

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί απελευθέρωσης της καρδιακής τροπονίνης

Ανίχνευση υψηλών επιπέδων τροπονίνης παρατηρείται και σε άλλες περιπτώσεις εκτός του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Το εν λόγω γεγονός υποδηλώνει την ύπαρξη άλλων μηχανισμών απελευθέρωσης της τροπονίνης, διαφορετικών από εκείνους της μυοκαρδιακής νέκρωσης. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση γίνεται εκτεταμένη αναφορά των μηχανισμών απελευθέρωσης της τροπονίνης στο πλάσμα.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(3):299-304  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(3):299-304

Α. Τσεμπελή,<sup>1,2</sup>  
Γ. Πανουτσόπουλος<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Φυσιολογίας και  
Φαρμακολογίας, Τμήμα Νοσηλευτικής,  
Σχολή Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης  
και Ποιότητας Ζωής, Πανεπιστήμιο  
Πελοποννήσου, Τρίπολη  
<sup>2</sup>Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό  
Νοσοκομείο Λακωνίας – Νοσηλευτική  
Μονάδα Σπάρτης, Σπάρτη

The pathophysiology  
of cardiac troponin release

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Απόπτωση  
Ισχαιμία  
Νέκρωση  
Τροπονίνη

Υποβλήθηκε 18.9.2020  
Εγκρίθηκε 26.9.2020

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή τροπονίνη έχει προταθεί ως εξέταση εκλογής για την εργαστηριακή διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.<sup>1,2</sup> Έχουν όμως βρεθεί αυξημένα επίπεδα τροπονίνης και σε πολλές άλλες περιπτώσεις, όπως σε επαναιμάτωση του μυοκαρδίου κατόπιν ισχαιμίας ή σε υγιείς αθλητές μετά από αγώνα δρόμου μεγάλων αποστάσεων ή και μετά από εμφύτευση κολπικού βηματοδότη.<sup>3</sup>

Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι στην απελευθέρωση της τροπονίνης συμβάλλουν και άλλοι μηχανισμοί εκτός από τη νέκρωση του μυοκαρδίου.<sup>4</sup> Η χρησιμοποίηση μεγάλης ευαισθησίας μεθόδων ανίχνευσης της τροπονίνης ανιχνεύει τον συγκεκριμένο καρδιακό δείκτη και σε πληθώρα άλλων καταστάσεων, καρδιακών ή μη, που δεν σχετίζονται πάντα με τη νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου.<sup>1,3</sup>

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση αναφέρονται όλοι οι πιθανοί μηχανισμοί απελευθέρωσης της τροπονίνης τόσο στη νέκρωση του μυοκαρδίου όσο και

σε ισχαιμικές καταστάσεις. Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν την απελευθέρωση της τροπονίνης και την ανίχνυσή της στο πλάσμα περιλαμβάνουν την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των ιόντων Ca, τη μηχανική διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, καθώς και την κυτταρική απόπτωση και τη δημιουργία προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης.<sup>6-9</sup> Οι εν λόγω μηχανισμοί ενεργοποιούνται σε συνθήκες νέκρωσης, ισχαιμίας ή επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου και σχετίζονται με τη διευκόλυνση της μετακίνησης της τροπονίνης εντός της συστηματικής κυκλοφορίας μέσω μεταβολών της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης ή της αποδόμησης του μορίου της σε προϊόντα χαμηλότερου μοριακού βάρους ή με τη χρήση οχημάτων μεταφοράς μέσω προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης.<sup>10-12</sup> Επίσης, καθοριστική σημασία στην ανίχνευση υψηλών επιπέδων τροπονίνης αποτελεί και η ικανότητα του οργανισμού να απομακρύνει την τροπονίνη που κυκλοφορεί στη συστηματική κυκλοφορία μέσω νεφρικών ή εξωνεφρικών οδών κάθαρσης.<sup>13</sup>

## 2. ΑΥΞΗΣΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ Ή ΡΗΞΗ ΤΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ ΛΟΓΩ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΩΝ ΙΟΝΤΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Ο πλέον συνήθης μηχανισμός απελευθέρωσης της τροπονίνης από τα μυοκαρδιακά κύτταρα σχετίζεται με την αύξηση της διαπερατότητας ή με τη ρήξη του τοιχώματος της κυτταρικής τους μεμβράνης, στο πλαίσιο της νέκρωσης, της ισχαιμίας ή της επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου κατόπιν ισχαιμίας.<sup>14</sup> Η αυξημένη διαπερατότητα ή η ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης επιτρέπει την έξοδο των μορίων της τροπονίνης από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο και την ανίχνευση των επιπέδων της στο πλάσμα.<sup>1</sup>

