

Remodelace myokardu: Od mechanismů adaptace ke vzniku srdečního selhání

(Myocardium Remodelling: From Adaptation Mechanisms to Heart Failure Development)

Michal Laška, Marie Nováková, Tibor Stračina

Fyziologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 18. 10. 2023

Přepřacován: 30. 11. 2023

Přijat: 4. 12. 2023

Dostupný online: 5. 2. 2024

Klíčová slova:

Adaptace srdce

Athletické srdce

Hypertrofie myokardu

Myokardiální fibróza

Remodelace myokardu

SOUHRN

Remodelace myokardu patří mezi základní adaptační schopnosti srdce. Umožňuje specificky reagovat na nejrůznější podněty a přizpůsobit se změněným podmínkám. Základními procesy remodelace jsou hypertrofie a fibróza. Remodelace zahrnuje změny na mnoha úrovních, jejichž výsledkem je strukturální a následně i funkční změna myokardu. Pokud je nový stav kompenzován, označuje se za fyziologický. Příkladem je normální hypertrofický růst při opakované, dostatečně intenzivní fyzické zátěži (tzv. fyziologická hypertrofie). U patologické hypertrofie nejsou změny způsobené remodelací dostatečně kompenzovány. Po adaptaci na hemodynamické změny nebo pod vlivem hormonů propagujících patologický fenotyp dochází k přestavbě myokardu, která může vést až k srdečnímu selhání. Další formou remodelace myokardu je fibróza. Dochází k ní typicky po infarktu myokardu s cílem zachovat strukturní celistvost srdce. Proces fibrózy se aktivuje také při hemodynamickém přetížení, je pozorován u toxického poškození srdce a obecně u stavů vedoucích k zániku kardiomyocytů. Tyto stimuly aktivují v myokardu přítomné fibroblasty, které vytvoří nové komponenty mezibuněčné hmoty formující se ve vazivovou strukturu. Tento přehledový článek si klade za cíl shrnout aktuální poznatky týkající se mechanismů remodelace srdce. Článek poskytuje komplexní pohled na současný stav výzkumu a jeho potenciální přínos pro klinickou medicínu.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Remodelling is one of the fundamental processes in the heart adaptation. It allows the heart to respond specifically to various stimuli and adapt to changed conditions. The basic remodelling processes involve hypertrophy and fibrosis. Remodelling is present at various levels and results in structural and subsequently functional changes in the myocardium. If the new state is compensated, it is referred to as physiological. Such remodelling includes so-called physiological hypertrophy induced by repeated sufficiently intense physical exertion. In pathological hypertrophy, the changes caused by remodelling are not sufficiently compensated. After adaptation to hemodynamic changes or under the influence of hormones promoting a pathological phenotype, the myocardium undergoes remodelling, which may lead to heart failure. Another form of myocardial remodelling is fibrosis. It typically occurs after a myocardial infarction in order to preserve the structural integrity of the heart. The process of fibrosis is also activated during hemodynamic overload, can be observed in toxic myocardial damage and in general in situations leading to the myocardial loss. These stimuli activate the fibroblasts present in the myocardium, which create new components of the intercellular mass forming a fibrotic structure. This review article aims to summarize the current knowledge of the mechanisms of cardiac remodelling. The article provides a comprehensive view of the current state of research and its potential contribution to clinical medicine.

Keywords:

Athlete's heart

Heart adaptation

Myocardial fibrosis

Myocardial hypertrophy

Myocardial remodelling

Úvod

Nejčastější příčinu úmrtí v celosvětovém měřítku představují onemocnění kardiovaskulárního systému. První příčce mezi nimi zaujímá ischemická choroba srdeční, která je zároveň nejčastější příčinou vzniku srdečního selhání. Srdeční selhání je vyústěním celé řady pochodů. Na je-

jich počátku stojí adaptace srdce, která představuje fyziologickou možnost myokardu reagovat na různé vlivy. Adaptace srdce často zahrnuje strukturní přestavbu tkáně, kterou označujeme jako remodelaci. Současná věda se snaží porozumět mechanismům jejího vzniku, včetně studia stavů, na jejichž pozadí k remodelaci dochází. Díky metodám molekulární biologie byla v posledních dvou

Adresa pro korespondenci: MUDr. Tibor Stračina, Ph.D., Fyziologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Kamenice 5, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: stracina@med.muni.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.090

dekádách popsána celá řada molekul a jejich vzájemných vztahů, které v procesech remodelace hrají významnou roli. Tento přehledový článek si klade za cíl shrnout aktuální poznatky týkající se mechanismů remodelace srdce. Článek poskytuje komplexní pohled na současný stav výzkumu a jeho potenciální přínos pro klinickou medicínu.

Remodelace

Schopnost odpovídat remodelací na specifické podmínky pro srdce představuje základní adaptační mechanismus. V minulosti se termín remodelace srdce užíval ve spojitosti s nahrazením nekrotické tkáně po infarktu myokardu. V současnosti tento termín zahrnuje širší soubor změn na subcelulární, celulární nebo extracelulární úrovni. Spouštěčem remodelace je ztráta kardiomyocytů různé etiologie – v důsledku ischemického, toxického nebo zánětlivého poškození – případně chronické tlakové a/nebo objemové přetížení srdce.¹ Za fyziologickou je možno považovat pouze takovou remodelaci, která vede k funkční adaptaci srdce. Pokud podnět překročí určitou hranici, může remodelace vést k dysfunkci srdce a vyústit až v srdeční selhání.²

Tsuda ve svém přehledovém článku³ popisuje fáze postupného vzniku patologické remodelace na příkladu tlakového přetížení myokardu. V iniciační fázi vyvine srdce adaptační mechanismy se zachovanou funkcí myokardu. Druhá fáze je také fyziologická, remodelační proces je stále plně reverzibilní, dobře koordinovaný a projevuje se na úrovni metabolismu i struktury. Poslední fáze je již patologická a je ireverzibilní. Srdeční tkáň je hypoxická a energeticky deficitní, funkce srdce jako pumpy je narušena.³

Hypertrofie

Kardiomyocyty dokončí proces terminální diferenciace v pozdním fetálním období nebo záhy po narození. Velmi nízká proliferační aktivita zůstává po dobu prvních dvou dekád života a ročně se tímto způsobem obnovuje pouze 0,3–1 % kardiomyocytů.^{4,5} V případě nutnosti adaptace proto myokard nemá jinou možnost než uplatnit hypertrofii. Hypertrofie mění strukturu buněk, elektrofyziologické vlastnosti tkáně a týká se i extracelulární matrix. Hlavním aspektem hypertrofie je tvarová změna svalové buňky, kardiomyocyty se stávají delšími a objemnějšími.³ Výsledný charakter hypertrofie závisí na typu, intenzitě a délce trvání stimulu.⁶

Hypertrofie nejčastěji vzniká na základě objemového a/nebo tlakového přetížení srdce. U objemového přetížení je srdce nuceno pracovat s vyšší náplní komor (preloadem). U tlakového přetížení komora vypuzuje krev proti vyššímu tlaku v oběhu (afterload). Při objemovém přetížení vzniká excentrická hypertrofie, kardiomyocyty vytvoří nové sarkomery a zapojí je sériově a kromě nárůstu srdeční hmoty se zvětší i objem komory. Při tlakovém přetížení se vyvine koncentrická hypertrofie, kardiomyocyty se individuálně rozšiřují zapojením nových sarkomer paralelně a tloušťka srdeční stěny se zvětší.^{2,7} Pro zachování funkce komor při tlakovém přetížení není ovšem

hypertrofie vždy potřeba. Za určitých podmínek může představovat adaptivní i maladaptivní typ remodelace.³ Komplexní pochopení reakce srdce na tlakové přetížení je tedy stále předmětem intenzivního výzkumu.

Parametr, který kvantifikuje případnou potřebu rozvinutí hypertrofie, označujeme jako napětí srdeční stěny („ventricular wall stress“). Tento parametr odráží jak myokardiální spotřebu kyslíku, tak srdeční výdej. Zvýšené napětí srdeční stěny signalizuje potřebu adaptace³ a je přímo úměrné poloměru a tlaku v levé komoře a nepřímo úměrné tloušťce stěny komory.⁶ Předpokládá se, že normalizace této veličiny je uskutečňována zpětnovazebně pomocí hypertrofie. Napětí srdeční stěny též určuje spotřebu kyslíku myokardem. Vzájemné vztahy mezi napětím srdeční stěny, geometrickými změnami a energetickým stavem myokardu jsou klíčové pro posouzení a pochopení mechanických vlastností myokardu komor.³

