



# 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*

XXXII. výroční sjezd ČKS  
Brno, 5.5.2024

# Takotsubo sy. (TTS) a katecholaminy



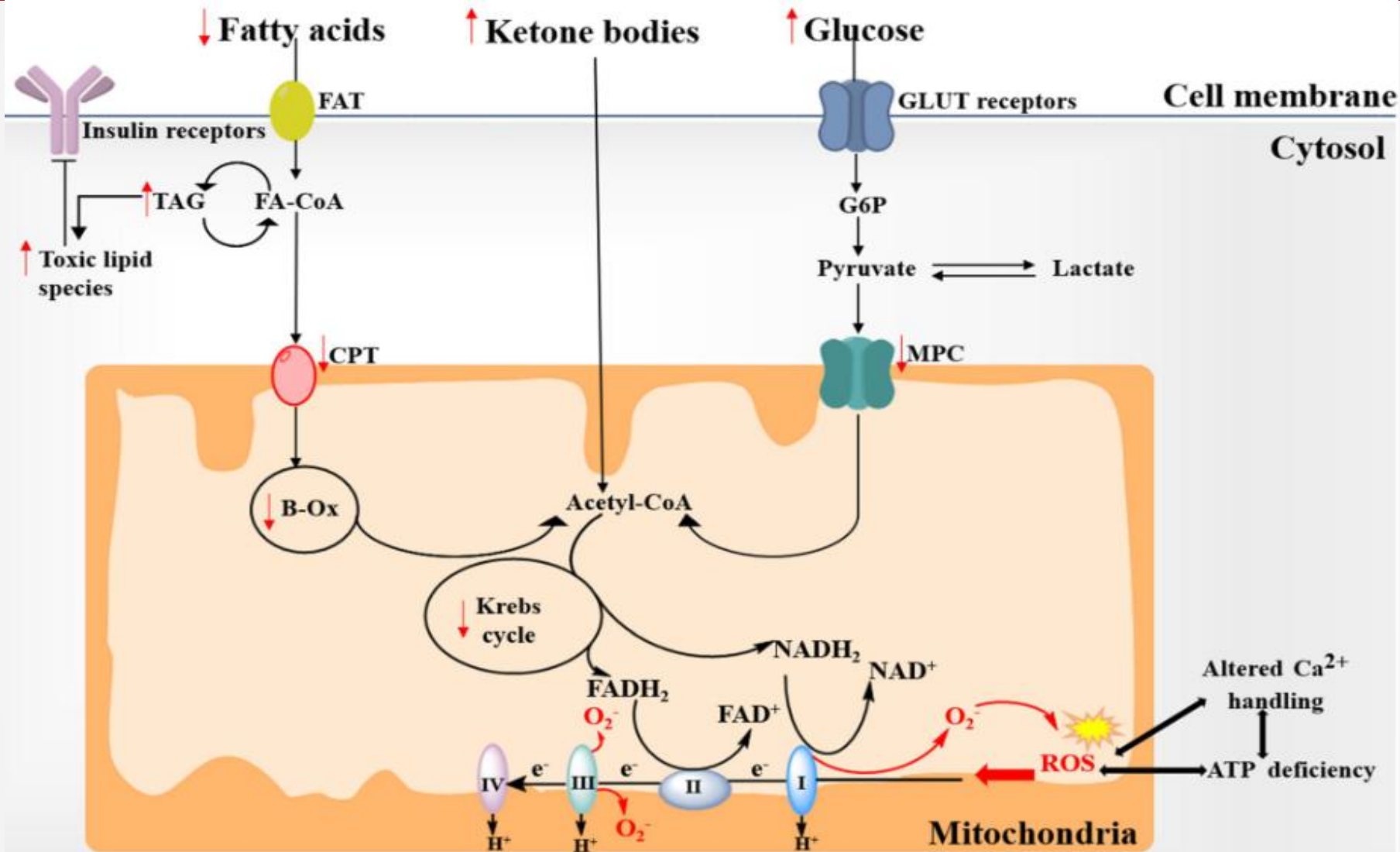
- Účinek KA na myokard – aktivace  $\beta$ -adrenergního receptoru spřaženého s G protein receptorovou kinázou 2 ( $\beta$ AR-GRK2).
- Aktivace navázaného G proteinu do stimulační formy ( $G_s$ ) spouští kaskádu „druhých poslů“ s aktivací enzymů (adenylcykláza, fosfolipáza c)  $\rightarrow$  zvýšení 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.

