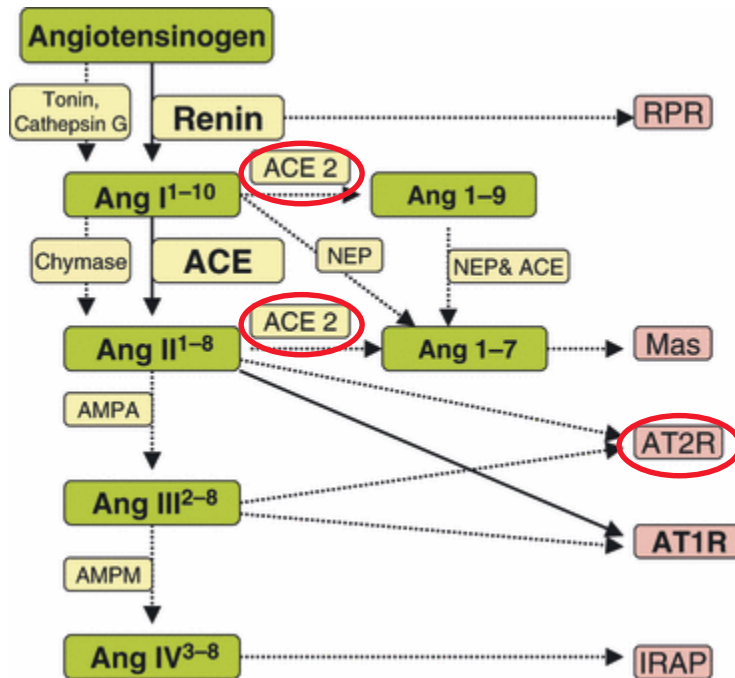


MUNI
MED

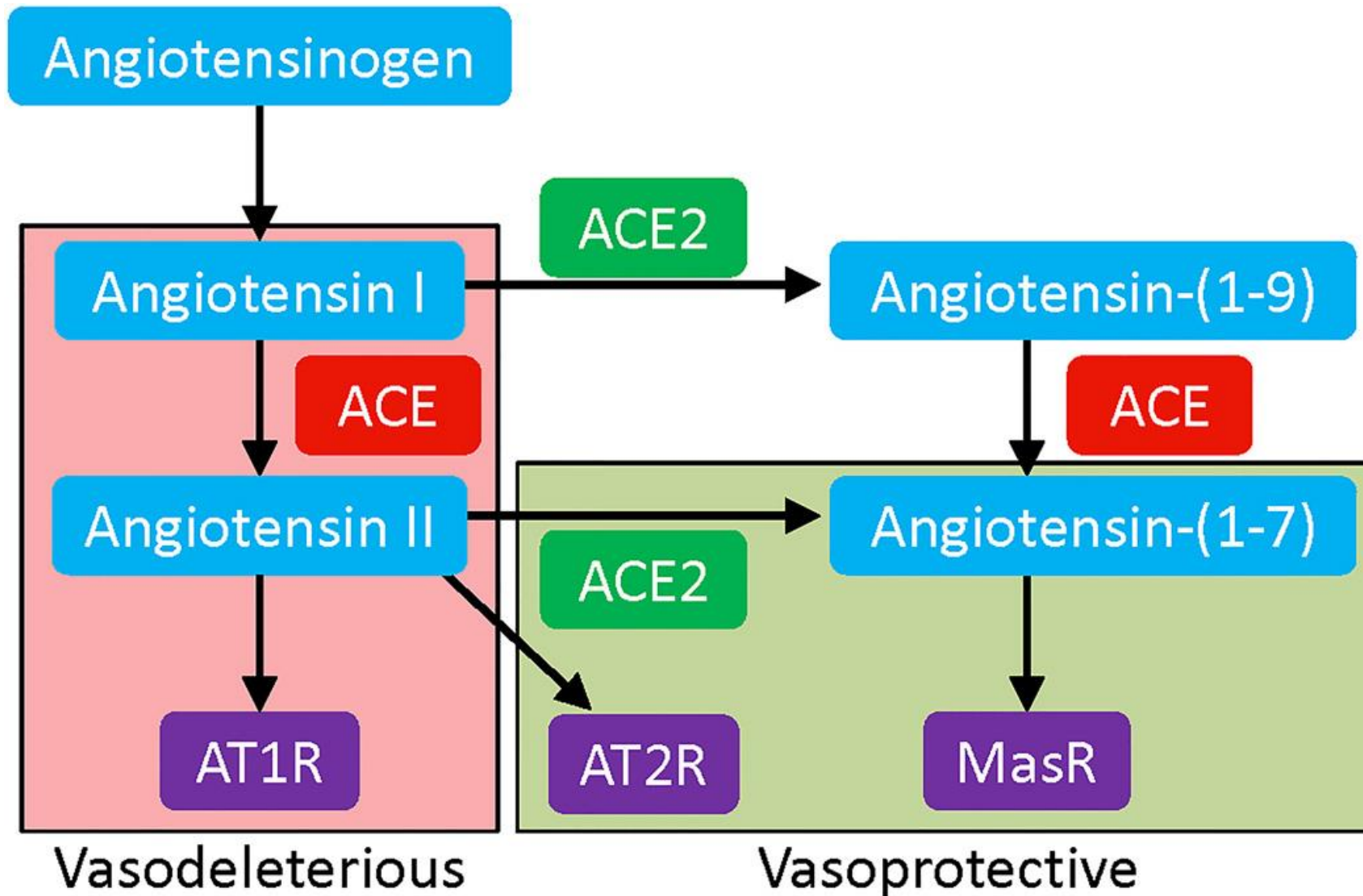
Nemoci svalů a kloubů

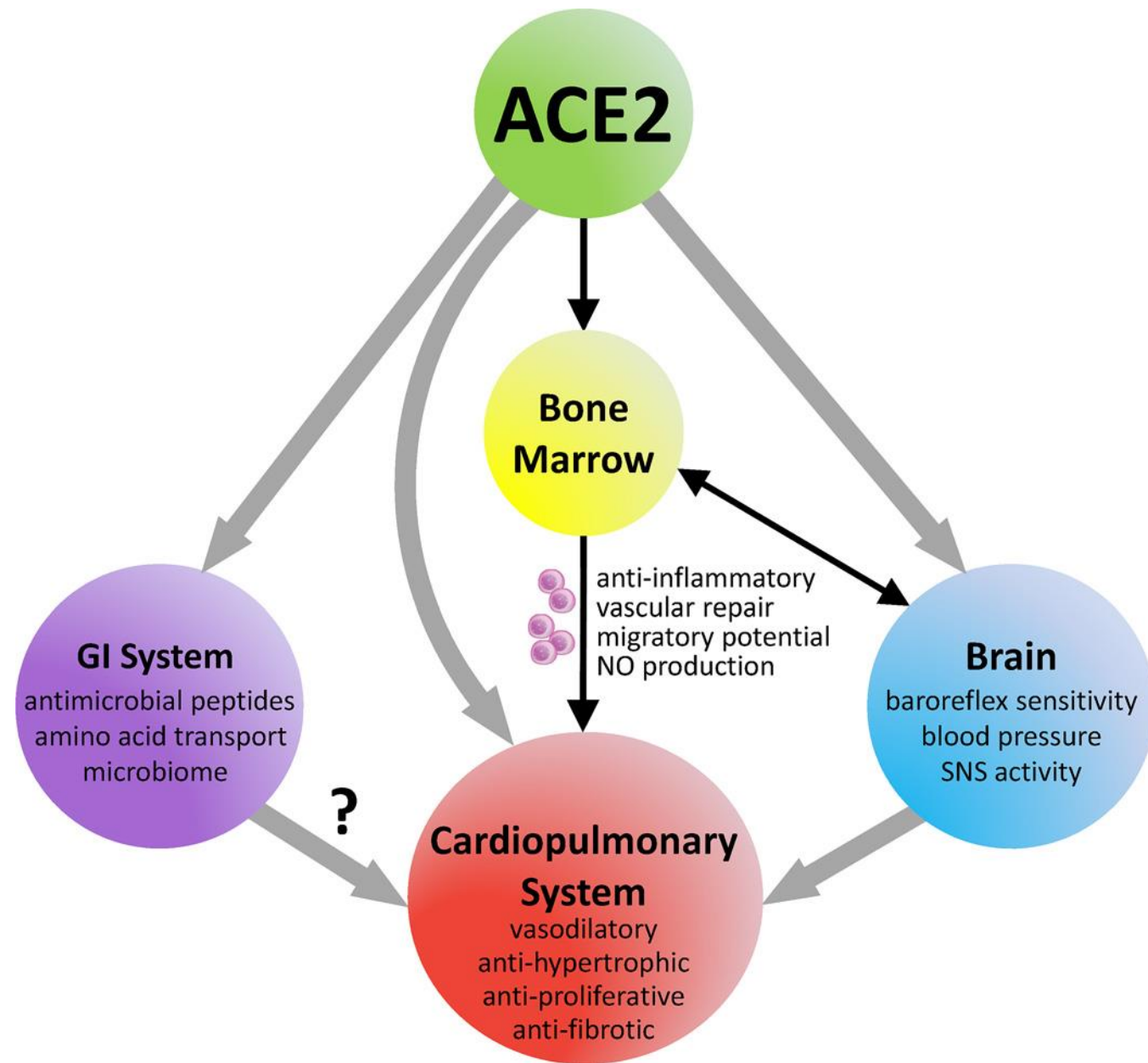
ZL 2020-23.4.2020



○ Geny jsou na chromosomu X !!!

Současný pohled na systém renin-angiotenzin: RPR, renin/prorenin receptor; Mas, mas oncogene receptor for Ang 1-7; AT2R, angiotensin type 2 receptor; AT1R, angiotensin type 1 receptor, IRAP, insulin-regulated aminopeptidase; Ang IV receptor AMPA, aminopeptidase A; AMPM, aminopeptidase M; ACE, angiotensin-converting enzyme; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; NEP, neutral endopeptidase.





Cole-Jeffrey CT, Liu M, Katovich MJ, Raizada MK, Shenoy V. ACE2 and Microbiota: Emerging Targets for Cardiopulmonary Disease Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(6):540–550.
doi:10.1097/FJC.0000000000000307

Kosterní svalstvo

- Kosterní svalstvo je nejobvyklejší tkáň lidského těla.
- Syntéza a odbourávání jsou dány sítí regulačních cest vedoucích k regulaci transkripce.
- Dvě základní patologie: sarkopenie a kachexie.
- Zvýšená exprese genů (geny ubiquitin–proteasomového systému, myostatin, faktory indukující apoptózu),
- Down regulace jiných faktorů (insulin-like growth factor 1).
- Fyzická aktivita a cvičení jako léčebná opatření velkého významu.

