

IGAZOLÁS

A Magyar Kardiológusok Társasága igazolja, hogy

Név:.....*Dv. Halász Csaba*.....

Cím:.....*9221, Levél, Főzf. A-4.9.*.....

Orvosi pecsétszám:.....*74647*.....

részt vett a Társaság tudományos kongresszusán, mely Balatonfüreden,
2016. május 5-7. között került megrendezésre.

A kongresszus akkreditációs pontértéke tesztírással együtt 50 pont,
tesztírás nélkül 25 pont.

Balatonfüred, 2016. május. 5.



Magyar Kardiológusok Társasága

Cardiologia Hungarica



Kongresszusi előadáskivonatok (Abstracts)

Minden elfogadott eredeti
közlemény első szerzője
100 000 forintos utazási
támogatásban részesül
a Magyar Kardiológusok
Társaságától!

Supplementum F
2016. május



Cardiologia Hungarica
honlapja:
www.mkardio.hu/ch

- 3 A pitvari funkció echokardiográfiás vizsgálata
- 6 Aritmia varia
- 10 Az iszkémiás szívbetegség invazív diagnosztikája és kezelése
- 18 Elektronikus poszter szekció
- 31 Érdekességek az echokardiográfia témakörében
- 33 Experimentális kardiológia
- 46 Experimentális kardiológia – ifjúsági előadások
- 50 Felnőtt szívsebészet
- 53 Gyermekkardiológia
- 58 Hagyományos poszter szekció
- 62 Interaktív esetbemutatók
- 71 Iszkémiás szívbetegség – prevenció és rehabilitáció
- 75 Legjobb ifjúsági előadások
- 82 MR gyöngyszemek
- 86 Percutan billentyűműtétek
- 89 Perifériás keringés, tüdőkeringés
- 92 Pitvarfibrilláció katéterablációja
- 95 Reanimáció, hipotermia
- 97 Sport és kardiológia
- 100 Szívelégtelenség
- 112 Transzplantáció, kongenitális szívsebészet
- 115 Újabb típusú beültethető eszközök
- 117 Újdonságok a szív CT képalkotásban

in subsarcolemmal mitochondria. Expression of mitofusin 2 (MFN2, a marker of mitochondrial fusion) was increased while Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3 (BNIP3, a marker of mitophagy) decreased, however, expression of other markers of cardiac auto- and mitophagy, mitochondrial dynamics, mTOR and apoptotic pathways were unchanged in prediabetes. This is the first comprehensive analysis of cardiac effects of prediabetes demonstrating that prediabetes induces mild diastolic dysfunction, which is associated with early changes in mitochondrial dynamics, mitophagy and elevated oxidative stress, and that prediabetes-induced oxidative stress likely originates from the subsarcolemmal mitochondria.

REPOLARIZÁCIÓS ÉRZÉKENYSÉG VIZSGÁLATA NYÚL SPORTSZÍV-MODELLBEN

Kui Péter¹, Takács Hedvig¹, Morvay Nikolett², Leprán István²,
Tiszlavicz László³, Nagy Norbert², Ördög Balázs², Farkas András¹,
Forster Tamás¹, Varró András², Farkas Attila¹

¹SZTE ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

²SZTE ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged

³SZTE ÁOK, Patológia Intézet, Szeged

Kulcsszavak: sportszív, hirtelen szívhalál, echokardiográfia, repolarizáció, variabilitás

Bevezetés: A sportolóknak ritkán előforduló hirtelen halál kialakulásának oka sokszor pontosan nem ismert. Feltételezésünk szerint az ismert strukturális elváltozások mellett, funkcionális okok (pl. a repolarizációs tartalék csökkenése) is vezethetnek életveszélyes kamrai ritmuszavarok kialakulásához. Jelen munkánkban a hosszú távú fizikai terhelés hatását vizsgáltuk a szívizom elektromos tevékenységére nyúl sportszív modellünkben.

Módszerek: Munkánkban Új-Zélandi fehér nyulakat használtunk, melyeket randomizáltan egy „pihenő” és egy „futó” csoportba soroltunk (n=7). A futó csoport állatait 12 héten keresztül futópádon edzettük. Ketamin szedáció mellett szívultrahang és nyugalmi EKG-vizsgálatokat végeztünk. Ezt követően a nyúl szívét az ismert proaritmiás hatású dofetilid (50 nM) oldattal perfundáltuk. Randomizált és vakpróbas módszerrel aritmia és EKG-analízist végeztünk.

Eredmények: A 12. héten elvégzett szívultrahang-vizsgálat során a bal kamrai diasztolés belső átmérő (LVIDd) szignifikánsan nagyobb volt a futó nyulakban a pihenőkhöz képest (17.4 ± 0.3 vs. 14.7 ± 0.8 mm, $p < 0.05$), emellett a nyugalmi szívfrekvencia kisebb volt a futó csoportban (198 ± 4 vs. 253 ± 8 , $p < 0.05$). Az in vivo PQ, QT, RR és Tpeak-Tend szakaszok, valamint az RR és Tpeak-Tend szakasz variabilitási paramétereit szignifikánsan nagyobbak voltak a futó csoportban. A dofetilid nagyobb mértékben nyújtotta a QT-szakaszt a futó csoportban in vitro körülmények között, azonban proaritmia gyakoriságban nem volt különbség a csoportok között.

Következtetés: A megnövekedett LVIDd és csökkent szívfrekvencia az állatok fiziológiai terhelés hatására létrejövő sportszív kialakulására utalnak. A parasympathetic idegrendszer megnövekedett hatását jelzi a megnövekedett PQ-szakasz és az RR-szakasz megnövekedett variabilitási paramétereit. A magas variabilitási és megnövekedett repolarizációs paraméterek a sportszív érzékenysége utalhatnak, melynek bizonyításához további kísérletek szükségesek.

Támogatás: OTKA (PD 105882), Bolyai ösztöndíj (Dr. Farkas Attila)

EXAMINATION OF THE REPOLARIZATION SENSITIVITY IN A RABBIT ATHLETE'S HEART MODEL

Kui P¹, Hedvig Takács¹, Nikolett Morvay², István Leprán²,
László Tiszlavicz³, Norbert Nagy², Balázs Ördög², András Farkas¹,
Tamás Forster^{1,2}, Attila Farkas¹

¹Department of Internal Medicine and Cardiology Center, University of Szeged, Szeged

²Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged

³Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged

Keywords: athlete's heart, sudden cardiac death, echocardiography, repolarization, variability

Introduction: The reason of the sudden cardiac death in athletes has not always been clarified. We hypothesized that apart from the structural disorders functional remodeling (e.g. reduced repolarization reserve) could also lead to life-threatening ventricular tachyarrhythmias. In a new study, the effect of the long-term exercise training was tested on the electrical activity of the myocardium in our rabbit athlete's heart model.

Methods: New-Zealand white rabbits were randomized to a 'Sedentary' and to an 'Exercised' ('Ex') group (n=7). Animals of the 'Ex' group were trained during a 12-week long treadmill-running protocol. Echocardiography and resting ECG recording were performed under ketamine anaesthesia. At the end of training protocol, rabbit hearts were Langendorff-perfused with dofetilide (50 nM) to test their proarrhythmic sensitivity. Arrhythmia and ECG analysis were performed in a blinded manner with a randomized fashion.

