- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:53:42

# Il postcondizionamento ischemico: un'efficace strategia di protezione miocardica?

Raffaella Rastaldo, Claudia Penna, Sandra Cappello, Daniele Mancardi, Pasquale Pagliaro, Gianni Losano

*Sezione di Fisiologia, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi, Torino*

*Key words:*
**Ischemic preconditioning; Myocardial; Reperfusion.**

**Post-ischemic reperfusion worsens myocardial injury. Ischemic preconditioning limits the damage by ischemia and reperfusion. Both adenosine and nitricoxide (NO) pathways are involved in protection. Preconditioning, however, is of little, if any, practical use as the onset of an infarction is usually impredictable. Recently, it has been shown that the heart can be protected against the extension of reperfusion injuries if 3 or 4 brief (10-30 s) coronary occlusions are performed just at the beginning of the reperfusion. This procedure has been called post-conditioning. Post-conditioning reduces the oxidant-induced injury; moreover, it attenuates the local inflammatory response to reperfusion. Post-conditioning also activates triggers, signaling pathways and effectors implicated in other cardioprotective maneuvers, such as ischemic and pharmacological preconditioning. Post-conditioning seems to trigger the up-regulation of survival kinases principally known to attenuate the pathogenesis of apoptosis and possibly necrosis.**

**As regards the possibility of pharmacological post-conditioning, several agents have been tested. We are testing NO donor(s), which can reduce infarct size in the rat in the absence of post-conditioning. Since during reperfusion there is a large production of reactive oxygen species, also the effect of administration of an antioxidant compound during reperfusion was studied. In the rat, such a procedure reduced the infarct size to a greater extent than post-conditioning. Moreover, an additive effect of NO donors and antioxidant compounds is possible.**

(G Ital Cardiol 2006; 7 (7): 464-473)

© 2006 CEPI Srl

Studio supportato da Compagnia di San Paolo, Torino; Istituto Nazionale per la Ricerca Cardiovascolare, Imola; Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca, Roma.

Ricevuto il 21 ottobre 2005; nuova stesura l'1 marzo 2006; accettato il 3 marzo 2006.

*Per la corrispondenza:*

Dr.ssa Raffaella Rastaldo

*Sezione di Fisiologia*
*Dipartimento di Neuroscienze*
*Università degli Studi*
*Corso Raffaello, 30*
*10125 Torino*
*E-mail:*
*raffaella.rastaldo@unito.it*

## Protezione miocardica contro il danno da ischemia e riperfusione

I danni finali prodotti da un infarto possono essere dovuti sia all'ischemia sia alla riperfusione (I/R). Anche se rappresenta il mezzo necessario per limitare la progressiva estensione di un infarto e permettere la rivascolarizzazione, la riperfusione può rappresentare, soprattutto nella fase iniziale, la causa di un aggravamento delle lesioni iniziate con l'ischemia[1-3]. È noto che ischemie di breve durata (2-10 min) sono in grado di proteggere il cuore contro i danni di una successiva I/R[5,4,6]. Questo fenomeno, noto come precondizionamento ischemico, è limitato dalla non prevedibilità di un attacco ischemico infartuante. Tuttavia, il precondizionamento ischemico può avere una certa utilità pratica negli interventi di angioplastica ad alto rischio[6].

Recenti studi sperimentali, condotti *in vivo*[7-9] e in cuori isolati[8,10-12], hanno dimostrato che si possono ottenere notevoli riduzioni dei danni da riperfusione effettuando una serie di brevissime riocclusioni e riperfusioni coronariche all'inizio di una riperfusione, cioè subito dopo un evento ischemico infartuante. Questo fenomeno è stato chiamato postcondizionamento ischemico[7]. Tutti questi studi hanno avuto il merito di riattrarre l'interesse scientifico e clinico sulla fase di riperfusione per meglio stabilire le modalità di eventuali terapie. Il postcondizionamento, da un punto di vista pratico/applicativo, potrebbe essere più interessante dello stesso precondizionamento ischemico[13,14]. Recentemente, l'efficacia del postcondizionamento è stata testata nell'uomo[15].

### *L'infarto e i danni da riperfusione*

Nel miocardio sottoposto a I/R la morte cellulare può avvenire sia per necrosi sia per apoptosi. Mentre la necrosi può essere causata sia dall'ischemia sia dalla riperfusione, l'apoptosi è indotta soprattutto dalla riperfusione[16]. Allorché viene rimossa l'occlusione del ramo coronarico che perfonde il miocardio ischemico, si ha la produzione di anione superossido ($O_2^-$) ad opera di diversi complessi enzimatici. L'anione superossido, che insieme alle altre specie reattive dell'ossigeno (SRO) esercita una forte

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:53:42



azione ossidante sulle fibre miocardiche già danneggiate dall'ischemia e favorisce l'apoptosi[17-20], rimuove l'ossido nitrico (NO) eventualmente presente, al quale si combina formando perossinitrito ($ONOO^-$).

L'$ONOO^-$, oltre ad essere segno di una ridotta disponibilità di NO[21,22], partecipa con l'$O_2^-$ alla lesione delle fibre, essendo anch'esso dotato di potere ossidante[23-25]. L'azione lesiva dell'$O_2^-$ si riduce se esso viene trasformato in perossido di idrogeno ($H_2O_2$) dalla superossido-dismutasi. Tuttavia, poiché in presenza di $Fe^{2+}$ o di $Cu^{2+}$, l'$H_2O_2$ può venire trasformato in anione idrossilico ($HO^-$) ad azione lesiva maggiore sia dell'$O_2^-$ sia dell'$H_2O_2$, all'iniziale diminuzione può fare seguito un aumento della tossicità.

Alle lesioni miocardiche da riperfusione contribuisce il sovraccarico cellulare di $Ca^{2+}$. Ciò ha inizio già durante l'ischemia per il mancato funzionamento, dovuto all'anossia, sia delle pompe specifiche situate sul sarcolemma e sui tubuli longitudinali, sia della pompa del $Na^+$ con conseguente ingresso di $Ca^{2+}$ per attivazione dello scambiatore $Na^+/Ca^2$. Il sovraccarico di $Ca^{2+}$, oltre a fare verosimilmente aumentare l'osmolarità cellulare favorendo il rigonfiamento e l'eventuale rottura (rigonfiamento esplosivo) delle fibre miocardiche, può anche favorire l'espressione di geni proapoptotici dai mitocondri[20]. Va anche ricordato come al sovraccarico di $Ca^{2+}$ venga attribuita la contrattura da riperfusione, evidenziata da un progressivo aumento della pressione diastolica ventricolare[19].

Nella riperfusione è importante anche il ruolo del fattore nucleare kappa B (NFκB) che accentua le lesioni del miocardio evocando reazioni di tipo infiammatorio. L'attivazione del NFκB è indotta da vari agenti, compreso il perossido di idrogeno[26,28].

La ridotta disponibilità di NO indotta dall'I/R determina una up-regulation delle molecole di adesione cellulare che favoriscono l'adesione dei leucociti all'endotelio e l'eventuale loro migrazione tra le fibre miocardiche[22,28]. All'attivazione della trascrizione dei geni che codificano molecole di adesione cellulare partecipa anche il NFκB[29].

