

KBB/TOX – Toxikologie

(pro navazující studium)

**Přednáška č.10 – Toxické působení
látek na srdce a vaskulární systém**

Radim Vrzal

Katedra buněčné biologie a genetiky

Kardiovaskulární toxikologie

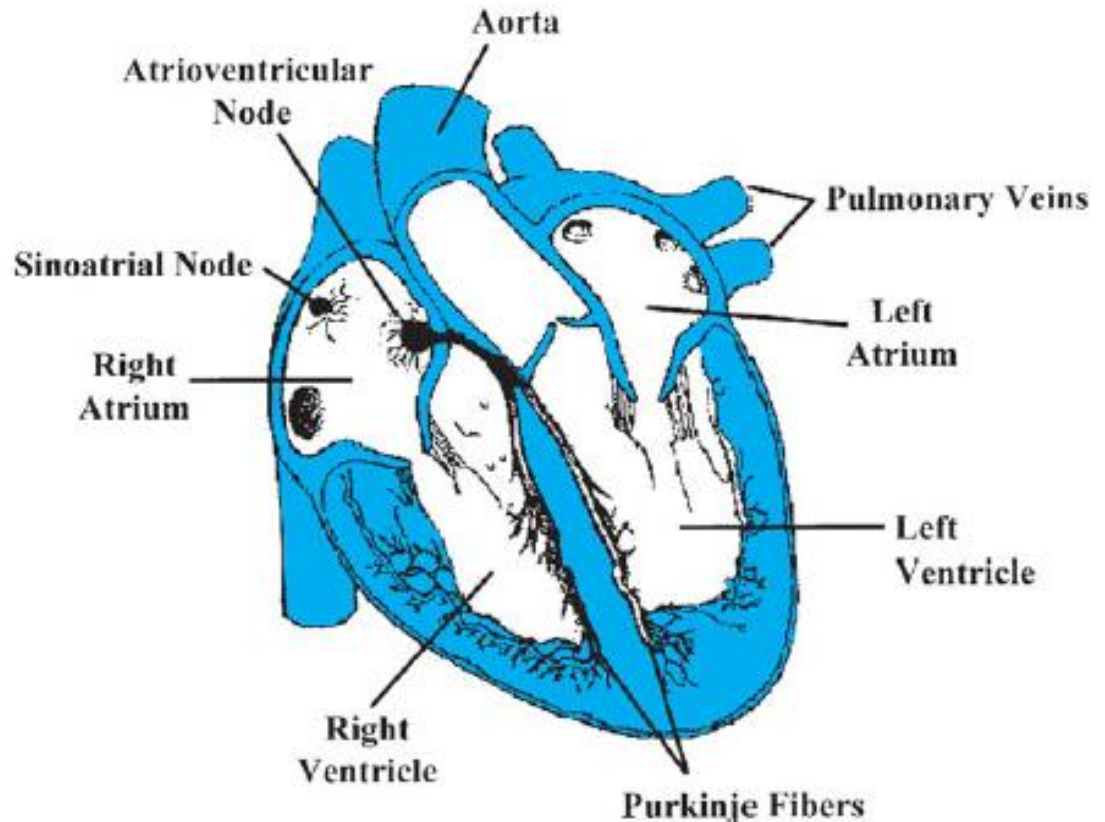
- Popisuje nežádoucí účinky na srdce a vaskulární systém
- Manifestace toxického inzultu srdce – arytmie, hypertrofie, selhání
- Manifestace inzultu vaskulatury – změny v krevním tlaku a vznik lézí – ateroskleróza, krvácení, edém