Βασικό ρυθμιστικό ρόλο στην αύξηση της διαπερατότητας ή της ρήξης της κυτταρικής μεμβράνης διαδραματίζουν τα ιόντα Ca στον ενδοκυττάριο χώρο, μέσω ενεργοποίησης διαφόρων πρωτεολυτικών ενζύμων που καταστρέφουν τη δομή της κυτταρικής μεμβράνης.<sup>5</sup> Συγχρόνως, η αύξηση των ενδοκυττάρων ιόντων Ca προκαλεί την αύξηση της συστολής του μυϊκού ινιδίου προκαλώντας, τελικά, τη ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης.<sup>8</sup> Η υπερφόρτωση του ενδοκυττάρου χώρου με ιόντα Ca σε συνδυασμό με τις συνθήκες υποξίας στον ισχαιμικό μυοκαρδιακό ιστό, καθώς και των συνθηκών επαναιμάτωσης, συνεργικά μέσα από μια σειρά διαδοχικών αντιδράσεων προκαλούν την αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης ή τη ρήξη της μεμβράνης.<sup>2</sup>

Η υπερφόρτωση του ενδοκυττάρου χώρου με ιόντα Ca σε συνθήκες ισχαιμίας και επαναιμάτωσης λαμβάνει χώρα με μια σειρά από διαδικασίες. Η ισχαιμία του μυοκαρδιακού κυττάρου οδηγεί στην εμφάνιση ενδοκυττάρου οιδήματος, που εντοπίζεται κυρίως στις θέσεις σύνδεσης του σαρκομερείου με την κυτταρική μεμβράνη, μέσω του πρωτεϊνικού συμπλόκου της δυστροφίνης. Στα σημεία αυτά η διάταση της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί την ευθραυστότητά της και την αύξηση της διαπερατότητάς της στα ιόντα Ca που εισέρχονται στον ενδοκυττάριο χώρο.<sup>4</sup> Επίσης, σε συνθήκες ισχαιμίας συμβαίνει συσσώρευση ιόντων H ενδοκυττάρια, με αποτέλεσμα την αύξηση του Na στον ενδοκυττάριο χώρο λόγω της ενεργοποίησης της αντλίας ανταλλαγής ιόντων H/Na. Η ενεργοποίηση της τελευταίας προκαλεί την είσοδο ιόντων Na στον ενδοκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσής τους. Κατόπιν, αντιδραστικά συμβαίνει αποβολή της περίσσειας των ιόντων Na στον εξωκυττάριο χώρο με ανταλλαγή την είσοδο ιόντων Ca ενδοκυττάρια μέσω της αντλίας Na/Ca.<sup>7</sup> Επί πλέον, η επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μετά από ισχαιμία προκαλεί τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου, που οδηγούν στην καταστροφή των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης και στην αύξηση της διαπερατότητάς της στα ιόντα Ca.<sup>10</sup> Παράλληλα, η προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο

με την επαναιμάτωση προκαλεί την αύξηση της συσταλτικότητας των μυοϊνιδίων μέσω της παροχής ενέργειας, με επακόλουθο τη ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης και κατά συνέπεια την αθρόα είσοδο ιόντων Ca.<sup>1,10</sup>

Η υπερφόρτωση του ενδοκυττάρου χώρου με ιόντα Ca λόγω αύξησης της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί δευτερογενώς την περαιτέρω αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των ιόντων Ca.<sup>2,3</sup> Με μια σειρά μηχανισμών που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση ορισμένων φωσφολιπασών, κυρίως της πρωτεϊνικής κινάσης C και της φωσφολιπάσης C, καθώς και την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, προσταγλανδινών, ελεύθερων ριζών οξυγόνου και λευκοτριενίων συμβαίνουν περαιτέρω βλάβες στην κυτταρική μεμβράνη που βλάπτουν την ακεραιότητά της, με αποτέλεσμα και πάλι την είσοδο ιόντων Ca ενδοκυττάρια.<sup>9</sup> Επομένως, η υπερφόρτωση του ενδοκυττάρου χώρου συνδέεται άρρηκτα με την αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης.

