

Cirkadiánní rytmicita kardiovaskulárního systému

Lipková J, Goldbergová M

Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika

Lipkova J, Goldbergova M. **Circadian rhythmicity of the cardiovascular system.** Cardiology Lett. 2012;21(5):428–434

Abstract. Physiological and pathological functions of the cardiovascular system show a clear circadian rhythmicity with a period close to 24 hours. Daily rhythms of the cardiovascular system are mainly attributed to neurohumoral inputs from the central oscillator in SCN as a reaction to external stimuli. Recent studies have shed light on the autonomous control of circadian rhythm in each individual cell, which can work independently from SCN. Thus individual clocks in the distinct myocardial and vascular cells play critical roles in preparing the heart to anticipate daily changes and synchronizing cardiac metabolism and responses to the environment. Disruption of the circadian oscillators on each level would alter cardiac responses and thus lead to a number of pathological dysregulations. Studying of rhythm discrepancy represents a better insight into understanding regulation of the cardiovascular system including rhythmic organization, and support the further chronotherapeutic approach as a new paradigm in the prevention and treatment of cardiovascular disorders. Fig. 1, Ref. 52, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: circadian rhythms – cardiovascular system – Clock genes

Lipková J, Goldbergová M. **Cirkadiánní rytmicita kardiovaskulárního systému.** Cardiology Lett. 2012;21(5):428–434

Abstrakt. Fyziologické i patofyziologické funkce kardiovaskulárního systému vykazují zřetelnou rytmicitu s periodou přibližně 24 hodin. Kontrola denních rytmů oběhové soustavy je přisuzována neurohumorálním stimulům produkovaným centrálním oscilátorem v SCN jako reakce na vnější faktory. Studie posledních let poukazují stále více na důležitost autonomní kontroly denní rytmicity na úrovni jednotlivých buněk, která funguje nezávisle na SCN. Proto individuální hodiny buněk myokardu a cév hrají důležitou roli v přípravě srdce na denní změny a synchronizaci srdečního metabolismu a reakce na prostředí. Narušení cirkadiánních rytmů na jakékoliv úrovni může vést ke změnám v odpovídací reakci srdce a následným patologickým deregulacím. Studium poruch cirkadiánní aktivity přináší lepší pohled na porozumění regulace kardiovaskulárního systému s ohledem na jeho rytmickou organizaci a podporuje chronoterapii jako nový přístup v prevenci a léčbě kardiovaskulárních nemocí. Obr. 1, Lit. 52, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Klíčová slova: cirkadiánní rytmy – kardiovaskulární systém – Clock geny

Cirkadiánní rytmy

U eukaryotických i prokaryotických organismů patří synchronizace metabolismu s faktory prostředí mezi nejdůležitější adaptační procesy. V průběhu evoluce došlo u většiny žijících organismů k přizpůsobení biologických rytmů k jednomu z nejstabilnějších environmentálních faktorů – cyklickému střídání fáze dne a noci. Biologické rytmy biochemických, fyziologických, metabolických procesů a procesů chování,

kteří jsou neměnné a vyznačují se periodou zhruba 24 hodin, se označují jako rytmy cirkadiánní (z latinského *Circa diem*, přibližně den) (1). U savců podléhá cirkadiánním změnám většina životních funkcí. Mimo jiné mezi ně patří cyklické změny spánku a bdělosti, lokomoční aktivita, tepová frekvence, krevní tlak, tělesná teplota, potravní chování, senzorické vnímání a sekrece mnoha hormonů. Denní načasování těchto fyziologických parametrů probíhá za „neměnných podmínek“, a proto musí existovat jeden nebo více cirkadiánních faktorů, které udávají tempo pro celý organismus (2). Původní před-

Z Ústavu patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita v Brně, Česká republika

Do redakcie došlo dňa 28. mája 2012; prijaté dňa 18. júna 2012

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Monika Pávková Goldbergová, Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Kamenice 5, A18, 625 00 Brno, Česká republika, e-mail: goldberg@med.muni.cz

stava o tom, že cirkadiánní rytmy jsou řízeny výlučně světlem a okolní teplotou byla zavržena již v 18. století. V roce 1729 francouzský vědec de Marian díky pokusům s rostlinami ukázal na to, že pravidelně se opakující denní rytmy mohou fungovat nezávisle na prostředí. Experimentálně prokázal existenci vnitřních hodin, které autonomně řídí cirkadiánní rytmicitu a zároveň synchronizují všechny procesy v organismu s faktory prostředí (3).

