



Apoptosemekanismen – betydning for hjertesvikt?

TEMA

HÅVARD ATTRAMADAL

MSD Kardiovaskulært Forskningscenter
Medinnova
Rikshospitalet
0027 Oslo

Parallelt med den voksende oppmerksomhet omkring de molekylære mekanismer ved apoptose har det blant kardiologer og basalforskere de siste 5 – 6 årene vært økende interesse for betydningen av apoptose i kardiovaskulær fysiologi og patofysiologi. Man har særlig vært konsentrert om betydningen av celledød ved apoptose i myokard ved iskemi/reperfusjonsskade, myokardinfarkt og ved hjertesvikt. I tillegg har man søkt å avklare om apoptose kan være involvert ved utviklingen av aterosklerose. Mens man innen kreftforskning har vært opptatt av hvorvidt apoptose kunne være et farmakoterapeutisk angrepspunkt for å hemme tumørvekst, har man innen kardiovaskulær forskning særlig vært opptatt av betydningen av apoptose for tap av kardiomyocytter og dermed nedsatt myokardkontraktilitet (1).

Dyreeksperimentelle studier viser at hemming av sentrale effektorer i apoptosemekanismen ved intervensjon med caspasehemmere (hemmere av cystein-aspartat-avhengige proteaser) kan redusere tap av kardiomyocytter ved iskemi/reperfusjonsskade, og dette gir grunnlag for å undersøke om intervensjon med hemmere av mekanismene for apoptose kan være et nyttig farmakoterapeutisk prinsipp også hos mennesker (4). Genetiske modeller på mus med myokardspesifikk knockout av gp130, reseptoren for interleukin-6, viser massiv apoptose av kardiomyocytene når dyrene belastes med for eksempel innsnevring (banding) av aorta. Gp130 er blitt vist å være involvert i både normal vekst av myokard og i hypertrofirespons ved belastning (5). Data fra slike modeller viser at apoptose i gitte situasjoner kan være en betydningsfull årsak til tap av kardiomyocytter.

Skade av endotelceller er en viktig faktor tidlig i aterogenesen. En sentral hypotese er

således at apoptose av endotelceller kan initiere aterosklerotiske lesjoner (6). Denne hypotesen støttes av observasjoner som viser at proaterosklerotiske faktorer som angiotensin II, oksidert LDL, reaktive oksygenradikaler og inflammatoriske cytokiner kan indusere apoptose av endotelceller in vitro (7, 8). Selv om ACE-hemmere, nitrogenoksid og antioksidanter synes å beskytte mot aterosklerotiske komplikasjoner in vivo, er det fortsatt ikke kjent hvorvidt dette skyldes hemming av apoptose av endotelceller.

Som konklusjon må det poengteres at det så langt er uavklart i hvilken grad og i hvilke patofysiologiske situasjoner apoptose er en klinisk betydningsfull mekanisme ved sykdom i det kardiovaskulære system hos mennesker. Analyse av apoptose i det kardiovaskulære system er et intenst forskningsfelt, målt i antall publikasjoner og f.eks. abstracts ved American Heart Associations årlige "scientific sessions". De mest vesentlige spørsmålene står fortsatt ubesvart, men kardiovaskulær apoptoseforskning er blitt mer kritisk til metodene og mer basalorientert. Derfor vil vi forhåpentligvis om ikke altfor lang tid få svar på hvilken betydning programmert celledød spiller i patogenesen ved forskjellige sykdomsprosesser i hjerte- og karsystemet.

Apoptose av kardiomyocytter er blitt påvist ved hjertesvikt med forskjellig etiologisk bakgrunn, som for eksempel iskemisk hjertesvikt og hjertesvikt som følge av idiopatisk dilatert kardiomyopati. Ved histokjemisk visualisering av DNA-fragmentering ved in situ-TUNEL-merking av cellekjerener i myokardprøver fra pasienter med kronisk hjertesvikt er det blitt vist at 0,2 – 0,3 % av kardiomyocytene undergår apoptose (2). Det må fremheves at betydningen av disse funnene ikke er avklart. For det første kjenner vi ikke til kinetikken i den apoptotiske prosess for kardiomyocytter. Med andre ord, selv svært lave antall positive cellekjerener ved TUNEL-analyse vil representere vesentlig forskjellig tap av kardiomyocytter over et gitt tidsrom, avhengig av apoptoseprosessens varighet (fra apoptose kan påvises ved TUNEL-analyse til celledød). For det andre, in situ-TUNEL-farging av kardiomyocytter skiller ikke med tilstrekkelig spesifisitet mellom apoptose og celledød ved nekrose.

Elektronmikroskopiske analyser av TUNEL-positive kardiomyocytter er nødvendig for å kunne påvise ultrastrukturelle endringer, karakteristiske og spesifikke for apoptose. Slike kombinerte analyser av TUNEL-merking av cellekjerener og påvisning av karakteristiske morfologiske endringer har nylig vist at celledød ved apoptose etter iskemi/reperfusjonsskade kan være mindre omfattende enn tidligere antatt basert på TUNEL-farging alene (3). Dermed er det usikkerhet knyttet til både de kvantitative anslag for apoptose i myokard (apoptoseindeks) ved for eksempel hjertesvikt og betydningen for tap av kontraktilt vev. Det er imidlertid fortsatt holdepunkter for at celledød ved apoptose i forbindelse med iskemi og utvikling av myokardinfarkt kan skje parallelt med celledød ved nekrose.

LITTERATUR:

1. Sabbah HN, Sharov VG, Goldstein S. Programmed cell death in the progression of heart failure. *Ann Med* 1998; 30 (suppl 1): 33 – 8.
2. Olivetti G, Rakesh A, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1131 – 41.
3. Ohno M, Takemura G, Ohno A, Misao J, Hayakawa Y, Minatoguchi S et al. "Apoptotic" myocytes in infarct area in rabbit hearts may be oncotic myocytes with DNA fragmentation: analysis by immunogold electron microscopy combined with in situ nick end-labeling. *Circulation* 1998; 98: 1422 – 30.
4. Yaoita H, Ogawa K, Maehara K, Maruyama Y. Attenuation of ischemia/reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor. *Circulation* 1998; 97: 276 – 81.
5. Hirota H, Chen J, Betz UA, Rajewsky K, Gu Y, Ross J jr. et al. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell* 1999; 97: 189 – 98.

6. Dimmeler S, Hermann C, Zeiher AM. Apoptosis of endothelial cells: contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? *Eur Cytokine Netw* 1998; 9: 697–8.
 7. Hasdai D, Sangiorgi G, Spagnoli LG, Simari RD, Holmes DR, Kwon HM et al. Coronary artery apoptosis in experimental hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999; 142: 317–25.
 8. Best PJ, Hasdai D, Sangiorgi G, Schwartz RS, Holmes DR, Simari RD et al. Apoptosis. Basic concepts and implications in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 14–22.
-

Publisert: 20. januar 2000. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no