ENDOTELINI KAO MEDIJATORI U MODULACIJI SRČANIH PERFORMANSI

AUTORI

Smiljić S., Radović D., Nestorović V., Milanović Z., Biševac B.
Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, Srbija

KORESPONDENT

SONJA SMILJIĆ
Institut za fiziologiju, Medicinski
fakultet Priština - Kosovska
Mitrovica, Srbija
✉ sonja.smiljic@med.pr.ac.rs

SAŽETAK

Uloge endotelina u kardiovaskularnoj fiziologiji i patofiziologiji od njegovog otkrića do danas su neosporne. U srcu endotelini su značajni za procese razvoja, rasta i remodelovanja kao i za kontrolu kontraktilnosti i ritmičnosti. Srčane endotelne ćelije u endokardu i miokardnim kapilarima predstavljaju glavni izvor endotelina, a kardiomiociti su njihova primarna meta. Endotelin-1 je jedna od najpotentnijih poznatih supstanci sa pozitivnim inotropnim efektom, stoga endotelini imaju ključnu ulogu u srčanoj endotelno-miokardnoj interakciji. Endotelini su familija peptida od 21 amino kiseline koju čine endotelin-1, endotelin-2 i endotelin-3. Ostvaruju svoje efekte aktivacijom endotelinskih receptora, ETA i ETB, koji pripadaju familiji receptora vezanih za G proteine. ETA i ETB receptori su gusto distribuirani na kardiomiocitima, ćelijama provodnog sistema srca, koronarno vaskularnim i endokardno endotelnim ćelijama. U fiziološkim uslovima mesto sinteze endotelina su endotelne ćelije ali u patofiziološkim uslovima i veliki broj neendotelinih ćelija u srcu. Endotelin-1 ima pozitivno hronotropno i inotropno dejstvo. Administracija ET-1 uzrokuje koronarnu vazokonstrikciju, dovodi do ishemije miokarda i letalne ventrikularne aritmije. U akutnom infarktu miokarda ET-1 povećava miokardnu nekrozu i aritmije ali ima povoljan efekat na oporavak srca nakon infarkta u početnoj fazi remodelovanja srca. ET-1 preokreće acidozom indukovani negativan inotropan i luzitropan efekat, bez povećanja intracelularnog kalcijuma. Endotelin može da se suprotstavi aritmogenim efektima kateholamina. Tako, male koncentracije endotelina imaju protektivni efekat na srce. Osnovne indikacije za primenu antagonista endotelina jesu srčana insuficijencija, plućna hipertenzija i rezistentna arterijska hipertenzija. Dobro i pažljivo dizajnirane kliničke studije su potrebne za verifikaciju terapeutskih potencijala novih klasa lekova u kardiovaskularnoj medicini.

Ključne reči: srčane performanse, endotelin, endotelinski receptori ET_A i ET_B

UVOD

Endotelne ćelije u srcu sintetišu i oslobađaju različite auto- i parakrine medijatore koji direktno utiču na srčani rast, metabolizam, kontraktilnost i ritmičnost. Sinteza, sekrecija i aktivnost endotelinih medijatora je srodna, povezana i interaktivna. Neke od ovih supstanci moduliraju efekat drugih endotelinih supstanci na istu ciljnu ćeliju, a efekti mogu biti međusobno aditivni, sinergetski ili inhibitorni. Oni čak mogu rezultirati novim efektima, koji nisu viđeni kod samih medijatora ali su određeni sredinom u kojoj se interakcije dešavaju. U fiziološkim uslovima u odrasлом srcu, srčane endotelne ćelije proizvode azot oksid (NO) putem enzimske aktivnosti konstitutivne azot oksid sintaze (NOS), endotelin (ET) nakon konverzije pre-proET do pro-ET i u ET putem endotelin konvertujućeg enzima (ECE), eikosanoide i protaciklin (PGI₂) i transformišu angiotenzin I (ANG I) u aktivni ANG II. U srcu se sintetišu i medijatori poput fibroblastičnog faktora rasta (bFGF), vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), neuregulina i angiopoetina čiji potencijalni značaj ostaje da se odredi [1].