# Katecholaminy a metabolismus u TTS



Wang T et al., *Front. Cardiovasc. Med.*, November 2022

# Oxidační stres (OS)



- OS: nerovnováha mezi oxidanty ( $\uparrow$ ) a antioxidanty ( $\downarrow$ ).
- Tvoří reaktivní druhy (RD) – balast elektronů z metabolických reakcí.
- $>90\%$  RD vzniká v mitochondriích (méně v ER/SER, na membránách), zvláště činností oxidáz (Nox – dýchací řetězec, CYP, XO, LD).
- 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  $\text{OH}\bullet$ ).

# 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.



<b>Exogenní zdroje (environmentální faktory)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fyzikální vlivy (teplo, záření)</li><li>- Potraviny (mj. plody moře, wasabi), nápoje (mj. alkohol, energetické nápoje)</li><li>- Katecholaminy – exogenní zdroj</li><li>- Toxiny, chemikálie, léky, drogy (např. tabák, kofein, kokain), alergeny, vakcíny, krevní transfúze</li><li>- Fotochemický smog (vč. UV záření, znečištění z dopravy, průmyslu, zemědělství)</li></ul>
<b>Endogenní zdroje</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fyzický stres</li><li>- Emoční stres</li><li>- Katecholaminy – endogenní zdroj</li><li>- Emergentní a akutní klinické stavy (vč. infekcí)</li><li>- Fentonova reakce (tj. všechny situace spojené s krvácením včetně úrazů, operací, invazivních procedur)</li><li>- Epileptické záchvaty</li><li>- Immunopatologické stavy a onemocnění (vč. akutních alergických, anafylaktických a anafylaktoidních reakcí, hypersenzitivity; Kounisův syndrom)</li><li>- Akutní a chronický zánět</li><li>- Chronická onemocnění (např. autoimunitní, degenerativní, demyelinizační, metabolická)</li><li>- Nádory</li></ul>

# Léky jako zdroj OS u takotsubo sy.



Lék	Charakteristika	Sumární vzorec	Substrát pro cytochrom P450 / jiný enzym	Jiné interakce s P450 / enzymem	Poločas
5-fluorouracil	Pyrimidinový analog	$C_4H_3FN_2O_2$	P450 1A2, 2A6, 2C8	P450 2C9 (↓)	10-20 min.
Albuterol	β2-adrenergní agonista	$C_{13}H_{21}NO_3$		P450 3A4 (↓)	2,7-5 hod.
Allopurinol	Antiuratum	$C_5H_4N_4O$		Aldehyd oxidáza, xantinoxidáza	1-2 hod.
Anagrelid	Chemoterapeutikum	$C_{10}H_7Cl_2N_3O$	P450 1A2, 3A4	P450 1A2 (↓)	1,3 hod.
Atorvastatin	Statin, hypolipemikum	$C_{33}H_{35}FN_2O_5$	CYP 3A4, 3A5, 3A457, 3A7, 2C8	CYP 2C8 (↓), 2D6 (↓), 2C9 (↓), 2C19 (↓), 2B6 (↑)	14 hod.
Atropin	Parasympatolytikum	$C_{17}H_{23}NO_3$		Muskarin. receptor M1-5	20 min.- 4 hod.
Axitinib	Inhibitor tyrosin-kinázy	$C_{22}H_{18}N_4OS$	P450 3A4, 3A5, 1A2, 2C19		2,5-6,1 hod.
Bevacizumab	Monoklonální protilátka	$C_{6538}H_{10034}N_{1716}O_{203}S_{44}$		Komplement, imunoglobuliny	
Bleomycin	Antibiotikum, chemoterapeutikum	$C_{55}H_{84}N_{17}O_{21}S_3$	P450 3A4		115 min.
Capecitabin	Chemoterapeutikum	$C_{15}H_{22}FN_3O_6$	CYP 2B9	P450 2C9 (↓↓)	45-60 min.
Carboplatina	Organický derivát platiny, chemoterapeutikum	$C_6H_{12}N_2O_4Pt$	Myeloperoxidáza; Glutathione S-transferáza theta-1, P, Mu 1; Metalothionein-1A, 2; NAD(P)H dehydrogenáza	XO (↑); SOD Cu-Zn (↓)	1,1-2 hod.





