

Bemutatás: A CANVAS klinikai tanulmány szerint a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT-2) inhibitor canagliflozin kardiovaszkuláris protektív hatást fejtett ki 2-es típusú cukorbetegségben, amelynek hátterében direkt szív- és érrendszeri károsodás állhat. Hipotézisünk szerint a canagliflozin kivédi az iszkémia-reperfúzió (IR) károsodást az antidiabetikus hatástól függetlenül.

Módszerek: Nem diabéteszes patkányokban áloperációt, vagy az első leszálló koronária (LAD) ideiglenes okklúzióját végeztünk 30 percig, melyet 120 perc reperfúzió követett. A vívőanyag vagy canagliflozin egyetlen intravénás bolusként került beadásra az iszkémia kialakulását követő 5. percben. A protokollt követően meghatároztuk az infarktusterületet, a szérumban troponin-T szintet és a balkamrai funkciókat. Fehérje- és mRNS-expressziós vizsgálatokat végeztünk. In vitro miokardiális mérésekkel vizsgáltuk a canagliflozin intakt aortagyűrűkre gyakorolt hatását.

Eredmények: Az iszkémia kialakulását követően intravénásan beadott canagliflozin számottevően csökkentette az infarktusterületet ($42,5 \pm 2,9\%$ vs. $59,3 \pm 4,2\%$, $p=0,006$) és szérumban troponin-T szintet a vívőanyaghoz képest, továbbá csökkentette a balkamrai szisztolés és diasztolés diszfunkciót IR károsodást követően. A canagliflozin számottevő hatása volt az adenosin monofoszfát-aktiváló protein kináz (AMPK) és az endotheliális nitrogén-monoxid szintáz (eNOS) expressziójára. A kezelés csökkentette az apoptotikus és nitro-oxidatív stressz markerek expresszióját. A canagliflozin inkubáció fokozta az aortagyűrűk endotélium vasodilatációját, amely magyarázattal szolgálhat a szer enyhe vérnyomáscsökkentő hatására egészséges patkányokban.

Következtetés: Az iszkémia kialakulását követően intravénásan adott canagliflozin csökkentette a miokardiális IR károsodást. A szer kifejt egy direkt kardiovaszkuláris protektív hatást az antidiabetikus hatástól függetlenül, ezért ígéretes lehet a miokardiális infarktus kivédésére a klinikai gyakorlatban.

The SGLT-2 inhibitor canagliflozin alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in a rat model

Alex Ali Sayour¹, Mihály Ruppert¹, Attila Oláh¹, Kálmán Benke², Szilárd Korkmaz-Icöz³, Sivakkannan Loganathan³, Viktor Nabil Sayour⁴, Balint András Barta¹, Gábor Balázs Szabó³, Béla Merkely², Tamás Radovits²

¹Gemei University, Heart and Vascular Center, Cardiology, Budapest
²Gemei University, Heart and Vascular Center, Budapest
³Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, Germany, Labor Herzchirurgie
⁴Gemei University, Budapest, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy

Keywords: SGLT-2 inhibitor, ischemia-reperfusion injury, cardioprotection

Background: The sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor canagliflozin has been shown to reduce major cardiovascular events in type 2 diabetic patients, which might indicate a potent direct cardioprotective effect. We hypothesized that canagliflozin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury (IR) independently of antidiabetic action.

Methods: Non-diabetic rats were subjected to sham operation or transient coronary artery (LAD) occlusion for 30 min, followed by 120 min reperfusion in vivo. Vehicle or canagliflozin was administered as a single intravenous bolus 5 min after the onset of ischemia. We determined myocardial infarct size, serum troponin-T, left ventricular (LV) function. We measured protein and mRNA expression of specific targets. In vitro organ bath experiments on aortic rings from healthy rats were performed to characterize a possible effect of canagliflozin on vascular function.