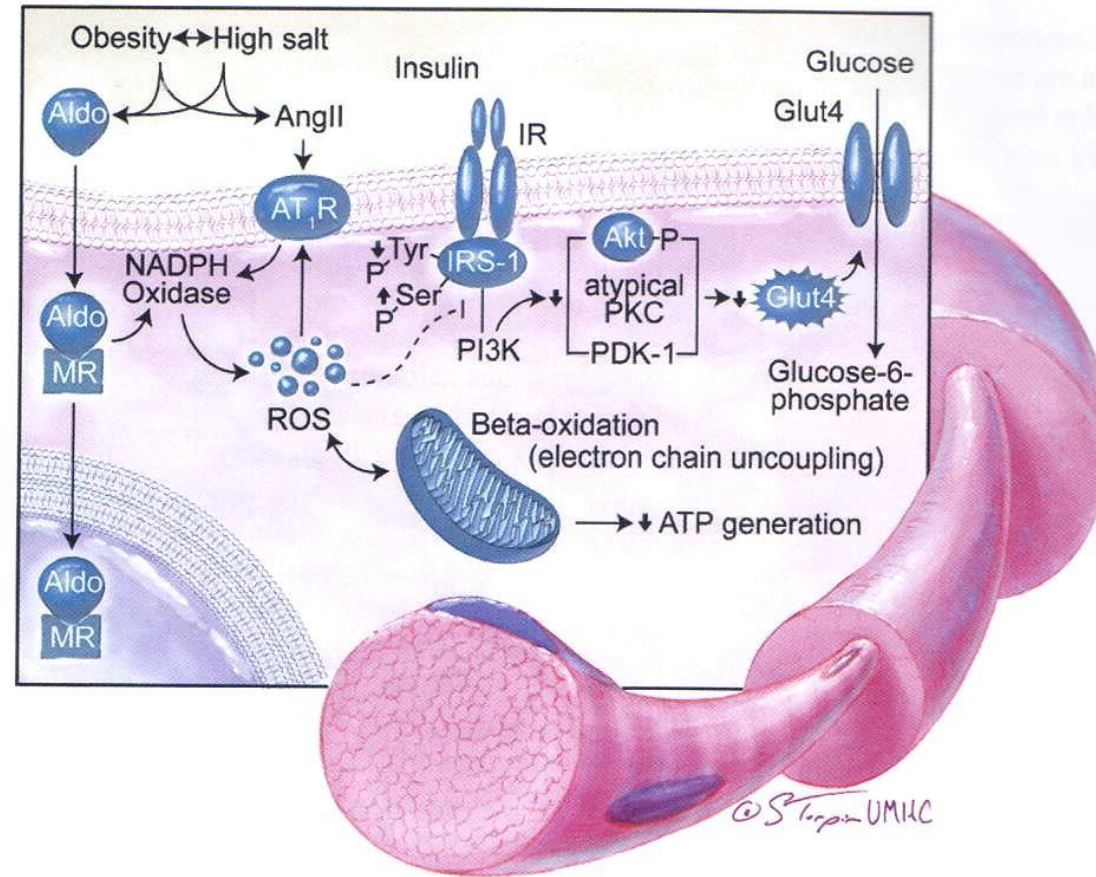


Fig 2. Aldosterone (Aldo) and Angiotensin II (Ang II) inhibit insulin metabolic signaling in skeletal muscle. Elevations in circulating aldosterone-MR signaling, in concert with Ang II activation of AT₁R, lead to inappropriate NADPH oxidase activation and the accumulation of ROS. Redox-sensitive serine kinase activation and subsequent IRS-1 serine phosphorylation result in decreased insulin signaling, glucose utilization and ultimately skeletal muscle insulin resistance. ATP, adenosine tri-phosphate; AT₁R, Angiotensin type 1 receptor; GLUT4, glucose transporter 4; IRS-1, insulin receptor substrate 1; MR, mineralocorticoid receptor; NADPH oxidase, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase; PI3K, Phosphoinositide-3 kinase; PDK-1, Pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 1; PKC, protein kinase C; ROS, reactive oxygen species; P-Ser, Serine phosphorylation; SerK, Serine Kinase; P-Tyr, Tyrosine phosphorylation.

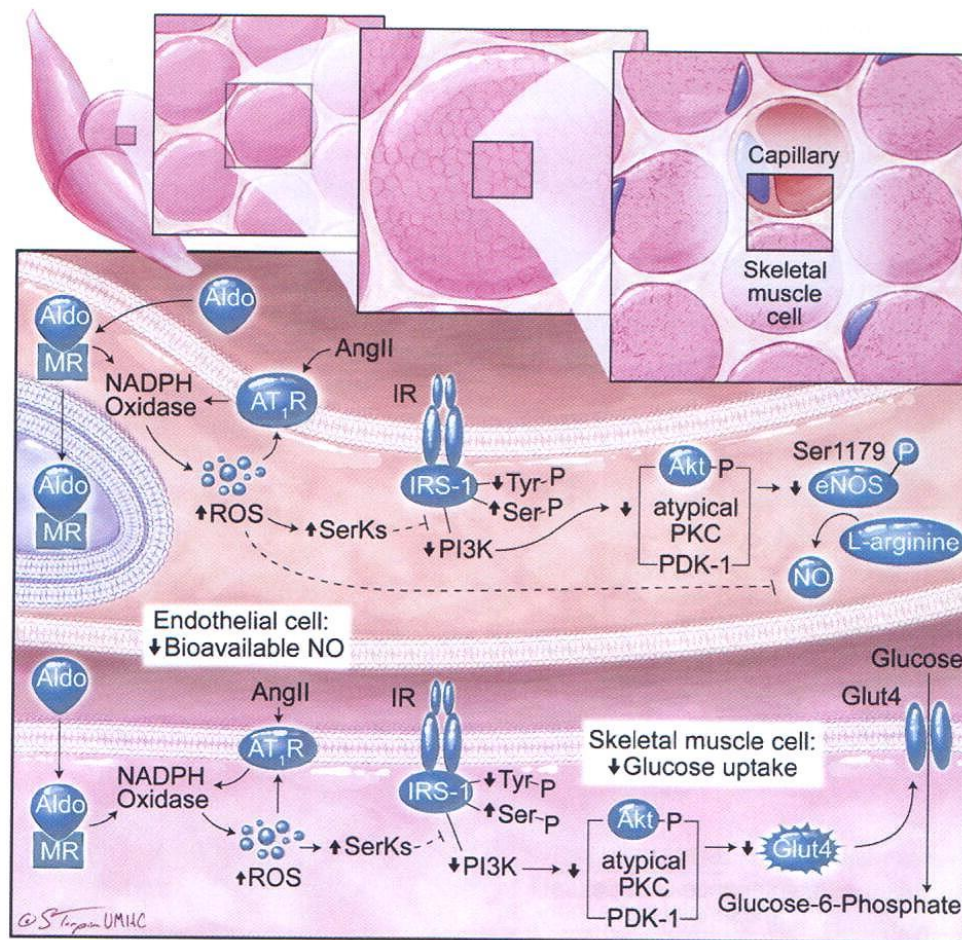


Fig 3. Aldosterone (Aldo) and Angiotensin II (Ang II) Actions on Endothelial Cell (EC) and Skeletal Muscle Cell (SMC) Insulin Metabolic Signaling. Elevations in circulating aldosterone-MR signaling, in concert with Ang II activation of AT₁R, contribute to endothelial dysfunction by decreasing EC and SMC insulin-stimulated nitric oxide (NO) bioavailability and glucose utilization. AT₁R, Angiotensin type 1 receptor; GLUT4, glucose transporter 4; IRS-1, insulin receptor substrate 1; MR, mineralocorticoid receptor; NADPH oxidase, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase; NO, nitric oxide; PI3K, Phosphoinositide-3 kinase; PDK-1, Pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 1; PKC, protein kinase C; ROS, reactive oxygen species; P-Ser, Serine phosphorylation; SerK, Serine Kinase; P-Tyr, Tyrosine phosphorylation.

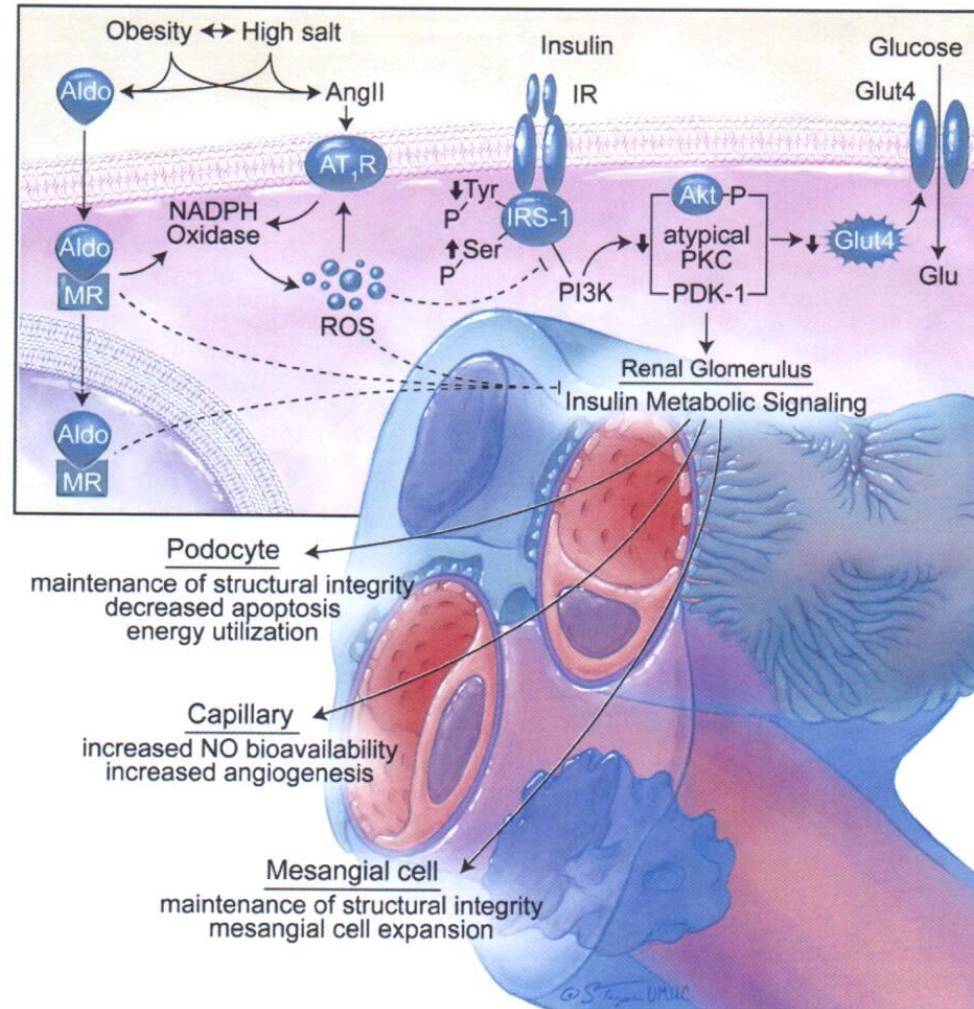
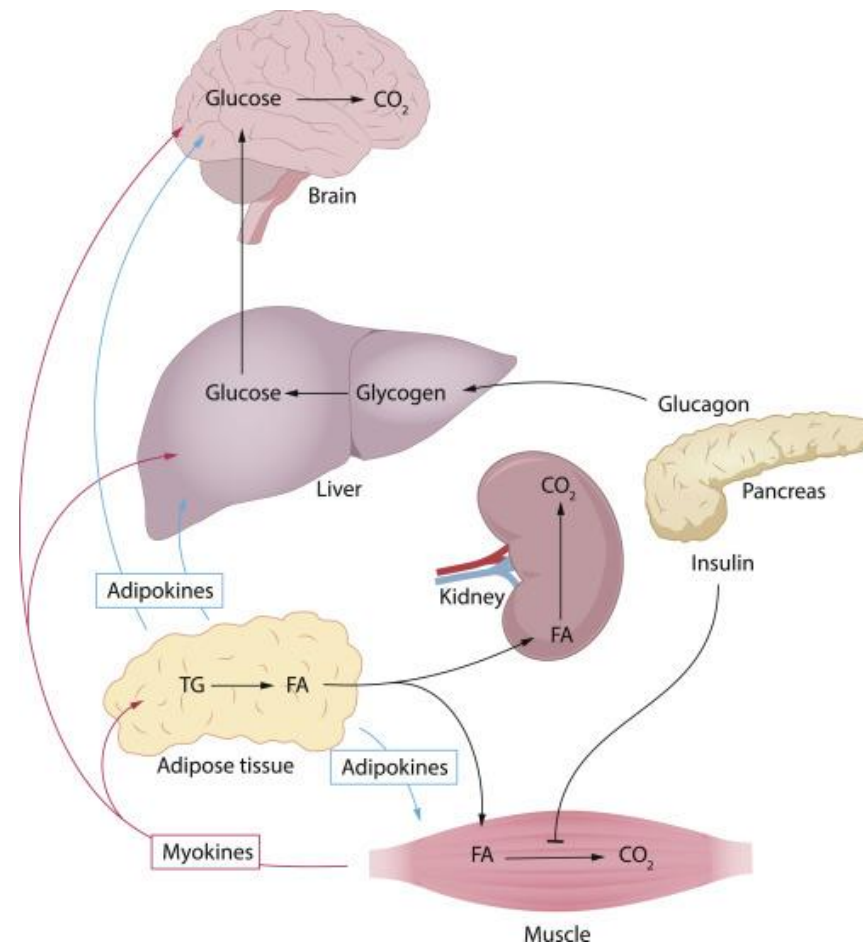