Mechanismus regulace

Mechanismus cirkadiánní regulace fyziologických funkcí jedince je velmi komplexní a dosud není zcela objasněn. Přibližný čas organismu udává hlavní oscilátor tzv. „Master pacemaker“ v hypothalamu, který přijímá informace z prostředí a moduluje tak hladiny hormonů. V jednotlivých tkáních je systém řízen cyklicky exprimovanými geny, tzv. periferní oscilátory, které kontrolují rytmy vnitrobuněčných biochemických procesů (4). Základem je tedy řízená periodicitá metabolických dějů na úrovni individuálních buněk. Ta, jak již prokázal de Marian, probíhá nezávisle na faktorech prostředí tzn., že je schopna udržovat zhruba 24 h periodu, avšak je faktory prostředí, tzv. synchronizátory („Zeitgebers“) modulována. Pro hlavní oscilátor v hypothalamu je tedy primární synchronizátor světlo, zatímco pro periferní oscilátory to jsou neurohumorální faktory (5).

Hlavní oscilátor

U savců je informace o intenzitě světla z prostředí přijímána za pomoci světločivných buněk v sítnici a je předána do hypothalamu prostřednictvím retino-hypotalamické dráhy. Zde se nacházejí hlavní hodiny – „Master clock“, které jsou tvořeny shlukem specializovaných neuronů v suprachiasmatických jádrech (SCN) (6). Ty přijímají informaci o míře světla z fotosenzitivních buněk z retiny a podle něj moduluje uvolnění neuromediátorů a biologicky aktivních látek (dopamin, noradrenalin, kyselina glutamová, kyselina γ -aminomáselná atd). Hlavním hormonem, který je v závislosti na míře světla cyklicky uvolňován z hypothalamu do krevního řečiště je melatonin. Melatonin je v hypothalamu vytvářen za tmy, kdežto přes den je jeho produkce inhibována. Prostřednictvím vazby na melatoninové receptory v různých orgánech pak ovlivňuje další metabolické a fyziologické děje, především regulaci tělesné teploty a udržování stavu spánku/bdění (7). Vysokoafinitní receptory pro melatonin se nacházejí rovněž v samotném hypothalamu, kde zpětnovazebně působící melatonin synchronizuje cirkadiánní rytmy i v prostředí bez světelných podnětů. Melatonin jako hlavní chronobiotikum nastavuje a synchronizuje nejen biologické hodiny generující zhruba 24 hodinové oscilace, ale také hraje roli při regulaci

celoročního rytmu (8). Bylo prokázáno, že melatonin má také mimořádnou antioxidační kapacitu a podílí se na snižování volných kyslíkových radikálů v buňce během spánku (9).

Centrální hodiny však určují pouze přibližný čas a musí být denně korigovány podle cyklů světla a tmy. Jako hlavní synchronizátor centrálních hodin se udává především světlo, ale také okolní teplota či přísun potravy. Předpokládá se, že centrální hodiny mohou modulovat periferní systém jednotlivých tkání buď přímo díky neurohumorálním stimulům, nebo nepřímo díky změnám v potravním chování. Hlavní pacemaker v SCN takto představuje propojení vnitrobuněčného a vnějšího prostředí, přičemž bylo laboratorně prokázáno, že uměle navozená destrukce SCN naruší cirkadiánní rytmicitu a schopnost synchronizovat denní aktivitu s vnějším cyklem světla (10).

Periferní oscilátory

Periferní oscilátory v jednotlivých orgánech jsou regulovány jak signály z prostředí prostřednictvím SCN, tak metabolickými signály (11). Jelikož cirkadiánní systém v jednotlivých orgánech může fungovat nezávisle na signálech přijímaných z prostředí, musí existovat precizní mechanismus regulace již na buněčné úrovni, který je autonomní. Cirkadiánní regulace byla kromě buněk SCN prokázána u většiny buněčných typů. Výsledky experimentálních studií udávají, že až 10% buněčných transkriptů vykazuje cirkadiánní charakter (12). Buněčný rytmus je primárně udržován endogenním systémem rytmicky exprimovaných genů tzv. Clock genů, které oscilují v přibližně 24 hodinových periodách. Clock geny vytvářejí sít pozitivních a negativních zpětnovazebných transkripčních smyček zapojených do metabolických drah organismu. Tento systém periodické kontroly buněčné exprese je mezidruhově velmi konzervativní (13, 14). U člověka mají největší cirkadiánní potenciál transkripční faktory CLOCK a BMAL1. Ty se jako heterodimery váží na regulační oblasti (E-boxy) promotorů genů a pozitivně regulují produkci výsledných proteinů, u člověka se jedná o dva Cryptochrome geny (*Cry1*, *Cry2*) a tři Period geny (*Per1*, *Per2*, *Per3*). Antifázní exprese k hlavním Clock genům vytváří pak systém PER a CRY. Proteiny PER a CRY po dosažení prahové koncentrace přecházejí z cytoplazmy do jádra, kde zpětnovazebně inhibují expresi CLOCK a BMAL1 (15, 16). Celý cyklus od začátku exprese až po zpětnou inhibici vyžaduje zhruba 24 h, což vytváří buněčný cirkadiánní rytmus.