Uloga endotelina (ET) u kardiovaskularnoj fiziologiji i patofiziologiji od njegovog otkrića 1988. godine od strane Janagisawa-e [2] je neosporna. Endotelini u srcu

su značajani u kardiovaskularnom razvoju, rastu i remodeliranju, kao i u kontroli kontraktilnosti i ritmičnosti. Srčane endotelne ćelije u endokardu i miokardnim kapilarima, predstavljaju glavni izvor endotelina, a kardiomiociti su njihova primarna meta. Endotelini su stoga ključni igrači u kardijalnoj endotelno-miokardnoj interakciji. Endotelini utiču na srčanu funkciju na različite načine, preko vazokonstrikcije, mitogeneze, proizvodnje citokina i faktora rasta, inotropnog i hronotropnog efekta a mogu izazvati trombozu. U aterosklerozi, miokardnom infarktu, esencijalnoj hipertenziji, plućnoj hipertenziji i srčanoj insuficijenciji nivo ET-1 je povećan i u tkivu i u plazmi. U mnogim bolestima kardiovaskularnog sistema povećan je nivo ET-1 a endotelinski sistem mogao bi da predstavlja budući cilj za farmakološku terapiju.

Endotelini su familija peptida od 21 amino kiseline koju čine endotelin-1 (ET-1), endotelin-2 (ET-2) i endotelin-3 (ET-3) (Shema 1). Endotelin-1 je jedna od najpotentnijih poznatih supstanci sa pozitivnim inotropnim efektom [3]. Slično efektima NO, inotropni odgovor na ET u velikoj meri zavisi od tipa eksperimentalnog kardijalnog preparata. Najuravnoteženiji fiziološki inotropni odgovor na ET-1 u multićelijskom preparatu je posledica integrisanih regulatornih mehanizama koji uključuju različite nekardiomiocitne ćelije, poput kardijalnih en-

dotelnih ćelija. Fiziološka uloga ET u kardijalnoj kontraktilnosti srca je ipak nesigurna, zato što unapređuje miokardnu potrošnju kiseonika i time potencira inotropne efekte, dok u isto vreme izaziva smanjeno snabdevanje kiseonikom zbog snažne vazokonstrikcije koronarnih arterija.

Shema 1. Biosinteza endotelina. Komponente endotelinskog puta

Pored recipročnog odnosa raznih endotelom posredovanih auto- i parakrinih signalnih puteva, visok stepen složenosti u in vivo intaktnom srcu može se objasniti interakcijama važnih kardiomodulatornih puteva, kao što su beta adrenergički ili holinergički, kao i aktivnošću atrijalnih i moždanih natriuretskih peptida i cirkulišućih tireoidnih hormona i aldosterona [4].

ENDOTELINSKI RECEPTORI

Postoji najmanje dva tipa endotelinskih receptora koji su označeni kao ETA i ETB. Oba pripadaju familiji receptora vezanih za G proteine. Informaciona RNK za ETA receptor postoji u velikom broju tkiva poput srca, vaskularnog glatkog mišića, pluća, bubrega, mozga. Evidentan je podatak da endokardno endotelne ćelije mogu igrati ulogu u regulaciji srčane funkcije putem oslobađanja endotelina-1 (ET-1). Distribucija ET-1 i gustina njegovih receptora, ETA i ETB, je različita u desnoj komori upoređeno sa endokardnim endotelom leve komore. Postoji razlika u distribuciji receptora na kardiomiocitima i endotelnim ćelijama endokarda ili mikrovaskularnih kapilara. Tako je relativna gustina ETA receptora slična u endokardu obe komore, dok je gustina ETB veća u levoj komori [5]. ETB receptori postoje u dva podtipa. ETB1 receptori se nalaze na endotelu i ETB2 na vaskularnom glatkom mišiću. Agonosti koji deluju na ETB1 receptore izazivaju vazodilataciju tako što stimulišu produkciju NO i PGI₂. Nasuprot tome, aktivacijom ETB2 receptora izazivaju vazokonstrikciju (Shema 2).

U srcu su gusto distribuirani ETA i ETB receptori i to na kardiomiocitima, ćelijama provodnog sistema srca, koronarno vaskularnom i endokardnom endotelu. U fiziološkim uslovima mesto sinteze endotelina su endotelne ćelije ali u patofiziološkim uslovima veliki broj neendotelnih ćelija u srcu, uključujući i kardiomiocyte, može sintetisati ET-1 kao odgovor na miokardno rastezanje, stimulaciju angiotenzinom II i norepinefrinom.

U uslovima bazalne sekrecije ET-1 se ponaša na autokrin način i to direktnim vezivanjem za ETB receptore na endotelnoj površini stimulišući tako oslobađanje NO i PGI₂, češće nego promocijom direktne inotropije putem aktivacije ETA receptora na kardiomiocitima. Smatra se da da endotelin može imati ulogu potpornog regulatornog mehanizma [6]. Male koncentracije endotelina mogu imati važnu zaštitnu ulogu u odraslom srcu. Na primer, ET-1 preokreće acidozom indukovani negativan inotropan i luzitropan efekat, bez povećanja intracelularnog kalcijuma kao što se dešava kod većine pozitivnih inotropnih supstanci. Endotelini su takođe u stanju da se suprotstave aritmogenim efektima katiholamina [7].