Anatomie a fyziologie srdce

Atrium – síň

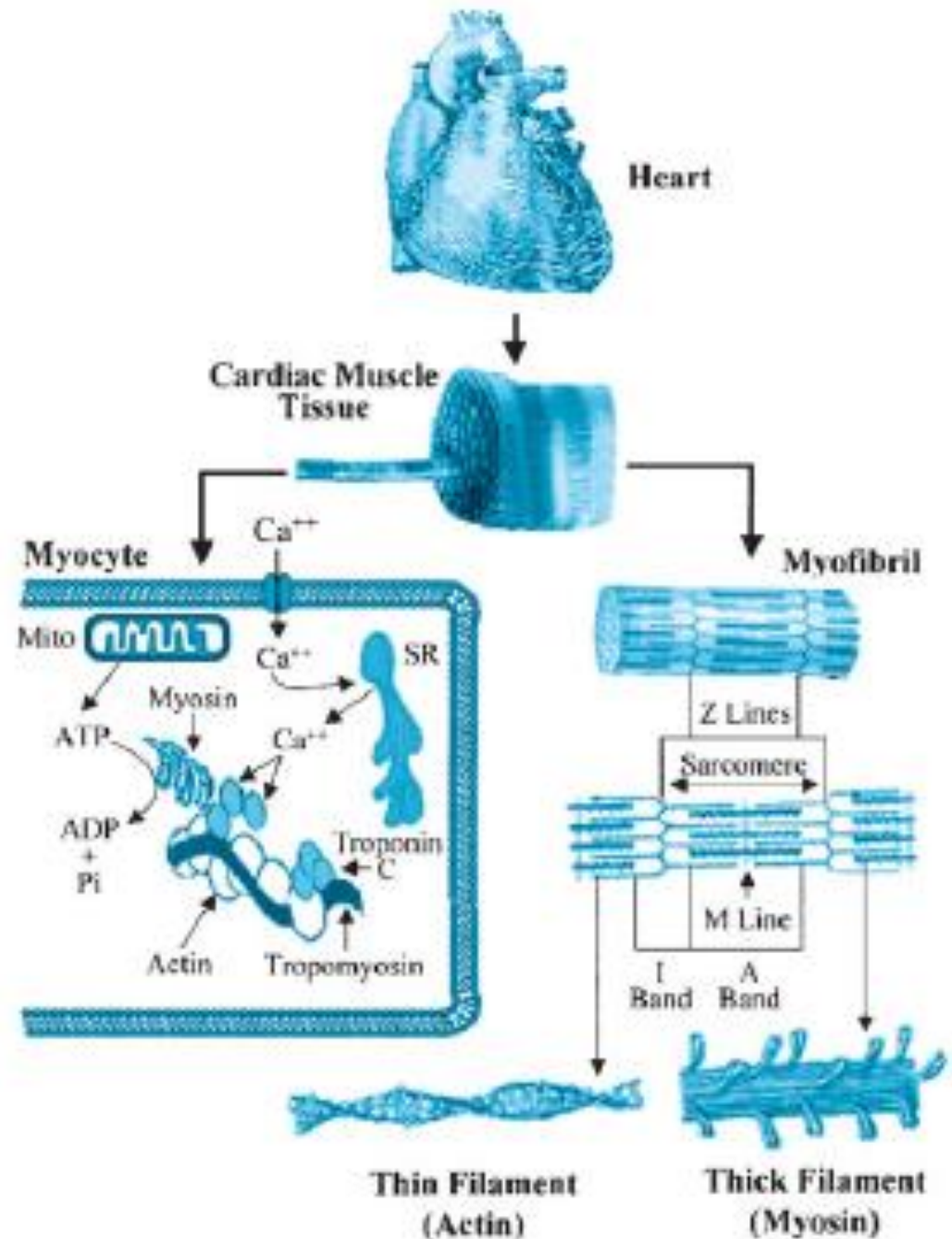
Ventricle – komora

Purkyňova vlákna - součást
převodního systému



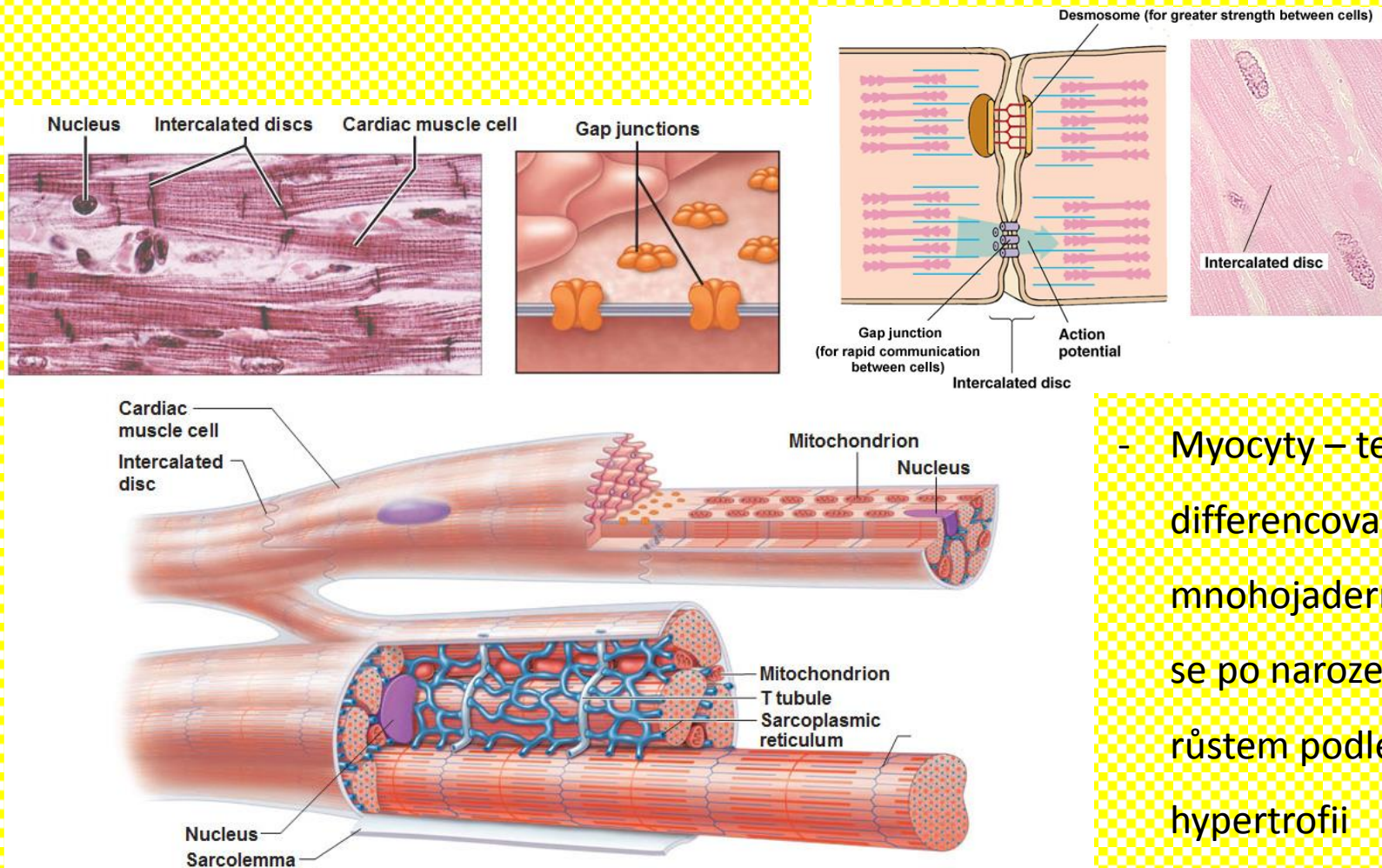
Anatomie a fyziologie srdce

- **Myocyt** – hlavní komponenta kontraktilní myofibrila
- Složení z tlustých a tenkých filament
- Tlustá filamenta – myosin
- Tenká filamenta – aktin
- Srdeční myosin – těžký řetězec (MHC) a lehký řetězec (MLC)
- V elektronovém mikroskopu pozorovatelný vzor proužkování – temné (A), světlé (I) – uprostřed I proužku – Z linie
- Sarkomera – funkční jednotka svalové kontrakce