I danni miocardici dovuti alla riperfusione non sono dovuti soltanto al sovraccarico cellulare di $Ca^{2+}$, alla liberazione di SRO e all'attivazione del NFκB. La carenza di NO può, infatti, essere causa di vasocostrizione e di formazione di microtrombi nel lume dei piccoli vasi per il venire meno dell'azione antiaggregante piastrinica dello stesso NO[30,31]. Questi meccanismi, unitamente all'adesione dei granulociti all'endotelio in seguito all'attivazione delle molecole di adesione cellulare, possono portare al cosiddetto fenomeno del "no-reflow"[32], ossia alla spiccata riduzione del flusso successiva ad un'iniziale iperemia dopo che si è proceduto alla ricanalizzazione del vaso coronarico ostruito. È allora ovvio come il fenomeno del "no-reflow" possa aggravare il danno miocardico prodotto dalla precedente ischemia. La somministrazione di donatori dell'NO prima dell'I/R previene il danno endoteliale da riperfusione sottolineando il ruolo che in questo danno può avere la carenza di NO[31].

Recentemente è stato dimostrato un ruolo di aggravamento delle lesioni da I/R da parte dell'acido 20-idrossieicosatetranoico, metabolita dell'acido arachidonico liberatosi ad opera della omega-idrossilasi del citocromo P450[33].

### *Il precondizionamento ischemico*

Come già detto, i danni da I/R possono essere limitati dal precondizionamento ischemico [34-36]. Il precondizionamento ischemico riduce l'area di infarto[36,37], limita le aritmie da riperfusione[38], preserva la funzione endoteliale dei vasi coronarici[5,39-42] e riduce l'apoptosi[43]. La protezione indotta dal precondizionamento ischemico può essere precoce (prima finestra di protezione) o tardiva (seconda finestra di protezione)[16,36,44,45].

L'apertura dei canali mitocondriali per il $K^+$ sensibili all'ATP ($mitoK^+_{ATP}$) sembra un passaggio obbligato per l'induzione della protezione[5,42]. Per questa apertura sono importanti l'adenosina e l'NO. Si ritiene che l'adenosina, liberata dal miocardio ischemico, porti all'apertura dei suddetti canali attraverso l'attivazione/traslocazione della proteinchinasi C (PKC) (Figura 1). Si è notato che le isoforme δ, ε ed α della PKC sono coinvolte nel precondizionamento ischemico[36]. A diffe-

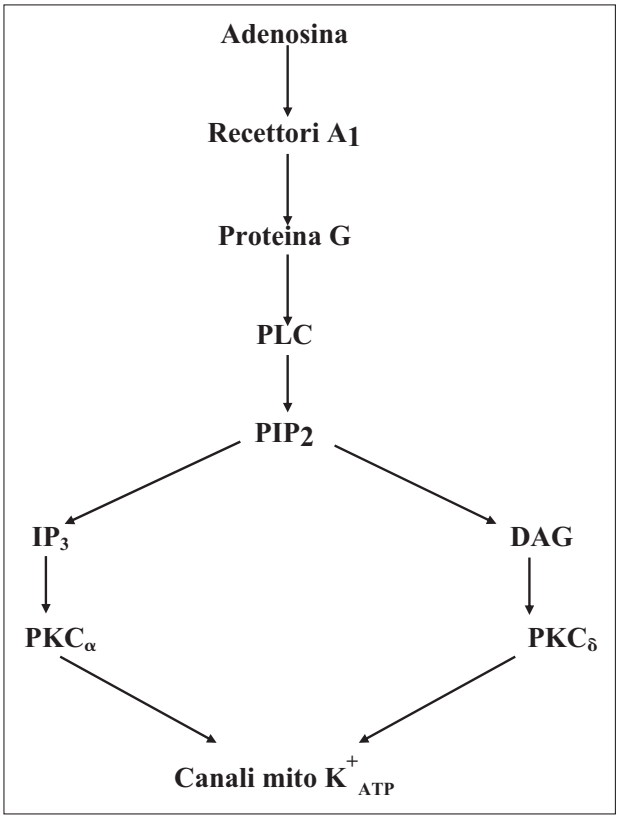


**Figura 1.** *Schema di attivazione della protezione miocardica esercitata dalla liberazione di adenosina. Canali mito $K^+_{ATP}$ = canali mitocondriali per il potassio sensibili all'ATP; DAG = diacilglicerolo; $IP_3$ = fosfoinositolo 1,4,5-trifosfato; $PIP_2$ = fosfoinositolo 4,5 difosfato; PKC = proteinchinasi C; PLC = fosfolipasi C.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:53:42



renza dell'adenosina, l'NO sarebbe attivo attraverso una proteinchinasi G (PKG). Oltre che sul miocardio, l'adenosina agisce anche sulle cellule endoteliali coronariche dove attiva la NO-sintetasi endoteliale (eNOS) che, attraverso la liberazione di NO, finisce per determinare l'apertura dei canali mito$K^+_{ATP}$. Oltre che dall'adenosina, la eNOS è attivata dalla bradichinina che si lega a recettori endoteliali $B_2$[38].

Recentemente è stata avanzata l'ipotesi che l'apertura dei canali mito$K^+_{ATP}$ non segua, ma preceda l'attivazione della PKC che potrebbe essere dovuta ad un'azione congiunta della via dell'adenosina e di quella dell'NO[9,46]. Il guanosinmonofosfato ciclico (cGMP), infatti, attraverso la PKG produrrebbe l'apertura dei canali mito$K^+_{ATP}$, i quali porterebbero ad una liberazione di SRO. Questi coattiverebbero la PKC che porterebbe alla protezione attraverso passaggi, che da questo punto in avanti non richiederebbero più l'attivazione dei canali mito$K^+_{ATP}$ (Figura 2). Secondo alcuni autori[47,48] le SRO, dannose in quantità massiva, se sono in quantità moderata, come dopo un'ischemia precondizionante, porterebbero alla protezione attraverso l'attivazione della chinasi regolata dai segnali extracellulari (ERK)[4,49,50]. Il ruolo delle SRO sembra, inoltre, rivestire un'importanza determinante nell'induzione della protezione tardiva[45,51,52].

Secondo recenti acquisizioni la protezione da precondizionamento avverrebbe attraverso la cascata antiapoptotica nota come *reperfusion injury salvage kinase* (RISK), che vede coinvolti fattori quali il fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K), la proteina chinasi B/Akt (PKB/Akt), la chinasi regolata dai segnali extracellulari 1/2 (ERK 1/2), la *mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 (MEK 1/2)* ed è attiva soprattutto durante la riperfusione[46,53] (Figura 3). Si pensa che tale cascata agisca impedendo l'apertura dei pori di transizione della permeabilità mitocondriale (PTPM), ossia bloccando uno dei passaggi che portano alla morte cellulare[54]. È stato visto come alcuni fattori della cascata RISK possano anche essere attivati prima dell'ischemia infartuante dal fattore di attivazione piastrinico che viene pertanto a svolgere la funzione di fattore precondizionante farmacologico[55]. Poiché è stato proposto che questa cascata porti anche ad un'attivazione della eNOS e quindi alla produzione di NO, responsabile del blocco dei PTPM attraverso la via del cGMP, è possibile che la cascata RISK rappresenti la normale sequenza di eventi compresa tra i fattori che avviano la protezione e l'attivazione della eNOS[46]. Dal punto di vista farmacologico, il danno da ischemia-riperfusione è stato limitato sperimentalmente mediante donatori di NO[31,56,57] e analoghi dell'adenosina[58]. Risultati positivi