Results: Echocardiography on the 12. week showed significant increase in the internal end-diastolic diameter of the left ventricle (LVIDd) in the 'Ex' group (17.4 ± 0.3 vs. 14.7 ± 0.8 mm, $p < 0.05$) compared to the 'Sedentary' group. Resting heart rate was significantly lower (198 ± 4 vs. 253 ± 8 , $p < 0.05$). PQ, QT, RR, Tpeak-Tend intervals and variability parameters of the RR and Tpeak-Tend intervals in vivo were significantly greater in the 'Ex' group. Dofetilide tended to increase the QTc interval in the 'Ex' group in vitro, however there was no difference in the incidence of proarrhythmia between groups.

Conclusion: The increased LVIDd and the decreased heart rate are properties of the exercise-induced athlete's heart. The extended PQ and RR intervals and its greater variability parameters showed the increased parasympathetic tone of the autonomic nervous system. Greater variability and repolarization parameters indicate the sensibility of the athlete's heart to arrhythmia. Further investigations are warranted.

This work was supported by OTKA (PD 105882) and Bolyai fellowship of Farkas Attila.

SZÍVELÉGTELENSÉG KIALAKULÁSA KRÓNIKUS, NAGYMÉRTÉKŰ ALKOHOLFOGYASZTÁS HATÁSÁRA

Mátyás Csaba¹, Varga Zoltán V.², Mukhopadhyay Partha²,
Pálóczi János², Lajtos Tamás², Erdélyi Katalin², Pacher Pál²

¹Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

²Laboratory of Cardiovascular Physiology and Tissue Injury, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health

Kulcsszavak: alkoholos cardiomyopathia, oxidatív stressz, mitokondriális diszfunkció, kardiális steatosis

Krónikus alkoholfogyasztás hatására alkoholos cardiomyopathia alakul ki (ACM). Az ACM számos kórélettani elváltozással jellemezhető, mint oxidatív/nitratív stressz, mitokondriális diszfunkció és miokardiális remodelling. Jelenleg a krónikus és nagymértékű alkoholfogyasztás kardiális funkcióra, mitokondriális funkcióra és redox jelátvitelre kifejtett hatását vizsgáltuk a módosított NIAAA egérmodellben.

Vizsgálatainkban a módosított NIAAA alkoholmodellt használtuk. Az egerek 5% ethanol (EtOH) kaptak 10, 20, 40 napig, amelyet egyszeri/többszöri nagymértékű EtOH fogyasztással (5 g/ttkg) kombináltunk. Kontrollként izokalorikus diétán lévő állatok szerepeltek. A balkamrai (BK) funkció és morfológia meghatározására invazív hemodinamikai és echokardiográfias vizsgálatot végeztünk. Mitokondriális komplexek (I, II, IV) aktivitását, 3-nitrotirozin (3NT), 4-hidroxi-2-nonanal (4HNE) szinteket, oxidatív stressz markerek (NOX4, gp91phox, p47phox) génexpresszióját, mitokondriális biogenezist (PGC1 α , PPAR α), triglicerid-szintézist, hipertrófiát és fibrózist vizsgáltunk in vitro. A szív steatosisát, hipertrófiáját, a fibrózist és apoptózist hisztológiai módszerekkel vizsgáltuk. Vizsgálatainkban az EtOH-fogyasztás (már 10 nap+egyszeri nagymértékű EtOH-bevitel) kontraktilis diszfunkciót (csökkent végszisztolés nyomás-térfogat összefüggés meredekség, csökkent preload recruitable stroke work), károsodott relaxációt (BK relaxációs időkonstans és minimális dP/dt csökkent), vaszkuláris diszfunkciót (csökkent artériás elasztancia és teljes perifériás rezisztencia) okozott. 3NT, 4HNE, NOX4, gp91phox, p47phox markerek szintje növekedtek ACM-ben. Emellett, károsodott mitokondriális komplex (I, II, IV) aktivitás és biogenezis, myocardium-hipertrófia (megnövekedett cardiomyocyták terület), kardiális steatosis és megnövekedett mortalitás jellemezte modellünket. Az apoptózis és a fibrotikus remodelling nem mutatott különbséget.

A krónikus és túlzott mértékű alkoholfogyasztás vizsgálataink alapján szívelégtelesség, oxidatív stressz, mitokondriális diszfunkció és kardiális steatosis kialakulásához vezet.

DEVELOPMENT OF HEART FAILURE IN RESPONSE TO CHRONIC AND BINGE ETHANOL FEEDING

Csaba Mátyás¹, Zoltán V Varga², Partha Mukhopadhyay², János Pálóczi², Tamás Lajtos², Katalin Erdélyi², Pál Pacher²
¹Semmelweis University Heart and Vascular Center, Budapest
²Laboratory of Cardiovascular Physiology and Tissue Injury, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health

Keywords: alcoholic cardiomyopathy, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, cardiac steatosis

Alcoholic cardiomyopathy (ACM) develops in response to chronic alcohol consumption. ACM is characterized by a number of pathophysiological features including oxidative/nitrative stress, mitochondrial dysfunction and myocardial remodeling. We studied the effect of chronic and binge ethanol (EtOH)-feeding on cardiac function, mitochondrial function and redox signaling in the modified NLAA mouse model. We used the modified NLAA alcohol model. Mice were fed with 5% EtOH for 10, 20, 40 days (d) combined with single/multiple EtOH-binges (5 g/kgBW). Isocalorically pair-fed served as control. Left ventricular (LV) function and morphology was assessed by invasive hemodynamics and by echocardiography. Mitochondrial complex (I, II, IV) activities, 3-nitrotyrosine (3-NT), 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) levels, gene expression of oxidative stress markers (NOX4, gp91phox, p47phox), mitochondrial biogenesis (PGC1 α , PPAR α), triglyceride synthesis, hypertrophy, fibrosis were examined in vitro. Cardiac steatosis, hypertrophy, fibrosis and apoptosis were examined by histological/immunohistochemical methods.

Chronic and binge EtOH-feeding (already in 10d plus single binge) was characterized by contractile dysfunction (decreased slope of end-systolic pressure-volume relationship, decreased preload recruitable stroke work), by impaired relaxation (decreased time constant of LV pressure decay and dP/dt_{min}) and by worsened vascular function (impaired arterial elastance, lower total peripheral resistance). Oxidative stress markers 3-NT, 4-HNE, NOX4, gp91phox, p47phox was significantly increased in ACM. We observed significant downregulation of mitochondrial complex I, II, IV activities and mitochondrial biogenesis, myocardium hypertrophy (increased cardiomyocyte area), excessive cardiac steatosis and higher mortality in our model. There was no difference in apoptosis and fibrotic remodeling among the groups.

Chronic plus binge EtOH-feeding induces heart failure and increased oxidative stress coupled with mitochondrial dysfunction and cardiac steatosis.

MAO-GÁTLÓ KEZELÉS HATÁSA OBESITASRA PATKÁNYMODELLBEN

Nagy Csilla Terézia¹, Koncsos Gábor¹, Giricz Zoltán¹, Baranyai Tamás¹, Radovits Tamás², Oláh Attila², Komlódi Tímea¹, Ferdinandy Péter¹
¹Semmelweis Egyetem, Budapest
²Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Kulcsszavak: obezitás, ROS, MAO-gátló

Háttér: Az obezitas következtében kialakuló kardiovaszkuláris (CV) szövődmények egyre nagyobb gyakorisággal fordulnak elő. Korábban kimutatták, hogy egyes monoaminoxidáz-gátlók (MAO-I) a szívizomsejtek apoptózisának és a reaktív oxigén gyökök (ROS) mennyiségének csökkentésén keresztül kardioprotektívek. Azonban nem ismert, hogy a kezelés hatásos-e az elhízás szív- és érrendszeri szövődményeire.

