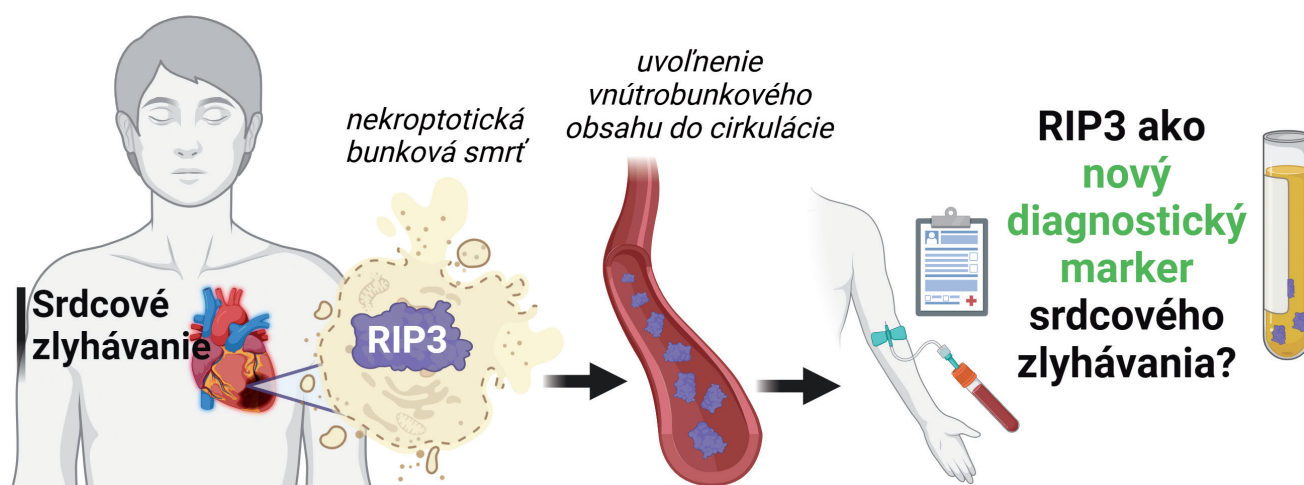


A biological role and potential clinical value of receptor-interacting protein kinase 3 in diagnosis of heart failure

Biologická úloha a potenciálna klinická relevancia RIP3 v diagnostike srdcového zlyhávania



Obrázok 1 RIP3 ako nový potenciálny diagnostický biomarker srdcového zlyhávania (SZ). U pacientov so SZ je RIP3 v dôsledku nekroptotickej bunkovej smrti v srdci uvoľnená do cirkulácie, a teda jej plazmatické/sérové hladiny môžu byť klinicky využiteľné v diagnostike SZ.

Známe je, že srdcové zlyhávanie (SZ) sa zaraďuje medzi celosvetovo dominujúce príčiny úmrtia. Napriek významnému pokroku v manažmente pacientov so SZ v posledných dekádach, prognóza tohto syndrómu zostáva naďalej nelichotivá, pričom niektorí pacienti zomierajú už počas prvých troch rokov od prvého stanovenia diagnózy. Presná a najmä skorá diagnostika je preto nevyhnutná pre zlepšenie prežívania týchto pacientov. V súčasnosti existuje niekoľko klinicky etablovaných biomarkerov SZ, ktoré možno klasifikovať ako markery hemodynamického stresu (NT-proBNP), markery myokardiálneho poškodenia (srdcové troponíny) a markery fibrózy a remodelácie myokardu (galektín-3). V ostatných rokoch sa skúmalo niekoľko nových cirkulujúcich molekúl, ktoré boli navrhované ako inovatívne a viac špecifické biomarkery SZ. Avšak ich

prognostická relevancia, ako aj superiorita proti existujúcim markerom sa ukázala ako nedostatočná. Aj na základe tejto skutočnosti identifikácia nových, prognosticky relevantných biomarkerov s dostatočnou kardiálnou špecifitou zostáva jedným z popredných cieľov vedeckej i klinickej komunity.

Strata funkčných kardiomyocytov je charakteristickým znakom komplexnej patogenézy SZ. Apoptóza sa dlhodobo považovala za dominujúcu formu straty buniek v zlyhávajúcich srdciach, avšak súčasné štúdie nepodporujú túto teóriu a prikláňajú sa k vyššej relevancii nekrotických foriem bunkovej smrti. Pasívna nekróza i novšie objavené typy regulovanej nekrotickej straty buniek, akými sú nekroptóza, pyroptóza, ferroptóza či NETóza, teda pravdepodobne zohrávajú kritickú úlohu v patogenéze poškodenia myokardu podmieňujúceho

SZ. V dôsledku ruptúry cytoplazmatickej membrány, ktorá je spoločným charakteristickým znakom všetkých uvedených foriem bunkovej smrti nekrotického fenotypu, dochádza k uvoľneniu rôznych biomolekúl z poškodených buniek myokardu. Tieto molekuly sú známe ako tzv. s poškodením asociované molekulárne vzory (DAMPs) a ich prítomnosť v cirkulácii naznačuje možnosť ich využitia ako potenciálnych biomarkerov.

