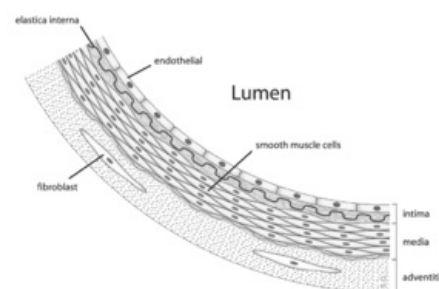


Buňky cévního endotelu

Endotel v mikroskopu (<https://mikroskop.wikiskripta.eu/?idx=20143%2B&link=1&cx=613&cy=438&n=32&m=5&q=65&f=0&r=0&annot=2079>)

Endotelové buňky (endotel, *endothelium*) tvoří jednoduchou vrstvu buněk vystýlající vnitřek cév. Nepovažují se za pravý epitel, protože vznikají z mezenchymu. Mají protáhlý polygonální tvar, obsahují četné pinocytové vakuoly a vytvářejí komplexní spoje s buňkami sousedními. Obsahují dále *Weibel-Paladeova tělíska* ($0,1 \times 3 \mu\text{m}$), která skladují **von Willebrandův faktor**. Strukturální a funkční integrita endotelových buněk je základním předpokladem pro homeostázu cévní stěny a krevní cirkulace.



Popis tepny

Funkce endotelií

- Semipermeabilní membrána endotelu kontroluje přenos malých i velkých molekul do stěny arterií a dále přes stěnu kapilár a venul. Ve většině oblastí lidského těla jsou intercelulární spoje normálně nepropustné pro tyto molekuly, ale relativně labilní spoje mezi endotelovými buňkami se mohou rozšířit vlivem hemodynamických faktorů (krevní tlak) a vazoaktivních látek (např. histamin při zánětu).
- Udržují non-trombogenní rozhraní mezi krví a tkání, regulují trombózu, trombolýzu a adhezi krevních destiček.
- Modulují cévní tonus a průtok krve.
- Metabolizují hormony.
- Regulují imunitní a zánětlivé reakce působením na interakci mezi stěnou cévy a leukocyty.
- Modifikují lipoproteiny ve stěně arterie.
- Regulují proliferaci i jiných buněk, zvláště cévní hladké svaloviny.

Vlastnosti a funkce endotelu

| | |
|---|---|
| <i>Udržování permeability bariér</i> | <i>Modulace krevního proudu reaktivity cév</i> – vazokonstriktory: endothelin, enzym konvertující angiotensin – vazodilatátory: NO \cdot , prostacyklin |
| <i>Syntéza antikoagulačních a antitrombotických molekul</i> – prostacyklin – trombomodulin – aktivátor plasminogenu – molekuly podobné heparinu | <i>Regulace zánětlivých a imunitních procesů</i> – IL-1, IL-6, IL-8 – adhezivní molekuly – histokompatibilní antigeny |
| <i>Syntéza protrombotických molekul</i> – von Willebrandův faktor – tkáňový faktor – inhibitor aktivátoru plasminogenu | <i>Regulace růstu buněk</i> – stimulatory růstu: PDGF, FGF, CSF – inhibitory růstu: heparin, TGF- β |
| <i>Tvorba extracelulární matrix (kolagen, proteoglykany)</i> | <i>Oxidace LDL</i> |

Vaskulární endotel je dynamický endokrinní orgán, který reguluje kontraktilní, sekretorické a mitogenní aktivity cévní stěny a hemostatické procesy v lumen cévy. Kromě účasti na tvorbě krevní sraženiny (trombus), je poškození endotelií klíčovým momentem při rozvoji aterosklerózy, nepřímo i hypertenze, a participuje na onemocnění řady dalších orgánů.

Endotel **produkuje vazoaktivní látky** v odpovědi na změny v průtoku krve, tenzi kyslíku a různé další stimuly prostřednictvím receptorů. Na endotelu závislá dilatace cév je především realizovaná radikálem oxidu dusnatého NO \cdot (dříve označovaný jako EDRF = endothelium-derived relaxing factor), v menší míře prostacyklinem a *hyperpolarizačním faktorem*, což je aktivátor ATP- a Ca $^{2+}$ -dependentní K $^{+}$ -iontový kanál. Vazokonstrikční substance tvořené endotelem zahrnují endothelin-1 (ET-1) a tromboxan A $_2$. Vyváženost mezi oběma protichůdně působícími substancemi jak za fyziologických tak patologických situací určuje kontraktilní a pravděpodobně i mitogenní stav hladké svaloviny příslušné cévy. NO \cdot je syntetizován v různých typech buněk přeměnou L-argininu na L-citrulin za katalýzy NO-syntázy (NOS). Byly identifikovány 3 isoformy NOS.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce NO-syntáza.*