Endotelini aktiviraju brojne signalne transdukcijske procese uključujući fosfolipazu A₂, fosfolipazu C (PLC) i fosfolipazu D (PLD) i aktiviraju citozolnu protein kinazu. Receptori su povezani sa različitim G proteinima. ETA i ETB receptori su povezani sa podtipovima G proteina G_q, G₁₁, G_s and G_{i2}, sugerišući da endotelni receptori mogu stimulirati brojne efekte preko nekoliko tipova G proteina [8].

Shema 2. Mehanizam delovanja ET-1 putem aktivacije ETA i ETB receptora

ZNAČAJ ENDOTELINA U RAZVOJU SRCA

Endotelni medijatori kao što su azot oksid, endotelini, prostaglandini i angiotenzin II mogu uticati na miokardni rast, s obzirom da utiču na rast vaskularnih glatkih mišića. NO i ET su prisutni u neznatno niskim nivoima u miocitima koji su u relaksaciji ali su značajno izraženi u srčanim endotelnim ćelijama normalnog odraslog srca. Manifestacija endotelne NOS u srčanom endotelu je najveća u EE i delimična u mikrovaskularnim endotelnim ćelijama (MVE). Bilo da su endotelni ili miokardnog porekla, NO i ET teoretski mogu imati učešća u reakcijama rasta odraslog srca. Disfunkcija srčanog endotela smatra se odovornom za razvoj i progresiju srčane insuficijencije [9].

Evidentan je značaj endotelina u embrionalnom razvoju srca. U embrionu ET-1 mRNA izražena je u celokupnom endokardnom endotelu u periodu trajanja jastučaste formacije [10]. Iako su ET-1 mRNA prisutna u svim kardiomiocitima embrionskog srca pacova, distribucija je veća u blizini endokarda. ET-1/ETA signalizacija nije toliko bitna za inicijaciju jastučaste formacije ali može igrati ulogu u kasnijim fazama formiranja srca pri kraju kompletiranja procesa transformacije kao i tokom rane kompaktnosti septuma i ventrikularnog zida. Nedostatak endotelnog konvertujućeg enzima-1 (ECE -1) praćen je

ozbiljnom srčanom insuficijencijom. ECE-2 mRNA je isključivo izražena u mezenhimu endokardnog jastučeta. Najintrigantnije je da, bilo nedostatak ECE-1 ili nedostatak ECE-2 kod miševa ne dovodi do uočljivog razvojnog defekta u jastučasnoj formaciji. Dvostruki nedostatak oba i ECE-1 i ECE-2 kod embriona miševa pokazuju abnormalnu atrioventrikularnu formaciju uprkos značajnim tkivnim nivoima ET-1/ET-2. Ovo ukazuje da ECE-2 može učestvovati u endokardnoj sintezi ET-1 u jastučastom mezenhimu ili funkcionira tako što učestvuje u sintezi non-ET peptida koji su bitni za formiranje zalistaka [11].

Geni odgovorni za transkripciju faktora koji dovode do zadebljanja ventrikularnog zida poreklom su iz kardiomiocita, ali trenutno je nejasno da li su dodatni signali iz endokardnog endotela, vaskularnog endotela ili endotela miokardnih kapilara odgovorni u patofiziologiji hipertrofije srca. Tokom embriogeneze, na početku kompaktosti, mRNA za ECE-1 i ET-1 izražena je u endokardnom jastučastom tkivu i u endokardnom endotelu ventrikularnih šupljina, i za njih je pokazano da doprinose kompaktosti ventrikularnog zida. Zapaža se hipoplazija kompaktne zone ventrikularnog zida, uključujući i ozbiljne ventrikularne septalne defekte, kod mutanata embriona kojima nedostaje ET-1 a koji su tretirani antagonistom endotelina, BQ123 (ciklični pentapeptid) radi eliminacije uticaja cirkulacijskog ET (8).

Informaciona RNK za ETB receptore je prisutna u mozgu, aorti, srcu, plućima, bubrezima i nadbubrežnim žlezdama. Suprotno od ETA receptora, ETB receptor je u velikoj meri prisutan u endotelu ali i u vaskularnom glatkom mišiću (5).