Results: Acute treatment with canagliflozin significantly reduced myocardial infarct size ($42,5 \pm 2,9\%$ vs. $59,3 \pm 4,2\%$, $p=0,006$) and serum troponin-T compared to vehicle. Canagliflozin therapy alleviated LV systolic and diastolic dysfunction following IRI. We found that the treatment increased the phosphorylation of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS), and reduced the gene expression of apoptotic and nitro-oxidative stress markers. Preincubation with canagliflozin significantly enhanced endothelium-dependent vasodilation in vitro, which might explain the slight afterload lowering effect of the medication in healthy rats in vivo.

Conclusions: Canagliflozin protects against myocardial IRI and enhances endothelium dependent vasodilation independently of antidiabetic action. These findings might further contribute to our understanding of the cardiovascular protective effects of canagliflozin reported in clinical trials, rendering it a potential agent to treat myocardial infarction.

Egy feltételezett „pacemaker-rezerv” biztosíthatja a sinus csomó spontán automatizációját

Tóth Noémi¹, Kohajda Zsófia¹, Szlovák Jozefina¹, Loewe Axel², Gazdag Péter¹, Prorok János¹, Pollesello Piero³, Papp Gyula¹, Varró András¹, Nagy Norbert¹

¹Szegedi Tudományegyetem ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged
²Karlsruhe Institute of Technology, Institute of Biomedical Engineering
³Orion Pharma, Espoo, Finland

Kulcsszavak: NCX, funny áram, ORM-10962, sinuscsomó, ingerképzés

A szinusz csomó ingerképzésének vizsgálata a szívelektrofiziológiai kutatások középpontjában áll, mechanizmusa napjainkban sem pontosan ismert. A jelenleg elfogadott hipotézis szerint az ingerképzésért egy ún. „kapcsolt-óra” a fele-

lős, vagyis a spontán automatizációt a Ca^{2+} -óra (ritmikus, spontán Ca^{2+} oszcillációk melyek a Na^+/Ca^{2+} -kicserélőn (NCX) kapcsolódnak át) és a membrán-óra (funny-áram = If) közötti szoros együttműködés révén létrejövő depolarizáció hozza létre. A mechanizmusban az NCX feltehetően kulcsszerepet játszik, az NCX és az If közötti kapcsolat azonban szelektív NCX gátlószert hiányában kísérletes bizonyítékkal alig rendelkezik. Célunk az volt, hogy bizonyítsuk az NCX sinuscsomó spontán ingerképzésében betöltött szerepét egy új, szelektív NCX gátlószert, az ORM-10962 segítségével.

Kísérleteinkhez 2-2,5 kg-os New-Zealand nyulakat használtunk. Az akciós potenciál méréséhez sinuscsomó preparátumokon végeztünk standard mikroelektrod technikával, az ionáramokat patch-clamp technika egészsejtes konfigurációjával regisztráltuk, a Ca^{2+} -tranzienst Fluo-4 festék segítségével vettük fel. 1 μM ORM-10962 szignifikáns frekvencia csökkenést okozott a sinuscsomóban kismértékű diasztolés Ca^{2+} -szint emelkedés mellett. Amennyiben az If-et előzetesen ivabradinnal gátoltuk, az ORM-10962 indukált frekvencia csökkenés mértéke jelentősen nőtt. A Ca^{2+} -háztartás szuppresszála után alkalmazott If gátlás nagyobb frekvencia csökkenést okozott, mint önmagában.

Először sikerült kísérleti bizonyítékkal alátámasztani a feltételezést, miszerint az NCX jelentős szerepet játszik a sinuscsomó spontán ingerképzési mechanizmusában. Eredményeink alapján az NCX áram és a funny-áram között kialakuló szoros funkcionális kapcsolat képes létrehozni egy ún. „pacemaker rezervet”, biztonságossá téve ezzel a szinusz csomó spontán működését. Eszerint az ionáramok önálló gátlása nem okoz jelentős frekvencia változást, ugyanis fiziológias körülmények között a másik áram képes azt kompenzálni.

