Kardiológiai Intézet, SE Humán Élettani Intézet, Ér-és Szívsebészeti Klinika Radiológia Diagnosztika, SE II. sz. Gyermekklinika

Cím (magyar)

Fabry betegség komplex kardiológiai vizsgálata gyermek- és felnőttben

Cím (angol)

Assessment of cardiac manifestations in Fabry disease in children and adults

Téma

Gyermekradiológia (10)

Kulcsszavak

pediatric cardiology, echocardiography, magnetic resonance imaging

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A Fabry betegség (FB) ritka, genetikailag X kromoszómához kötött betegség, kevés adat ismert kardiális manifesztációkról. Célunk: a F betegekben elkezdett prospektív morfológiai és funkcionális vizsgálatok első eredményeinek ismertetése. Betegek: 2005.04.01.-2007.11.30 között 13 genetikailag igazolt FB (9 heterozygota-HtZ), életkor 14-55 év, (4 homozygota-HZ) átl.életkor 30,5 év. Módszerek: EKG, Echó (morfológia, falvastagságok, regurgitációk megítélése). PD és TDI (TEI index mérés, szisztolés és diasztolés funkció). Szív MRI: bal kamrai izomtömeg, myocardium funkció vizsgálat (late enhancement). Egy éve carotis érfal rugalmassági vizsgálatok is részét képezik protokollunknak. Eredmények: a 4 férfi HZ betegből 3-ban , a 9 HtZ hordozóból 6-ban találtunk kardiális manifesztációt. A rövid PR távolság (1-1), localis endocardialis fibrózis (3-3) mindkét, a két mitralis regurgitáció a HtZ csoportban volt. A lin EF (0,39+-0,8%) és TEI index (0,27+-0,5) értékek norm. tartományban voltak. Két mérsékelt bal kamra hypertrophiát (HZ)-t eltekintve érdekes módon echocardiographiával súlyos izommegvastagodás egyik csoportban sem igazolódott. Az MRI BK izomtömeg a HZ csoportban magasabb volt (átl.125gr/m2+-13) vs HtZ (átl. 105gr/m2 +-15). Diasztolés diszfunkció (relaxatio zavar) és egy longitudinális szisztolés funkciózavar igazolódott TDI-val egy-egy HZ betegben. Ritmuszavar (pitvar fibrilláció) egy HZ betegben volt. Ischaemiás szívbetegség egy HtZ-ban igazolódott. Szívelégtelen beteg nem volt. Összefoglalás: FB-ben igen sokféle kardiális manifesztációt találtunk, de súlyos szívizombetegség nem fordult elő. Morfológiai jelként az echocardiographiával észlelt localis endocardialis fibrosis gyakori tünet mind a HZ, mind a HtZ csoportban, így ennek szűrővizsgálati értékét is felvetjük. A többféle funkcionális noninvaiv módszer eredményeinek értékeléséhez hosszú távú nyomon követés szükséges.

Absztrakt (angol)

Fabry disease (FD) is a rare X-linked lysosomal storage disease. To date, cardiac studies in F pts were done with relatively small pt number. Purpose: prospective cardiac morfolological and functional investigations of F pst, between 01.04.2005-11.30.2007. Study population: 13 pts aged 14-55 yrs with genetically confirmed FD. Heterozygous (HtZ) females-9 , homozygous (HZ) males - 4 (mean age 30,5 yrs.). Methods: clinical investigations, ECG, standard M-mode/2D,PD, Color Doppler, TDI (for longitudinal systolic function and diastolic function) and cardiac MRI (LV study for volumetry, and LV mass measurements). Results: 9 F pts have cardiac involvements , 6 HtZ pts and HZ pts. Short PR segment on ECG (1-1), local endocardial fibrosis on 2DE (3-3) were found in both groups. Global systolic LV functional parameter LV shortening fraction (0,39+-8%) and combined systolic-diastolic function parameter -TEI index(0,27+-0,5) were normal in all pts. LV hypertrophy was mild in 2 HZ pts., trivial mitral regurgitation occurred in 2 HtZ pts., and ischaemic heart disease in 1 HtZ pt. No pts had heart failure. Diastolic dysfunction, and longitudinal systolic dysfunction on TDI were found in 2 HZpts. LV mass measured by MRI was higher in HZ pts vs HtZ pts (125 gr/m2 +-13 vs 105 gr/m2 +-15). Conclusion: Our FD pts showed very different cardiac involvements, but no severe Fabry Cardiomyopathy was found. Most frequent morfolological change was the local endocardial fibrosis, which could be an early marker of FD. For functional assessment of combined noninvasive methods long term follow-up is necessary.