Célkitűzés: MAO-I kezelés elhízásra és CV következményeire kifejtett hatásának vizsgálata obes patkánymodellben.

Módszerek: Hím Long Evans patkányokat két csoportba osztottuk: kontroll diéta (CD), magas zsír és cukor diéta (HFHSD). A diéta 16. hetétől MAO-I kezeléssel további 2 alcsoportba osztottuk az állatokat: HFHSD+MAO-I, CD+MAO-I. A 16. és 24. héten orális glükóztolerancia tesztet (OGTT) és inzulin tolerancia-tesztet (ITT) végeztünk. A táp- és vízfelvételt metabolikus ketrecben vizsgáltuk. Az etetés végén hemodinamikai- és szívfunkciós vizsgálatokat, valamint komputertomográfiával a zsírszövet-mennyiség mérést végeztünk. A szívből mitokondrium frakciókat izoláltunk, melyekből ROS termelést és O₂ fogyasztást mértünk.

Eredmények: A diéta hatására a HFHSD és HFHSD+MAO-I csoportokban az állatok testsúlya és zsírmennyisége nagyobb volt és a táplálékfelvétel azonos kalóriabevitel mellett csökkent a CD, CD+MAO-I-hoz képest. Az OGTT- és ITT-mérések károsodott glükózház tartást mutattak. A szív mitokondriális O₂-fogyasztása növekedett a HFHSD csoportban a CD-hoz képest. A HFHSD+MAO-I csoportban csökkent a teljes test zsírmennyisége a HFHSD-hoz képest. A szív mitokondrium frakcióiban mért ROS-termelés csökkent a MAO-I-al kezelt csoportban a CD, HFHSD-csoportokhoz képest. A szívfunkciós paraméterekben nem volt szignifikáns eltérés a csoportok között.

Összefoglalás: Kísérletünkben sikerült kimutatnunk, hogy túlsúlyos állatokban a MAO-gátló mérsékelte az elhízást, valamint csökkentette a szív ROS-termelését. Eredményeink rámutathatnak a MAO-gátlók új indikációs területére.

EFFECT OF MAO INHIBITION ON OBESITY

Csilla Terézia Nagy¹, Gábor Koncsos¹, Zoltán Giricz¹, Tamás Baranyai¹, Tamás Radovits², Attila Oláh², Tímea Komlódi¹, Péter Ferdinandy¹
¹Semmelweis University, Budapest
²Semmelweis University Heart and Vascular Center, Budapest

Keywords: obesity, ROS, MAO inhibition

Background: The incidence of obesity is increasing worldwide and its detrimental effects on the cardiovascular (CV) system are common nowadays. Therefore, the therapy of these detrimental consequences is of high importance. A previous study proved that a MAO inhibitor (MAOI) has cardioprotective effect via decreasing apoptosis and reactive oxygen species (ROS) in cardiomyocytes. However, the effects of MAOIs in obesity-induced CV damage is yet unknown. **Aim:** Research of the effects of a MAOI in obesity and its CV consequences in a rat model.

Methods: Male Long Evans rats were divided into two groups: control diet (CD) and high fat high sucrose diet (HFHSD). At the 16th week animals were further divided into two groups based on the treatment: CD+MAOI, HFHSD+MAOI. On the 16th and 24th weeks we performed oral glucose tolerance tests (OGTT) and insulin tolerance tests (ITT). At the 24th week metabolism was assessed with metabolic cage and the adipose tissue volume by computer tomography. Hemodynamic and cardiac functions were assessed as well. We isolated mitochondrial fractions from the heart to assess mitochondrial O₂ consumption and ROS.

Results: Due to the diet the body weight and adipose tissue volume were elevated in the HFHSD and HFHSD+MAOI groups compared to the CD, CD+MAOI groups, and food intake was attenuated even though there was no difference in caloric intake. OGTT and ITT results showed impaired glucose homeostasis. Mitochondrial O₂ consumption in the heart was elevated in the HFHSD group compared to the CD group. The whole body adipose tissue volume was decreased in the HFHSD+MAOI group compared to the HFHSD. Cardiac mitochondrial ROS production was decreased in the MAOI treated groups compared to the CD, HFHSD groups. There was no significant difference in cardiac functions between the four groups.

Conclusion: In our experiment we proved that the MAOI moderates obesity and attenuates ROS production of the heart. Our results may point at a new indication of MAOI.

A MIRP2 MENEKÍTI A HOSSZÚ QT-FENOTÍPUS

Ördög Balázs, Hartai Teodóra, Déri Szilvia, Virág László, Varró András
 SZTE ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged

Kulcsszavak: hosszú QT-szindróma, késői egyenirányító, szabályozó alegységek
 A hosszú QT-szindróma 5-ös típusát (LQT5) a minK fehérjét kódoló KCNE1-génben bekövetkező funkcióvesztéses mutációk okozzák. A minK a késői egyenirányító kálium áram lassú kompenzációjáért (IK_s) felelős ioncsatornák fontos szabályozó alegysége. Előzetes tanulmányaink eredményei szerint a minK-kel rokon, ugyancsak a KCNE-gének által kódolt MiRP fehérjék is kifejeződnek szívizomsejtekben és képesek modulálni az IK_s-csatornák működését. Jelen tanulmányunkban a MiRP2 hatását vizsgáltuk az LQT5 fenotípus kialakulására. Heterológ expressziós rendszerben fejeztük ki az IK_s-csatornák pórusképző alegységét (KvLQT1) a minK vad típusú (WT-minK) és a minK G52R mutációt hordozó LQT5 variánsát (LQT5-minK), valamint a MiRP2 szabályozó alegységek különböző kombinációit. A kifejeződő áramot patch clamp technikával karakterizáltuk.

A +20 mV-os depolarizáló pulzust követően -40 mV-on mért farokáram-denzitások a KvLQT1-et és WT-minK-et kifejező sejtekben volt a legmagasabb (44 pA/pF, n=21), a domináns negatív hatású LQT5 minK variáns jelenlétében a farokáram-denzitások jelentős mértékben csökkentek (9 pA/pF, n=21). A MiRP2 kifejezése a KvLQT1/WT-minK kombinációval szintén csökkentette az áramdenzitásokat (22 pA/pF, n=

20). Meglepő módon azonban, a MiRP2 együttes kifejezése a heterozigóta LQT5 genotípusnak megfelelő KvLQT1/WT-minK /LQT5-minK kombinációval teljes mértékben kiküszöbölte a mutáns LQT5-minK alegység gátló hatását és a csak vad típusú, KvLQT1/WT-minK/MiRP2 fehérjékből álló csatornákhöz hasonló áramdenzitásokat eredményezett (29 pA/pF, n=28).

A MiRP2 tehát az I_{K_s} modelljéül szolgáló, KvLQT1/WT-minK alegységekből álló csatornákra nézve gátló hatású, ugyanakkor menekíti az LQT5-fenotípust az ugyancsak gátló hatású LQT5-minK variáns jelenlétében in vitro körülmények között. Mindez felveti annak a lehetőségét, hogy a MiRP2 részt vesz az I_{K_s} -csatornák szabályozásában és módosítja a tünetek manifestációját LQT5 betegekben.

