

# Heat stress pretreatment in cardiac ischemia : protection of the adult and aged hypertrophied heart

## Citation for published version (APA):

Cornelussen, R. N. M. (1996). *Heat stress pretreatment in cardiac ischemia : protection of the adult and aged hypertrophied heart*. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19961017rc>

## Document status and date:

Published: 01/01/1996

## DOI:

[10.26481/dis.19961017rc](https://doi.org/10.26481/dis.19961017rc)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

---

## Summary

The general aim of the present thesis was to study the protective effects of hyperthermic pretreatment on postischemic mechanical function, if any, in adult and aged hypertrophied rat hearts. These hearts are extremely vulnerable to ischemic damage, generally accompanied by underperfusion of the subendocardial layers of the left ventricular wall. Most of the experiments were performed on isolated, ejecting rat hearts. In addition, cardiomyocytes isolated from heat-shocked rats were used to study in more detail the intracellular calcium homeostasis after hyperthermic pretreatment.

The present state of art regarding heat shock proteins and heat shock-mediated cardioprotection is described in **Chapter 1**. Heat shock proteins are upregulated or induced by a broad range of environmental stressors, but were originally discovered in heat-shocked cells. This is why they were called heat shock proteins (HSPs). Most HSPs are constitutively expressed and are believed to play an essential role in protein translocation, folding and degradation. The highly inducible HSP of 72 kilodalton (HSP72) expressed at very low levels in the normal cell has been postulated to be solely responsible for the induced cardioprotection against ischemia and reperfusion damage by hyperthermic pretreatment through renaturation of malfolded or denatured proteins.

In **Chapter 2** of this thesis it was shown that the ischemia tolerance of the compensated hypertrophied and non-hypertrophied heart can be improved by whole body heat shock applied 24 hours earlier. Beside significantly enhanced postischemic hemodynamic recovery, hyperthermic pretreatment led to a reduction in postischemic electrical disturbances. In both the hypertrophied and non-hypertrophied heart these cardioprotective effects were associated with increased postischemic coronary flow. In the heat-shocked hypertrophied heart postischemic coronary flow distribution among the layers of the left ventricular wall was more homogeneous, i.e., more equally distributed between subendocardial and subepicardial layers. In the hypertrophied heart the cardioprotective effects of hyperthermic pretreatment against ischemia and reperfusion damage could not be attributed to an increased endogenous catalase activity, because the activity of this hydroxyl scavenging enzyme was not increased in this type of heart. The improved hemodynamic recovery in both the hypertrophied and non-hypertrophied heart was not associated with a reduction in the loss of cytosolic enzymes as lactate dehydrogenase or creatine kinase. This does not imply that there is no protection at the level of the cellular membrane since the washout in the non-heated hearts is hampered (no-reflow phenomenon).

The investigated hearts described in Chapter 2 were all perfused at a coronary perfusion pressure of 8.0 kPa. Since the ischemia tolerance of the hypertrophied heart can also be increased when the postischemic coronary perfusion pressure is enhanced to 13.3 kPa, it was investigated whether hyperthermic pretreatment was still able to induce cardioprotection in the hypertrophied and non-hypertrophied heart at this enhanced level of coronary perfusion pressure (**Chapter 3**). The results of this study indicate that in the hypertrophied heart the combination of elevated

coronary perfusion pressure and hyperthermic pretreatment had no additional beneficial effect on postischemic functional recovery, although the loss of cytosolic enzymes was significantly reduced. In contrast, in the non-hypertrophied heart the combination of elevated perfusion pressure and hyperthermic pretreatment resulted in a significant postischemic improvement of some hemodynamic variables. Under these circumstances, however, cardioprotection was less pronounced compared to the level of functional recovery at lower coronary perfusion pressure. In non-hypertrophied hearts perfused at high afterload coronary flow values were significantly enhanced and creatine kinase loss into the coronary effluent was significantly reduced during the initial phase of reperfusion, indicating improved postischemic cellular membrane stability. These experiments indicate that heat shock-induced cardioprotection against an ischemic insult depends on the postischemic coronary perfusion pressure level and thus specifies the perfusion conditions under which cardioprotection can be obtained.