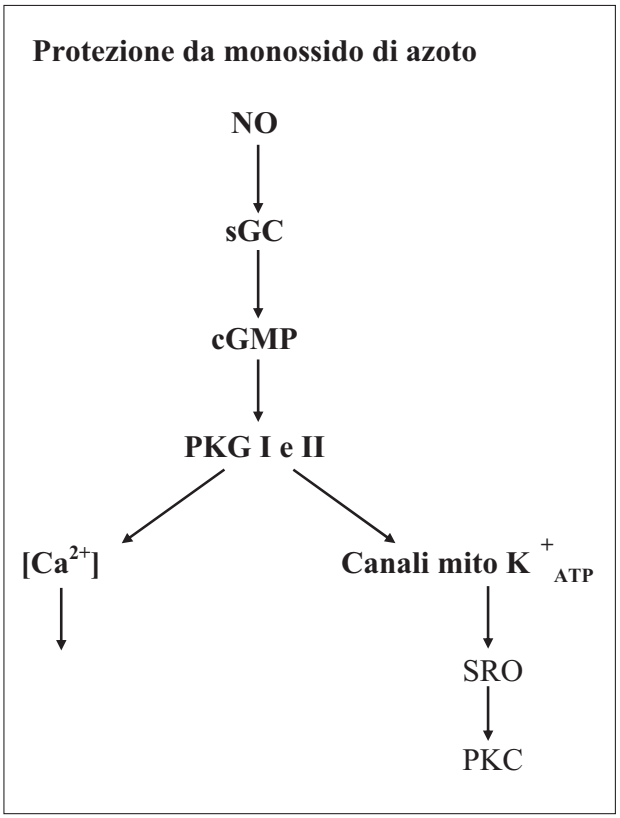


**Figura 2.** *Schema di attivazione della protezione miocardica esercitata dalla liberazione di ossido nitrico (NO). Canali mito $K^+_{ATP}$ = canali mitocondriali per il potassio sensibili all'ATP; cGMP = guanosinmonofosfato ciclico; PKC = proteinchinasi C; PKG = proteina-chinasi G; sGC = guanilato ciclasi solubile; SRO = specie reattive dell'ossigeno.*

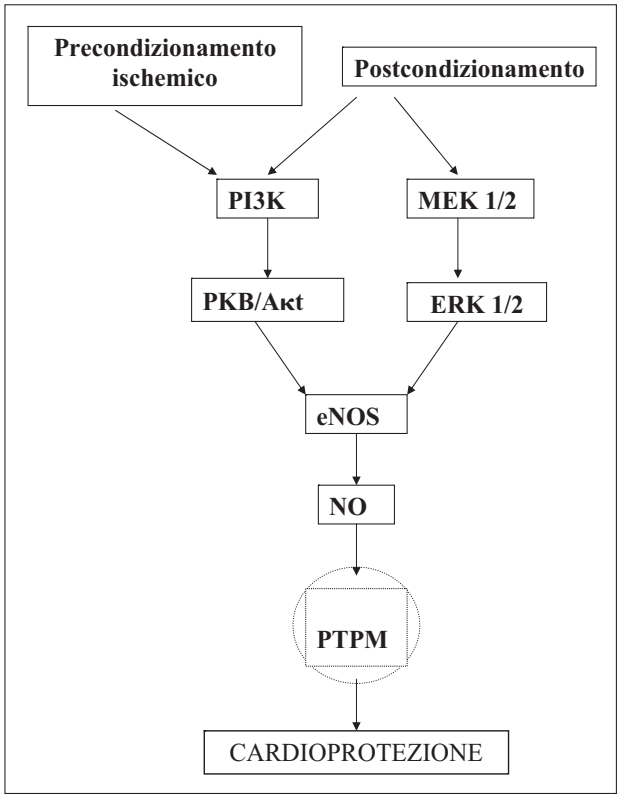


**Figura 3.** *Schema della cascata reperfusion injury salvage kinase alla protezione miocardica. ERK 1/2 = chinasi regolata da segnali extracellulari 1/2; MEK 1/2 = mitogen-activated protein kinase kinase 1/2; NO = ossido nitrico; eNOS = NO-sintetasi endoteliale; PI3K = fosfatidilinositolo 3-chinasi; PKB/Akt = proteina chinasi B/Akt; PTPM = pori di transizione della permeabilità mitocondriale.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:53:42



sono anche stati ottenuti limitando il degrado del cGMP con gli inibitori della fosfodiesterasi-5[59] o attivando la PKC con gli esteri di forbolo[60] o con agonisti per i recettori degli oppiodi[45,61-63]. Anche il diazossido agisce in senso protettivo attivando selettivamente i canali mitocondriali per il potassio[41,64].

## Il postcondizionamento

Anche se sono stati allestiti protocolli di intervento farmacologico, un grosso limite del precondizionamento ischemico è rappresentato dall'imprevedibilità del momento di insorgenza di un infarto. Questo fatto ha stimolato la ricerca di procedure di protezione che potessero essere attuate proprio in presenza di infarto. Nel frattempo, era stato osservato che un certo grado di protezione si può anche ottenere con la riperfusione graduata dopo l'ischemia[65]. Tenendo conto dell'estensione del danno che avviene durante la riperfusione e nella ricerca di una metodica di protezione in grado di essere applicata nel momento preciso in cui si poteva avere l'inizio di questi danni, Zhao et al.[7,16] hanno pensato di intervenire proprio all'inizio della riperfusione. Il risultato della loro ricerca è stato l'allestimento del protocollo del postcondizionamento.

### *I trattamenti nella riperfusione e nel postinfarto*

Prima ancora che venisse messo a punto il postcondizionamento, numerosi interventi farmacologici sono stati utilizzati sia nel postinfarto in generale, sia durante la riperfusione. Tra questi interventi sono da segnalare, oltre al trattamento con antiossidanti, la somministrazione di insulina, di atorvastatina, di bradichinina, di adenosina, del *transforming growth factor* -β1 e del cosiddetto *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)[46,66], sostanze ritenute possibili attivatori delle chinasi coinvolte nella cardioprotezione postinfartuale. È tuttavia sconfortante che nessuno di questi interventi farmacologici sia entrato nella pratica clinica[46,53].

L'uso di sostanze antiossidanti è stato oggetto del progetto ISLAND (Infarct Size Limitation: Acute N-acetylcysteine Defense). In questo studio[67] pazienti infartuati sono stati trattati con somministrazione endovenosa di streptochinasi e N-acetilcisteina (NAC). Confrontati con soggetti ai quali era stata somministrata la sola streptochinasi, i pazienti trattati anche con NAC hanno presentato un significativo miglioramento elettrocardiografico e meccanico.

Si ritiene che l'insulina attivi la cascata antiapoptotica costituita dalla via RISK che, come abbiamo visto, vede il coinvolgimento di PI3K, PKB/Akt ed ERK 1/2 e porta al blocco dei PTPM[68]. Nel ratto, mentre una riduzione significativa dell'area di infarto è stata ottenuta somministrando insulina, glucosio e potassio per tutta la durata dell'esperimento, il recupero della funzione meccanica del cuore è stata osservata solo negli animali trattati esclusivamente durante la fase di riperfusione[69].

In ulteriori studi eseguiti su cuori di ratto alla Langendorff, Jonassen et al.[70] hanno dimostrato che la protezione miocardica indotta dall'insulina è indipendente dalla presenza del glucosio. Essi hanno inoltre evidenziato come l'effetto protettivo scompaia se la somministrazione dell'insulina inizia dopo 15 min di riperfusione[70]. L'effetto antiapoptotico dell'insulina risiede nella capacità dell'ormone di provocare la fosforilazione dell'Akt ad opera della PI3K con successiva attivazione della eNOS[71]. La necessità di non ritardare l'infusione dell'insulina[70], come anche l'interferenza del basso pH con l'azione dell'insulina[72], potrebbe spiegare la mancata efficacia che si è osservata in alcuni casi.