MIRP2 RESCUES THE LONG QT PHENOTYPE

Balázs Ördög, Teodóra Hartai, Szilvia Déri, László Virág, András Varró
Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged

Keywords: Long QT Syndrome, delayed rectifier, regulatory subunits

Long QT Syndrome type 5 is caused by loss of function mutations in the KCNE1 gene encoding for minK, an important regulatory subunit of ion channels generating the slow component of the cardiac delayed rectifier potassium current (I_{K_s}). Our preliminary studies showed that minK-related peptides (MiRPs), also encoded by members of the KCNE gene family, are expressed in cardiomyocytes and that MiRPs can modulate I_{K_s} channel function. In this study, we investigate the effects of MiRP2 on the development of the LQT5 phenotype.

We co-expressed the pore-forming subunit of I_{K_s} channels KvLQT1, along with different combinations of the wild type minK (WT-minK), the LQT5 minK variant carrying the G52R mutation (LQT5-minK) or the wild type MiRP2 in a heterologous expression system and characterized whole cell currents by the patch clamp technique.

Tail current densities, measured at -40 mV after a +20 mV depolarizing pulse were the highest in cells expressing KvLQT1 and WT-minK (44 pA/pF, n=21). Co-expression of LQT5-minK with the KvLQT1/WT-minK channels decreased tail current densities significantly (9 pA/pF, n=21), in agreement with the LQT5 phenotype. Addition of MiRP2 to the KvLQT1/WT-minK combination decreased tail currents as well (22 pA/pF, n=20). Surprisingly, when MiRP2 was added to the subunit configuration expressing the heterozygous LQT5 genotype (KvLQT1/WT-minK/LQT5-minK), the inhibitory effect of LQT5-minK on tail current densities was diminished and resulted in current densities (29 pA/pF, n=28), comparable to that of the KvLQT1/WT-minK/MiRP2 combination expressing only wild type subunits. We therefore conclude that MiRP2 negatively modulates currents driven by KvLQT1/WT-minK channels modeling I_{K_s} and rescue the inhibitory effect of the LQT5-minK variant on I_{K_s} in cells. Thus, MiRP2 may contribute to the modulation of I_{K_s} channels and may also modulate the development of the disease phenotype in LQT5 syndrome patients.

APELA, AZ APELIN RECEPTOR ÚJONNAN FELFEDEZETT LIGANDJA ÉS ANNAK SZEREPE A FELNŐTT RÁGCSÁLÓ SZÍVBEN

Perjés Péter Ábel¹, Merkel Eperke¹, Ihárosi Gergő¹, Kilpiö Teemu², Alakoski Tarja², Magga Johanna², Ulvila Johanna², Kerkelä Risto², Szabados Sándor¹, Szokodi István¹

¹PTE KK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

²Department of Pharmacology and Toxicology, University of Oulu, Oulu, Finnország

Kulcsszavak: apela, G-protein kapcsolt receptorok (GPCR), kontraktilitás, miokardiális infarktus, szívelégtelenség

Háttér: A G-proteinhez kapcsolt receptorok fontos a kardiovaszkuláris homeosztázis, úgy is mint a szív fejlődés, a szívizom-összehúzódás és az értonus fontos szabályozói. Nemrég az apelinreceptorok új endogén peptid ligandját azonosították zebrafishokban, amely a toddler/elabela/apela neveket kapta. A peptidet eredetileg kizárólagosan embrionális regulátornak tartották, és felnőtt szervezetben nem volt ismert szerepe.

Módszerek és eredmények: Felnőtt egérszívek (n=8) kvantitatív PCR vizsgálatával bemutattuk, hogy az apela peptid a felnőtt rágcsáló szívben is expresszálódik, túlnyomó részben a szív nem-cardiomyocyták sejtfrakciójában. Ezen felül izolált patkány szívizomsejtekkel végzett radio-

ligand esszé használatával demonstráljuk, hogy az apela kötődik a szívizomsejtek felszínén található apelin receptorhoz (Ki 38.2 nM). Izolált patkánysejtek segítségével demonstráljuk, hogy az apela, az apelinhez hasonlóan fokozza a szívizom kontraktilitást (a maximális hatás a kiindulási izomerő +46±4%-a) és a koszorúerekben értágító hatás fejti ki (-9±1% vs. kontroll) már nanomoláris koncentrációkban is. Az inotróp hatás, mint az Western blot vizsgálattal kiderítettük, az extracelluláris szignál-regulálta kináz (ERK) 1/2 foszforilációjával jár együtt. Az ERK 1/2 aktiváció gyógyszeres gátlásával az apela indukálta pozitív inotróp hatás szignifikánsan csökkenthető volt. Miokardiális infarktuson átesett egérszívek (n=7-11) vizsgálata azt mutatta, hogy mind az apela, mind pedig az apelinreceptor gén expressziója megnő szívelégtelen mintákban, valamint a génexpresszió korrelál az ejekciós frakció alakulásával.

Összefoglalás: A fentiek alapján megállapítjuk, hogy az apela peptid a felnőtt szívben is jelen van, a posztinfarktusos remodelling során génexpressziója fokozódik, valamint az apela ERK-függő módon fokozza a szívizom összehúzódását.

APELA, A NOVEL ENDOGENOUS LIGAND OF APELIN RECEPTOR, AND ITS ROLE IN THE ADULT HEART

Péter Ábel Perjés¹, Eperke Merkel¹, Gergő Ihárosi¹, Teemu Kilpiö², Tarja Alakoski², Johanna Magga², Johanna Ulvila², Risto Kerkelä², Sándor Szabados¹

¹Heart Institute, Medical School, University of Pécs, Pécs

²Department of Pharmacology and Toxicology, University of Oulu, Oulu, Finland

Keywords: apela, contractility, G protein-coupled receptor (GPCR), heart failure, myocardial infarction

Background: The G protein-coupled apelin receptor regulates important processes of the cardiovascular homeostasis, including cardiac development, cardiac contractility and vascular tone. Most recently, a novel endogenous peptide ligand for the apelin receptor was identified in zebrafish and it was named toddler/elabela/apela. The peptide was originally considered as an exclusively embryonic regulator, and so far its function in the adult organism remains elusive.

Methods and results: We show here, by analyzing mRNA extracts of adult mouse hearts (n=8) with quantitative PCR that apela is predominantly expressed in the non-cardiomyocyte fraction in the adult rodent heart. We also provide evidence with the help of a receptor ligand binding assay on isolated adult rat cardiomyocytes that apela binds to apelin receptors in the heart (Ki 38.2 nM). Using isolated adult rat hearts (n=4-6), we demonstrate, that just like the fellow receptor agonist apelin, apela increases cardiac contractility (with a maximal effect of +46±4% of the baseline contractile force) and induces coronary vasodilation (-9±1% vs. control) already in the nanomolar level. The inotropic effect, as revealed by Western blot analysis, is accompanied by a significant increase in extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 phosphorylation. Pharmacological inhibition of ERK1/2 activation markedly attenuates the apela-induced inotropy and vascular dilatation. Analysis of samples from infarcted mouse hearts (n=7-11) showed that expression of both apela and apelin receptor is induced in failing mouse hearts and correlate with left ventricular ejection fraction.