Anatomie a fyziologie srdce

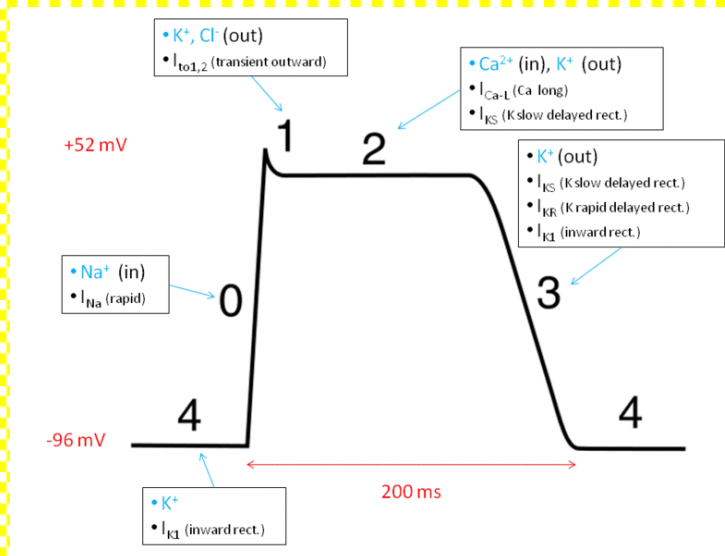
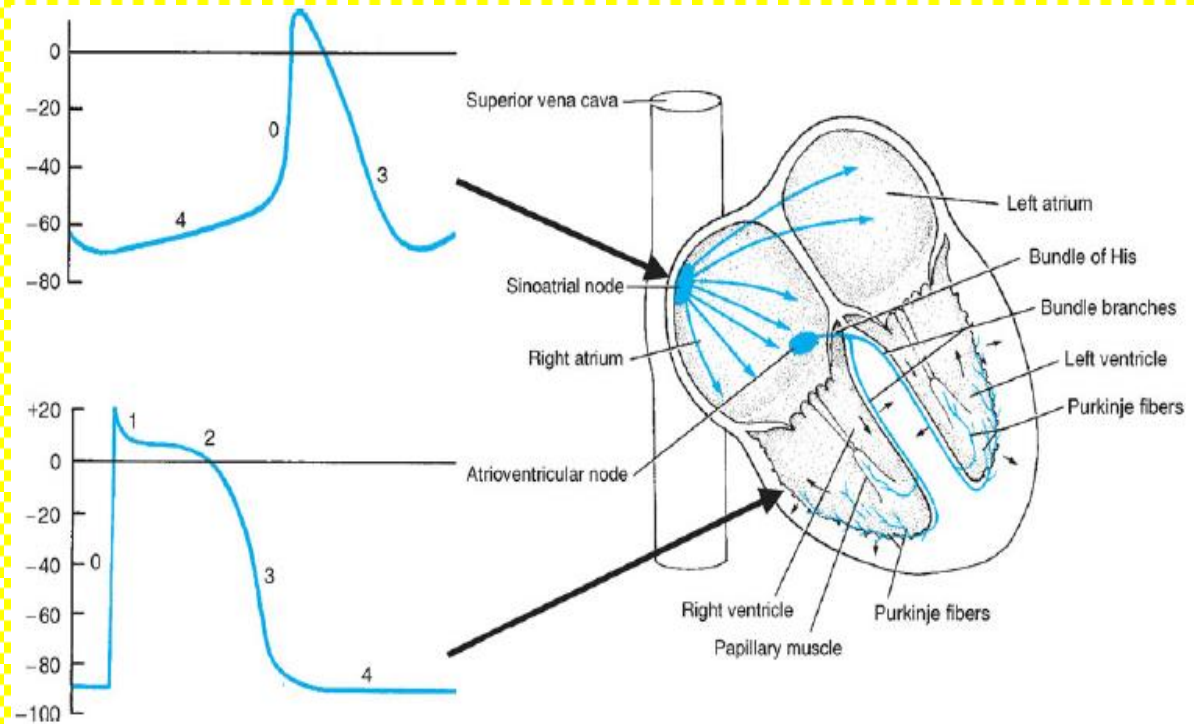
- Myocyty spojeny do syncytia strukturami = interkalační disky (ID) - uvnitř gap junctions
- Myocyty – cca ¼ všech buněk – fibroblasty, Purkyněho buňky, vaskulární buňky



- Myocyty – terminálně diferencované, mnohojaderné, nedělí se po narození – s růstem podléhají hypertrofii

Elektrofyzologie

- Výsledek náboje generovaného z pohybu pozitivně a negativně nabitých iontů
- Bioelektřina srdce je tvořena převážně: K^+ , Na^+ , Ca^{2+} - pro každý existuje specifický transportér

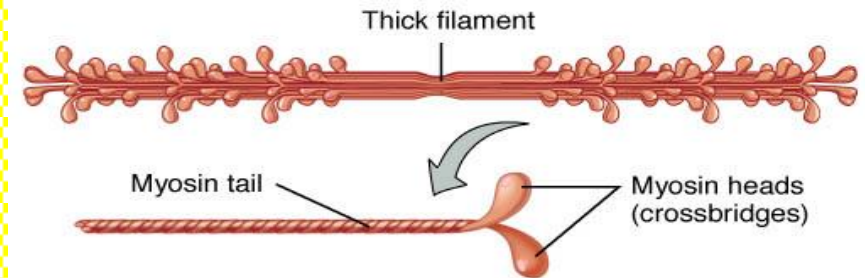
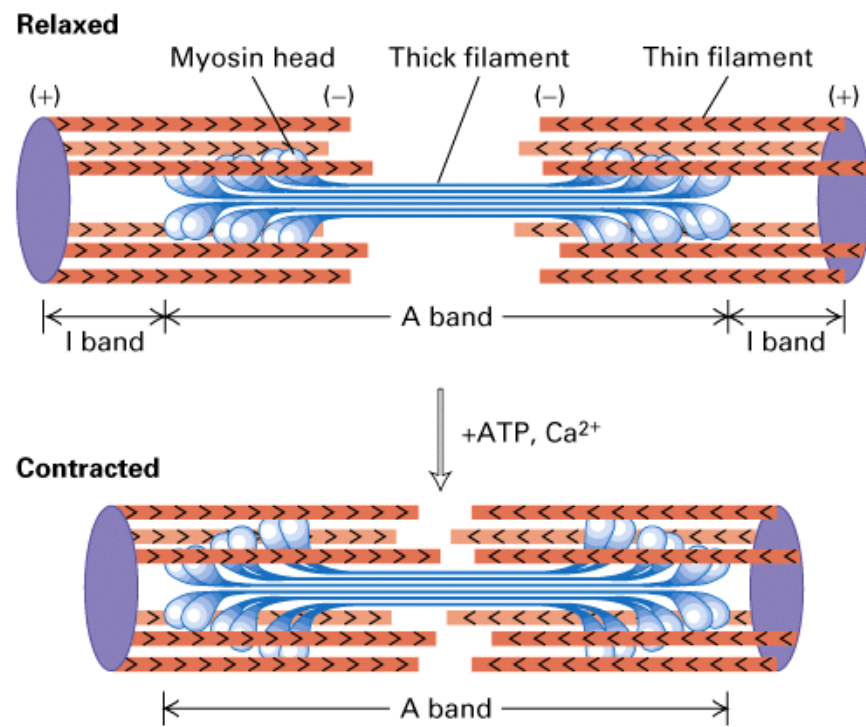


Akční potenciál – 5 fází

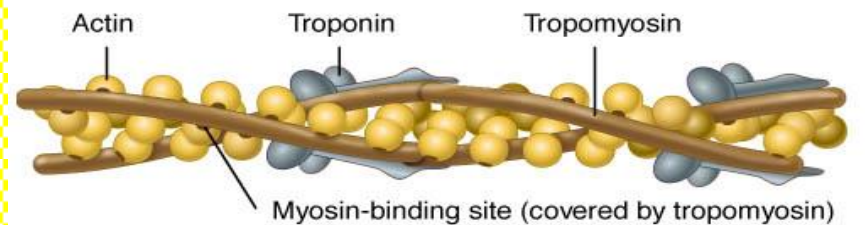
- 0 = rychlá depolarizace
- 1 = rychlá repolarizace
- 2 = plato, snížení Ca^{2+}
- 3 = inaktivace plata
- 4 = interval pro reset klidového potenciálu

Kontraktilita

- akční potenciál uvolní Ca^{2+} ze sarkoplasmatického retikula a z vnějšku (excitačně kontrakční spřažení)
- Ca^{2+} se naváže na troponin a tropomyosin → **konformační změna v tenkém filamentu**
→ interakce myosinu s aktinem přes myosinovou hlavičku
- Hydrolýza ATP přítomného v hlavičce uvolní energii pro pohyb s následným překryvem aktinových a myosinových filament a zkrácením sarkomery a kontrakcí myokardia



(a) One thick filament (above) and a myosin molecule (below)



Elektrokardiograf

- Elektrofyziologické charakteristiky myocytu dají vzniknout náboji o velikosti a směru