Il fattore di crescita simil-insulinico-1 (IGF-1) in cuore isolato di ratto facilita il recupero postischemico. In particolare Otani et al.[73] hanno visto che quando la somministrazione di IGF-1 veniva eseguita durante la riperfusione si otteneva un miglioramento della meccanica cardiaca accompagnata da un ridotto rilascio di creatin-chinasi. In culture cellulari l'effetto antiapoptotico da IGF-1 era soppresso inibendo sia la PI3K sia le *mitogen-activated protein kinases*, dimostrando quindi la capacità dell'IGF-1 di prevenire l'apoptosi attivando differenti vie di trasduzione[74].

Nel ratto anche altre sostanze, quali la citochina membro della superfamiglia dell'interleuchina-6 nota come cardiotrofina-1 e il *transforming growth factor*-β1, hanno dimostrato di ridurre l'estensione di un infarto dal 35-39% al 20-21% dell'area a rischio, se somministrate all'inizio della riperfusione[75,76]. Esperimenti eseguiti su cardiomiociti isolati hanno fatto pensare che tale azione protettiva sia dovuta ad attivazione della cascata antiapoptotica[75-77]. Nel topo una riduzione dell'estensione di un infarto dal 32 al 22% con meccanismo antiapoptotico è stata osservata in seguito a somministrazione di bradichinina durante la riperfusione[78]. Simili risultati sono stati ottenuti con l'atorvastatina[79]. Nel cuore isolato di ratto, la riperfusione con il GLP-1 ha ridotto la percentuale di miocardio infartuato dal 59 al 30% attraverso l'attivazione della cascata antiapoptotica[80]. In miocardiociti isolati l'apoptosi da ipossia è stata bloccata dalla somministrazione di urocortina[81].

### *Il postcondizionamento ischemico*

Zhao et al.[7], nel cane anestetizzato sottoposto ad ischemia miocardica prolungata, hanno eseguito tre occlusioni di 30 s ciascuna a partire da 30 s dopo l'inizio della riperfusione. Le occlusioni erano separate l'una dall'altra da un periodo anch'esso della durata di 30 s. Mediante questa tecnica, che essi hanno definito di postcondizionamento, gli autori hanno ottenuto la riduzione dell'estensione dell'infarto, dell'edema tissutale e della disfunzione endoteliale postischemica che, come vedremo più avanti, favorisce le lesioni da riperfusione. L'entità della protezione è stata in questi esperimenti pressoché uguale a quella ottenuta con il precondizionamento ischemico, con la quale tuttavia non è stata vista sommarsi[8,10,11,82], a differenza di quanto osservato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:53:42



da altri autori[83]. È possibile che la mancata sommazione degli effetti sia dovuta al fatto che questi sono entrambi attivati dalle medesime cascate protettive.

È interessante segnalare come il postcondizionamento abbia portato ad una minore adesione dei neutrofili all'endotelio coronarico dell'area infartuata. Questa caratteristica lo differenzia dalla riperfusione graduata, nella quale l'adesione dei neutrofili è invece risultata aumentata[65].

Degno di nota è pure il fatto che le manovre di postcondizionamento risultano efficaci nel ridurre l'estensione dell'infarto soltanto se eseguite nella fase iniziale della riperfusione[39,59,60]. Tuttavia, nel cuore isolato di ratto il postcondizionamento ritardato, eseguito cioè 15 min dopo l'inizio della riperfusione, è stato visto trasformare una fibrillazione ventricolare postischemica in ritmo sinusale[84].

Recentemente il postcondizionamento è anche stato utilizzato con successo nell'uomo[15]. In soggetti con infarto miocardico acuto, all'inizio della riperfusione sono state effettuate 4 occlusioni della durata di un minuto ciascuna del vaso coronarico interessato mediante rigonfiamento del palloncino utilizzato per l'angioplastica. Rispetto a soggetti non trattati con il postcondizionamento, è stata calcolata una riduzione del 36% dell'estensione dell'infarto.

Partendo dai dati ottenuti con il cuore di ratto isolato, Kin et al.[8] hanno concluso che la cardioprotezione da postcondizionamento è in parte dovuta all'inibizione della formazione di SRO e che i primi minuti di riperfusione sono critici agli effetti della cardioprotezione. La necessità di procedere alle manovre nella fase precoce della riperfusione trova la sua spiegazione nelle osservazioni che hanno visto come proprio in questa fase si abbia il picco nella liberazione delle SRO[85,86]. Va detto tuttavia che, nell'ambito della fase iniziale della riperfusione, l'istante del picco può essere diverso a seconda della specie animale e della durata dell'ischemia. Infatti, mentre nel cuore di coniglio sottoposto a 10 min di ischemia globale il massimo rilascio di radicali liberi ha luogo dopo 10 s dall'inizio della riperfusione[85], nel cuore di cane sottoposto a 90 min di ischemia la massima concentrazione è stata osservata dopo 10 min[86]. Abbiamo visto come la produzione di SRO possa essere dovuta a diversi tipi cellulari. Senza dubbio i granulociti neutrofili e i macrofagi in genere ne sono la sorgente più importante[86]. Tuttavia, le prove eseguite nei preparati di cuore isolato perfusi con soluzioni ossigenate anziché con sangue, hanno messo in evidenza l'efficacia del postcondizionamento, cosa che sembra indicare che la cardioprotezione non richieda l'adesione di queste cellule agli endoteli coronarici[11,47]. Se uno dei meccanismi di questa protezione è costituito dall'inibizione della formazione di radicali liberi dell'ossigeno, è chiaro come questi debbano essere presenti anche in assenza di granulociti. Evidentemente le SRO prodotte dagli altri tipi cellulari sono di per sé sufficienti a dare inizio ai danni da riperfusione. Dati recenti hanno inoltre evidenziato come il postcondizionamento possa ridurre la successiva formazione delle SRO e la perossidazione lipidica anche in cellule miocardiche isolate[87]. Tuttavia, noi abbiamo messo in evidenza come l'antiossidante NAC, somministrato durante le manovre postcondizionanti, possa bloccare gli effetti protettivi tipici del postcondizionamento[12] dimostrando un ruolo delle SRO anche nel dare inizio alle cascate protettive.

Oltre a ridurre la formazione di SRO, il postcondizionamento determina un aumento della formazione di NO[10,11]. Come abbiamo visto l'NO può portare all'attivazione della PKG. Nella protezione miocardica in generale la PKG nelle isoforme I e II gioca un ruolo importante. Essa può essere attivata dal cGMP. Il cGMP si forma per azione della guanilato ciclasi (GC). Nella sua isoforma solubile (sGC), essa viene attivata dall'NO (Figura 2), mentre nell'isoforma detta *particulate* (pGC) è attivata dal peptide natriuretico atriale (ANP)[88]. Oltre ad aprire i canali mito$K^+_{ATP,}$ la PKG può ridurre sia la sensibilità della troponina al $Ca^{2+}$, sia il sovraccarico citoplasmatico dello ione[89], riducendo così i danni del sovraccarico e in particolare la contrattura. Mentre la riduzione della sensibilità della troponina è un effetto diretto della fosforilazione della proteina ad opera della PKG, la riduzione del sovraccarico di $Ca^{2+}$ è mediata dalla fosforilazione del fosfolambano con attivazione della pompa situata sulla membrana del reticolo sarcoplasmatico e conseguente sequestro del $Ca^{2+}$ nel reticolo[89]. Per quel che riguarda la formazione dell'NO, l'intervento della cascata RISK è stato proposto anche per il postcondizionamento[9,46].