The effects of heat shock on the ischemia tolerance in aged (16 months old) hypertrophied and non-hypertrophied hearts are described in **Chapter 4**. Hyperthermic pretreatment protected the aged compensated hypertrophied as well as the aged non-hypertrophied heart as evidenced by the higher postischemic hemodynamic recovery and the reduced duration of postischemic ventricular arrhythmias. The cardioprotection of the non-hypertrophied heart, however, was only observed when the duration of the ischemic period lasted so long that the postischemic values of the hemodynamic variables in the non-heated heart were about 20 % of the preischemic values. Again, the postischemic cardioprotection after hyperthermic pretreatment was associated with significantly higher postischemic coronary flow values than in the respective non-heated control hearts, strengthening the hypothesis that improvement of coronary flow may be instrumental in the heat shock-mediated cardioprotection. These findings also indicate that cardioprotection can only be obtained when the ischemia duration is severe enough

In **Chapter 5** it is described that the adult non-hypertrophied heart can not be protected against an ischemic insult when the time-interval following heat shock is less than six hours, a time at which the intramyocardial concentration of the major inducible stress protein, i.e. heat shock protein 72 kDa (HSP72), is similar to that observed 24 hours following heat shock. In hearts subjected to ischemia 30 minutes after hyperthermic pretreatment, the postischemic hemodynamic recovery was significantly depressed compared to the non-heated control heart, although the preischemic cardiac performance was completely comparable. These results show that apart from the biphasic nature of heat shock-induced cardioprotection, the absolute amount of the HSP72 protein is not responsible for the heat shock-induced cardioprotection. As such the applicability of hyperthermic pretreatment to improve the ischemia tolerance has to be reserved for periods longer than 6 hours following hyperthermic pretreatment. This observation might be explained by the intracellular localization of HSP72, because the proteins are resided in the nucleus for the first 6 to 8 hours after the hyperthermic pretreatment and then diffuses into the cytosol.

As discussed before, hyperthermic pretreatment may negatively affect postischemic cardiac performance under certain conditions. In **Chapter 6** it was shown that preischemic left ventricular function of the isolated, ejecting heart (24 hours after hyperthermic pretreatment) was depressed when the left ventricle had to perform either at low extracellular calcium concentrations of 0.625 mM or at a relatively high coronary perfusion pressure of 16.0 kPa. Improvement of

---

postischemic functional recovery in hyperthermically pretreated hearts could only be appreciated at relatively low coronary perfusion pressures, i.e. 8.0 to 13.3 kPa in combination with normal extracellular calcium concentrations, i.e. 1-2 mM. At lower extracellular calcium concentrations and/or higher afterload levels the improvement of postischemic function was completely abolished. These results led to the hypothesis that the cellular mechanism of heat shock-mediated cardioprotection is secondary to an altered intracellular calcium homeostasis.

This hypothesis was investigated in isolated cardiomyocytes and the results are described in **Chapter 7**. Calcium homeostasis was investigated in cardiomyocytes isolated from rat hearts 24 hours after heat pretreatment. The results indicate that heat shock has no major effects on intracellular calcium homeostasis in isolated cardiomyocytes of heat-shocked rats. The resting intracellular calcium concentration and the sensitivity of the contractile apparatus towards changes in extracellular calcium were not different between heated and non-heated cardiomyocytes. Furthermore, the exposure of electrically stimulated or quiescent cells to conditions leading to calcium overload revealed no differences in hypercontracture development between heated and non-heated cardiomyocytes. However, in quiescent cells at 1 mM extracellular calcium concentration, 2 minutes after a challenge with 10 mM extracellular calcium concentration heat-shocked cells retained their absolute cell length while non-heated cells further hypercontracted. The overall conclusion of this investigation might be that subtle changes in "diastolic" rather than "systolic" behavior exist in heat-shocked cardiomyocytes.

In conclusion, it can be stated that hyperthermic pretreatment protects not only the normal heart, but also the more compromised myocardium, like the compensated hypertrophied or aged hypertrophied heart. It should be kept in mind, however, that the cardioprotection is determined by such conditions as the severity of the ischemic period, the length of the time-interval between heat shock and start of ischemia, the availability of extracellular calcium and the height of the coronary perfusion pressure level. The mechanism behind the heat shock-induced cardioprotection may be attributed to the enhanced postischemic coronary flow and its improved distribution across the left ventricular wall, although it can not be excluded that changes in intracellular calcium concentrations do contribute to the improvement of postischemic functional recovery.