Vlny:

P-vlna – depolarizace síně

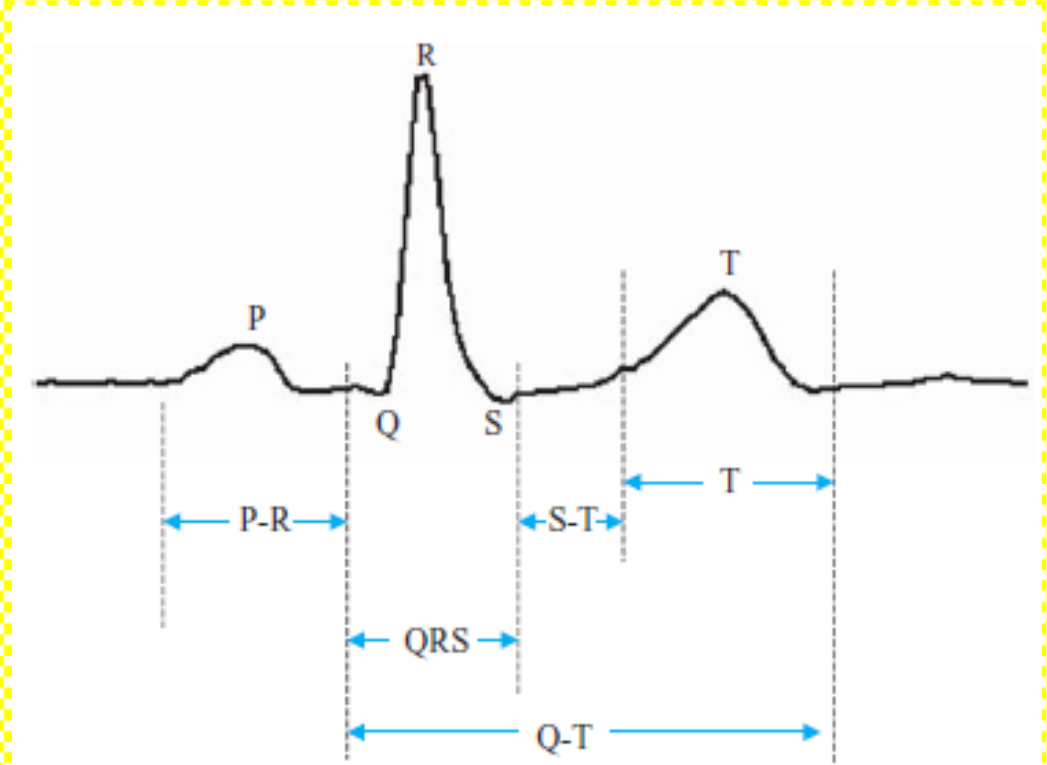
PR interval = čas mezi nástupem
síňové aktivace a nástupem
komorové aktivace

QRS – vedení skrz komory

ST – depolarizace komorového
myokardu

QT – „elektrická systola“ – doba
trvání akčního potenciálu

T-vlna – repolarizace komor



Metabolismus srdce a biochemie

Energie ve formě ATP je absolutně potřeba pro systolickou a diastolickou práci.

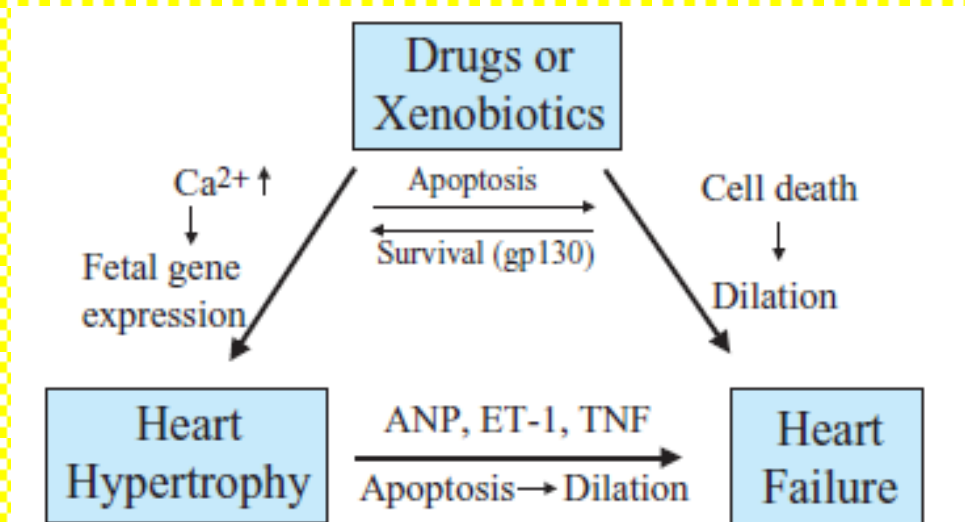
Využívána:

- Aktinomyosinová ATPáza
- Ca^{2+} -ATPáza v sarkoplasmatickém retikulu
- Na^+ , K^+ -ATPáza v sarkolemně
- Reservoár – fosfokreatin – 2x vyšší koncentrace než ATP
 - **kreatin kináza** – 10x vyšší rychlost přenosu fosfoskupiny než je syntéza ATP
 - pokud požadavky ATP převažují nad zásobou → fosfokreatin
 - nevytváří se v srdci – akumuluje se proti gradientu koncentrace
- 65% ATP vzniká díky oxidaci mastných kyselin, 30% oxidací glukosy

Srdeční toxicita

Finálním projevem kardiotoxických látek je pokles v srdečním výdeji a periferní hypoperfúze.

Změny dané působením toxické sloučeniny se označují jako toxikologická kardiomyopatie.



Arytmie – porucha srdečního rytmu (nad 100 úderů = tachykardie, pod 60 – bradykardie)

Hypertrofie – abnormální zvětšení či ztlustění srdečního svalu (fyziologická – atleti, patologická – hypertenze)

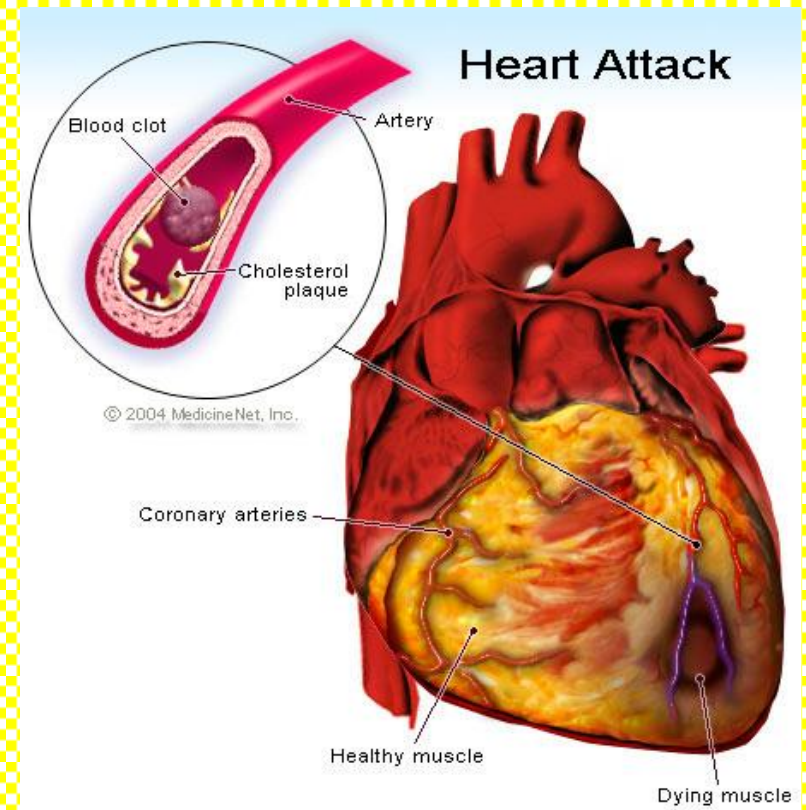
Srdeční selhání – srdce neschopno zajistit dostatečné množství krve pro činnost orgánů

