

8TH ANNUAL CHFR SYMPOSIUM

Erik Øie, Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet sykehus

Senter for hjertesviktforskning (Center for Heart Failure Research (CHFR)) er et forskningscenter som ble dannet i 2002 som et tematisk forskningsområde etter et initiativ fra Det medisinske fakultet ved Universitetet i Oslo. Formålet var å bringe forskere og forskningsgrupper som forsket på hjertesvikt sammen for å styrke hjertesviktforskningen ved Universitetet i Oslo lokalisert på Ullevål universitetssykehus, Rikshospitalet, Aker universitetssykehus (nå Oslo universitetssykehus (OUS)) og Akershus universitetssykehus (Ahus). Nylig er også samarbeid med forskere og forskergrupper fra sykehusavdelinger som ikke er tilknyttet Universitetet i Oslo, etablert (Diakonhjemmet sykehus, Sykehuset i Vestfold HF, Vestre Viken HF (Drammen sykehus, Bærum sykehus og Ringerike sykehus), Sørlandet sykehus HF og Sykehuset Innlandet HF) i tillegg til at det er opprettet samarbeid med forskergrupper i Europa, USA, Asia og Australia. Hovedfokus er på hjertesviktforskning, men også forskere og forskergrupper som driver annen hjerteforskning, er medlemmer av CHFR (akuttmedisin, arytmi, aterosklerose, hemostase mm.). Et hovedmål for CHFR er å fremme samarbeid mellom forskere innen basalforskning og klinisk forskning og å fremme translasjonsforskning. Dette sammenfaller med de strategiske mål for Helse Sør-Øst, og CHFR støttes også økonomisk av Helse Sør-Øst.

CHFR har en styringsgruppe som møtes regelmessig, og et sekretariat som befinner seg på Institutt for eksperimentell medisinsk forskning på OUS Ullevål under ledelse av Geir Christensen som har vært en viktig pådriver for dannelsen og utviklingen av CHFR. CHFR har også en forskerskole for doktorgradsstudenter (PhD School of Heart Research) der det årlig avholdes et introduksjonskurs i forskjellige analysemetoder

aktuelle for hjerteforskning, *workshops* for pågående prosjekter innen forskjellige tematiske forskningsområder samt organiserer den obligatoriske midtveiseevalueringen av doktorgradskandidater innen hjerteforskning. CHFR har også en egen hjemmeside (www.heartfailure.no) med informasjon om forskere/forskergrupper, forskningsaktivitet, publikasjoner og møter. De forskjellige forskergruppene i CHFR mottar også økonomisk støtte til drift og

eventuelt lønn fra senteret. I løpet av de første 5 år ble det publisert rundt 300 artikler fra medlemmer av CHFR. Årlig publiseres det nå 100-150 artikler fra medlemmer i CHFR.

CHFR har siden 2003 årlig arrangert et symposium med presentasjoner fra medlemmer av senteret samt oversiktsforedrag fra inviterte internasjonale forskerkapasiteter. I tillegg er det postersesjoner der forskning fra senterets

medlemmer presenteres og diskuteres. Det årlige symposiet har fått et godt ry på seg internasjonalt pga. foredrag av svært anerkjente internasjonale forskere samt et godt arrangert møte med flott beliggenhet i Holmenkollen, noe som igjen gjør at det er lettere å få internasjonale kapasiteter innen hjerteforskning til å holde foredrag på symposiet.