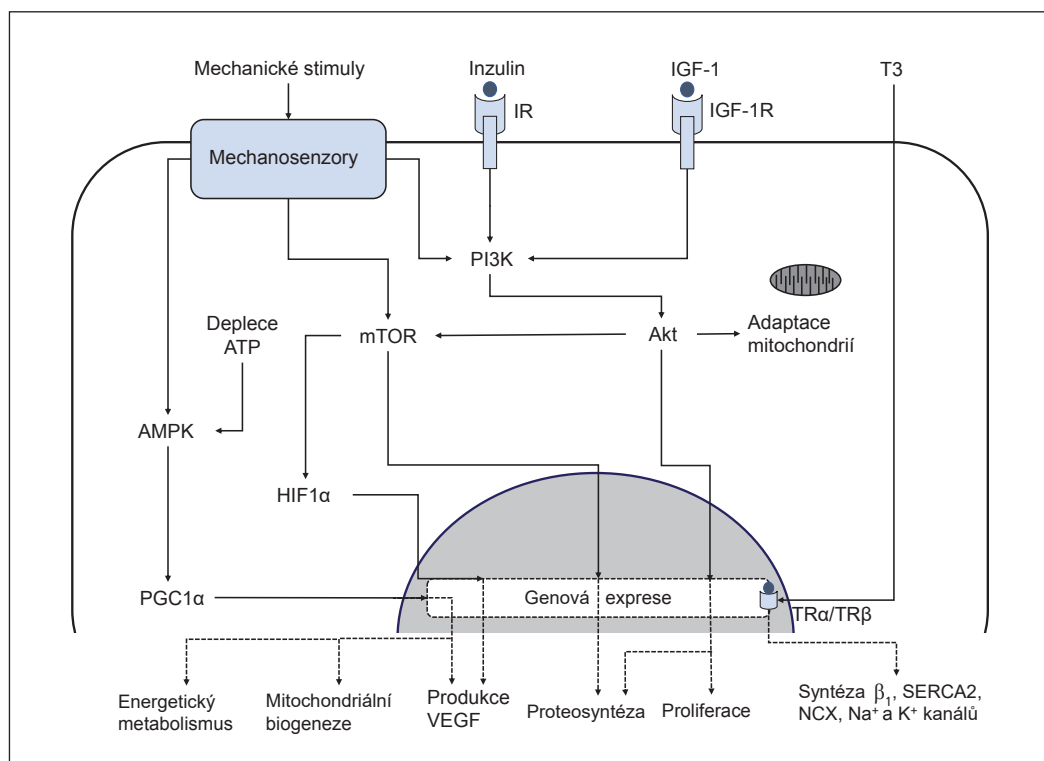
V tradičním pojetí rozlišujeme hypertrofii fyziologickou a patologickou. Liší se molekulárními mechanismy, fenotypem a prognózou,⁸ nicméně hranice mezi oběma typy je poměrně neostrá. U fyziologické hypertrofie působí jako centrální mechanismy signalizace přes Akt (proteinkináza B) a mechanotransdukce. U patologické hypertrofie je dráha Akt aktivní také, je ale společně s dalšími signalizacemi spuštěna chronickým mechanickým stresem a působením specifických hormonů. U tohoto typu je charakteristický nárůst srdeční hmoty, který není energeticky kompenzován.⁶

Lze tedy konstatovat, že patologickou hypertrofií popisujeme v situaci, kdy tato změna způsobuje pokles funkce srdce. U fyziologické hypertrofie je naopak funkce zachována.⁸ Předpokládá se, že základní mechanismus vytvářející posun procesu do patologické roviny představuje energetický mismatch způsobený nekontrolovaným nárůstem napětí srdeční stěny.³

Fyziologická hypertrofie

Jak bylo zmíněno výše, je hranice mezi tzv. fyziologickou a patologickou hypertrofií neostrá. Logicky vzato nelze vlastně žádnou hypertrofii označit za fyziologickou, protože hypertrofie je definována jako „nadměrný růst orgánu nebo jeho části“,⁹ což samo o sobě představuje protimluv ke slovu fyziologický, které je v širším kontextu chápáno jako normální.¹⁰ V současné době je však termín „fyziologická hypertrofie“ tak zaužíván, že používání korektních variant jako např. „normální hypertrofický růst“ by mohlo vést k nedorozumění.

Fyziologická hypertrofie se objevuje v souvislosti s postnatálním vývojem organismu a je přirozenou součástí ontogeneze. S nárůstem tělesné hmotnosti se zvyšuje i hmotnost srdce: vývojem z novorozeneckého období do dospělosti zvětší kardiomyocyty svůj průměr téměř třikrát.⁶ Fyziologickou hypertrofií vykazuje rovněž srdce matky v těhotenství – myokard se adaptuje na objemové přetížení způsobené nárůstem objemu krve těhotné ženy. Těhotenská excentrická hypertrofie vzniká během 2. a 3. trimestru a do jejího rozvoje se kromě objemových faktorů zapojují i cirkulující hormony, především estrogeny.³ Po ukončení těhotenství myokard spontánně regreduje. Hypertrofie v souvislosti s opakovanou fyzickou zátěží je



Obr. 1 – Intracelulární dráhy fyziologické hypertrofie v kardiomyocytu. Hypertrofii indukují jednak mechanické stimuly, jednak hormony. Z nich inzulin a IGF-1 aktivují dráhy Akt, mTOR a AMPK, které vedou k expresi genů pro proteiny zajišťující hypertrofii, přežití buňky, kompenzaci vyšší spotřeby ATP a angiogenezi. Stimulace T3 vyvolá syntézu některých iontově specifických kanálů a transportních proteinů pro vápník. Tvorba HIF1 α a na ni navázaná angiogeneze byla pozorována u atletického srdce. Další podrobnosti jsou uvedeny v kapitole Fyziologická hypertrofie. β_1 – β_1 -adrenergní receptor; Akt – proteinkináza B; AMPK – adenosinmonofosfát kináza; HIF1 α – transkripční faktor 1 α indukovaný hypoxií; IGF-1 – růstový faktor 1 podobný inzulinu (insulin-like growth factor 1); IGF-1R – receptor pro růstový faktor 1 podobný inzulinu; IR – inzulinový receptor; mTOR – mammalian target of rapamycin; NCX – $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměník; PGC1 α – koaktivátor 1 α receptoru-gama aktivovaného peroxizomovým proliferátorem; PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza; SERCA2 – sarkoplazmatická/endoplazmatická Ca^{2+} ATPáza 2; T3 – trijodthyronin; TR α /TR β – α - a β -receptor thyroidního hormonu; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor).

pozorována především u atletů. Pokud se hypertrofie vyvíjí výlučně v souvislosti s fyzickou zátěží, je označována jako atletické srdce.²

Z výsledků řady studií na *in vivo* modelech vyplývá, že pro rozvoj tohoto typu remodelace je třeba určitá kombinace hormonálních a mechanických faktorů (obr. 1).² Hypertrofii provází změny genové exprese, snižuje se náchylnost kardiomyocytů k apoptóze, mění se jejich metabolismus a kontraktilita. Proto i původně adaptační hypertrofie může progredovat a vyústit až v patologickou formu.⁸

Mechanické stimuly

Myokard je schopen mechanotransdukce, tj. na mechanické podněty tkáň odpovídá aktivací specifických biochemických procesů. Síly vznikající stahem kardiomyocytů během systoly jsou propagovány mezi buňkami a zachycují je mechanosenzitivní struktury. Ty ovlivní biochemické procesy, elektrofyziologické vlastnosti a kontrakci svalu a jsou schopny spustit i hypertrofii. Jedná se o homeostatickou reakci, která zachovává funkci myokardu.¹¹ Proteiny zapojující se do tohoto fenoménu se vyskytují na sarkolemě, v sarkomere a jsou součástí interkalárních disků, jádra a cytoskeletu. Mezi dráhy aktivované mechanicky patří signalizace PI3K (fosfatidylinositol-3-kináza),

Akt (dráha, jejíž klíčový protein je označován jako Akt), adenosinmonofosfátem (AMP) aktivované kinázy a dráha mTOR (mammalian target of rapamycin).⁶ Přesný popis signálních drah zapojených do mechanotransdukce je ovšem stále předmětem výzkumu.^{6,11}

Hlavními aktéry systolického stahu jsou sarkomery, které představují centrální mechanosenzitivní struktury. *In vitro* experimenty a počítačové modely srdce naznačují, že hypertrofická odpověď je spuštěna na základě anizotropie působení mechanických sil a zátěže na srdeční myofibrilární struktury. Síly, které sarkomera generuje, jsou propagovány do cytoskeletu kardiomyocytu, do skeletu jádra a do extracelulární matrix (ECM). Abnormality v sarkomere nebo od ní přenášené abnormální mechanické informace mohou spustit remodelaci.¹¹

Charakter hypertrofie se mění na základě směru působení mechanických sil na myokard. Po zachycení anizotropně působících sil následuje hypertrofie anizotropního charakteru. Biomechanický model ventrikulární hypertrofie dokázal předpovědět vývoj excentrické nebo koncentrické hypertrofie v reakci na mitrální regurgitaci nebo aortální stenózu. Potvrdil, že specifická anizotropie mechanického působení na kardiomyocyt je následně přenesena do anizotropního vývoje remodelace v závislosti na povaze mechanické zátěže. Zvýšené napětí v podél-

ném směru je stimulem pro zapojení sarkomer do série a vzniká excentrická forma hypertrofie. Zvýšené příčné napětí stimuluje zapojení sarkomer paralelně a vzniká koncentrická forma. Není ovšem doposud známo, který z mechanotransdukčních proteinů v kardiomyocytu je za tento mechanismus zodpovědný.¹¹

Titin a svalový protein LIM (obsahující dvě specifické domény označované jako LIM) tvořící s dalšími proteiny síťovou strukturu byly identifikovány jako transdukční proteiny na úrovni sarkomery.⁶ Desmin pravděpodobně funguje jako transmisní struktura přenášející síly mezi myofibrilami. Mezi studované proteiny patří i filamin C tvořící spojnicí mezi sarkomerou a membránou kardiomyocytů. Reguluje přenos síly do cytoskeletu v reakci na anizotropní protažení. Roli pravděpodobně hrají i dystrofin, β -kardiální myozin a α -aktinin.¹¹ Kandidátními molekulami jsou dále N-kadherin lokalizovaný v interkalárním disku a některé proteiny sarkomey, například integriny, kaveolin-3 nebo dystroglykan.⁶ Mezi detailněji popsané signalizace patří prohypertrofické dráhy spouštěné stretch sensor integrinem. Tyto dráhy jsou pravděpodobně schopny propagovat vznik hypertrofie i autokrinní nebo parakrinní signalizací s využitím angiotenzinu II nebo interleukinů. Mohou aktivovat i specifické iontové kanály a G-proteiny.³

