

ABSTRAKT

Kardiovaskulární onemocnění, především akutní infarkt myokardu, jsou jednou z hlavních příčin úmrtí ve vyspělých zemích světa včetně České republiky. Jednou z možností, jak zvýšit odolnost myokardu proti akutnímu ischemicko-reperfúznímu (I/R) poškození, je adaptace na chronickou hypoxii. Molekulární mechanismus tohoto jevu však není podrobně znám. Je zřejmé, že funkce srdce závisí na zachování membránové integrity a buněčné homeostáze kardiomyocytů. Z tohoto pohledu jsou životně důležitými enzymy fosfolipázy A₂ (PLA₂), které se uplatňují při remodelaci a obnově buněčných membrán. Svou činností také generují lipidové signální molekuly – volné mastné kyseliny (FA) a také 2-lyzofosfolipidy. V srdci se vyskytují zástupci tří skupin PLA₂ – cytosolické PLA₂ (cPLA₂), na kalcium nezávislé PLA₂ (iPLA₂) a sekreторické PLA₂ (sPLA₂).

Cílem práce bylo sledovat v myokardu levé komory dospělých potkanů kmene Wistar následující:

- 1) Vliv intermitentní hypobarické hypoxie (IHH; 8 hodin/den, 5 dnů/týden, 5 týdnů, ~ 7000 m) na zastoupení celkové a fosforylované cPLA₂α (p-cPLA₂α, Ser⁵⁰⁵) a dále iPLA₂ a sPLA₂IIA, jakož i signálních proteinů aktivujících cPLA₂α a rovněž cílů tohoto enzymu.
- 2) Vliv reaktivních forem kyslíku (ROS) za podmínek IHH na expresi celkové a fosforylované cPLA₂ a dále iPLA₂, sPLA₂IIA a složení FA v srdečních fosfolipidech po chronickém podávání antioxidantu tempolu.
- 3) Vliv kontinuální (CNH; 3 týdny, 10 % O₂, ~ 5500 m) a intermitentní (INH; 3 týdny, 23 hodin/den, 10 % O₂, ~ 5500 m) normobarické hypoxie na zastoupení cPLA₂α, iPLA₂, sPLA₂IIA a superoxiddismutáz (SOD) a rovněž markeru oxidačního stresu malondialdehydu (MDA).

Výsledky ukázaly, že:

- 1) Adaptace na IHH zvýšila množství cPLA₂α a p-cPLA₂α a naopak snížila zastoupení iPLA₂ a sPLA₂IIA. Současně jsme po adaptaci na IHH ukázali zvýšené množství signálních proteinů zahrnutých v aktivaci cPLA₂α (fosforylovaná proteinkináza Cα, p-PKCα; extracelulární signálem regulované kinázy 1/2, p-ERK1/2; p38 mitogenem aktivované kinázy, p-p38), a rovněž cílových molekul cPLA₂α (cyklooxygenáza 2, COX-2; prostaglandin E₂, PGE₂). Také jsme prokázali, že za podmínek IHH vede signální dráha aktivace cPLA₂α od β₂-adrenergických receptorů (β₂-AR) a G_i proteinů, které následně stimulují PKCα a/nebo ERK/p38, jež přímo aktivují signální kaskádu cPLA₂/COX-2/PGE₂.
- 2) Chronické podávání tempolu během adaptace potlačilo nárůst cPLA₂α a p-cPLA₂α vyvolaný adaptací na IHH, ale neovlivnilo zastoupení iPLA₂ a sPLA₂IIA ani remodelaci srdečních fosfolipidů.
- 3) Adaptace na CNH zvýšila zastoupení, cPLA₂α, iPLA₂ a mitochondriální manganové SOD (MnSOD), ale neovlivnila koncentraci MDA. Adaptace na INH neměla vliv na množství těchto enzymů, avšak zvýšila hladinu MDA.

Tato data naznačují roli cPLA₂α při rozvoji kardioprotektivního fenotypu během adaptace na IHH a lze předpokládat, že se na aktivaci cPLA₂α za těchto podmínek podílí ROS. Objasnění signální dráhy kardioprotektivního účinku indukované adaptací na chronickou hypoxii by mohlo v budoucnu přispět k prevenci a léčbě I/R poškození myokardu, a mít tak význam v klinické praxi.

Klíčová slova: srdce, chronická hypoxie, kardioprotekce, fosfolipázy A₂, cytosolická fosfolipáza A₂α, oxidační stres