



Vzruchy v srdci mění směr – cesta k pochopení arytmií

Fyziologický ústav AV v. v. i. vyhlásil nejlepší práce v několika kategoriích autorů, publikované v mezinárodních časopisech v r. 2012. Na čelné pozici se umístila práce prof. Davida Sedmery a jeho týmu o embryonálním vývoji srdeční dráždivosti u myši. Poruchy dráždivosti jsou v dospělosti časté a proto objev genetických a molekulárních regulátorů má praktický dopad na prevenci a léčení arytmií i u člověka. Připomeňme, že srdce většiny savců se stahuje vlivem převodního systému pozmeněných srdečních buněk. Povelů vycházejí u zdravého srdce z „pacemakerového“ sinoatriálního uzlíku, určujícího rytmus. Během embryonálního vývoje probíhá vlna stahů zpočátku postupně a lineárně od síní ke komorám, které se stahují od širší základny (báze) ke špičce. Ale pohyb krve v srdci a umístění velkých výtokových cév, aorty a plicní tepny, si vyžadují změnu v tom smyslu, že se komory nakonec budou stahovat v podstatě protisměrně, od špičky a bočních stěn zpět k síním a budou hnát krev proti výtokovým cévám na bázi komor. Přesné načasování převodu impulsů a stahů komor a síní je absolutní podmínkou dobré srdeční akce.

Autoři použili ve svých posledních pracích novou metodu optického mapování, zavedenou u nás Dr. Sedmerou v r. 2006. V první studii se podařilo ve spolupráci s vědci z italské Padovy zjistit úlohu genu *Pitx2c* ve vyvíjejícím se srdci. *Pitx2* kóduje transkripční faktory, které se účastní vzniku pravolevé tělesné symetrie a párových orgánů, jako jsou oči, plíce a uspořádání střev. U srdce je jeho úloha zřejmě opačná. O nadvládu nad srdcem u embrya totiž nejprve zápasí dva pacemakerové uzlíky a tento gen určuje, že se řízení ujme jen jeden. U mutantních myši bez tohoto genu jsou funkční oba uzlíky a oba se podílejí na tvorbě vzruchů v předsíních, což se projevuje nebezpečnými arytmiemi, někdy pozorovanými i u lidských plodů (Ammirabile et al., 2012).

Vlastní oceněná práce (2), která vznikla za významného a nadšeného přispění našich postgraduálních studentů MUDr. Jiřího Beneše a Mgr. Barbory Šaňkové, detailně popisuje postupný vývoj fyziologicky nejúčinnějšího stahování komor, ženoucích krev do plic a do těla. V tomto případě autoři ukázali, že zárukou nejlepšího převodu signálu (od síní přes síňokomorový uzlík, mezikomorová Tawarova raménka až do špičky a do stěn komor) je dobrá funkce propojovací bílkoviny konexinu 40. Konexiny jsou bílkovinné lamely, tvořící membránové kanálky, které elektricky i metabolicky propojují sousedící vzrušivé buňky. Když gen pro konexin 40 u myši chybí, správné pořadí stahů komor je narušeno. Do jaké míry, to ukázali autoři ve spolupráci s universitou v Marseille pomocí náročného elektrofyziologického mapování průchodu impulzu od pacemakeru až do komor a současně i opticky pomocí fluorescenčně obarvených vláken převodního systému u (Obrázek 1). Konečný stav nakonec v článku ilustrují detailní snímky z konfokálního mikroskopu. U těchto myši postupně vzniká blokáda pravého Tawarova raménka (Obrázek 2), a jsou zde i poruchy vedení vzruchu v předsíních.