Tento systém je však velmi zjednodušen. Existuje i sekundární zpětnovazebná smyčka zprostředkovaná dvěma nukleárními receptory ROR-alfa a RevERB-alfa, u kterých dochází k zpětné inhibici dimeru CLOCK/BMAL podobně jako u PER a CRY (17, 18). Bylo zjištěno, že tato základní cirkadiánní regulace může být v případech poškození hlavních Clock genů kompenzována mnoha dalšími mechanismy.

Existuje i redox-senzitivní homolog CLOCK proteinu tzv. neuronal PAS domain protein 2 (NPAS2, MOP4), který může zastoupit CLOCK a dimerizovat s BMAL1 (19). Důležitá je také regulace Clock genů na dalších úrovních. Na posttranslační úrovni funguje např. systém proteinkináz a fosfatáz, které navozují periodickou fosforylaci a tím kontrolují denní stabilitu proteinů PER, načasování jejich translokace do jádra a degradace (20). Buněčný systém je tedy modulován nejen signály z extracelulárních faktorů, ale také mírou posttranslačních modifikací, včetně procesů syntézy/degradace proteinů, reverzibilní fosforylace a nukleo-cytosolické translokace. Hlavní transkripční faktory díky vazbě na E-box regulují další geny tzv. Clock-kontrolované geny (ccgs). Prostřednictvím této interakce dochází k napojení Clock systému na jednotlivé metabolické dráhy. Celý tento komplexní mechanismus řízení cirkadiánní aktivity ovlivňuje přilehlé tkáně prostřednictvím interakce Clock genů a Clock-kontrolovaných genů s tkáňově specifickými transkripčními faktory (21). Rozsáhlé výzkumy na modelových organizmech však ukazují, že některé geny ze systému Clock mohou být exprimovány konstitutivně, v závislosti na tkáni, ve které se vyskytují (např. gen *Per* u octomilky). Tyto výsledky nabádají k otázce, zdali Clock geny nemají primárně jinou, zatím neznámou funkci a jejich efekt na cirkadiánní hodiny je pouze sekundární (22).

Regulace metabolismu

Důležitou funkcí celého cirkadiánního systému je přizpůsobení metabolismu k faktorům prostředí. Díky této synchronizaci dokáže pak organismus předpovídat jednotlivé změny v prostředí a efektivně na ně reagovat. Proto je většina metabolických dějů v organismu nastavena na střídání dne a noci, tedy na stav bdění/spánku. Denní rytmicitu vykazují některé neurohumorální faktory spojené s kontrolou metabolismu. Bylo prokázáno, že i plazmatické koncentrace glukózy, mastných kyselin, triglyceridů, ale také glukokortikoidů, inzulinu a katecholaminů se liší v průběhu dne. Obecně je období dne spojeno s vyšším metabolismem a fyzickou činností, kdežto ve spánku dochází k poklesu tělesné teploty a snížení metabolismu. Oslabení cirkadiánního systému, pak představuje pro organismus metabolickou dysbalanci na několika úrovních. Dlouhodobé narušení cirkadiánního systému ať už na úrovni produkce melatoninu (nedostatek spánku), nebo přímo v buněčné Clock regulaci může značně přispívat primárně k poruchám spánku a chování (bipolární porucha) či hormonální nerovnováze, sekundárně také může zvyšovat pravděpodobnost vzniku nádorového bujení, metabolického syndromu (obezita) nebo kardiovaskulárních onemocnění. Experimentálně bylo prokázáno, že mutace základních Clock genů u laboratorních myši způsobuje nejen arytmicitu, poruchy spánku a příjmu potravy, ale rovněž má za následek vznik metabolického syndromu či diabetu typu II (23 – 26).