Sorszám

Szerzők neve

Szelíd Zsolt, Pokreisz Péter, Merkely Béla, Janssens Stefan
SE, Kardiológiai Központ, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

Cím (magyar)

Adenovírus-mediált endotheliális nitrogén oxid szintetáz géntranszfer mérsékli az apoptosist és a myocardium károsodás mértékét iszkémia-reperfúzióban

Cím (angol)

Adenovirus-mediated endothelial nitric oxide synthase gene transfer attenuates cardiac apoptosis and myocardial injury during ischaemia-reperfusion

Téma

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Kulcsszavak

gene transfer, endothelial nitric oxide synthase, ischaemia-reperfusion

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Háttér: A nitrogén oxid (NO) számos módon befolyásolja a myocardium iszkémia-reperfúziós (I/R) károsodás mértékét. Vizsgálatunkban cardioszelektív NOS3 géntranszfer hatását és az apoptosist szerepét tanulmányoztuk myocardium I/R sertés modellen. Módszer és Eredmények: Perkután coronária vénás injektálással regionális myocardium géntranszfert végeztünk humán NOS3-at kódoló [AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12], vagy transzgen nélküli [AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11] adenovírus vektorral. Három nappal később 45 perces perkután középső harmadi LAD okklúziót végeztünk, amit 4 órás reperfúzió követett vírus vektor nélküli (kontroll, n=16) és vektorral injektált állatokban. A reperfúzió végére a bal kamrai szisztolés (dP/dt max) és diasztolés funkció (dP/dt min) NOS3-transzgen állatokban kevésbé csökkent, mint AdRR5-injektáltakban (2710±105 vs 1600±84 Hgmm/s és -2740±150 vs -2010±200 Hgmm/s P<0.05). Az ugyancsak diasztolés funkciót jelző izovolumetriás időkonstans (tau) csak a kontroll és AdRR5-injektált sertésekben növekedett az iszkémiás periódusban. Bal kamrai metszeteken a myocardialis infarktus mérete (rizikó area %) AdNOS3-kezelte állatokban szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoportokéhoz képest. Az AdNOS3-injektált myocardiumban a géntranszfer hatékonyságát real-time PCR és Western Immunoblot segítségével, a fokozott lokális NO termelést pedig DAF 2-DA festéssel igazoltuk. A TUNEL-pozitív apoptotikus sejtek aránya a NOS3-kezelte csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt (4±2%), mint a kontroll csoportokban (19±3 és 20±4%, P<0,005 mindkettőre). Az anti-apoptotikus Bcl-xL myocardialis génexpressziója pedig NOS3-transzgen állatokban magasabb volt, mint a kontroll csoportokban (14.9±2.3 vs. 8.1±1.8 és 6.8±1.2 fg mRNS/fg HPRT mRNS, P<0.05). Összefoglalás: Myocardialis NOS3 géntranszfer csökkenti az I/R károsodás mértékét és mérsékli a kialakuló BK diszfunkciót sertés modellen. A NOS3 géntranszfert követő kardioprotekció összefüggésben állhat az apoptosist gátlással.

Absztrakt (angol)

Background. Nitric oxide (NO) variably modulates the severity of myocardial ischemia-reperfusion (MI/R) injury. We investigated the effect of cardioselective NOS3 gene transfer and the role of apoptosis in a porcine model of MI/R injury. Methods and Results. Regional myocardial gene transfer was performed using a retrograde coronary venous injection method with human NOS3 {AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12} or control vector {AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11}. MI/R injury was induced by a 45 min mid-LAD balloon occlusion followed by 4 hours of reperfusion in pigs without (control, n=16) or with prior virus injection. At the end of reperfusion, left ventricular systolic (dP/dt max) and diastolic (dP/dt min) function was better preserved in AdNOS3- than in AdRR5-injected pigs (2710±105 vs 1600±84 mmHg/s, and -2740±150 vs -2010±200 mmHg/s respectively, P<0.05, for both). Isovolumetric time constant (tau) was only prolonged in control and in control virus-injected animals. Myocardial infarct size (% area at risk) was smaller in AdNOS3-treated than in control and AdRR5-injected pigs. Myocardial expression of human NOS3 was confirmed using real-time PCR and Western Immunoblot. Enhanced local production of NO was detected by DAF 2-DA. Frequency of TUNEL-positive cardiomyocytes was significantly lower in AdNOS3-treated (4±2%) pigs, than in the control groups (19±3 és 20±4%, P<0,005 for both). Anti-apoptotic Bcl-xL gene expression was greater in AdNOS3-treated compared to control and AdRR5-injected animals (14.9±2.3 versus 8.1±1.8 and 6.8±1.2 fg mRNA/fg HPRT mRNA, P<0.05). Conclusions. Myocardial NOS3 gene transfer attenuates MI/R injury and left ventricular dysfunction in pigs. Cardioprotection following NOS3 gene transfer may be related to attenuated apoptosis.

Sorszám

189.

Szerzők neve

Szűts Viktória, Baczkó István, Bódi Z., Csincsik L., Nazamin Houshmand, Ménesi D., Kelemen Zs., Puskás G. László, Varga-O. Z., Virág László, Jost Norbert, Papp J. Gyula, Varró András

Cím (magyar)

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged, Szegedi Funkcionális Genomikai Labor, MTA SZBK, Szeged, MTA Keringés-farmakológiai Kutatócsoport

Cím (angol)

IK1 ioncsatorna gének és fehérjék expressziós változása dilatatív kardiomiopátiában
Expression alterations of ion channels for IK1 current in dilated cardiomyopathy of human heart