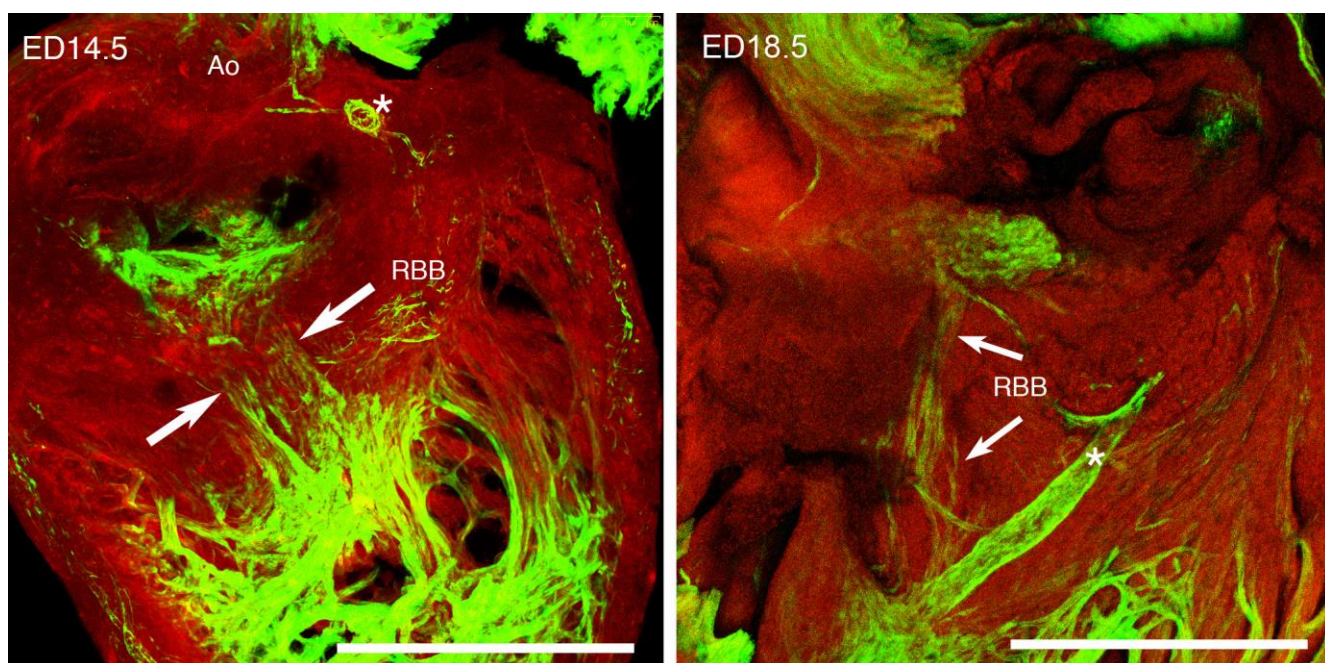
Zatím poslední práce této série (de la Rosa et al., 2013) popisuje patologii komorového převodního systému u myšičího modelu syndromu dlouhého intervalu QT, indukovaném nadměrnou expresí mutovaného sodíkového kanálu. I zde se jako hlavní porucha objevuje blokáda pravého raménka a celkové prodloužení aktivačního času komor. Všechny fyziologické změny v srdci autoři logicky vysvětlují poruchami v morfologii, tj.