Na mechanotransdukci se podílejí i složky ECM, které se při stahu deformují a se sarkomerami úzce spolupracují. Mechanické vlastnosti ECM se mění v rámci patologických stavů – u srdečního selhání, vrozených kardiomyopatií, systémové a plicní hypertenze, fibrózy a po infarktu myokardu. Kardiomyocyty pak pracují za mechanicky odlišných podmínek a dochází u nich ke stimulaci remodelace. Mezi mechanotransdukční proteiny patří především fibrilin 1.¹¹ Genetický deficit tohoto proteinu způsobil u myši dilataci a kontraktilní dysfunkci srdečních komor, přičemž byla registrována signalizace přes receptor angiotenzinu II typu 1 (AT_1) a aktivace dráhy proteinkinázy aktivované mitogenem (mitogen-activated protein kinase, MAPK).¹²

Vliv mechanotransdukce lze sledovat až na nukleární úrovni. Jádro je spojeno se zbylými strukturami buňky nukleárním skeletem, cytoskeletem, Z-diskem a kosteřami. Mechanické síly jsou tak zachyceny až na úrovni jádra. Významnou roli v transmissi hraje spojení nukleárního skeletu a cytoskeletu – struktura pojmenovaná jako komplex LINC (linker of nucleoskeleton and cytoskeleton). U komplexu LINC byla zjištěna asociace s chromatinem.¹¹ Experimenty na knock-outovaných myších v genech proteinů asociovaných s LINC, konkrétně v nesprinu 1 a 2, způsobily remodelaci do stavu kardiomyopatie, změnu morfologie jádra a narušenou mechanotransdukční reakci na protažení zvýšenou expresí genů *in vitro*.¹³ Předpokládá se, že výsledkem přenosu signálu mechanosenzitivními molekulami je ovlivnění genové exprese a následný vznik remodelace.¹¹

Hormonální stimuly

Hormony mají na rozvoj hypertrofie významný vliv. U fyziologické hypertrofie je diskutován především vliv inzulínu, růstového faktoru 1 podobného inzulínu (insulin-like growth factor 1, IGF1) a hormonů štítné žlázy.⁶

Inzulín má klíčový význam v ontogenetickém růstu a vývoji myokardu.⁶ IGF1 se syntetizuje především v jät-

rech, jeho syntéza ale probíhá i ve fibroblastech srdce.⁶ IGF1 je označován za kardioprotektivní látku, chrání myokard před oxidačním stresem a brání progresi dysfunkce srdečního svalu po infarktu myokardu. Nízké hodnoty IGF1 jsou spojeny s vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění, horší prognózou u pacientů po infarktu myokardu a s vyšším rizikem vzniku srdečního selhání.⁶ Inzulín i IGF1 aktivují PI3K, která spustí dráhu kinázy Akt1. Akt1 má vliv na mitochondriální adaptaci, její aktivace podporuje proliferaci, proteosyntézu a další procesy, které zajistí přežití kardiomyocytů.⁸ V literatuře se dráha Akt proto označuje jako dráha přežití („survival pathway“).¹⁴ Nicméně některé studie ukazují, že dlouhodobá aktivace drah Akt za specifických podmínek vede k rozvoji patologické hypertrofie, hypoxie myokardu a srdečního selhání.⁶

Trijodthyronin (T3) je schopný ovlivnit strukturu myokardu, jeho elektrofyziologické vlastnosti a kontraktilitu⁶ a hraje hlavní roli v rozvoji postnatální hypertrofie. Po porodu se hodnota thyroidních hormonů v krvi novorozence zvyšuje. Navázání T3 na jaderné receptory způsobí zvýšení transkripce genů pro β -adrenergní receptor a významné transportní systémy kardiomyocytů. Zvyšuje se syntéza sarkoplazmatické/endoplazmatické Ca^{2+} -ATPázy 2 (SERCA2), sodných a draselných kanálů a Na^+/Ca^{2+} výměníku 1 (NCX). Transkripce myokardiální formy fosfolambanu klesá. T3 tímto způsobem přispívá k rozvoji myokardiální hypertrofie, brání rozvoji patologické hypertrofie a rovněž chrání srdce před stavem objemového přetížení.⁸ Animální experimenty ukázaly, že kontinuální podávání T3 u potkanů nevyvolalo fibrózu a v případech tlakového přetížení zabránilo rozvoji srdečního selhání.¹⁵ Některé studie naznačují, že T3 dokáže změnit patologickou formu hypertrofie ve formu fyziologickou.⁶

Udržení stavu fyziologické hypertrofie

Limitujícím faktorem udržení stavu fyziologické hypertrofie je především dostatečná úroveň metabolismu a rozvoj mikrocirkulace odpovídající nárůstu hmoty. Vznik hypertrofie doprovází zvýšená proteosyntéza a snížená degradace proteinů. Tyto procesy v buňce koordinuje dráha serin-threoninové kinázy mTOR. Efektorová molekula mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) způsobuje zvýšení množství molekul mRNA aktivací ribosomální S6 proteinkinázy a inhibicí eIF4E-binding proteinu 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1).^{4,8}

Cílem metabolické adaptace hypertrofického srdečního svalu je produkce dostatku adenosintrifosfátu (ATP). Uplatňuje se při ní schopnost mitochondriální biogeneze. U fyziologické hypertrofie je denzita mitochondrií a jejich respirační aktivita dostatečná pro generování adekvátního množství ATP. Do syntézy proteinů klíčových pro biogenezi se kromě molekul lokalizovaných v rámci jaderného nebo mitochondriálního genomu zapojují též tzv. synchronizátory obou genomů (koaktivátor $1\alpha/\beta$ receptoru-gama aktivovaného peroxizomovým proliferátorem, peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator $1\alpha/\beta$, PGC1 α a -1 β). PGC1 α kontroluje stav mitochondrií a rozpozná, zda je třeba generovat více energie. Transkripce tohoto proteinu je přímo úměrná spotřebě kyslíku. Mitochondrie při změnách metabolismu mění i substráty využívané pro získání energie.¹⁴ U potkanů s kon-

strikci aorty bylo pozorováno, že oxidace glutamátu klesá úměrně s poklesem kontraktility a ejekční frakce.¹⁶ Snížení mitochondriální oxidace mastných kyselin predikuje následný pokles kontraktility.¹⁴

Další podmínkou zachování fyziologické hypertrofie je angiogeneze, která odpovídá nárůstu srdeční hmoty. Pokud při hypertrofii dochází k současnému růstu kapilární sítě, je tkáň zásobena živinami a kyslíkem dostatečně. Nedostatečná angiogeneze je krokem k rozvoji patologické hypertrofie. Angiogeneze je řízena parakrině secerovanými růstovými faktory, především vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem (vascular endothelial growth factor, VEGF). Tvorbu nových cév dále podporuje růstový faktor z destiček (platelet-derived growth factor, PDGF) a placentární růstový faktor (placental growth factor, PGF). Myši s kardiospecificky zvýšenou expresí genu pro PGF v reakci na tlakové objemové přetížení vyvinuly funkčně kompenzovanou hypertrofii, přičemž hustota kapilární sítě v myokardu byla zvýšena. Naopak knock-outovaní jedinci v genu pro PGF podléhali srdečnímu selhání a myokardiální kapilární síť nebyla adekvátní.¹⁷

Atletické srdce

Během sportovní zátěže reaguje srdce na požadavky periferie zvýšením tlaku a přečerpávaného objemu, přičemž míra tohoto zvýšení závisí na druhu zátěže. Vytrvalostní sporty jsou izotonickým druhem práce, vyžadují rytmické kontrakce kosterních svalů a jejich nárok na srdce je objemový. Důvodem je zvýšená perfuze kosterních svalů. U silových sportů dochází ke krátkým a vysoce intenzivním izometrickým kontrakcím svalů, arteriální krevní tlak opakovaně významně narůstá a zatěžuje srdce. Většina sportovních aktivit kombinuje izotonický a izometrický druh svalové práce.^{7,18,19}

Pojem atletické srdce zahrnuje soubor remodelačních změn vzniklých v reakci na dlouhodobou opakovanou intenzivní fyzickou zátěž. Významný rozvoj atletického srdce byl popsán u osob věnujících se vytrvalostním sportům. Díky hypertrofii a funkčním změnám v myokardu se zvyší systolický objem, srdeční výdej a zlepší se výkon organismu.³ Pokud trénink probíhá tři a více hodin týdně, signifikantně se zvyšuje maximální spotřeba kyslíku (VO_{2max}) a tloušťka levé komory. Platí, že vyšší stupeň remodelace zajišťuje vyšší maximální výkon sportovce.¹⁸

Remodelace u atletického srdce zahrnuje kromě hypertrofie levé komory i dilataci pravé síně a pravé komory. Dobře popsáním funkčním důsledkem těchto změn je snížení klidové srdeční frekvence.¹⁸ Rozvoj remodelace vykazuje interindividuální variabilitu, závisí na typu prováděného sportu, intenzitě zátěže, věku jedince, pohlaví a tělesném povrchu.^{18,20} Pokud je srdce zatíženo pravidelnou fyzickou aktivitou již v mladším věku, častěji vyvine excentrickou formu hypertrofie, ve starším věku častěji koncentrickou hypertrofii.²¹