I år ble det 8. symposiet arrangert fra 30. september til 1. oktober på Holmenkollen Park Hotel Rica i Oslo i strålende høstvær. Midler til møtet var i år bevilget av Anders Jahres fond til vitenskapens fremme. Det var 7 sesjoner (*Cardiomyopathy and inflammation in heart failure, Publication issues and novel therapeutical approaches, Vascular disease and cardiac dysfunction, Signaling in cardiac disease, Biomarkers and mechanisms of cardiac disease, Arrhythmias and cardiac resuscitation and Mechanisms of heart failure*) samt en moderert postersesjon



(5 parallelle sesjoner: *Inflammatory mediators and extracellular matrix in heart failure, Cellular signaling; myocardial hypertrophy and ischemia, Cellular signaling; myocardial dysfunction, Cardiac imaging and arrhythmias og Markers of cardiovascular disease*). Det ble kåret 1 vinner fra hver av postersesjonene: hhv. Øystein Sandanger, OUS Rikshospitalet, Ida G. Lunde, OUS Ullevål, Fredrik Swift, OUS Ullevål, Kristina H. Haugaa, OUS Rikshospitalet og Ragnhild Røysland, Ahus.

Nedenfor følger et referat fra presentasjonene på symposiet.

Første sesjon omhandlet *Cardiomyopathy and inflammation in heart failure*, og første foredragsholder var Christine Seidman fra Harvard Medical School, Boston, USA, som snakket om *Cardiomyopathy: From mutation to mechanism*. Seidman er en internasjonalt svært anerkjent forsker på kardiomyopati og har vært sentral medforfatter på en lang rekke artikler i de beste tidsskrift innen kardiovaskulær og medisinsk forskning. Hun tok i sitt foredrag utgangspunkt i kardial remodellering ved kardiomyopati. *Triggere* for slik remodellering kan være ervervede (klaffefeil, hypertensjon, diabetes, fedme) eller genetiske. I foredraget konsentrerte hun seg hovedsakelig om hypertrofisk kardiomyopati (HCM) der det både er hypertrofiske kardiomyocytter og endret ekstracellulær matriks, noe som særlig medfører affeksjon av den diastoliske funksjonen. Hun beskrev bl.a. flere genetiske årsaker til HCM som mutasjoner som affiserer kontraktilitet (f.eks. mutasjoner i myosin heavy chain (MHC)-genet), metabolisme (desmin, lysosomer, mitokondrier) og lagring (glukogen, glukosphingolipider). Omkring 4 % av befolkningen har kardial hypertrofi, og hos 40 % av barn og 18 % av voksne med uforklart venstre ventrikkelhypertrofi finner man mutasjoner i gener som koder for sarkomer-proteiner. Ved preklinisk HCM med påvist sykdomsassosiert mutasjon, men ikke påvist hypertrofi, ser en ofte hyperdynamisk kontraktilitet i venstre ventrikkel (økt ejeksjonsfraksjon) og diastolisk dysfunksjon (reduksjon av E'). *Next-generation sequencing* har høy kapasitet og muliggjør analyse av alle kjente HCM-gener. Seidman understreket også den forskningsmessige nytten av å kartlegge mekanismer

bak utvikling av HCM ved å bruke eksperimentelle modeller som for eksempel myosin missens-mutasjoner hos mus som utvikler hypertrofi, fibrose og arytmier.