Téma

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Kulcsszavak

K-ion channel, IK1, Kir2.x, TWIK, TASK

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A kifelé egyenirányító kálium ionáramok (IK1) meghatározzák a szívizom nyugalmi membránpotenciálját és a repolarizáció utolsó fázisát. Ezeknek az ioncsatornáknak a molekuláris háttere még nem teljesen tisztázott. Habár a szerkezetük különböző, ismeretes, hogy a Kir2.x pórusalkotó α -alegységek valamint a TWIK és TASK két-pórusú α -alegységek együttesen alakítják ki az IK1 ionáramot. Megvizsgáltuk, hogy a Kir2.x, TWIK1 és TASK1 csatornafehérjék hozzájárulnak-e az IK1 ionáram létrehozásához és tanulmányoztuk lehetséges hozzájárulásukat az elektrofiziológiai remodellinghez dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben. Vizsgálatokat végeztünk real-time qPCR módszerrel és Western blot technikával 12 dilatatív kardiomiopátiás beteg balkamrai és 12 egészséges balkamrai szívszöveti mintákból. Méréseink azt mutatják, hogy a Kir2.1 mRNA és protein mennyisége nő ($151.6 \pm 17.2\%$), míg a TWIK1 mRNA és protein denzitása lecsökken ($35.4 \pm 17.4\%$) dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben az egészségesekhez képest. A TASK1 és Kir2.2 mRNA és fehérje mennyisége kevésbé változott. A jelenleg közölt tanulmány eredményei azt mutatják, hogy mind a Kir2.x mind a TWIK1 ioncsatornák jelentős szerepet játszanak az IK1 ionáram kialakításában és feltehetően különbözőképpen változnak betegségekben, mint például dilatatív kardiomiopátiában. Ennek fontos patofiziológiai és terápiás vonatkozásai lehetnek a jövőben. Ez a munka az OTKA NI-61902 és az EU FP6grant (LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart) pályázatok támogatásával készült.

Absztrakt (angol)

The inward rectifier potassium current (IK1) determines the resting membrane potential and contributes to the final repolarization in cardiac muscle but its molecular biological background is still uncertain. Although they are structurally very different, it is thought that both Kir2.x are pore-forming α -subunit genes and TWIK and TASK two-pore forming α -subunit genes may underline the structural base of IK1. Therefore we examined the contribution of Kir2.x, TWIK1 and TASK1 to IK1 and its possible contribution to electrophysiological remodelling during dilated cardiomyopathy in human ventricular muscle. We have quantified the pore forming α - and auxiliary β -subunit-coding mRNAs of IK1 channels by real-time qPCR and immunoblot methods in heart tissue samples. Cardiac left ventricular tissue samples were obtained from 12 hearts of patients with dilated cardiomyopathy and from 12 undiseased donors. We observed that Kir2.1 mRNA and the corresponding protein densities were upregulated ($151.6 \pm 17.2\%$) while the TWIK1 mRNA and protein densities were down-regulated ($35.4 \pm 17.4\%$) in dilated cardiomyopathy compared to undiseased control hearts. The mRNA and protein densities of TASK1 and Kir2.2 were not altered. The results of the present study suggest that both Kir2.x and TWIK1 channels contribute to IK1 and they can be differently altered in diseased states such as dilated cardiomyopathy. This latter may have important pathophysiological and possible therapeutical implications in the future. This work was supported by grants from OTKA NI-61902 and EU FP6grant LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart

Szerzők neve

Csanády Miklós, Tóth Tímea, Orosz Andrea, Nagy Viktória, Hőgye Márta, Forster Tamás, Sepp Róbert

Sorszám

197 III.

Cím (magyar)

A myozin kötő c fehérje gén (mybpc3) splice-site mutációjának azonosítása veleszületett szükettűséghez társult HCM-ben

Szerzők neve

Identification of a splice-site mutation of the myosin binding protein c gene (mybpc3) in hypertrophic cardiomyopathy associated with congenital deaf-mutism

Téma

A myozin kötő c fehérje gén (MYBPC3) mutációanalízise hypertrophiás szívizomgyógyásban

Cím (magyar)

Típus

Mutációanalízis of the myosin binding protein c gene (MYBPC3) in hypertrophic cardiomyopathy

Téma

A hypertrophiás szívizomgyógyásban (HCM) egyes esetekben különböző szindrómák (pl. Andersen-Fabry sy, Friedrich sy, Noonan sy.) részjelenségeként jelentkeznek. Egy specifikus szindróma, ahol a HCM veleszületett süketnémával társult, 1987-ben került leírásra (Csanády és mtsai, Eur Heart J. 1987) és a következő 5 évvel később leírták a veleszületett süketnémával társult HCM-ben szenvedő proband és családtagjainak klinikai és genetikai analízisét. Még az izomzat primer esetleges vizsgálatakor 26 év korában a proband kiválóan teljesített a szűk keresztmetsékű aortánál. Hypertrophiás szívizomgyógyában a legtöbb esetben a kötő szövet nem a jellemző. A szűk keresztmetsékű aorta és a hipertrophiás szívizomgyógyában a veleszületett süketnémával társult HCM-et azonosítottuk. A proband és családtagjainak a veleszületett süketnémával társult HCM-et azonosítottuk. A proband és családtagjainak a veleszületett süketnémával társult HCM-et azonosítottuk. A proband és családtagjainak a veleszületett süketnémával társult HCM-et azonosítottuk.