Si è già detto che il sovraccarico mitocondriale di $Ca^{2+}$ rappresenta un passaggio importante sulla via della necrosi e dell'apoptosi[90-92]. Nel coniglio anestetizzato sottoposto a 30 min di ischemia e 4 h di riperfusione, è stato recentemente osservato che il postcondizionamento aumenta significativamente la soglia che la concentrazione mitocondriale del $Ca^{2+}$ deve raggiungere per aprire i PTPM[54].

Nel nostro laboratorio abbiamo voluto prendere in esame la via NO-cGMP e ci siamo posti il quesito se gli effetti del postcondizionamento potessero essere ottenuti anche in assenza di granulociti. Per questo motivo abbiamo allestito preparati di cuore isolato di ratto perfusi a flusso continuo con soluzione ossigenata di Kerbs-Henseleit[11]. Abbiamo quindi sottoposto il cuore a 30 min di ischemia completa globale seguita da 2 h di riperfusione. In assenza di trattamento protettivo, alla fine della riperfusione si osservava una percentuale di miocardio infartuato pari a circa il 67% della massa del ventricolo sinistro, una riduzione significativa della pressione ventricolare sviluppata e un aumento della pressione diastolica che in un buon numero di casi superava i 50 mmHg. Quando invece, a partire da 10 s dall'inizio della riperfusione, abbiamo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:53:42



eseguito il postcondizionamento con 5 interruzioni della riperfusione della durata di 10 s ciascuna, l'estensione dell'infarto risultava ridotta a circa il 20%. La riduzione trovava conferma in una significativa riduzione della quantità di lattico deidrogenasi liberata durante la riperfusione. Con questi modelli sperimentali è stato visto che anche in assenza di sangue (e quindi di granulociti) è possibile ottenere la protezione e che la protezione da postcondizionamento è significativamente maggiore di quella da precondizionamento ischemico[11].

Sempre nel cuore isolato di ratto abbiamo cercato di individuare la cascata di segnali capace di portare alla protezione. Ritenendo che fosse innanzitutto coinvolto l'NO, in una serie di esperimenti ne abbiamo impedito la liberazione mediante l'inibitore della NOS, $N^G$-nitro-L-arginina metilestere. Il blocco della liberazione di NO ha ridotto la protezione al 37%[11].

Poiché l'NO agisce attivando la sGC e determinando in tal modo la formazione di cGMP, per prendere in esame i vari punti della cascata di segnali si è proceduto al blocco della sGC mediante 1H-[1,2,4] oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ). Sorprendentemente l'ODQ ha annullato completamente l'effetto protettivo[11].

Rimane da vedere come i risultati del blocco della sGC si possano conciliare con il solo dimezzamento della protezione ottenuto con il blocco della NOS. Si è pensato che la GC possa venire stimolata non solo dall'NO di origine enzimatica (ossia prodotto dalla NOS), ma anche dall'NO di origine non enzimatica[93,94]. Un'altra possibilità potrebbe essere l'attivazione della sGC da parte dell'ANP, che in determinate circostanze può essere secreto anche dai ventricoli. Alcune ricerche hanno, infatti, suggerito come l'ANP possa proteggere contro la contrattura miocardica indotta dalla riossigenazione nei miocardiociti isolati[95], o contro l'estensione di un infarto nel cuore di maiale anestetizzato[96].

Ulteriori esperimenti hanno evidenziato l'annullamento completo della protezione in seguito a pretrattamento con il blocco della PKC mediante cheleritrina, dimostrando che anche le PKC sono coinvolte nel postcondizionamento oltre che nel precondizionamento e che pre- e postcondizionamento possono avere vie protettive in comune[12]. Studi recentissimi, eseguiti dal gruppo di Vinten-Johansen, hanno confermato il coinvolgimento della PKC nel postcondizionamento, dimostrando come questo determini l'aumento dell'espressione e della traslocazione della PKCε lontano dalla membrana esterna dei mitocondri e limiti la traslocazione della PKCδ ai mitocondri, attenuando così gli effetti deleteri dell'ischemia/riperfusione[97].

In alcuni esperimenti l'effetto del postcondizionamento sull'area di infarto è stato studiato perfondendo i cuori a pressione, anziché a flusso, costante. Con questo tipo di perfusione l'area di infarto è risultata meno ridotta di quanto non lo sia stata con il metodo della riperfusione a flusso costante[11].

### *Interventi farmacologici intracoronarici all'inizio della riperfusione*

Da quanto è fin qui stato detto viene confermata l'ipotesi che alcuni meccanismi protettivi del postcondizionamento possono identificarsi con quelli evocati dal precondizionamento[53], rendendo possibile un postcondizionamento farmacologico. In effetti, molti trattamenti messi in atto già da tempo nella riperfusione e nel postinfarto possono essere considerati efficaci per la loro azione postcondizionante. Attivazioni farmacologiche della cascata RISK nei primi minuti della riperfusione miocardica con sostanze come insulina, atorvastatina, eritropoietina o GLP-1 hanno tutte contribuito alla riduzione dell'infarto[98].

Recentemente, nel nostro laboratorio abbiamo pensato di intervenire farmacologicamente proprio all'inizio della riperfusione in sostituzione delle brevi riocclusioni del postcondizionamento classico. In questa prospettiva stiamo studiando la possibilità di proteggere il cuore di ratto isolato dai danni da riperfusione, somministrando, per la durata di 20 min a partire dall'inizio della riperfusione un NO-donatore (4-[(dimetilamino)metil]furoxan-3-carbossiamide) o una sostanza antiossidante (2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-olo). La limitazione dell'area di infarto è stata ottenuta con entrambe le sostanze, ma soprattutto con l'antiossidante che ha portato la percentuale di miocardio infartuato ad un valore medio del 14% soltanto, significativamente inferiore a quelli ottenuti con le altre procedure (osservazioni non pubblicate). La differenza non deve stupire se si pensa che alle lesioni da riperfusione contribuiscono notevolmente le specie reattive dell'ossigeno. La somministrazione di una miscela dei due composti ha dato una protezione non dissimile a quella del composto antiossidante nella limitazione dell'estensione dell'infarto, ma con un effetto più spiccato per quel che riguarda la ripresa della pressione ventricolare sviluppata. Poiché il trattamento con la sostanza antiossidante o con la miscela ha talora ridotto la massa infartuata a una percentuale anche inferiore al 10% del miocardio a rischio, si ha ragione di ritenere che, quando nel miocardio di ratto la durata dell'ischemia non supera 30 min, la maggior parte delle lesioni avvengano durante la riperfusione e siano essenzialmente dovute a fenomeni ossidativi.