Fig 4. Aldosterone (Aldo) and Angiotensin II (Ang II) actions on Glomerular Insulin Metabolic Signaling. Elevations in circulating aldosterone-MR signaling, in concert with Ang II activation of AT₁R, contribute to glomerular filtration barrier dysfunction by inappropriate increases in NADPH oxidase activation and the accumulation of ROS. Redox-sensitive serine kinase activation and subsequent IRS-1 serine phosphorylation result in decreased insulin signaling, and glomerular glucose utilization that leads to filtration barrier remodeling. AT₁R, Angiotensin type 1 receptor; GLUT4, glucose transporter 4; IRS-1, insulin receptor substrate 1; MR, mineralocorticoid receptor; NADPH oxidase, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase; NO, nitric oxide; PI3K, Phosphoinositide-3 kinase; PDK-1, Pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 1; PKC, protein kinase C; ROS, reactive oxygen species; P-Ser, Serine phosphorylation; SerK, Serine Kinase; P-Tyr, Tyrosine phosphorylation.

Metabolické substráty pro činnost svalstva

- Glukóza je hlavní substrát pro cvičící sval. Během cvičení se glukóza využívá ve svaly, a to i při poklesu inzulínu v krvi.
- Jaterní glykogenolytická aktivita je zvýšena, takže játra jsou zdrojem glukózy pro pracující sval. Rychlost vychytávání glukózy svaly se zvyšuje, pokud cvičení s nízkou intenzitou trvá několik hodin. Produkce glukózy játry z glykogenu postupně klesá. V té době se zvyšuje podíl mastných kyselin na dodávce energie cvičícímu svaly.
- Koncentrace inzulínu během dlouhodobého cvičení klesá a stoupá koncentrace glukagonu.
- Volné mastné kyseliny jsou důležitým substrátem pro svaly, především během dlouhodobého cvičení s nízkou intenzitou.
- Podobný metabolický stav svalstva vyvolává několikadenní hladovění.
- Dostupnost glykogenu tedy rozhoduje o potřebě „přepnout“ na metabolismus tuků, což vyžaduje určitou časovou dynamiku transkripční aktivity metabolických genů.
- Cílem je podpořit mitochondriální biogenezi a zvýšit funkční kapacitu svalové tkáně.



Metabolická odpověď na dlouhodobé aerobní cvičení

Podobá se odpovědi na dlouhodobé hladovění. Např. Dlouhodobé aerobní cvičení a současně hladovění vede k depleci zásob glykogenu ve svalu a k mobilizaci tuků z tukové tkáně.

Metabolické substráty pro činnost svalstva a cvičení

- Cvičení redukuje glykémii a zvyšuje inzulínovou senzitivitu u pacientů s diabetem (T2). Bylo zjištěno, že primární tkání odpovědnou za nárůst metabolismu glukózy jako následku hyperinzulinémie je kosterní sval. Cvičení a inzulín mají synergistický efekt na vychytávání glukózy kosterním svalem.

Molekulárně biologické efekty cvičení

- Anabolické efekty cvičení jsou zřejmě ovlivněny cytokiny, zejména IL-6. IL-6 je uvolňován při svalové kontrakci zdravých i nemocných. Cvičení zřejmě zvyšuje i kapacitu ROS vychytávacích enzymů.
- Zvýšená svalová aktivita indukuje produkci PGC-1 α , která ochraňuje kosterní sval před atrofií tím, že suprimuje akci FoxO3 a genovou transkripci specifickou pro atrofii. Progresivní izotonický trénink vede ke zvýšené syntéze svalových proteinů zvýšením fosforylace mTOR a p70S6k.
- Cvičení u kachektických a nekachektických pacientů s COPD vede ke zvýšené tvorbě IGF (insulin-like growth factor) a ke zvýšené koncentraci MyoD (protein regulující diferenciaci svalu).

Molekulární adaptace kosterního svalstva na cvičení

- Akutní i dlouhodobé cvičení vyvolává koordinovanou adaptační změnu v kosterním svalstvu. Časná adaptace vede ke změnám produkce mRNA v genech účastnících se metabolismu i funkce svalstva. Až 900 fosforylačních míst v různých genech je regulováno cvičením.
- Po opakovaném tréninku dochází ke změnám v tvorbě proteinů různých metabolických cest v řádu dní. Zvyšují se např. hladiny GLUT4, což vede ke zvýšenému přestupu glukózy do svalových buněk, což může korigovat inzulínovou rezistenci.
- Proteomické analýzy ukázaly široké spektrum změn produkce proteinů v závislosti na tréninkovém režimu. Zejména mitochondriální bílkoviny jsou významně upregulovány během vysoce intenzivního tréninku, dokonce i u starších jedinců. Během dlouhodobého tréninku jsou zvýšeny mitochondriální koncentrace různých proteinů, aerobní práh a funkční pracovní kapacita svalu, opět u starší populace a u diabetiků T2.

Molekulární adaptace kosterního svalstva na cvičení

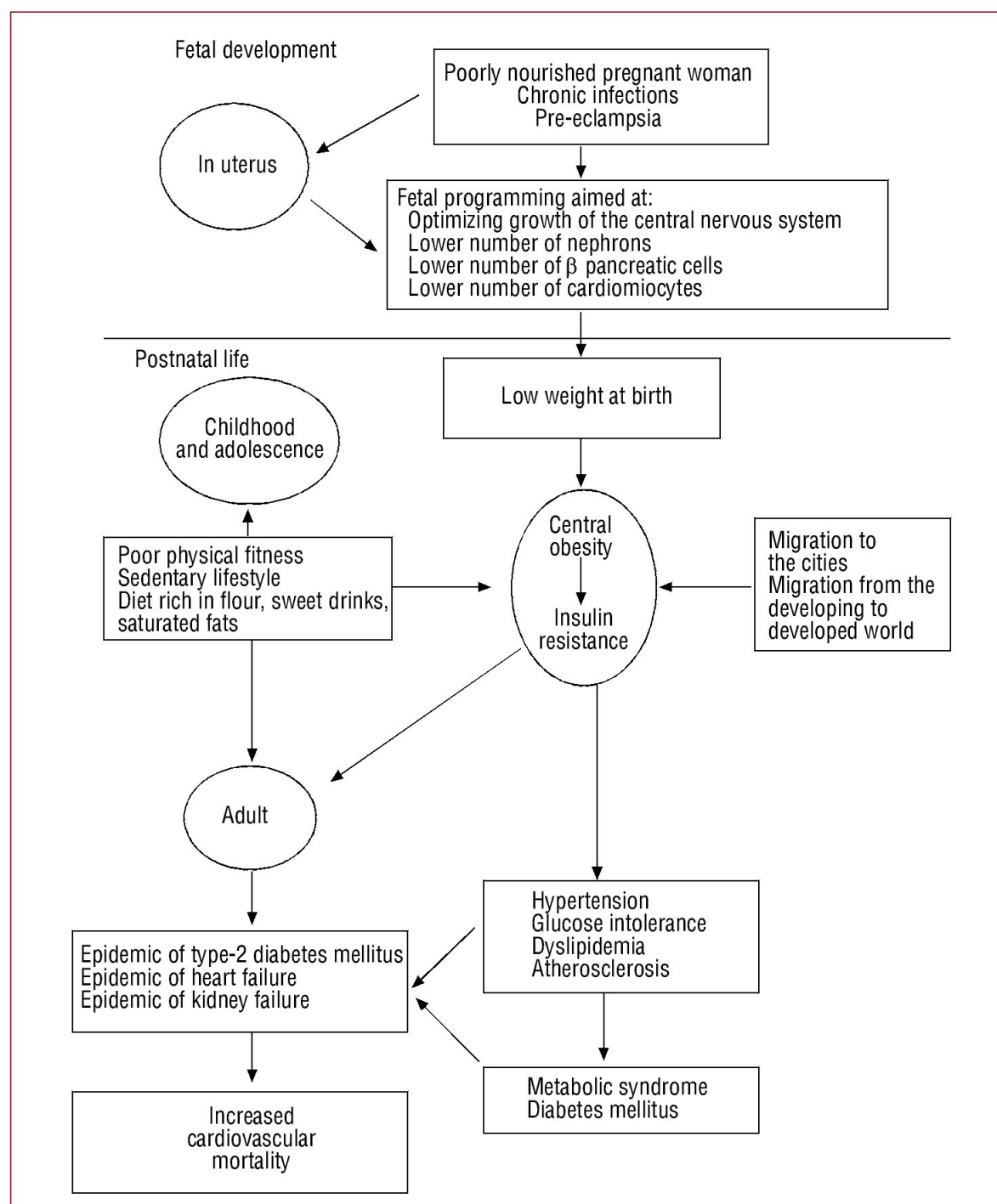
- „Paradox atletů“: trénování atleti na dlouhodobý výkon mají vysoký obsah tuků ve svalech a extrémně vysokou inzulínovou senzitivitu
- U obézních lidí se sedavým způsobem života je naopak vysoký obsah tuků ve svalech, ale inzulínová rezistence.

Molekulární adaptace kosterního svalstva na cvičení

- Člověk se vyvinul jako atlet s extrémní dlouhodobou výdrží.
- Pokud srovnáme suchozemské savce, lidé vysoce skórují v parametrech výdrže, např. v běhu na delší vzdálenosti.
- Relativně dlouhé nohy a schopnost rychle se zbavit tepla pocením činí lidský rod v těchto aktivitách velmi výkonným, což zvyšovalo možnosti osídlit krajinu a být dobrým lovcem.
- Protože cvičení podporuje schopnost učení i stav paměti, patrně pomocí zvýšené produkce neurotrofních proteinů v mozku, můžeme předpokládat, že pohyb se přímo podílel na evoluci Homo sapiens z hlediska inteligence.

Molekulární adaptace kosterního svalstva na cvičení

- U mladých zdravých jedinců (cca 22 let) zlepšuje akutní i dlouhodobé aerobní cvičení paměť (hipokampus). Zlepšují se celkové kognitivní funkce (výkonné pomocí prostorové paměti).
- U starší populace dochází k redukci poklesu kognitivních funkcí.

