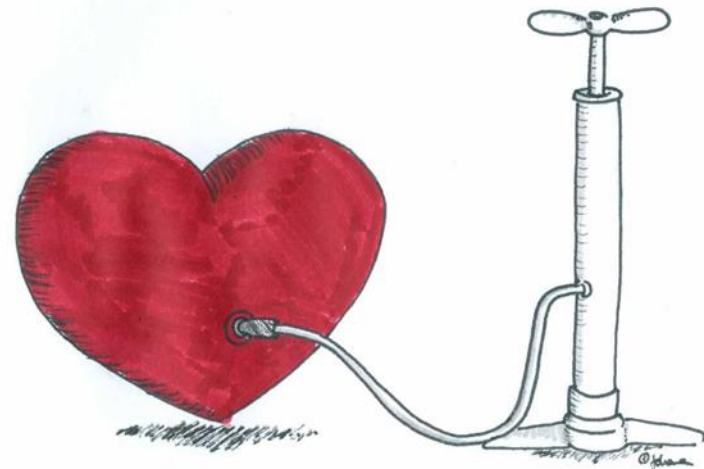


Ateroskleróza (AS) jako patofyziologický podklad ischemické choroby srdeční

Osnova:

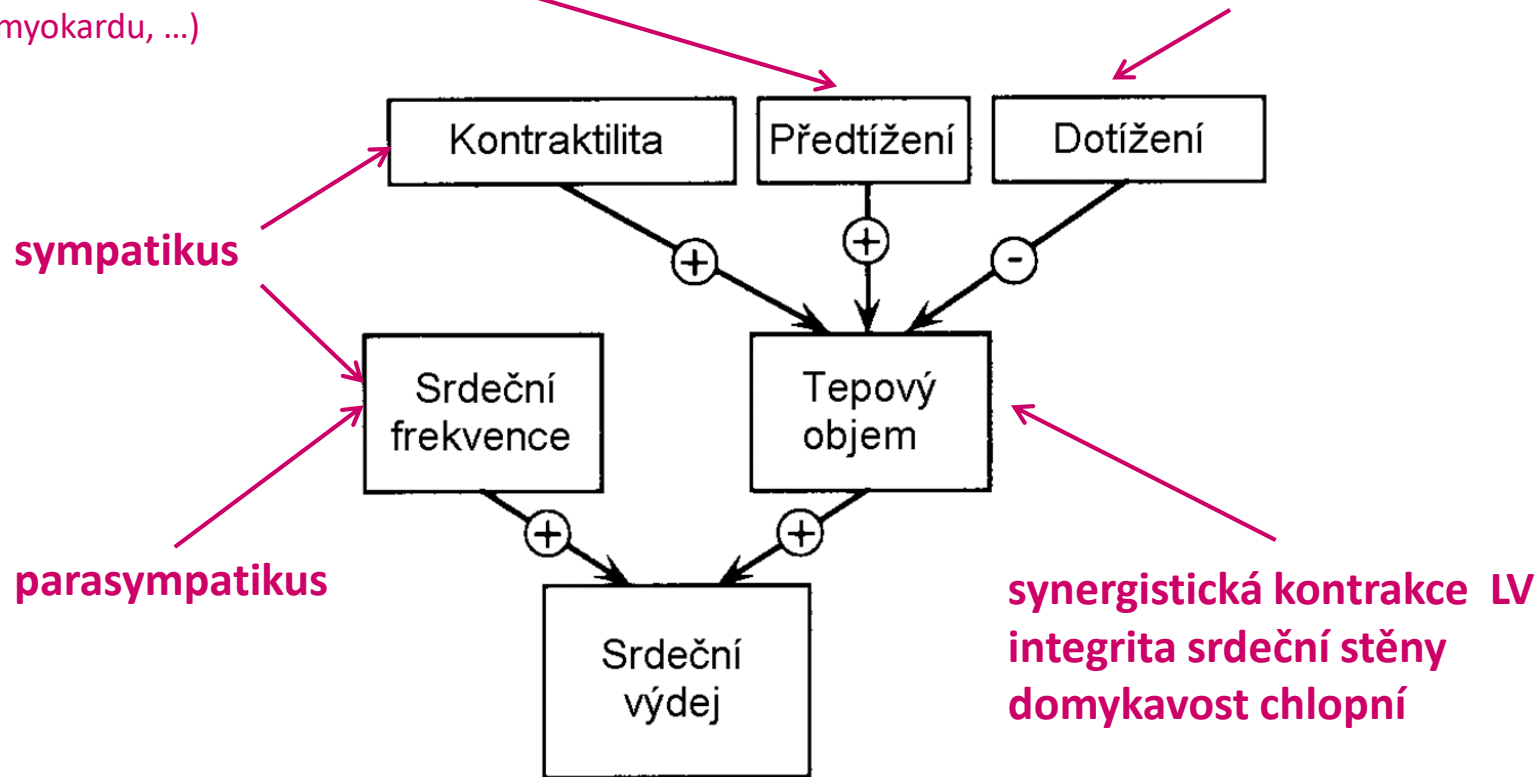
- Srdce je pumpa vyžadující spoustu energie !!!!
- Metabolismus myokardu
- Koronární řečiště
- Rizikové faktory AS
- Etiopatogeneze AS



Srdce vyžaduje hodně energie (= ATP) k tomu, aby pracovalo jako efektivní pumpa (~7,500 L/den, ~ 40 mil tepů/rok)

preload = žilní návrat/plnění (cirkulující volem, poddajnost myokardu, ...)

afterload = odpor (systémová cévní rezistence, obstrukce výtoku)



$$CO = SV \times f$$

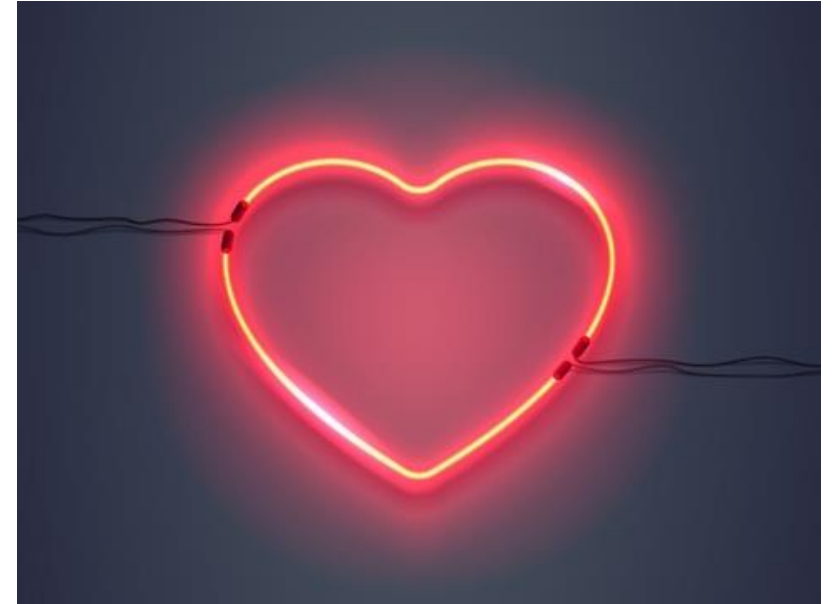
CO – cardiac output
SV – stroke volume

- **kvantitativně**

- srdeční frekvence ~70/min
- SV ~70ml
- CO $70 \times 70 = 4,900$ ml/min ~ 5 L/min v klidu
- **CO ~ 20 – 25 L/min při zátěži !!!!**

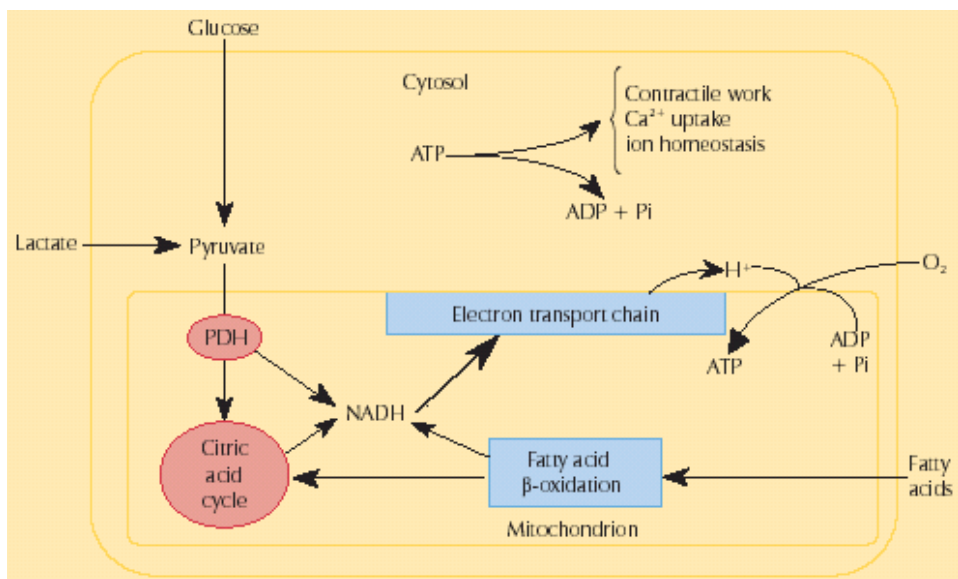
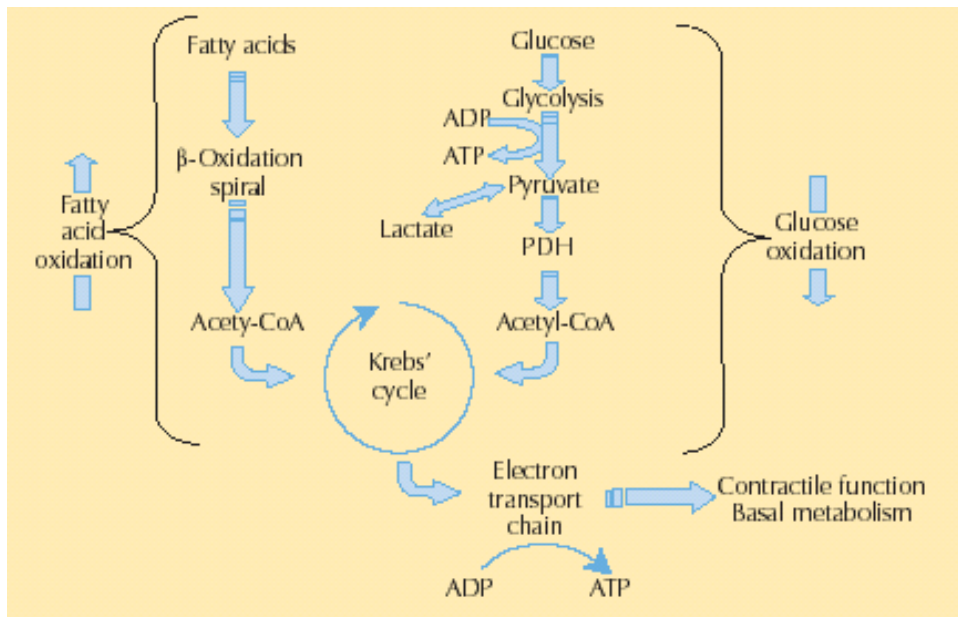
- **CO ovlivněn**

- autonomním nervovým systémem
- hormony
- věkem
- pohlavím
- geneticky
- léky
- fitness
- anatomie/velikost srdce

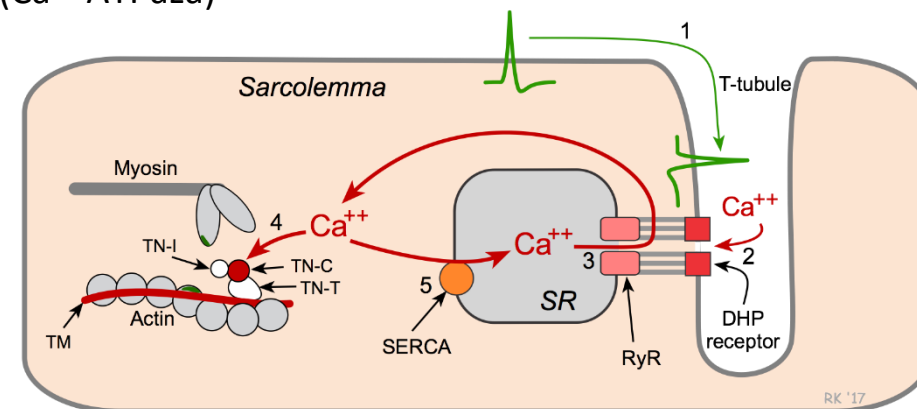


METABOLISMUS MYOKARDU

Metabolismus myokardu

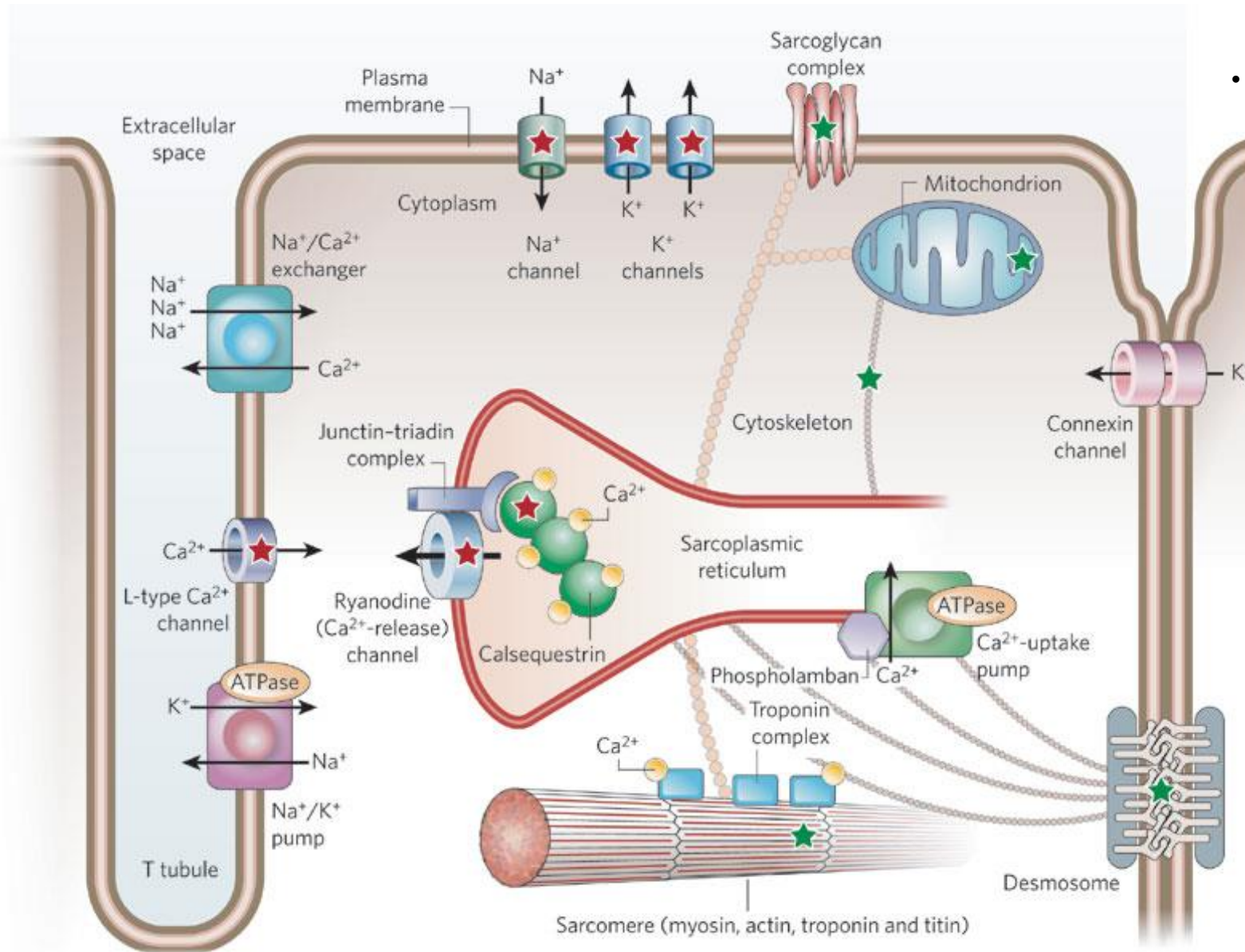


- srdce je pumpa, která musí kontinuálně zajišťovat 2 procesy:
 - (1) **automacie** (tvorba akčního potenciálu)
 - (2) **kontrakce**
- myokard má tudíž velmi vysoké nároky na dodávku ATP
 - pro kontrakci
 - aktin/myosin – ATP
 - manipulace s Ca²⁺ (Ca²⁺ ATPáza)
 - pro repolarizaci
 - Na⁺/K⁺ ATPáza



- ATP je produkováno oxidací substrátů
 - **FFA - preferenčně**
 - glukóza (glykogen)
 - ketolátky, AK, laktát
- **myokard tedy vyžaduje značné množství O₂** a musí být tudíž dobře perfundován !!!

Excitation-contraction coupling in a ventricular cardiomyocyte



- Illustrated are the protein complexes, cardiomyocyte architecture and intracellular organelles involved in cardiac excitation–contraction coupling. The initial event in the cardiac cycle is membrane depolarization, which occurs with ion entry through connexin channels from a neighbouring cardiomyocyte (right) followed by opening of voltage-gated Na⁺ channels and Na⁺ entry (top). The resultant rapid depolarization of the membrane inactivates Na⁺ channels and opens both K⁺ channels and Ca²⁺ channels. Entry of Ca²⁺ into the cell triggers the release of Ca²⁺ from the sarcoplasmic reticulum through the ryanodine channel. Ca²⁺ then binds to the troponin complex and activates the contractile apparatus (the sarcomere, bottom). Cellular relaxation occurs on removal of Ca²⁺ from the cytosol by the Ca²⁺-uptake pumps of the sarcoplasmic reticulum and by Na⁺/Ca²⁺ exchange with the extracellular fluid. Intracellular Na⁺ homeostasis is achieved by the Na⁺/K⁺ pump. The molecular components that are required for normal electrophysiological activity, contractile function and cell–cell adhesion (the latter mediated by desmosomes) all need to be positioned correctly within the cell and anchored to each other and the cytoskeleton. Some cardiomyocyte components are not shown (for example, stretch-activated channels, and ankyrins that target channels and other proteins to their correct locations within the cell). Red stars indicate proteins encoded by genes that are mutated in primary arrhythmia syndromes; many of these proteins form part of macromolecular complexes, so mutations in several genes could be responsible for these syndromes. Green stars indicate protein complexes in which mutations in multiple genes cause cardiomyopathies often associated with arrhythmias; these complexes include the sarcomere (in hypertrophic cardiomyopathy), the desmosome (in arrhythmic right ventricular cardiomyopathy), and the cytoskeleton, sarcoglycan complex and mitochondrion (in dilated cardiomyopathy).