Συγχρόνως, η αθρόα είσοδος των ιόντων Ca στον ενδοκυττάριο χώρο δίνει το έναυσμα για την παρατεταμένη και τονική συστολή του καρδιακού μυοϊνιδίου, με αποτέλεσμα την κατανάλωση του διαθέσιμου ATP.<sup>6</sup> Στο πλαίσιο ένδειας ATP συμβαίνει αναστολή της αντλίας ATP-Ca, λόγω εξάντλησης των αποθεμάτων ATP, με αποτέλεσμα την ελάττωση της ικανότητας αποβολής της περίσσειας των ιόντων Ca από το μυοκαρδιακό κύτταρο, προκαλώντας έναν φαύλο κύκλο διατήρησης αυξημένου ενδοκυττάρου Ca.<sup>7,9</sup> Στο ίδιο γεγονός συντελεί και η καταστροφή των μιτοχονδρίων που προκαλεί η περίσσεια ιόντων ασβεστίου και επομένως ελαττώνεται η παραγωγή ATP.<sup>7</sup>

Επί πλέον, η ελάττωση των αποθεμάτων ATP, καθώς και η τονική σύσπαση του μυοκαρδίου προκαλούν τη νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου και επομένως την απελευθέρωση της τροπονίνης, που αποδεσμεύεται από τη μυοσίνη λόγω ενεργοποίησης της κασπάσης, της καλπαΐνης, της ενδονουκλεάσης και της φωσφολιπάσης, μορίων που προκαλούν την πέψη των ενδοκυττάρων δομικών πρωτεϊνών, καθώς ενεργοποιούνται από την αύξηση του ενδοκυττάρου Ca.<sup>2</sup>

Αναφέρεται ότι οι μικρορρήξεις της κυτταρικής μεμβράνης είναι άμεσα επιδιορθώσιμες από το κύτταρο, με τη δημιουργία κυστιδίων που ενεργοποιούνται από τα ενδοκυττάρια ιόντα Ca. Τα κυστίδια προσκολλώνται στα σημεία των ρήξεων με τη βοήθεια πρωτεϊνών MG53 και δυσφερλίνης, στεγανοποιώντας τη μεμβράνη.<sup>6</sup> Με τον τρόπο αυτόν, μέσα σε ελάχιστα δευτερόλεπτα επιδιορθώνονται βλάβες μεγέθους 10 μm<sup>2</sup> που δημιουργούνται λόγω της ισχαιμίας και της αυξημένης σύσπασης των μυοϊνιδίων.<sup>1,13</sup> Υποστηρίζεται ότι μεταλλάξεις της δυσφερλίνης μπορεί

να ευθύνονται για την επιδιόρθωση τέτοιων βλαβών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της τροπονίνης ακόμη και αν μην έχει συμβεί κυτταρική νέκρωση.<sup>15</sup>

Παρατηρείται λοιπόν η ταυτόχρονη δράση εμπρησμού αλλά και η δράση κατάσβεσης των ενδοκυττάρων ιόντων Ca, που αφ' ενός αποτελεί το αίτιο για τη διαταραχή της ακεραιότητας της μεμβράνης και αφ' ετέρου την προσπάθεια επιδιόρθωσης της βλάβης της κυτταρικής μεμβράνης.

### **3. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΔΙΑΤΑΣΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΠΡΩΤΕΟΛΥΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ**

Η μηχανική διάταση των μυοκαρδιακών κυττάρων στο πλαίσιο της αυξημένης ενδοτοιχωματικής πίεσης ή του αυξημένου προφορτίου πυροδοτεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων που περιλαμβάνει την είσοδο του Ca και την παραγωγή NO ενδοκυττάρια, καθώς και την ενεργοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως του MMP2 και της καλπαΐνης.<sup>16</sup> Φαίνεται ότι αυτά τα πρωτεολυτικά ένζυμα κατέχουν σημαντικό ρόλο στην ενδοκυττάρια αποδόμηση του μορίου της καρδιακής τροπονίνης I, χωρίς να συμβαίνει νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου.<sup>17</sup> Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μηχανική διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, οι οποίες συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα τροπονίνης.<sup>7</sup> Το πρωτεολυτικό ένζυμο MMP2 συντίθεται σε διάφορα κύτταρα, μεταξύ αυτών και στα μυοκαρδιακά κύτταρα και αναφέρεται ότι παρουσιάζει την ικανότητα αποδόμησης της τροπονίνης και της μυοσίνης, χωρίς απαραίτητα να συμβαίνει νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου.<sup>16</sup>

Σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 71 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αναφέρθηκε ότι οι 17 από αυτούς είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης, καθώς και αυξημένα επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, τα οποία απέδωσαν στη διάταση της αριστερής κοιλίας.<sup>18</sup> Ο ίδιος μηχανισμός εμπλέκεται και στην περίπτωση της πνευμονικής εμβολής, όπου παρατηρούνται αυξημένες πιέσεις στην πνευμονική κυκλοφορία με αποτέλεσμα τη διάταση της δεξιάς κοιλίας, την υποξία και την υποάρδευση της στεφανιαίας κυκλοφορίας.<sup>19</sup> Κυρίαρχο λόγο στην απελευθέρωση της τροπονίνης στις περιπτώσεις αυτές διαδραματίζει η διάταση της δεξιάς κοιλίας. Όμως, τα επίπεδα της τροπονίνης που ανιχνεύονται στο πλάσμα κατόπιν διάτασης της δεξιάς κοιλίας είναι μέτρια και επανέρχονται γρήγορα, εντός 24 ωρών, στα φυσιολογικά επίπεδα.<sup>2,17</sup> Αντίθετα, σε διάταση της αριστερής κοιλίας ανιχνεύονται μεγαλύτερες συγκεντρώσεις τροπονίνης στο πλάσμα.<sup>19</sup> Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η ποσότητα της

τροπονίνης στην αριστερή κοιλία είναι σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη της δεξιάς κοιλίας (περίπου 2.030%).<sup>20</sup>

Η μηχανική διάταση των μυοκαρδιακών κυττάρων γίνεται αισθητή μέσω της διέγερσης των υποδοχέων μιας γλυκοπρωτεΐνης, της ιντεγκρίνης.<sup>7</sup> Οι υποδοχείς αυτοί είναι μηχανοϋποδοχείς που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη και συμμετέχουν στην υπερτροφία του μυοκαρδιακού κυττάρου σε συνθήκες αυξημένου προφορτίου, καθώς και στην ανακατασκευή του μυοκαρδιακού ιστού μετά από έμφραγμα.<sup>5</sup> Έχει βρεθεί σε μια μελέτη ότι η ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης προκαλεί αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης στο πλάσμα κατά 3 φορές.<sup>5</sup> Επίσης, αναφέρεται μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της διέγερσης των τασεοϋποδοχέων της ιντεγκρίνης και της ενεργοποίησης διαφόρων πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως του MMP2 και της καλπαΐνης που αποδομούν το μόριο της τροπονίνης σε μικρότερα μόρια, έτσι ώστε να μπορούν να διελαύνουν διά της κυτταρικής μεμβράνης στο πλάσμα χωρίς να συμβαίνει νέκρωση της μεμβράνης.<sup>6,7,15,21-23</sup> Μια πειραματική μελέτη σε κόνικλους έδειξε ότι σε συνθήκες ισχαιμίας το μόριο της τροπονίνης με μοριακό βάρος 24 kDa αποδομείται σε μικρότερα μόρια, με μοριακό βάρος 15 kDa, που διαπερνούν πιο εύκολα την κυτταρική μεμβράνη.<sup>23</sup> Επί πλέον έχει προταθεί ότι η αναστολή της καλπαΐνης με τη χορήγηση καλπεπτίνης οδηγεί σε βελτίωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας, λόγω ελάττωσης της αποδόμησης της τροπονίνης I.<sup>22</sup>

Τα προϊόντα αποδόμησης της τροπονίνης μόλις εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία κινητοποιούν μηχανισμούς κάθαρσης.<sup>13</sup> Έτσι, όταν τα επίπεδα της τροπονίνης είναι αυξημένα στην κυκλοφορία, ενεργοποιούνται πρωτεΐνες υποδοχείς κάθαρσης των μακροφάγων του ήπατος και του σπλήνα.<sup>12</sup> Στη συνέχεια, καθώς τα επίπεδα της τροπονίνης στη συστηματική κυκλοφορία ελαττώνονται, η κάθαρσή της γίνεται στη νεφρική οδό.<sup>13</sup> Υποστηρίζεται ότι έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας κατά 50% προκαλεί αύξηση των επιπέδων της ανιχνεύσιμης τροπονίνης στο πλάσμα κατά δύο φορές.<sup>24</sup> Επομένως, διαταραχές του μηχανισμού ενεργοποίησης της εξωνεφρικής ή της νεφρικής κάθαρσης οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης.