Významná úloha nekroptózy bola identifikovaná v patogenéze SZ v dôsledku rozličnej etiológie, ako je napríklad infarkt myokardu, dilatovaná a hypertrofická kardiomyopatia. Za kľúčovú molekulu signálnych dráh tejto formy straty buniek sa považuje s receptorom interagujúca proteínkináza 3 (RIP3). Táto kináza aktivuje cytotoxický proteín MLKL (*mixed lineage kinase domain-like pseudokinase*), v dôsledku čoho dochádza k tvorbe pórov v cytoplazmatickej membráne a následne jej ruptúre. Okrem centrálnej úlohy RIP3 v procese nekroptického odumierania je táto proteínkináza implikovaná aj v iných pre bunku škodlivých procesoch, akými sú zápal, oxidačný stres či mitochondriálne poškodenie. Dá sa teda povedať, že RIP3 má multifunkčné postavenie v bunkovej biológii. Dôležitosť RIP3-sprostredkovaných signalizácií bola identifikovaná v rozličných patologických stavoch, ako napríklad ischemicko-reperfúzne poškodenie, infarkt, ateroskleróza a SZ. V predchádzajúcej štúdii nášho kolektívu sme ako prví zistili zvýšenú aktiváciu RIP3 v ľudských vzorkách zlyhávajúcich srdc, čo bolo následne podporené dátami z iných štúdií. Rovnako bola zistená asociácia medzi zvýšenou génovou expresiou RIP3 a zhoršenou prognózou a závažnosťou SZ.

Na základe uvedených zistení ukazujúcich zvýšené tkanivové hladiny RIP3 u pacientov so SZ, ktorá sa z bunky uvoľňuje ako následok ruptúry cytoplazmatickej membrány v dôsledku nekroptotickej bunkovej smrti možno predpokladať, že zmeny jej myokardiálnych hladín sa prejavajú aj v cirkulácii. Túto hypotézu sme overili u potkanov s pľúcnou artériovou hypertenziou, u ktorých hladiny RIP3 v srdci ako aj v plazme boli signifikantne zvýšené. V našej nedávnej pilotnej štúdii sme u pacientov so SZ preukázali trend zvýšenia sérových hladín RIP3

oproti zdravým jedincom. Tieto zmeny však nesúviseli s etiológiou ani stupňom závažnosti SZ. Rovnako sme nenašli žiadnu asociáciu medzi hladinami RIP3 a mierou zhoršenia funkcie srdca. Vedecký kolektív, ktorý použil na analýzu plazmu a nie sérum, taktiež demonštroval nárast hladín RIP3 u SZ pacientov v porovnaní so zdravými kontrolnými subjektmi. Iná štúdia naopak nepreukázala zmeny v sérových hladinách RIP3 v dôsledku SZ, avšak u pacientov 24 hodín po infarkte myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) dochádzalo k signifikantnému zvýšeniu sérových hladín RIP3, pričom tieto zmeny súviseli so zhoršením ľavokomorovej ejekčnej frakcie.

Na záver možno konštatovať, že aj napriek veľmi limitovanému počtu štúdií zaoberajúcich sa problematikou cirkulujúcich hladín RIP3 u jedincov so SZ dáta nášho kolektívu a niektorých ďalších vedeckých tímov naznačujú jej potenciálne klinické využitie. Je postulované, že RIP3 by mohla slúžiť ako aditívny diagnostický biomarker pre SZ. Cirkulujúce hladiny RIP3 veľmi pravdepodobne odzrkadľujú nárast jej expzie v myokarde v dôsledku jeho akútneho či chronického poškodenia (**obrázok 1**). Potvrdenie tohto konceptu však vyžaduje ďalšie, rozsiahlejšie a detailnejšie štúdie. Výsledky daných analýz môžu naznačiť nové stratégie v diagnostike a prognóze SZ, ale tiež môžu byť cenné aj vzhľadom na vývoj budúcej farmakoterapie SZ, ktorá by mohla byť cielená práve na aktivitu a množstvo RIP3.

Mgr. Izabela Jarabicová

PharmDr. Csaba Horváth, PhD.

Mgr. Andrea Marciníková

Katedra farmakológie a toxikológie,
Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc.

Kardiologická klinika LF UK a NÚSCH, a. s., Bratislava

Prof. PharmDr. Adriana Duriš Adameová, PhD., FIACS

Katedra farmakológie a toxikológie,
Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského,
Bratislava a Ústav pre výskum srdca,
Slovenská akadémia vied, Bratislava