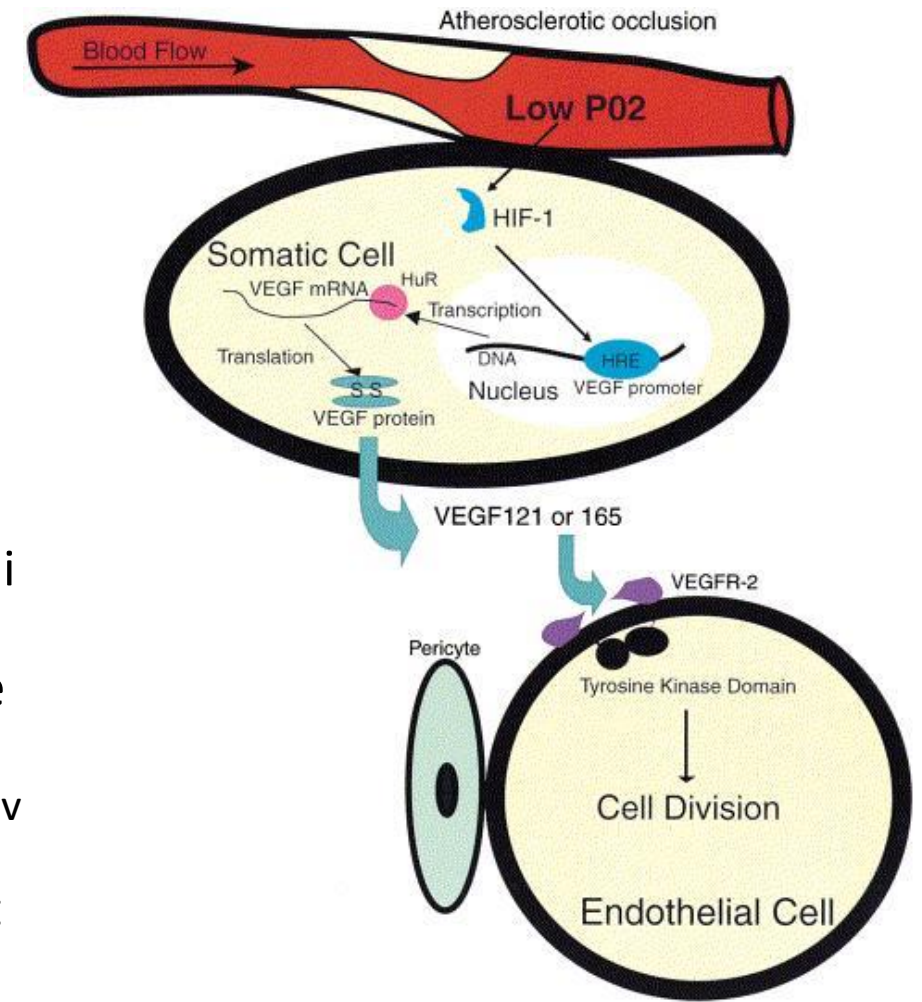
Extrakce O₂ různými tkáněmi /orgány

Tkáň / orgán	CaO ₂ - CvO ₂ (vol %)	% extrakce
srdce	10 - 12	65 - 70
kosterní sval (v klidu)	2 - 5	13 - 30
ledvina	2 - 3	13 - 20
střevo	4 - 6	25 - 40
kůže	1 - 2	7 - 13
celý organizmus		20 - 30 %

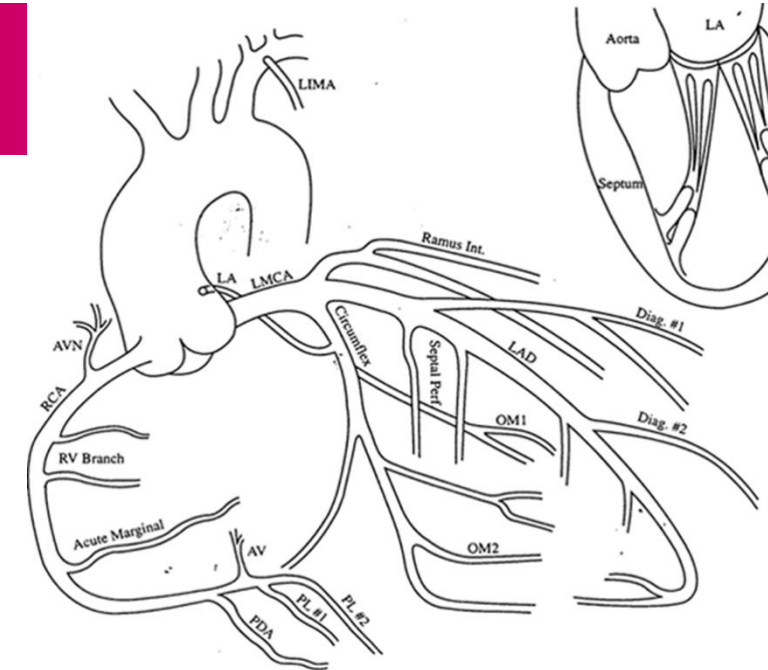
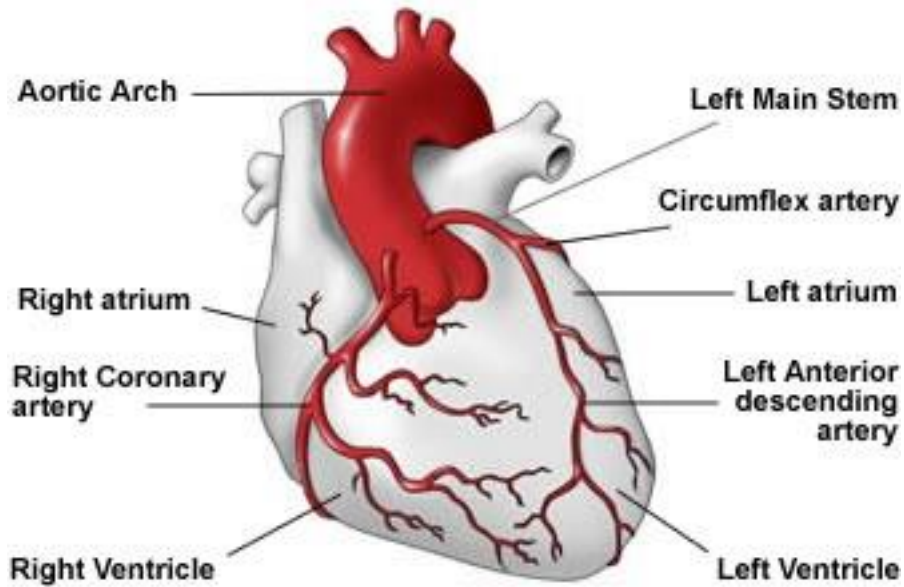
- teoreticky maximální množství kyslíku, které může být v dané tkáni extrahováno (CaO₂ - CvO₂) je asi 20 vol % (při CaO₂ = 200 ml O₂/l)
- ve skutečnosti je však maximální extrakce kyslíků asi 15 - 16 vol % vzhledem ke povaze disociační křivky hemoglobinu
- z tohoto pohledu již zdravé srdce extrahuje už v klidu dvě třetiny veškerého fyziologicky dostupného kyslíku (10 - 12%)
- při zátěži je nutno zvýšit průtok krve myokardem (**koronární rezerva**), zvýšení extrakce již není možné

Koronární průtok – kvantitativní aspekty

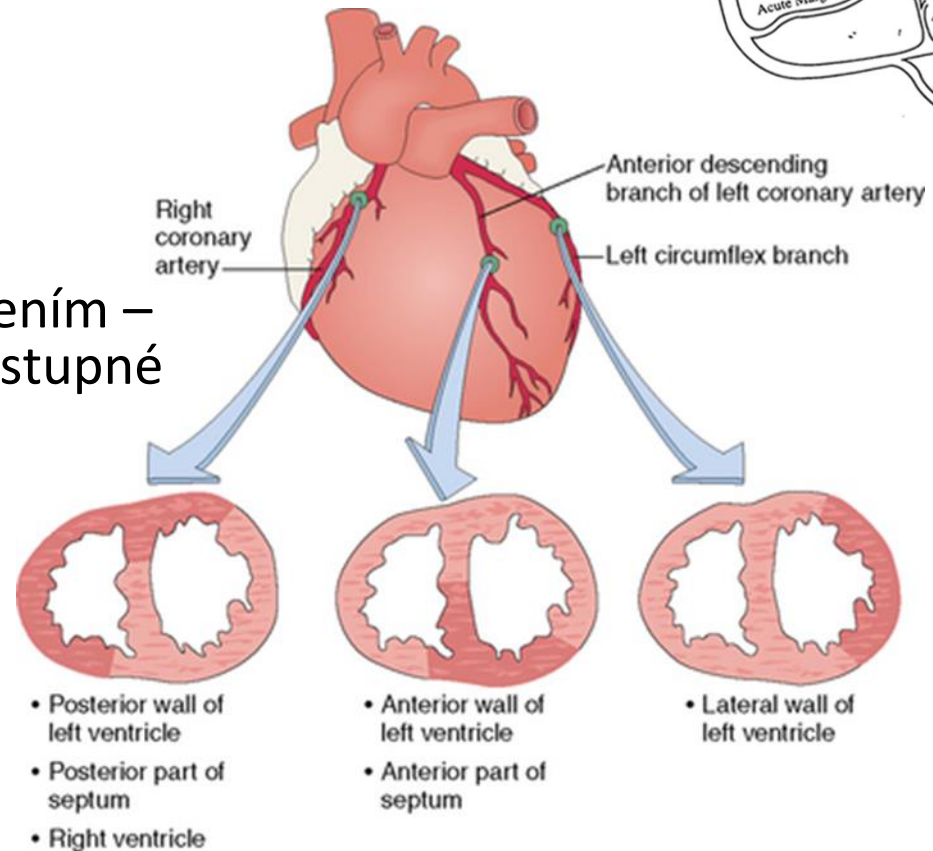
- množství kyslíku přiváděné koronární krví (VO_2):
 - ~ 45 ml O_2 /min
 - $VO_2 = Q_m \times CaO_2$
 - průtok myokardem (Q_m) = 210 – 240 ml/min v klidu
 - ale 1000 – 1200 ml/min během zátěže
 - koncentrace kyslíku v arteriální krvi (CaO_2) = 200 ml O_2 /l
 - pro $PaO_2 = 13.3$ kPa a $c[Hb] = 150$ g/l
- **spotřeba v klidovém stavu: ~ 30 ml O_2 /min, tj. $\sim 65 - 70\%$ dostupného O_2**
 - velmi vysoká extrakce O_2 (A - VO_2 diference) ve srovnání s jinými orgány
- při takovéto extrakci je jediným mechanismem, který dovede zvýšit přívod kyslíku do myokardu **zvýšení krevního přítoku**
 - zvýšení extrakce z hemoglobinu acidózou, teplotou aj. (tj. posun doprav v disociační křivce) zde již není účinné
 - vzhledem k tomu, že aorta má konstantní tlak, tohoto lze docílit jediné **vazodilací v koronárním řečišti = koronární rezerva**



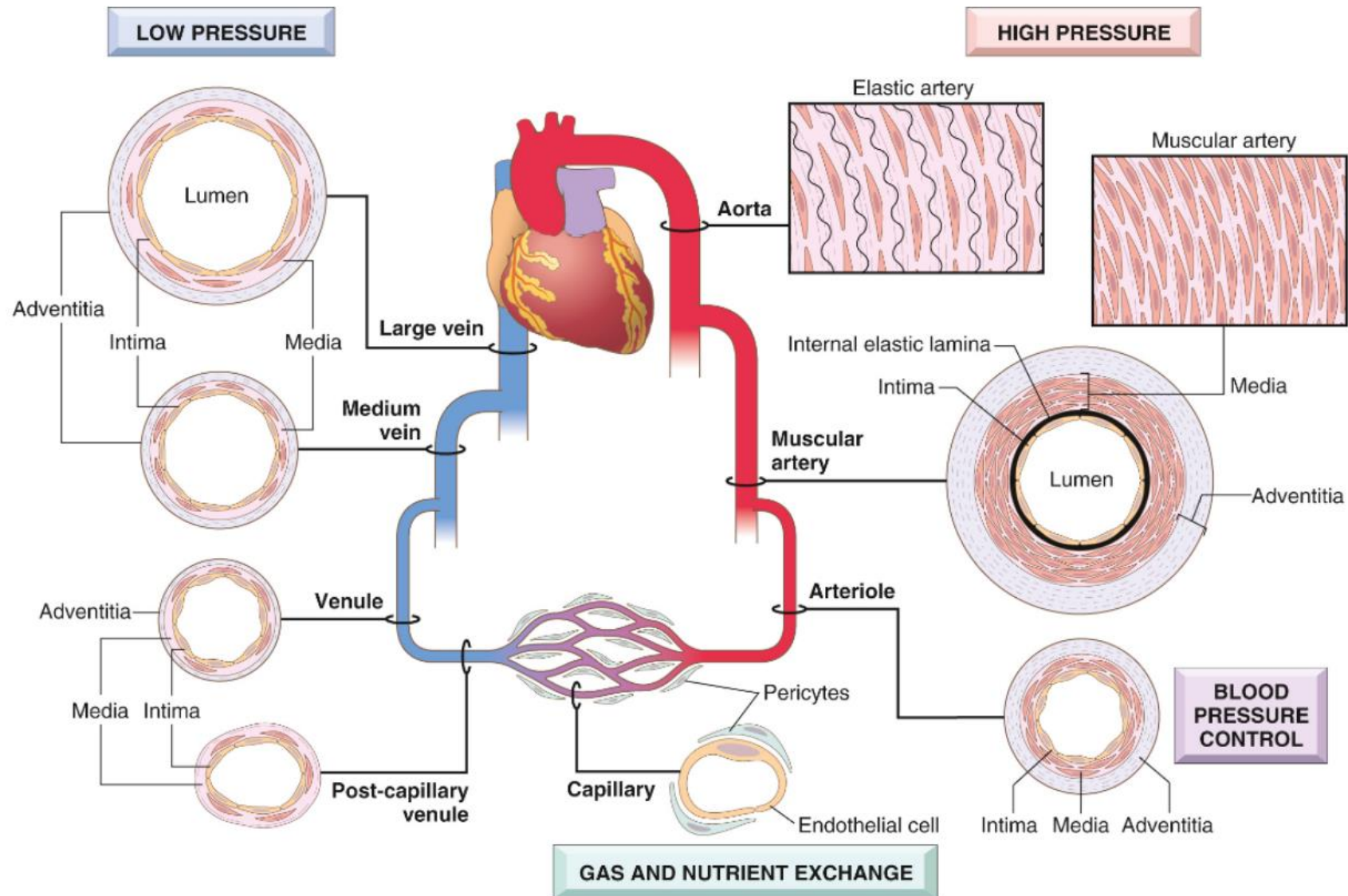
Krevní zásobení srdce



- dodávka O_2 je zajišťována cévním zásobením – **koronární (věňčité) arterie*** – větve vzestupné aorty
 - (1) levá koronární arterie
 - (a) levá přední sestupná větev
 - přední část LK a PK a přední část septa
 - (b) ramus circumflexus
 - levá a zadní část LK
 - (2) pravá koronární arterie
 - zásobuje PK

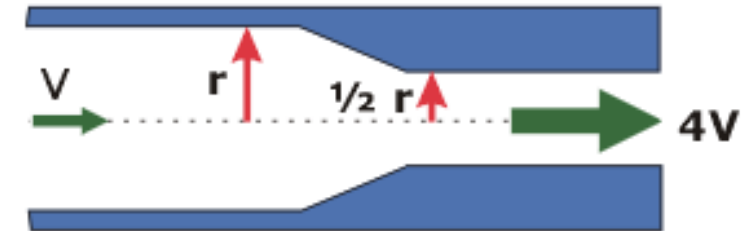
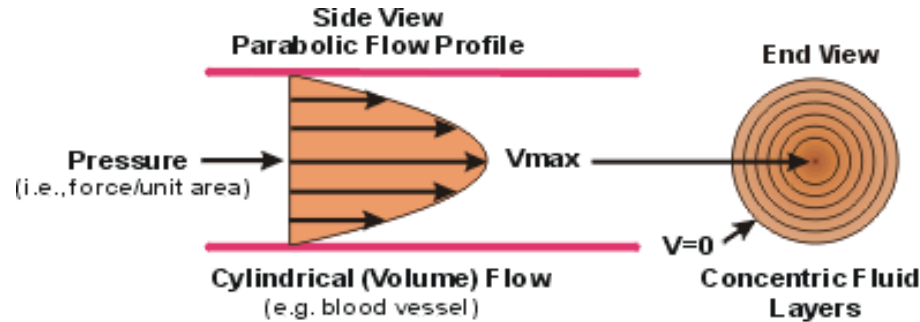


Morfologie cév vzhledem k funkci



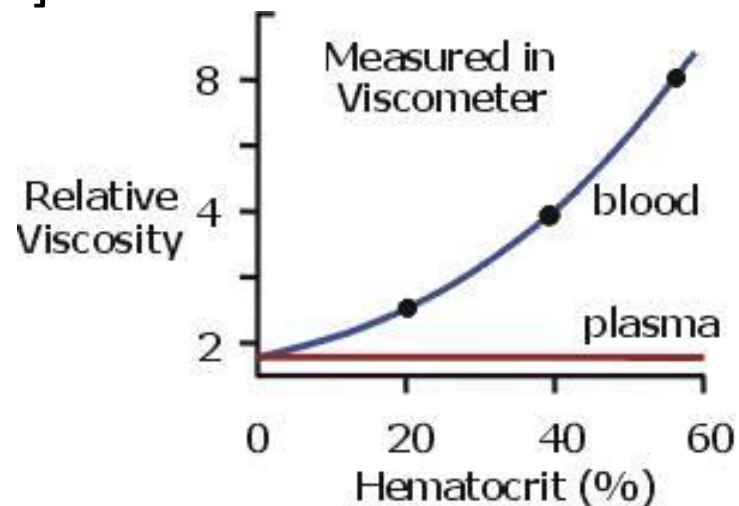
Fyzikální parametry cirkulace

- tok
 - laminární
 - normálně většina cirkulace
 - turbulentní
 - za stenózou, bifurkace
- rychlost [V]
 - Reynoldsovo číslo
- průtok (Ohmův zák.)
 - flow [F] = tlak [P] / rezistence [R]
- rezistence (Poiseuillův zák.)
 - $R = \eta \times L / \pi \times r^4$
- viskozita [η]
 - hematokrit, teplota
- tlak (Laplaceův zák.)
 - $P = \text{tenze [T]} / \text{diametr [r]}$