Investigation of the role of Na^+/Ca^{2+} -exchanger in the sinus node pacemaking Abstract:

Noémi Tóth¹, Zsófia Kohajda¹, Jozefina Szlovák¹, Axel Loewe², Péter Gazdag¹, János Prorok¹, Piero Pollesello³, Gyula Papp¹, András Varró¹, Norbert Nagy¹

¹Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Albert Szent-Györgyi

Clinical Center, University of Szeged, Szeged

²Karlsruhe Institute of Technology, Institute of Biomedical Engineering

³Orion Pharma, Espoo, Finland

Keywords: NCX, funny current, ORM-10962, sinus node, pacemaking

Exact electrophysiological mechanism of spontaneous cardiac pacemaking is not fully understood. Recent results suggest a tight cooperation between the intracellular Ca^{2+} handling (' Ca^{2+} -clock') and surface membrane ion channel ('membrane-clock') which is referred as coupled-clock mechanism. One of the suggested key players of this crosstalk is the Na^+/Ca^{2+} -exchanger (NCX), however direct evidence was unavailable so far, because of the lack of selective inhibitor. Therefore our aim was to investigate the role of NCX current in the pacemaker mechanism and to analyse the functional consequences of the If-NCX coupling by applying the new selective NCX inhibitor ORM-10962 (ORM) on sinus node tissue (SAN). Ion currents were measured by whole cell configuration of patch clamp, Ca^{2+} transients were monitored by applying Fluo-4 fluorescent dye in rabbit spontaneously beating SAN cells. Action potentials were recorded from rabbit SAN tissue. Modelling data was obtained from Severi SAN model. ORM (1 μM) marginally reduced the spontaneous frequency in SAN with a slight increase in diastolic Ca^{2+} level. The bradycardic effect of NCX inhibition could be augmented when the funny-current (If) was previously inhibited and vice-versa the effect of If reduction was facilitated when the Ca^{2+} handling was suppressed. Here we demonstrate the first direct evidence regarding the role of NCX current in pacemaker mechanism. Our experimental and modelling data support a close cooperation between If and NCX providing an important functional consequence: these currents together may establish a strong "pacemaker reserve" mechanism providing important safety factor for stable pacemaking. This means that after individual inhibition of If or NCX excessive increase in cycle length or cycle length variability could not be expected because these currents may be able to compensate for the reduction of each other providing safety and rhythmic SAN pacemaking.

Angiotenzin konvertáló enzimek szekréciós mechanizmusának vizsgálata

Bánhegyi Viktor¹, Mátyásné Siket Ivett¹, Botyán Klaudia¹, Bácsi Attila², Hajas György², Papp Zoltán¹, Tóth Attila¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai- és Szívsebészeti Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, Debrecen

Kulcsszavak: angiotenzin, szekréció, sejtvonal

Az angiotenzin konvertáló enzimek (ACE, ACE2) és a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kiemelkedő szerepe kardiovaszkuláris (kór)élettani folyamatokban elvitathatatlan. A RAAS modulálásával pácienseink életkilátásait, túlélését jelentősen elő lehet segíteni. (pl. ACE-gátlók, ARNI alkalmazása). Jelen munkánk, ezen jól ismert rendszer egy pontosan még nem karakterizált lépésére fókuszál: az ACE és ACE2 keringésbe való lehasításának mechanizmusára. Kísérleteinkhez humán kisgyermek tüdőrák- (SCLC 21H) és humán zsírszövet eredetű mesenchymalis, immortalizált sejteket (ASC TERT1) használtunk. Ezen sejteken médium cserét követően különböző kezelésekkel alkalmazva ACE/ACE2 aktivitást és mennyiség meghatározást végeztünk. Sejteink ACE expressziójának mérését kollaboráció keretében flow citometriás és immuncitokémiai vizsgálatokkal is kiegészítettük.

48 óráig, (1 nM-től 100 μM -ig terjedő koncentrációjú) mátrix metalloproteináz