

SZÍVIZOMSEJTEK MECHANIKAI VÁLTOZÁSAI
SZÍVINFARKTUS UTÁN EGEREKBE

Balogh Ágnes¹, Czuriga Dániel¹, David Santer², Bruno Podesser², Papp Zoltán¹
¹DEOEC, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen
²Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research, Medical University of Vienna, Austria

Az akut miokardiális infarktust követő remodellációs folyamatok molekuláris szinten még nem teljesen feltérképezettek. Jelen kutatásunk során laboratóriumi egerek bal elülső leszálló koronária lekötése következtében kialakuló elülső fali miokardiális infarktusból származó szívizomsejtekkel végeztünk kísérleteket. Kísérleteink során egészséges (kontroll) és infarktust elszenvedett (MCI) egerek bal kamrájának infarktust (Ant.) és ellenoldali területéről (Inf.) nyert szívizommintákon végeztünk méréseket. Permeabilizált szívizomsejteken 1,9 µm-es és 2,3 µm-es szarkomer hosszon változtattuk ki izometriás kalcium-kontraktúrákat, és mértük a kalcium-aktivált aktív erőt, a kalciumtól független passzív erőt, a sejtek kalcium-érzékenységét (pCa50), illetve az aktin-miozin ciklus sebességének maximumát (ktr, max). A Frank-Starling-mechanizmus minden csoportban megmaradt. Az infarktust szenvedett sejtek kalcium-érzékenysége az egészséges sejtekéhez viszonyítva mindkét szarkomer-hosszon jelentősen kisebbnek bizonyult (pCa50 átlag ± SEM; 1,9 µm: kontroll: 5,85 ± 0,02; MCI: 5,71 ± 0,05; 2,3 µm: kontroll: 5,95 ± 0,02; MCI: 5,79 ± 0,05). A keresztmetszetre normalizált aktív erőértékek nem tértek el egymástól, míg a passzív erő 1,9 µm-es szarkomer hosszon az infarktust szenvedett területen nagyobbak adódtak (kontroll Ant: 0,2 ± 0,03 kN/m²; MCI Ant: 0,38 ± 0,08 kN/m²). A ktr,max érték jelentősen kisebb volt az MCI-egerekben az infarktustól az ellenoldalihoz képest (1,9 µm: Ant: 2,82 ± 0,17 1/sec; Inf: 3,89 ± 0,26 1/sec; 2,3 µm: Ant: 2,66 ± 0,15 1/sec; Inf: 4,23 ± 0,15 1/sec). Eredményeinkből arra következtethetünk, hogy szívinfarktus hatására csökken a kontraktilis rendszer kalcium-érzékenysége és az aktin-miozin ciklus sebessége, megnő a passzív erő, de a Frank-Starling-mechanizmus háttere nem változott. Ezen változások hátterében nagy valószínűséggel a kontraktilis rendszer fehérjéinek megváltozott foszforilációs státusza és a miozin nehéz lánc expressziós mintázatának változása állhat.

MECHANICAL CHANGES OF CARDIOMYOCYTES
AFTER MYOCARDIAL INFARCTION IN MICE

Keywords: myocardial infarction, cardiomyocytes, myofilament

The molecular background of remodeling process after myocardial infarction is not known completely. In this study cardiomyocytes derived from the heart of laboratory mice with anterior infarction due to ligation of the left anterior descending coronary artery were used. Measurements were performed on cardiomyocytes from untreated (Control) and infarcted (MCI) heart samples of mice, from two different areas: the infarcted anterior wall (Ant.) and the opposite site (Inf.) of the left ventricle. After mechanical isolation and permeabilization isometric calcium contractures were elicited with solutions containing different concentrations of calcium at sarcomere lengths of 1.9 µm and 2.3 µm. We measured the calcium-activated active force, calcium-independent passive force, calcium sensitivity (pCa50) and the rate of tension redevelopment (ktr, max). The Frank-Starling-mechanism was preserved in every group. The calcium sensitivity of the infarcted area of the treated animals was significantly lower than the same site of the control hearts (pCa50 mean ± SEM; 1.9 µm: Control: 5.85 ± 0.02, MCI: 5.71 ± 0.05; 2.3 µm: Control: 5.95 ± 0.02, MCI: 5.79 ± 0.05). Absolute active forces did not differ significantly, passive forces were higher in the infarcted areas at 1.9 µm of sarcomere length (control Ant: 0.2 ± 0.03 kN/m²; MCI Ant: 0.38 ± 0.08 kN/m²). The ktr,max was significantly lower at the infarcted site of MCI hearts than at the opposite site (1.9 µm: Ant: 2.82 ± 0.17 1/sec, Inf: 3.89 ± 0.26 1/sec; 2.3 µm: Ant: 2.66 ± 0.15 1/sec, Inf: 4.23 ± 0.15 1/sec). Changes due to myocardial infarction affect significantly the contractile apparatus of cardiomyocytes: the calcium sensitivity and the rate of tension redevelopment decreased, the passive force increased, but the Frank-Starling mechanism was preserved. Alterations in the phosphorylation status of contractile proteins and in the expression pattern of myosin heavy chains may explain the observed mechanical differences.

