



# TAKOTSUBO SYNDROM: JE OXIDAČNÍ STRES NEZBYTNÝ PRO AKUTNÍ ATAKU? NEPŘÍMÉ DŮKAZY SVĚDČÍ O GLOBÁLNÍM DOPADU NA METABOLISMUS, ORGANELY A MYOKARD

Maňoušek J.<sup>1</sup>, Hlásenský J.<sup>1</sup>, Pařenica J.<sup>1</sup>, Pávková Goldbergová M.<sup>2</sup>, Kala P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Interní kardiologická klinika, FN Brno, Brno,* <sup>2</sup> *Ústav patologické fyziologie, LF MUNI, Brno*

21. konference ČAAK ČKS  
Karlovy Vary 5.12.2023



# Takotsubo sy. a katecholaminy

- účinek KA na myokard – aktivace  $\beta$ -adrenergního receptoru spřaženého s G protein receptorovou kinázou 2 ( $\beta$ AR-GRK2)
- aktivace navázaného G proteinu do stimulační formy ( $G_s$ ) spouští kaskádu „druhých poslů“ s aktivací enzymů (adenylcykláza, fosfolipáza c)  $\rightarrow$  zvýšení c-AMP  $\rightarrow$  aktivace proteinkinázy A (PKA)  $\rightarrow$  fosforylace  $\rightarrow$  kontraktilní odpověď
- hypotéza (r. 2008):  $\uparrow$  cirkulující adrenalin  $\rightarrow$  přesmyk proteinu  $G_s$  do inhibiční formy  $G_i$   $\rightarrow$  negativní inotropie s maximem v apikálním myokardu
- existence gradientu  $\beta$ AR v levé komoře (hrot – báze)

# Metabolické účinky katecholaminů



- ↑ aerobní glykolýzu, glykogenolýzu, glukoneogenezi, ↑ ketogenezi, ↓ syntézu glykogenu
- proteolýza – poskytuje glukózové prekurzory
- zdravý myokard:  $\beta$ -oxidace mastných kyselin
- **katecholaminy = akcelerátory metabolismu** („hoření“)
- za patologických stavů → mitochondriální „uncoupling“, ↑ OS, ↓ antioxidační ochrany, progresse mitochondriální dysfunkce
- u takotsubo sy. zatím opomíjeny

# Oxidační stres (OS)



- OS: nerovnováha mezi oxidanty ( $\uparrow$ ) a antioxidanty ( $\downarrow$ )
- tvoří reaktivní druhy (RD) – balast elektronů z metabolických reakcí
- RD: radikálové (tzv. volné radikály) a neradikálové
- nejvýznamnější RD: ROS, RNS, síry, selenu, chloru, bromu, aldehydy
- reaktivita různých RD se liší až o 11 řádů; nízká (např.  $\text{H}_2\text{O}_2$ ), extrémně vysoká (hydroxylový radikál  $\text{OH}\bullet$ )
- >90 % RD vzniká v mitochondriích (méně v ER/SER, na membránách), zvláště činností oxidáz (Nox – dýchací řetězec, CYP 2J2, XO, LD)

# Oxidační stres, antioxidační ochrana



- zdravé ženy ve věku 19–78 let: ↑ peroxidace lipidů (malondialdehyd – MDA)
- ↑ OS u patologií: hypertenze, HLP, DM, metabolická, neurodegenerativní, respirační a zánětlivá onem., malignity; představují komorbidity takotsubo sy. (TTS)
- antioxidační ochrana: humorální (glutathion, antioxidační vitaminy) a enzymatická (CAT, SOD, GPX)
- koncentrace celk. glutathionu u zdravých jedinců ↓ s věkem (věk 60 až 79 let)
- Takotsubo sy.: ↑ GSSG, ↑ GSSG/GSH; ↑ 8-OHdG



# Zdroje OS u takotsubo sy.

Exogenous sources (environmental factors)

- Food (e.g., wasabi, shellfish), drinks (e.g., alcohol, energy drinks)
- Catecholamines (exogenous source)
- Toxins, chemicals, drugs (incl. tobacco, caffeine, cocaine), allergens, vaccines, blood transfusion
- Photochemical smog (incl. UV radiation, pollution from transport and industry)

Endogenous sources

- Physical stress
- Emotional stress
- Catecholamines (endogenous source)
- Emergency and acute clinical conditions (incl. infections)
- Fenton reaction (i.e., all conditions associated with bleeding including injuries, operations, invasive procedures)
- Epileptic seizures
- Immunopathological conditions and diseases (incl. acute allergic reactions and delayed-type hypersensitivity)
- Acute and chronic inflammations
- Chronic disorders (e.g., autoimmune, degenerative, demyelinating, metabolic)
- Malignancies