---

## Samenvatting

Een gebrekkige toevoer van bloed (ischemie) naar de hartspier leidt snel tot een afname van de contractiekracht van dit orgaan. Een totale belemmering van de bloedtoevoer kan zelfs aanleiding geven tot onherstelbare beschadiging van de hartspier. Het zo spoedig mogelijk herstellen van de normale bloedstroom van dit weefsel is dan ook van levensbelang. Korte perioden van totale belemmering van bloedtoevoer naar het hart zoals zich voordoet tijdens open-hart chirurgie, kunnen leiden tot definitieve beschadiging van de hartspier indien er geen voorzorgsmaatregelen worden getroffen. Via wetenschappelijk onderzoek heeft men de afgelopen decennia reeds een aantal methoden ontwikkeld om hartspierweefselbeschadiging te voorkomen. Deze methoden berusten op het exogeen toedienen van farmacologisch actieve stoffen die weefselsterfte voorkomen. De laatste jaren zijn nieuwe methoden ontwikkeld die berusten op het aktiveren van beschermingsmechanismen die in het hart aanwezig zijn. Het doel van deze thesis was te onderzoeken of één van deze endogene methoden van nut kon zijn bij de bescherming van het hart tegen een kunstmatig opgelegde ischemische periode. Meer in het bijzonder werd onderzocht of het pathologisch vergrootte (hypertrofe) hart kan worden beschermd tegen een ischemische prikkel, omdat het hypertrofe hart bijzonder gevoelig is voor ischemische beschadiging, en daardoor klinisch een probleem vormt van blijvende zorg. De in deze thesis beschreven methode van endogene bescherming berust op het induceren van eiwitten in het hartspierweefsel, die onder normale omstandigheden nauwelijks of niet aanwezig zijn. Bijna elke cel in het menselijk lichaam is in staat tot de synthese van deze eiwitten, die een centrale rol spelen bij de bescherming van de cel tegen een opgelegde stress. Deze eiwitten hebben dan ook de toepasselijke naam 'stress eiwitten', maar worden ook nog vaak aangeduid als 'heat-stress eiwitten (HSP's)' omdat zij voor de eerste maal werden gevonden na het toedienen van een 'heat stress'. Het onderzoek zoals beschreven in deze thesis werd grotendeels uitgevoerd in het hypertrofe rattehart, dat werd onderzocht in een daartoe speciaal ontworpen toestel. Met behulp van dit toestel kan de functie van het hart buiten het lichaam onder zeer gecontroleerde omstandigheden worden blootgesteld aan een periode van ischemie. Ook werd gebruik gemaakt van hartspiercellen, die werden geïsoleerd uit hartspierweefsel, dat voorafgaand werd onderworpen aan een kortdurende verhoging van de omgevingstemperatuur (hypertherme voorbehandeling).

Deze thesis wordt ingeleid met een algemene beschrijving van de huidige kennis omtrent de heat-stress eiwitten en hun functie. Men maakt onderscheid tussen eiwitten die altijd in weefsels aanwezig zijn (constitutieve eiwitten) en deze die worden aangemaakt tengevolge van een extern opgelegde stress (induceerbare eiwitten). De tot op heden meest uitgebreid onderzochte groep HSP's behoort tot een familie eiwitten met een vergelijkbaar moleculair gewicht van ongeveer 70 kilodalton. Deze HSP70-familie omvat o.a. een constitutief aanwezig HSP73 eiwit en een induceerbaar HSP72 eiwit. Met name dit laatste eiwit speelt een belangrijke rol bij de bescherming van het hart tegen ischemische beschadiging (Hoofdstuk 1).