I samme sesjon snakket Douglas L. Mann fra Washington University, St. Louis, USA, om *Innate immunity and the failing heart: For whom the cell tolls*. Mann er en ikke ukjent internasjonal kapasitet innen inflammasjon og hjertesviktforskning. Han tok utgangspunkt i at hjertet har et medfødt (*innate*) stressrespons-system som i alle fall delvis signalerer via Toll-like reseptorer (TLR). Kardial remodellering kan sees som et resultat av genotype, medfødte stressresponser (inflammasjon), adaptive stressresponser (nevrohormonelle faktorer) og miljøfaktorer. "Danger signals" som iskemi/infarkt, reaktive oksygenradikaler og hemodynamisk overbelastning, kan via TLR som TLR2, 4 og 6, aktivere NF- κ B som inducerer bl.a. TNF α , IL-1 β , IL-6 og NO. Mann beskrev TLR-signaleringen som både kan virke proinflammatorisk, føre til prekondisjonering og muligens virke cytoprotektivt. Det er også mulig at forskjellige TLR er involvert i kardial iskemiskade. Det er bl.a. vist at TLR4-defekte mus har lavere nivåer av TNF α og IL-1 β og får mindre infarktomsråde ved ligering av koronarkar. Det er også data som tyder på at TLR2 medierer venstre ventrikkel-dysfunksjon etter iskemi/reperfusjonsskade via inflammatoriske cytokiner og at TLR2 og TLR4 medierer forverret kardial remodellering etter ligering av venstre koronararterie. TLR kan derfor bli et terapeutisk angrepspunkt med bruk av medikamenter som TLR4-antagonisten TAK-242 (Resatorvid) og TLR2-antagonistene OPN-305 og OPN-401. Avslutningsvis fortalte Mann om at det finnes over 1000 mikrobiologiske molekyler som kan aktivere mer enn 20 TLR-ligander som virker via minst 10 TLR og 4 adaptorer og aktiverer et fåtall primære kinaser (2 er kjent). Disse kinasene aktiverer mer enn 10 sekundære kinaser som igjen påvirker hundrevis av gener. Et logisk behandlingsmessig angrepspunkt kan således være "halsen" på dette "timeglassformede" signalsystemet, dvs. TLR, adaptorene og ikke minst de primære kinasene.

Neste sesjon hadde tittelen *Publication issues and novel therapeutical approaches*. Thomas F. Lüscher fra universitetssykehuset

i Zürich i Sveits og redaktør av *European Heart Journal* foreleste om *How does the ESC journal family cover and prioritize the topic heart failure. European Heart Journal* har eksistert i over 30 år. Antall innsendte artikler økte markert i 2003 og 2004. 62 % av de innsendte artiklene kommer fra europeiske land. *Impact factor* var 1 i 1988, økte markert fra 1998 og var i 2009 hele 9,8 som betyr at tidsskriftet har den tredje høyeste *impact factor* av de kardiologiske tidsskriftene etter *Circulation* og *Journal of American College of Cardiology*. *European Heart Journal* har nylig fått et nytt redaktørteam med Lüscher som sjefsredaktør samt ny stil og seksjoner med ny type innhold (*Fast track, Hot lines, Behind science, Cardiopuls*). Strategien er å bli et mer globalt tidsskrift og å videreutviklet hele tidsskrift- "familien" til *European Society of Cardiology*. Nytt er også lederartikler med figurer som kan lastes ned for PowerPoint-presentasjon. Innsendte artikler får først en sjekk om at formelle krav til innsending av manuskript er tilfredsstillt. Deretter tildeles artikkelen en *editorial assistant* før artikkelen sendes til fagfellevurdering hos inntil 5 personer. Artiklene sjekkes elektronisk for originalitet/nyhetsverdi. Kun 12 % av innsendte artikler aksepteres for publisering. Noen artikler tilbys å bli oversendt til *European Journal of Heart Failure* for vurdering for publisering der (109 artikler i første halvdel av 2010). Målet er å få ukentlige utgivelser av *European Heart Journal*, flere innsendte artikler og høyere *impact factor*. Det kan også bli aktuelt med nye subspecialitetsartikler innen tidsskrift- "familien" til *European Society of Cardiology*, for eksempel innen *imaging*. Det kan også bli aktuelt med videointervjuer på web samt *fast track* for basalforskning.