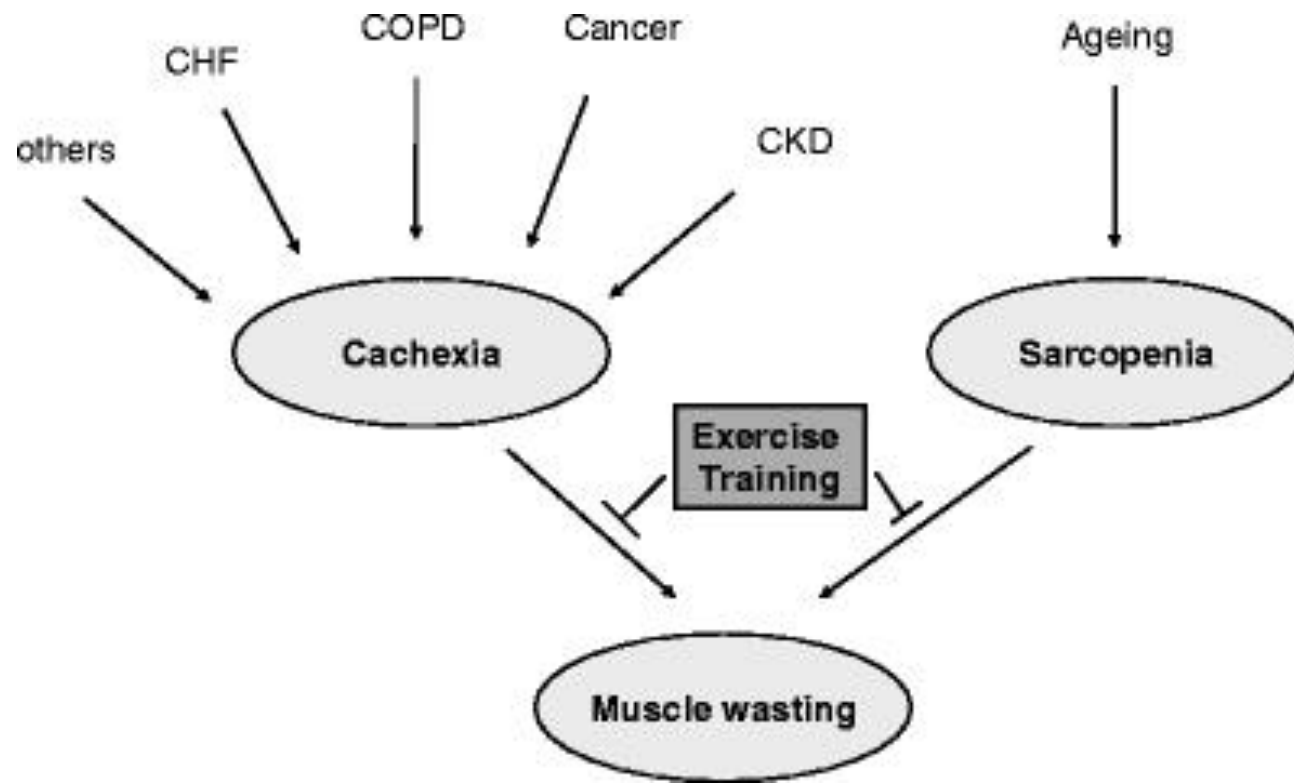


Úbytek svalové hmoty

- Nerovnováha mezi katabolismem a anabolismem proteinů.
- Příkladně 4 velké proteolytické cesty (lysosomální, Ca²⁺-dependent, caspase-dependent a ubiquitin–proteasome-dependent) mohou být alterovány u kachexie a sarkopenie.
- Autofagická/lysosomální cesta navíc: části cytoplasmu a buněčných organel jsou sekvestrovány do autofagosomů, které následně fúzí s lysozomy – proteiny jsou rozloženy.

Sarkopenie

- Sarkopenia je degenerativní kosterní svalové hmoty a síly svalstva spojená s věkem.
- Ztráta 5% svalové hmoty za 10 let od 4. dekády, s potenciálním nárůstem po 65. roku věku.
- Histologicky je sarkopenie charakterizovaná poklesem počtu a velikosti svalových vláken.



Etiologické faktory, které vedou ke kachexii nebo sarkopenii a ztrátě svalové hmoty

Cvičení jako intervence je schopno modifikovat tento průběh.

Sarkopenie a ROS

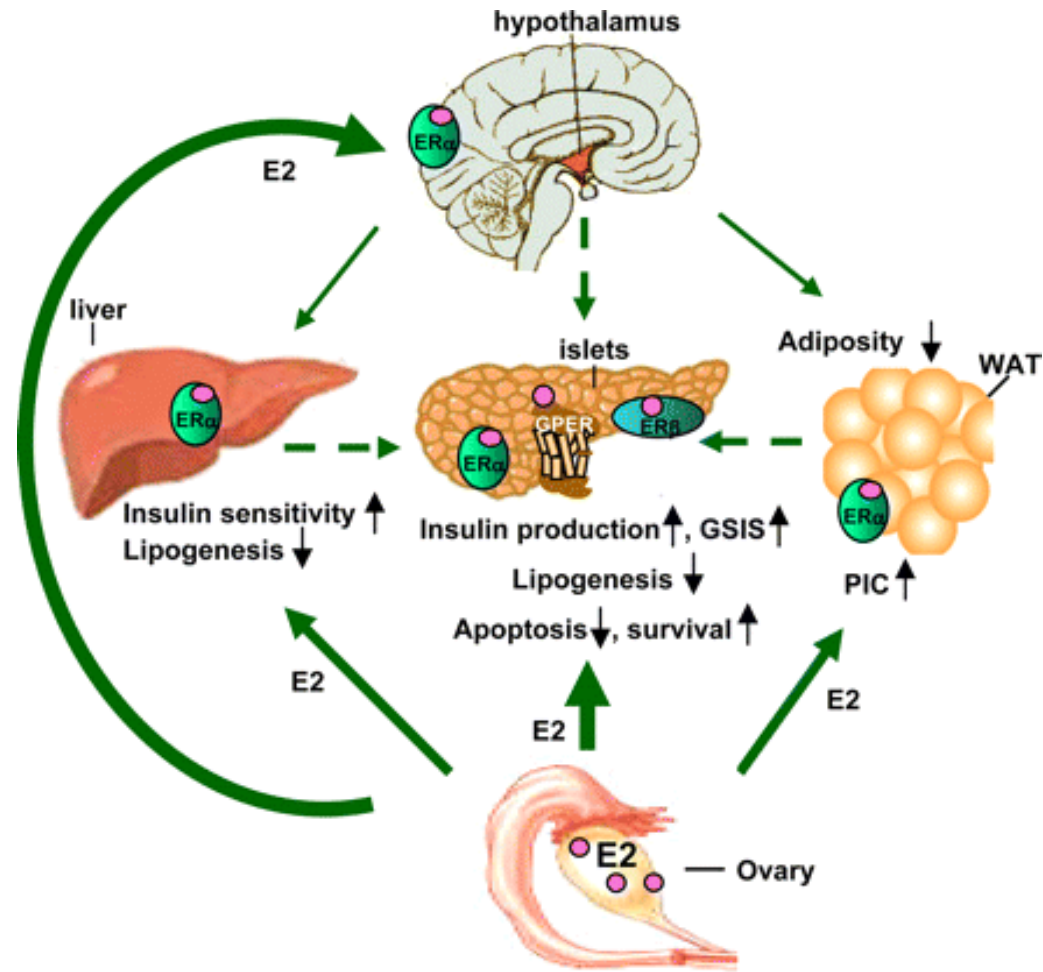
- Teorie stárnutí v důsledku nárůstu ROS: stárnutí a asociovaná degenerativní onemocnění mohou být dána efektem ROS.
- Teorie oxidativního stresu jako příčiny stárnutí: chronický stav oxidačního stresu existuje i u zdravého jedince a prohlubuje se během života. Ve stáří dochází k nerovnováze mezi tvorbou a odbouráváním ROS.

Sarkopenie a zánět

- Vyšší hladiny prozánětlivých markerů jsou asociovány s poklesem fyzických schopností, možná díky katabolickým efektům prozánětlivých markerů ve svalu.
- TNF- α – prokázána asociace s poklesem svalové hmoty a síly.
- Ztráta svalové hmoty při zánětu nízkého stupně (**low-grade inflammation**) je možná dána ztrátou stimulace syntézy proteinů jídlom (insulin?) při nezměněné proteinové degradaci.

Sarkopenie a anabolické hormony

- Primární pro ztrátu svalové hmoty je deficit anabolických hormonů v důsledku věku, což je prostředí katabolické.
- E2 u žen
- Te u mužů
- dihydroepiandrosteron (DHEA) a růstový hormon u obou pohlaví



Přímé a nepřímé efekty estradiolu na fyziologii pankreatických ostrůvků.
 GSIS, glucose-stimulated insulin secretion; WAT, white adipose tissue;
 PIC, proinflammatory cytokine.

Kachexie

- Ubiquitin–proteasome-dependentní (UPS) cesta je systematicky aktivovaná. mRNA hladiny pro ubiquitin a 20 S proteasomové podjednotky jsou 2-4 vyšší ve svalech pacientů s rakovinou ve srovnání s kontrolními osobami.
- V atrofujících svalech pacientů (cancer cachexia, streptozotocin-induced diabetes mellitus) byla prokázána up-regulace degradačních proteinů (polyubiquitiny, Ub fúzní proteiny, Ub ligázy atrogen-1/MAFbx a MuRF-1, některé podjednotky 20 S proteasomu a jeho regulátoru 19 S a cathepsin L).

Kachexie

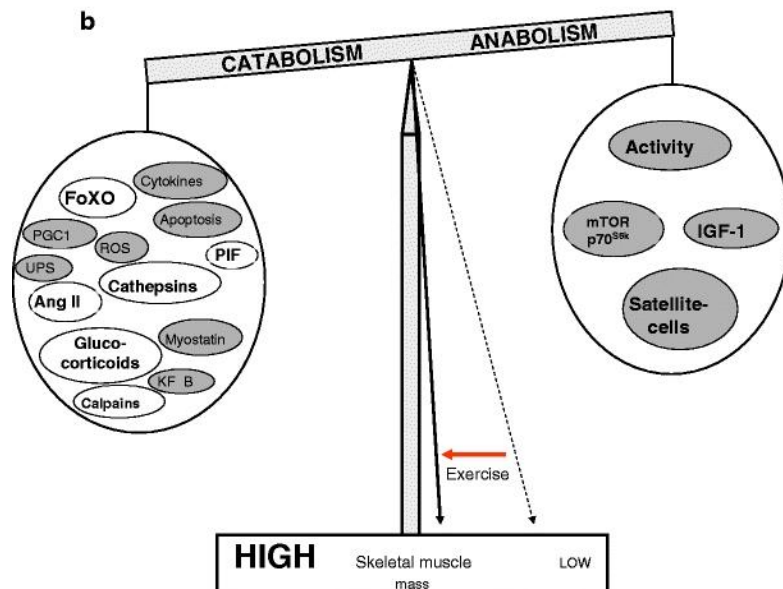
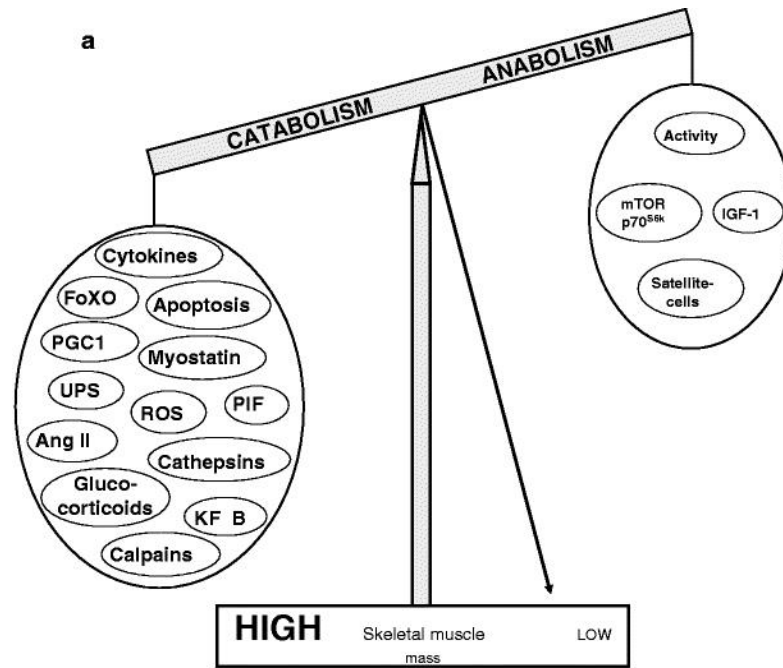
- Kachexie je komplexní metabolický syndrom spojený se základním onemocněním, charakterizovaný ztrátou svalové hmoty **se ztrátou a nebo bez ztráty tukové tkáně**.
- Typicky se manifestuje u **chronických nemocí** jako je rakovina, COPD), chronické srdeční selhání, chronické selhání ledvin.
- Klinickým příznakem je **ztráta hmotnosti** u dospělých, **korigovaná na retenci vody** nebo **selhání růstu u dětí** (při vyloučení endokrinopatií. Ztráta alespoň 5% hmotnosti (bez edémů) během 12 nebo méně posledních měsíců.