ENDOTELIN I REMODELOVANJE SRCA

Uloga endotelina u remodelovanju srca manje je poznata uprkos njegovim priznatim mitogenim potencijalima. ET mRNA je distribuirana u srčanim endotelnim ćelijama ali ne i u kardiomiocitima zdravog odraslog srca. U eksperimentu na pacovima sa srčanom insuficijencijom a koji su bili hipersenzitivni na so, ET-1 mRNA izraženost bila je veća u endokardnim i endotelnim ćelijama koronarnih arterija, uključujući i one u malim intramio-kardnim koronarnim arterijama [12]. Zaključak ove studije je da ET ne doprinosi hipertrofiji s obzirom da ET mRNA nije bitnije povećana u kardiomiocitima. Međutim, druga studija navodi značaj endotelina u razvoju hipertrofije srca. Pri prelasku hipertrofije leve komore u kongestivnu srčanu insuficijenciju u kojoj dolazi do znatnog povećanja miokardnog tkiva, ostvaruje se uloga miokardnog ET-1 u neprilagođenom rastu ili remodeliranju tkiva [13]. Akutni infarkt miokarda ili visok arterijski pritisak, takođe, dovode do bitnog povećanja ET-1 u kardiomiocitima što je usko povezano sa pogoršanjem srčane funkcije. Eksperimentalno je pokazano da kod hipertrofije leve komore u odgovoru na visok krvni pritisak ET-1 u kardiomiocitima može biti smanjen dok je njegova sinteza u koronarnim i vaskularnim endotelnim ćelijama očuvana [7].

UTICAJ ENDOTELINA NA KONTRAKTILNOST

Prateći zapažanja Furchgott-a i Zawadskog da vaskularni endotel kontroliše kontrakciju vaskularnih glatkih mišića, prirodno je da se zapitamo da li endokardni endotel na sličan način utiče na kontrakcije miokarda. Ovo se pokazalo da je tako [4,14,15]. Selektivno oštećenje

endokardnog endotela na izolovanom papilarnom mišiću mačke menja izgled kontrakcija [16]. Rezultat je trenutno i ireverzibilno skraćivanje izometrijske kontrakcije, sa ranijim početkom relaksacije i pratećim padom u piku kontrakcije. Efekat uklanjanja EE pokazalo se, može biti redukcija odgovora kontraktilnih proteina na intracelularni Ca^{2+} [17].

ET-1 je jedan od najpotentnijih poznatih inotropnih medijatora [5,18]. Njegov inotropni efekat liči na karakterističan pozitivan inotropni odgovor indukovani medijatorima koji povećavaju afinitet kontraktilnih proteina za jone kalcijuma. Inotropni odgovor na ET-1 u velikoj meri zavisi od tipa eksperimentalnog srčanog preparata koji je uzet u obzir. Na primer, ET-1 je ~ 60 puta potentnije u pojedinačnim kardiomiocitima nego u papilarnim mišićima.

Najuravnoteženiji fiziološki inotropni odgovor na ET u multićelijskom preparatu može biti usled integrisanih regulatornih mehanizama endotelne ćelije i kardiomiocita. Fiziološka uloga ET u kardijalnom kontraktilnom radu normalnog in vivo srca jeste nesigurna zato što povećava miokardnu potrošnju kiseonika putem njegovog potentnog inotropnog uticaja dok u isto vreme dolazi do smanjenog snabdevanja kiseonikom putem njegove snažne koronarne vazokonstrikcije. Međutim, dokazano je da se ET vezuje stoikiometrički za svoje receptore. Ovakva osobina vezivanja predviđa da će se u uslovima bazalne ET sekrecije, ET ponašati na autokrini način i to direktnim vezivanjem za ETB receptor na endotelnoj površini, stimulišući tako oslobađanje NO i PGI₂ na autokrini način, pre nego direktnom promocijom miokardne inotropije putem ETA receptora na kardiomiocitima. Endotelinom indukovano oslobađanje NO može uticati na vezivanje ET-1 za receptore i izmeniti endotelinom stimulisanu mobilizaciju Ca^{2+} . Slične autokrine interakcije endotelina mogu postojati i sa PGI₂ i ANG II. McClellan i aradnici smatraju da je sinetaza i oslobađanje endotelina iz srčanih endotelne ćelije potporni kardio-regulatorni mehanizam [4]. Nizak nivo ET može imati benefit na normalno srce. Na primer, ET preokreće acidozom-indukovani negativan inotropni i luzitropni efekat a da pri tom ne dolazi do povećanja intracelularnog kalcijuma, kao što se dešava kod većine medijatora sa pozitivnim inotropnim efektom (17). Endotelini su u stanju da se suprotstavljaju aritmogenim efektima kateholamina [18]. Endotelini oslobođeni tokom ishemije srca s toga mogu delovati kao lokalni auto i parakrini hormon koji direktno suprimiraju štetna dejstva kateholamina.