# Zdroje OS u takotsubo sy. - léky



Drug	Drug characteristic	Chemical formula	Substrate for cytochrome P450 isoform or other	Other CYP/enzyme interaction	CYP inhibitory promiscuity	Half life
5-fluorouracil	Pyrimidine analog	$C_4H_3FN_2O_2$	P450 1A2, 2A6, 2C8	P450 2C9 (↓)	Low	10–20 min
Albuterol	β2-adrenergic receptor agonist	$C_{13}H_{21}NO_3$		P450 3A4 (↓)	Low	2.7–5 h
Allopurinol	Hypouricemic agent	$C_5H_4N_4O$		Aldehyde oxidase, XO	Low	1–2 h
Anagrelide	Thrombocytosis/chronic myeloid leukemia treatment	$C_{10}H_7Cl_2N_3O$	P450 1A2, 3A4	P450 1A2 (↓)	Low	1.3 h
Atorvastatin	Statin, lipid-lowering drug	$C_{33}H_{35}FN_2O_5$	P450 3A4, 3A5, 3A457, 3A7, 2C8	P450 2C8 (↓), 2D6 (↓), 2C9 (↓), 2C19 (↓), 2B6 (↑)	High	14 h
Atropine	Cholinesterase inhibitor	$C_{17}H_{23}NO_3$	Muscarinic acetylcholine M1-5 receptors	Not applicable	Not applicable	20 min
Axitinib	Tyrosine kinase inhibitor	$C_{22}H_{18}N_4OS$	P450 3A4, 3A5, 1A2, 2C19		Not applicable	2.5–6.1 h
Bevacizumab	Monoclonal antibody	$C_{6538}H_{10034}N_{1716}O_{2033}S_{44}$		Complement, immunoglobulins		
Bleomycin	Antibiotic, antineoplastic	$C_{55}H_{84}N_{17}O_{21}S_3$	P450 3A4		Low	115 min
Capecitabine	Chemotherapeutic	$C_{15}H_{22}FN_3O_6$	P450 2B9	P450 2C9 (↓↓)	Low	45–60 min
Carboplatin	Organoplatinum, antineoplastic agent	$C_6H_{12}N_2O_4Pt$	Myeloperoxidase; Glutathione S-transferase theta-1, P, Mu 1; Metallothionein-1A, 2; NAD(P)H dehydrogenase	XO (↑); SOD Cu-Zn (↓)	Low	1.1–2 h
Cefotiam	Cephalosporin	$C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$	P450 3A4		Low	1 h
Cetuximab	Monoclonal antibody	$C_{6484}H_{10042}N_{1732}O_{2023}S_{36}$	Not applicable	Complement, immunoglobulins	Not applicable	75–188 h
Cisplatin	Organoplatinum, antineoplastic agent	$Cl_2H_6N_2Pt$	Glutathione S-transferase theta-1, P, Mu 1; Metallothionein-1A, 2; Superoxide dismutase Cu-Zn; NADPH dehydrogenase	Myeloperoxidase (↑), XO (↑), P450 4A11 (↑), 2C9 (↓), 2B6 (↓), cholinesterase (↓), Prostaglandin G/H synthase 2 (↓)	Low	30 min
Combretastatin	Antimitotic agent	$C_{18}H_{22}O_6$	Cytochrome c release		Not applicable	Not applicable
Cortisol	Steroid hormone	$C_{21}H_{30}O_5$	P450 3A4, 3A5, 3A7, 11B1, 11B2, Corticosteroid 11-beta-dehydrogenase	P450 3A4 (↑), 2C8 (↑), 2A6 (↑), 1B1 (↑), 2B6 (↑), 2C9 (↑), 2C19 (↑)	Low	2.15 h
Cyclophosphamide	Chemotherapeutic, immunosuppressive agent	$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$	P450 2B6, 2C9, 2C19, 2A6, 2C18, 3A5	P450 3A4 (↑), 2B6 (↑), 2C8 (↑)	Low	3–12 h
Cytarabine	Chemotherapeutic, Pyrimidine nucleoside	$C_9H_{13}N_3O_5$	P 450 3A4		Low	10 min



# Zdroje OS u takotsubo sy. - léky

- cca 65 léků – „spouštěčů“ akutní ataky TTS
- 16 léků (mj. 5-fluorouracil, cyklofosfamid, kortizol, prednison) – substráty pro více druhů CYP
- v protinádorových režimech kombinace chemoterapeutik
- dexametason  $\uparrow$  OS v hipokampu až o 200 %; nejvyšší nárůst OS za 4 hod. po podání
- organické deriváty platiny (cisplatina, oxaliplatina) jsou substráty pro enzymy OS (XO, myeloperoxidáza), ale také antioxidantní (GST, SOD, metalothioneiny)
- monoklonální protilátky jsou degradovány na proteinové fragmenty a vylučovány z těla (bez CYP); tisíce atomů O, N v molekule