I samme sesjon hadde Eva van Rooij et innlegg der hun snakket om *Oligo-based modulation of miRNAs to control cardiovascular disease*. van Rooij har tidligere vært i gruppen til Eric N. Olson ved University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA, og hun jobber nå i miRagen Therapeutics Inc. i USA. Hun har vært sentral i forskningen på microRNA (miRNA). miRNA hemmer translasjonen eller fremmer nedbrytning av mRNA ved å binde seg til komplementære sekvenser i mål-

mRNA. Individuelle miRNA'er har mange angrepsmål, og individuelle mRNA'er blir ofte påvirket av flere miRNA'er, noe som gir et bredt regulatorisk potensial mht. miRNA:mRNA- interaksjoner. Det er kjent at kardial remodellering består av hypertrofi av kardiomyocytter, fibrose, apoptose, metabolske endringer og re-ekspressjon av føtale gener. Har også miRNA en rolle i remodeleringsprosessen? van Rooij refererte til flere studier med eksperimentell remodellering (konstriksjon av torakalaorta og transgene modeller) der de forskjellige modellene både førte til endring av samme miRNA'er, men også til forskjellige miRNA'er. Hun snakket også om miRNA-signaturer ved kardial remodellering: Stressignaler fører til endrete nivåer av en rekke miRNA'er og enkelte eller grupper av miRNA påvirket forskjellige deler av remodeleringsprosessen. I følge van Rooij kan vi stå foran utvikling av miRNA-hemmende eller miRNA-mimikerende behandling ved hjertesvikt. De medikamentene vi har i dag, påvirker ofte kun én faktor, mens miRNA kan angripe et helt nettverk av faktorer.

Neste sesjon hadde tittelen *Vascular disease and cardiac dysfunction*. Boaz D. Rosen fra Johns Hopkins Medical Institution, Baltimore, USA, foreleste om *Indicators of early myocardial dysfunction in asymptomatic individuals - What was learned from the MESA study?* Rosen tok utgangspunkt i hjertesvikt med bevart ejectivesfraksjon (EF) (HFPEF eller HEFNEF) som er en tilstand som muligens er økende. Selv om det ved HFPEF er god systolisk funksjon, er dødeligheten nesten like høy som ved hjertesvikt med nedsatt EF. *MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)* er en populasjonsbasert prospektiv multersenter-studie på 6814 menn og kvinner mellom 43 og 84 år som hadde som mål å undersøke mekanismene bak utvikling og progresjon av subklinisk kardiologisk sykdom. 1500 pasienter i *MESA* ble undersøkt med MR-tagging som måler regional ventrikkelfunksjon. Det ble brukt en automatisert analyse av "tagged" MR-opptak, *Harmonic Phase Analysis (HARP)*. Fordelene ved å bruke MR er at det ikke er vinkelavhengighet ved undersøkelsen, og at det er bedre "spatial" oppløsning. Det er heller ikke problemer med det akustiske vindu slik som det kan være ved

ekkokardiografi. Av resultatene fra denne studien nevnte Rosen bl.a. at røykere hadde lavere "strain" (tøyningsgrad) enn ikke-røykere og at personer med diabetes hadde nedsatt regional venstre ventrikkelfunksjon. Videre var økte koronare kalsiumnivåer assosiert med redusert "strain rate", mens nedsatt nyrefunksjon var assosiert med redusert "strain".

Thomas Weiss fra Senter for klinisk hjerteforskning og Hjertemedisinsk avdeling på Oslo universitetssykehus Ullevål, hadde et innlegg om *Expression of inflammation in adipose tissue as related to cardiovascular disease*. Fedme er et økende problem, og overvektige personer har som kjent økt risiko for kardiovaskulær sykdom. Fettvev er nå ansett å være et endokrint organ som produserer både hormoner, cytokiner og andre metabolitter. I fettvev er det både adipocytter og makrofager som produserer inflammatoriske mediatorer som IL-6 og IL-18, faktorer som påvirker plakkestabiliteten som MMP-9 og TIMP-1, samt faktorer med betydning for aterotrombose som PAI-1. Fettvev kan derfor via produksjon av slike mediatorer påvirke utvikling av aterotrombose fra tidlig i den aterosklerotiske prosessen og trinnene frem til dannelse av en trombe med et hjerteinfarkt som resultat. Weiss argumenterte også for å bruke APPIA-score i fettvev fordi undersøkelse av fettvev sannsynligvis er bedre enn å måle fettvevsmarkører i plasma. Økende APPIA-score er assosiert med økende risiko for kardiovaskulær sykdom.