Per quanto riguarda il ruolo degli antiossidanti nel prevenire i danni da riperfusione, non si può trascurare come altri autori non abbiano osservato alcun effetto quando li hanno usati al posto del postcondizionamento[99]. In un'altra serie di esperimenti, abbiamo avuto modo di osservare come la somministrazione durante tutta la riperfusione dell'antiossidante NAC, non attenui i danni da I/R e invece annulli gli effetti di un eventuale postcondizionamento[12]. D'altra parte, gli effetti protettivi del postcondizionamento sono invece salvaguardati se la somministrazione di NAC inizia alcuni minuti dopo la fine della manovra postcondizionante[12]. Si ha ragione di ritenere che, mentre la produzione massiva di SRO nel corso della riperfusione concorra

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:53:42



nel provocare al cuore i danni prima descritti, le manovre postcondizionanti limitino questa produzione riducendo l'apporto di $O_2$ all'inizio della riperfusione e permettendo ad una piccola quantità di radicali residui di evocare il meccanismo protettivo. È chiaro allora come il trattamento con antiossidanti sin dall'inizio della riperfusione possa impedire la protezione ottenibile con le manovre postcondizionanti rimuovendo i radicali residui. Questi nostri dati sembrano indicare che anche nel postcondizionamento sia necessario un innesco da parte delle SRO per evocare i meccanismi protettivi, così come era stato visto per il precondizionamento.

Anche di questi aspetti è necessario tenere conto nell'allestimento di protocolli terapeutici di tipo farmacologico. Nel complesso si ritiene che questi protocolli prevedano che la somministrazione dei farmaci sia eseguita direttamente per via intracoronarica non appena eseguite le manovre di disocclusione.

## Conclusioni

La possibilità di limitare i danni da I/R mediante postcondizionamento sembra essere ormai accertata. In particolare, si è posto l'accento sul fatto che i primi momenti della riperfusione sono cruciali per intervenire e minimizzare i danni. Recentissimamente il fenomeno del postcondizionamento è stato confermato anche nell'uomo[15].

Le tecniche relative possono avere una notevole importanza pratica in quanto permettono di intervenire nel momento in cui si ricanalizza un ramo coronarico precedentemente occluso. Il postcondizionamento può essere effettuato sia mediante ripetute brevi riocclusioni oppure in via farmacologica somministrando sostanze capaci di attivare la cascata antiapoptotica, donatori dell'NO, sostanze antiossidanti, o miscele di donatori dell'NO e sostanze antiossidanti[46,53].

Il meccanismo del postcondizionamento da occlusioni ripetute ha luogo attraverso la via NO-GC-cGMP, dove tuttavia l'attivazione della GC sembra dipendere anche da fattori diversi dall'NO prodotto dall'attività della NOS. Come possibili attivatori della via NO-cGMP sono stati proposti l'adenosina[100] e la bradichinina, mentre come possibile bersaglio finale del cGMP, e delle chinasi coinvolte, possono essere considerati i pori di transizione della permeabilità mitocondriale[8].

Anche se già usato nell'uomo, un protocollo terapeutico che preveda la riocclusione di un vaso appena riaperto potrebbe suscitare qualche remora nel medico interventista. Infatti, la ripetuta manovra di sgonfiare e rigonfiare il palloncino del catetere durante angioplastica potrebbe determinare la rottura di placche ateromatosiche preesistenti con conseguente ristenosi o embolia.

Agli effetti della limitazione del danno da I/R un'efficacia inferiore a quella indotta da brevi occlusioni è stata ottenuta con i donatori di NO, mentre notevoli effetti protettivi sono stati ottenuti nel nostro laboratorio somministrando antiossidanti all'inizio della riperfusione. Al momento, tuttavia, non si può ancora dire se la somministrazione di antiossidanti rappresenti realmente un presidio più efficace delle brevi occlusioni, in quanto ricerche eseguite da noi e da altri autori con antiossidanti diversi sono giunte a risultati del tutto negativi.

Con tutte le cautele necessarie, le informazioni finora ottenute potrebbero essere sicuramente utili alla pratica clinica. Ovviamente molto ancora deve essere chiarito per stabilire quale sia l'intervento da effettuare all'inizio della riperfusione per ottenere il massimo vantaggio.

## Riassunto

Dopo un'ischemia, la riperfusione peggiora il danno miocardico, che, tuttavia, può essere limitato dal precondizionamento ischemico. Sia la via dell'adenosina sia quella dell'ossido nitrico (NO) partecipano alla protezione. Il precondizionamento ischemico ha però scarse applicazioni pratiche data l'imprevedibilità dell'insorgenza di un infarto. Recentemente è stato visto che il cuore può essere protetto contro i danni da ischemia e riperfusione se 3-4 occlusioni coronariche di 10-30 s sono eseguite all'inizio della riperfusione. La procedura è detta postcondizionamento.

Il postcondizionamento riduce i danni da ossidazione e attenua la risposta infiammatoria locale. Il postcondizionamento attiva anche cascate enzimatiche comuni al precondizionamento ischemico e al precondizionamento farmacologico. Il postcondizionamento sembra attivare le cosiddette chinasi di sopravvivenza, le quali attenuano l'apoptosi e forse anche i processi di necrosi. Per quanto riguarda il postcondizionamento farmacologico sono state testate diverse sostanze. Nel ratto, in assenza di postcondizionamento la protezione può essere ottenuta infondendo un NO-donatore durante tutta la riperfusione. Dato che all'inizio della riperfusione si producono grandi quantità di specie reattive dell'ossigeno, è stata anche tentata l'infusione di un antiossidante che, sempre nel ratto, ha ridotto l'estensione dell'infarto assai più del postcondizionamento. Un effetto di sommazione tra NO-donatore e antiossidante si è rivelata possibile. È anche stata proposta una via comune per pre- e postcondizionamento.

*Parole chiave:* Miocardio; Precondizionamento ischemico; Riperfusione.

## Bibliografia

1. Follette DM, Fey K, Buckberg GD, et al. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH, and osmolarity. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82: 221-38.
2. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? J Clin Invest 1985; 76: 1713-9.
3. Buckberg GD. When is cardiac muscle damaged irreversibly? J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 92: 483-7.
4. Ambrosio G, Tritto I, Chiariello M. The role of oxygen free radicals in preconditioning. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 1035-9.
5. Pagliaro P, Gattullo P, Rastaldo R, Losano G. Ischemic preconditioning: from the first to the second window of protection. Life Sci 2001; 69: 1-15.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:53:42