Hypertrofii levé komory u sportovců provází stejné intracelulární mechanismy jako fyziologickou hypertrofii způsobenou jinou příčinou. Aktivují se signalizace fosfatidylinositol-3-kinázy, proteinkinázy B (Akt), mTOR a oxidu dusnatého.⁴ Dále se zapojuje signalizace steroidních hormonů, androgenů a glukokortikoidů.¹⁸ Důležitou součástí

adaptace srdce na zátěž jsou metabolické změny. U myši došlo vlivem plaveckého tréninku ke změnám exprese genů spojených s metabolismem. V případě fyziologické hypertrofie dochází ke zvýšené expresi genů souvisejících s β -oxidací, genu pro lehký řetězec myozinu, angiotenzinogen a antioxidační enzymy mitochondrií.^{4,22} Rozvoj angiogeneze u atletického srdce je především podporován relativní hypoxií přes transkripční faktor 1α indukovaný hypoxií (hypoxia-inducible factor 1α , HIF1 α). Během cvičení se aktivuje dráha mTOR a prostřednictvím HIF1 α jsou produkovány angiogenní faktory, především VEGF.⁸

Zvětšení pravé komory je běžným úkazem u většiny atletů, a to především vytrvalostních. Vyskytuje se společně se změnami levé komory a jedná se o fyziologickou remodelaci. Remodelace levé síně je označována také za fyziologickou, protože není spojena s klinicky významnými důsledky. Dilatace pravé komory se objevuje více u vytrvalostních sportovců a sportovců s vyšší zátěží.²⁰

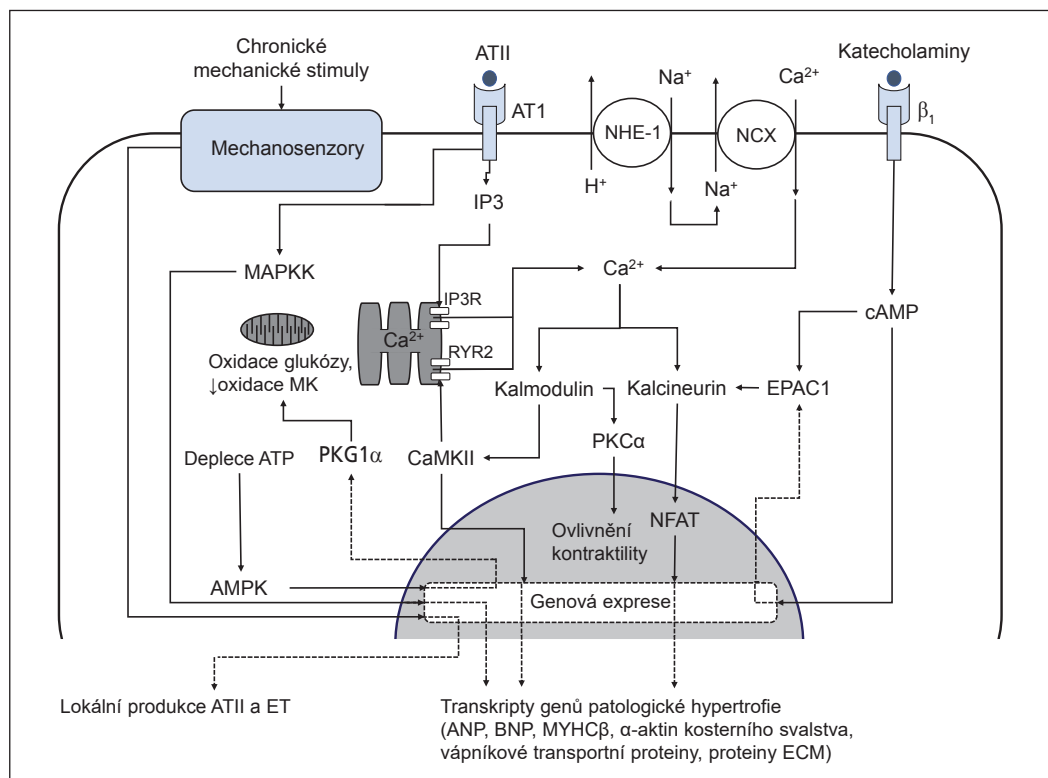
S ukončením pravidelné fyzické aktivity dochází u většiny jedinců k regresi remodelace. Nicméně není jasné, zda se regresivní změny projeví na strukturní nebo i funkční úrovni. Navíc u části jedinců k regresi nedojde.³ U devíti ze čtyřiceti zkoumaných elitních atletů byla pět let po ukončení jejich tréninku zjištěna nedostatečná regrese stěny levé komory do původního stavu.²³ Procesy regrese remodelace jsou obecně velmi málo prozkoumány. Navíc není známo, jak se v terénu atletického srdce projeví procesy fyziologického stárnutí. Bývalí atleti tak mohou být ve větší míře ohroženi rozvojem srdečních onemocnění a je vhodné těmto pacientům věnovat zvýšenou pozornost.

Opakované vystavení intenzivnímu tréninku může způsobit až patologickou hypertrofii. Dochází k inhibici exprese genů pro proteiny dráhy mTOR, zvyšuje se produkce interleukinů a objevuje se fibróza. Významně roste exprese genu pro β -izoformu těžkých řetězců myozinu, typická pro prenatální fázi vývoje srdce. Výsledkem je odlišná hydrolytická aktivita myozinové hlavy způsobující pomalejší kontrakci.²⁴ Bernardino zmiňuje, že náchylnější na maladaptivní zvrát a vývoj fibrózy jsou právě srdeční oddíly kvůli vyšší expozici nárůstům tlaku.¹⁸

Patologická hypertrofie

Pokud je výsledkem remodelace funkčně selhávající srdce, jedná se o patologickou (maladaptivní) hypertrofii. Vyvolá ji chronické tlakové či objemové přetížení. Mezi etiologické faktory patří arteriální systémová nebo plicní hypertenze, mitrální nebo aortální regurgitace a aortální stenóza. Patologická hypertrofie může doprovázet kardiomyopatii či některá lysosomální strádavá onemocnění. Rizikovými faktory pro její rozvoj jsou obezita a diabetes mellitus.⁸

Patologická hypertrofie je asociována se specifickým působením neurohumorálních faktorů, poškozením myokardu a odumíráním kardiomyocytů (obr. 2). Růst kardiomyocytů překročí meze dané kapilární sítí, což vede k hypoxii a další remodelaci. Mění se struktura sarkomer a změny probíhají i na úrovni metabolismu. Od fyziologické hypertrofie se odlišuje aktivací a zvýšenou expresí určitých fetálních genů.^{6,8}



Obr. 2 – Intracelulární dráhy patologické hypertrofie v kardiomyocyty. Patologickou hypertrofii odstartuje dlouhodobá mechanická stimulace, která vyvolá lokální produkci angiotenzinu II a endotelinu. Angiotenzin II aktivuje dráhu MAPK a signalizaci IP3. IP3 přes svůj kanál IP3R otevře RYR2 a dochází k vybití vápníku z retikula. K dalšímu zvýšení cytoplazmatické dostupnosti vápníku přispějí výměníky NHE-1 a NCX. Vápník tvoří s kalmodulinem a kalcineurinem komplexy, které signalizaci hypertrofie propagují. Kináza CaMKII působí na expresi genů hypertrofie a dále napomáhá přenosu vápníku z retikula aktivací RYR2. PKC α mění kontraktilitu kardiomyocyty. Nukleární faktor aktivovaných T buněk (NFAT) je transkripčním faktorem pro geny patologické hypertrofie. Kináza PKG1 α způsobuje v mitochondriích pokles oxidace mastných kyselin a preferenci oxidace glukózy. Katecholaminy zvyšují v buňce koncentraci cAMP, což aktivuje i zvyšuje transkripci EPAC1, a tento systém pak podporuje kalcineurinovou signalizaci. Další podrobnosti jsou uvedeny v kapitole Patologická hypertrofie. β_1 – β_1 -adrenergní receptor; AMPK – adenosinmonofosfát kináza; ANP – atriální natriuretický peptid; ATII – angiotenzin II; AT₁ – angiotenzinový receptor 1; BNP – natriuretický peptid typu B; cAMP – cyklický adenosinmonofosfát; ECM – extracelulární matrix; EPAC1 – výměnný protein 1 přímo aktivovaný cAMP (exchange protein directly activated by cAMP); ET – endotelin; IP3 – inositol-3-fosfát; IP3R – receptor pro inositol-3-fosfát na sarkoplazmatickém retikulu; MAPK – proteinkináza aktivovaná mitogenem (mitogen-activated protein kinase); MYHC β – izoforma těžkých řetězců myozinu; NCX – Na⁺/Ca²⁺ výměník; NFAT – nukleární faktor aktivovaných T buněk (nuclear factor of activated T-cells); NHE-1 – Na⁺/H⁺ výměník 1; PKC α – proteinkináza C α ; PKG1 α – cGMP dependentní proteinkináza 1 α ; RYR2 – ryanodinový receptor 2.

