



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



CLINICAL RESEARCH

Mechanism of interleukin-1 receptor antagonist protection against myocardial ischaemia/reperfusion-induced injury

Mécanismes de la protection par l'antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1 pour lutter contre les lésions d'ischémie myocardique/reperfusion

Wenhao Qian^{a,*}, Changyun Zhao^b, Dongye Li^b,
Rui Dai^b

^a Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

^b Department of ICU, Zhejiang Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310000, China

Received 8 March 2017; received in revised form 5 December 2017; accepted 6 December 2017

KEYWORDS

Interleukin-1 receptor antagonist;
Myocardium;
Calcium overload;
IP3 receptor;
Ischaemia/reperfusion-induced injury

Summary

Background. — New therapeutic targets are required for ischaemic heart disease; our study was designed to assess the theoretical foundation and experimental basis underlying the use of a new anticytokine agent, interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), in this setting.

Aim. — To investigate the cardioprotective properties of IL-1ra in terms of inhibition of apoptosis and improvement in systolic and diastolic functions of ischaemia/reperfusion (I/R)-injured cardiomyocytes, via a reduction in the inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) receptor-mediated Ca²⁺ overload induced by myocardial I/R injury.

Methods. — For in vivo animal experiments, 30 adult male Sprague Dawley rats were anaesthetized and randomized into sham, I/R, and IL-1ra + I/R groups (*n* = 10 in each). All rats except the sham group were subjected to 30 minutes of myocardial ischaemia, followed by 2 hours of

Abbreviations: 2-APB, 2-aminoethoxydiphenyl borate; +dL/dt, maximal velocity of shortening; –dL/dt, maximal velocity of relengthening; DMSO, dimethyl sulphoxide; ΔFFI, intracellular Ca²⁺ transient amplitude (measured as fura-fluorescence intensity change); IL-1, interleukin-1; IL-1ra, interleukin-1 receptor antagonist; IP3, inositol 1,4,5-trisphosphate; I/R, ischaemia/reperfusion; LAD, left anterior descending artery; Tau, decay time constant of Ca²⁺ transients; TBST, Tris-buffered saline containing 0.1% Tween® 20; TTC, triphenyltetrazolium chloride.

* Corresponding author. Research Institute of Cardiovascular Diseases, Xuzhou Medical College, 84, West Huaihai road, Xuzhou, Jiangsu 221002, China.

E-mail address: zjyyzcy@163.com (W. Qian).

<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.12.006>

1875-2136/© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

reperfusion. At a cellular level, healthy male Sprague Dawley rats under pentobarbital sodium anaesthesia underwent heart removal and isolation of individual ventricular cardiomyocytes using enzymatic hydrolysis, which were randomized into five groups: dimethyl sulphoxide; I/R; IL-1ra + I/R; 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) + I/R; and 2-APB + IL-1ra + I/R.

Results. – In the IL-1ra + I/R group, exacerbation of myocardial infarct size and I/R-induced injury was inhibited. At the cellular level, in the I/R group, peak shortening (% cell length) and maximal velocities of shortening and relengthening were significantly decreased and intracellular Ca^{2+} transient amplitude (measured as fura-fluorescence intensity change) was diminished by electric stimulation, with the decay time constant of Ca^{2+} transients increased versus the dimethyl sulphoxide group. Compared with the I/R group, statistically ameliorated variables were achieved in the IL-1ra + I/R, 2-APB + I/R and 2-APB + IL-1ra + I/R groups, with the 2-APB + IL-1ra + I/R group presenting more significant improvement, while there was no statistical difference between the IL-1ra + I/R and 2-APB + I/R groups.

Conclusions. – The downregulation of IP3 receptors by IL-1ra attenuates Ca^{2+} overload and the systolic and diastolic dysfunctions of hypoxia/reoxygenation-injured cardiomyocytes, which contributes to inhibition of apoptosis in I/R-injured cardiomyocytes and reduction of myocardial infarct size in vivo.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Antagoniste des récepteurs à l'interleukine I ; Myocarde ; Surcharge calcique ; Récepteur IP3 ; Lésions ischémie/reperfusion myocardique

Résumé

Objectif. – Déterminer si l'antagoniste des récepteurs de l'interleukine I (IL-1ra) pourrait protéger contre l'ischémie/reperfusion myocardique (IR) par downregulation des récepteurs inositol 1, 4, 5 triphosphates (IP3R) et la réduction de la surcharge calcique. Ainsi, l'apoptose des cardiomyocytes de rats a été inhibée avec une amélioration significative des fonctions systolique et diastolique ainsi qu'une possible relation entre ces mécanismes moléculaires.

Méthode. – Des rats males sains anesthésiés du pentobarbital ont eu une ablation du cœur et l'isolation des cardiomyocytes ventriculaires en utilisant une hydrolyse enzymatique. Ils ont été randomisés en 5 groupes : dimethyl sulfoxide (DMSO), lésion d'ischémie/reperfusion, interleukine-1ra + ischémie/reperfusion, 2-amino-ethoxydiphenyl borate + ischémie/reperfusion et 2-amino-ethoxydiphenyl borate + inhibition aux antagonistes des récepteurs à l'interleukine 1 + lésion d'ischémie/reperfusion. Dans le groupe DMSO, les cardiomyocytes ont été incubés avec du DMSO seul pendant 19 heures, tandis que les autres groupes ont eu une incubation de 14 heures, suivie d'une hypoxie de 3 heures puis d'une réoxygénation de deux heures avec ou sans adjonction d'antagonistes aux récepteurs à l'interleukine 2/APB comme prétraitement. Les index systolique et diastolique et le courant calcique des cardiomyocytes isolés ont été mesurés.

Résultats. – Dans le groupe ischémie/reperfusion, le pic de raccourcissement (pourcentage de raccourcissement cellulaire) et la vitesse maximale de raccourcissement, ainsi que son ré-allongement ($\pm dl/dt$) étaient significativement réduits ($p < 0,001$ et $p < 0,001$), et l'amplitude du calcium intracellulaire diminuait par la stimulation électrique ($< 0,001$) avec une constante de décroissance du transit calcique (Tau) augmentée de façon significative ($p < 0,001$) versus le groupe DMSO. Comparativement au groupe ischémie/reperfusion les paramètres statistiquement améliorés de façon significative concernent les groupes IL-1ra + I/R, 2-APB + I/R et 2-APB + IL-1ra + I/R, tandis qu'il n'y avait pas de différence statistique significative entre le groupe IL-1ra + I/R et le groupe 2-APB + I/R ($p > 0,05$).

Conclusion. – La downregulation des récepteurs IP3 atténue la surcharge calcique et les dysfonctions systolo-diastoliques des lésions observées sur les cardiomyocytes au décours d'une hypoxie/réoxygénation, ce qui pourrait contribuer à l'inhibition de l'apoptose des cardiomyocytes sièges de lésions d'ischémie reperfusion.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/11019045>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/11019045>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)