Kachexie a ROS

- ROS jako klíčoví hráči. Cesta: stimulace UPS.
- U kachexie výrazně nižší aktivity antioxidantních enzymů: superoxid dismutázy a glutathion peroxidázy.

Kachexie a zánět

- TNF- α , interleukin-1 (IL-1), IL-6 a IFN- γ se účastní v indukci ztráty svalové hmoty v průběhu rakoviny.
- Akcelerovaná proteolýza svalů během růstu maligního tumoru je řízena aktivací non-lysosomální ATP-dependentní ubiquitin proteasomovou cestou.
- Prozánětlivé cytokiny ovlivňují expresi funkčních enzymů u srdeční kachexie.
- TNF- α , IFN- γ a IL1- β , jejichž hladiny bývají u kachektických pacientů zvýšeny, jsou mocnými aktivátory exprese iNOS.
- To vede k produkci toxických hladin NO schopných **inhibovat klíčové enzymy oxidativní fosforylace**. NO je schopen in vitro snížit kontraktilitu kosterních svalů.

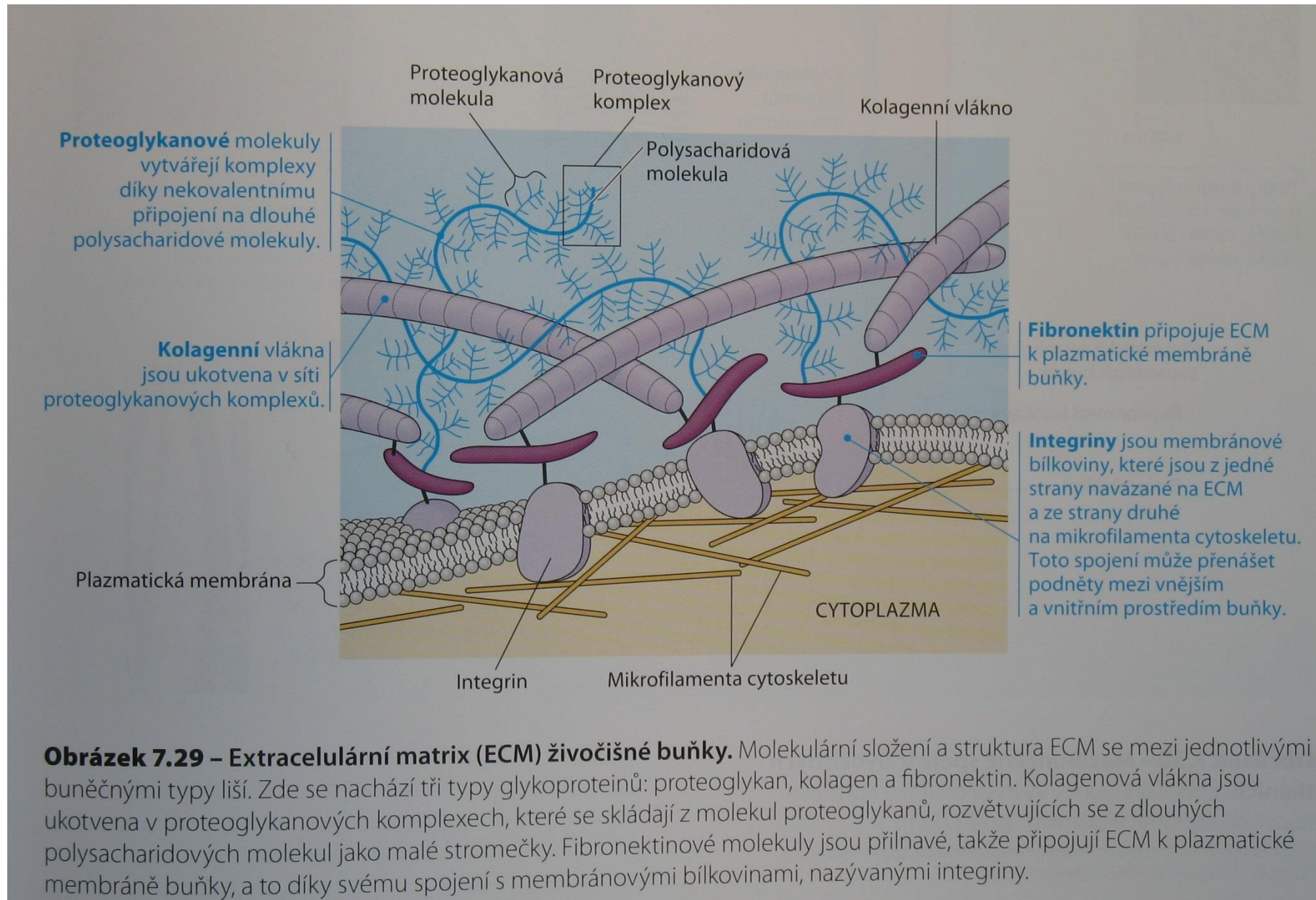


Faktory, které se účastní v regulaci svalové hmoty (a) a vliv cvičení na tyto faktory (b). Faktory ovlivněné cvičením zobrazeny šedě

Kachexie a anabolické hormony

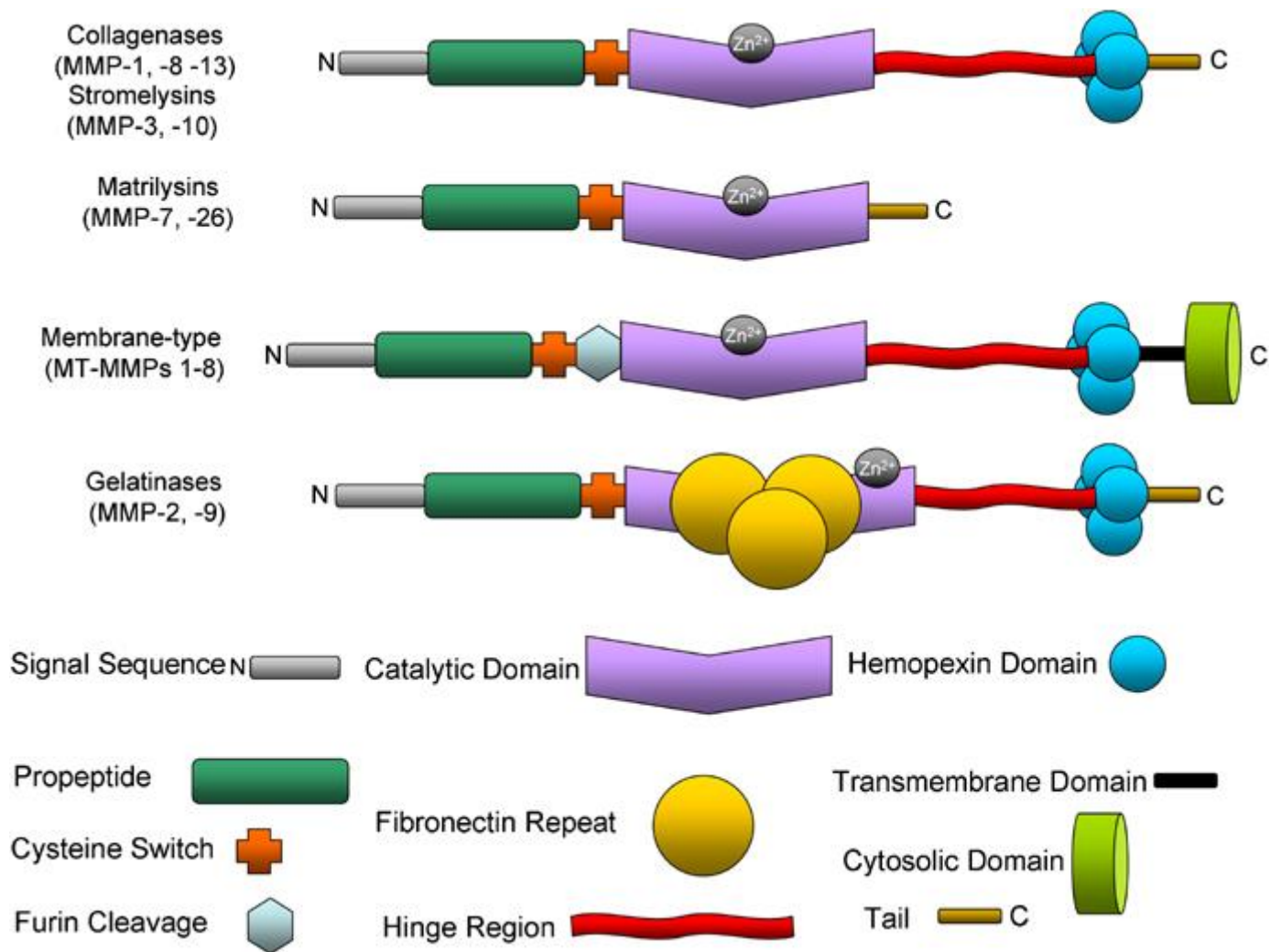
- Relativní nedostatek nebo rezistence na anabolické hormony
- Až 50% mužů s metastatickým tumorem před chemoterapií má nízké koncentrace testosteronu. To může vést k redukci kostní hutnosti, svalové síly i sexuální funkce.
- Hlavními přispěvateli ke kachexii vedoucí ke ztrátě kosterního svalstva jsou nízké koncentrace testosteronu a dalších anabolických hormonů.