Conclusion: Hence we conclude that apela is present in the adult heart, is up-regulated in post-infarction cardiac remodeling and increases cardiac contractility in an ERK1/2 dependent manner.

A HOSSZÚ TÁVÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ-5-GÁTLÁS HATÉKONYAN ELŐZI MEG A DIABÉTESZES CARDIOMYOPATHIA KIALAKULÁSÁT 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG PATKÁNYMODELLJÉBEN

Radovits Tamás, Mátyás Csaba, Oláh Attila, Németh Balázs Tamás, Kellermayer Dalma, Ruppert Mihály, Török Marianna, Szabó Lilla, Sayour, Alex Ali, Merkely Béla

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Kulcsszavak: diabéteszes cardiomyopathia, foszfodiészteráz-5-gátlás, vardenafil, ZDF patkány, nyomástérfigat-analízis

Cukorbetegségben a szívizom jellegzetes károsodása figyelhető meg, melyet diabéteszes cardiomyopathiának hívunk. A cGMP-jelátvitel körélettani szerepének vizsgálata intenzív kutatások tárgya, a magasabb

cGMP-szint kardioprotektív hatásait több szívbetegségben is leírták. Munkánkban a cGMP-t lebontó foszfodiészteráz-5 (PDE-5) enzim gátlószere, a vardenafil krónikus hatásait vizsgáltuk 2-es típusú cukorbetegséghez társuló cardiomyopathiára.

2-es típusú cukorbeteg, ún. Zucker Diabetic Fatty (ZDF) patkányokat és kontrolljaikat (Lean, ZDFL) 25 hétig placebóval (ZDF, ZDFL), illetve 10 mg/ttkg vardenafilal (ZDFVard, ZDFLVard) kezeltünk. A szív morfológiáját echokardiográfiával, a bal kamra funkcióját nyomás-térfogat (P-V) analízissel vizsgáltuk. A pitvari natriuretikus peptid (ANF) miokardiális génexpresszióját, a cardiomyocita átmérő/tibiahossz arányt (CD/TL) és a miokardiális fibrózis score-t (FS, Masson's festés) határoztuk meg a patológiás myocardium-hipertrofia vizsgálatára.

ZDF patkányokban balkamra-hipertrofiát (ZDF vs. ZDFL: anterior falvastagság (LVAWs): $2,81 \pm 0,1$ vs. $2,53 \pm 0,04$ mm; CD/TL: $3,53 \pm 0,02$ vs. $3,09 \pm 0,02$ $\mu\text{m}/\text{cm}$; ANF: $3,04 \pm 0,26$ vs. $0,92 \pm 0,17$) és a myocardium fibrózist (FS: $1,05 \pm 0,09$ vs. $0,57 \pm 0,13$) figyeltük meg ($p < 0,05$). A vardenafil-kezelés szignifikánsan csökkentette a szívizom-hipertrofiát és a fibrózist cukorbeteg állatokban (LVAWs: $2,47 \pm 0,05$ mm; CD/TL: $3,15 \pm 0,02$ $\mu\text{m}/\text{cm}$; ANF: $1,39 \pm 0,21$; FS: $0,59 \pm 0,08$). A balkamrai P-V analízis során ZDF-patkányokban károsodott relaxációt és fokozott kamrai falmerevséget mértünk (relaxációs időkonstans (τ): $9,17 \pm 0,25$ vs. $8,18 \pm 0,13$ ms; végdiasztolés P-V összefüggés meredeksége (EDPVR): $0,078 \pm 0,002$ vs. $0,045 \pm 0,003$ Hgmm/ μl ; $p < 0,05$). A vardenafilal kezelt cukorbeteg állatokban szignifikánsan jobb diasztolés funkció volt kimutatható (τ : $8,62 \pm 0,34$ ms, EDPVR: $0,062 \pm 0,006$ Hgmm/ μl). A kezelésnek nem volt hatása ZDFL állatokban.

Eredményeink szerint a krónikus vardenafil-kezelés megelőzi a cukorbetegséghez társuló miokardiális károsodást. A PDE-5 gátlószerek terápiás stratégia lehet a cukorbeteg szív-ér rendszeri szövődmények megelőzésében.

CHRONIC PHOSPHODIESTERASE-5 INHIBITION EFFECTIVELY PREVENTS THE DEVELOPMENT OF DIABETIC CARDIOMYOPATHY IN A RAT MODEL OF TYPE-2 DIABETES MELLITUS

Tamás Radovits, Csaba Mátyás, Artilla Oláli, Balázs Tamás Néneth, Dalma Kellermayer, Mihály Ruppert, Marianna Török, Lilla Szabó, Alex Ali Sayour

Semmelweis University Heart and Vascular Center, Budapest

Keywords: diabetic cardiomyopathy, phosphodiesterase-5 inhibition, vardenafil, ZDF rat, pressure-volume analysis

Diabetes mellitus (DM) is associated with characteristic changes of the heart, termed diabetic cardiomyopathy. The pathophysiological role of cGMP signaling has been intensively investigated elevated levels of cGMP have been shown to exert cardioprotective effects in various heart diseases. We investigated the effect of chronic inhibition of the cGMP-degrading enzyme phosphodiesterase-5 (PDE5) by vardenafil in type-2 DM related cardiomyopathy.

For type-2 DM Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats were used. ZDF Lean (ZDFL) rats served as controls. Animals received either vehicle (ZDFL, ZDF) or 10 mg/kg BW vardenafil (ZDFLVard, ZDFVard) for 25 weeks. Cardiac morphology was followed by echocardiography. Left ventricular (LV) function was assessed by pressure-volume (P-V) analysis. Gene expression measurements of atrial natriuretic factor (ANF; qRT-PCR), cardiomyocyte diameter/tibia length (CD/TL) and Masson's staining (fibrosis score (FS)) were used to prove pathological myocardium hypertrophy.

Cardiac hypertrophy (ZDF vs. ZDFL: LV anterior wall thickness (LVAWs): $2,81 \pm 0,1$ vs. $2,53 \pm 0,04$ mm; CD/TL: $3,53 \pm 0,02$ vs. $3,09 \pm 0,02$ $\mu\text{m}/\text{cm}$; ANF: $3,04 \pm 0,26$ vs. $0,92 \pm 0,17$) and myocardial fibrosis (FS: $1,05 \pm 0,09$ vs. $0,57 \pm 0,13$) have been observed in ZDF ($p < 0,05$). Vardenafil significantly decreased myocardial hypertrophy and fibrosis (LVAWs: $2,47 \pm 0,05$ mm; CD/TL: $3,15 \pm 0,02$ $\mu\text{m}/\text{cm}$; ANF: $1,39 \pm 0,21$; FS: $0,59 \pm 0,08$) in DM. P-V analysis showed impaired relaxation and increased cardiac stiffness (time constant of LV pressure decay (τ): $9,17 \pm 0,25$ vs. $8,18 \pm 0,13$ ms; slope of end-diastolic P-V relationship (EDPVR): $0,078 \pm 0,002$ vs. $0,045 \pm 0,003$ mmHg/ μl ; $p < 0,05$). Vardenafil improved diastolic parameters (τ : $8,62 \pm 0,34$ ms, EDPVR: $0,062 \pm 0,006$ mmHg/ μl) in ZDF rats, while it did not have any effects in ZDFL.