A ROPINIROL ELEKTROFIZIOLÓGIAI HATÁSAI KUTYA
KAMRAI SZÍVIZOMSEJTEKEN

Báráncsi László Viktor¹, Simkó József², Harmati Gábor¹, Bányász Tamás¹,
 Magyar János¹, Szentandrassy Norbert¹, Horváth Balázs¹, Nánási Péter Pál¹
¹DEOEC, Élettani Intézet, Debrecen
²MISEK Nonprofit Kft. Belgyógyászati Intézet Kardiológiai Osztály

A Parkinson-kór kezelésében alkalmazott dopamin-agonista farmakonok a QT_i-idő megnyúlásának kockázatát jelentősen növelhetik, aminek következtében akár életet fenyegető torsade de pointes kamrai tachycardia alakulhat ki. A betegség terápiájában alkalmazott ropinirolról kimutatták, hogy CHO-K1 sejteken expresszált hERG káliumcsatornákat gátolja; illetve kutya Purkinje-rostok akciós potenciálját (AP) nyújtotta. In vivo kutya állatmodellen a EKG PR-idejét csökkentette, míg a QT_i-időt növelte, ugyanakkor kamrai sejteken még nem ismertek a hatásai. Ezért célul tűztük ki a ropinirol AP különböző paramétereire kifejtett hatásának vizsgálatát. Kísérleteinket kutyák izolált kamrai szívizomsejtjein végeztük, konvencionális mikroelektroda technikával. A szer emelkedő koncentrációit kumulatív módon alkalmaztuk. Az állatunk alkalmazott dózisokban a ropinirol nem hatott a nyugalmi membránpotenciálra és az AP amplitúdójára. Az AP felszálló szárának maximális meredekségét (V_{max}), és az első fázisának amplitúdóját (Phase1) koncentráció-függő módon csökkentette, 100 µM-os koncentráció esetén a kontrollhoz viszonyítva a V_{max}-ot 83,9 ± 2,5%-ra, a Phase1-t 70,3 ± 4,6%-ra. A repolarizáció 25, illetve 90%-ánál mért időtartamára (APD25; 90) bifázisosan hatott. Az APD25 10 µM ropinirol jelenlétében 5,8 ± 3,6 ms-mal nőtt, míg 300 µM-os koncentrációban 43,7 ± 10,9 ms-mal csökkent. Az APD90 221,9 ± 8,3 ms-ról 239,8 ± 10,8 ms-ra változott 10 µM, és 214,5 ± 1 ms-ra 300 µM ropinirol jelenlétében. A szer hatásai az első fázis amplitúdó kivételével reverzibilisnek bizonyultak. Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a ropinirol 3 és 100 µM közötti koncentrációkban növelte az AP hosszát, de 300 µM-os koncentrációban csökkentette azt. Ezen koncentrációk azonban lényegesen meghaladják a farmakon terápiás plazmaszintjét (max. 80 nM), így a klinikumban a fent említett mellékhatások normál körülmények közt nem, de egy repolarizációs zavar következtében érzékenyebb szíven talán már kialakulhatnak.

ELECTROPHYSICAL EFFECTS OF ROPINIROLE
IN CANINE VENTRICULAR MYOCARDIUM

Keywords: electrophysiology, action potential, ropinirole

Dopamine agonist drugs applied in the treatment of the Parkinson's disease may significantly augment the risk of QT prolongation, as a result of which torsade de pointes ventricular tachycardia may eventually occur. In an in vivo canine model ropinirole reduced the PR, while increased QT_i time. hERG potassium channels expressed on CHO-K1 cells were inhibited and the action potential (AP) of canine Purkinje fibres was elongated by ropinirole. The aim of the present study was to analyse the effects of ropinirole on the AP of isolated ventricular cardiomyocytes. Experiments were done on canine isolated ventricular cardiomyocytes using conventional microelectrode technique. Rising concentrations of the drug were applied in a cumulative manner. Ropinirole had no effect on the resting membrane potential and on the AP amplitude. The maximum rate of depolarization (V_{max}), and APs Phase1 magnitude were reduced on concentration dependent manner. 100 µM ropinirole reduced V_{max} to 83.9 ± 2.5%, while Phase1 decreased to 70.3 ± 4.6% of control. The ropinirole had biphasic effect on the action potential duration (APD). The APD measured at 25% of repolarisation (APD25) was increased by 5.8 ± 3.6 ms on the effect of 10 µM ropinirole, but this parameter was reduced by 43.7 ± 10.9 ms in the presence of 300 µM drug. Similar biphasic action was observed in case of APD90. The APD90 changed from 221.9 ± 8.3 ms to 239.8 ± 10.8 ms in 10 µM, and to 214.5 ± 1 ms in the presence of 300 µM ropinirole. The effects of drug were reversible except on the changes of the Phase 1 magnitude. We can declare that ropinirole increased AP duration in concentrations between 3 and 100 µM, but in 300 µM the APD was decreased. These concentrations significantly exceed the therapeutic plasma level of the drug (max. 80 nM), therefore in normal conditions the fore-said side effects do not occur, but on a sensitized heart (e.g. in disturbance of repolarization) are more likely to happen.