6. Jneid H, Leessar M, Bolli R. Cardiac preconditioning during percutaneous coronary interventions. Cardiovasc Drugs Ther 2005; 19: 211-7.
7. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285: H579-H588.
8. Kin H, Zhao QZ, Sun YH, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. Cardiovasc Res 2004: 62: 74-85.
9. Yang XM, Philipp S, Downey JM, Cohen MV. Postconditioning's protection is not dependent on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation. Basic Res Cardiol 2005; 100: 57-63.
10. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Yellon DM. Postconditioning: a form of "modified reperfusion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. Circ Res 2004; 95: 230-2.
11. Penna C, Cappello S, Mancardi D, et al. Post-conditioning reduces infarct size in the isolated rat heart: role o coronary flow and pressure and the nitric oxide/cGMP pathway. Basic Res Cardiol 2006; 101: 168-79.
12. Penna C, Rastaldo R, Mancardi D, et al. Post-conditioning induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism, mitochondrial ATP-sensitive $K^+$ channel and protein kinase C activation. Basic Res Cardiol 2006; 101: 180-9.
13. Heusch G. Postconditioning: old wine in a new bottle? J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1111-2.
14. Valen G, Vaage J. Pre- and postconditioning during cardiac surgery. Basic Res Cardiol 2005; 100: 179-86.
15. Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart. Circulation 2005; 112: 2143-8.
16. Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Myocardial apoptosis and ischemic preconditioning. Cardiovasc Res 2002; 55: 438-55.
17. Ambrosio G, Zweier JL, Flaherty JT. The relationship between oxygen radical generation and impairment of myocardial energy metabolism following post-ischemic reperfusion. J Mol Cell Cardiol 1991; 23: 1359-74.
18. Ambrosio G, Zweier JL, Duilio C, et al. Evidence that mitochondrial respiration is a source of potentially toxic oxygen free radicals in intact rabbit hearts subjected to ischemia and reflow. J Biol Chem 1993; 268: 18532-41.
19. Hoffman JW Jr, Gilbert TB, Poston RS, Silldorf EP. Myocardial reperfusione injury: etiology, mechanisms and therapies. J Extra Corpor Technol 2004; 36: 391-411.
20. Zhao ZQ. Oxidative stress-elicited myocardial apoptosis during reperfusion. Curr Opin Pharmacol 2004; 4: 159-65.
21. Kaeffer N, Richard V, Thuillez C. Delayed coronary endothelial protection 24 hours after preconditioning: role of free radicals. Circulation 1997; 96: 2311-6.
22. Beauchamp P, Richard V, Tamion F, et al. Protective effects of preconditioning in cultured rat endothelial cells: effects on neutrophil adhesion and expression of ICAM-1 after anoxia and reoxygenation. Circulation 1999; 100: 541-6.
23. Lefer DJ, Scalia R, Campbell B, et al. Peroxynitrite inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against ischemia-reperfusion injury in rats. J Clin Invest 1997; 99: 684-91.
24. Ronson RS, Nakamura M, Vinten-Johansen J. The cardiovascular effects and implications of peroxynitrite. Cardiovasc Res 1999; 44: 47-59.
25. Ferdinandy P, Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. Br J Pharmacol 2003; 138: 532-43.
26. Schreck R, Albermann K, Baeuerle PA. Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukariotic cells (a review). Free Radic Res Commun 1992; 17: 221-37.
27. Marczin N, El-Habashi N, Hoare GS, Bundy RE, Yacoub M. Antioxidant in myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential and basic mechanisms. Arch Biochem Biophys 2003; 420: 222-36.
28. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. Cardiovasc Res 1996; 32: 743-51.
29. Baldwin AS Jr. Series introduction: the transcription factor NF-kB and human disease. J Clin Invest 2001; 107: 3-6.
30. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. Br J Pharmacol 1987; 92: 181-7.
31. Schulz R, Kelm M, Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. Cardiovasc Res 2004; 61: 402-13.
32. Reffelmann T, Kloner RA. Microvascular alterations after temporary coronary artery occlusion: the no-reflow phenomenon. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004; 9: 163-72.
33. Nithipatikom K, Endsley MP, Moore JM, et al. Effects of selective inhibition of cytochrome P-450 omega-hydroxylases and ischemic preconditioning in myocardial protection. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290: H500-H505.
34. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74: 1124-36.
35. Reimer KA, Murry CE, Jennings RB. Cardiac adaptation to ischemia. Ischemic preconditioning increases myocardial tolerance to subsequent ischemic episodes. Circulation 1990; 82: 2266-8.
36. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiol Rev 2003; 83: 1113-51.
37. Schott RJ, Rohman S, Braun ER, Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. Circ Res 1990; 66: 1133-42.
38. Parratt JR, Vegh A, Papp JG. Bradykinin as an endogenous myocardial protective substance with particular reference to ischemic preconditioning - a brief review of the evidence. Can J Physiol Pharmacol 1995; 73: 837-42.
39. DeFily DV, Chilian WM. Preconditioning protects coronary arteriolar endothelium from ischemic-reperfusion injury. Am J Physiol 1993; 265 (Suppl 2): H700-H706.
40. Gattullo D, Linden RJ, Losano G, Pagliaro P, Westerhof N. Ischemic preconditioning changes the pattern of coronary reactive hyperaemia in the goat: role of adenosine and nitric oxide. Cardiovasc Res 1999; 42: 57-64.
41. Pagliaro P, Rastaldo R, Losano G, Gattullo D. Mitochondrial potassium ATP-sensitive channel opener does not induce vascular preconditioning, but potentiates the effect of a preconditioning ischemia on coronary reactive hyperemia in the anesthetized goat. Pflugers Arch 2001; 443: 166-74.
42. Pagliaro P, Chiribiri A, Rastaldo R, et al. Ischemic preconditioning changes the pattern of coronary reactive hyperemia regardless of mitochondrial ATP-sensitive $K^{(+)}$ channel blockade. Life Sci 2002; 71: 2299-309.
43. Nakamura M, Wang NP, Zhao ZQ, et al. Preconditioning decreases Bax expression, PMN accumulation and apoptosis in reperfused rat heart. Cardiovasc Res 2000; 45: 661-70.
44. Qiu Y, Tang XL, Park SW, Sun JZ, Kalya A, Bolli R. The early and late phases of ischemic preconditioning: a comparative analysis of their effects on infarct size, myocardial stunning, and arrhythmias in conscious pigs undergoing a 40-minute coronary occlusion. Circ Res 1997; 80: 730-42.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:53:42