Akutní toxicita – odpověď srdce na jednu vysokou dávku srdečního toxikantu. Často se projevuje jako arytmie.

Chronická toxicita – odpověď srdce na dlouhodobou expozici sloučeniny, jež se často projevuje jako hypertrofie s přechodem k selhání

Toxické kardiální biomarkery

- **Strukturní** – buněčná smrt s histopatologickými změnami jako infarkt myokardu. Funkční deficit často provádí strukturní deficit.
- **Nestrukturní poškození** – funkční změny bez strukturních změn.
- Biomarker – molekula snadno detekovatelná v krvi po uvolnění z myokardu po jeho poškození



CK – kreatin kináza – CK-MB – isoforma specifická pro myokard → infarkt

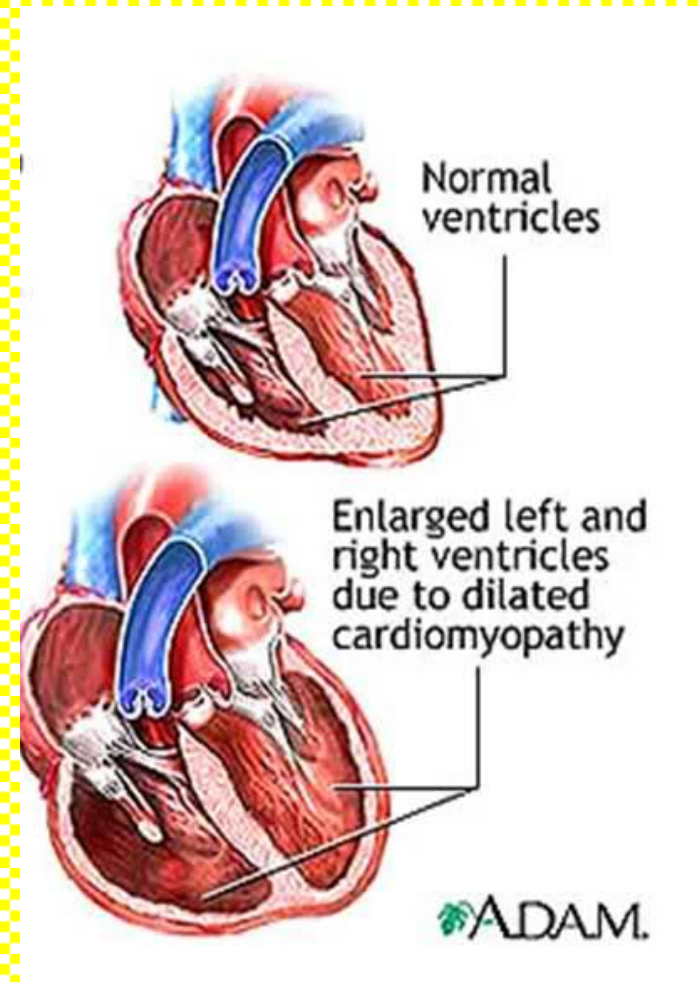
Myoglobin – sérová koncentrace se zvýší rapidně 1-4 h po infarktu

B-ty natriuretic peptide – BNP je srdeční hormon sekretován komorou

Srdeční troponiny – T, I – složky myofilament a exprimovány pouze v srdci – hladina v krvi odráží nevratné srdeční poškození

Alkoholová Kardiomyopathie

- považován za příčinu až u 40% pacientů s neischemickou dilatační kardiomyopatií
- Nárůst hmoty myokardu, dilatace komor, zúžení stěn, dysfunkce komor, selhání srdce
- Kritickým faktorem je doba trvání užívání nadměrných množství alkoholu
- Pozorováno pro dlouhodobé užívání 80g alkoholu a více za den
- **Acetaldehyd** produkovaný játry inhibuje syntézu proteinů v myokardu, změna mitochondriální respirace, narušení asociace aktin a myosin
- **Deficience Zn je důležitý faktor** – vázán na metalothionenin (7 atomů)- uvolňuje Zn za stresových podmínek
- Suplementace Zn inhibuje alkoholovou myokardiální fibrosu



Antiarytmika

- Klasifikace dle mechanismu působení
 - **TYP I – Na⁺ blokátory kanálů** – lidocaine, quinidine, fenytoin



= redukce rychlosti vedení, prodloužení QRS

- **TYP II – β -adrenergní blokátory** – acebutolol, propranolol, sotalol



= zvyšují kontraktilitu, srdeční rychlost – zvyšují cAMP, aktivaci PAK a aktivaci Ca²⁺ kanálů

Antiarytmika

TYP III – prodloužení intervalu akčního potenciálu (blokátory L+ kanálů) – amiodaron, quinidine, sotalol



= zvyšují dobu trvání akčního potenciálu, podpora tachykardie – prodloužení QT

- **TYP IV** – blokátory Ca^{2+} kanálů – diltiazem, verapamil

= produkce bradykardie



Farmaceutika

Ionotropní léčiva

- **Srdeční glykosidy** – (digoxin, digitoxin) – léčba srdečního selhání
 - inhibice Na, K-ATPázy, nárůst intracelulárního Na^+ a Ca^{2+} → zahlcení vápníkem
- **Ca^{2+} - senzitivizující léčiva** – adibendan, levosimendan, pimobendan – léčba srdečního selhání – zvyšují citlivost na Ca^{2+} , nikoliv intracelulární koncentraci



- **Tricyklická antidepresiva** – amitriptylin, desipramin, imipramin – zvětšení ST segmentu, prodloužení QT, arytmie komor, náhlá smrt. – následek blokády periferních α -adrenergních receptorů vede k hypotenzi

- **Antipsychotika** – chlorpromazin, haloperidol, risperidon = hypotenze – prodloužení QT, PR intervalů, snížení ST segmentu