Kulcsszavak

Típus

Absztrakt (magyar)

Absztrakt (magyar)

Absztrakt (angol)

Absztrakt (angol)

Abstract (magyar): A hypertrophiás szívizomgyógyásban (HCM) egyes esetekben különböző szindrómák (pl. Andersen-Fabry sy, Friedrich sy, Noonan sy.) részjelenségeként jelentkeznek. Egy specifikus szindróma, ahol a HCM veleszületett süketnémával társult, 1987-ben került leírásra (Csanády és mtsai, Eur Heart J. 1987) és a következő 5 évvel később leírták a veleszületett süketnémával társult HCM-ben szenvedő proband és családtagjainak klinikai és genetikai analízisét. Még az izomzat primer esetleges vizsgálatakor 26 év korában a proband kiválóan teljesített a szűk keresztmetsékű aortánál. Hypertrophiás szívizomgyógyában a legtöbb esetben a kötő szövet nem a jellemző. A szűk keresztmetsékű aorta és a hipertrophiás szívizomgyógyában a veleszületett süketnémával társult HCM-et azonosítottuk. A proband és családtagjainak a veleszületett süketnémával társult HCM-et azonosítottuk. A proband és családtagjainak a veleszületett süketnémával társult HCM-et azonosítottuk. A proband és családtagjainak a veleszületett süketnémával társult HCM-et azonosítottuk.

Abstract (angol): Mutation analysis of the myosin binding protein c gene (MYBPC3) in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in some cases associated with different syndromes (e.g. Andersen-Fabry sy, Friedrich sy, Noonan sy.) as a partial manifestation. A specific syndrome, where HCM was associated with congenital deaf-mutism, was first described in 1987 (Csanády et al., Eur Heart J. 1987) and 5 years later the clinical and genetic analysis of the proband and his family members with congenital deaf-mutism associated HCM was published. At the time of the first examination of the proband, at the age of 26, the aortic diameter was normal. In HCM, the connective tissue is not the characteristic. The narrow aorta and HCM associated with congenital deaf-mutism were identified in the proband and his family members. The proband and his family members with congenital deaf-mutism associated HCM were identified. The proband and his family members with congenital deaf-mutism associated HCM were identified. The proband and his family members with congenital deaf-mutism associated HCM were identified.

Sorszám

Szerzők neve

Görbe Anikó, Giricz Zoltán, Szunyog Andrea, Baxter GF, Csont Tamás, Ferdinandy Péter
Kardiovaszkuláris Kutatócsoport és Pharmahungary Csoport, SZTE ÁOK Biokémiai Intézet, Division of Pharmacology, School of Pharmacy, Cardiff

Cím (magyar)

A NO-cGMP-PKG függő jelátviteli út szerepe a szívizomsejtek védelmében hypoxia-reoxigenizáció során

Cím (angol)

Role of NO-cGMP-PKG signalling in the protection of cardiac myocytes subjected to hypoxia/reoxygenation

Téma

Experimentális kardiológia (9)

Kulcsszavak

NO-cGMP-PKG, hypoxia-reoxygenation, cardiac myocyte

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Az NO egy citoprotektív molekula, mely hatását a cGMP függő PKG jelátviteli úton fejti ki. Az NO hatásának kifejtése során a szolubilis guanilat-cikláz hem csoportjához kötődik és aktiválja az enzimet. A B-típusú nátriuretikus peptid (BNP) partikuláris guanilat-cikláz aktiválásával valószínűleg szintén a cGMP függő PKG jelátviteli úton keresztül hat. Munkánk célja a cGMP függő PKG szignalizációs út felderítése volt a citoprotekcióban. Kísérleteinket primer szívizomsejt tenyészeteken végeztük. A csoportokat iszkémiás károsodásnak tettük ki, amelyhez hipoxiás oldatot használtunk, valamint a tenyészeteket 3 óráig 95% N₂ and 5% CO₂ keverék alatt inkubáltuk. Az első csoport kontrollként szolgált, míg a többieket a következő anyagokkal kezeltük: (2) cGMP analóg 8-Br-cGMP, (3) 8-Br-cGMP + PKG inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor SNAP, (6) SNAP + KT, (7) BNP, (8) BNP + KT. Végül 2 órás reoxigenizációt követően minden csoport sejtjein viabilitás tesztet végeztünk. A szimulált iszkémiás és az azt követő reoxigenizációs kezelés a sejtek 34%-ának pusztulását okozta, melyet azonban mind a cGMP analóg 8Br-cGMP, mind a BNP (13% p<0.001), valamint a SNAP is (18% p<0.05) szignifikánsan kivédett. A fenti anyagok védő hatását a PKG inhibitor KT minden esetben gátolta (34%). A következő kísérletekben a kardiomiociták PKG aktivitását ellenőriztük. Az enzim egyik célmolekulájának, a foszfolambánnak (PLB) a foszforilációs módosulását vizsgáltuk Western blot segítségével. A következő csoportokat hoztuk létre: (1) kontroll (2) protein kináz A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. A pPLB/PLB arány BNP és 8Br-cGMP kezelés hatására szignifikánsan megemelkedett, míg KT hatására mindkét esetben visszatért a kontroll szintjére. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a citoprotekcióban az NO donor SNAP, a cGMP analóg 8-Br-cGMP és a BNP egyaránt hatékonyan bizonyult és mindhárom anyag hatását a PKG inhibitor KT5823 kivédte, így a citoprotektív hatás valószínűleg a cGMP-PKG útvonalon valósul meg. (A munkát a Wellcome Trust támogatta).