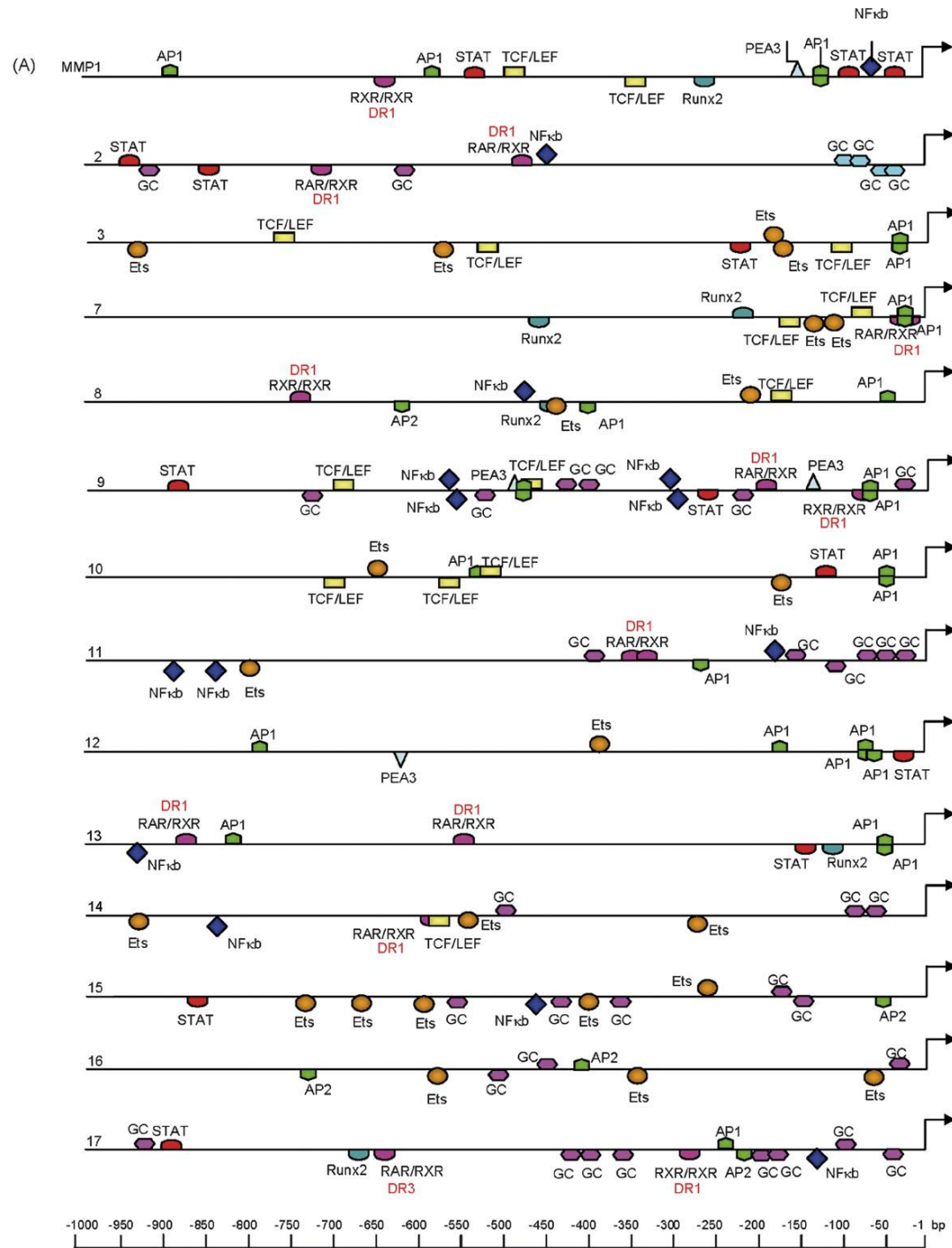
Nemoci kloubů



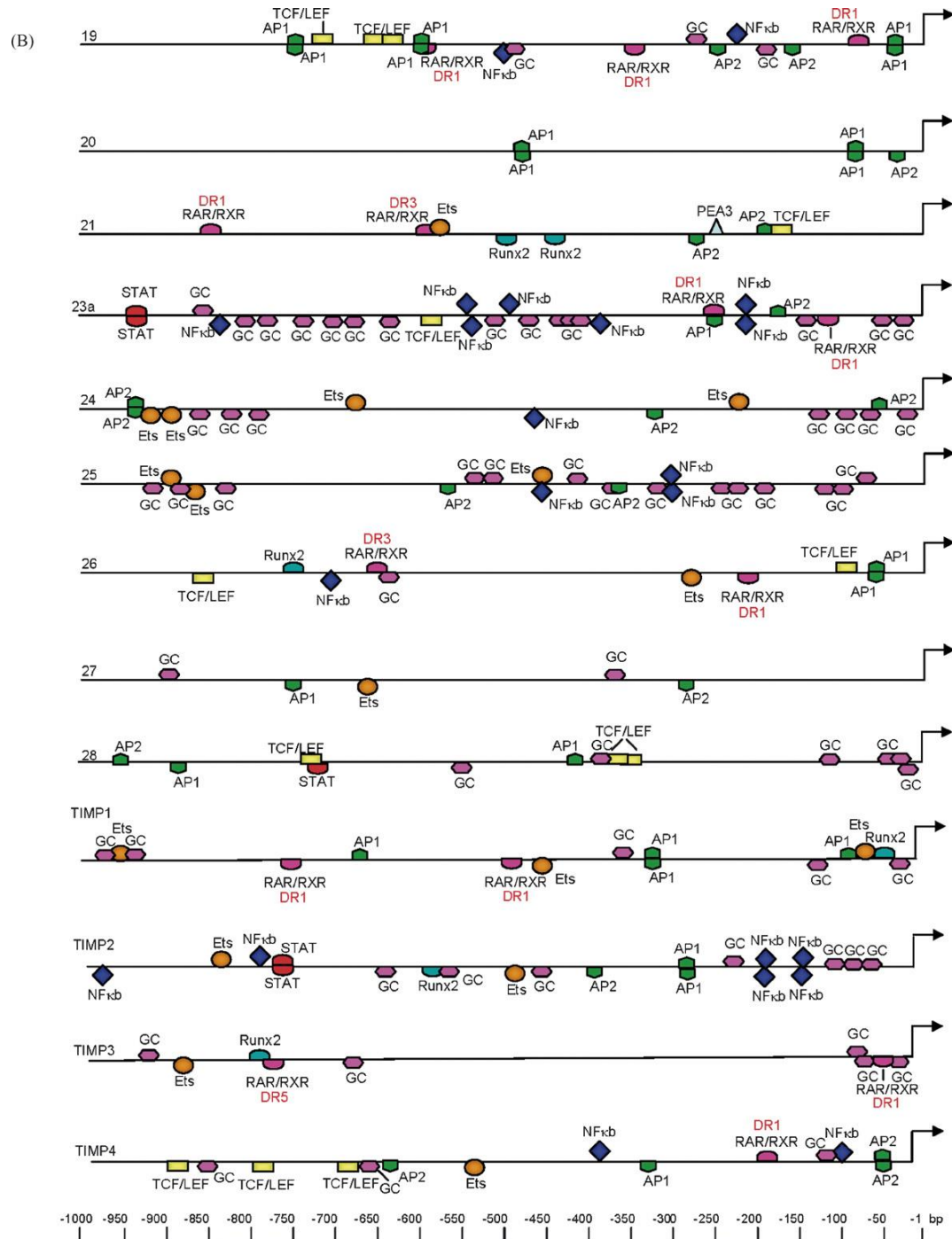
Obrázek 7.29 – Extracelulární matrix (ECM) živočišné buňky. Molekulární složení a struktura ECM se mezi jednotlivými buněčnými typy liší. Zde se nachází tři typy glykoproteinů: proteoglykan, kolagen a fibronektin. Kolagenová vlákna jsou ukotvena v proteoglykanových komplexech, které se skládají z molekul proteoglykanů, rozvětřujících se z dlouhých polysacharidových molekul jako malé stromečky. Fibronektinové molekuly jsou přilnavé, takže připojují ECM k plazmatické membráně buňky, a to díky svému spojení s membránovými bílkovinami, nazývanými integriny.

Matrix metaloproteinázy jako modulátory extracelulární matrix





Clark, I. M., et al., The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors, *Int J Biochem Cell Biol* (2008), doi:10.1016/j.biocel.2007.12.006



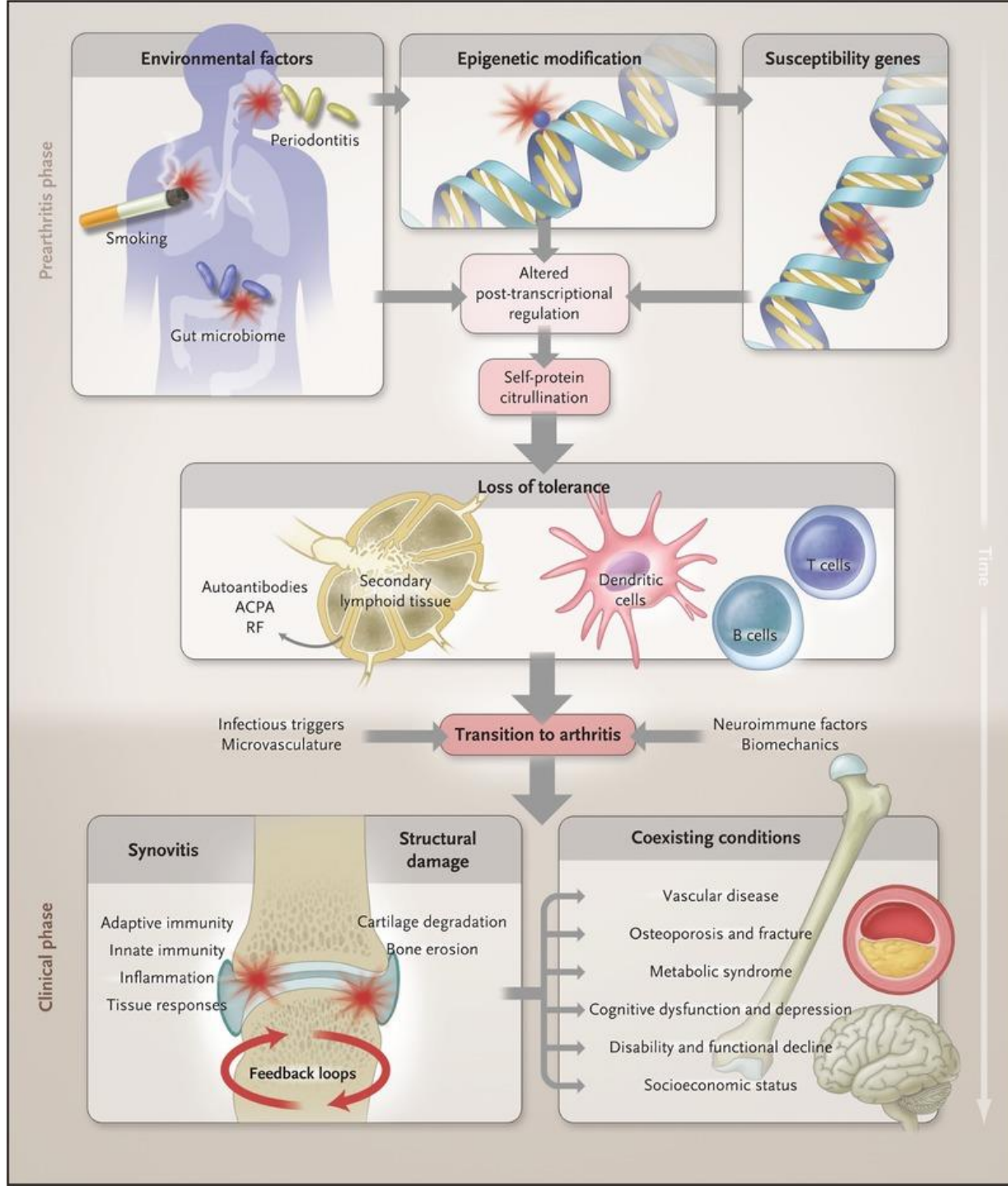
Clark, I. M., et al., The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors, *Int J Biochem Cell Biol* (2008), doi:10.1016/j.biocel.2007.12.006

Kloubní degenerativní onemocnění

- Kolagenázy MMP-1 a MMP-13 hrají u těchto onemocnění dominantní roli, protože podstatně ovlivňují degradaci kolagenu.
- MMP-1 je produkován především synoviálními buňkami, které lemují kloub
- MMP-13 je produkována chondrocyty v chrupavce. Kromě kolagenu MMP-13 degraduje také molekuly proteoglykanů (aggrecan)
- Další matrix metaloproteinázy (MMP-2, MMP-3 a MMP-9) jsou u těchto onemocnění zvýšeny a degradují nekolagenní komponenty extracelulární matrix kloubů.