Cirkadiánní regulace kardiovaskulárního systému

Kardiovaskulární systém je vysoce organizován v průběhu dne. Krevní tlak, srdeční tep, periferní rezistence, aktivita vazodilatačních hormonů jsou fyziologické funkce vykazující zřetelný cirkadiánní rytmus (t. j. kolísání v průběhu 24 hodin). Náhodné nejsou ani patofyziologické události kardiovaskulárního systému. Bylo zjištěno, že některé fatální kardiovaskulární onemocnění jako např. ischemická choroba srdeční, akutní infarkt myokardu, ventrikulární arytmie, srdeční zástava nebo cévní příhoda vznikají zejména v určitou denní dobu. Ukazuje se, že akutní infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční či náhlá srdeční smrt mají signifikantně vyšší incidenci v dopoledních hodinách a to převážně mezi 9. a 11. hodinou ranní; druhé, méně výrazné maximum výskytu je pak v hodinách pozdního odpoledne. Také různé typy srdečních arytmii vykazují specifické 24 hodinové vzorce, přičemž sinusová arytmie se vyskytuje více v průběhu dne, zatímco ventrikulární fibrilace jsou častější v ranních hodinách a přes den. Denní rytmy v incidenci kardiovaskulárních potíží mají spojitost s noční aktivitou parasympatického nervového systému, následkem čehož dochází k poklesu krevního tlaku a srdeční tepové frekvence. Zatímco ráno, vlivem náhlého nárůstu aktivity sympatiky, krevní tlak stoupá, přičemž se zvyšuje také agregační aktivita krevních destiček, cévní tonus a objem plazmy (27 – 30).

V souvislosti s výrazným cirkadiánním rytmem patofyziologických událostí oběhové soustavy je v posledních letech objektem výzkumu převážně regulace krevního tlaku. Určujícím faktorem cirkadiánních vlivů na regulaci krevního tlaku je tedy převládající funkce sympatiky během dne a parasympatiky během noci. Denní regulace krevního tlaku je pak výsledkem změn chování ve vztahu ke střídání dne a noci jako je např. fyzická aktivita, stres a poloha těla, environmentálních faktorů (okolní hluk, teplota) a dále endogenních cirkadiánních rytmů, tedy neurálních, endokrinních, endoteliálních a hemodynamických proměnných (31). Celistvý obraz cirkadiánní regulace oběhové soustavy je pak tvořen synchronizací jednotlivých faktorů ovlivňujících funkci srdce a cév jako je renin-angiotenzin-aldosteron systém (RAAS), epinefrin, kortizol, protrombotické faktory a agregace krevních destiček, které mají také rytmický charakter (32).

Kardiovaskulární systém a spánek

Na úrovni fyziologické i patofyziologické, je spánek důležitým modulátorem kardiovaskulárních funkcí. Má významný vliv především na autonomní nervový systém, udržování hemodynamiky, funkci srdce, endoteliální funkci a koagulaci (33). Epidemiologické a patofyziologické studie uvádějí, že existuje příčinná souvislost mezi primárními poruchami spánku (nespavost, práce na směny, spánková apnoe) a kardio-

vaskulárními a metabolickými onemocněními, jako je vysoký krevní tlak, ateroskleróza, mozková mrtvice, srdeční selhání, srdeční arytmie, náhlá srdeční smrt, obezita. Zjistilo se, že lidé pracující dlouhodobě na směny mají až o 40 % vyšší riziko onemocnění oběhové soustavy, především díky zvýšenému nočnímu krevnímu tlaku vedoucímu k hypertenzi. Nedostatek spánku a narušení cirkadiánní rytmicity metabolismu jsou rizikovými faktory zvýšené hladiny triglyceridů v krvi, snížené glukózové tolerance, což zvyšuje riziko rozvoje obezity či metabolického syndromu a následně vede ke kardiovaskulárním onemocněním (34, 35). Jak již bylo uvedeno výše, narušení spánku následně ovlivňuje hladiny melatoninu v cirkulaci. U pacientů s akutním infarktem myokardu, byla zaznamenána snížená hladina nočního melatoninu. Změny v koncentraci melatoninu v cirkulaci byly pozorovány rovněž u ischemické choroby srdeční, stejně jako u hypertenze a u lidí s vysokým LDL cholesterolem (36). Na druhé straně, se poruchy spánku mohou objevit sekundárně jako následek zdravotního stavu včetně obezity, chronického srdečního selhání či menopauzy a mohou takto přispívat ke kardiovaskulární úmrtnosti spojené s tímto stavem (37).