We reported that chronic administration of vardenafil prevents DM associated myocardial complications. PDE5 inhibition might be an important target to improve cardiovascular outcome in diabetic patients in the future.

A REZVERATROL HATÁSA A POSZTINFARKTUSOS SZÍVELÉGTELENSÉG KIALAKULÁSÁRA ÁLLATMODELEN

Riba Ádám¹, Deres László¹, Skázel Árpád¹, Erős Krisztián¹, Sümegi Balázs², Tóth Kálmán¹, Szabados Eszter¹, Halmosi Róbert¹

¹PTE KK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

²PTE KK, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Pécs

Kulcsszavak: szívelégtelenség, rezveratrol, struktúra-funkció, jelátvitel

Bevezetés: A rezveratrol előnyös hatása jól ismert számos kardiológiai betegség kivédésében. Jelen kísérletünkben azt vizsgáltuk, hogy a rezveratrol befolyásolja-e a posztinfarktusos szívelégtelenség kialakulását.

Módszerek: 16 hetes, hím Wistar-patkányokat négy csoportra osztottunk: 1. kontrollcsoport (C), kezelésben nem részesült; 2. rezveratrolal kezelt csoport (RES); 3. isoproterenollal stresszelt csoport (ISO); 4. isoproterenollal és rezveratrolal kezelt csoport (ISO+RES). Miokardiális infarktust két egymást követő napon szubkután adott 80 mg/ttkg/nap dózissal isoproterenollal idéztünk elő. Ezt követően 8 hétig tartó rezveratrol kezelést kezdtünk (p.o. 20 mg/kg/nap). A kezelés végén meghatároztuk a B-típusú natriuretikus peptid (BNP) szintjét. A vizsgálat elején és végén echokardiográfiás méréseket végeztünk. Masson's trichrom festéssel határoztuk meg az interstitiális fibrózis mértékét. Az Akt-1, GSK-3 β , p38 MAPK, MKP-1 jelátviteli faktorok és az NF- κ B, NFAT c2, GATA4 transzkripciós faktorok aktivitásának megállapítása Western blot módszerrel történt.

Eredmények: A kezelés végén a bal kamrai végszisztolés térfogat (LVESV) szignifikáns növekedését ($p < 0,05$ vs. C) és az ejekciós frakciót (EF) szignifikáns csökkenését észleltük az ISO csoportban ($p < 0,05$ vs. C). Az emelkedett kamrasúly/tibiahossz (VW/TL) arányt a balkamra-hipertrofiára utalt ebben a csoportban. A plazma BNP szintje is magasabb volt az ISO-csoportban ($p < 0,05$ vs. C). Ezen változásokat a rezveratrol csökkentette ($p < 0,05$ vs. ISO). A szívelégtelenség csoportban észlelt kiterjedt fibrózist a rezveratrol mérsékelte ($p < 0,05$ vs. ISO). Az isoproterenol által kiváltott NF- κ B, p38-MAPK és GATA4 és aktiválódást a rezveratrol kezelés csökkentette ($p < 0,05$), míg az Akt-1, GSK-3 β , MKP-1, NFAT c2 foszforiláció és aktivitás fokozódott.

Megbeszélés: A rezveratrol kezelés csökkentette a posztinfarktusos remodelling és szívelégtelenség kialakulását isoproterenol kezelést követően az inflammatorikus és a hypertrophia kialakulásában szerepet játszó transzkripciós és jelátviteli faktorok befolyásolásán keresztül.

EFFECTS OF RESVERATROL ON THE DEVELOPMENT OF POSTINFARCTION HEART FAILURE

Ádám Riba¹, László Deres¹, Árpád Skázel¹, Krisztián Erős¹, Balázs Sümegi², Kálmán Tóth¹, Eszter Szabados¹, Róbert Halmosi¹

¹1st Department of Internal Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs

²Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Medical School, University of Pécs, Pécs

Keywords: heart failure, resveratrol, structure-function, signaling

Introduction: Resveratrol has beneficial effect in a wide range of cardiovascular diseases. In our recent study we examined whether this compound beneficially affects the development of postinfarction heart failure.

Methods: Male, 16-week-old rats were divided into four groups. Group 1: control rats (C), which received no treatment; Group 2: resveratrol treated group (RES); Group 3: isoproterenol stressed group (ISO); Group 4: isoproterenol and resveratrol treated group (ISO+RES). Myocardial infarction was induced with sc. injection of 80 mg/kg/day isoproterenol on two consecutive days. Afterwards resveratrol treatment was administered for 8 weeks (p.o. 20 mg/kg/day). At the end of the study period plasma B-type natriuretic peptide level was measured. Echocardiography was performed before and at the end of the treated period. To determine the extent of interstitial fibrosis, Masson's trichrome staining was used. The changes of the activation level of Akt-1, GSK-3 β , P-38 MAPK, MKP-1, GATA4, NFAT c2 and NF- κ B were quantified by Western blot analysis.

Results: By the end of the study period left ventricular end-systolic volume (LVESV) was increased ($p < 0,05$ vs. C), ejection fraction (EF) significantly decreased in the ISO group ($p < 0,05$ vs. C). The higher ventricular weight to

Experimentális szekció – Legjobb ifjúsági előadások/ Experimental Cardiology – Best Presentations By Young Cardiologists

augmentation of the contractile performance under control conditions and in the postischaemic failing myocardium.

A NEMI KÜLÖNBSÉG SZEREPE A SPORTSZÍV FUNKCIONÁLIS ÉS MORFOLÓGIAI JELLEMZŐINEK KIALAKULÁSÁBAN PATKÁNYMODELLBEN

Oláh Attila, Mátyás Csaba, Németh Balázs Tamás, Lux Árpád,
Benke Kálmán, Kellermayer Dalma, Szabó Lilla, Török Marianna,
Ruppert Mihály, Merkely Béla, Radovits Tamás
Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika,
Budapest

Kulcsszavak: *fiziológiás szívizom-hipertrófia, nemi különbségek,
nyomástérfogat-analízis*

Rendszeres fizikai edzés hatására nőstény állatokban nagyobb mértékű fiziológiás hipertrófia kifejlődését írták le hím egyedekhez képest, így a legújabb kutatások központi kérdésévé vált a sportszív nem specifikus szabályozásának vizsgálata. Munkánk célja volt az edzés-indukált szívhipertrófia mindkét nemben való funkcionális jellemzése, valamint a molekuláris szignálutak különbségeinek feltárása a sportszív kisállat-modeljében.

Patkányainkat edzett nőstény és hím, valamint edzetlen kontroll nőstény és hím csoportokra osztottuk. 12 héten át napi 200 perc időtartamú úszóedzéssel sportszív kifejlődését értük el. Rendszeres szívultrahangos vizsgálattal követtük a szív morfológiai változásait. A szív in vivo hemodinamikai jellemzésére a bal kamra (BK) nyomástérfogat analízisét végeztük. A szívizom szövettani jellemzését, gén- és fehérje-expressziós elemzését (qRT-PCR, Western blot) végeztük. A nemi különbségek kimutatására kétutas ANOVA-módszert használtunk.