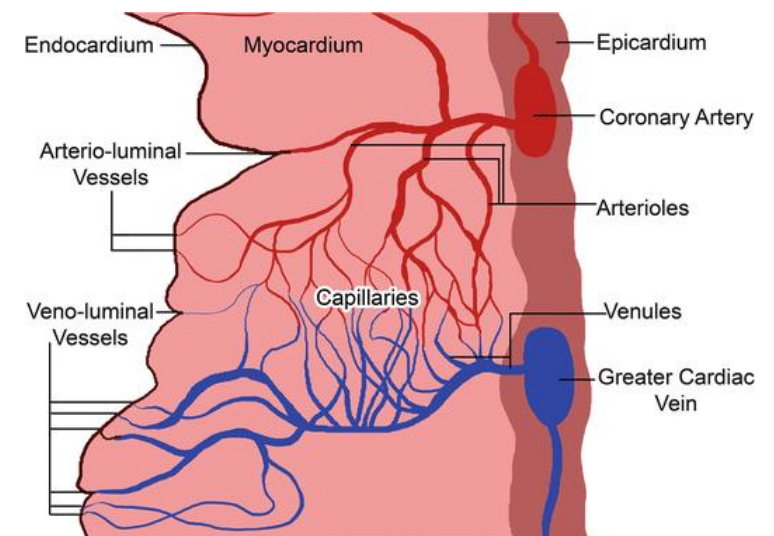
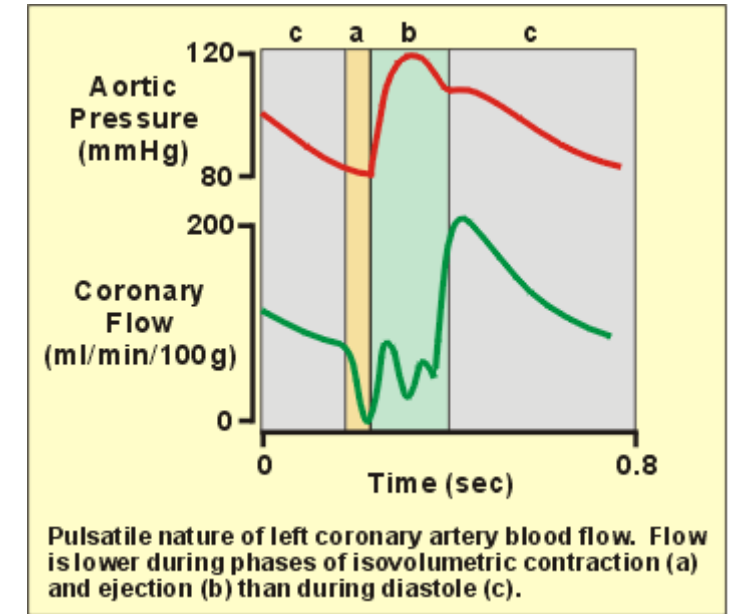
$$F = V \cdot A \text{ and } A = \pi \cdot r^2$$

therefore,
 $V \propto 1/r^2$



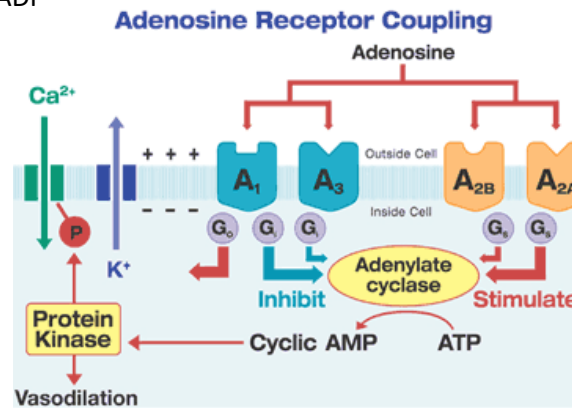
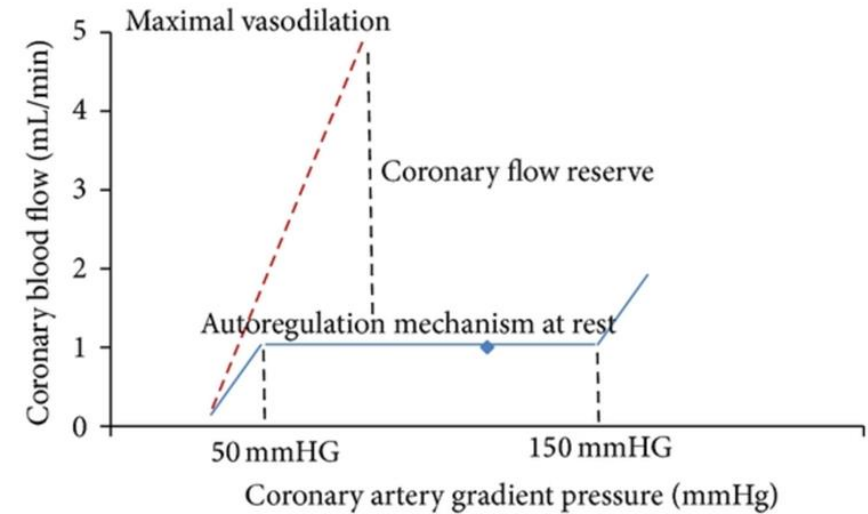
Koronární průtok – časová a prostorová dynamika

- průtok je **omezen během systoly** protože:
 - (1) problematický odstup koronárních tepen těsně za chlopní
 - dochází k dočasné blokádě ústí koronárních tepen otevřenou aortální chlopní
 - (2) rychlý průtok během systoly
 - “vysává” krev do hl. toku (tzv. “Venturiho efekt”)
 - (3) komprese cév během systolické kontrakce
- většina průtoku se tudíž realizuje během **diastoly**
 - **tachykardie** zkracuje diastolu a tím průtok
- navíc, **subendokard** je mnohem více **náchylnější k ischemii než epikard** protože:
 - koronární arterie procházejí myokardem ve směru od povrchu (epikardu) do nitra (k endokardu)
 - pokles diametru a tenze kyslíku
 - ↓ perfuzního tlaku patologicky (např. AS stenóza epikardiální arterie aterosklerózou)
 - systolická komprese rovněž není univerzálně distribuována
 - větší v subendokardu
 - ↑ intrakardiální tlak patologicky např. při kongesci či regurgitaci (např. srdeční selhání)
 - nižší denzita kapilární sítě v subendokardu ve srovnání s epikardem

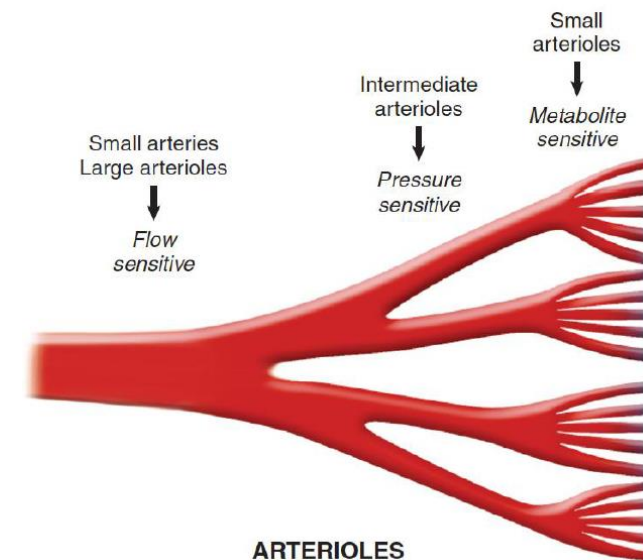


Autoregulace koronárního průtoku – reflektuje nároky na O₂

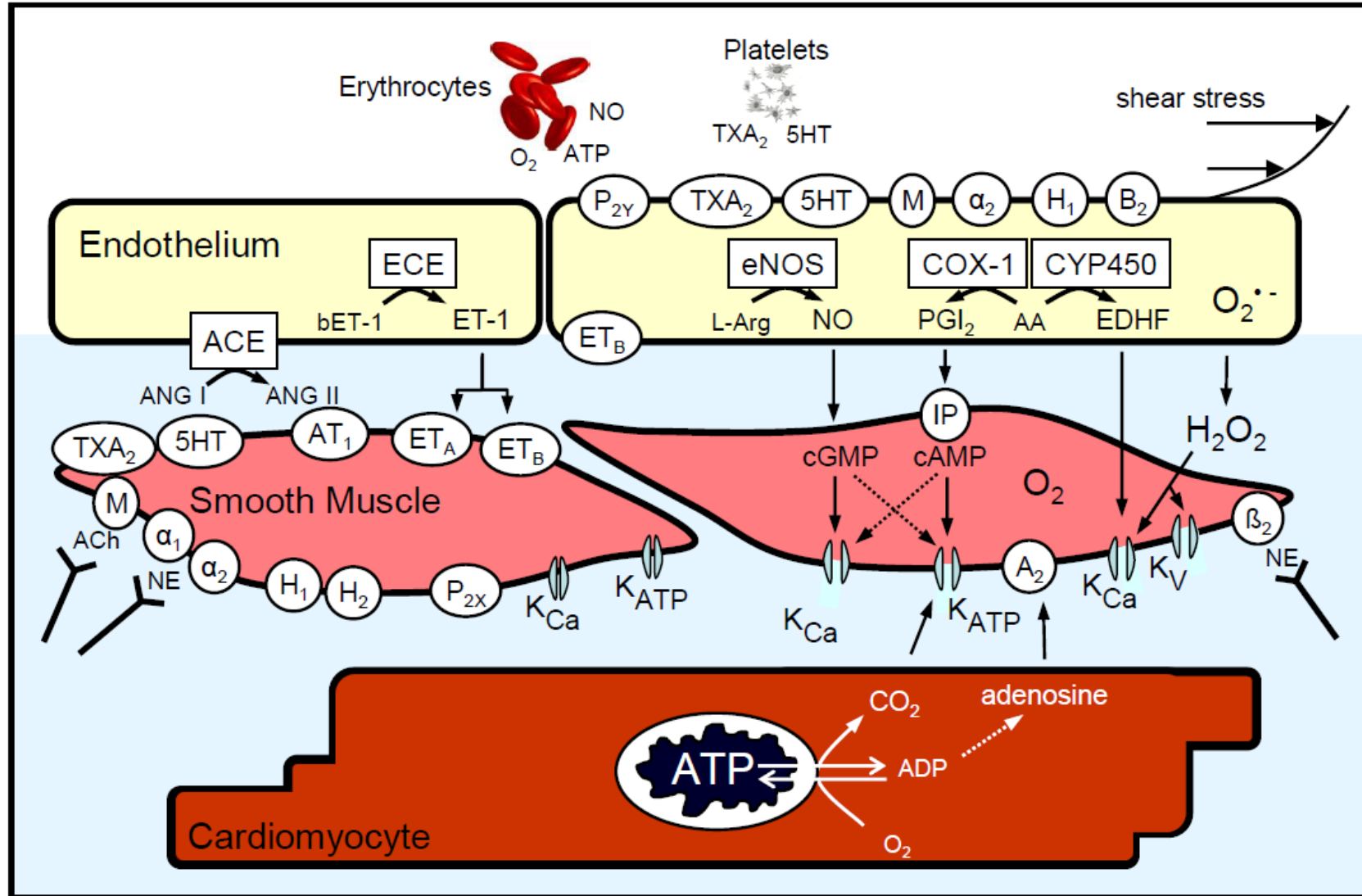
- autoregulace mezi 60 - 200 mmHg perfuzního tlaku (tj. systémového arteriálního tlaku) pomáhá udržet normální koronární průtok nezávisle na změnách aortálního tlaku
 - **rezistenční koronární arterie** (100-400 μ m diametr) – **hamodynamická regulace**
 - shear-stress (flow-induced) zprostředkovaná intraluminální kontrola – dilatace pomocí endoteliálního NO
 - myogenní regulace jako odpověď na transmurní tlak v cévách pomocí stretch-activated L-type Ca channels (Ca²⁺ influx)
 - **arterioly - metabolická regulace**
 - **adenosin** jako nejdůležitější mediátor aktivní hyperemie
 - metabolický „coupler“ spotřeby kyslíku a koronárního průtoku = tvořen z AMP pomocí 5'-nucleotidasy
 - AMP je tvořen hydrolýzou intracelulárního ATP a ADP



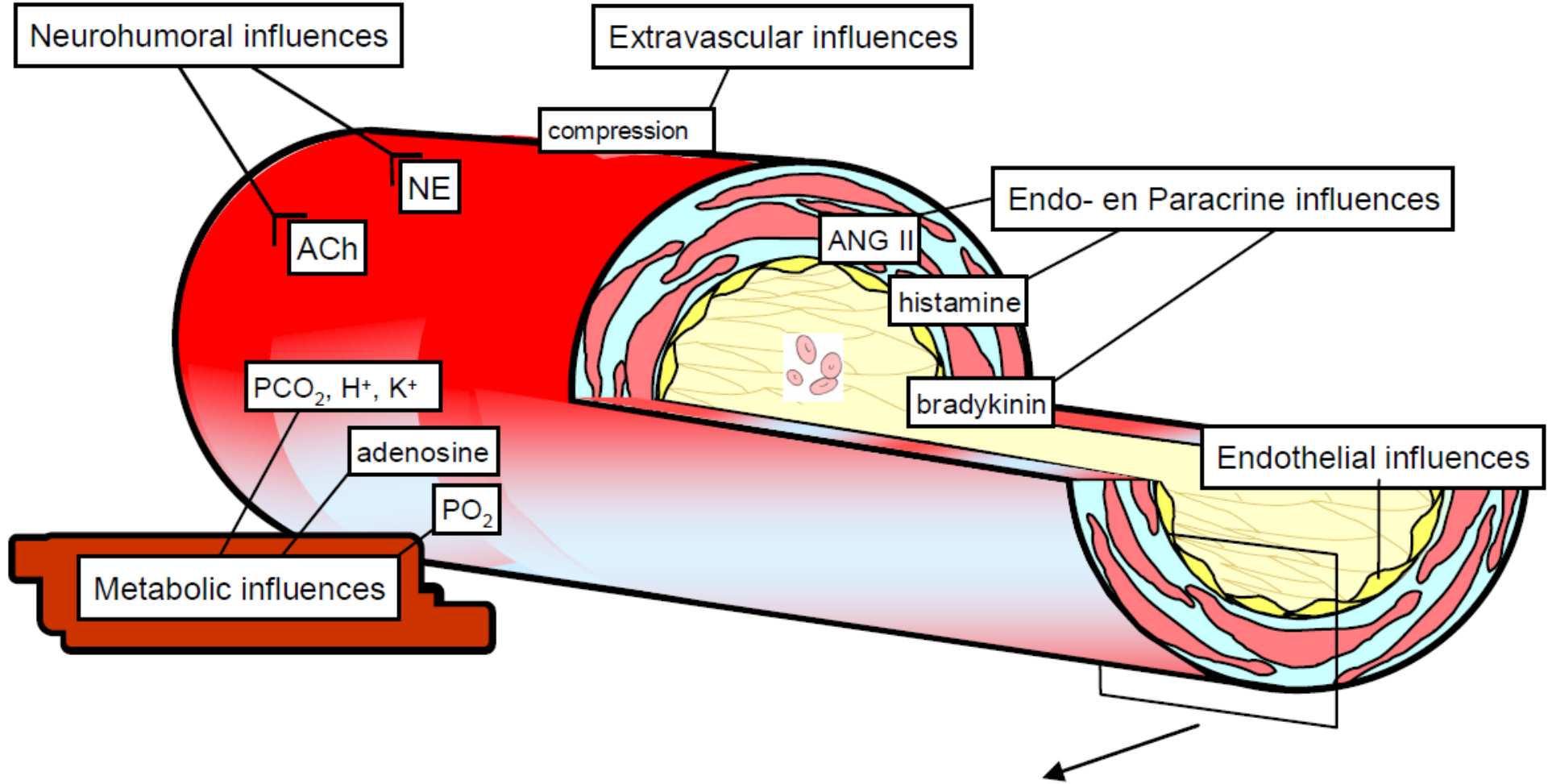
- **nervová regulace** – zanedbatelná v klidu
 - během sympatické aktivace (zejm. **β -adrenergní**) dochází k vazodilataci
 - a dalším efektům (inotropie, chronotropie apod.)
 - α -1 vazokonstrikční efekt na koronární arterie je nevýznamný resp. překonán
 - + Ach indukovaná vazodilatace (ačkoliv role parasymptiku je obecně méně jasná)