# Zdroje OS u takotsubo sy.



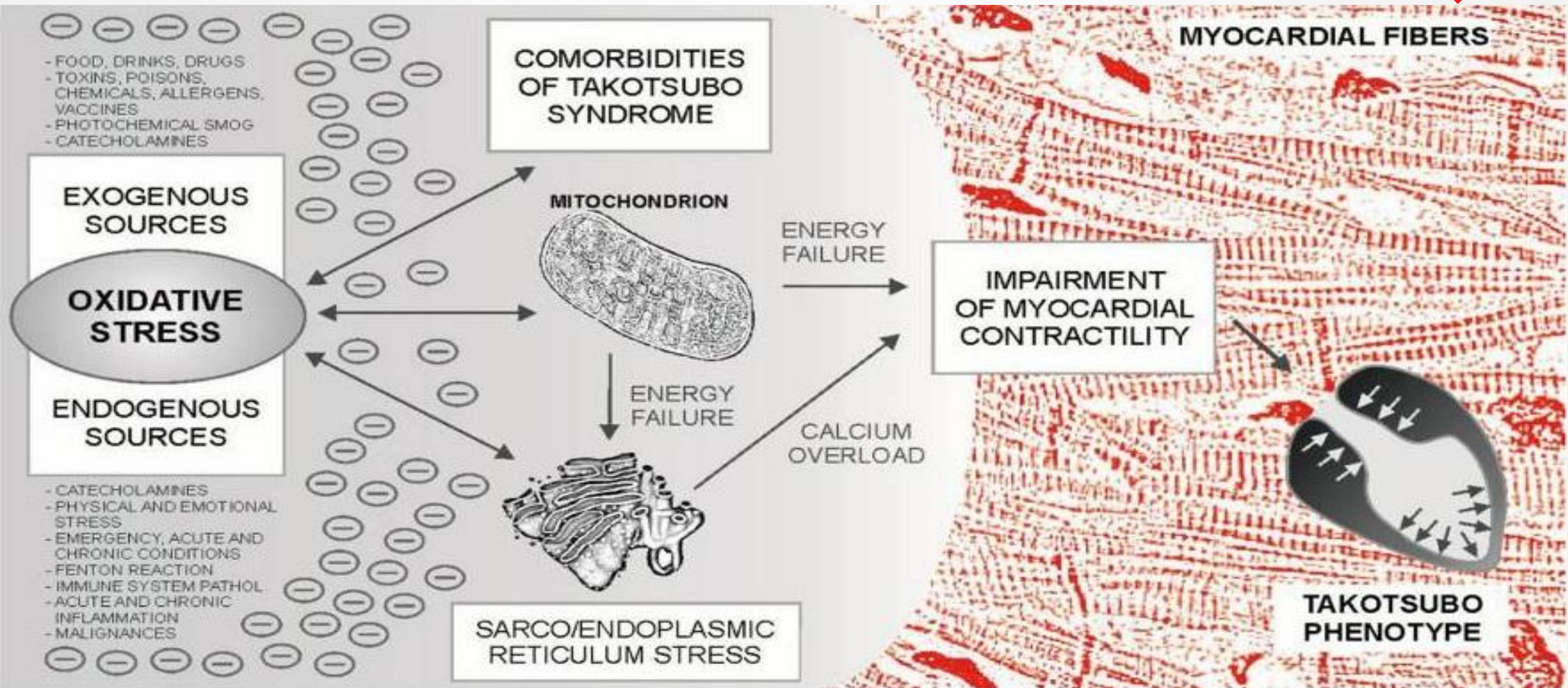
- **Fentonova reakce** může být zdrojem OS pro všechny TTS spojené s krvácením, vč. poranění, operací, invazivních výkonů
- popsána v r. 1894 H. J. H. Fentonem; probíhá ve tkáních za přítomnosti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a iontového katalyzátoru – Fe, Cu, Co (schopnost cyklické oxidace a redukce):  
**$$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{HO}\cdot + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$$**
- typicky při úniku krve mimo vaskulaturu
- 7070 pac. s TTS: nejvyšší výskyt akutních atak v pozdních letních měsících
- může souviset s tzv. **fotochemickým (letním) smogem**; popsán v Los Angeles za 2. sv. války
- vzniká spalováním kapalných paliv při slunečním záření → oxidy síry, dusíku (NO<sub>2</sub>), ozon