Sistemann i denne sesjonen var Thomas F. Lüscher som hadde et nytt innlegg: *Endothelial dysfunction in heart failure*. Ved hjertesvikt bidrar økte nivåer av nevrohormoner og vasoaktive peptider til progressiv remodellering av venstre ventrikkel og perifer vasokonstriksjon. Endotelet påvirker også disse prosessene ved at NO-produksjonen i endotel er redusert, mens det er økt produksjon av reaktive oksygenstoffer (ROS). Videre er det dysfunksjon av endoteliale progenitorceller og aktivering av endotelet. Dette gjør at pasienter med hjertesvikt har endotelial dysfunksjon. Graden av endotelial dysfunksjon ved hjertesvikt predikerer mortalitet og hospitalisering pga. hjertesvikt. Kombinasjonen av måling av proBNP/BNP og endotelial funksjon gir

bedre prediksjon mtp. mortalitet og morbiditet. Lüscher refererte også til studier som viser at mus med eNOS-mangel hadde økt grad av remodellering i venstre ventrikkel og økt mortalitet, mens overekspresjon av eNOS førte til bedret venstre ventrikkelfunksjon og økt overlevelse.

I sesjonen *Signaling in cardiac disease* hadde Thomas Force fra Jefferson University i Philadelphia, USA, et innlegg med tittelen *Re-defining the role of the GSK-3 family in hypertrophy, post-MI remodeling, beta-adrenergic responsiveness, cardiomyocyte proliferation in the adult heart*. Force leder en forskningsgruppe som er en av de ledende grupper i verden innen forskning vedrørende regulering av normal- og stress-indusert kardiomyocytthypertrofi med hovedfokus på signaltransduksjonsveiene som regulerer vekstresponser og protein kinase-kaskader. I den senere tid har Force studert betydningen av glykogen syntase kinase (GSK)-3β samt signal-mekanismer som regulerer cellenes respons på iskemisk skade. GSK-3 er serine/threonine-kinaser som består av 2 isoformer, α og β. Selv om GSK-3β har en viktig rolle under utviklingen av hjerte, er det mindre som er kjent når det gjelder funksjonen til de to GSK-3-isoformene i det postnatale hjerte. I følge Force er GSK-3 en mulig sentral faktor i signaleringen som fører til kardial remodellering. Først i den senere tid har det blitt utført "loss of function"-studier. Delesjon av GSK-3β fører til proliferasjon av embryonale stamceller og er en nøkkelregulator for differensiering av embryonale stamceller til kardiomyocyttilinjen i tillegg til at proliferasjon hemmes. GSK-3β knock-out-mus har hypertrofisk myokard. Etter induksjon av hjerteinfarkt er det økt hypertrofi i ikke-iskemisk myokard og mindre apoptose samt bedret kontraktilitet og mindre dilatasjon av venstre ventrikkel. Imidlertid ser man ikke de samme gunstige effekter etter trykk-indusert remodellering som konstriksjon av torakalaorta. Knock-out av GSK-3α derimot fører til spontan hypertrofi og økt fibrose etter eksperimentell konstriksjon av aorta. GSK-3α er en primær negativ regulator av mTORC1 som er en viktig nedstrøms regulator av cellevekst. Etter induksjon av hjerteinfarkt er det forverret hjertefunksjon og myokardial remodellering, økt mortalitet og økte nivåer av natriuretiske

peptider hos mus med *knock-out* av GSK-3 α sammenlignet med villtype-mus. Dataene til Force og medarbeidere viser at GSK-3 α spiller en viktig rolle for hjertets respons på stress. I følge Force er det imidlertid mulig at en moderat hemming av GSK-3 α kan bli brukt som en ny strategi for å oppnå β -blokkade hos pasienter med bevart venstre ventrikkelfunksjon.