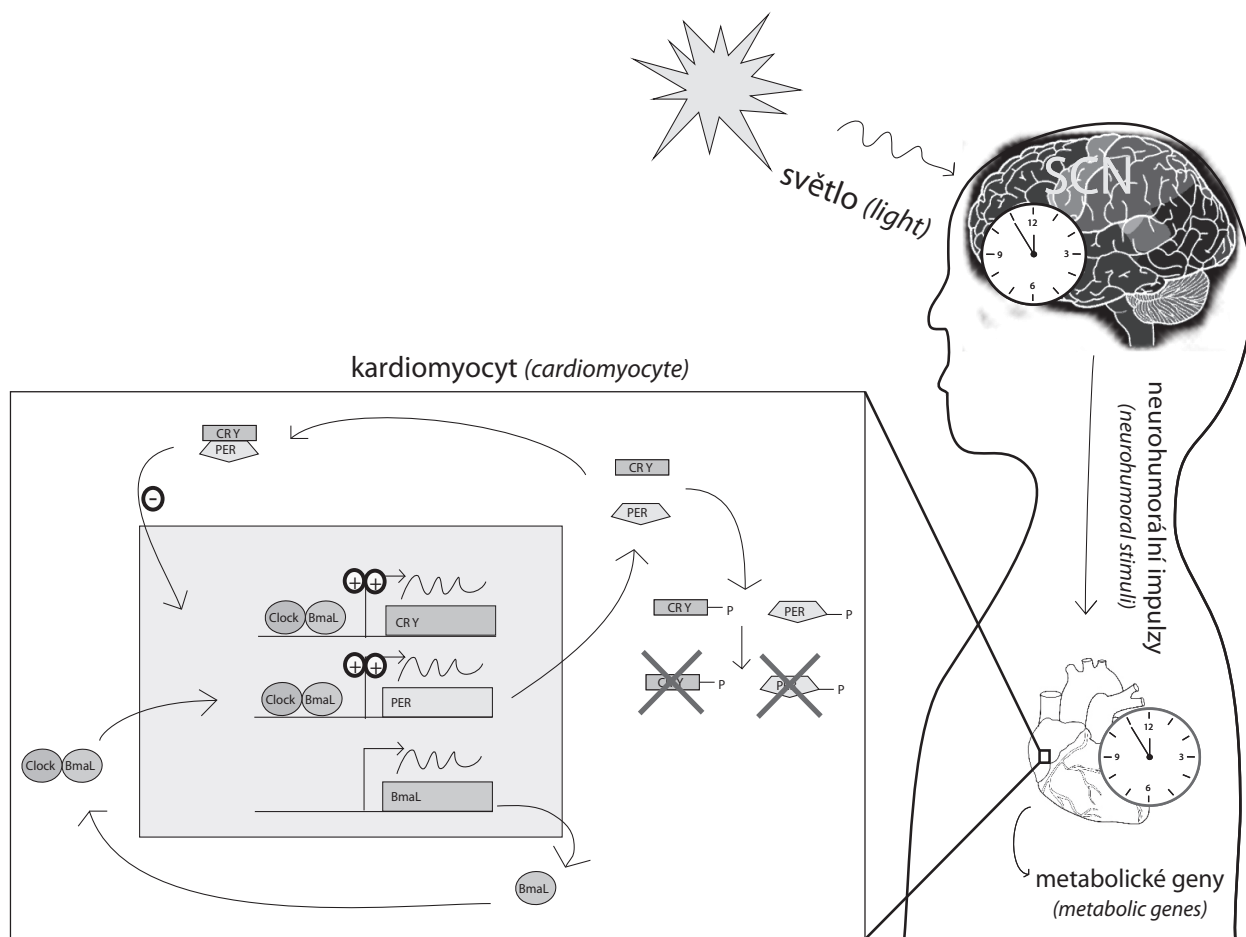
Endogenní systém cirkadiánní aktivity srdce a cév

Kardiovaskulární systém je ovlivněn hlavním cirkadiánním centrem v hypothalamu primárně díky signalizacím do srdce, kůry a dřeně nadledvin, ledvin a cév, a díky výsledným neuronálním a endokrinním efektům. Dále sekundárně prostřednictvím cirkadiánních vlivů na chování, jako je úroveň tělesné aktivity, stav bdělosti a spánku, atd. Kromě fyziologických a metabolických jevů, které jsou dány změnou stavu spánku/bdění, má na kardiovaskulární funkce vliv již samotná cirkadiánní aktivita jednotlivých buněk. Ať už se jedná o kardiomyocyt, buňku hladké svaloviny cév či vaskulární endoteliální buňku, každá má své vlastní vnitřní oscilátory (38). Expresní studie posledních let byly zaměřeny mimo jiné na míru oscilace jednotlivých cirkadiánních expresí Clock genů buněk kardiovaskulárního systému. U buněk srdce a cév hlodavců izolovaných v určitých časových intervalech byla pozorována dramatická rytmicita v expresi hlavních Clock genů i Clock-kontrolovaných genů. Transkripční faktory BMAL1 a CLOCK vykazovaly podobnou fázi oscilace a úroveň exprese. Zatímco antifázi v srdečních buňkách představovaly všechny izoformy proteinů CRY, s predominancí CRY2; v případě rodiny PER, byla naměřena vyšší exprese u PER1 a PER2 v porovnání s PER3. To znamená, že když exprese BMAL1 a CLOCK dosahovala maxima, hladiny PER1-3 a CRY2 byly na nejnižší úrovni, což se shoduje z výsledky naměřených hodnot z cirkulace u zdravých lidských subjektů. Dodatečnou antifázni expresi k CLOCK/BMAL1 tvořila skupina genů podřízených nukleárním receptorům REV-ERB- alfa a DEC1/2 (receptor ROR-alfa) (39). Další Clock-kontrolované