Endotelin-1 ima pozitivno hronotropno i inotropno dejstvo u in vivo uslovima. Intrakoronarna administracija ET-1 uzrokuje koronarnu vazokonstrikciju, što dovodi do ishemije miokarda i letalne ventrikularne aritmije. U životinja, male doze endotelina imaju pozitivan inotropni efekat in vivo, dok više doze imaju negativan inotropni efekat, i mogu da prouzrokuju miokardnu ishemiju kroz koronarnu vazokonstrikciju i veći afterload. Sistemska administracija ET-1 kod ljudi smanjuje minutni volumen srca, verovatno kroz povećanje afterloada i baroreceptorima posredovano smanjenje srčane frekvence [19].

ENDOTELINI I RITMIČNOST SRCA

Ritmičnost srca je unutrašnja osobina specijalizovanog srčanog sprovodnog tkiva i terminalnih Purkinjeovih vlakana, uključujući sve pojedinačne ćelije kardiomiocita. Poremećaj u ekscitabilnosti ili sprovodnosti

jednog od ovih direktno je uzročnika aritmija. Mreža terminalnih Purkinjevih vlakana leži upravo ispod i u uskoj vezi sa endokardno endotelnom površinom ukazujući da njihov razvoj, rast i funkcija mogu biti direktno pod uticajem EE. Srčana insuficijencija viđena u mutanata ECE1 embriona [20] može se prema tome pripisati deficijentnom razvoju Purkinjevog sistema koji vodi ka insuficijenciji sprovođenja sa bradikardijom i srčanim zastojem [21]. Sledeće studije su naglasile važnu ulogu srčanog endotela u supresiji aritmija. Takođe je pokazano da je izražena srčana endotelna disfunkcija preduslov za ozbiljne aritmije [22].

Uticaj endotelina poreklom iz endotela na ritmičnost srca je podjednako složena i neusaglašena u dosadašnjim rezultatima. U zdravom srcu ET-1 mRNA je prisutna isključivo u koronarnim vaskularnim i srčanim endotelnim ćelijama [5], dok je ETA/ETB receptor mRNA distribuirana u oba, endotelnim ćelijama i kardiomiocitima, kao i u nodalnim ćelijama atrioventrikularnog sprovodnog sistema [23]. Elektrofiziološke studije na izolovanim kardiomiocitima sugerišu da ET-1 ima kardioprotektivna, "membrana stabilizujuća" svojstva i da inhibiše tok hloridnih jona zavisnih od protein kinaze A [24] čija provodljivost je izazvana kateholaminima preko beta adrenergičkih receptora. Utiče na skraćivanje trajanja akcionog potencijala i inhibiše L-tip Ca^{2+} kanala. Inhibicija ovih kanala preko ET-1 predstavlja suprotni efekat od potencijal zavisnih aritmogenih efekata kod porasta nivoa kateholamina u plazmi. Kardioprotektivni efekat ET-1 potvrđeni su ispitivanjem ET-1 kod apoptoze izazvane beta-adrenergičkim agonistima na pojedinačnim, izolovanim kardiomiocitima.

U drugim studijama ispitivani su proaritmogeni efekti ET na srce. ET može kao potentni vazokonstriktor izazvati prateće aritmije zbog koronarne vazokonstrikcije. Ventrikularne aritmije mogu biti posledica miokardne ishemije [26]. Ipak, reperfuzija i ishemija srca pacova u prisustvu ET-1 nije uzrokovalo očekivani reperfuzijom - izazvan porast inozitol 1,4,5- trifosfata (IP3). Endotelin-1 ostvaruje svoj antiaritmijski efekat inhibicijom oslobađanja IP3 tokom reperfuzije miokarda. Do sada su publikovani brojni kontradiktorni podaci o aritmogenom svojstvu ET-1 koji su pre svega zavisni od patofiziološkog mehanizma bolesti. Anti ET-1 terapiju treba uzeti u obzir sa mnogo obazrivosti.

ULOGA ENDOTELINA U PATOGENEZI BOLESTI KARDIOVASKULARNOG SISTEMA

Nivo ET-1 u plazmi je povećan u srčanoj insuficijenciji. Smatra se da je suština povećanja ET-1 u plazmi smanjena sinteza proteina plazme sa receptorima za endotelin putem kojih se transportuje, smanjeni klirens ili povećano oslobađanje ET u pulmonalnoj cirkulaciji [27]. Nivo ET-1 je povećan takođe u endokardnom endotelu u endotelu miokardnih kapilara kao i u kardiomiocitima insuficijentnog srca. U septikemiji i srčanoj insuficijenciji, endotelne ćelije i makrofagi više nego kardiomiociti, sintetišu endotelin.