Control of Coronary Microvascular Tone



Shrnutí kontrolních mechanismů koronární rezistence

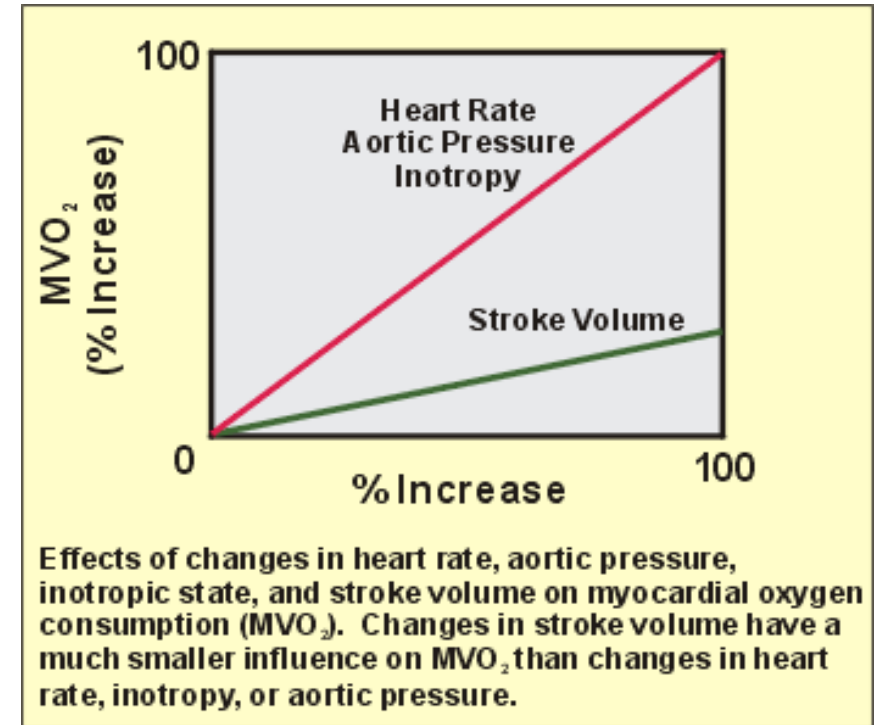


Faktory ovlivňující spotřebu O₂ myokardem

- (1) srdeční frekvence
 - více srdečních cyklů = více energie (ATP)
 - opět sympatikus, zvláště dlouhodobá aktivace
- (2) kontraktilita
 - efekt sympatiku mění (1) i (2) - pozitivně chrono- a inotropní - a tím zvyšuje spotřebu O₂ (MVO₂)
 - nevýhodné zejména u dlouhodobé hyperaktivity
- (3) napětí ve stěně →
 - to je důvodem MVO₂ roste při tlakovém nebo objemovém přetížení
 - ale rozdílně !! (LaPlaceův zák.)
- (4) objem svaloviny myokardu
 - proto MVO₂ roste u srdeční hypertrofie, zvláště maladaptivní (= bez adekvátní angiogeneze)
- hrubým odhadem energetických nároků srdce je **tension - time index** (TTI)
 - STK x frekvence

$$T \propto P \cdot r$$

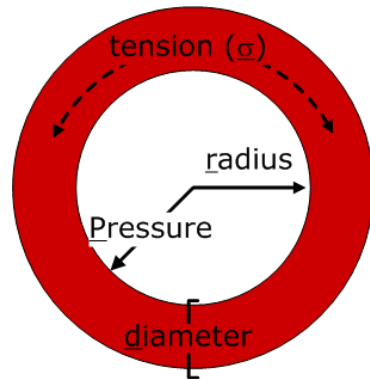
$$T \propto P \cdot \sqrt[3]{V}$$



Napětí ve stěně x tlakové a objemové přetížení x spotřeba O₂

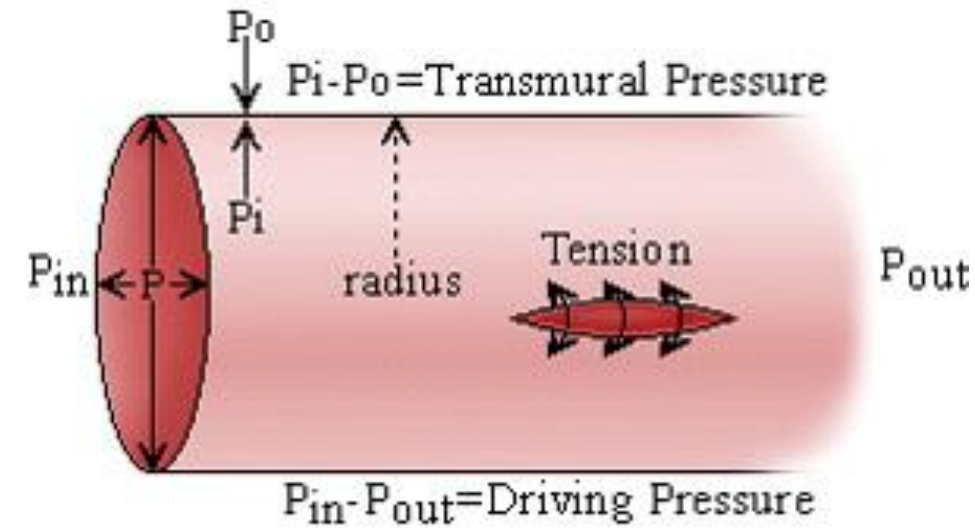
- **napětí ve stěně (σ)** = tenze generovaná myocyty, která má za výsledek určitý intraventrikulární tlak při daném průměru komory
- tlakové a volumové přetížení mají velmi rozdílný efekt na MVO₂
 - ↑ afterload = ↑ **tlak**
 - ↑ preload = ↑ **volum** (plnění ~ end-diastolický objem)

- $V = 4/3\pi \times r^3$
- $r = \sqrt[3]{V}$
- $\sigma = P \times \sqrt[3]{V} / d$



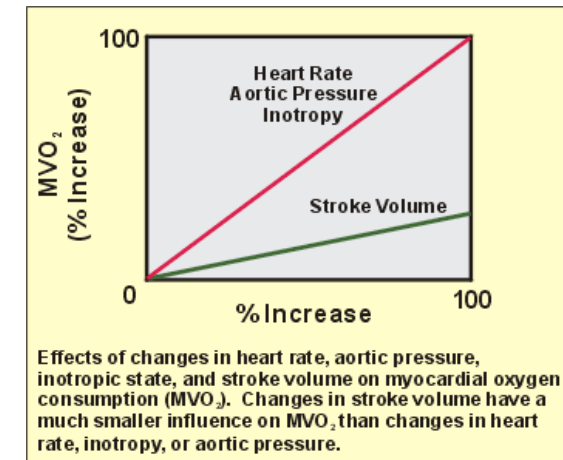
La Place law:

$$\sigma = P \times r / d$$



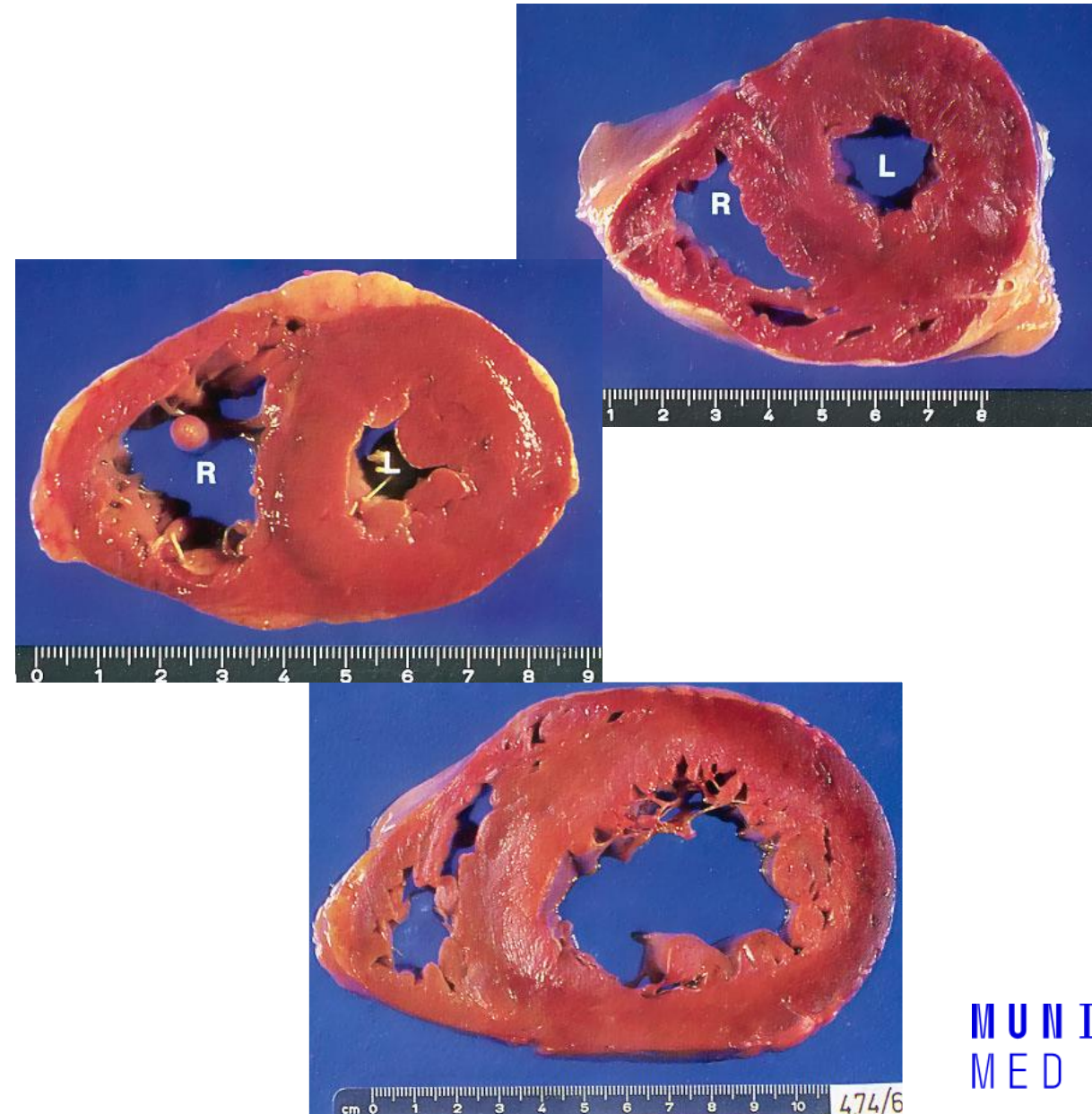
viz
předchozí
slide

- 100% zvýšení objemu komory (V) zvýší napětí ve stěně (σ) jen o 26%
- zatímco zvýšení tlaku v komoře (P) o 100% zvýší napětí ve stěně (σ) o 100%!



Proč hypertrofie nakonec nesnižuje spotřebu O₂ myokardem

- hypertrofie (= ↑ tloušťky stěny (d)) je kompenzační reakcí přetíženého myokardu (**tlakově** či **objemově**), která chce normalizovat napětí ve stěně (σ na gram svaloviny)
 - důvodem pro snahu o snížení σ je snížení spotřeby O₂
 - $\sigma = P \times r / d$
 - když napětí ve stěně (tj. potřeba generovat větší tlak bránící rozpětí svaloviny při přetížení) a tím i MVO₂ vzroste, hypertrofie iniciálně kompenzuje a snižuje MVO₂
- ale jak se dále celková masa myokardu zvětšuje, MVO₂ dále rovněž roste
 - patologická hypertrofie není provázena adekvátním “zhuštěním” koronárního řečiště

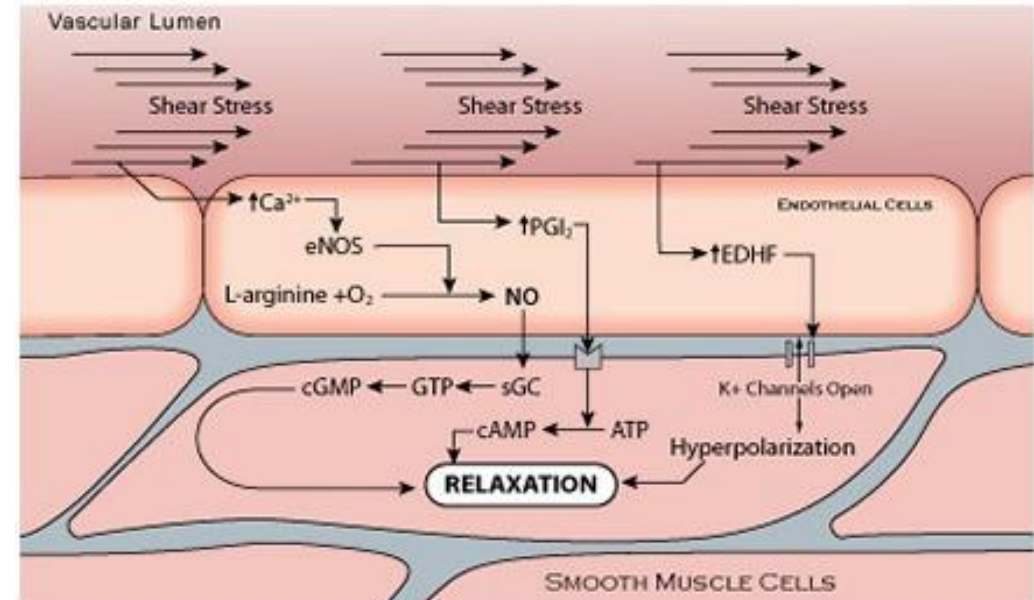
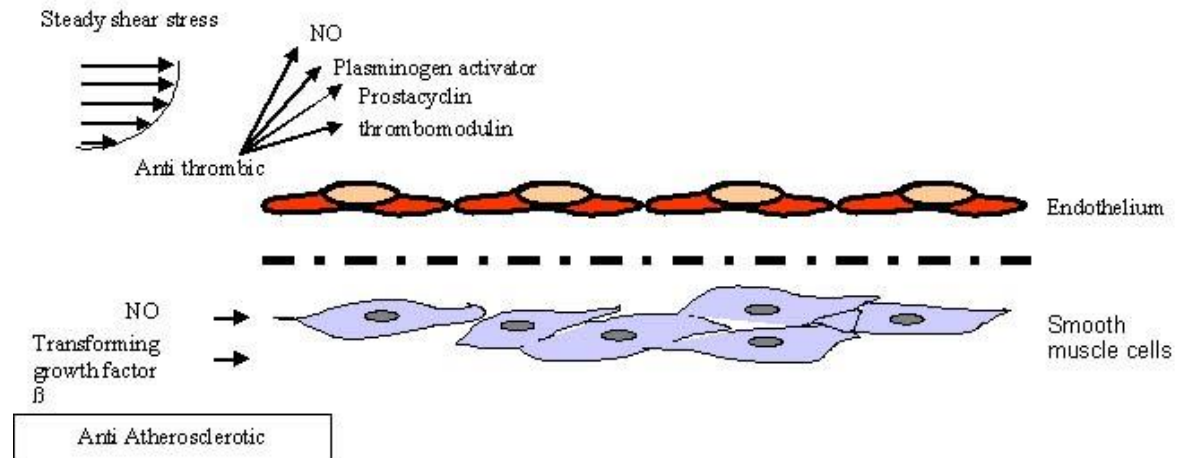




ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE JAKO INICIÁLNÍ STADIUM AS

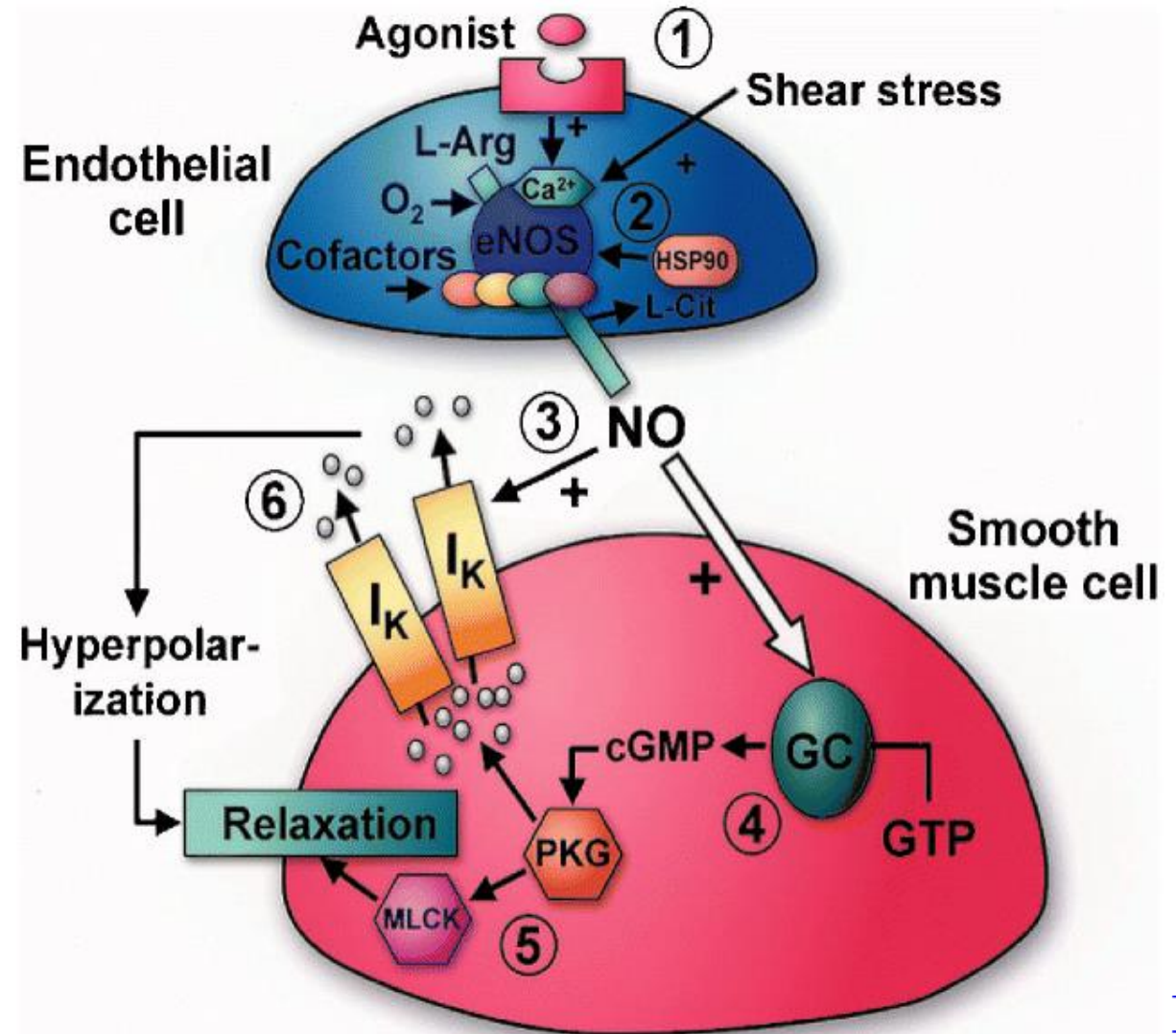
Funkce endotelových bb.