# 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.



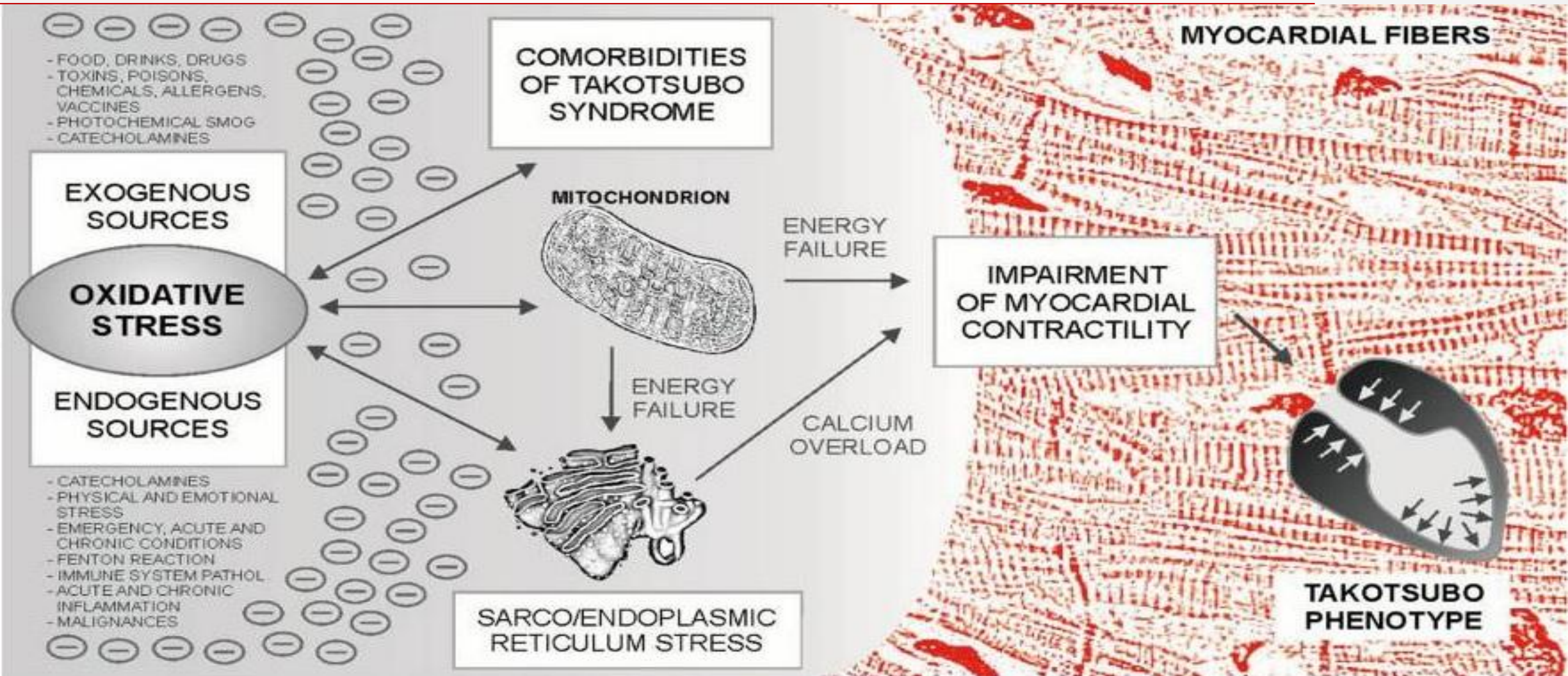
- **Fentonova reakce** může být zdrojem OS pro všechny TTS spojené s krvácením, vč. poranění, operací, invazivních výkonů.
- Popsána v r. 1894 H. J. H. Fentonem; probíhá ve tkáních za přítomnosti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a iontového katalyzátoru – Fe, Cu, Co (schopnost cyklické oxidace a redukce):  
$$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{HO}\cdot + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$$
- 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

