



Kjemokiner ved kronisk hjertesvikt

Vedvarende aktivering av immunsystemet synes å være involvert i utviklingen av kronisk hjertesvikt. Man har tidligere funnet økte nivåer av inflammatoriske cytokiner som tumornekrosefaktor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β og IL-6 både i plasma og myokard fra hjertesviktpasienter. Videre har man vist at både genetisk overuttrykk av TNF- α samt infusjon av TNF- α i patofysiologisk relevante doser induserer dilatert kardiomyopati i dyremodeller. Både ved human og eksperimentell hjertesvikt er myokard karakterisert av et lavgradig kronisk betennelsesinfiltrat med mononukleære blodceller. *Kjemotaktiske cytokiner*, kalt kjemokiner, er kjent for å aktivere og styre rekrutteringen av hvite blodceller til betennelsesområder ved flere inflammatoriske sykdommer. Vår hovedhypotese var at kjemokiner også er involvert i den systemiske og myokardielle inflammasjonen man ser hos pasienter med hjertesvikt.

I en klinisk tverrsnittstudie hadde pasienter med hjertesvikt forhøyede verdier av kjemokiner i plasma, stigende med alvorligheten av sykdom og med et inverst forhold til venstre ventrikkels funksjon. Monocytter og blodplater isolert fra de samme pasientene frisatte økt mengde kjemokiner hver for seg, og trombinaktiverte blodplater stimulerte monocytene til økt produksjon av kjemokiner. I en annen studie ble det påvist genekspresjon for kjemokiner og deres reseptorer i hjertevev fra hjertetransplanterte pasienter og fra donorhjerter. Det myokardielle uttrykket for kjemokinreseptorer var økt ved avansert hjertesvikt. Ved immunhistokjemi lokaliserte man både kjemokiner og deres reseptorer til kardiomyocytene. Effekten av kjemokiner på myokardiell inflammasjon ble videre studert i cellekulturer med rotte-kardiomyocytter. TNF- α stimulerte produksjonen av kjemokiner, mens det antiinflammatoriske cytokinet IL-10 hemmet denne produksjonen. Videre fant man at kjemokiner stimulerte kardiomyocytene til økt produksjon av andre inflammatoriske cytokiner som IL-1 β og IL-6. Til slutt fant man i en blindet placebokontrollert studie at immunoglobulin intravenøst bedret venstre ventrikkels funksjon hos hjertesviktpasienter samtidig som det senket mengden av kjemokiner i plasma og reduserte genekspresjonen av kjemokiner og kjemokinreseptorer i mononukleære blodceller. Det var en korrelasjon mellom bedringen av venstre ventrikkels funksjon og hemmingen av genekspresjonen for kjemokiner.

Avhandlingen viser at nettverket med kjemokiner og deres reseptorer er aktivert i systemisk sirkulasjon, mononukleære blodceller og myokard hos hjertesviktpasienter. Behandling med immunoglobulin intravenøst bedrer venstre ventrikkels funksjon hos disse pasientene, muligens gjennom modulering av kjemokinnettverket.

Avhandlingens tittel
Chemokines in chronic heart failure. Clinical and experimental studies

Utgår fra
Hjertemedisinsk avdeling
og
Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer
og
Institutt for indremedisinsk forskning
Rikshospitalet

Disputas 5.12. 2001
Universitetet i Oslo

Jan Kristian Damås
j.k.damas@klinmed.uio.no
Institutt for indremedisinsk forskning
Rikshospitalet
0027 Oslo

Annonce