Patologická hypertrofie obvykle vyústí v srdeční selhání a je asociována se zvýšeným rizikem vzniku arytmií. Hypoxie tkáně navíc vyvolává myokardiální fibrózu.^{6,8} Klinické studie ukazují, že farmakologické ovlivnění patologické hypertrofie by mohlo být kauzální terapií srdečního selhání.⁶

Mechanické stimuly

Pokud jsou mechanotransdukce a s ní související signální dráhy aktivovány dlouhodobě, může se vyvinout maladaptivní hypertrofie.⁶ Chronickou reakcí na mechanickou zátěž je lokální produkce angiotenzinu II a endotelinu. Signalizace obou cest vedou ke vzestupu kalcia v buňce, rozvoji hypertrofie a vzniku srdečního selhání.²⁵

Hormonální stimuly

Na vzniku patologické hypertrofie se nejvíce podílí adrenergní a renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS). Oba systémy mají v počáteční fázi rozvoje hypertrofie adaptační vliv. Při výrazném nárůstu tloušťky stěny komory ale převažují maladaptivní účinky. Inhibice těchto

systémů běžně dostupnými léčivými (betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] a blokátory angiotenzinového receptoru) má redukční efekt na tloušťku stěny levé komory.⁶ Inhibitory aldosteronového receptoru (spironolakton) u pacientů se srdečním selháním signifikantně snižují mortalitu a morbiditu.^{25,26} *In vitro* bylo prokázáno, že látky jako angiotenzin nebo noradrenalin jsou schopny samy o sobě vyvolat proces hypertrofie.²

K hypertrofii vyvolané katecholaminy dochází při dlouhodobé stimulaci β_1 -adrenergních receptorů. Ta způsobuje receptorovou desenzitizaci β -arrestinu a zvýšení exprese výměnného proteinu 1 přímo aktivovaného cAMP (exchange protein directly activated by cAMP 1, EPAC1). EPAC1 indukuje patologickou hypertrofii aktivací kalcineurinové a kalmodulinové signalizace.²² Chronická aktivace β_1 -receptorů je asociována se zvýšenou koncentrací angiotenzinu II v plazmě a levé komoře, dále se zvyšují i hodnoty reninu a aldosteronu.¹⁴ Prostřednictvím β_2 -adrenergních receptorů katecholaminy způsobují zvýšený vstup vápníku do buňky L-typem vápenatých

kanálů a aktivaci kardioprotektivní dráhy Akt. Stimulace β_2 -receptorů tedy hypertrofii ani apoptózu nezpůsobuje, naopak působí protektivně.¹⁴ U pacientů se srdečním selháním byla zjištěna vysoká koncentrace katecholaminů v krvi a zvýšený tonus sympatiku. Koncentrace noradrenalinu v plazmě lze využít jako prediktivní faktor rozvoje patologické hypertrofie u hypertoniků.²⁷

Angiotenzin II stimuluje hypertrofii signalizací přes receptor AT_1 . To vede k aktivaci drah MAPK a kalmodulinového systému.¹⁴ Komplex kalmodulinu s vápenatými ionty aktivuje proteinkinázu $C\alpha$ (PKC α), která ovlivní kontraktilitu. Výzkumy u PKC α deficientních myší prokázaly hyperkontraktilní myokard a rezistenci ke vzniku srdečního selhání indukovaného tlakově objemovým přetížením. Zvýšená exprese PKC α naopak vedla ke kontraktilní dysfunkci.²⁸ Dále kalmodulinový systém aktivuje kalmodulin-dependentní kinázu II, která způsobuje uvolnění vápenatých iontů ze sarkoplazmatického retikula prostřednictvím ryanodinového receptoru 2 a uplatňuje se v procesu deacetylase specifických histonů, čímž zvyšuje genetickou expresi genů hypertrofie.⁸ Angiotenzin II také může ovlivnit mitochondriální biogenezi.¹⁴

Změny genové exprese u patologické hypertrofie

V případě fyziologické i patologické hypertrofie jsou zvýšeně exprimovány geny měnící strukturu a zlepšující funkci kardiomyocytů.²² U patologické hypertrofie se charakteristicky zvyšuje exprese tzv. fetálních genů – natriuretických peptidů (atriální natriuretický peptid [ANP] a natriuretický peptid typu B [BNP]), izoformy těžkých řetězců myozinu (MYHC β) a α -aktinu kosterního svalstva. Změny exprese byly zjištěny u vápníkových transportních proteinů.⁸ Za aktivaci fetálních genů stojí prozánětlivé prostředí, ve kterém se kardiomyocyty během remodelace nacházejí.¹ U myší s transverzální aortální konstrikcí byly ve zvýšené míře exprimovány markery srdečního selhání – mozkový neurotrofní faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), prekursor pro ANP a BNP. Dále došlo k up-regulaci genů pro kolageny, prokolagen I, $\alpha 1$ a III, osteopontin, fibronektin 1 a fibronektinový receptor integrin $\alpha 5$. Zmíněné geny asociované s extracelulární matrix souvisejí s následným rozvojem fibrózy.²⁹

Animální experiment porovnávající hypertrofii vzniklou cvičením a tlakovým přetížením u myší ukázal v obou případech vyšší expresi genů kódujících součásti sarkomer, genů asociovaných s L-typem kalciových kanálů a genů souvisejících s proteolýzou.²²

Role mitochondrií v patologické hypertrofii

U patologické hypertrofie se nedostatečně syntetizuje ATP. Mitochondriální denzita je snižena.¹⁴ Aktivita značených mitochondriálních enzymů citrát syntázy a cytochrom-c-oxidázy získaná z tkání hypertrofických srdcí animálních modelů vystavených tlakově objemovému přetížení byla nezměněna stejně jako exprese genů oxidativní fosforylace.^{30,31}

U zdravého srdce je až 90 % ATP zajištěno katabolismem mastných kyselin. U patologické hypertrofie byla zjištěna snížená oxidace mastných kyselin a snížená schopnost změnit energetický substrát. U potkanů s tlakově-objemovým přetížením predikovalo snížení oxidace

mastných kyselin nastupující dysfunkci kontraktility. Patologicky hypertrofované srdce je více závislé na glukóze. Ke zvýšení katabolismu glukózy však nedochází. Navíc má glykolýza nižší výtěžnost ATP než oxidace běžných mastných kyselin. Předpokládá se, že za metabolický posun od oxidace mastných kyselin k oxidaci glukózy je odpovědná cGMP dependentní proteinkináza 1α (PKG- 1α). Její expresi podporuje zvýšená aktivita RAAS, MAPK a kalci-neurinové signalizace a též kináza AMP aktivovaná při energetickém deficitu. Na narušení oxidativní kapacity mitochondrií navazuje systolická dysfunkce.¹⁴ Diastolická dysfunkce se v souvislosti s mitochondriální dysfunkcí dostavuje až v pozdějších fázích srdeční dekompenzace.³²

Role angiogeneze v patologické hypertrofii

Působením VEGF dochází k angiogenezi, která vede ke zvýšení dodávky kyslíku do tkáně ohrožené hypoxií. Deficit VEGF narušuje myokardiální angiogenezi, což omezuje funkci srdce. U patologické hypertrofie není angiogenní kompenzační mechanismus schopen dostatečně zvýšit hustotu kapilární sítě, což vede k hypoxii a nedostatku živin. Možným vysvětlením jsou zvýšené hodnoty proteinu p53, které podněcují ubikvitinaci a degradaci HIF1 α vedoucí ke snížení produkce VEGF.⁸

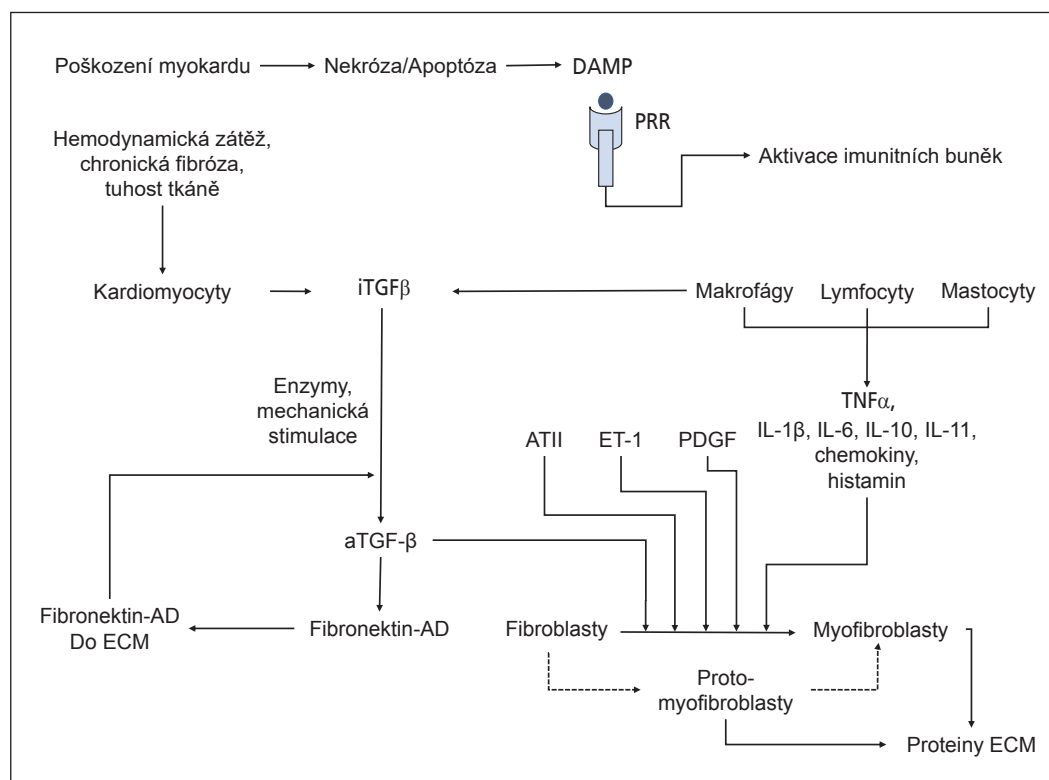
Role zvýšeného příjmu sodíku v patologické hypertrofii