geny, které vykazovaly rytmickou expresi v kardiomyocytech byly geny pro: laktát dehydrogenázu A, vazopresin, prokinetin2, a hepatický leukemický faktor a tyreotropní embryonální faktor ze skupiny transkripčních faktorů PAR. Ucelenější obraz cirkadiánní aktivity přinesly výsledky funkčních studií na buněčných kulturách, ve kterých vyšlo najevo, že exprese jednotlivých složek cirkadiánního systému srdce může být indukována humorálními faktory, především angiotenzinem II, kortikosteronem, norepinefrinem a kyselinou retinovou (40). Interakce všech jednotlivých faktorů se následně podílí na modulaci odpovědi myokardu na sympatickou stimulaci, elektrických vlastnostech, kalciové rovnováze, struktuře kontraktilních proteinů, antioxidační kapacitě, signalizačních kaskádách a metabolismu (**obrázek 1**) (41).

Poruchy buněčného Clock systému

Prostřednictvím koordinace cirkadiánního systému mohou srdce a cévy adekvátně reagovat na denní změny ve stimulech z autonomní a sympatické nervové aktivity. Oslabení vnitrobuněčného Clock systému, ale rovněž ztráta synchronizace mezi jednotlivými buňkami, či vnitřními hodinami a vnějšími stimuly může způsobit změnu v reakci na podněty z prostředí a vést tak k poškození kardiovaskulárních orgánů nebo k progresi nemoci. K pochopení spletitosti celého molekulárního systému cirkadiánní regulace pomohly myši knock-out modely s cíleným narušením hlavních genů. Jako příklad můžeme použít denní variaci v produkci oxidu dusnatého (NO), která je modulována na úrovni vnitřních hodin endoteliální buňky, tak i na úrovni buněk hladké svaloviny cév, které regulují denní variaci vazodilatace. Oxid dusnatý má vazoprotektivní roli, působí vazodilatačně a zároveň inhibuje proliferaci buněk hladké svaloviny, agregaci destiček a zánětlivou odpověď. V patogenezi kardiovaskulárních onemocnění hraje důležitou roli především v kontextu s endoteliální dysfunkcí, při které dochází ke snižování množství NO uvolněného endotelem. Ve zdravém organismu dochází k uvolňování NO jako reakce na různé antagonisty jako např. acetylcholin, ATP, histamin a ionomycin. Zjistilo se, že endoteliální buňky myši s chybějícím genem *Per2* vykazovaly sníženou schopnost uvolňování NO po stimulaci acetylcholinem nebo ATP (42). Otázkou zůstává, zdali je endoteliální funkce regulována přímo cirkadiánním systémem jednotlivých buněk nebo nepřímo hlavními hodinami v SCN. Rovněž byly popsány příznaky podobné metabolickému syndromu, který je rizikovým faktorem pro endoteliální dysfunkci, u myši s chybějícím genem *Clock*. U *Clock*-deficientních myši byly pozorovány změny v denním potravním chování a symptomy metabolického syndromu včetně obezity, dyslipidemie, hypertenze, inzulinové resistance a hyperglykemie. U těchto mutantů byla zjištěna snížená exprese transkriptů kódujících hypothalamové peptidy asociované s energetickou rovnováhou (43).



Obrázek 1 Schématické znázornění cirkadiánní aktivity kardiomyocytu

Figure 1 Model of circadian activity of cardiomyocyte

Základní Clock komponenty CLOCK a BMAL1 mají tedy kromě navozování denní rytmicity u jednotlivých buněk i podstatnou metabolickou funkci. Jejich inaktivace způsobovala u myši nejen arytmiie a snižovala srdeční výkon, ale také se projevovala v potlačení denní variace v hladinách glukózy a triglyceridů, a zvýšené oxidaci mastných kyselin. Mutanti s dysfunkčním genem *Clock* byly charakterizovány změnou v expresním profilu genů zapojených do transportu, transkripce, přenosu signálu a metabolismu myokardu, což naznačuje, že síť buněčných Clock proteinů hraje důležitou roli v udržování energetické rovnováhy organismu. V metabolických dějích hraje roli i již zmiňovaný protein PER2, což bylo prokázáno na *Per2*-deficientních myších, jež vykazovaly změnu lipidového metabolismu společně s prudkým snížením hladin celkového triacylglycerolu a nenasycených mastných kyselin. Dále bylo potvrzeno, že PER2 specificky inhibuje (potlačuje vazbu na cílové promotory) nukleární receptor PPAR γ , který se účastní v procesech adipogeneze, inzulinové rezistence a zánětlivé odpovědi (44, 45). Nejnovější studie zaměřené na