Absztrakt (angol)

Nitric oxide (NO) is a cytoprotective molecule acting via the cGMP-protein kinase G signalling pathway activating the soluble-guanylate-cyclase (GC). The B-type natriuretic peptide (BNP) activates the particular GC and probably acts via the same pathway. The aim of the present study was the exploration of the downstream signalling pathway of cGMP signalling. Therefore, primary cardiomyocyte cultures prepared from newborn rats were subjected to 3 h hypoxia and 2 h reoxygenation. The following treatments were applied during the protocol: (1) untreated control, (2) cGMP analogue 8Br-cGMP, (3) 8Br-cGMP and the protein-kinase-G inhibitor KT5823 (KT), (4) KT, (5) NO donor S-nitroso-penicillamine (SNAP), (6) SNAP and KT, (7) BNP, (8) BNP+KT. Viability tests were done in all groups with trypan blue staining. After simulated ischemia and reoxygenation, cell death found to be 34%, which was inhibited by 8Br-cGMP (13%, p<0.001), SNAP (18%, p<0.05), or BNP (12%, p<0.001), respectively. The protection was inhibited by KT in each case. PKG activity of cardiomyocytes was tested using detection of phosphorylation of PLB by western blot. The following groups were tested after hypoxia: (1) untreated control (2) protein kinase A inhibitor KT5720 (KTA), (3) BNP+KTA, (4) BNP+KTA+KT (5) 8Br-cGMP+KTA, (6) 8Br-cGMP+KTA+KT. Ratio of pPLB/PLB significantly increased after administration of both BNP and 8Br-cGMP, which was abolished by KT. We conclude that increasing cGMP by activation of soluble or particulate guanylate cyclase exerts cytoprotective effect via a common downstream pathway of PKG signalling in cardiac myocytes (The study was supported by the Wellcome Trust).

Sorszám

Kádár Krisztina, Nagy András, Kollai Márk, Horváth Tamás, Tóth Attila, Constantin Tamás, Fekete György

Szerzők neve

Gottsegen György Kardiológiai Intézet, SE Humán Élettani Intézet, Ér-és Szívsebészeti Klinika Radiológia Diagnosztika, SE II. sz. Gyermekklinika

Cím (magyar)

Fabry betegség komplex kardiológiai vizsgálata gyermek- és felnőttben

Cím (angol)

Assessment of cardiac manifestations in Fabry disease in children and adults

Téma

Gyermekkardiológia (10)

Kulcsszavak

pediatric cardiology, echocardiography, magnetic resonance imaging

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A Fabry betegség (FB) ritka, genetikailag X kromoszómához kötött betegség, kevés adat ismert kardiális manifesztációkról. Célunk: a F betegekben elkezdett prospektív morfológiai és funkcionális vizsgálatok első eredményeinek ismertetése. Betegek: 2005.04.01.-2007.11.30 között 13 genetikailag igazolt FB (9 heterozygota-HtZ), életkor 14-55 év, (4 homozygota-HZ) átl.életkor 30,5 év. Módszerek: EKG, Echó (morfológia, falvastagságok, regurgitációk megítélése). PD és TDI (TEI index mérés, szisztolés és diasztolés funkció). Szív MRI: bal kamrai izomtömeg, myocardium funkció vizsgálat (late enhancement). Egy éve carotis érfal rugalmassági vizsgálatok is részét képezik protokollunknak. Eredmények: a 4 férfi HZ betegből 3-ban , a 9 HtZ hordozóból 6-ban találtunk kardiális manifesztációt. A rövid PR távolság (1-1), localis endocardialis fibrózis (3-3) mindkét, a két mitralis regurgitáció a HtZ csoportban volt. A lin EF (0,39+-0,8%) és TEI index (0,27+-0,5) értékek norm. tartományban voltak. Két mérsékelt bal kamra hypertrophiát (HZ)-t eltekintve érdekes módon echocardiographiával súlyos izommegvastagodás egyik csoportban sem igazolódott. Az MRI BK izomtömeg a HZ csoportban magasabb volt (átl.125gr/m2+-13) vs HtZ (átl. 105gr/m2 +-15). Diasztolés diszfunkció (relaxatio zavar) és egy longitudinális szisztolés funkciózavar igazolódott TDI-val egy-egy HZ betegben. Ritmuszavar (pitvar fibrilláció) egy HZ betegben volt. Ischaemiás szívbetegség egy HtZ-ban igazolódott. Szívelégtelen beteg nem volt. Összefoglalás: FB-ben igen sokféle kardiális manifesztációt találtunk, de súlyos szívizombetegség nem fordult elő. Morfológiai jelként az echocardiographiával észlelt localis endocardialis fibrosis gyakori tünet mind a HZ, mind a HtZ csoportban, így ennek szűrővizsgálati értékét is felvetjük. A többféle funkcionális noninvaiv módszer eredményeinek értékeléséhez hosszú távú nyomon követés szükséges.