- Endotel je vystaven 2 typům mechanického zatížení (deformaci)
 - cirkumferenční stress (rozpínání) – generuje napětí ve stěně (La Place)
 - frikční – shear stress – mění transkripci genů a garantuje fyziologické vlastnosti endotelu
- (1) **vazodilatace**
 - hl. sval. bb. (SMC) medie cév – zvláště arteriol – pracují v těsném spojení s endoteliemi
 - účinkem hormonů, neurotransmiterů (**ACh**) a shear stresu dochází k reakcím ovlivňujícím SMC prostřednictvím druhých posílů
 - fosfolipázy A2 (**PLA2**), která aktivuje cyklooxygenázu (**COX**) a prostacyclin syntázu (PCS) k produkci prostaglandinů (**PGI₂**). Ty snadno difundují k SMC
 - syntéza oxidu dusnatého (L-argináza, **NOS**) produkuje vysoce difuzibilní plynný "neurotransmitter" **NO**, který účinkuje na SMC skrze G-proteinovou signalizaci a přímo přes iontové kanály
- (2) **antiadhezivní /protizánětlivý** účinek fyziologický endotel netvoří VCAM, ICAM, selektiny, ...
- (3) **antitrombotický, antiagregační a fibrinolytický** účinek
 - heparansulfát
 - thrombomodulin
 - tPA



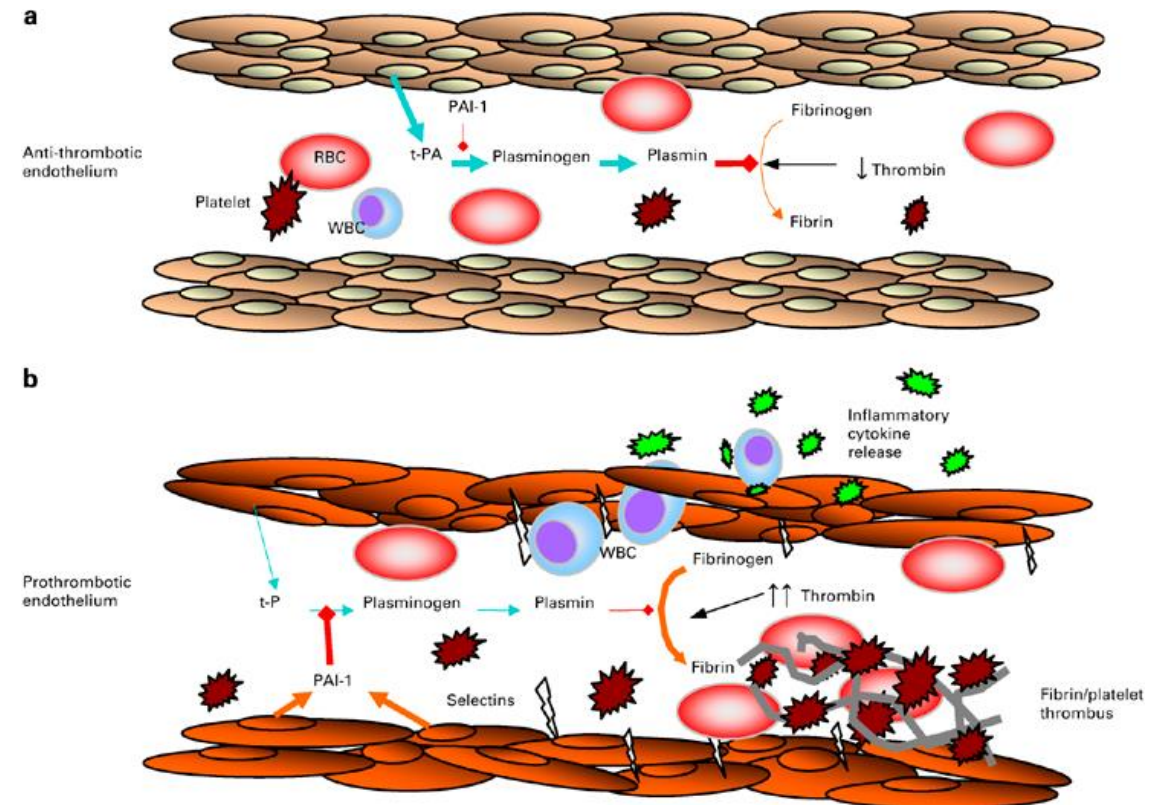
NO zprostředkovaná vazodilatace

- Biosynthesis of the key endogenous vasodilator NO is principally performed by the calcium-dependent endothelial isoform of eNOS. This is triggered by the binding of agonists or by shear stress (1) and facilitated by a variety of cofactors and the molecular chaperone HSP90. The amino acid L-Arg is converted by eNOS into NO (2), with L-Cit as a byproduct. NO diffuses into adjacent smooth muscle cells (3) where it activates its effector enzyme, GC. GC (4) converts GTP into the second messenger cGMP, which activates PKG (5), leading to modulation of myosin light chain kinase and smooth muscle relaxation. PKG also modulates the activity of potassium channels (IK; 6), thereby increasing cell membrane hyperpolarization and causing relaxation. As shown, NO can also modulate potassium channels in a direct, cGMP-independent manner (Bolotina et al., 1994). NO, nitric oxide; eNOS, nitric oxide synthase; HSP90, heat-shock protein 90; L-Arg, L-arginine; L-Cit, L-citrulline; GC, guanylate cyclase; GTP, guanosine triphosphate; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; PKG, protein kinase G.



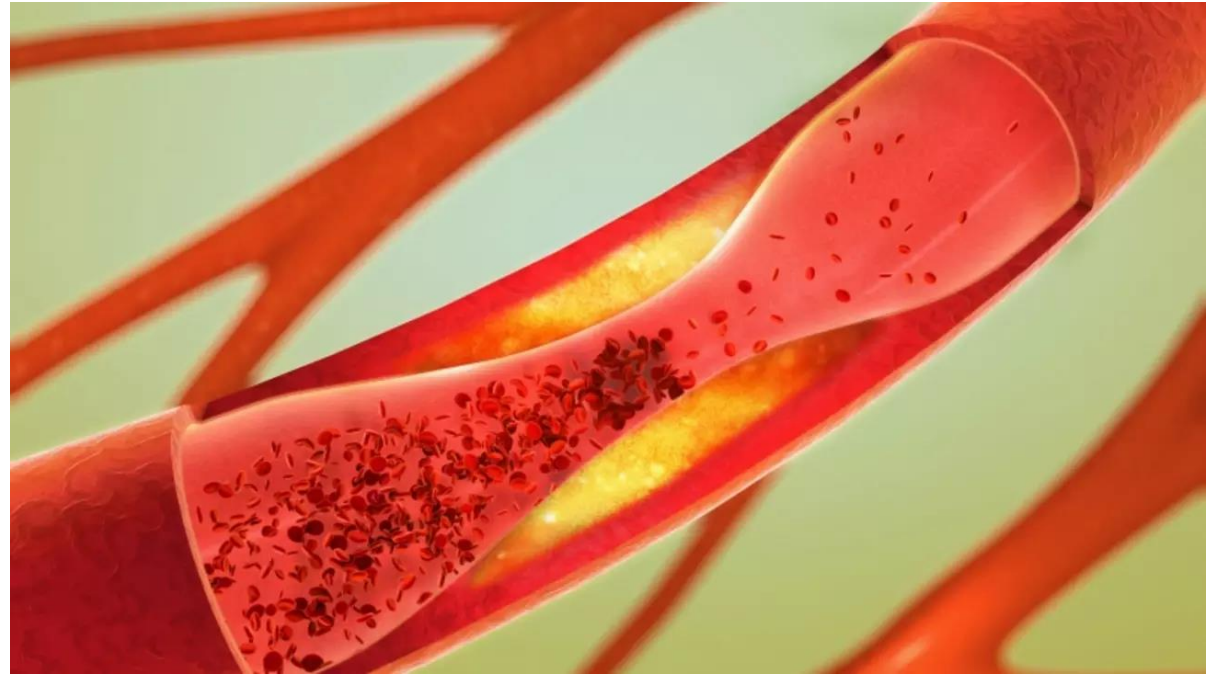
Endotelová (dys)funkce

- endotel má zásadní regulační vliv na funkci a morfologii cévy
- může být porušen mnoha různými mechanickými, chemickými i biologickými inzulty, zejm. v důsledku:
 - zvýšeného tlaku na cévní stěnu (**hypertenze**)
 - nepřiměřený mechanický shear stres (**turbulentní proudění - bifurkace**)
 - **biochemických** abnormalit
 - oxidativně a glukózou modifikované proteiny
 - např. LDL
 - zvýš. homocystein
 - **oxidačního stresu**
 - volné kyslíkové radikály tvořené při kouření či zánětu
 - **zánětvých markerů**
 - např. CRP
 - některých infekcí / **patogenů**
 - Chlamydia pneumoniae
 - Helicobacter pylori
- endotelová dysfunkce je významný a iniciální pro-aterogenní faktor zvyšující
 - konstriční potenciál
 - adhezivitu a permeabilitu
 - protrombotický potenciál



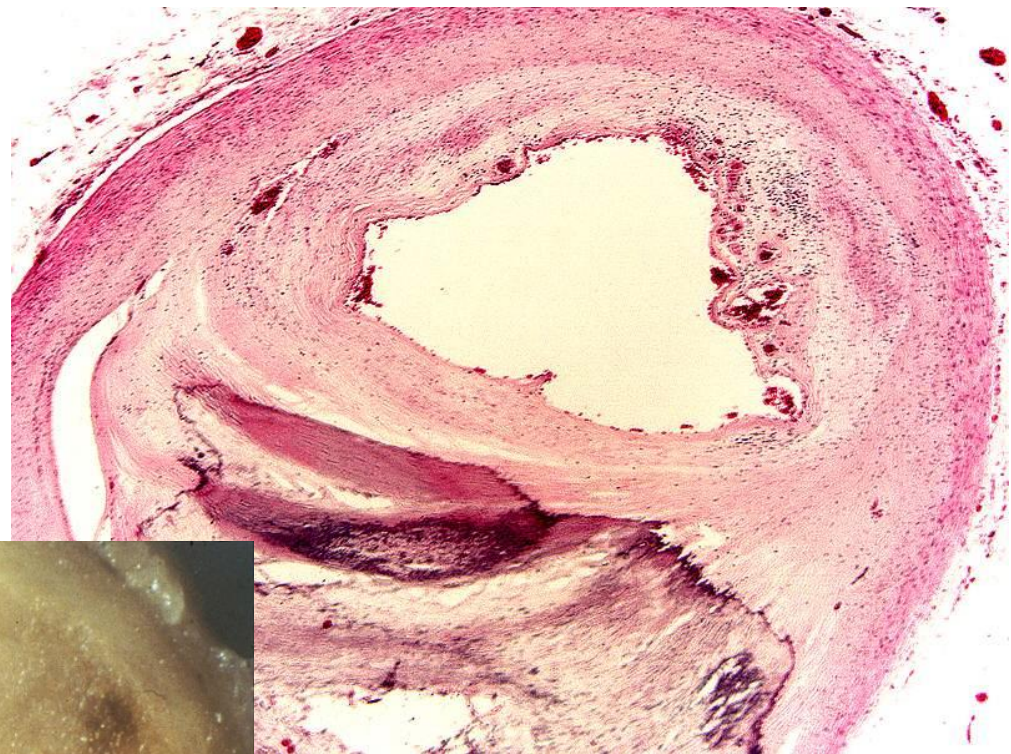
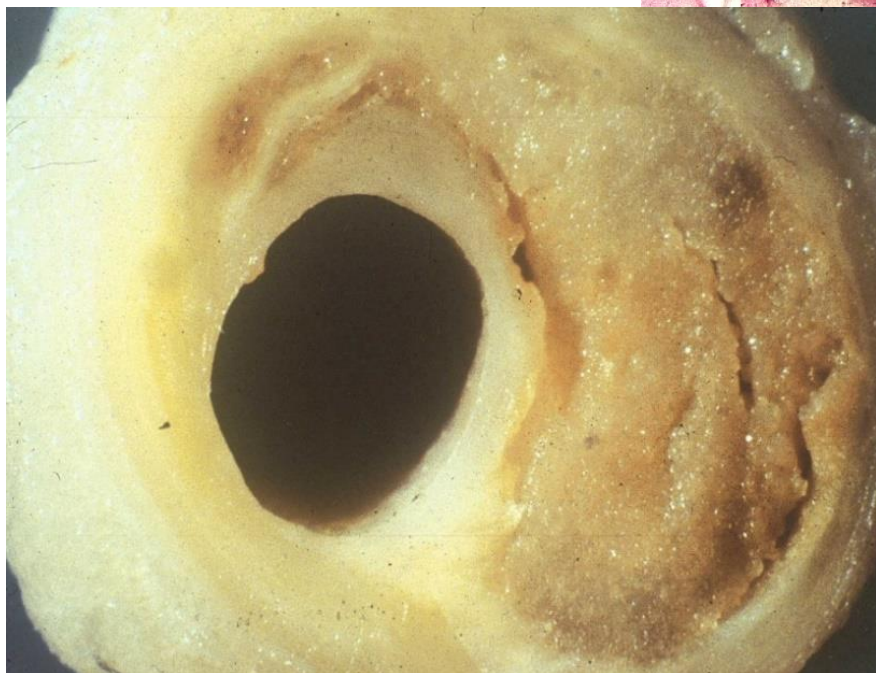
Endotel - shrnutí

Funkční	Dysfunkční
konstantní vazodilatace v důsledku mechanických stimulů (shear stress) a mediátorů (Ach, bradykinin) zprostředkovaná NO, PGI ₂ (popř. adenosinem)	větší citlivost k syst. a parakrinním vazokonstrikčním mediátorům (adrenalin, noradrenalin, AT II, serotonin) a aktivní tvorba vazokonstriktorů (ET-1)
antiadhezivní / protizánětlivý stav (NO, PGI ₂), inhibice exprese adhezivních proteinů	exprese adhezivních molekul (ICAM, VCAM, selektiny), produkce cytokinů (např. MCP-1) vedoucí k atrakci a migraci prozánětlivých buněk do subendoteliálního prostoru
stálý místní antikoagulační, (heparansulfát, trombomodulin) antiagregační resp. trombolytický stav (tPA)	protrombotický fenotyp (vWf, TF, PAI-1)



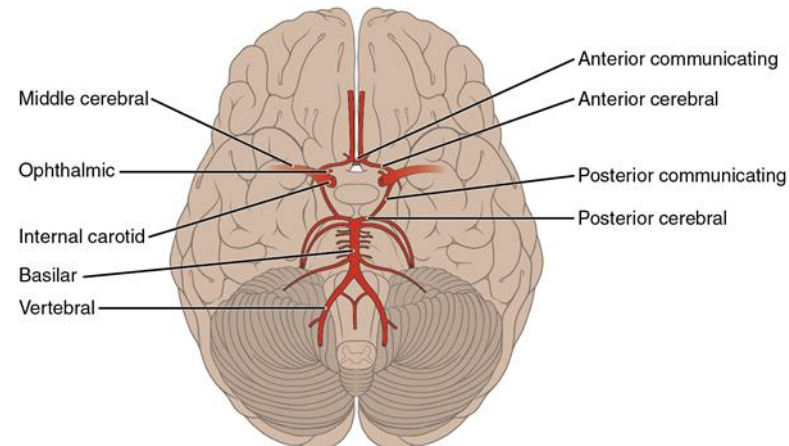
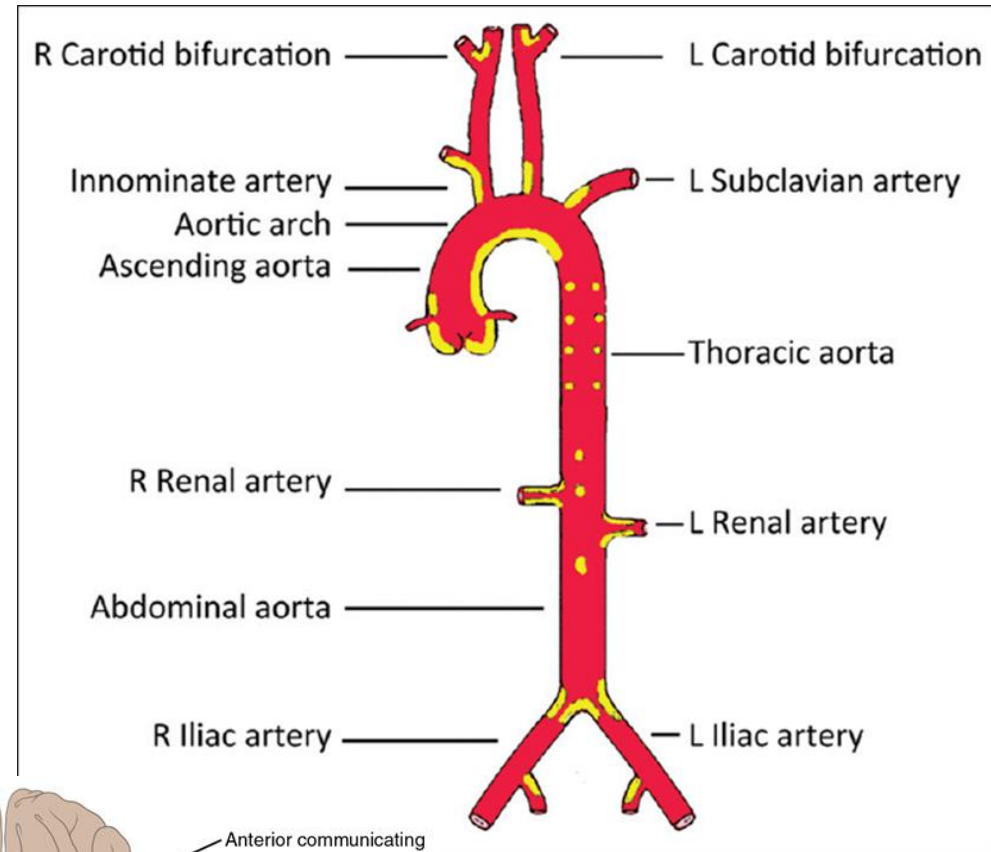
KORONÁRNÍ ATEROSKLERÓZA

Tepny postižené aterosklerózou (AS)