Protinádorová léčiva

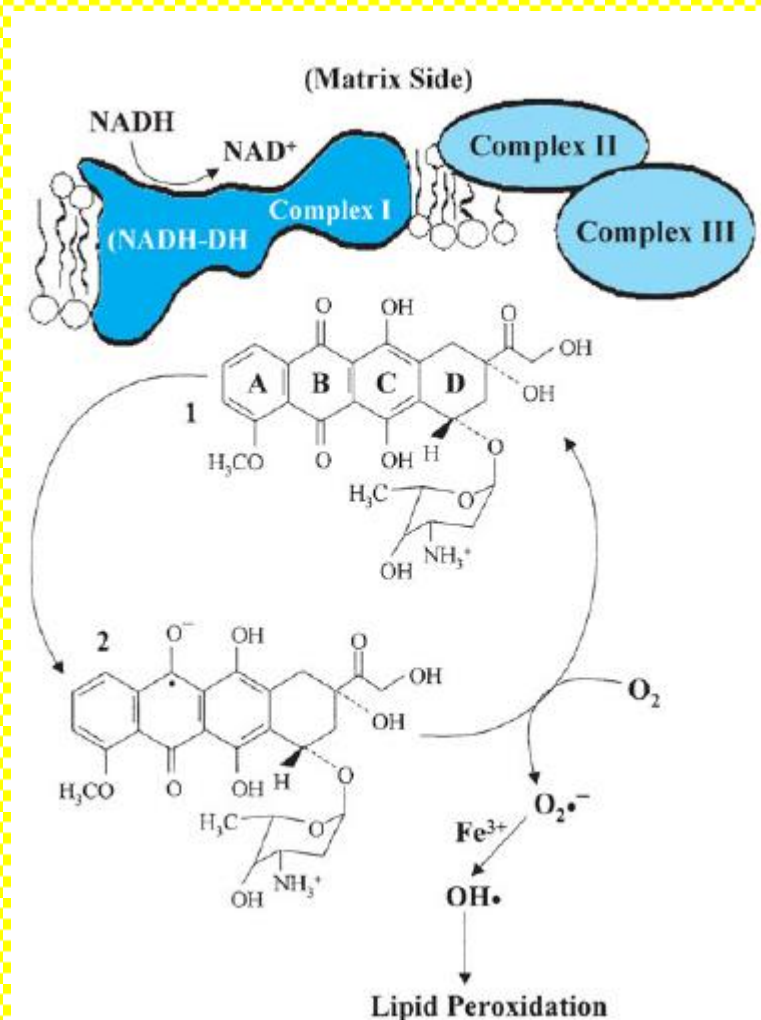
- **Antracykliny** = doxorubicin, adriamycin A - na léčbu leukémií, nádorů prsu
 - akutní účinky – tachykardie či různé arytmie – v důsledku uvolnění histaminu z žírných buněk
 - chronická expozice – kardiomyopatie

Hypotézy funkčnosti:

- **oxidativní stress**
- Defekty v integritě mitochondrií
- Změny v proudu Ca^{2+} a homeostáze Ca^{2+}
- Změněná exprese genů a indukce apoptózy

Imunosupresiva

- Rapamycin, Takrolimus – interakce s proteinem jež asociuje s ryanodinovými receptory (RyR) → destabilizace RyR a únik Ca^{2+} z retikula
- Hypertenze, hypokalemie, hypomagnesie



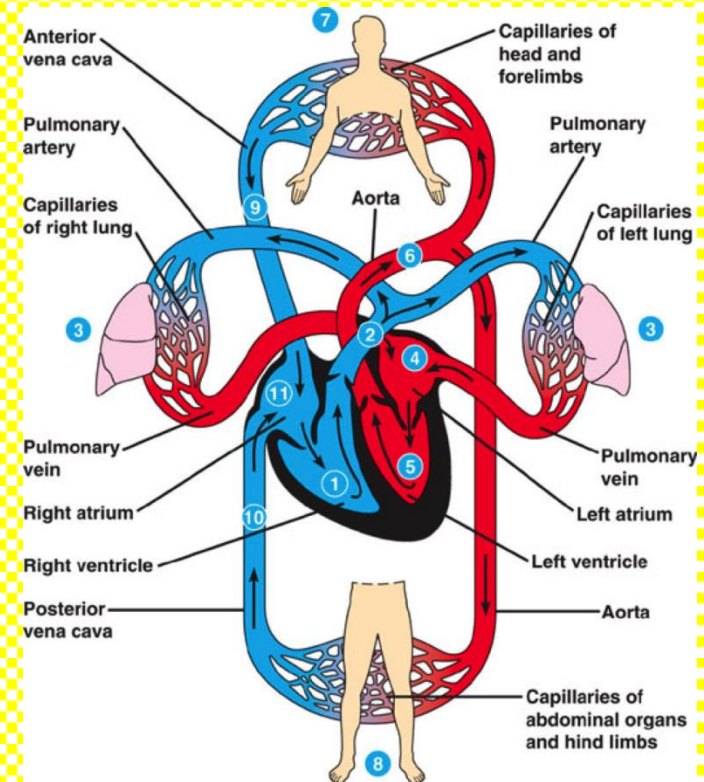
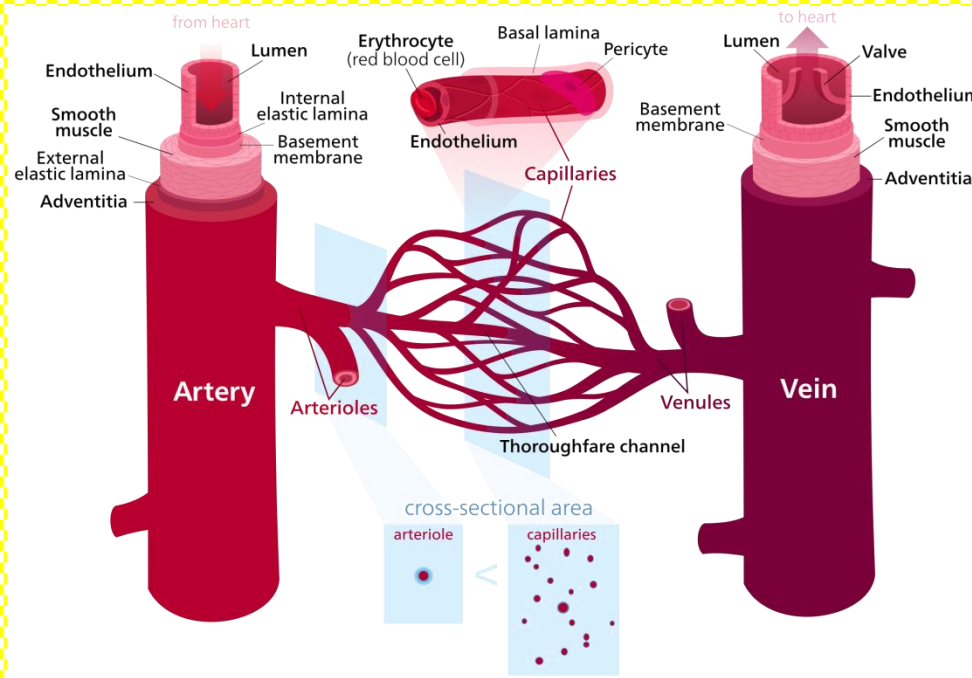
Hormony