---

**Hoofdstuk 2** beschrijft de experimenten die werden uitgevoerd op hypertrofe rattenharten tijdens de fase waarin het hypertrofie-proces nog geen nadelige effecten heeft op de normale pompfunctie van het hart, algemeen omschreven als gecompenseerde hypertrofie. Ten einde de synthese van HSP's te stimuleren in deze harten werden de proefdieren 24 uur voor het experiment gedurende 15 minuten blootgesteld aan een omgevingstemperatuur, die de lichaamstemperatuur deed toenemen tot 42°C. Deze handeling wordt doorgaans aangeduid als 'heat stress'. Ten behoeve van het experiment werden de harten geïsoleerd uit het lichaam en kunstmatig doorstroomt met een op bloed-gelijkende buffer-oplossing in een geïsoleerd-hart opstelling. In deze opstelling kan de pompfunctie van de linker hartkamer nauwkeurig worden geëvalueerd. Na een korte periode van normale doorstroming werd de vloeistoftoevoer naar de kransslagaders volledig afgesloten en aldus een toestand van totale ischemie nagebootst. Tijdens deze periode viel de hartactie volledig stil. Daarna werd de vloeistoftoevoer hersteld en werd het herstel van de pompfunctie van de linker hartkamer vergeleken met deze vóór het ischemisch insult. Aldus kon worden vastgesteld dat het functionele herstel van het voorbehandelde hypertrofe hart significant was toegenomen in vergelijking met dat in het niet-voorbehandelde hypertrofe hart. Dit toegenomen herstel werd begeleid door een aantal opvallend positieve fenomenen. Zo werd vastgesteld dat de doorstroming van de binnenste lagen (subendocard) van de linker hartkamer van het hypertrofe hart nagenoeg normaal was. Dit in tegenstelling tot het niet-behandelde hart, waarin een sterke afname werd waargenomen van de subendocardiale doorstroming na het ischemisch insult. Daarnaast werd eveneens een sterke reducering vastgesteld van de duur van postischemische ritmestoornissen. Echter, twee fenomenen die door andere onderzoekers werden beschreven in niet-hypertrofe harten konden door ons niet worden bevestigd. Ten eerste werd er in het hypertrofe hart geen afname gevonden in het verlies van eiwitten uit het hartspierweefsel. De mate van verlies van deze eiwitten is recht evenredig met de beschadiging van de celwand van hartspiercellen. Een afname van verlies zou dan ook betekenen dat de celwand beter beschermd zou zijn. Dat ik geen afname heb kunnen vaststellen wil echter niet betekenen dat er geen bescherming optrad ter hoogte van de celwand, omdat een afgenomen doorstroming van bepaalde hartdelen, zoals zij zich voordeed in de niet-voorbehandelde harten, het uitwassen van eiwitten belemmerd. Ten tweede heb ik de toegenomen activiteit van het enzym catalase in voorbehandelde ratten niet kunnen bevestigen in het hypertrofe hart. Dit enzym voorkomt beschadiging van de celwand door het wegvangen van hydroxylradicalen die worden gevormd tijdens de eerste minuten na de ischemische periode, tijdens dewelke het normale zuurstofaanbod wordt hersteld.

In eerder onderzoek aan gecompenseerde hypertrofe harten heeft men kunnen vaststellen dat de hoogte van de bloeddruk, tegen welke het hart moet pompen, de mate van herstel na een ischemische fase beïnvloedt. Zo is gebleken dat hypertrofe harten beter herstellen na een ischemische periode indien deze druk relatief hoog is. Een attractieve hypothese was dan ook dat de combinatie van hoge druk en hyperthermie voorbehandeling een gunstig additief effect heeft op de mate van het postischemisch functioneel herstel van het hypertrofe hart. Deze hypothese werd onderzocht in experimenten beschreven in **Hoofdstuk 3**. De resultaten tonen echter dat deze hypothese moet worden verworpen. Althowel het functioneel herstel in de combinatie-behandelde harten vrij hoog was, konden geen statistische verschillen worden waargenomen met hypertrofe harten die geen hyperthermie voorbehandeling hadden ondergaan en enkel werden doorstroomd met hoge druk.

---

Het verlies van eiwitten door de celwand heen was wel beperkt in de hypertherm voorbehandelde harten. Deze bevindingen lieten geen éénduidige conclusie over het al-dan-niet positief effect van combinatie-behandeling toe.