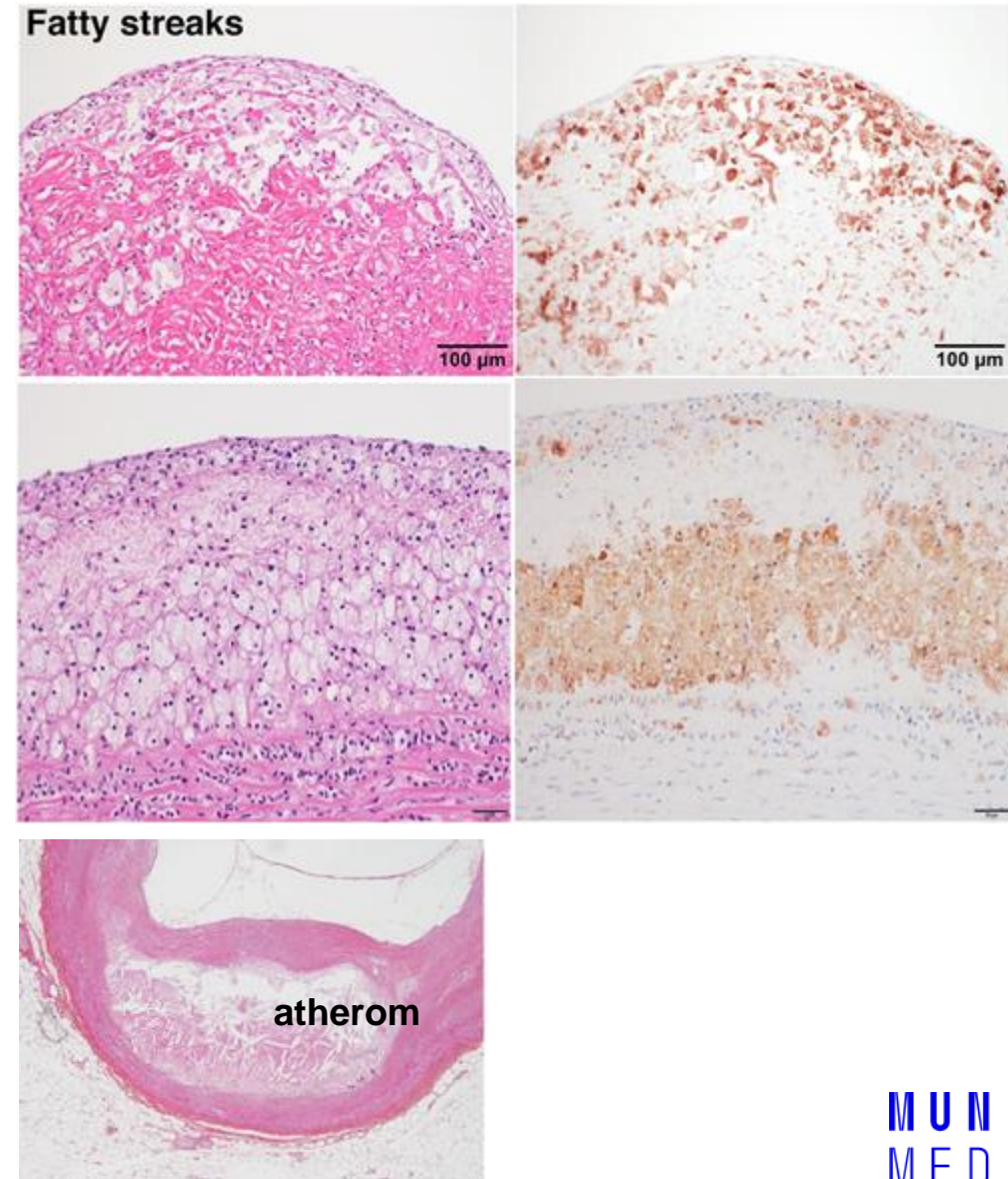
AS – základní fakta

- AS je nejčastějším typem **arteriosklerózy**
 - tj. jakékoliv snížení elasticity cévy, např. AS, kalcifikace medie aj.
 - 3 formy
 - Mönckebergerova – depozice kalcia v tunica media u starých osob
 - hyalinní arterioloskleróza u hypertoniků
 - a klasická AS s ateromy (athero = porridge + sklerosis = ztvrdnutí)
- AS představuje degenerativní proces ve stěně cév (na začátku zejm. intima) **na podkladě chronického zánětu**
- je důsledkem **multifaktoriálního** působení endogenních faktorů (velmi často s určitou genetickou komponentou) a faktorů zevního prostředí
- teoreticky může postihnout jakoukoliv cévu, prakticky hlavně **arterie** (= arterioskleróza)
 - což podtrhuje velkou roli **krevního tlaku a obecně hemodynamických faktorů**
 - z arterií ale zase ne všechny, ale zejména ty **v predilekčních lokalizacích** (tj. bifurkace a nelaminární proudění) a zde zase typicky **segmentárně**
 - např. koronární řečiště,
 - bifurkace karotid,
 - mozková cirkulace,
 - odstup a. renalis,
 - bifurkace tepen DKK
 - hrudní aorta (riziko disekce)
 - naopak jiné lokalizace jsou typicky rezistentní k AS
 - např. a. thoracica int. (používaná jako štěp pro by-pass)
 - a. hepatica
 - a. radialis



AS – základní fakta

- v patogenezi se uplatňují zejm.
 - (1) modifikované lipoproteiny (LDL)
 - (2) endotelové bb. měnící své vlastnosti (zejm. adhezivitu a permeabilitu, sekrece chemokinů)
 - (3) makrofágy odvozené z monocytů, které migrují do intimy a tvoří „pěnové bb.“
 - (4) normální bb. stěny cév (zejm. hl. sval. bb. intimy)
 - (5) další imunitní bb. (zejm. T lymfocyty a popř. žírné bb.)
- z časového hlediska rozlišujeme několik **patogenetických fází** a morfologicky několik **stádií** (resp. mikroskopických nálezů) při rozvoji AS procesu:
 - (1) iniciace
 - endotelová dysfunkce
 - stadium tukového proužku – *velmi časně již v dětství (ojedinělé sekční nálezy)*
 - (2) progrese
 - difuzní ztlustění intimy (diffuse intimal thickening, DIT) na vrub akumulace pěnových bb., migrace hl. sval. bb. z medie a expanze extracelulární matrix
 - fibrózní plát (atherom s fibrózní čepičkou)
 - kalcifikace
 - (3) komplikace
 - remodelace – plát zpočátku expanduje abluminálně, později redukuje lumen – stenóza, klin. projevy ischemie v daném povodí
 - eroze plátu (nástěnný trombus, hojení, re-endotelizace)
 - fisura, ruptura plátu a násl. trombóza, okluze, kritická ischemie a nekróza tkáně

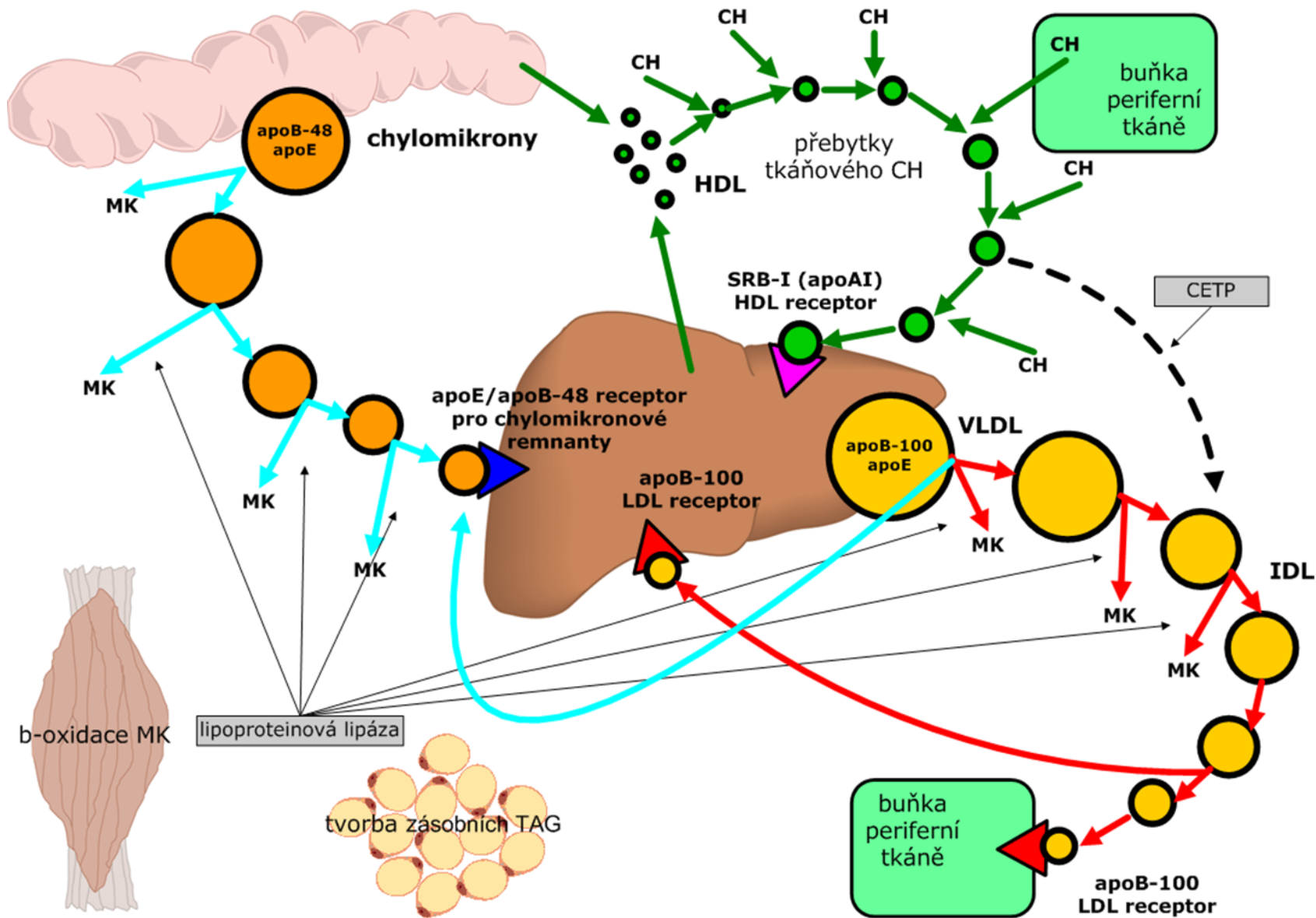


Rizikové faktory CVD/AS

- identifikace rizikových faktorů AS pomocí **prospektivních** studií
 - **Framinghamská studie** – identifikace hl. KV rizikových faktorů: ↑ TK, ↑ cholesterol, ↑ triglyceridy, ↓ HDL, kouření, obezita, diabetes, fyzická inaktivita, ↑ věk, pohlaví (mužské) a psychosociální faktory
 - originální kohorta (od r. 1948)
 - » 5,209 osob (32 – 60 let) z Framingham, Massachusetts, USA
 - » detailní vyšetření každé 2 roky
 - II. kohorta (od r. 1971)
 - » 5,124 dospělých potomků
 - III. kohorta
 - » 3,500 dětí (vnuků původních participantů)
 - pozdní klin. manifestace dlouhodobě nekompenzované hypertenze
 - IM, mozková mrtvice (→ ateroskleróza)
 - srdeční selhání (→ levostranná srd. hypertrofie)
 - selhání ledvin (→ hyperfiltrace, nefroskleróza)
 - retinopatie

Rizika AS	
Různě významný genetický efekt	Hlavní
	dyslipidemie (↑ LDL a VLDL, ↓ HDL)
	hypertenze
	diabetes mellitus
	mužské pohlaví
	Vedlejší (cca 20% KV stavů u lidí bez hlavních rizikových faktorů)
	↑ plasma homocystein
	↑ hemostatické faktory (fibrinogen, PAI, ..)
	↑ Lipoprotein (a) – Lp(a)
	chronický zánět vč. low-grade (hsCRP jako surogátní marker) např. u viscerální obezity
	} metabolický syndrom potencionovaný obezitou
ne-genetické	Environmentální
	kouření (major risk!) – ROS a zánět v dých. cestách
	fyzická inaktivita
	dieta
	infekce ?

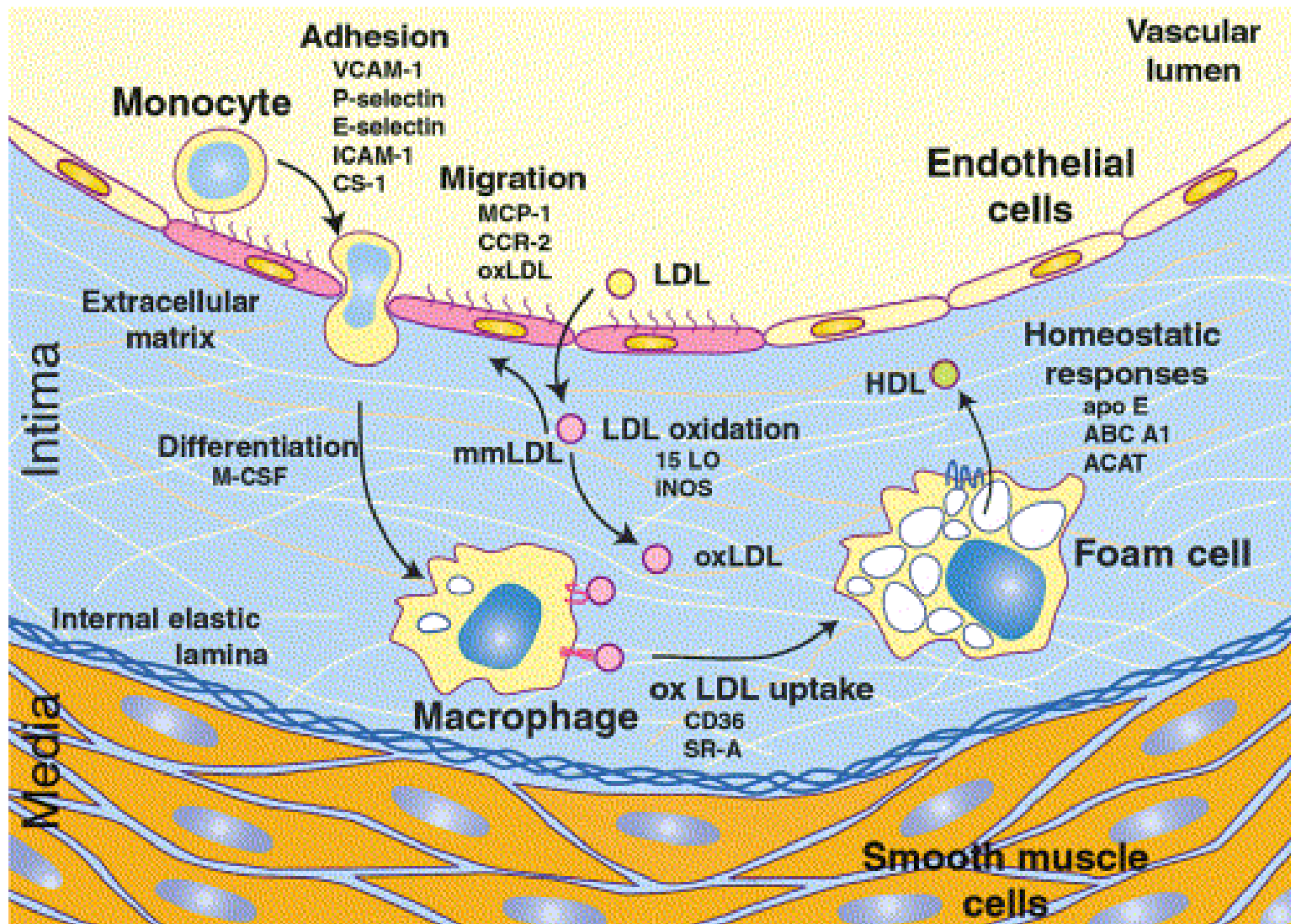
Metabolismus lipoproteinů / transport lipidů



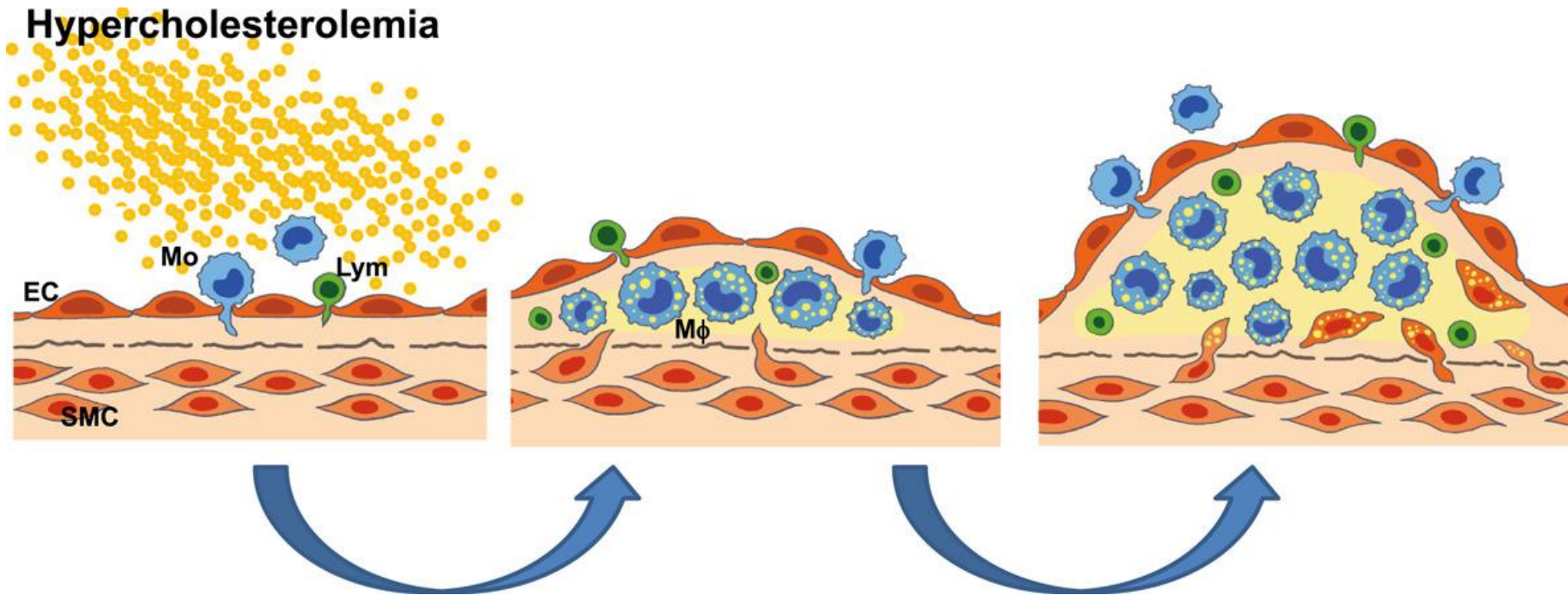
více detailů o roli LDL-C, HDL-C a TG-bohatých částic při vzniku AS a cílech pro farmakologické ovlivnění pro-aterogenní dyslipidemie viz později během PS dedikovaná separátní přednáška

(1) iniciace AS - tvorba tuk. proužku

- **LDL** je oxidativně (a jinak) **modifikován** (v cirkulaci i v subendoteliálním prostoru) na zpočátku minimálně modifikované LDL (mmLDL) a poté extenzivně oxidované LDL (oxLDL)
- mmLDL a oxLDL působí cytotoxicky a prozánětlivě a zvyšují expresi adhezivních molekul na endotelu
 - VCAM, ICAM, selektiny
 - omezené spektrum cytokinů? – MCP-1 (monocyte chemoattractant protein) – exprimované endotelovými bb.
- **monocyty** (a T lymf) adherují k endotel. bb. a migrují do subendoteliálního prostoru, monocyty zde **diferencují na makrofágy**
 - neutrofilů, které jsou normálně hlavním typem bb. v zánětl. lézích, zde chybí, což není doposud úplně vysvětleno
- makrofágy pohlcují oxLDL prostřednictvím tzv. scavengerových receptorů (SR-A a CD36) a vytváří tak **“pěnové” bb.**
 - makroskopicky patrné jako ploché žlutavé tečky či proužky v subendoteliu, odtud **“tukové proužky”**
 - krom monocyty/makrofágů z cirkulace jsou možným zdrojem pěnových bb. asi i metaplazované hl. sval. bb. z intimy
- volný cholesterol z oxLDL v makrofázích je znovu esterifikován prostřednictvím ACAT-1 (acyl-CoA cholesterol acyltransferázy) a skladován spolu s lipidy, naopak, může být rovněž znovu převeden do solubilní formy pomocí hormon senzitivní lipázy, zabudován do membrány a exportován z buňky (pomocí **transportéru ABCA1** a HDL)
 - reverzní transport CH prostřednictvím HDL je důležitý anti-aterogenní mechanismus
 - podrobněji viz Poruchy metabolismu lipidů !!!