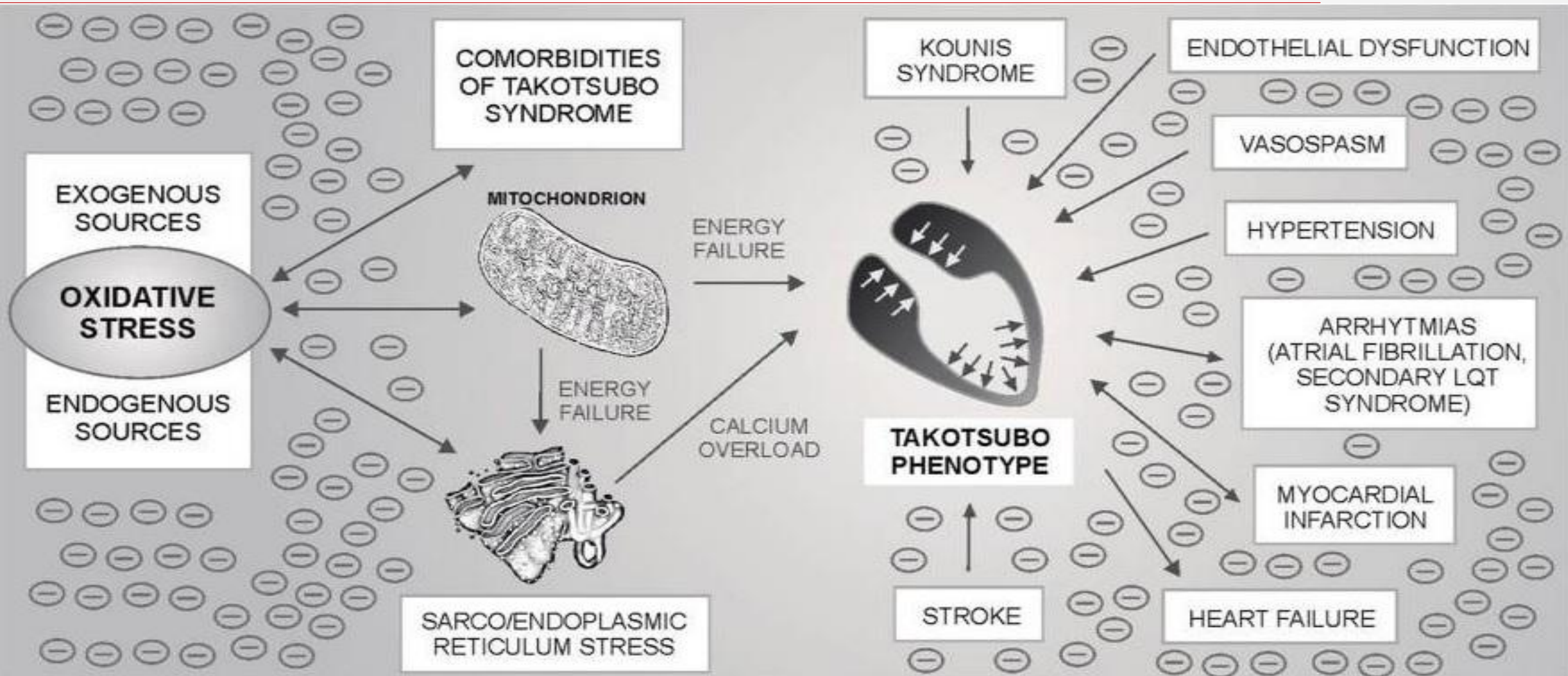


- Správná funkce vs. dysfunkce mitochondrií a ER/SER.
- Intramitochondriální  $\text{Ca}^{2+}$  řídí produkci energie modulací pyruvátdehydrogenázy a dalších enzymů cyklu trikarboxylových kyselin; intracelulární  $\text{Ca}^{2+}$  je mediátorem kontrakce.
- **SERCA** resp.  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  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

---



*Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)*

*<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.732708/full>*