De resultaten zoals beschreven in de hoofdstukken 2 en 3 laten zien dat er protectie optreedt van de cardiale functie na een ischemische periode in het gecompenseerde hypertrofe hart indien er een hypertherme voorbehandeling was gegeven. Een mogelijk nog interessanter model om de potentie van deze techniek te evalueren is het oude hypertrofe hart, waarin de pompfunctie van de linker hartkamer dreigt te falen. Daartoe werden experimenten uitgevoerd in hypertrofe harten van 16 maanden oude ratten. Het experimentele protocol was nagenoeg identiek aan dat beschreven in de hoofdstukken 2 en 3, en de resultaten zijn te vinden in **Hoofdstuk 4** van deze thesis. Ook in deze harten kon worden aangetoond dat hypertherme voorbehandeling een gunstig effect heeft op de mate van postischemisch functieherstel. Tevens werd, zoals in de volwassen hypertrofe harten, een reductie van de duur van postischemische ritmestoornissen vastgesteld. Ook in deze voorbehandelde harten werd een significante toename van de doorstroming van de kransslagaders gevonden. Deze bevinding versterkt de conclusie dat de toename van doorstroming van de kransslagaders, die wordt geïnduceerd door hypertherme voorbehandeling, een cruciale rol speelt in het fenomeen van toegenomen ischemietolerantie. Het preciese mechanisme dat tot deze verandering in de vaten van het kransslagadersysteem leidt is tot op heden nog niet bekend, en moet in toekomstig onderzoek worden onderzocht.

De experimenten beschreven in de hoofdstukken 2 tot en met 4 richtten zich vooral op de effecten van hypertherme voorbehandeling in hypertrofe harten. De experimenten beschreven in de hoofdstukken 5 tot en met 7 hebben tot doel gehad een beter inzicht te verwerven in de omstandigheden waarbij het beschermende effect van hypertherme voorbehandeling kan worden waargenomen en in het werkingsmechanisme dat ten grondslag ligt aan dit beschermend effect.

Het is reeds geruime tijd bekend dat de induceerbare stress eiwitten behoren tot de groep van 'early gene products', wat betekent dat hun synthese zeer snel na het toedienen van de stress prikkel op gang komt. Zo is het bekend dat de synthese van het induceerbare HSP72 eiwit reeds start binnen één uur volgend op de stress prikkel en maximale HSP72 eiwit hoeveelheden worden bereikt binnen 6 uur volgend op de prikkel. Indien een directe oorzakelijke relatie bestaat tussen de mate van bescherming tegen een ischemische beschadiging en de hoeveelheid HSP72 eiwit aanwezig in de hartspier, dan kan worden gepostuleerd dat de mate van bescherming tijdens de eerste 6 uren volgend op de stress prikkel progressief toeneemt. Dit postulaat werd onderzocht in de experimenten beschreven in **Hoofdstuk 5**. Aan proefdieren werd een hypertherme behandeling toegediend en 0, 0,5, 1, 3, 6, en 24 uur later werd de gevoeligheid voor ischemische beschadiging onderzocht zoals eerder beschreven. Op alle vernoemde tijdstippen tot en met 6 uur na het toedienen van de stress prikkel werd echter geen toegenomen postischemisch functioneel herstel waargenomen. Bovendien werden evenmin andere positieve fenomenen, zoals afgenomen duur van ritmestoornissen en verminderde uitstort van eiwitten door de celwand heen gevonden. Echter, 24 uur na het toedienen van de hypertherme stress prikkel werd een statistisch significant toegenomen postischemisch functioneel herstel waargenomen, evenals de reeds eerder vernoemde gunstige bevindingen. De belangrijke conclusie van deze studie was dat de mate van postischemisch herstel binnen de eerste 6 uren volgend op de stress prikkel niet oorzakelijk kan worden gekoppeld aan de hoeveelheid HSP72 eiwit in het hartspierweefsel.