Steroidní hormony

- Myokard obsahuje steroidní receptory – změna exprese či změna signálních cest
- **Estrogeny** – vysoké dávky ve starších kontraceptivech způsobovaly infarkt myokardu a koronární trombózu; mění proliferaci srdečních fibroblastů
- **Androgeny** – testosteron – přímý účinek na srdeční myocyty – změna influxu Ca^{2+}
- **Aldosteron a glukokortikoidy** – stimulace srdeční fibrózy regulací exprese kolagenu; změna exprese Na^+/K^+ -ATPázy, Na^+/H^+ -antiportéru in vitro
- **Thyroidní hormony**
 - hypostav – bradykardie, snížená kontraktilita, srdeční výstup
 - hyperstav – tachykardie, zvýšená kontraktilita, srdeční výstup
 - mění expresi proteinů v retikulu vázajícím Ca^{2+}

Vaskulární systém

- Skládá se z krevních cév , které lze dělit na tepny (arterie), žíly (vény) a kapiláry.
- Patří zde i lymfatický systém, jež nese pouze plazmu
- Funkce: poskytuje kyslík, nutrienty, odvádí CO₂, metabolické produkty



Regulace vaskulárního systému

Neurohormonální

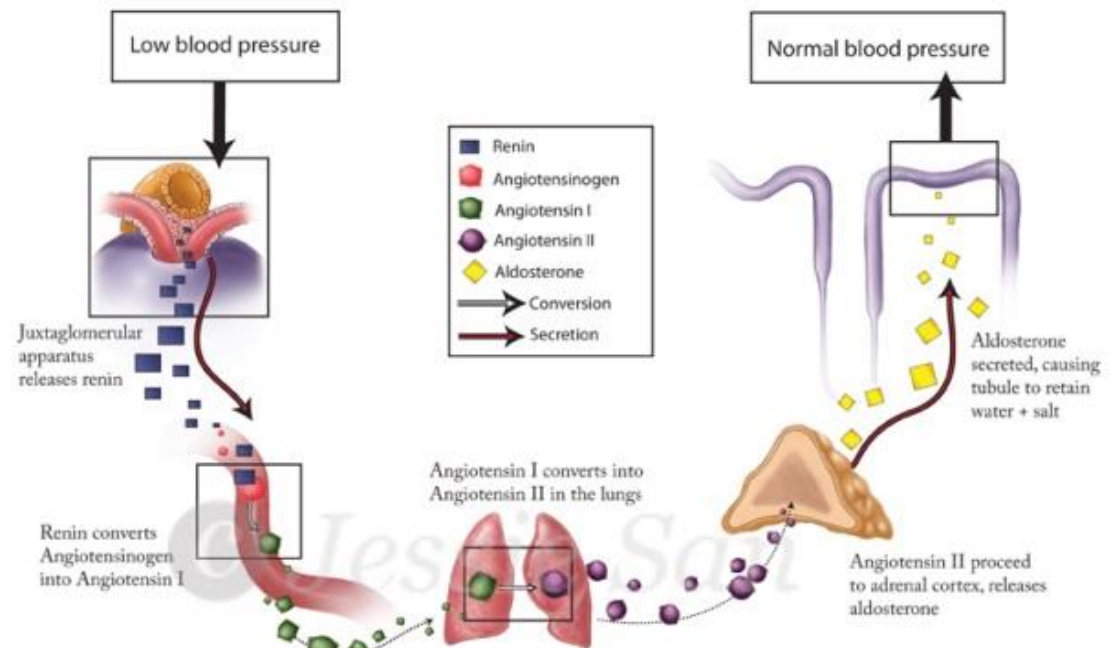
- **sympatomimetická inervace** – noradrenalin /adrenalin - vazba na adrenergní receptory umístěné na buňkách hladké svaloviny → kontrakce cév

- **renin-angiotensinový systém** – k regulaci tlaku a objemu krve – renin uvolňován z ledvin v odpovědi na pokles tlaku krve v tepnách

- **Lokální metabolická regulace** – NO z Arg vede k nárůstu cGMP s následným uvolněním hladké svaloviny (potlačuje aktivaci destiček a adhezi leukocytů)

Chart of the Renin-Angiotensin Mechanism

197



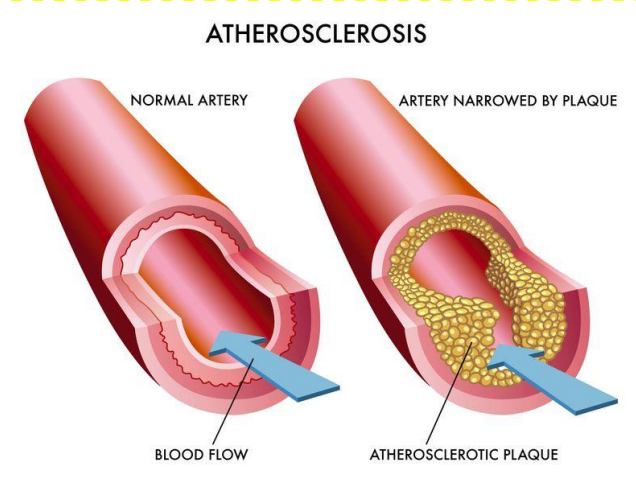
Projevy toxicit vaskulárního systému

Hypertenze, hypotenze – změna tlaku je hlavním fenotypem poškození

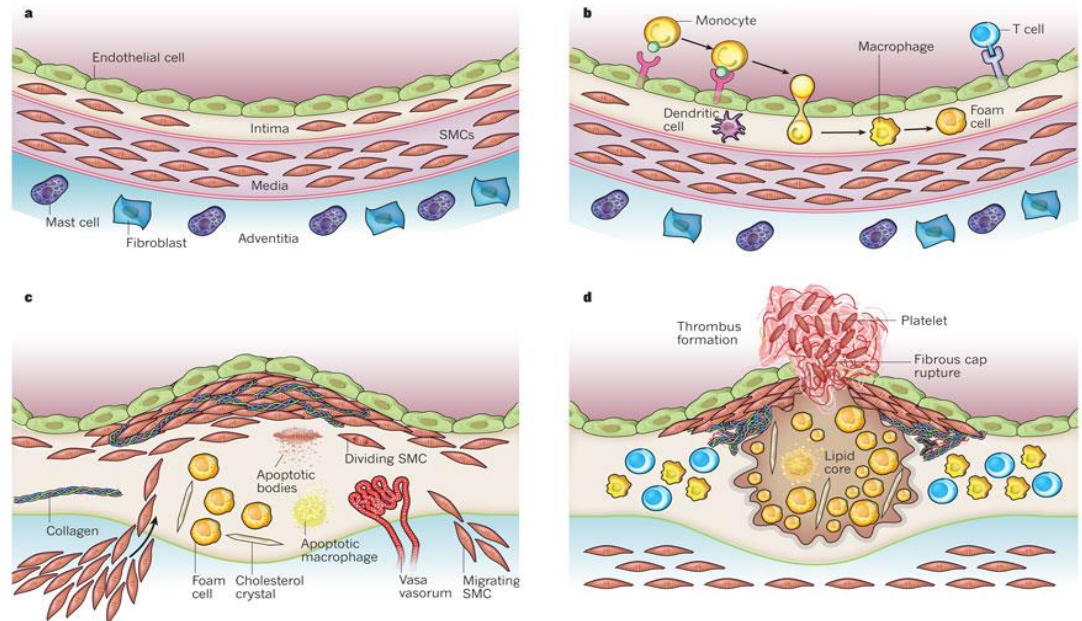
Hypertenze – nadměrná konstrikce tepen – následky jsou urychlená ateroskleróza, a přetížení svalů levé komory