Revmatoidní artritida - patogeneze

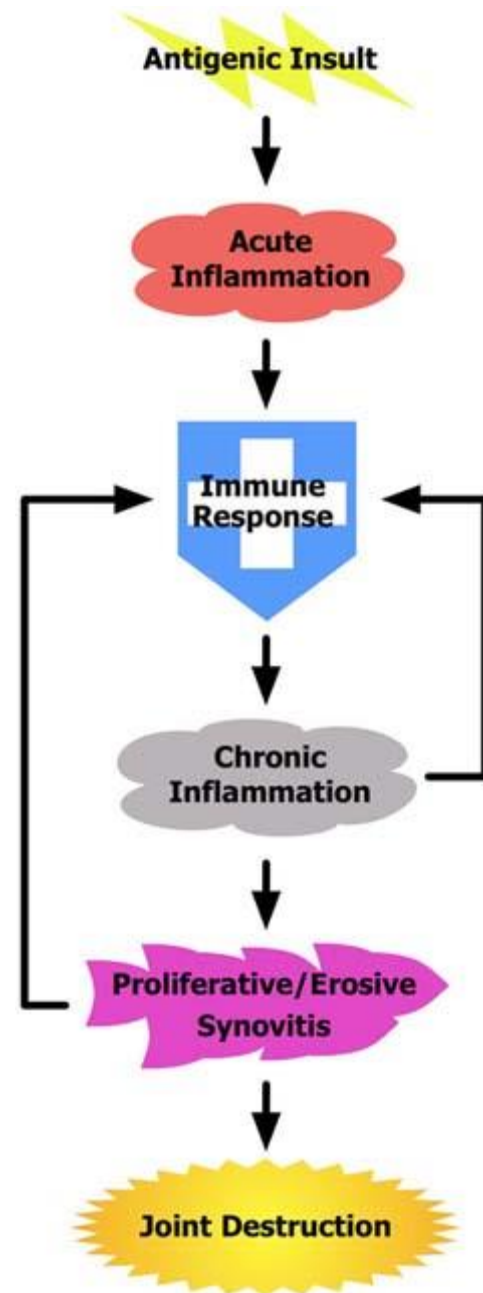
- Běžné onemocnění (1% populace), ženy 40-60 let (Ž/M 3:1)
- Hlavním terčem imunopatologické reaktivity – synoviální membrána (hyperplastická, vaskularizovaná a infiltrovaná zánětlivými buňkami)
- Genetická predispozice (HLA DRB)

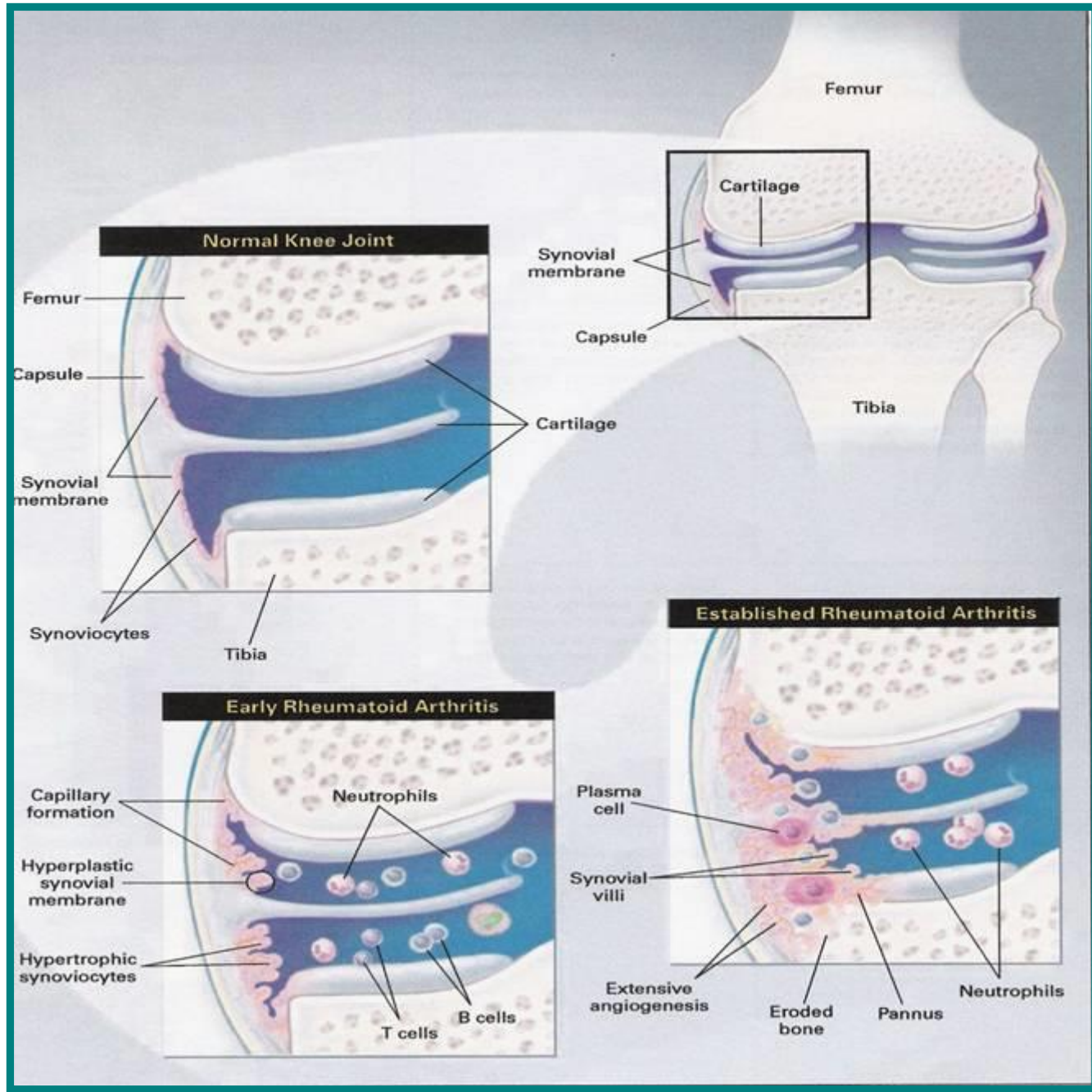


Patogeneze RA

McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205–2219. doi:10.1056/NEJMra1004965

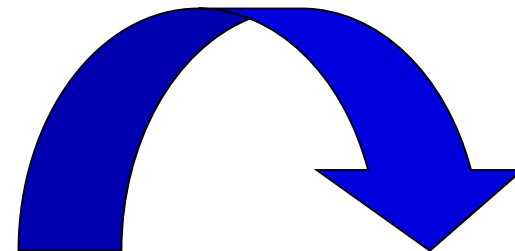
Patogeneze
rheumatoidní arthritidy.

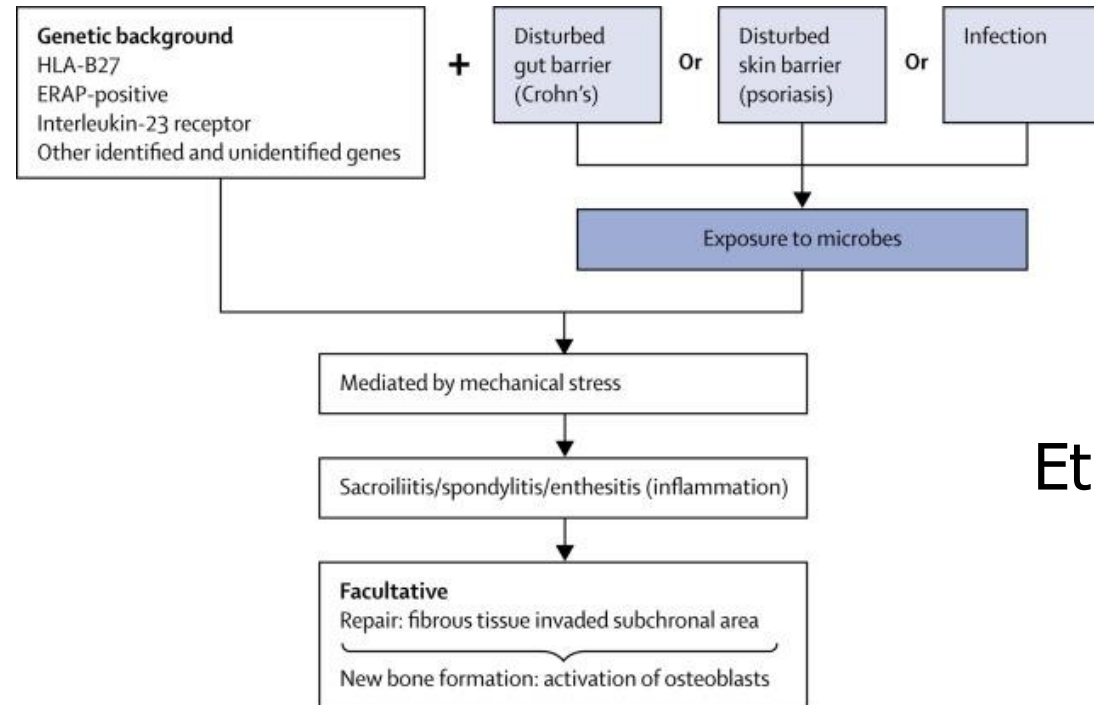




Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova nemoc)

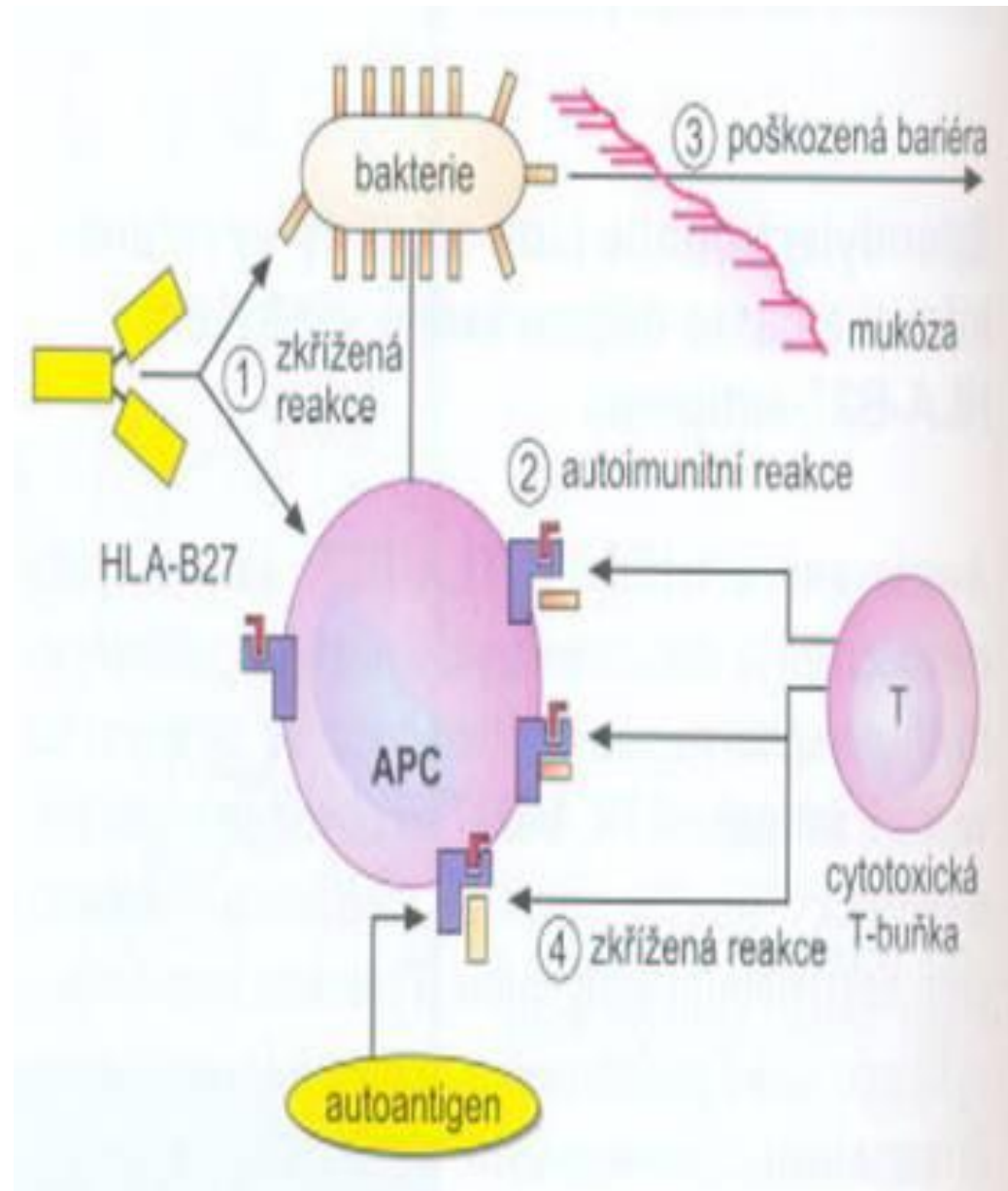
- ❑ Postihuje zejména **muže**
- ❑ Postižena páteř, intervertebrální, kostovertebrální a sakroiliakální klouby, příp. kořenové klouby (rizomelická forma) a klouby periferní (periferní forma)
- ❑ Těsná asociace s **HLA-B27 (až 90% dědičnosti)**
- ❑ Patogeneze dosud **nedořešena**, vliv (TNF)- α a interleukinu-1
- ❑ **Pestrý obraz**: usury, dekalifikace, syndesmofyty, ankylóza (ztuhnutí v kyfózním postavení), entézy
- ❑ **Mimokloubní projevy**: uveitis (iritis), perikarditis, uretritis, restriční porucha plic