Eveneens werd onderzoek verricht naar de pompfunctie van het hypertherm voorbehandelde hart tijdens de fase voorafgaand aan de ischemische fase. Dit onderzoek wordt beschreven in **Hoofdstuk 6**. Proefdieren werden op de klassieke wijze onderworpen aan een hypertherme voorbehandeling. Vierentwintig uur later werd het hart geïsoleerd en kunstmatig doorstroomd in het geïsoleerde hartpreparaat. Tijdens de fase voorafgaand aan de ischemische periode werd zowel de druk waartegen de linker hartkamer moest ejecteren, alsook de concentratie van calcium-ionen in de doorstromingsvloeistof kunstmatig gevarieerd. Beide ingrepen waren bedoeld om de pompfunctie van het hart te testen onder extreme omstandigheden. Bij hoge druk werd de maximale belastbaarheid van het hart getest, terwijl variaties in de calciumconcentratie buiten de cel de beschikbaarheid van calcium in de hartspiercel beïnvloedde, en aldus de mate van contractiekracht. Deze experimenten toonden aan dat de contractiekracht van het hypertherm voorbehandelde hart normaal was bij normale drukbelasting en normale calciumconcentraties, maar negatief van de norm afweek wanneer de drukbelasting hoog of de calciumconcentratie erg laag was. Deze waarnemingen werden bevestigd tijdens de herstelfase na de ischemische beschadiging. Indien tijdens deze fase dezelfde variaties werden aangebracht bleek het gunstige effect van hypertherme voorbehandeling op de pompfunctie van de linker hartkamer volledig te verdwijnen. Deze resultaten suggereerden dat hypertherme voorbehandeling leidt tot veranderingen in de calcium-huishouding in de hartspiercel. Deze veranderingen kunnen bestaan uit een afgenomen gevoeligheid van de contractiele eiwitten voor calcium, danwel uit veranderingen in de hoeveelheid calcium die in de cel worden vrijgesteld tengevolge van veranderingen in de calciumconcentratie buiten de cel.

Teneinde deze hypothesen te toetsen werden experimenten uitgevoerd in hartspiercellen, geïsoleerd uit harten afkomstig uit proefdieren 24 uur na een hypertherme voorbehandeling. De resultaten van deze experimenten worden beschreven in **Hoofdstuk 7**. Hartspiercellen werden verrijkt met de fluorescerende kleurstof FURA-2, die de eigenschap bezit zich te hechten aan vrije calcium-ionen binnen de cel, wat inhoudt dat de mate van FURA-2 fluorescentie een maat is voor calcium concentratie. Bij een normale calciumconcentratie in de badvloeistof waarin de geïsoleerde cellen zich bevonden, werden normale cellulaire contractiepatronen en schommelingen van de calciumconcentratie waargenomen. Echter, wanneer de cellen eerst werden blootgesteld aan een hoge calcium badconcentratie, en daarna naar normale calcium badconcentraties bleek dat hypertherm voorbehandelde cellen beter in staat waren hun normale lengte te behouden dan niet-voorbehandelde cellen. Deze waarnemingen hebben geleid tot de conclusie dat hypertherme voorbehandeling interfereert met de calcium-huishouding in de hartspiercel, en leidt tot een beter behoud van normale cellengte na extreme belastingen. Deze bevindingen kunnen van groot belang zijn voor het intacte hart tijdens het herstel na een periode van ischemie, omdat het bekend is dat hartspiercellen tijdens deze fase abnormale hoeveelheden calcium ionen kunnen accumuleren, die op hun beurt een negatief effect hebben op het contractiele gedrag van de hartspier.

Deze thesis heeft geleid tot de algemene conclusie dat hypertherme voorbehandeling van het gecompenseerde en oude hypertrofe hart een gunstig effect heeft op de gevoeligheid voor ischemische beschadiging. Het stimuleren van de synthese van induceerbare stress eiwitten in het hart biedt een nieuwe mogelijkheid tot bescherming tegen ischemische prikkeling, gebruik makende van beschermingsmechanismen die endogeen aanwezig zijn. Verder onderzoek is

---

noodzakelijk om het werkingmechanisme van stress eiwitten volledig te begrijpen. Met name het preciese mechanisme leidend tot de expressie van induceerbare stress eiwitten is tot op heden nauwelijks gekend. Kennis van deze route zou aanleiding kunnen geven tot het onderzoeken van andere, mogelijk farmacologische, wegen die leiden tot de genetische expressie van protectieve stress eiwitten.