Nivo ET-1 u miokardnom intersticijumu bio je smanjen kod modela eksperimentalno izazvane srčane insuficijencije poremećajem srčanog ritma kod svinja, bez obzira na visok ukupni nivo ET-1 u srčanom tkivu. Ovo se može objasniti povećanim preuzimanjem ET-1 od strane kardiomiocita insuficijentnog srca. Ushodna regulacija ET-1 sistema, sa povećanjem mRNA za ppET-1, ECE-1 i

ETA i ETB receptore, bila je demonstrirana takođe na kardiomiocitima pacijenata sa ishemičnom ali ne i kod pacijenata sa idiopatskom dilatiranom kardiomiopatijom iako je slično povećanje nivoa endotelina u plazmi. Povećani nivo ET-1 u tkivu je verovatno posledica slabijeg klirensa pre nego povećane sinteze ET-1 u srcu.

U drugoj studiji u krajnjem stadijumu srčane insuficijencije u pacijenata sa dilatiranom kardiomiopatijom nisu utvrđene značajne razlike u ekspresiji mRNA za ppET-1, ECE-1 i ETA receptore upoređeno sa kontrolnom grupom koju su činila neinsuficijentna srca donora. Povećanje tkivne koncentracije ET-1 u poslednjoj studiji, zajedno sa nishodnom regulacijom ETB receptora mRNA, sugeriše da je to posledica smanjenja klirensa pre nego povećanje miokardne sinteze ET-1.

Aktivacija ET-1 signalnog puta može doprineti adaptaciji na početku, mada uskoro postaje maladaptivna sa činjenicom da preterana aktivacija ETA receptora na kardiomiocitima može dovesti do direktnog toksičnog efekta, neodgovarajuće hipertrofije, iscrpljenosti kontraktilnih rezervi zbog hronične inotropne stimulacije i ventrikularne aritmije. Ipak, smatra se da ET-1 pre može delovati kao protektivni faktor u blokiranju bilo beta adrenergičkih agonista ili blokadom oksidativnim stresom izazvane apoptoze u kardiomiocitima, više aktivacijom ETA receptora nego uključivanjem brojnih nishodnih signalnih puteva, poput onog u kome učestvuje kalcineurin [25]. Šta više, ET-1 je pokazuje osobinu za jedinstvenom uštedom kiseonika uz povećanje efikasnosti srčane kontraktilnosti.

Kod spontanah hipertenzivnih pacova, aktivacija endotelinskog sistema je posredovana aktivacijom inducibilnim faktorom hipoksije-1, kao odgovor na povećanu osetljivost u hroničnoj intermitentnoj hipoksiji što vodi ka komplikacijama kardiovaskularnog sistema, poput hipertenzije i ishemije. Primena bosentana, višestrukog endotelinskog blokatora, tokom dugotrajne intermitentne hipoksije, prevenira oba, smanjuje krvni pritisak i broj infarkta. Efekti bosentana sugerišu da bi primena antagonista endotelina u obstruktivnoj sleep apnea bila moguća i korisna [28].

Shema 3. Značaj endotelina u patogenezi bolesti kardiovaskularnog sistema

Bolesti koronarnih arterija su glavni uzroci morbiditeta i mortaliteta. Eksperimentalni i klinički podaci indicuju važnu ulogu endotelina-1 u različitim subkliničkim i kliničkim stadijumima. Endotelin-1 uzrokuje endotelnu disfunkciju i inflamaciju i može doprineti formiranju aterosklerotskog plaka. U akutnom infarktu miokarda ET-1 povećava miokardnu nekrozu i aritmije ali izgleda

da ima povoljan efekat na oporavak srca nakon infarkta u početnoj fazi remodelovanja srca. U hroničnoj postinfarktnoj fazi, ET-1 povećava afterload leve komore i doprinosi miokardnoj fibrozi. Lakše razumevanje ovih procesa obezbeđeno je velikim eksperimentalnim i kliničkim studijama u kojima su ispitivani različiti efekti blokade endotelinskih receptora u obolelim koronarnim arterijama i hroničnoj srčanoj insuficijenciji (Shema 3). Ali podaci koji su publikovani su često kontradiktorni i moraju biti tema naučne debate sa fokusiranjem na klinički potencijal endotelina [29].