Επί πλέον αναφέρεται η απελευθέρωση της τροπονίνης σε καταστάσεις αυξημένου προφορτίου χωρίς την αποδόμηση του μορίου της.<sup>7</sup> Δηλαδή απελευθερώνεται η τροπονίνη με διαφορετικό μηχανισμό από εκείνον της ενεργοποίησης πρωτεολυτικών ενζύμων. Υποστηρίζεται ότι η αύξηση του προφορτίου σχετίζεται είτε με υπενδοκάρδια ισχαιμία είτε με κυτταρική απόπτωση, λόγω υπερφόρτωσης του ενδοκυττάρου χώρου με Ca, που οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε, σε υπερσυσταλτικότητα και νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου.<sup>25</sup>

#### 4. ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΠΟΠΤΩΣΗ

Η απόπτωση ή, αλλιώς, προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος αποτελεί μια φυσιολογική μορφή αυτοκαταστροφής του κυττάρου και περιλαμβάνει μια σειρά βιοχημικών και μορφολογικών αλλαγών, όπως τη δημιουργία προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης δίκην φούσκας (blebs) χωρίς την καταστροφή της, τη διάλυση του πυρηνίσκου, την καταστροφή του κυτταροσκελετού, την κατάτμηση του DNA, τη συμπύκνωση του πυρήνα, την απώλεια της λειτουργίας των μιτοχονδρίων και τη συμπύκνωση του κυττάρου.<sup>8</sup> Η απόπτωση συντελείται μέσω ενεργοποίησης πρωτεολυτικών ενζύμων, των κασπασών, που μεταξύ άλλων στοχεύουν στην κατάτμηση του κυττάρου σε αποπτωτικά σωματίδια. Κατά τη διαδικασία αυτή αυξάνεται η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και εξέρχεται η ελεύθερη τροπονίνη του κυτταροπλάσματος στο πλάσμα.<sup>16</sup> Επίσης, όπως θα αναλυθεί αργότερα, η ελεύθερη τροπονίνη μέσω των προσεκβολών της μεμβράνης οδηγείται στο πλάσμα, όπου και ανιχνεύεται.

Σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, η μικρής διάρκειας ισχαιμία που ακολουθείται από επαναιμάτωση οδηγεί σε απελευθέρωση της τροπονίνης στο πλάσμα, πιθανότατα λόγω διαταραχής της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης του μυοκαρδιακού κυττάρου, μέσω της κυτταρικής απόπτωσης.<sup>1-3,8</sup> Αξιοσημείωτο είναι ότι επειδή κατά την επαναιμάτωση ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα κασπάσης 3, η οποία αποτελεί πρωτεολυτικό ένζυμο του τελικού σταδίου της κυτταρικής απόπτωσης, η απελευθέρωση της τροπονίνης αποδίδεται στην απόπτωση του μυοκαρδιακού κυττάρου και την επακόλουθη αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης.<sup>24</sup>

Βέβαια, κατά την κυτταρική απόπτωση η ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης διατηρείται μέχρι να συμβεί φαγοκυττάρωση των προϊόντων απόπτωσης από τα μακροφάγα.<sup>17</sup> Τότε τα λυσοσωμικά ένζυμα των φαγοκυττάρων αποδομούν τα συστατικά του κυττάρου, καθώς και τη συνδεδεμένη τροπονίνη, που εξέρχεται στο πλάσμα λόγω της καταστροφής της κυτταρικής μεμβράνης.<sup>10,11</sup> Συγχρόνως, η καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης στο πλαίσιο της κυτταρικής απόπτωσης μπορεί να συμβεί και κατόπιν δευτερογενούς κυτταρικής νέκρωσης.<sup>8</sup> Λόγω των κοινών μονοπατιών που ακολουθούν οι δύο διαδικασίες κυτταρικού θανάτου, η απόπτωση και η νέκρωση, υποστηρίζεται ότι η πρώτη μπορεί να οδηγήσει στη δεύτερη μέσω της πρόσληψης των υποδοχέων κυτταρικού θανάτου από την κασπάση, προκαλώντας στη συνέχεια τη διάσπαση της μεμβράνης της έσω επιφάνειας των μιτοχονδρίων, γεγονός που επισπεύδει τη διάνοιξη των πόρων της μεμβράνης και επιτρέπει την έξοδο ιόντων H, με αποτέλεσμα να αναστέλ-