Zvýšený příjem sodíku v potravě je asociován se zvýšeným výskytem hypertrofie a srdečního selhání. Kromě hypertrofie vzniklé v důsledku chronické hypertenze spojené se zvýšeným příjmem sodíku výzkumy naznačují i přímý vliv sodíku na rozvoj remodelace. V případě vysokého příjmu sodíku se prostřednictvím výměníku NCX (Na^+/Ca^{2+} výměník) snižuje eflux vápníku z buňky. Při extrémním příjmu sodíku se NCX chová až inverzně a způsobuje influx vápníku. Intracelulární akumulace vápníku (vápníkové přetížení) pak povede k energetické dysbalanci buňky. Navíc vzestup intracelulární koncentrace sodíku přímo způsobuje hypertrofii signalizací proteinkinázou C a kyslíkovými radikály.²⁵

Výměník NHE-1 (Na^+/H^+ výměník 1) se vyskytuje ve všech buňkách těla. Jeho základní funkcí je stabilizace pH v buňce exfluxem protonů a jeho zvýšená exprese byla pozorována u reperfuze poškození a hypertrofie myokardu. Potenciálními aktivátory NHE-1 jsou hormony, autokrinní i parakrinní působky, především angiotenzin II a endotelin 1. NHE-1 sekundárně zvyšuje influx kalcia a sodík vpuštěný do buňky je pak využit výměníkem NCX.²⁵

Myokardiální fibróza

Fibróza je patologická remodelace charakteristická zvýšenou produkcí fibroblasty aktivovanými extracelulární matrix. Pacienti s fibrózou jsou ohroženi zvýšeným rizikem komorových arytmií, náhlou srdeční smrtí a rychlou progresí do stavu srdečního selhání.³³ Depozice ECM narušuje architekturu a následně i funkci srdce. Na úrovni buněk dochází k přerušení mezibuněčných spojení, což vede k narušení mezibuněčné komunikace a snížení efektivity kontrakcí.³⁴



Obr. 3 — Schéma patogeneze myokardiální fibrózy. V důsledku poškození kardiomyocytů se z nekrotické tkáně vyplavují DAMP, které se na buňkách imunitního systému vážají na PRR. Po stimulaci zánětlivé odpovědi dochází k produkci mediátorů, které aktivují fibroblasty. TGFβ je významným působkem, který syntetizují makrofágy a kardiomyocyty v reakci na hemodynamickou zátěž, chronickou fibrózu a rigiditu (tuhost) tkáně. Je aktivován enzymaticky nebo mechanicky. Aktivní molekula má schopnost zabudovat izoformu fibronektinu-AD do ECM, který má aktivační efekt na TGFβ. aTGFβ aktivují fibroblasty, které se začnou diferenciovat. Proces kromě aTGFβ spouští i jiné působky, na zánětu nezávislé – angiotenzin II, endotelin, PDGF. Diferenciace probíhá přes mezistadium proto-myofibroblastu, který je producentem fibronektinu-AD a dalších složek ECM. Finální stadium se označuje jako myofibroblast, který pokračuje v syntéze proteinů ECM a myokard podléhá fibróze. Další podrobnosti jsou uvedeny v kapitole Myokardiální fibróza. ATII – angiotenzin II; aTGFβ – aktivní forma transformujícího růstového faktoru β; DAMP – molekulární vzory asociované s poškozením (danger-associated molecular patterns); ECM – extracelulární matrix; ET-1 – endotelin 1; fibronectin-AD – fibronectin extra domain A; IL-1β, IL-6, IL-10, IL-11 – interleukiny; iTGFβ – inaktivní (latentní) forma transformujícího růstového faktoru β; PRR – receptory rozeznávající molekulové vzory (pattern recognition receptors); TNFα – tumor nekrotizující faktor α.

Fibróza vzniká jak při poškození srdečních buněk, tak v situacích, kdy k úbytku kardiomyocytů nedochází. Fibróza je také součástí procesu stárnutí. Vyskytuje se u kardiomyopatií a je též součástí poškození srdce v důsledku diabetu a obezity. Intersticiální fibróza vzniká u tlakového přetížení srdce systémovou hypertenzí nebo stenózami chlopní a u objemového přetížení u regurgitací.^{35,36}

ECM v srdci a její role při fibróze

ECM myokardu je tvořena extracelulárními proteiny a fibroblasty. Proteinová složka ECM vytváří síť z kolagenu I a III, elastických vláken, fibronektinu, lamininu, proteoglykanů, glukosaminoglykanů a glykoproteinů. Tato vysoce odolná a mechanicky stabilní struktura tvoří základ pro správnou funkci srdce. Uplatňuje se ve fázi systoly, kdy přenáší kontrakční síly jednotlivých kardiomyocytů, i diastoly, kdy ovlivňuje rychlost relaxace a plnění komor.³⁴ Interakcí s kardiomyocyty ovlivňuje jejich migraci, proliferaci a diferenciaci.^{35,36} Prostřednictvím receptorů na povrchu buněk moduluje signální dráhy cytokinů a růstových faktorů.³⁶

Nejvýznamnější buněčnou složkou ECM jsou fibroblasty. Odhaduje se, že fibroblasty tvoří až 15 % ne-

myocytárních buněk myokardu.³⁷ Během prenatálního vývoje fibroblasty pravděpodobně regulují proliferaci kardiomyocytů prostřednictvím dráhy fibronectin/β₁-integrin. Jejich aktivita se zvyšuje v rámci adaptace srdce novorozence na postnatální zvýšení tlaku v levé komoře.³⁸ Fibroblasty syntetizují složky ECM, zejména secernují prokolagen. Zároveň se podílejí na homeostáze ECM – produkují matrixové metaloproteinázy, které matrixové proteiny degradují.³⁹ Výzkum na potkaních ukázal, že fibroblasty parakrinně interagují s konexiny „gap junctions“, a tím mohou ovlivňovat elektrofyziologii myokardu.³⁴

Skupina molekul spojujících ECM a buňky je označována jako matricelulární proteiny. Jejich úkolem je transdukce cytokinových a růstových signálů. Regulují buněčné signalizace, modulují aktivitu proteáz a regulují angiogenezi. Zapojují se do aktivace fibroblastů, makrofágů a dalších buněk imunitního systému.³⁶ Mezi matricelulární proteiny patří tenascin-C, růstový faktor pojivové tkáně (connective tissue growth factor, CTGF), periostin, osteopontin a sekretovaný protein bohatý na cystein (secreted protein acidic and rich in cystein, SPARC).³⁴ Při fibróze dochází k up-regulaci těchto pro-

teinů. Fibrózní myokard navíc obsahuje matricelulární proteiny, které se v srdci bez fibrózy nevyskytují. Z rodiny proteoglykanů byly u pacientů se srdečním selháním i u zvířecích modelů ve fibrotických oblastech detekovány proteoglykany s chondroitin-sulfátem, malé proteoglykany bohaté na leucin (small leucin-rich proteoglycan, SLRP) a biglykany.^{35,36}

Interakce mezi ECM a aktinovým cytoskeletem buněk umožňují integriny, které se účastní proliferace, migrace, adheze, diferenciace a apoptózy a jsou rovněž potřebné k aktivaci latentního transformujícího růstového faktoru β (transforming growth factor β , TGF β).³⁹

V ECM jsou v neaktivní formě uloženy růstové faktory a proteázy aktivovatelné poškozením.^{35,36} Nejčastěji zkoumanými proteázami jsou matrixové metaloproteinázy, které rozkládají matrixové proteiny. MMP jsou inhibovány tkáňovými inhibitory metaloproteináz. Rovnováha mezi proteolytickými a antiproteázovými molekulami odpovídá za celkový stav ECM. Bylo prokázáno, že MMP hrají roli v rozvoji kardiovaskulárních onemocnění.³⁴ U modelů myokardiální fibrózy byla zjištěna indukce a aktivace kolagenáz (MMP1, MMP8, MMP13), gelatináz (MMP2, MMP9), stromelyzinů/matrilysinů a membránových metaloproteináz. Inhibitory metaloproteináz byly také upregulovány.^{35,36}

Aktivace fibroblastů

Aktivace fibroblastů je hlavním mechanismem vzniku myokardiální fibrózy (obr. 3). Diferenciace fibroblastu do stadia myofibroblastu může být aktivována mechanickým stresem (přetížením), strukturálními změnami tkáně, působením cytokinů, TGF β , histaminu a dalších látek. K aktivaci dochází přímo na podkladě působení profibrotických působků nebo nepřímo prostřednictvím buněk imunitního systému.^{35,36} Na nukleární úrovni hraje roli ve spuštění exprese genů fibrózy protein p38 a transkripční sérový responzivní faktor (serum response factor, SRF).³³