ZAKLJUČAK

Više od 20 godina poznata je uloga endotelina kao vazokonstriktora. Međutim novija istraživanja ukazuju da je endotelin multifunkcionalni peptid sa citokinima sličnom aktivnošću i efektima na skoro sve ćelijske funkcije.

LITERATURA

- Brutsaert D. Cardiac Endothelial-Myocardial Signaling: Its Role in Cardiac Growth, Contractile Performance, and Rhythmicity. *Physiol Rev.* 2003; 83: 59-115.
- Jangisawa M et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1998; 332: 411-415.
- McClellan G, Weisberg A, Rose D, Winegrad S. Endothelial cell storage and release of endothelin as a cardioregulatory mechanism. *Circ Res.* 1994; 75: 85-96.
- Kim SZ, Cho KW, Kim SH. Modulation of endocardial natriuretic peptide receptors in right ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1999; 277: H2280-H2289.
- Adelino F et al. ET-1 increases distensibility of acutely loaded myocardium: a novel ETA and Na/H exchanger-mediated effect. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003. 284: H1332-H1339.
- Ono K, Tsujimoto G, Sakamoto A, Eto K, Masaki T, Ozaki Y, Satake M. Endothelin-A receptor mediates cardiac inhibition by regulating calcium and potassium currents. *Nature.* 1994; 370: 301-304.
- Morimoto T, Hasegawa Z, Kaburagi S, Kakita T, Wada H, Yanazume T, Sasayama S. Phosphorylation of GATA-4 is involved in alpha 1-adrenergic agonists-responsive transcription of the endothelin-1 gene in cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 2000. 275: 13721-13726.
- Dhande PP, Karandikar YR. Endothelin system: area of research and therapeutics. *Asian J Pharm Biol Res.* 2012. 2 (3).
- Furchgott RF and Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980 288: 373-376.
- Yang B, Liu J. Embryonic cardiac chamber maturation: Trabeculation, conduction, and cardiomyocyte proliferation. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics.* 2013; 156 (3)157-168.
- Yanagisawa H et al. Disruption of ECE-1 and ECE-2 reveals a role for endothelin-converting enzyme-2 in murine cardiac development. *J Clin Invest.* 2000; 105:1373-1382.
- Lariviere R et al. Increased endothelin-1 gene expression in the endothelium of coronary arteries and endocardium in the DOCA-salt hypertensive rat. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27: 2123-2131.
- Iwanaga Y et al. Cardiac endothelin-1 plays a critical role in the functional deterioration of left ventricles during the transition from compensatory hypertrophy to congestive heart failure in salt-sensitive hypertensive rats. *Circulation.* 1998; 98: 2065-2073.
- Smiljić Sonja, Radović Dragica, Miletić Milanka, Nestorović Vojkan, Trjaković Goran, Savić Slađana. Uticaj modifikatora metabolizma cikličnih nukleotida na kontraktilnost desne komore srca pacova s očuvanim i uklonjenim endokardnim endotelom. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2010; .138 (9-10); 584-58.
- Smiljić S. Nestorović V. Modulatorna uloga azot oksida na srčane performance. *Medicinski pregled* broj 9-10/2014 (u štampi).
- Brutsaert DL et al. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle. *Circ Res.* 1988; 62: 358-366.
- Wang JX et al. Endothelin 1 enhances myofilament Ca²⁺ responsiveness in aequorin-loaded ferret myocardium. *Circ Res.* 1991; 69:582-589.
- Ono K et al. Endothelin-A receptor mediates cardiac inhibition by regulating calcium and potassium currents. *Nature.* 1994; 370:301-304.

Mada su ispitivane supstance koje mogu da blokiraju receptore za endotelin, potrebno je više od 10 godina da se njihovi efekti klinički potvrde i uvedu u primenu. Osnovna indikacija za primenu jeste srčana insuficijencija jer su poznati benefiti blokade endotelinskih receptora i mogu biti deo novih oblika tretmana bolesti. Istovremeno jasna je efikasnost primene endotelinskih antagonista u plućnoj hipertenziji. Rezultati brojnih studija navode povezanost rasta ćelija i/ili inflamaciju u rezistentnoj arterijskoj hipertenziji ili glomerulosklerozi, kod imunodeficientnih bolesti poput karcinoma, bolesti vezivnog tkiva, metaboličkih poremećaja poput gojaznosti i šećerne bolesti, i sugerišu da to mogu biti nova stanja za primenu antagonista endotelina [30]. Dobro i pažljivo dizajnirane kliničke studije su potrebne za verifikaciju terapijskih potencijala novih klasa lekova u kardiovaskularnoj medicini, nefrologiji, onkologiji i drugim poljima medicine.