# Blokáda energie - přetížení vápníkem

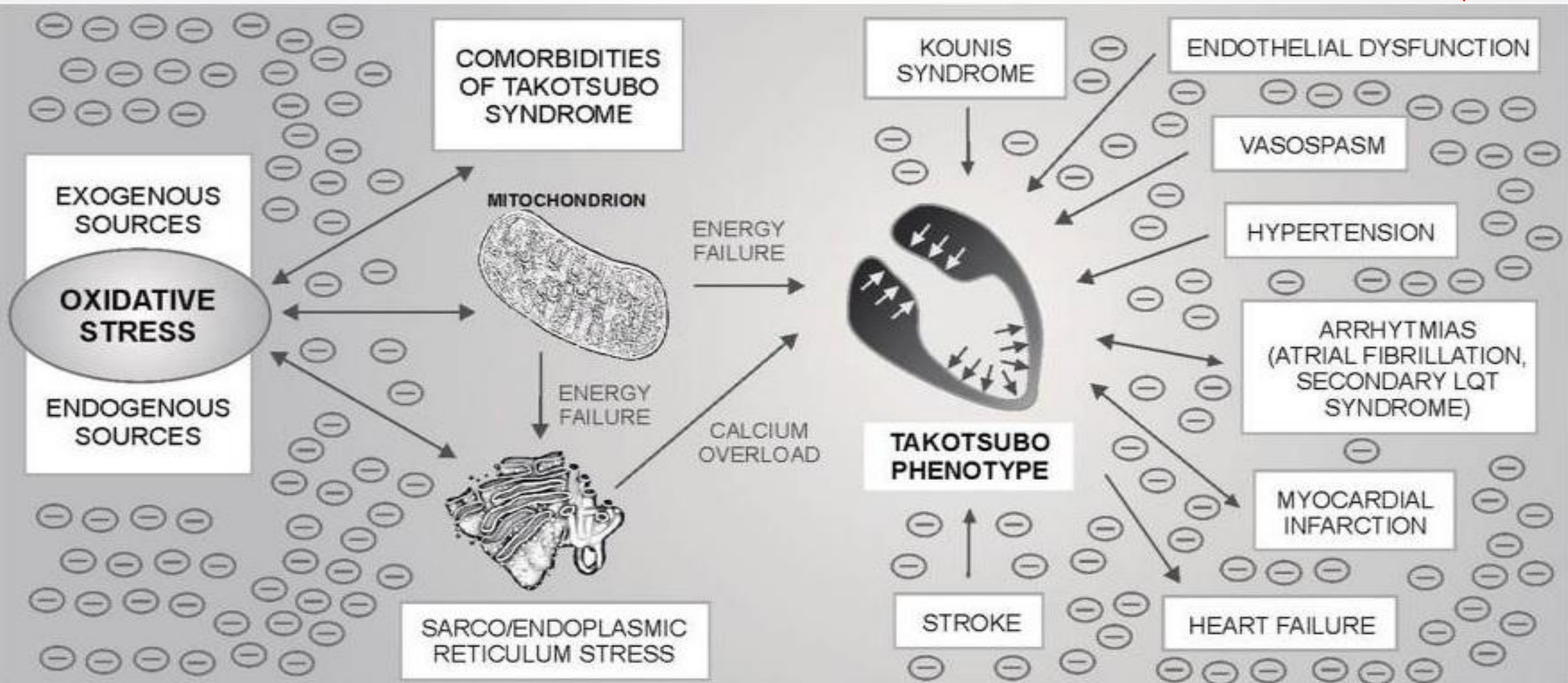


- správná funkce vs. dysfunkce mitochondrií a ER/SER
- intramitochondriální  $\text{Ca}^{2+}$  řídí produkci energie modulací pyruvátdehydrogenázy a dalších enzymů cyklu trikarboxylových kyselin; intracelulární  $\text{Ca}^{2+}$  je mediátorem kontrakce
- **SERCA** resp.  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  výměník (NCX) vyčerpávají  $\text{Ca}^{2+}$  z cytoplazmy do SER resp. do extracelulárního prostoru → ukončení kontrakce:
- tvorba RD s  $\uparrow\uparrow\uparrow$  OS → blokáda tvorby energie → intracelulární přetížení Ca → rozpojení excitace-kontrakce
- OS:  $\downarrow$  účinek KA na myokard  $\downarrow$  aktivace  $\beta\text{AR}$ -GRK2 až o -50% v experimentu

# Oxidační stres u takotsubo sy.



# Oxidační stres u takotsubo sy.



# Závěr



- hypotéza účinku OS u TTS se opírá o řadu nepřímých důkazů
- OS z různých zdrojů lze identifikovat ještě před rozvojem akutní ataky TTS
- popsané mechanismy se mohou uplatňovat v rámci neuro-myokardiální interference
- klíčová efektorová struktura – SERCA,  $\beta$ AR-GRK2, CYP 2J2?
- TTS je zřejmě komplexnější patologie, než se zatím zdá

# Děkuji za pozornost

---



*<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.732708/full>*  
**Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)**