Absztrakt (angol)

Fabry disease (FD) is a rare X-linked lysosomal storage disease. To date, cardiac studies in F pts were done with relatively small pt number. Purpose: prospective cardiac morfolological and functional investigations of F pst, between 01.04.2005-11.30.2007. Study population: 13 pts aged 14-55 yrs with genetically confirmed FD. Heterozygous (HtZ) females-9 , homozygous (HZ) males - 4 (mean age 30,5 yrs.). Methods: clinical investigations, ECG, standard M-mode/2D,PD, Color Doppler, TDI (for longitudinal systolic function and diastolic function) and cardiac MRI (LV study for volumetry, and LV mass measurements). Results: 9 F pts have cardiac involvements , 6 HtZ pts and HZ pts. Short PR segment on ECG (1-1), local endocardial fibrosis on 2DE (3-3) were found in both groups. Global systolic LV functional parameter LV shortening fraction (0,39+-8%) and combined systolic-diastolic function parameter -TEI index(0,27+-0,5) were normal in all pts. LV hypertrophy was mild in 2 HZ pts., trivial mitral regurgitation occurred in 2 HtZ pts., and ischaemic heart disease in 1 HtZ pt. No pts had heart failure. Diastolic dysfunction, and longitudinal systolic dysfunction on TDI were found in 2 HZpts. LV mass measured by MRI was higher in HZ pts vs HtZ pts (125 gr/m2 +-13 vs 105 gr/m2 +-15). Conclusion: Our FD pts showed very different cardiac involvements, but no severe Fabry Cardiomyopathy was found. Most frequent morfolological change was the local endocardial fibrosis, which could be an early marker of FD. For functional assessment of combined noninvasive methods long term follow-up is necessary.

Sorszám

Szerzők neve

Szelíd Zsolt, Pokreisz Péter, Merkely Béla, Janssens Stefan
SE, Kardiológiai Központ, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

Cím (magyar)

Adenovírus-mediált endotheliális nitrogén oxid szintetáz géntranszfer mérsékli az apoptosist és a myocardium károsodás mértékét iszkémia-reperfúzióban

Cím (angol)

Adenovirus-mediated endothelial nitric oxide synthase gene transfer attenuates cardiac apoptosis and myocardial injury during ischaemia-reperfusion

Téma

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Kulcsszavak

gene transfer, endothelial nitric oxide synthase, ischaemia-reperfusion

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Háttér: A nitrogén oxid (NO) számos módon befolyásolja a myocardium iszkémia-reperfúziós (I/R) károsodás mértékét. Vizsgálatunkban cardioszelektív NOS3 géntranszfer hatását és az apoptosist szerepét tanulmányoztuk myocardium I/R sertés modellen. Módszer és Eredmények: Perkután coronária vénás injektálással regionális myocardium géntranszfert végeztünk humán NOS3-at kódoló [AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12], vagy transzgen nélküli [AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11] adenovírus vektorral. Három nappal később 45 perces perkután középső harmadi LAD okklúziót végeztünk, amit 4 órás reperfúzió követett vírus vektor nélküli (kontroll, n=16) és vektorral injektált állatokban. A reperfúzió végére a bal kamrai szisztolés (dP/dt max) és diasztolés funkció (dP/dt min) NOS3-transzgen állatokban kevésbé csökkent, mint AdRR5-injektáltakban (2710±105 vs 1600±84 Hgmm/s és -2740±150 vs -2010±200 Hgmm/s P<0.05). Az ugyancsak diasztolés funkciót jelző izovolumetriás időkonstans (tau) csak a kontroll és AdRR5-injektált sertésekben növekedett az iszkémiás periódusban. Bal kamrai metszeteken a myocardialis infarktus mérete (rizikó area %) AdNOS3-kezelte állatokban szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoportokéhoz képest. Az AdNOS3-injektált myocardiumban a géntranszfer hatékonyságát real-time PCR és Western Immunoblot segítségével, a fokozott lokális NO termelést pedig DAF 2-DA festéssel igazoltuk. A TUNEL-pozitív apoptotikus sejtek aránya a NOS3-kezelte csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt (4±2%), mint a kontroll csoportokban (19±3 és 20±4%, P<0,005 mindkettőre). Az anti-apoptotikus Bcl-xL myocardialis génexpressziója pedig NOS3-transzgen állatokban magasabb volt, mint a kontroll csoportokban (14.9±2.3 vs. 8.1±1.8 és 6.8±1.2 fg mRNS/fg HPRT mRNS, P<0.05). Összefoglalás: Myocardialis NOS3 géntranszfer csökkenti az I/R károsodás mértékét és mérsékeli a kialakuló BK diszfunkciót sertés modellen. A NOS3 géntranszfert követő kardioprotekció összefüggésben állhat az apoptosist gátlással.