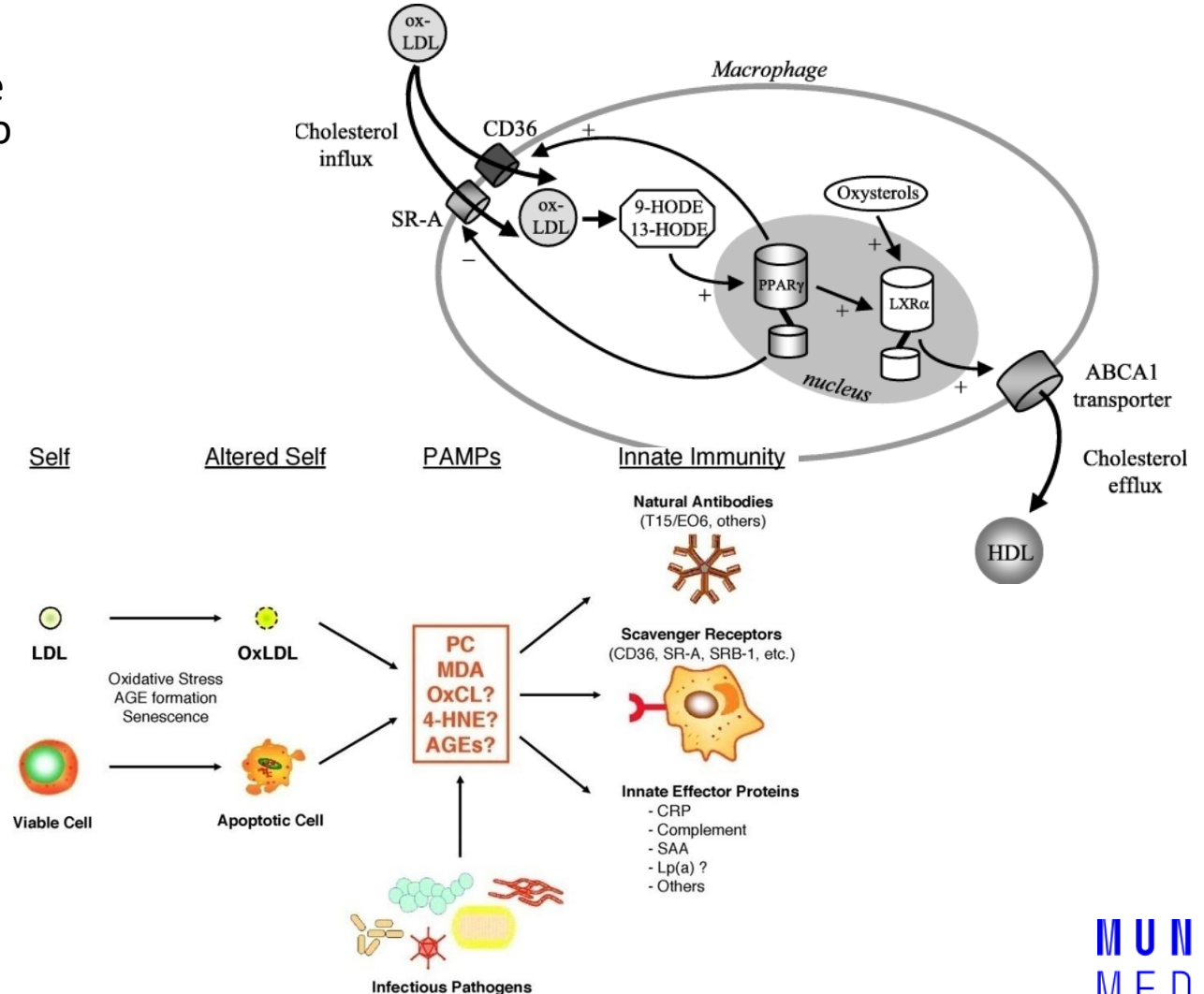
Patogeneze AS – role rizikových faktorů - cholesterol



Risk factors, such as hypercholesterolemia (yellow dots), may upregulate the adhesion molecules of endothelial cells (EC), which leads to the adherence of monocytes (Mon) and T lymphocytes (Lym) on the surface of intima (left). Furthermore, these inflammatory cells migrate into the subintimal space under the induction of chemoattractants, where monocytes differentiate into macrophages (Mφ) and uptake accumulated lipids and transform into foam cells (middle). As the lesions progress, the medial smooth muscle cells (SMC) migrate into the subintima and proliferate (right). Some smooth muscle cells can take lipids and transfer into foam cells. T lymphocytes may mediate the entire process of the lesion formation

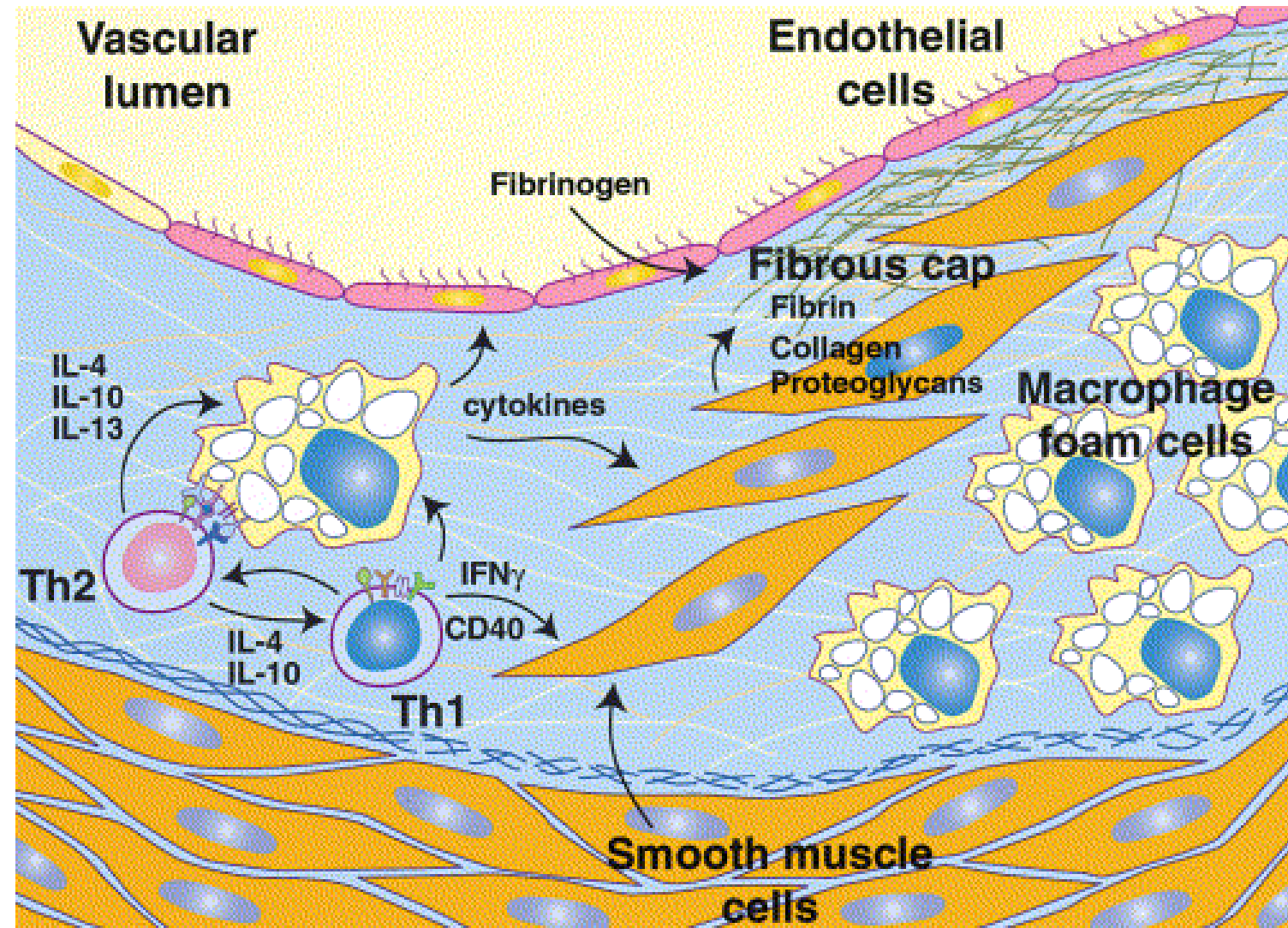
Patogeneze AS – role rizikových faktorů – modifikace LDL a role makrofágů v iniciaci AS

- scavengerové receptory makrofágů pro modifikované makromolekuly hrají fyziologicky důležitou roli při obraně buněk proti jejich cytotoxickému působení, ale zároveň to může být patogenní mechanismus za podmínek:
 - vysoké hladiny CH
 - vysoké intenzity jeho modifikace
 - oxidace, glykace
 - poruše reverzního transportu CH
 - např. Tangierská choroba (mutace ABCA1)
 - abnormální stimulace monocytů
- scavengerové receptory jsou součástí mechanismů nespecifické imunity - přirozené protilátky a některé receptory – které se vyselektovaly v průběhu evoluce na základě četnosti výskytu antigenů
 - (1) přirozené protilátky (nejč. IgM) proti některým epitopům
 - nejč. bakteriálních, tzv. pathogen- associated molecular patterns [PAMPs]
 - (2) receptory, které se podle své funkce nazývají pattern-recognition receptors (PPRs)
 - např. SR-A, CD36, TLR (Toll-like receptor) aj.
- oxidované molekuly (t.j. konkrétní epitopy) mají velmi často charakter PAMP**



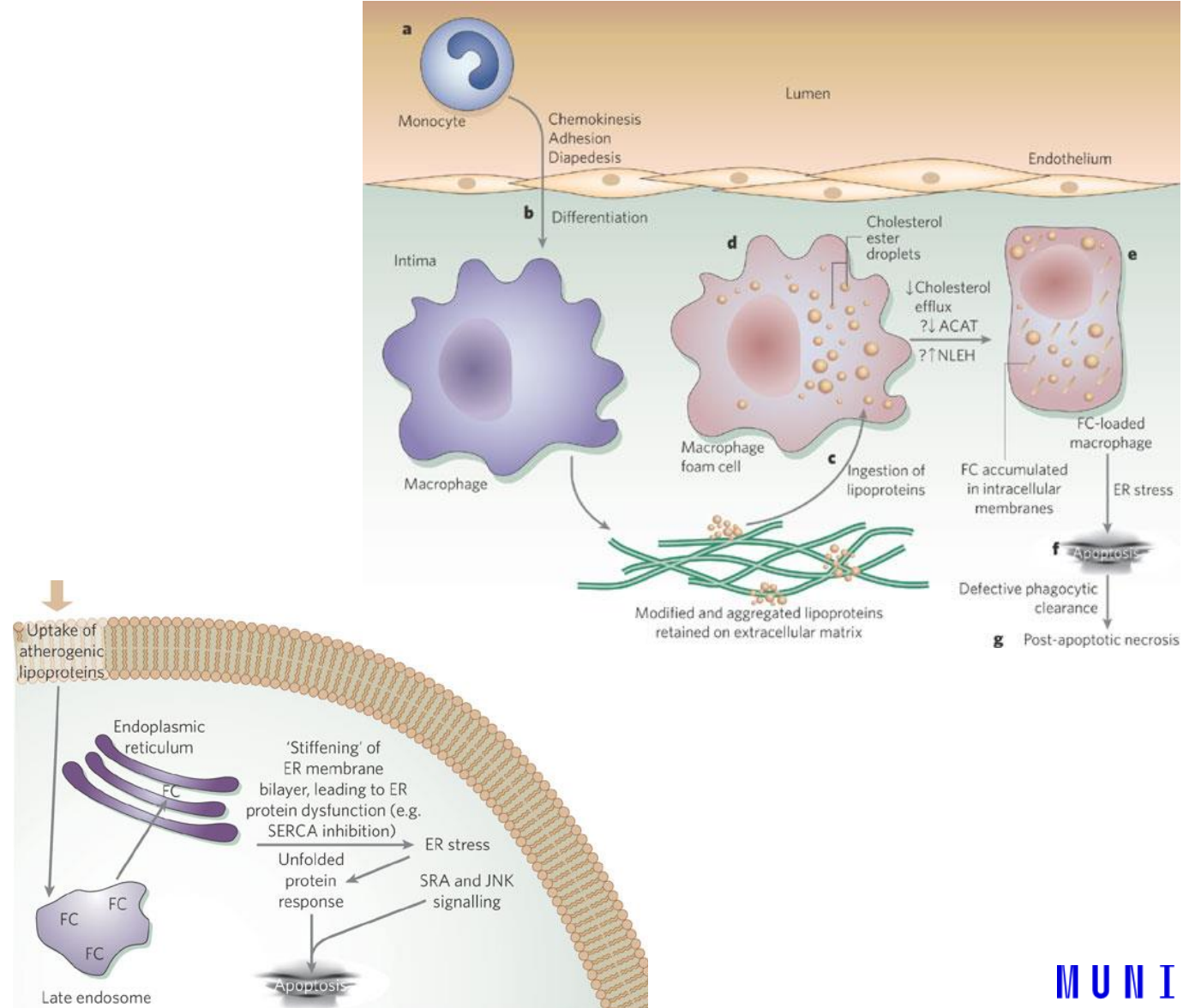
(2) progresse AS – tvorba plátu

- imunologická interakce mezi makrofágy a T lymf. (Th1 a Th2 subpopulace) udržuje lokálně chron. zánět
 - produkce jak proaterogenních Th1 cytokinů (MCP-1, IL-6, TNF- α , ...)
 - ale i antiaterogenních Th2 (IL-4)
 - na konkrétním posunu rovnováhy se podílí mnohé faktory
- makrofágy jako antigen prezentující bb. rovněž napomáhají aktivaci B lymf. a produkci autoprotilátek např. proti oxLDL → imunokomplexy → zánět
- cytokiny stimulují další bb., zejm. **hladké svalové buňky medie k migraci do intimy**, proliferaci (ztluštění stěny) a sekreci proteinů extracelulární matrix (kolagen) → vytvoření **fibrózního plátu**
- patologická kalcifikace ateroskleroticky změněné stěny cév není pasivní důsledek ukládání kalcia, ale je důsledkem změny genové exprese makrofágů (osteopontin)



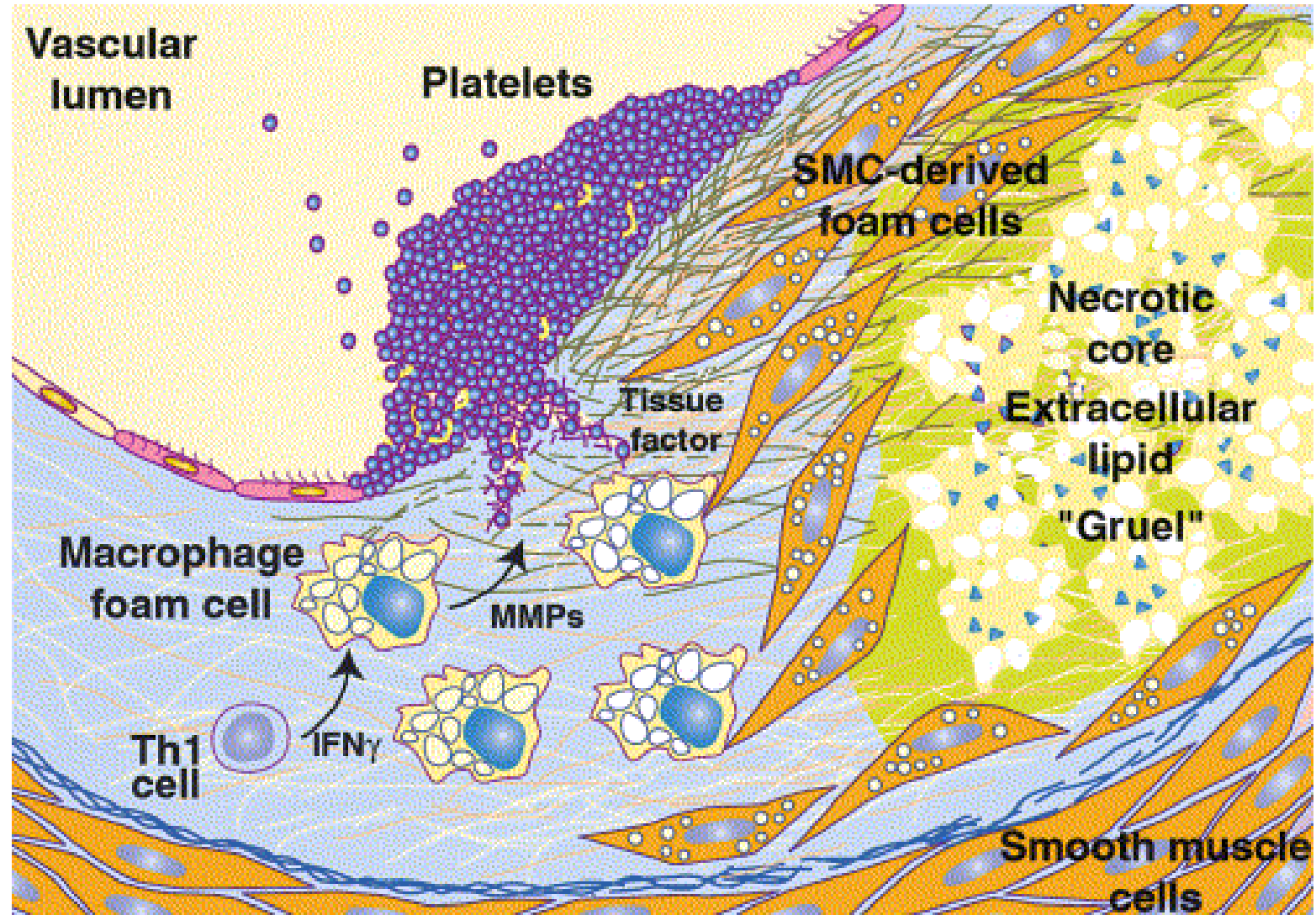
Makrofágy u pokročilé AS – role při její progresi