45. Bolli R. The late phase of preconditioning. Circ Res 2000; 87: 972-83.
46. Tsang A, Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial postconditioning: reperfusion injury revisited. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289: H2-H7.
47. Xu Z, Ji X, Boysen PG. Exogenous nitric oxide generates ROS and induces cardioprotection: involvement of PKG, mitochondrial $K_{ATP}$ channels, and ERK. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286: H1433-H1440.
48. Gong KZ, Zhang ZG, Li AH, et al. ROS-mediated ERK activation in delayed protection from anoxic preconditioning in neonatal rat cardiomyocytes. Chin Med J 2004; 117: 395-400.
49. Otani H. Reactive oxygen species as mediators of signal transduction in ischemic preconditioning. Antioxid Redox Signal 2004; 6: 449-69.
50. Tritto I, Ambrosio G. Role of oxidants in the signaling pathway of preconditioning. Antioxid Redox Signal 2001; 3: 3-10.
51. Kaeffer N, Richard V, Thuillez C. Delayed coronary endothelial protection 24 hours after preconditioning: role of free radicals. Circulation. 1997; 96: 2311-6.
52. Yamashita N, Hoshida S, Taniguchi N, Kuzuya T, Hori M. A "second window of protection" occurs 24 h after ischemic preconditioning in the rat heart. J Mol Cell Cardiol 1998; 30: 1181-9.
53. Hausenloy DJ, Tsang A, Yellon DM. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning. Trends Cardiovasc Med 2005; 15: 69-75.
54. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raisky O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. Circulation 2005; 111: 194-7.
55. Penna C, Alloatti G, Cappello S, et al. Platelet-activating factor induces cardioprotection in isolated rat heart akin to ischemic preconditioning: role of phosphoinositide 3-kinase and protein kinase C activation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: H2512-H2520.
56. Turan N, Csonka C, Csont T, et al. The role of peroxynitrite in chemical preconditioning with 3-nitropropionic acid in rat hearts. Cardiovasc Res 2006; 70: 384-90.
57. Leesar MA, Stoddard MF, Dawn B, Jasti VG, Masden R, Bolli R. Delayed preconditioning-mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty. Circulation 2001; 103: 2935-41.
58. Kudo M, Wang Y, Xu M, Ayub A, Ashraf M. Adenosine $A_{(1)}$ receptor mediates late preconditioning via activation of PKC-delta signaling pathway. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 283: H296-H301.
59. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. Circulation 2004; 110: 3149-55.
60. Hudman D, Standen NB. Protection from the effects of metabolic inhibition and reperfusion in contracting isolated ventricular myocytes via protein kinase C activation. J Mol Cell Cardiol 2004; 37: 579-91.
61. Fryer RM, Wang Y, Hsu AK, Nagase H, Gross GJ. Dependence of delta1-opioid receptor-induced cardioprotection on a tyrosine kinase-dependent but not a Src-dependent pathway. J Pharmacol Exp Ther 2001; 299: 477-82.
62. Wong TM, Wu S. Role of kappa opioid receptor in cardioprotection of preconditioning: implications in cardiac surgery. J Card Surg 2002; 17: 462-4.
63. Peart JN, Gross GJ. Cardioprotection following adenosine kinase inhibition in rat hearts. Basic Res Cardiol 2005; 100: 328-36.
64. Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive $K^+$ channels. Possible mechanism of cardioprotection. Circ Res 1997; 81: 1072-82.
65. Sato H, Jordan JE, Zhao ZQ, Sarvotham SS, Vinten-Johansen J. Gradual reperfusion reduces infarct size and endothelial injury but augments neutrophil accumulation. Ann Thorac Surg 1997; 64: 1099-107.
66. Crestanello JA, Lingle DM, Kamelgard J, Millili J, Whitman GJ. Ischemic preconditioning decreases oxidative stress during reperfusion: a chemiluminescence study. J Surg Res 1996; 65: 53-8.
67. Sochman J. N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later: what do we know and what would we like to know?! J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1422-8.
68. Davidson SM, Hausenloy D, Duchen MR, Yellon DM. Signalling via the reperfusion injury signalling kinase (RISK) pathway links closure of the mitochondrial permeability transition pore to cardioprotection. Int J Biochem Cell Biol 2006; 38: 414-9.
69. Jonassen AK, Aasum E, Riemersma RA, Mjos OD, Larsen TS. Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion. Cardiovasc Drugs Ther 2000; 14: 615-23.
70. Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon DM. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. Circ Res 2001; 89: 1191-8.
71. Gao F, Gao E, Yue TL, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. Circulation 2002; 105: 1497-502.
72. Beauloye C, Bertrand L, Krause U, et al. No-flow ischemia inhibits insulin signaling in heart by decreasing intracellular pH. Circ Res 2001; 88: 513-9.
73. Otani H, Yamamura T, Nakao Y, et al. Insulin-like growth factor-I improves recovery of cardiac performance during reperfusion in isolated rat heart by a wortmannin-sensitive mechanism. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 275-81.
74. Parrizas M, Saltiel AR, LeRoith D. Insulin-like growth factor 1 inhibits apoptosis using the phosphatidylinositol 3'-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways. J Biol Chem 1997; 272: 154-61.
75. Baxter GF, Mocanu MM, Brar BK, Latchman DS, Yellon DM. Cardioprotective effects of transforming growth factor-beta1 during early reoxygenation or reperfusion are mediated by p42/p44 MAPK. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 38: 930-9.
76. Liao Z, Brar BK, Cai Q, et al. Cardiotrophin-1 (CT-1) can protect the adult heart from injury when added both prior to ischaemia and at reperfusion. Cardiovasc Res 2002; 53: 902-10.
77. Brar BK, Stephanou A, Liao Z, et al. Cardiotrophin-1 can protect cardiac myocytes from injury when added both prior to simulated ischaemia and at reoxygenation. Cardiovasc Res 2001; 51: 265-74.
78. Bell RM, Yellon DM. Bradykinin limits infarction when administered as an adjunct to reperfusion in mouse heart: the role of PI3K, Akt and eNOS. J Mol Cell Cardiol 2003; 35: 185-93.
79. Bell RM, Yellon DM. Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion, and independent of lipid lowering, protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 508-15.
80. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Glucagon like peptide-1 is protective against myocardial inschemia/reperfusion injury when given either as a preconditioning mimetic or at reperfusion in an isolated rat heart model. Cardiovasc Drugs Ther 2005: 19: 9-11.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 05:53:42




81. Scarabelli TM, Pasini E, Stephanou A, et al. Urocortin promotes hemodynamic and bioenergetic recovery and improves cell survival in the isolated rat heart exposed to ischemia/reperfusion. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 155-61.
82. Halkos ME, Kerendi F, Corvera JS, et al. Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning. Ann Thor Surg 2004: 78: 961-9.
83. Yang XM, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey JM, Cohen MV. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1103-10.
84. Galagudza M, Kurapeev D, Minasian S, Valen G, Vaage J. Ischemic postconditioning: brief ischemia during reperfusion convert persistent ventricular fibrillation into regular rhythm. Eur J Cardiothor Syrg 2004; 25: 1006-10.
85. Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeld ML. Direct measurement of free radicals generated following reperfusion of ischemic myocardium. Proc Nat Acad Sci 1987; 84: 1404-7.
86. Duilio C, Ambrosio G, Kuppusami P, DiPaula P, Becker LC, Zweier JL. Neutrophils are primary source of $O_2$ radicals during reperfusion after prolonged myocardial ischemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280: H2649-H2657.
87. Sun HY, Wang NP, Keredi F, et al. Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracellular $Ca^{2+}$ overload. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: H1900-H1908.
88. Tremblay J, Desjardins R, Hum D, Gutkowska J, Hamet P. Biochemistry and physiology of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclases. Mol Cell Biochem 2002; 230: 31-47.
89. Piper HM, Abdallah Y, Schäfer C. The first minute of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. Cardiovasc Res 2004; 61: 365-71.
90. Bernardi P, Petronilli V. The permeability transitions pore as a mitochondrial calcium release channel: a critical appraisal. J Bioenerg Biomembr 1996; 28: 129-36.
91. Halestrap AP, Doran E, Gillespie JP, O'Toole A. Mitochondria and cell death. Biochem Soc Trans 2000; 28: 170-7.
92. Di Lisa F, Menabo R, Canton M, Barile M, Bernardi P. Opening of the mitochondrial permeability transitions pore causes depletion of mitochondrial and cytosolic $NAD^+$ and in a causative event in the death of myocytes in postischemic reperfusion of the heart. J Biol Chem 2001; 276: 2571-5.
93. Zweier JL, Samouilov A, Kuppusamy P. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems. Biochim Biophys Acta 1999; 1411: 250-62.
94. Tiravanti E, Samouilov A, Zweier JL. Nitrosyl-heme complexes are formed in the ischemic heart: evidence of nitrite-derived nitric oxide formation, storage, and signalling in post-ischemic tissues. J Biol Chem 2004; 279: 11065-73.
95. Hempel A, Friedric M, Schlüter KD, Forssmann WG, Kuhn M, Piper HM. ANP protects against reoxygenation-induced hypercontractura in adult cardiomyocytes. Am J Physiol 1997; 273: H244-H249.
96. Padilla F, Garcia-Dorado D, Agullo L, et al. Intravenous administration of the natriuretic peptide urodilatin at low doses uring coronary reperfusion limits infarct size in anesthetized pigs. Cardiovasc Res 2001; 5: 592-600.
97. Zatta AJ, Kin H, Lee G, et al. Infarct-sparing effect of myocardial postconditioning is dependent on protein kinase C signalling. Cardiovasc Res 2006; 70: 315-24.
98. Yellon DM, Opie LH. Postconditioning for protection of the infarcting heart. Lancet 2006; 367: 456-8.
99. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. Cardiovasc Res 2004; 6: 461-70.
100. Kin H, Zatta AJ, Lofye MT, et al. Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine. Cardiovasc Res 2005; 67: 124-33.