Az echokardiográfiás falvastagság-adatok alapján számolt BK-izomtömeg igazolta a szívizom-hipertrófia kialakulását, amely nőstényekben kifejezettebbnek bizonyult. Ezt a tibiahosszra normalizált szívtömeg értékek is alátámasztották. A kifejezettebb hipertrófia hátterében a protein-kináz-B (Akt) útvonal fokozott erősödését találtuk (p-Akt/Akt arány: +57,7% nőstény vs. +21,4% hím, $p < 0,05$). A nemek között karakterisztikus különbség mutatkozott a mitogén aktivált protein-kináz (MAPK) rendszerben. A patológiás szívhipertrófiában csökkenő α -MHC/ β -MHC arány a hímekben változatlan volt, a nőstényekben azonban emelkedett (+140,6% nőstény vs. +16,9% hím, $p < 0,05$). A különböző mértékű hipertrófia ellenére a sportszívra jellemző karakterisztikus funkcionális jellemzők (javult kontraktilitás, diasztolés funkció és mechano-energetika) nem mutattak eltérést a nemek között.

Eredményeink igazolják, hogy a nőstényekre jellemző kifejezett hipertrófia nem jár funkcionális eltérésekkel a hímekhez képest. A különbségek hátterében karakterisztikus molekuláris eltérések mutatkoznak.

GENDER DIFFERENCES IN MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL ASPECTS OF ATHLETE'S HEART IN A RAT MODEL

Attila Oláh, Csaba Mátyás, Balázs Tamás Németh, Árpád Lux,
Kálmán Benke, Dalma Kellermayer, Lilla Szabó, Marianna Török,
Mihály Ruppert, Tamás Radovits
Semmelweis University Heart and Vascular Center, Budapest

Keywords: *physiological cardiac hypertrophy, gender differences,
pressure-volume analysis*

Referring to the latest studies, sex hormones may be involved in the regulation of exercise-induced left ventricular (LV) hypertrophy as a more pronounced hypertrophy has been described in female individuals compared to male ones. We aimed at understanding the gender-specific functional and morphological alterations in the LV and the underlying molecular changes in a rat model of athlete's heart.

We divided our young, adult male and female rats into control and exercise groups. Athlete's heart was induced by swim training exercised rats were exposed to 200 min/day swimming for 12 weeks. During the training period we assessed LV morphology with echocardiography. LV pressure-volume (P-V) analysis was performed to investigate in vivo LV function. Molecular biology studies (qRT-PCR, Western blot) were performed. Interaction between gender and training was tested by two-way ANOVA.

Echocardiography showed LV hypertrophy by increased LV wall thickness and mass values, nevertheless it was more pronounced in females. Post-mortem measured heart weight/tibial length ratio also verified gender differences in LV hypertrophy. The induction of Akt signaling was more significant in females (p-Akt/Akt ratio: +57.7% female vs. +21.4% male, $p < 0.05$). There is also a characteristic difference in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. α -myosin heavy chain (MHC)/ β -MHC ratio did not differ in males, but increased markedly in females (+140.6% female vs. +16.9% male, $p < 0.05$). Despite the more significant hypertrophy in females, characteristic functional parameters of athlete's heart (enhanced contractility, diastolic function and mechanoenergetics) did not show notable differences between the genders during invasive hemodynamic measurements.

Our results confirm that there is a more pronounced exercise-induced LV hypertrophy in females that has no functional consequence compared to the males. The gender-specific response of the LV to exercise is modulated by characteristic molecular pathways.

A GEMFIBROZILLAL TÖRTÉNŐ FARMAKOLÓGIAI PREKONDITIONÁLÁS JAVÍTJA A KARDIÁLIS FUNKCIÓT SZÍVTRANSZPLANTÁCIÓ UTÁN

Benke Kálmán, Sayour, Alex Ali, Mátyás Csaba, Oláh Attila,
Németh Balázs Tamás, Ruppert Mihály, Fischinger Tímea,
Hartyánszky István, Szabolcs Zoltán, Merkely Béla, Radovits Tamás
Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika,
Budapest

Kulcsszavak: gemfibrozil, szívtranszplantáció, iszkémia/reperfúzió,
kardioprotekció, patkánymodell

A terminális szívelégtelenség incidenciája folyamatosan növekszik, növelve ezzel a betegség definitív terápiájának, a szívtranszplantációnak a klinikai jelentőségét. A szolubilis guanilát-cikláz (sGC) gyógyszeres aktivációja és a következményesen felerősödött ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) jelátviteli útvonal kardioprotektív hatásáról több tanulmány is beszámolt. A közelmúltban kimutatták, hogy a gemfibrozil, egy klinikailag széleskörűen alkalmazott lipidcsökkentő fibrát sGC-aktivátor hatást képes kifejteni in vitro. Jelen kutatásunk célja az volt, hogy a donor szívek farmakológiai prekondicionálása gemfibrozillal képes-e védelmet nyújtani az iszkémia/reperfúziós (I/R) károsodás és a kardiális funkció romlása ellen heterotóp szívtranszplantáció patkánymodelljében.

Donor Lewis patkányok po. gemfibrozilt (150 mg/ttkg) vagy vivőanyagot kaptak 2 napon keresztül. Szíveiket az explantációt követően 1 órán át hideg konzerváló oldatban tároltuk, majd heterotóp módon transzplantáltuk. 1 órával a reperfúzió megkezdése után balkamrai (BK-i) nyomás-térfogó összefüggések és koronáriaáramlás mérésére került sor a korai poszttranszplantációs graft funkció vizsgálatára. Hemodinamikai méréseinket szövettani és molekuláris biológiai vizsgálatokkal egészítettük ki.

1 órás reperfúziót követően a BK kontraktilitása (180 μ l BK-i volumen mellett a BK-i szisztolés nyomás: 178 ± 10 vs. 87 ± 7 Hgmm, $p < 0,001$; dP/dt_{max} : 4595 ± 472 vs. 2348 ± 306 Hgmm, $p < 0,001$), aktív relaxációja (180 μ l BK-i volumen mellett a dP/dt_{min} : -2473 ± 216 vs. -1273 ± 138 Hgmm, $p < 0,001$) és a koronáriaáramlás ($2,7 \pm 0,2$ vs. $2,1 \pm 0,2$ ml/min/g, $p = 0,02$) szignifikánsan javult gemfibrozillal előkezelt szívekben a kontrollokhoz képest.

A gemfibrozillal történő farmakológiai prekondicionálás csökkenti az I/R-károsodást és megőrzi a graft funkciót szívtranszplantációt követően. A megfigyelt kardioprotektív hatást háttérben a megnövekedett miokardiális cGMP-jelátvitel szerepe valószínűsíthető. A gemfibrozil a jövőben fontos kardioprotektív eszköze lehet a szívtranszplantációs sebészetnek.

PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING WITH GEMFIBROZIL PRESERVES CARDIAC FUNCTION AFTER HEART TRANSPLANTATION

Kálmán Benke, Ali Sayour Alex, Csaba Mátyás, Attila Oláh,
Balázs Tamás Németh, Mihály Ruppert, Tímea Fischinger,
István Hartyánszky, Zoltán Szabolcs, Tamás Radovits
Semmelweis University Heart and Vascular Center, Budapest

Keywords: gemfibrozil, heart transplantation, ischemia/reperfusion, cardioprotection, rat model

The incidence of terminal heart failure is continuously growing, thereby increasing the clinical importance of its definitive treatment, heart transplantation. Pharmacological activation of soluble guanylate cyclase (sGC), thus increasing cGMP-signaling has been reported to have cardioprotective effects, however, potent sGC activator compounds are still under development thus they are not available for the clinical setting. Gemfibrozil, a widely used lipid-lowering fibrate has recently been shown to exert sGC activating properties in vitro. The aim of the present study was to investigate whether pharmacological preconditioning of donor hearts with gemfibrozil could protect against ischemia/reperfusion injury and preserve myocardial function in a heterotopic rat heart transplantation model.