další složky cirkadiánních hodin prokázaly, že při současné delecii tří PAR transkripčních faktorů (DBP, HLF, TEF) došlo u myši k zvýšené morbiditě, hypertrofii a dysfunkci levé komory asociované se sníženým krevním tlakem (46). Rápidně se zvyšující počet výsledků v této oblasti poukazuje stále více na úzkou interakci cirkadiánních a metabolických drah, a podporuje tak myšlenku, že systém Clock genů má zřejmě více rolí, než pouhé navozování endogenní rytmicity. Bylo prokázáno, že hlavní komponenty Clock systému jsou zapojeny do kontroly buněčného cyklu a buněčné odpovědi na genotoxický stres. Například lidský *Per3* je dnes považován za potenciální tumor supresorový gen a zároveň *checkpoint* protein, mající důležitou roli v procesech buněčné proliferace a apoptózy (47 – 50).

Molekulární obraz cirkadiánního systému se v současnosti stává díky velkému množství studií mnohem komplexnější a přehlednější s velkým potenciálem v klinické praxi. Je patrné, že do budoucna bude při léčbě nutné zohlednění denní neurohumorální variability ve vztahu k oběhové sous-

tavě. Tyto přístupy farmakologické a terapeutické intervence v závislosti na denních rytmech fyziologických parametrů se souhrnně označuje jako chronoterapie. Na úrovni funkce jednotlivých orgánů a buněk či exprese genů a proteinů, můžeme předvídat časové rozložení jejich produkce a tudíž zvýšit úspěšnost terapie. V praxi tedy jde o řízené uvolňování účinné látky podle biologických rytmů. Příkladem mohou být léky podávané na úpravu krevního tlaku, kdy bylo prokázáno, že konkrétně betablokátory jsou účinnější, pokud byly podávány v ranních hodinách. Detailní pochopení vztahů mezi cirkadiánními rytmy, ať již na úrovni buněčné, tak i na úrovni orgánové, a etiologií onemocnění může přinést nové pohledy na systém prevence a terapie, a obecně přispět k zavedení personalizované medicíny (51, 52).

Literatura

- Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol* 1993;55:16–54.
- Harmer SL, Panda S, Kay SA. Molecular bases of circadian rhythms. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:215–253.
- Ederly I. Circadian rhythms in a nutshell. *Physiol Genomics* 2000;3(2):59–74.
- Buijs RM, Scheer FA, Kreier F, et al. Organization of circadian functions: interaction with the body. *Prog Brain Res* 2006;153:341–360.
- Kovac J, Husse J, Oster H. A time to fast, a time to feast: the crosstalk between metabolism and the circadian clock. *Mol Cells* 2009;28(2):75–80.
- Hastings MH. Central clocking. *Trends Neurosci* 1997;20(10):459–464.
- Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(8):649–661.
- Mistlberger RE. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;49(3):429–454.
- Sanchez-Sanchez AM, Martin V, Garcia-Santos G, et al. Intracellular redox state as determinant for melatonin antiproliferative vs cytotoxic effects in cancer cells. *Free Radic Res* 2011;45(11–12):1333–1341.
- Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 1990;247(4945):975–978.
- Stratmann M, Schibler U. Properties, entrainment, and physiological functions of mammalian peripheral oscillators. *J Biol Rhythms* 2006;21(6):494–506.
- Ederly I. A master CLOCK hard at work brings rhythm to the transcriptome. *Genes Dev* 2011;25(22):2321–2326.
- Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science* 1998;280(5369):1564–1569.
- King DP, Takahashi JS. Molecular genetics of circadian rhythms in mammals. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:713–742.
- Albrecht U. Invited review: regulation of mammalian circadian clock genes. *J Appl Physiol* 2002;92(3):1348–1355.
- Sato TK, Yamada RG, Ukai H, et al. Feedback repression is required for mammalian circadian clock function. *Nat Genet* 2006;38(3):312–319.
- Honma S, Kawamoto T, Takagi Y, et al. Dec1 and Dec2 are regulators of the mammalian molecular clock. *Nature* 2002;419(6909):841–844.
- Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of the mammalian circadian system: Photoc entrainment, circadian pacemaker mechanisms, and posttranslational regulation. *Annu Rev Genet* 2000;34:533–562.
- DeBruyne JP, Weaver DR, Reppert SM. CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock. *Nat Neurosci* 2007;10(5):543–545.
- Bae K, Ederly I. Regulating a circadian clock's period, phase and amplitude by phosphorylation: insights from *Drosophila*. *J Biochem* 2006;140(5):609–617.
- Rutter J, Reick M, McKnight SL. Metabolism and the control of circadian rhythms. *Annu Rev Biochem* 2002;71:307–331.
- Hall JC. Are cycling gene products as internal zeitgebers no longer the zeitgeist of chronobiology? *Neuron* 1996;17(5):799–802.
- Shearman LP, Jin X, Lee C, Reppert SM, Weaver DR. Targeted disruption of the mPer3 gene: subtle effects on circadian clock function. *Mol Cell Biol* 2000;20(17):6269–6275.
- Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, et al. Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Rep* 2001;2(4): 342–346.
- Shiromani PJ, Xu M, Winston EM, et al. Sleep rhythmicity and homeostasis in mice with targeted disruption of mPeriod genes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(1):R47–57.
- Lamont EW, James FO, Boivin DB, Cermakian N. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Med* 2007;8(6):547–556.
- Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313(21):1315–1322.
- Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75(1):131–138.
- Marler JR, Price TR, Clark GL, et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989;20(4):473–476.
- Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, et al. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000;21(4):315–320.
- Suarez-Barrientos A, Lopez-Romero P, Vivas D, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart* 2011;97(12):970–976.
- Cugini P, Letizia C, Scavo D. The circadian rhythmicity of serum angiotensin converting enzyme: its phasic relation with the circadian cycle of plasma renin and aldosterone. *Chronobiologia* 1988;15(3):229–231.
- Smolensky MH, Hermida RC, Castriotta RJ, Portaluppi F. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. *Sleep Med* 2007;8(6):668–680.