Při poškození myokardu dochází ke zvýšení permeability cév a z krve difundují fibrinogen a plazmatický fibronectin. Polymerizovaný fibronectin tvoří síť, po které migrují mezenchymální buňky a buňky zánětu.³⁶ Po iniciální zánětlivé odpovědi profibrotické molekuly začnou aktivovat rezidentní fibroblasty.^{33,40} Zdá se, že zdrojem fibroblastů mohou být i endotelie podstupující mezenchymální tranzici, cirkulující fibrocyty z kostní dřeně nebo pericyty v případě perivaskulární fibrózy.³³ Makrofágy, mastocyty a lymfocyty infiltrují tkáň a secernují cytokiny, které modulují fibroblasty.^{35,36} Aktivaci fibroblastů podporuje tumor nekrotizující faktor α (tumor necrosis factor α , TNF α), interleukiny (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-11) a chemokiny.³⁶ Makrofágy produkují profibrogenní faktory po stimulaci poškozením, aldosteronem a angiotenzinem II. Prozánětlivé cytokiny způsobují zvýšení transkripce IL-10, PDGF a proteinů rodiny TGF β .³⁴ Není jisté, zda jsou makrofágy klíčové pro rozvoj fibrózy nebo jen k jejímu rozvoji přispívají, protože jimi produkované mediátory tvoří i jiné buňky.³⁶ Na vzniku fibrózy se podílejí i kardiomyocyty, endotelální buňky a pericyty, přičemž všechny mohou produkovat profibrogenní faktory a mediátory.³⁶ V periferii myokardiálního poškození byly identifikovány mastocyty, jejichž degranulaci se uvolňuje histamin. Ten akti-

vuje fibroblasty a podporuje syntézu kolagenu.³⁵ V případě fibrózy bez iniciálního poškození kardiomyocytů aktivuje fibroblasty přítomnost profibrotických faktorů jiné než zánětlivé etiologie.³³

Fibroblasty reagují diferenciací na mechanické změny prostředí, na změny v rigiditě tkáně, na výskyt stříhových sil a napětí. Fibroblasty reagují i na změny architektury ECM.³³ Mechanický stres dokáže přímo aktivovat receptor AT₁ pro angiotenzin II, který funguje jako mechanický senzor.³⁹

Klíčová je role TGF β . Je produkován kardiomyocyty, aktivovanými fibroblasty, endoteliemi i buňkami imunitního systému.³⁴ Buňky ho secernují v latentní formě do ECM, kde je následně aktivován enzymaticky nebo mechanicky. Aktivní TGF β během vývoje fibrózy spolupracuje s nově tvořenou komponentou ECM – fibronectinem ED-A (izoforma fibronectin extra domain A). Do ECM se fibronectin zabuduje, což způsobí další aktivaci latentního TGF β , jedná se tedy o pozitivní zpětnou vazbu. TGF β je mediátorem základních biologických pochodů, reguluje proliferaci buněk a apoptózu. V srdci se uplatňuje v hypertrofické a fibrotické remodelaci, aktivaci fibroblastů, depozici ECM a zánětlivých reakcích.³³ Inhibice TGF β způsobuje změnu aktivovaných fibroblastů na fibroblasty v klidovém stavu.³⁴

Angiotenzin II zásadně přispívá k rozvoji fibrózy tím, že přes receptor AT₁ podporuje signalizaci TGF β . Přes receptor AT₂ naopak působí kardioprotektivně a antifibroticky.³⁹ Je exprimován makrofágy i myofibroblasty, kardiomyocyty jej produkují v důsledku hemodynamické zátěže, chronické fibrózy a tuhosti tkáně po infarktu myokardu.³⁹ Angiotenzin II reguluje proliferaci, migraci a aktivaci fibroblastů, indukuje jejich apoptózu a syntézu proteinů ECM.³⁴ Nukleární faktor κ B (nuclear factor κ B, NF κ B), TNF α a některé interleukiny jsou schopny regulovat citlivost fibroblastů k angiotenzinu II indukci syntézy receptoru AT₁.³⁴

Endotelin-1 prostřednictvím svého receptoru ET_A podporuje fibrózu a zánětlivý stav. Induktory exprese endotelinů jsou angiotenzin II a TGF β . Up-regulace endotelinu-1 byla potvrzena u infarktu myokardu, srdečního selhání a hypertenzního poškození srdce.³⁴

PDGF prostřednictvím tyrosinkinázového receptoru v profibrogenním prostředí podporuje proliferaci buněk, aktivuje fibroblasty, stimuluje produkci proteinů ECM a jejich depozici. Stimulace PDGF β má vliv i na cévy ve stěně myokardu, studie na srdcích postižených infarktem naznačují, že má význam pro nárůst mikrocirkulace po ischemii.³⁴

V konverzi fibroblastů do stadia myofibroblastů hrají roli i vápenaté kanály typu transient receptor potential (především TRPM7, TRPV4 a TRPC6). Aktivují se mechanicky a/nebo změnami v koncentraci intracelulárního vápníku. U atriálních fibroblastů je hlavním zdrojem vápníku v TGF β dependentní diferenciaci do fenotypu myofibroblastu kanál TRPM7. Kanál TRPV4 se chová jako mechanosenzor komorových fibroblastů.³³ Ztráta jeho signalizace neumožňuje transformaci do fenotypu myofibroblastu pomocí TGF β a tenze.⁴¹ Kanál TRPC6 nejvíce ze všech indukuje expresi genů podporujících fenotyp myofibroblastu.³³ U myši bez TRPC6 dokonce ani po podání profibrotických molekul angiotenzinu II

a TGF β nebyly schopny fibroblasty diferenciaci do stavu myofibroblastu.⁴²

Vznik myofibroblastů

Po aktivaci z fibroblastu nejprve vzniká proto-myofibroblast, který obsahuje stresová vlákna („stress fibers“). Tento aktinový cytoskelet je klíčový pro přenos mechanických signálů do transkripční odpovědi, která umožní vývoj do stadia myofibroblastu. Pomocí Ras homologous guanosin trifosfatáz (Rho GTPáz) jsou stresová vlákna přetvořena ve vlákna obsahující izoformy proteinů typických pro hladké svaly – hladkosvalový aktin α (α -SMA) a hladkosvalový myozin. Oba proteiny vytvářejí v cytoplazmě kontraktilní tělíska. Proto-myofibroblast dále syntetizuje nové komponenty ECM včetně fibronektinu ED-A (izoforma fibronectin extra domain A).³³

Během maturace myofibroblastu dojde k zabudování α -SMA do stresových vláken. Současně se tvoří s integriny asociované fokální adheze, které umožňují spojení myofibroblastů s ECM. Zralý myofibroblast tak má schopnost kontrakce, migrace a přenosu trakčních sil do ECM. Díky schopnosti retrakce má vazivová tkáň vzniklá po infarktu myokardu schopnost uzavřít defekt.³³

Myofibroblasty jsou vysoce sekrečně aktivní, obsahují zvětšené endoplazmatické retikulum a Golgiho komplex. Produkují kolagen I, III, IV, fibronektin, osteopontin, syntetizují matricelulární proteiny a další makromolekuly ECM. Mohou ovlivňovat remodelaci produkcí proteáz, MMP a jejich inhibitorů. Akumulace myofibroblastů byla pozorována u infarktu myokardu, myokarditidy, tlakového a objemového přetížení a alkoholické kardiomyopatie.^{33,35,36} Myofibroblasty záhy podléhají apoptóze a vzniká vazivová jizva.³⁴

Typy fibróz

Z hlediska lokalizace se fibróza rozděluje na intersticiální, perivaskulární a náhradovou (replacement) fibrózu.

Intersticiální fibróza je rozšířením endomysia a perimysia depozicí ECM. Fibrózní tkáň zvyšuje tuhost myokardu, což limituje diastolickou relaxaci. Systolická funkce je snížena poruchou vedení excitace a transdukce mechanické energie kontrakcí jednotlivých kardiomyocytů.³⁶

Perivaskulární fibróza je rozšířením periadventiciální vrstvy kolagenu cév. Fibrózní tkáň v okolí cév snižuje dostupnost kyslíku a živin a vede k progresi patologického stavu myokardu.³⁴ Intersticiální a perivaskulární fibróza se vyskytují v terénu hypertenze, k úbytku kardiomyocytů zde nedochází. Jejím typickým projevem je diastolická dysfunkce komor.³⁶

Replacement fibróza je reparativním procesem nekrotické tkáně především po infarktu myokardu nebo po toxickém poškození.^{35,36} Ve zvýšeném množství se tvoří kolagen typu I a typická je systolická dysfunkce komor.^{35,36}

Dlouhodobou stimulací fibroblastů profibrogenními faktory se z intersticiální nebo perivaskulární fibrózy může vyvinout reaktivní fibróza. Není spojena se ztrátou kardiomyocytů. Jejím podkladem je tlakové či objemové přetížení. Rovněž se vyskytuje v souvislosti s diabetem. V terminálních fázích srdečního selhání je obtížné rozlišit reaktivní a replacement fibrózu, která vzniká na podkladě malých lézí (infarktů) způsobených ischemizací tkáně.³⁴

Tabulka 1 přináší seznam zkratk a jejich vysvětlení.