19. Agapitov VA, Haynes GW. Role of endothelin in cardiovascular disease. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2002; 3: 1.
20. Yanagisawa H et al. Dual genetic pathways of endothelin-mediated intercellular signaling revealed by targeted disruption of endothelin converting enzyme-1 gene. *Development*. 1998; 125:825-836.
21. Nakajima Y, Nakamura H. Expression of endothelin-A receptor during endocardial cushion formation in the early chick cardiogenesis. *Biomed Res*. 1999; 20:153-160.
22. Pabla R, Curtis MJ. Effects of NO modulation on cardiac arrhythmias in the rat isolated heart. *Circ Res*. 1995; 77:984-992.
23. Molenaar P et al. Characterization and localization of endothelin receptor subtypes in the human atrioventricular conducting system and myocardium. *Circ Res*. 1993; 72:526-538.
24. James AF, Xie LH, Fujitani Y, Hayashi S, Horie M. Inhibition of the cardiac protein kinase A-dependent chloride conductance by endothelin-1. *Nature*. 1994; 370: 297-300.
25. Araki M et al. Endothelin-1 as a protective factor against beta-adrenergic agonist-induced apoptosis in cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1411-1418.
26. Becker R et al. Ventricular arrhythmias induced by endothelin-1 or by acute ischemia: a comparative analysis using three-dimensional mapping. *Cardiovasc Res*. 2000; 45:310-320.
27. Kjekshus H et al. Regulation of ET: pulmonary release of ET contributes to increased plasma ET levels and vasoconstriction in CHF. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278: H1299-H1310.
28. Belaidi E et al. Major Role for Hypoxia Inducible Factor-1 and the Endothelin System in Promoting Myocardial Infarction and Hypertension in an Animal Model of Obstructive Sleep Apne. *Pre-Clinical Research*. 2009; 53 (15) 1309-1317.
29. Kolettis TM, Barton M, Langleben D, Matsumura Y. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction. *Cardiol Rev*. 2013; 21(5):249-56.
30. Liu, T., Qin, M., Huang, C. Long-term elevated plasma endothelin-1 damages the electrophysiological characteristics to increase ventricular arrhythmia susceptibility in the Langendorff-perfused rabbit hearts. *Medical Journal of Wuhan University*. 2013; 34, (4) 477-48.

ENGLISH

ENDOTHELINS AS MEDIATORS IN THE MODULATION OF CARDIAC PERFORMANCE

Smiljić S., Radović D., Nestorović V., Milanović Z., Biševac B.

Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, University of Pristina, Kosovska Mitrovica Serbia

SUMMARY

The role of endothelin in cardiovascular physiology and pathophysiology has been undeniable ever since its discovery. Endothelins in the heart are important for the development, growth and remodeling, as well as for the control of contractility and rhythm. Cardiac endothelial cells in the endocardium and myocardial capillaries represent the main source of endothelin, and cardiomyocytes are their primary targets. Endothelin-1 is one of the most potent substances with a positive inotropic effect known to man; subsequently endothelin plays a key role in the cardiac endothelial-myocardial interaction. The endothelins are a family of 21 amino acid peptides of which there are three distinct isoforms endothelin-1, endothelin-2 and endothelin-3. Their effects are achieved by the activation of endothelin receptors, ETA and ETB, which belonging to the family of G protein-linked receptors. ETA and ETB receptors are densely distributed in cardiomyocytes, the cells of the cardiovascular system, coronary vascular and endocardial endothelial cells. Under physiological conditions, endothelin is synthesized in endothelial cells, while under pathophysiological conditions in the large number of non-endothelial cells of the heart as well. Endothelin-1 has positively inotropic and chronotropic effects. The administration of ET-1 causes coronary vasoconstriction, leads to myocardial ischemia and a lethal ventricular arrhythmia. In the acute myocardial infarction, ET-1 increases myocardial necrosis and arrhythmia but has a favorable effect on heart recovery after a myocardial infarction at an early stage of cardiac remodeling. ET-1 reverses acidosis-induced negative lusitropic and inotropic effects without the increase of intracellular calcium. Endothelin can resist the arrhythmogenic effects of catecholamines. Thus, low concentrations of endothelin have a protective effect on the heart. Primary indications for the administration of endothelin antagonists are heart failure, pulmonary hypertension and resistant arterial hypertension. Careful and well-designed clinical studies are needed to verify the therapeutic potential of new types of drugs in cardiovascular medicine.

Keywords: cardiac performance, endothelin, endothelin receptors, ETA and ETB