34. Akerstedt T, Knutsson A, Alfredsson L, Theorell T. Shift work and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health* 1984;10(6 Spec No):409–414.
35. Kitamura T, Onishi K, Dohi K, et al. Circadian rhythm of blood pressure is transformed from a dipper to a non-dipper pattern in shift workers with hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16(3):193–197.
36. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol* 2006;57(Suppl. 5): 19–39.
37. Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2005;30(12):625–662.
38. Young ME. The circadian clock within the heart: potential influence on myocardial gene expression, metabolism, and function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(1): H1–16.
39. Kusanagi H, Hida A, Satoh K, et al. Expression profiles of 10 circadian clock genes in human peripheral blood mononuclear cells. *Neurosci Res* 2008;61(2):136–142.
40. Nonaka H, Emoto N, Ikeda K, et al. Angiotensin II induces circadian gene expression of clock genes in cultured vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2001;104(15):1746–1748.
41. Durgan DJ, Hotze MA, Tomlin TM, et al. The intrinsic circadian clock within the cardiomyocyte. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(4):H1530–1541.
42. Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, et al. Mutation of the circadian clock gene *Per2* alters vascular endothelial function. *Circulation* 2007;115(16):2188–2195.
43. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308(5724):1043–1045.
44. Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, et al. *PER2* controls lipid metabolism by direct regulation of *PPARgamma*. *Cell Metab* 2010;12(5):509–520.
45. Bray MS, Shaw CA, Moore MW, et al. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(2):H1036–1047.
46. Wang Q, Maillard M, Schibler U, Burnier M, Gachon F. Cardiac hypertrophy, low blood pressure, and low aldosterone levels in mice devoid of the three circadian *PAR bZip* transcription factors *DBP*, *HLF*, and *TEF*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;299(4):R1013–1039.
47. Kondratov RV, Antoch MP. Circadian proteins in the regulation of cell cycle and genotoxic stress responses. *Trends Cell Biol* 2007;17(7):311–317.
48. Guess J, Burch JB, Ogoussan K, et al. Circadian disruption, *Per3*, and human cytokine secretion. *Integr Cancer Ther* 2009;8(4):329–336.
49. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Kang TH, et al. Circadian clock control of the cellular response to DNA damage. *FEBS Lett* 2010;584(12):2618–2625.
50. Im JS, Jung BH, Kim SE, Lee KH, Lee JK. *Per3*, a circadian gene, is required for *Chk2* activation in human cells. *FEBS Lett* 2010;584(23):4731–4734.
51. Shaw E, Tofler GH. Circadian rhythm and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2009;11(4):289–295.
52. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, et al. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications. *Am J Hypertens*;24(4):383–391.