Dysfunkce endotelu

Dysfunkce endotelu vede k poruše relaxace cév, podporuje agregaci destiček, zvyšuje proliferaci cévní hladké svaloviny a adhezi leukocytů k povrchu endotelových buněk. Dochází k expresi povrchových adhezivních molekul, usnadňujících zachycení cirkulujících leukocytů. Adheze leukocytů společně s proliferací hladké svaloviny jsou klíčovými momenty vývoje aterosklerotických plátů. Stav mechanické integrity plátu podmiňuje klinickou manifestaci aterosklerózy. Ruptura obalu plátu s následným vytvořením trombu je příčinou většiny náhlých koronárních příhod. Stabilní ateromový plát má obvykle pevný fibrózní obal, menší lipidní jádro a méně

infiltrovaných leukocytů než plát, který praskl. Mediátory zánětu jako jsou cytokiny, oxidované LDL a infekční agens (cytomegalovirus, Chlamydia pneumoniae) mohou zeslabit integritu fibrózního obalu. Endotelová dysfunkce je tedy nejen časným markrem aterosklerózy, ale též významně přispívá k rozvoji atherogeneze.

Neuronová a endotelová NOS trvale vytvářejí malá množství NO \cdot , zatímco trvale velká množství NO \cdot produkuje makrofágová NOS nebo NOS z buněk hladké svaloviny po indukci určitých cytokinů. Cévy postižené aterosklerózou trpí endotelovou dysfunkcí, což dokumentuje porucha vazomotorické funkce pro ztrátu působení NO \cdot , který má antiaterogenní a protizánětlivý účinek. K inaktivaci endotelového NO \cdot vede také vznik superoxidového aniontu, což způsobuje vazokonstrikci a hypertenzi. Endotelová dysfunkce se také přičítá abnormálnímu nebo excesivnímu uvolnění vazokonstrikčních látek jako je endothelin-1 (jeho koncentrace v plasmě je zvýšena u pacientů s pokročilou aterosklerózou a akutním koronárním syndromem). Oxidační stres vede k oxidaci LDL-částic, které pak inhibují NOS. Hlavním zdrojem reaktivních forem kyslíku jsou u aterosklerotických cév makrofágy a buňky hladké svaloviny. Konečný účinek odvisí od vyváženosti vzájemného působení antioxidantů a oxidantů. Oxidační stres se podílí na atherogenním procesu **indukcí prozánětlivých mediátorů**:

Aktivace prozánětlivého transkripčního faktoru (nukleární faktor kappa B (NF- κ B) nebo aktivátorového proteinu-1 (AP-1) a faktoru časně růstové odpovědi – egr-1) je způsobena účinkem peroxidu vodíku, vzniklého v průběhu oxidační kaskády. Adhezivní molekuly jako VCAM-1, ICAM-1 a E-selektin, četné cytokiny, růstové faktory jako M-CSF obsahují funkční DNA-vázací sekvence pro NF- κ B, AP-1 a egr-1, jejichž exprese je navozena těmito transkripčními faktory. Aktivace NF- κ B je inhibována antioxidanty a protizánětlivými léky jako jsou salicyláty nebo kortikoidy. Ateroskleróza je považována za chronický zánětlivý proces iniciovaný a posilovaný oxidačním stresem. Tedy antioxidanty brání rozvoji aterosklerózy tím, že inhibují aktivaci prozánětlivých transkripčních faktorů, které jsou zapotřebí pro expresi celulárních adhezivních molekul, cytokinů a růstových faktorů ve stěně cévy.

Radikál oxidu dusnatého vzniklý v endotelové buňce inhibuje expresi celulárních adhezivních molekul na povrchu endotelu a tím brání přichycení leukocytů na stěnu cévy. Děje se tak inhibicí prozánětlivého transkripčního faktoru NF- κ B (exprese prozánětlivých cytokinů, adhezivních molekul a růstových faktorů závisí na jejich transkripční indukci prostřednictvím NF- κ B).

Redukce vazodilatace navozovaná snížením endotelového NO \cdot přispívá k poruše prokrvení myokardu; oxidační stres totiž inhibuje NO-syntázu tím, že peroxynitrit vzniklý ze superoxidového aniontu oxiduje její klíčový kofaktor – tetrahydropterin. Ukázalo se, že vznik reaktivních forem kyslíku a dusíku v endoteliích ovlivňuje aktivita xanthinoxidázy; podávání jejího inhibitoru – allopurinolu – může proto přispět k prevenci poškození myokardu u chronického srdečního selhání.

Odkazy

Související články

- Ateroskleróza

Zdroj

- MASOPUST, Jaroslav, et al. *Patobiochemie buňky*. 1. vydání. Praha : Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, 2003. 344 s. s. 88-92. ISBN 80-239-1011-6.