Absztrakt (angol)

Background. Nitric oxide (NO) variably modulates the severity of myocardial ischemia-reperfusion (MI/R) injury. We investigated the effect of cardioselective NOS3 gene transfer and the role of apoptosis in a porcine model of MI/R injury. Methods and Results. Regional myocardial gene transfer was performed using a retrograde coronary venous injection method with human NOS3 {AdNOS3, 5x10(10) PFU, n=12} or control vector {AdRR5, 5x10(10) PFU, n=11}. MI/R injury was induced by a 45 min mid-LAD balloon occlusion followed by 4 hours of reperfusion in pigs without (control, n=16) or with prior virus injection. At the end of reperfusion, left ventricular systolic (dP/dt max) and diastolic (dP/dt min) function was better preserved in AdNOS3- than in AdRR5-injected pigs (2710±105 vs 1600±84 mmHg/s, and -2740±150 vs -2010±200 mmHg/s respectively, P<0.05, for both). Isovolumetric time constant (tau) was only prolonged in control and in control virus-injected animals. Myocardial infarct size (% area at risk) was smaller in AdNOS3-treated than in control and AdRR5-injected pigs. Myocardial expression of human NOS3 was confirmed using real-time PCR and Western Immunoblot. Enhanced local production of NO was detected by DAF 2-DA. Frequency of TUNEL-positive cardiomyocytes was significantly lower in AdNOS3-treated (4±2%) pigs, than in the control groups (19±3 és 20±4%, P<0,005 for both). Anti-apoptotic Bcl-xL gene expression was greater in AdNOS3-treated compared to control and AdRR5-injected animals (14.9±2.3 versus 8.1±1.8 and 6.8±1.2 fg mRNA/fg HPRT mRNA, P<0.05). Conclusions. Myocardial NOS3 gene transfer attenuates MI/R injury and left ventricular dysfunction in pigs. Cardioprotection following NOS3 gene transfer may be related to attenuated apoptosis.

Sorszám

Szűts Viktória, Baczkó István, Bódi Z., Csincsik L., Nazamin Houshmand, Ménesi D., Kelemen Zs., Puskás G. László, Varga-O. Z., Virág László, Jost Norbert, Papp J. Gyula, Varró András

Szerzők neve

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged, Szegedi Funkcionális Genomikai Labor, MTA SZBK, Szeged, MTA Keringés-farmakológiai Kutatócsoport

Cím (magyar)

IK1 ioncsatorna gének és fehérjék expressziós változása dilatatív kardiomiopátiában

Cím (angol)

Expression alterations of ion channels for IK1 current in dilated cardiomyopathy of human heart

Téma

Molekuláris kardiológia, genetika (8)

Kulcsszavak

K-ion channel, IK1, Kir2.x, TWIK, TASK

Típus

Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

A kifelé egyenirányító kálium ionáramok (IK1) meghatározzák a szívizom nyugalmi membránpotenciálját és a repolarizáció utolsó fázisát. Ezeknek az ioncsatornáknak a molekuláris háttere még nem teljesen tisztázott. Habár a szerkezetük különböző, ismeretes, hogy a Kir2.x pórusalkotó α -alegységek valamint a TWIK és TASK két-pórusú α -alegységek együttesen alakítják ki az IK1 ionáramot. Megvizsgáltuk, hogy a Kir2.x, TWIK1 és TASK1 csatornafehérjék hozzájárulnak-e az IK1 ionáram létrehozásához és tanulmányoztuk lehetséges hozzájárulásukat az elektrofiziológiai remodellinghez dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben. Vizsgálatokat végeztünk real-time qPCR módszerrel és Western blot technikával 12 dilatatív kardiomiopátiás beteg balkamrai és 12 egészséges balkamrai szívszöveti mintákból. Méréseink azt mutatják, hogy a Kir2.1 mRNA és protein mennyisége nő ($151.6 \pm 17.2\%$), míg a TWIK1 mRNA és protein denzitása lecsökken ($35.4 \pm 17.4\%$) dilatatív kardiomiopátiás beteg szívben az egészségesekhez képest. A TASK1 és Kir2.2 mRNA és fehérje mennyisége kevésbé változott. A jelenleg közölt tanulmány eredményei azt mutatják, hogy mind a Kir2.x mind a TWIK1 ioncsatornák jelentős szerepet játszanak az IK1 ionáram kialakításában és feltehetően különbözőképpen változnak betegségekben, mint például dilatatív kardiomiopátiában. Ennek fontos patofiziológiai és terápiás vonatkozásai lehetnek a jövőben. Ez a munka az OTKA NI-61902 és az EU FP6grant (LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart) pályázatok támogatásával készült.