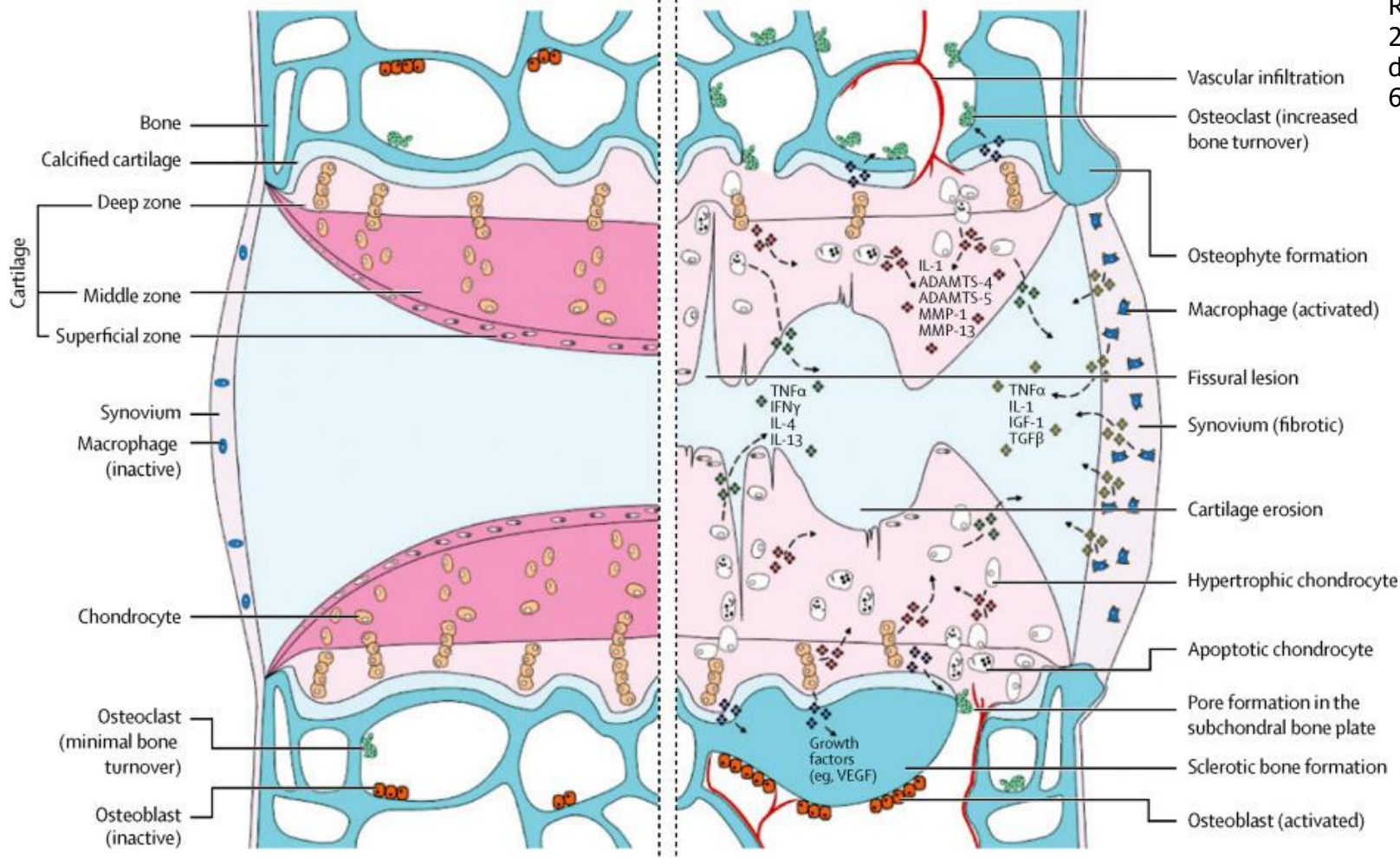
Etiopatogeneze AS

Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73–84. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4



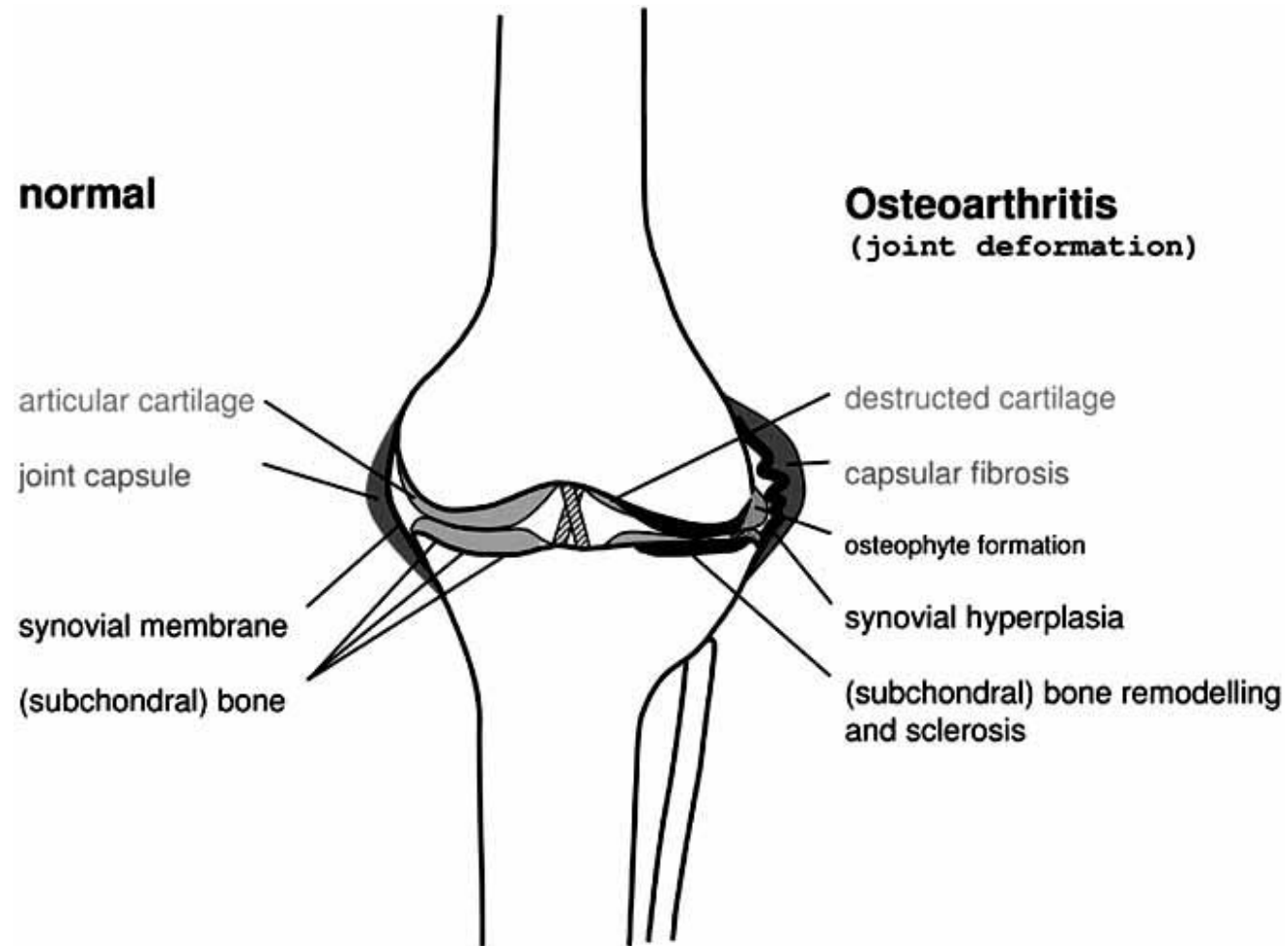
Osteoarthritis

- Osteoarthritis je velmi časté onemocnění kloubů, postihující až 10% mužů a 18% žen nad 60 let.
- Projevy: bolest, závažná ztráta funkce
- Komplexní patologický stav postihující kloub, ve kterém dochází k aktivaci matrix metaloproteináz. Účast lokálního i systémového chronického zánětu.

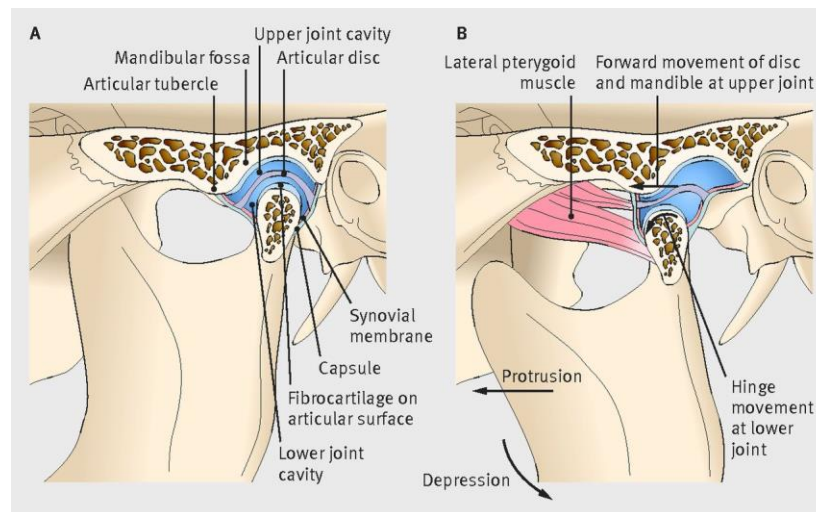


Signální cesty a strukturální změny během rozvoje osteoartrity.
 ADAMTS=a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-like motifs.
 IL=interleukin. MMP=matrix metalloproteinase. TNF=tumour necrosis factor.
 IFN=interferon. IGF=insulin-like growth factor. TGF=transforming growth factor.
 VEGF=vascular endothelial growth factor.

Osteoartritida



Temporomandibulární nemoci



Durham J, Newton-John TR, Zakrzewska JM.
Temporomandibular disorders. *BMJ*. 2015;350:h1154.
Published 2015 Mar 12. doi:10.1136/bmj.h1154

Děkuji vám za pozornost



M U N I

M E D