Ateroskleróza – mechanická překážka v toku krve

- buňky hladké svaloviny proliferují a migrují k místu tvorby plaku a zvyšují produkci kolagenu, proteoglykanů. Produkce cytokinů a chemokinů → zánět



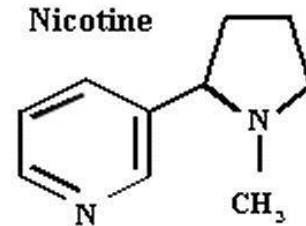
Krvácení – chemicky indukované hadími jedy – Zn-metaloproteinázy degradují složky bazální membrány, hydrolyzují proteiny membrány endotheliálních buněk (integriny)



Toxické látky - farmaceutika

Nikotin – zvyšuje srdeční činnost, tlak krve

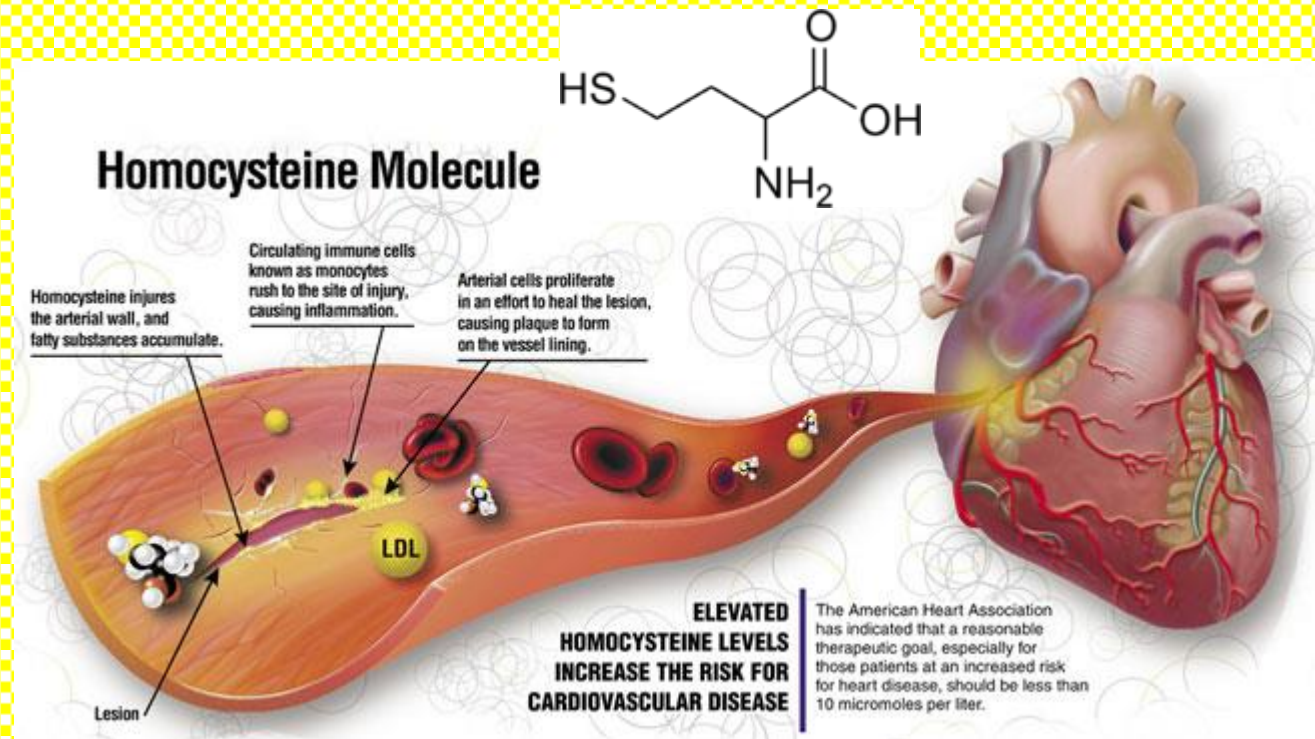
- Příčina či zhoršující faktor infarktu myokardu, mozkového infarktu, gangrény
- **Psychotropní léčiva** – chlorpromazin – akumulace cholesterolu v in vitro buňkách intimy
- **Orální kontraceptiva** – steroidy – produkují tromboembolie; zvýšené riziko infarktu myokardu (zhoršené kouřením) – mozkové mrtvice, krvácení, žilní trombózu



Toxické látky – přírodní/přirozené látky

Homocystein – zvýšení spojováno s aterosklerózou a žilní trombózou

- Možné oxidativní poškození endoteliálních nebo buněk hladké svaloviny – syntéza a ukládání matrixových proteinů



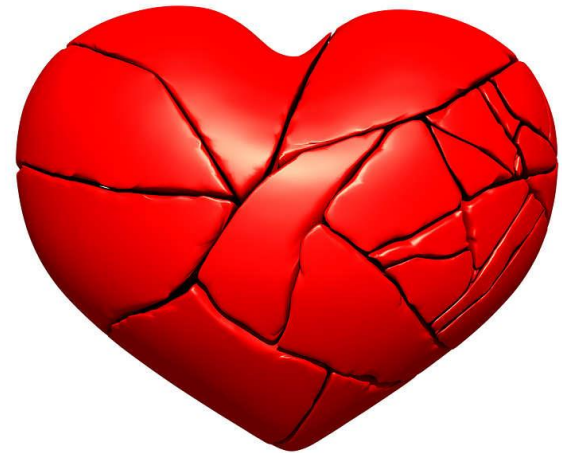
β-amyloid – hlavní nálezy v mozku lidí s Alzheimerovou chorobou; *in vitro* – poškození endotelií a hladkých svalů, adhezi a migraci leukocytů skrz tepny a žíly

Bakteriální endotoxiny – v játrech – zvětšení endoteliálních buněk a adheze destiček

- V plicích – zvýšená propustnost a pulmonární hypertenze
- celkový účinek na systémovou vaskulaturu je výrazná hypotenze

Slovo závěrem....

Hlídejte si své srdce



Použitá literatura

Curtis D Klaassen: Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons, 7th ed, 2008