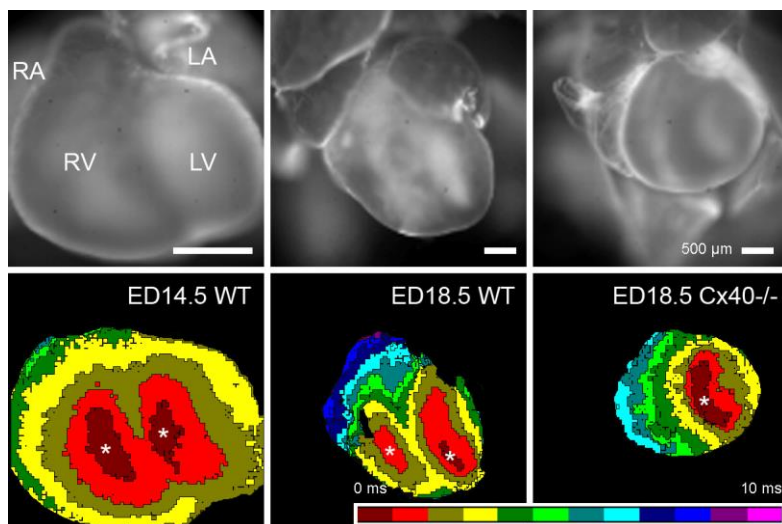
stavbě a uspořádání převodního systému, což je umožněno jeho označením pomocí zeleného fluorescenčního proteinu. Tyto práce využívají přednosti myších modelů, linií s přesně definovanými genetickými poruchami, a detailního elektrofyziologického mapování na embryonálních stádiích, jež je v Evropě dosud dostupné jen velmi omezeně. Samozřejmostí je ale důkladné morfologické vyšetření rostoucích srdíček pomocí konfokální mikroskopie.

Diplom předal 21. 3. 2013 autorům po své přednášce čestný host Akademie a FGÚ profesor Steven Reppert z University of Massachusetts, Medical School., molekulární chronobiolog světové pověsti, čerstvý držitel oborové medaile Gregora Johanna Mendela AVČR za zásluhy v biologických vědách. Autorům popřál další úspěchy v důležitém výzkumu vývojové „chronobiologie srdce“.

František Vyskočil



Obrázek 1. Ukázka, jak mezi 14. a 18. dnem (ED14.5 a ED18.5) probíhá v srdci myši formování pravého Tawarova raménka (RBB – **R**ight **B**undle **B**ranch, šipky), vodivé dráhy pro protisměrné podráždění pravé komory označené pomocí exprese zeleného fluorescenčního proteinu v převodním systému. Bílá hvězdička označuje koronární tepnu, rovněž neškodně zbarvené zeleným fluorescenčním proteinem (GFP). Bílá úsečka = 0,5 mm.



Obrázek 2. Horní obrázky jsou obrysy srdce myši (RA, RV – pravá síň a komora, LV, RV – levá síň a komora). Na spodních obrázcích jsou časoprostorové aktivační mapy získané metodou optického mapování u běžného „divokého“ kmene laboratorní myši (WT, 14. a 18. den vývoje, vlevo a uprostřed) a myši s vyřazeným genem pro konexin40 (Cx40^{-/-}). Funkce obou Tawarových ramének se projevuje dvojím místem aktivace v blízkosti hrotu komor (bílé hvězdičky). U myši s vyřazeným genem je pravé raménko nefunkční a aktivační místo v pravé komoře (levá hvězdička na pravém obrázku) chybí. Každý barevný pás odpovídá časovému úseku jedné milisekundy.

- 1) **Pitx2 confers left morphological, molecular, and functional identity to the sinus venosus myocardium.** Ammirabile G, Tessari A, Pignataro V, Szumska D, Sutera Sardo F, Benes J Jr, Balistreri M, Bhattacharya S, Sedmera D, Campione M. *Cardiovasc Res.* 2012 Feb 1;93(2):291-301.
- 2) **The effect of connexin40 deficiency on ventricular conduction system function during development.** Sankova B, Benes J Jr, Krejci E, Dupays L, Theveniau-Ruissy M, Miquerol L, Sedmera D. *Cardiovasc Res.* 2012 Sep 1;95(4):469-79.
- 3) **Functional suppression of Kcnq1 leads to early sodium channel remodelling and cardiac conduction system dysmorphogenesis.** de la Rosa AJ, Domínguez JN, Sedmera D, Sankova B, Hove-Madsen L, Franco D, Aránega AE. *Cardiovasc Res.* 2013 Apr 21. [Epub ahead of print]

Kontakt:

David Sedmera, Oddělení kardiovaskulární morfogeneze FgÚ AV ČR,
dsedmera@biomed.cas.cz