Neste innlegg i denne sesjonen var fra Kristina Lorenz som er farmakolog og som er post doc i forskningsgruppen til Martin J. Lohse ved Universitetet i Würzburg i Tyskland. Lorenz har forsket på vekselvirkningen mellom G-proteiner og MAP-kinaser, G-protein-indusert ERK1/2-aktivitet og molekylære mekanismer ved kardial hypertrofi og hjertesvikt og har hatt flere topp-publikasjoner i *Nature* og *Nature Medicine*. Det var egentlig Lohse som skulle forelest om *Cellular signaling in cardiac hypertrophy and failure*, men han hadde ikke muligheter til å komme slik at Lorenz holdt innlegget istedenfor Lohse. Lorenz fokuserte innlegget på forforyling av den viktige intracellulære kinasen ERK1/2. Lorenz og medarbeidere viste i 2009 en ny mekanisme for regulering av ERK1/2 ved kardial hypertrofi som involverte en på det tidspunktet ukjent autofosforlyleringssete på ERK2 ved Thr188. Autofosforlylering av Thr 188 skjer bare som respons på hypertrofiske stimuli (angiotensin II, phenylephrin, neuregulin-1 β og konstriksjon av torakalaorta), og er ikke induert av ikke-hypertrofiske stimuli. Thr188-fosforlylering er avhengig av oppstrøms signaler, spesielt G α_q -koblede receptorer som trigger frigjøring av G $\beta\gamma$ subuniten samt aktivering av hele Raf-MEK-ERK1/2-kaskaden inkludert fosforlylation av ERK1/2 og ERK-dimerisering. Thr188-fosforlylation dirigerer ERK til cellekjernen som igjen fører til økt fosforlylering av nukleære ERK1/2-mål som Elk-1, c-Myc and MSK1. Ved transgen overekspressjon av ERK2^{Thr188}-mutanter som enten hadde manglende Thr188-fosforlylering eller simulerte konstitutiv Thr188-fosforlylering, fant man at hypertrofi sekundært til konstriksjon av torakalaorta er avhengig av Thr188-fosforlylering. Hypertrofi var økt i mutanter med simulert Thr188-fosforlylering, mens forforyleringsdefekte mutanter hadde hemmet hypertrofisk respons. Selv om

Thr188-fosforlylering var nok til å induere eller hemme ERK1/2-mediert hypertrofi, var den samlede aktiviteten til ERK1/2 identisk under basale forhold og 6 uker etter konstriksjon av torakalaorta.

I neste sesjon, *Biomarkers and mechanisms of cardiac disease*, hadde James Louis Januzzi fra Harvard Medical School og Massachusetts General Hospital i Boston, USA, et innlegg med tittelen *Soluble ST2: Impact in cardiovascular disease?* Januzzi er en svært anerkjent biomarkør-forsker og har mange publikasjoner vedrørende proBNP og troponin. Han startet med å besvare spørsmålet om hvorfor vi trenger biomarkører for å detektere kardial remodellering. Det er fordi pasienter ikke selv kan kjenne at det foregår remodellering, vi kan ikke detektere remodellering ved vanlig somatisk undersøkelse og ved bruk av ekkokardiografi og annen bildediagnostikk ser vi som regel ikke tegn til remodellering før det er for sent. I dette foredraget snakket Januzzi om ST2 som er et medlem av IL-1-reseptor-familien. ST2 finnes både i en transmembran (ST2L) og løselig form (sST2), og ligand for ST2 er IL-33. IL-33 er et fibroblastprodukt induert av cellulært strekk og beskytter mot myokardiell fibrose og hypertrofi ved overtrykk-indusert remodellering. IL-33 hemmer hypertrofiske stimuli i kardiomyocytene via ST2 og minsker infaktstørrelse og fibrose-utbredelse etter iskemi/reperfusjonsskade. Tap av normal IL-33/ST2-signalering fører til forverret remodellering og redusert overlevelse. ST2-nivåene i plasma er økt hos pasienter med akutt hjertesvikt og er korrelert til NYHA-funksjonsklasse. Økte nivåer av ST2 i plasma er korrelert til økt mortalitet. ST2 har prognostisk verdi ved både systolisk og diastolisk hjertesvikt. Kombinasjon av serumnivåer av ST2 og proBNP/BNP predikerer død betydelig sterkere enn hver alene. Det er også vist at når ST2 er lav, har verken proBNP eller BNP prognostisk verdi mtp. hendelser 1 år frem i tid. Imidlertid har ST2 prognostisk verdi selv når proBNP og BNP er lave. Ved STEMI predikerer ST2 utvikling av hjertesvikt. ST2 er også økt ved hjerteinfarkt som skyldes mikrovaskulær obstruksjon. Det er også rapportert at pasienter med plasmanivåer av ST2 i øvre tertil har betydelig økt risiko for cellulær reaksjon etter hjertetransplantasjon og at økning