Absztrakt (angol)

The inward rectifier potassium current (IK1) determines the resting membrane potential and contributes to the final repolarization in cardiac muscle but its molecular biological background is still uncertain. Although they are structurally very different, it is thought that both Kir2.x are pore-forming α -subunit genes and TWIK and TASK two-pore forming α -subunit genes may underline the structural base of IK1. Therefore we examined the contribution of Kir2.x, TWIK1 and TASK1 to IK1 and its possible contribution to electrophysiological remodelling during dilated cardiomyopathy in human ventricular muscle. We have quantified the pore forming α - and auxiliary β -subunit-coding mRNAs of IK1 channels by real-time qPCR and immunoblot methods in heart tissue samples. Cardiac left ventricular tissue samples were obtained from 12 hearts of patients with dilated cardiomyopathy and from 12 undiseased donors. We observed that Kir2.1 mRNA and the corresponding protein densities were upregulated ($151.6 \pm 17.2\%$) while the TWIK1 mRNA and protein densities were down-regulated ($35.4 \pm 17.4\%$) in dilated cardiomyopathy compared to undiseased control hearts. The mRNA and protein densities of TASK1 and Kir2.2 were not altered. The results of the present study suggest that both Kir2.x and TWIK1 channels contribute to IK1 and they can be differently altered in diseased states such as dilated cardiomyopathy. This latter may have important pathophysiological and possible therapeutical implications in the future. This work was supported by grants from OTKA NI-61902 and EU FP6grant LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart

Sorszám

197. ifj.

Szerzők neve

Tóth Tímea, Orosz Andrea, Nagy Viktória, Hőgye Márta, Csanády Miklós, Forster Tamás, Sepp Róbert

Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szegedi Tudományegyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Cím (magyar)

A myozin kötő c fehérje gén (MYBPC3) mutációanalízise hypertrophiás cardiomyopathiában

Cím (angol)

Mutation analysis of the myosin binding protein c gene (MYBPC3) in hypertrophic cardiomyopathy

Téma

Szívelégtelenség, echocardiographia (2)

Kulcsszavak

hypertrophic cardiomyopathy, myosin binding protein C gene

Típus

ifj. Előadás (10 perc + 5 perc vita)

Absztrakt (magyar)

Háttér: A hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) a szívizomzat primer betegsége, mely elsősorban a sarcomert kódoló génmutációk következtében alakul ki. A HCM-ben az egyik leggyakrabban érintett kóroki gén a myozin kötő C fehérje gén (MYBPC3). Beteg és módszer: Munkánkban 15 HCM-ben szenvedő probandban (10 férfi, 5 nő, átlagéletkor: 52±12 év, maximális bal kamra fal vastagság: 20±7 mm, >30 Hgmm bal kamra kifolyótraktus obstrukció 6 betegben) végeztük el a myozin kötő C fehérje gén (MYBPC3) analízisét. A gén kódoló 35 exonját polimeráz lánreakcióval amplifikáltuk, a mutációanalízis single strand conformation polymorphism (SSCP) vagy denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) metodikával történt. Az eltérő mobilitást mutató ampliconokat megszekvenáltuk. Eredmények: A 15 betegben 3 kóroki MYBPC3 mutációt azonosítottunk. A három mutáció közül egy a 33-as exonban észlelt pontmutáció (CAG1226TAG, Gln1226Stop), egy a 7-es exon és intron határán talált splice site mutáció (int7DSG+1A, Arg273+1X), valamint egy a 25-ös exonban azonosított 2 bázispárból álló mikrodéláció (delCT2893-2894, Ala953+14X). Mindhárom mutáció stop kodon aktiváción keresztül feltehetően korai translációs terminációhoz vezet, a normálisnál rövidebb, csonkolt fehérjék átíródásával. Az érintett 3 család 18 analizált családtagja közül 10 mutációhordozót észleltünk, melyek közül 5 (50%) klinikailag nem volt érintett. Az utánkövetés alatt négy mutációhordozó halt meg, kettő hirtelen szívhalállal, egy stroke következtében, egy pedig HCM-től független ok miatt. Összefoglalás: Eredményeink, korábbi vizsgálatainkkal együtt arra utalnak, hogy a MYBPC3 gén az egyik leggyakrabban érintett gén magyar HCM-es betegekben.

Absztrakt (angol)

Background: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary disease of the myocardium due to mutations in genes encoding for mainly sarcomeric proteins. One of the most frequently affected disease gene in HCM is the myosin binding protein C gene (MYBPC3.) Patients and methods: We analysed 15 HCM probands (10 males, 5 females, average age: 52±12 yrs, maximal diastolic left ventricular wall thickness: 20±7 mm, >30 Hgmm left ventricular outflow tract gradient in 6 pts) for mutations in the myosin binding protein C gene. The coding 35 exons of the gene were amplified using the polymerase chain reaction, mutation analysis were done using single strand conformation polymorphism (SSCP) or denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC). Amplicons with altered migration patterns were direct sequenced. Results: Three disease causing MYBPC3 mutations were identified in the 15 HCM patients. The three mutations comprised a missense point mutation in exon 33 (CAG1226TAG, Gln1226Stop), a splice site mutation at the border of exon 7 and intron 7 (int7DSG+1A, Arg273+1X), and 2 basepair microdeletion in exon 25 (delCT2893-2894, Ala953+14X). All three mutations are predicted to lead to early termination of translation, and the formation of truncated proteins. Among 18 family members of the 3 families we identified 10 mutation carriers. Five of the mutation carriers (50%) did not manifest the disease. During follow up, 4 mutation carriers died, two of sudden cardiac death, one of stroke and one of HCM unrelated reasons. Summary: In the light of our previous results these findings indicate that MYBPC3 gene is one of the most frequently affected disease gene in Hungarian HCM patients.