Donor Lewis rats received p.o. gemfibrozil (150 mg/kg BW) or vehicle for 2 days. The hearts were explanted, stored for 1h in cold preservation solution, and heterotopically transplanted. 1h after starting reperfusion, left ventricular (LV)

pressure-volume relations and coronary blood flow were assessed to evaluate early post-transplant graft function. Additional histological and molecular biological measurements were performed.

After 1h reperfusion, LV contractility (LV systolic pressure: 178 ± 10 vs. 87 ± 7 Hgmm, $p < 0,001$; dP/dt_{max} : 4595 ± 472 vs. 2348 ± 306 Hgmm, $p < 0,001$ at 180 μ l LV volume, active relaxation (dP/dt_{min} : -2473 ± 216 vs. -1273 ± 138 Hgmm, $p < 0,001$ at 180 μ l LV volume) and coronary blood flow ($2,7 \pm 0,2$ vs. $2,1 \pm 0,2$ ml/min/g, $p = 0,02$) were significantly improved in the gemfibrozil pretreated hearts when compared to controls.

Pharmacological preconditioning with gemfibrozil reduces reperfusion injury and preserves graft function after heart transplantation, which could be the consequence of enhanced myocardial cGMP-signaling. Gemfibrozil might represent a useful tool for cardioprotection in the clinical setting of heart transplantation surgery in the future.

KAPCSOLAT A TITIN IZOFORMÁK ÉRÉSE ÉS A SZÍVIZOMSEJTEK OXIDATÍV KÁROSODÁSA KÖZÖTT

Bódi Beáta, Pásztorné Tóth Enikő, Nagy László, Tóth Attila,
Papp Zoltán
DE KK, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

Kulcsszavak: titin, passzív erő, oxidáció

Bevezetés: A szívizomsejtek posztnatális adaptációja során a kevésbé rugalmas N2B titin izoforma expressziója fokozódik a rugalmas N2BA izoformával szemben, mely a szívizomsejtek Ca^{2+} -független passzív erejének ($F_{passzív}$) fokozódását eredményezi. A titin oxidatív módosulásai fontos szerepet játszhatnak az újszülöttkori diasztolés diszfunkció létrejöttében. Ezért azt vizsgáltuk, hogy a szívizomsejtek $F_{passzív}$ értékei hogyan módosulnak in vitro alkalmazott oxidatív hatásokra különböző titin izoforma arányok mellett.

Anyagok és módszerek: Mechanikai és biokémiai vizsgálatainkat különböző életkorú (0,7,21 napos, fiatal; és 8 hetes, felnőtt) patkányok mechanikailag izolált és kémiai permeabilizált bal kamrai szívizomsejtjein végeztük. In vitro kísérleteink során az oxidatív hatásokat 10 mM 2,2'-dithiodipiridin (DTDP) és Fenton reagens (50 μ M $FeSO_4$, 1,5 mM H_2O_2 , 6 mM aszkorbinsav) alkalmazásával végeztük. Az izoformák in vitro SH oxidációjának és karbonilációjának követését (biotinilációt és OxyBlotTM technika) Western immunoblot analízissel végeztük.

Eredmények: A DTDP és Fenton-reagensek hatására 0 és 7 napos korban az $F_{passzív}$ szignifikánsan emelkedett, mely változás relatív értelemben a 21 napos fiatal és felnőtt állatokban mérséklődött (normalizált $\Delta F_{passzív}$ (DTDP) rendre: $99,29 \pm 26,02\%$ vs. $64,89 \pm 23,2\%$ vs. $38,57 \pm 20,9\%$ vs. $18 \pm 7\%$; normalizált $\Delta F_{passzív}$ (Fenton) rendre: $138 \pm 33\%$ vs. $55 \pm 13\%$ vs. $27 \pm 8\%$ vs. $18 \pm 7\%$; SL: 2,3 μ m, $n = 6-8$). Az N2BA és N2B izoformák relatív oxidált-SH tartalma és a karbonilációja a kezeléseket követően a kor előrehaladtával szintén csökkent [N2BA (DTDP): $80 \pm 1\%$, $71 \pm 1\%$, $64 \pm 1\%$, nem mérhető; N2B (DTDP): $74 \pm 1\%$, $62 \pm 2\%$, $53 \pm 2\%$, $32 \pm 2\%$; N2BA (Fenton): $2,57 \pm 0,06$ AU, $2,34 \pm 0,04$ AU, $1,35 \pm 0,03$ AU; nem mérhető; N2B (Fenton): $2,9 \pm 0,1$ AU, $2,58 \pm 0,04$ AU, $1,74 \pm 0,04$ AU, $1,53 \pm 0,05$ AU a 0,7,21 napos és felnőtt patkányokban rendre, $p < 0,05$, $n = 4-20$].

Következtetés: Posztnatális korban a szívizomsejtek $F_{passzív}$ értékei oxidatív jellegű behatásokra fokozatosan egyre kevésbé érzékenyek. A jelenleg valószínűleg a titin izoformák érésehez köthető.

MATURATION OF TITIN ISOFORMS IS ASSOCIATED WITH OXIDATIVE DAMAGE OF CARDIOMYOCYTES

Beáta Bódi, Enikő Pásztorné Tóth, László Nagy, Attila Tóth,
Zoltán Papp

Department of Physiology, Institute of Cardiology, Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Debrecen

Keywords: titin, passive force, oxidation

Introduction: During the perinatal adaptation the N2BA titin isoforms are switched for N2B titin isoforms leading to an increase in sarcomeric passive force ($F_{passive}$). The oxidative modifications of titin isoforms contribute to the perinatal diastolic dysfunction. Here we attempted to reveal how titin isoform composition and oxidative insults (SH oxidation, carbonylation) influence $F_{passive}$ of LV cardiomyocytes following birth.

SCIENTIFIC JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Cardiologia Hungarica



- 3 Assessment of Atrial Function with Echocardiography
- 6 Arrhythmia Varia
- 10 The Invasive Diagnostics and Treatment of Ischaemic Heart Disease
- 18 Electronic Poster Section
- 31 Exciting Topics in Echocardiography
- 33 Experimental Cardiology
- 46 Experimental Cardiology – Best Presentations By Young Cardiologist
- 50 Adult Cardiac Surgery
- 53 Pediatric Cardiology
- 58 Traditional Poster Section
- 62 Interactive case presentations
- 71 Ischaemic Heart Disease – Prevention and Rehabilitation
- 75 Best Presentations By Young Cardiologists Clinical Section
- 82 MR Pearls
- 86 Percutaneous Valve Interventions
- 89 Systemic circulation, pulmonary circulation
- 92 The Catheter Ablation of Atrial Fibrillation
- 95 Reanimation, Hypothermia
- 97 Sport and Cardiology
- 100 Heart Failure
- 112 Transplantation, Congenital Heart Surgery
- 115 Novelties in Implantable Devices
- 117 Novelties in Cardiac CT imaging