av ST2 er assosiert med fyring av ICD og plutselig kardial død ved hjertesvikt.

Neste foredragsholder i denne sesjonen var Shakil Ahmed som er forsker på Institutt for kirurgisk forskning på OUS Rikshospitalet. Han har i drevet mye forskning på rollen til *connective tissue growth factor* (CTGF) i myokard. Ahmed og medarbeidere har publisert data som viser at ekspresjonen til CTGF er lav i det postnatale hjerte, men ved hjertesvikt med forskjellige etiologier er ekspresjonen til CTGF betydelig høyere. Transgene mus med overekspressjon av CTGF har litt mindre hjertevekt og litt mindre dimensjon av venstre ventrikkel. I tillegg er det økt ekspresjon av protektive gener, og de transgene musene får mindre infarktstørrelse etter koronar ligering. I kardiomyocytene til transgene CTGF-mus er det økt fosforilyering av AKT-GSK-3 β -signalveien som fører til hemming av GSK-3 β -aktivitet. Videre beskytter rekombinant CTGF kardiomyocytter mot doxorubicin-indusert oksidativt stress og mot hypoksi-indusert celledød. Ahmed konkluderte med at CTGF induserer myokardiale gener som er involvert i reguleringen av kardial vekst og kardioproteksjon.

Nest siste sesjon tok for seg *Arrhythmias and cardiac resuscitation*. Yoram Rudy fra Washington University i St. Louis i USA snakket om *The molecular basis of cardiac action potential repolarization*. Rudy leder *Cardiac Bioelectricity and Arrhythmia Center* ved Washington University, og han er en stor kapasitet innen forskning på kardial bioelektrisitet, elektrofysiologi og arytmier. Ruby bekrev *electrocardiographic imaging* (ECGI), en metode som non-invasivt gir et bilde av den elektriske aktiviteten i hjertet. For å få til dette brukes en multielektrode-vest med 250 elektroder som detekterer hjertets elektriske potensialer og som deretter blir rekonstruert på hjertets overflate ved hjelp av geometrisk informasjon fra CT og en matematisk algoritme (CADIS[®] software). Ved bruk av ECGI kan hele hjertets elektriske egenskaper undersøkes, og man kan studere regionale ledningshastigheter.

Mathis K. Stokke som er doktorgradsstipendiat på Institutt for eksperimentell medisinsk forskning på OUS Ullevål, snakket om *Mechanisms underlying non-reen-*