- M v časně lézi
 - většina Ch ve formě **esterů** (enzym ACAT)
 - netrombogenní
 - HDL reverzní transport funguje
- M v pokročilé lézi
 - kumulace **volného Ch** (FCH)
 - vysoce trombogenní
 - navíc produkce TF makrofágy a hl. sval. bb. v intimě
 - FCH v membráně endoplasmatického retikula mění jeho permeabilitu a konc. Ca uvnitř → stres ER → **apoptóza makrofágů** → více volného extracelulárního Ch → zvýšení trombogenicity a prozánětlivosti atheromu
 - produkce MMPs



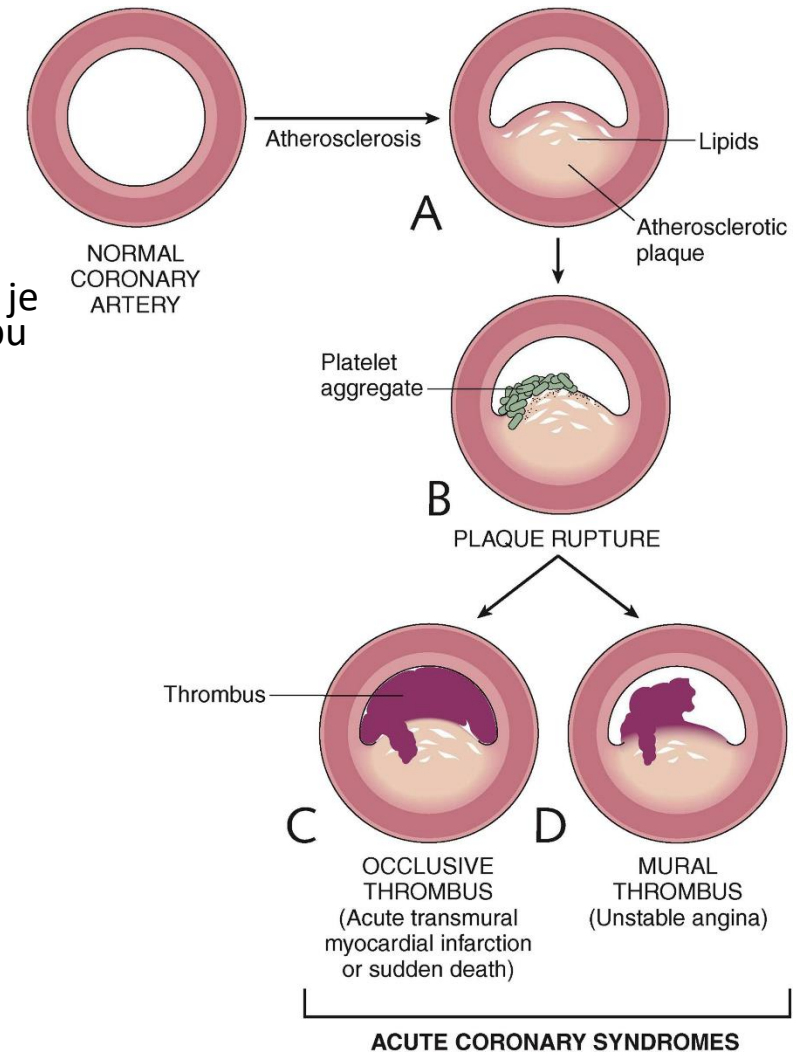
(3) pokročilý plát a komplikace

- plak může růst pozvolna a postupně obturovat lumen a nebo se stane ak. nestabilní trombotizací a ak. obstrukcí (tzv. **“komplikovaný plát”**)
- zánikem makrofágů a hlad. sval. bb. (nekróza a cytokiny indukovaná apoptóza) se vytváří nekrotické jádro plaku s akumulovaným cholesterolem
- stimulované a hypoxické makrofágy produkují proteolytické enzymy degradující složky extracelulární matrix (MMPs, matrix metaloproteinázy,), které zodpovídají za oslabování fibrózního plaku
- **ruptura plaku** (nejč. excentrického a bohatého na cholesterol, ke které dojde v místě přechodu v normální stěny cévy) exponuje akumulované lipidy a tkáňový faktor destičkám a koagulačním faktorům a vede k **trombóze**
- velmi často se výše uvedené děje děledoběji, opakují se cykly ruptury, mikrotrombotizace, násl. fibrinolýzy a hojení → **“nestabilní plát”**

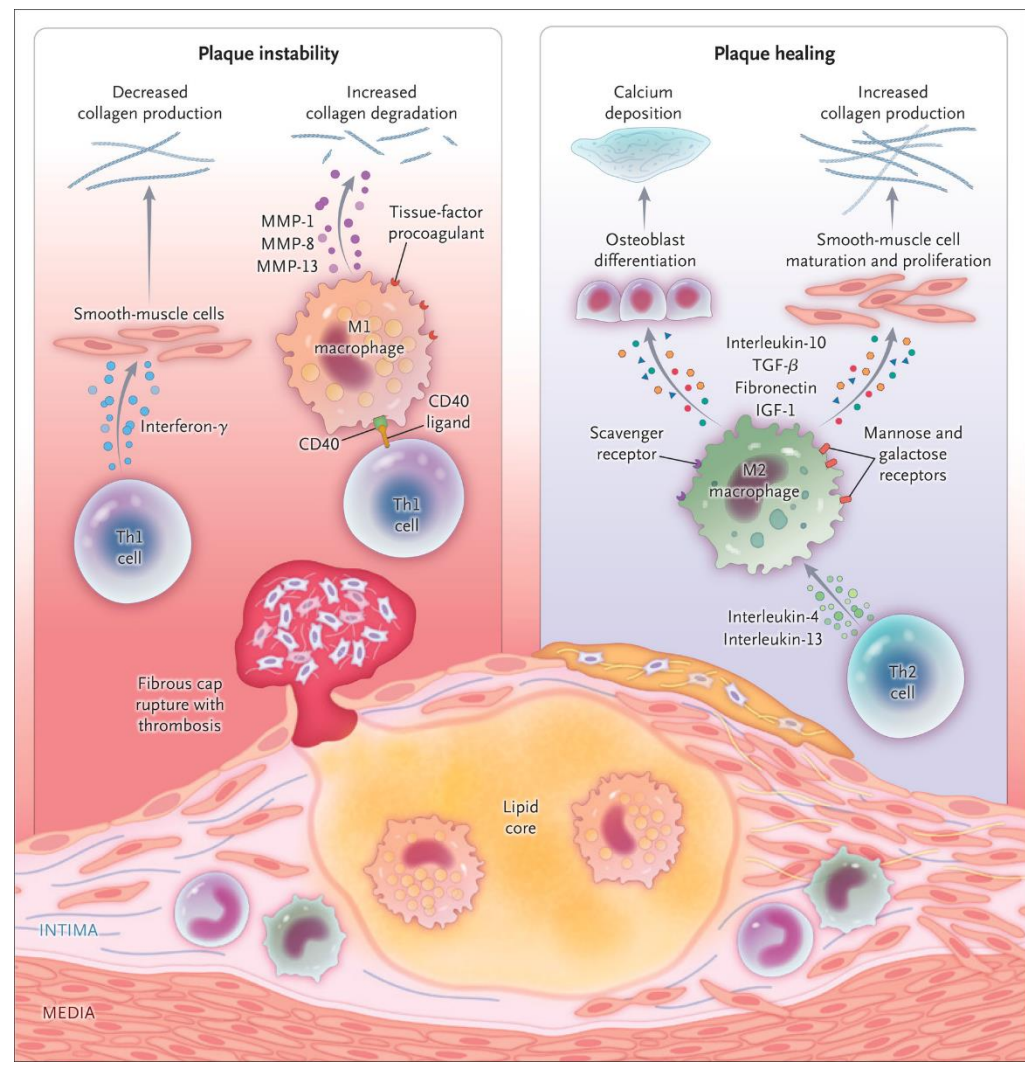
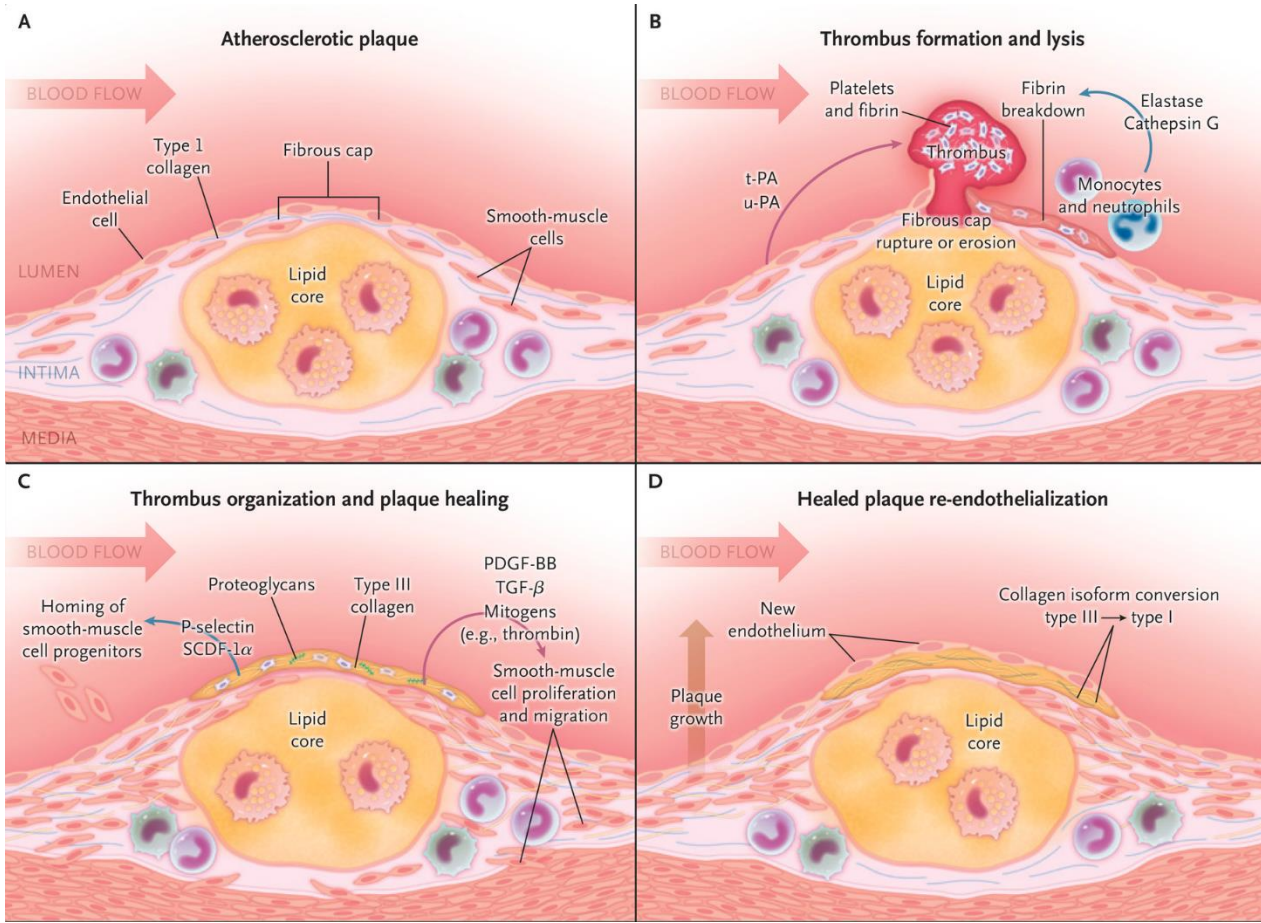


Osud pokročilého AS plátu a přísl. klinický korelát

- Možné patofyziologické scénáře
 - (1) progresivní růst plátu – viz násl. obrázek
 - např. **stabilní angina pectoris**
 - (2) povrchová eroze/exulcerace plátu
 - v důsledku povrchové **denudace nebo poškození (apoptóza) endotelu** překrývajícího plát je odkryto subendotelové pojivo, dochází k adhezi destiček a vzniku nástěnného trombu
 - nástěnný trombus se buď hojí a integruje se do plátu – další redukce lumen a progresie – např. **nestabilní angina pectoris** – anebo dojde k progresi trombotizace, okluzi cévy a násl. nekróze – **infarkt myokardu**
 - ukazuje se (studie), že eroze u plátů jsou asi běžné při pokročilé AS a většina se hojí a resorbuje
 - (3) ruptura plátu, trombotizace a okluze cévy
 - pokud dojde k natržení či prasknutí plátu, krev se dostane do kontaktu s trombogenním volným cholesterolem a tkáňovým faktorem
 - trombus vznikající v ruptuře plátu zvětšuje jeho volum a uzavírá lumen cévy
 - klinicky může vést k **akutnímu koronárnímu syndromu** nebo **náhlé smrti**
 - nemusí se jednat o hemodynamicky významnou stenózu
 - zásadní je složení plátu ne jeho velikost!
 - k ruptuře může dojít na vrcholu plaku nebo v „rameni“
 - nerovnováha mechanických sil
 - nicméně i zde je asi častější situace, že dojde k hojení a resorpci bez klinické symptomatologie



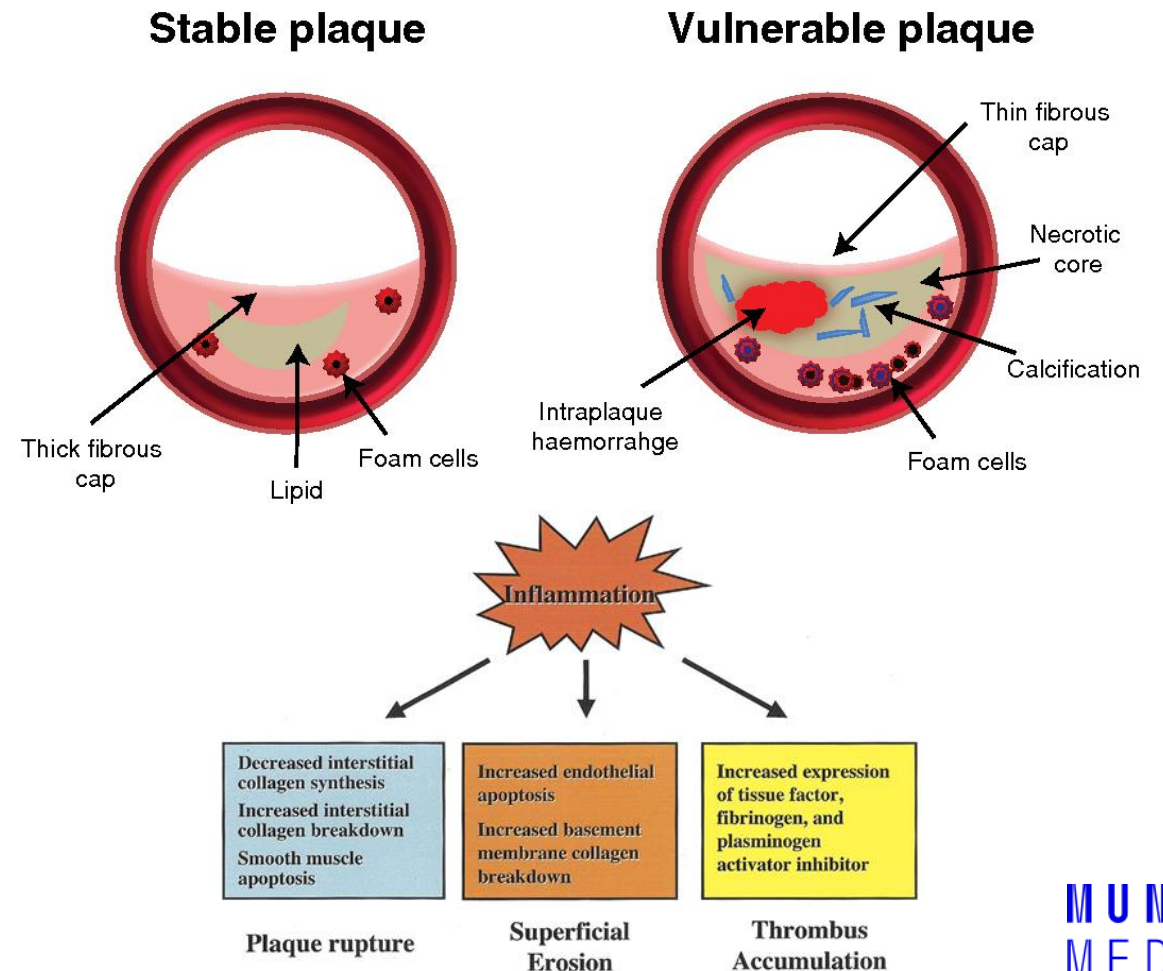
(ad 2) Mechanisms of AS plaque healing



pro zájemce: N Engl J Med 2020; 383:846-857

(ad 3) Vulnerabilní/nestabilní plát („thin cap fibroatheroma“)

- typické znaky
 - tenká fibrózní vrstva
 - značná zánětová infiltrace (makrofágy a T lymfocyty)
 - velké lipidové jádro (aterom)
 - malé množství SMCs
 - hemoragie do plátu (z lumen nebo z vasa vasorum)
- zánět je nejdůležitějším lokálním faktorem destabilizace plátu a okluze cévy
 - tvorba pro-zánětových cytokinů a matrix metalloproteináz přispívá k degradaci kolagenu a dalších ECM proteinů
 - apoptóza a kolagen syntetizujících SMCs
 - produkce tkáňového faktoru zánětovými bb. v plátu
- ale zásadní z hlediska rizika rozvoje akutních koronárních syndromů a mortality se zdá být ne jednotlivý plát, ale celkový rozsah CHD (počet stenóz a jejich metabolická a imunitní aktivita) a systémové parametry (zánět, prokoagulační aktivita, stres, spánek, pohyb, dieta, léky, akutní infekce, ...)



Zvířecí modely AS – problematické !

- ve zvířecí říši téměř neexistuje ekvivalent
humánní AS
 - hlodavci sice nejvíce studovaný model ale ne
úplně podobný člověku
 - u větších zvířat (králík, prase) je vyvolání AS snazší
- exp. model AS
 - indukovaná
 - dietně + denudace endotelu + hypertenze
 - spontánní (knock-out)
 - ApoE -/- myš
 - LDL-R -/- myš
 - restenóza po angioplastice
- exp. model spontánního IM
 - indukovaný
 - ligace koronární tepny
 - spontánní
 - komb. apoE/LDL-R -/-
+ mentální stres + hypoxie