Tabulka 1 – Seznam zkratk používaných v textu

Klasifikace	Zkrácený název	Celý název / poznámka
Hormonální působky a růstové faktory	ANP	Atriální natriuretický peptid
	BDNF	Mozkový neurotrofní faktor
	BNP	Natriuretický peptid typu B
	CTGF	Růstový faktor pojivové tkáně
	IGF1	Růstový faktor 1 podobný inzulinu
	PDGF	Růstový faktor z destiček
	PGF	Placentární růstový faktor
	RAAS	Renin-angiotenzin-aldosteronový systém
	T3	Trijodthyronin
	TGF β	Transformující růstový faktor β
Receptory	TNF α	Tumor nekrotizující faktor α
	VEGF	Vaskulární endoteliální růstový faktor
	AT ₁	Receptor angiotenzinu II typu 1
Transportní systémy iontů	AT ₂	Receptor angiotenzinu II typu 2
	PDGF β	Receptor typu β pro růstový faktor z destiček
	NCX	Na ⁺ /Ca ²⁺ výměník
	NHE-1	Na ⁺ /H ⁺ výměník 1
Faktory transkripce a translace	SERCA2	Sarkoplazmatická/Endoplazmatická Ca ²⁺ -ATPáza 2
	TRPM	Vápenatý kanál typu transient receptor potential
	eIF4E-binding protein 1	Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1
	HIF1 α	Transkripční faktor 1 α indukovaný hypoxií
	NF κ B	Nukleární faktor κ B
Signální dráhy a molekuly účastníci se signálních drah	PGC1 α/β	Koaktivátor 1 α receptoru-gama aktivovaného peroxizomovým proliferátorem
	Faktor SRF	Sérový responzivní faktor
	Dráha Akt	Dráha, jejíž klíčový protein je označován jako Akt
	Kináza Akt1	Kináza 1 dráhy Akt
	Kináza aktivovaná AMP	Kináza aktivovaná adenosinmonofosfátem
	EPAC1	Výměnný protein 1 přímo aktivovaný cAMP
	mTOR	Mammalian target of rapamycin
	mTORC1	Mammalian target of rapamycin complex 1
	MAPK	Proteinkináza aktivovaná mitogenem

Tabulka 1 – Seznam zkratk používaných v textu

Signální dráhy a molekuly účastníci se signálních drah	PI3K	Fosfatidylinositol-3-kináza
	PKC α	Proteinkináza C α
	Rho GT-Pázy	Ras homologous guanosin trifosfatázy
Molekuly extracelulární matrix	α -SMA	Hladkosvalový aktin α
	Fibronectin ED-A	Izoforma fibronectin extra domain A
	MMP	Matrixové metaloproteinázy
	SLRP	Malé proteoglykany bohaté na leucin
	SPARC	Sekretovaný protein bohatý na cystein
Proteiny kardiomyocytu	MYHC β	Izoforma těžkých řetězců myozinu
	Komplex LINC	Linker of nucleoskeleton and cytoskeleton
	Svalový protein LIM	Svalový protein obsahující dvě specifické domény označované jako LIM

Závěr

Remodelace srdce zahrnuje procesy, které jsou součástí mnoha kardiovaskulárních onemocnění, včetně srdečního selhání. Výzkum myokardiální remodelace je proto klíčem k nalezení nových přístupů v léčbě onemocnění srdce. Řada dílčích mechanismů remodelace již byla detailně popsána. Zdá se, že pro další směřování výzkumu tohoto fenoménu je důležité definovat okamžik, kdy se remodelace myokardu stává dysfunkčním mechanismem. Ovlivnění remodelace srdečního svalu právě v tomto okamžiku by mohlo znamenat významný zvrat v terapeutických strategiích srdečního selhání. Již nyní je ale jasné, že hranice mezi fyziologickou adaptací a patologickou remodelací myokardu je přinejmenším neostrá a interindividuální variabilita zde hraje významnou roli.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný z autorů nemá konflikt zájmů týkající se dané problematiky.

Financování

Tento článek vznikl za podpory projektu Specifického výzkumu číslo MUNI/A/1343/2022.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Zpracování článku bylo provedeno v souladu s etickými standardy.

Literatura

- Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, et al. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol* 2016;106:62–69.
- Harlev I, Holmes JW, Cohen N. The influence of boundary conditions and protein availability on the remodeling of cardiomyocytes. *Biomech Model Mechanobiol* 2022;21:189–201.
- Tsuda T. Clinical Assessment of Ventricular Wall Stress in Understanding Compensatory Hypertrophic Response and Maladaptive Ventricular Remodeling. *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8:122.
- Schuttler D, Clauss S, Weckbach LT, et al. Molecular Mechanisms of Cardiac Remodeling and Regeneration in Physical Exercise. *Cells* 2019;8:1128.
- Mollova M, Bersell K, Walsh S, et al. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:1446–1451.
- Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2016;97:245–262.
- Youtz DJ, Isfort MC, Eichenseer CM, et al. In vitro effects of exercise on the heart. *Life Sci* 2014;116:67–73.
- Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:387–407.
- Dictionary M-Wc. s.v. "hypertrophy". Navštíveno: 17. 10. 2023. Dostupné z: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/hypertrophy>
- Rakusan K, Ostadal B. "Physiological hypertrophy of the heart" is misnomer. *Curr Res Cardiol* 2016;3:32.
- Powers JD, McCulloch AD. Biomechanical signals regulating the structure of the heart. *Curr Opin Physiol* 2022;25:100482.
- Cook JR, Carta L, Benard L, et al. Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2014;124:1329–1339.
- Banerjee I, Zhang JL, Moore-Morris T, et al. Targeted Ablation of Nesprin 1 and Nesprin 2 from Murine Myocardium Results in Cardiomyopathy, Altered Nuclear Morphology and Inhibition of the Biomechanical Gene Response. *PLoS Genetics* 2014;10:e1004114.
- Rosca MG, Tandler B, Hoppel CL. Mitochondria in cardiac hypertrophy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2013;55:31–41.
- Chang KC, Figueredo VM, Schreuer JHM, et al. Thyroid hormone improves function and Ca²⁺ handling in pressure overload hypertrophy – Association with increased sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and alpha-myosin heavy chain in rat hearts. *J Clin Invest* 1997;100:1742–1749.
- Doenst T, Pytel G, Schreppe A, et al. Decreased rates of substrate oxidation ex vivo predict the onset of heart failure and contractile dysfunction in rats with pressure overload. *Cardiovasc Res* 2010;86:461–470.
- Accornero F, van Berlo JH, Benard MJ, et al. Placental Growth Factor Regulates Cardiac Adaptation and Hypertrophy Through a Paracrine Mechanism. *Circ Res* 2011;109:272–280.
- Bernardino G, de la Garza MS, Domenech-Ximenes B, et al. Three-dimensional regional bi-ventricular shape remodeling is associated with exercise capacity in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 2020;120:1227–1235.
- Wasfy MM, Weiner RB, Wang F, et al. Myocardial Adaptations to Competitive Swim Training. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1987–1994.
- Dores H, Goncalves PD, Monge J, et al. Cardiac remodeling induced by exercise in Caucasian male master athletes: a cross-sectional study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022;38:69–78.
- Finocchiaro G, Dhutia H, D'Silva A, et al. Effect of Sex and Sporting Discipline on LV Adaptation to Exercise. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:965–972.
- Sheehy SP, Huang S, Parker KK. Time-Warped Comparison of Gene Expression in Adaptive and Maladaptive Cardiac Hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:116–124.
- Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, et al. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation* 2002;105:944–949.
- da Rocha AL, Teixeira GR, Pinto AP, et al. Excessive training induces molecular signs of pathological cardiac hypertrophy. *J Cell Physiol* 2018;233:8850–8861.
- Karmazyn M, Pierce GN, Fliegel L. The Remaining Conundrum of the Role of the Na⁺/H⁺ Exchanger Isoform 1 (NHE1) in Cardiac Physiology and Pathology: Can It Be Rectified? *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:284.
- Young MJ, Funder JW. Mineralocorticoid receptors and pathophysiological roles for aldosterone in the cardiovascular system. *J Hypertens* 2002;20:1465–1468.

27. Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens* 2006;24:905–913.
28. Braz JC, Gregory K, Pathak A, et al. PKC- α regulates cardiac contractility and propensity toward heart failure. *Nat Med* 2004;10:248–254.
29. Maisel AS, Bhalla V, Braunwald E. Cardiac biomarkers: a contemporary status report. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:24–34. Erratum in: *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:288.
30. Villani G, Attardi G. In vivo control of respiration by cytochrome C oxidase in human cells. *Free Radic Biol Med* 2000;29:202–210.
31. Kadenbach B, Huttemann M, Arnold S, et al. Mitochondrial energy metabolism is regulated via nuclear-coded subunits of cytochrome c oxidase. *Free Radic Biol Med* 2000;29:211–221.
32. Dai DF, Johnson SC, Villarin JJ, et al. Mitochondrial Oxidative Stress Mediates Angiotensin II-Induced Cardiac Hypertrophy and Galphaq Overexpression-Induced Heart Failure. *Circ Res* 2011;108:837–846.
33. Stempien-Otero A, Kim DH, Davis J. Molecular networks underlying myofibroblast fate and fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2016;97:153–161.
34. Maruyama K, Imanaka-Yoshida K. The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *Int J Mol Sci* 2022;23:2617.
35. Hinderer S, Schenke-Layland K. Cardiac fibrosis – A short review of causes and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 2019;146:77–82.
36. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* 2019;65:70–99.
37. Pinto AR, Ilinykh A, Ivey MJ, et al. Revisiting Cardiac Cellular Composition. *Circ Res* 2016;118:400–409.
38. Banerjee I, Fuseler JW, Price RL, et al. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H1883–H1891.
39. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac Fibrosis The Fibroblast Awakens. *Circ Res* 2016;118:1021–1040.
40. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res* 2016;119:91–112.
41. Adapala RK, Thoppil RJ, Luther DJ, et al. TRPV4 channels mediate cardiac fibroblast differentiation by integrating mechanical and soluble signals. *J Mol Cell Cardiol* 2013;54:45–52.
42. Davis J, Burr AR, Davis GF, et al. A TRPC6-Dependent Pathway for Myofibroblast Transdifferentiation and Wound Healing In Vivo. *Dev Cell* 2012;23:705–715.