trant ventricular arrhythmias in heart failure. Pasienter med hjertesvikt har økt risiko for plutselig død pga. arytmier, sannsynligvis pga. forsinket etter-depolarisering som trigger spontane aksjonspotensialer. Disse etter-depolariseringene er et resultat av Ca²⁺ som spontant frigjøres fra sarkoplasmatiske retikulum (SR). SR Ca²⁺ ATPase 2 (SERCA2) kan regulere utvikling av Ca²⁺-bølger. Studier med farmakologisk hemming av SERCA2 har vist motstridende resultater når det gjelder effekten av Ca²⁺-reopptak i SR på utvikling av Ca²⁺-bølger. Ved hjertesvikt er det lavere nivåer av SERCA2 i hjertet. Stokke refererte til egne data med SERCA2 *knockout-mus* som modell for lavere nivåer og aktivitet av SERCA2 i myokard. Hos disse musene er det reduserte nivåer av basale Ca²⁺-nivåer i SR og lavere nivåer av transient Ca²⁺-amplitude. Ca²⁺-bølger oppsto i bare 31 % av kardiomyocytene fra SERCA2 *knockout-musene*, og ventrikulære ekstrasystoler var sjeldnere. Konklusjonen til Stokke var derfor at reduserte nivåer av SERCA2 *per se* ikke bidrar til økt risiko for Ca²⁺-triggede arytmier ved hjertesvikt.

Siste sesjon hadde tittelen *Mechanisms of heart failure*. Heikki Ruskoaho fra Universitetet i Oulu i Finland hadde et innlegg med tittelen *Molecular mechanisms of cardiac hypertrophy and heart failure*. Han fokuserte sitt innlegg på betydningen av angiogenese og myokardial vekst. Han trakk frem data som visert at overekspressjon av VEGF-B hindrer angiotensin II-indusert diastolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel uten at det er effekt på den systoliske funksjonen. VEGF-B aktiverer Akt/PKB-signaler og fører til økt antall stamceller og prolifererende kardiomyocytter i venstre ventrikkel. Videre fører overekspressjon av p38 MAPK til økt kapillær tetthet samt at hjertefunksjonen gjenoprettes etter et hjerteinfarkt. Overekspressjon av GATA-4 fører også til økt angiogenese i hjertet og bedring av hjertefunksjonen etter hjerteinfarkt. I motsetning til treningsindusert hjertehypertrofi er det ved patologisk hypertrofi redusert angiogenese i forhold til økningen i venstre ventrikkels masse.

Johannes Bjørnstad fra Thoraxkirurgisk avdeling og Institutt for eksperimentell medisinsk forskning ved OUS Ullevål snakket om at *The novel ALK4/5 inhibitor*

SM16 preserves cardiac function during pressure overload. Han viste til data som viser at intervensjon med SM16 som hemmer Smad 2/3, har gunstige effekter ved trykkoverbelastning av hjertet ved at behandlingen fører til lavere nivåer av ANP og BNP samt redusert hypertrofi.

Siste foredragsholder var Douglas F. Larson fra University of Arizona i USA, og han snakket om *Immune mechanisms associated with arterial hypertension and diastolic dysfunction.* Larson har vært aktiv innen forskning på sammenhengen mellom immunsystemet og venstre ventrikkelfunksjon. I sitt innlegg framsatte Larson hypotesen om at CD4⁺ lymfocytter (Th1, Th2, Treg, Th17) regulerer ekspresjonen og modningen av lysosyl oxidase som er et enzym med

betydning for ekstracellulær matriks, og at dette affiserer stivheten til ekstracellulær matriks i myokard og rundt kar. Th2-stimulering fører til mindre kryssbinding av collagen og dermed redusert stivhet, mens Th1-stimulering fører til økt kryssbinding og økt stivhet. Eksperimentelle modeller med trykk- eller volumoverbelastning i hjertet fører til økt ekspresjon av IL-18. Rekombinant IL-18 gitt til mus fører til 6 ganger økning i genekspresjonen til lysyl oxidase, økt kardiomyocytstørrelse og økt myokardiell fibrose. Disse dataene tyder på at det adaptive immunsystemet affiserer ekstracellulær matriks-strukturen og -funksjonen i hjertet som igjen har betydning for diastolisk funksjon.



Center for
Heart Failure Research