λεται η παραγωγή ενέργειας μέσω σύνθεσης του ADP και να επέρχεται η κυτταρική νέκρωση.<sup>8,22</sup>

Παράλληλα, είναι γνωστό ότι η χρήση ορισμένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως η τραστουζουμάμπη και η δοξορουβικίνη, προκαλεί καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτή σχετίζεται με την απελευθέρωση της καρδιακής τροπονίνης, τα επίπεδα της οποίας παραμένουν αυξημένα για μεγάλο χρονικό διάστημα, σε αντίθεση με την ταχεία άνοδο και στη συνέχεια πτώση των επιπέδων της που συμβαίνει στο έμφραγμα.<sup>8</sup> Βέβαια, η απελευθέρωση της τροπονίνης μετά από χημειοθεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει και άλλον έναν μηχανισμό, όπου εμπλέκεται ο υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER).<sup>6</sup> Πρόκειται για υποδοχείς ογκογονιδίων που σχετίζονται με την επιβίωση του κυττάρου. Για παράδειγμα, η υπερέκφραση του υποδοχέα HER-2 σχετίζεται με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού.<sup>17</sup> Η τραστουζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που εμποδίζει την έκφραση του υποδοχέα HER-2.<sup>8</sup> Όσον αφορά στα μυοκαρδιακά κύτταρα, ο υποδοχέας HER-2, με τη βοήθεια της νευρεγουλίνης-1, σταθεροποιεί τη δομή των μυοϊνιδίων και αποτρέπει την απόπτωση.<sup>15</sup> Η δοξορουβικίνη αναστέλλει άμεσα τη δράση της νευρεγουλίνης-1, με αποτέλεσμα να ευοδώνεται η απόπτωση, μέσω της οποίας ελευθερώνεται η τροπονίνη.<sup>6</sup>

Επομένως, μέσω της κυτταρικής απόπτωσης, η τροπονίνη εξέρχεται στο πλάσμα είτε με αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης είτε μέσω προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης είτε με καταστροφή αυτής.

#### 5. ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΠΡΟΣΕΚΒΟΛΩΝ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ ΔΙΚΗΝ ΦΟΥΣΚΑΣ

Σε συνθήκες ισχαιμίας, ανοξίας ή κυτταρικής απόπτωσης σχηματίζονται προσεκβολές του κυτταροπλάσματος μέσω της κυτταρικής μεμβράνης δίκην φούσκας.<sup>14</sup>

Μολονότι η ακτίνη κατανέμεται σε όλο το κυτταρόπλασμα, στα περισσότερα κύτταρα βρίσκεται συγκεντρωμένη σε ένα στρώμα, ακριβώς κάτω από την κυτταρική μεμβράνη, τον κυτταρικό φλοιό. Στην περιοχή αυτή τα νημάτια ακτίνης συνδέονται με διαμεμβρανικές πρωτεΐνες (π.χ. πρωτεΐνη ζώνης 4.1) και δημιουργούν ένα δίκτυο, το οποίο στηρίζει την εξωτερική επιφάνεια του κυττάρου και της προσδίδει μηχανική αντοχή.<sup>16</sup>

Οι προσεκβολές της κυτταρικής μεμβράνης δίκην φούσκας δημιουργούνται όταν συμβαίνει κατά τόπους απόσπαση ή ρήξη στη σύνδεση μεταξύ ακτίνης και πρωτεϊνών της μεμβράνης, ως αποτέλεσμα αύξησης της πίεσης, συνήθως λόγω αυξημένης συσταλτικότητας του συμπλόκου ακτίνης και μυοσίνης.<sup>26</sup> Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία

ευένδοτων σημείων της κυτταρικής μεμβράνης και την προσεκβολή του κυτταροπλάσματος.<sup>8</sup>

Στη συνέχεια, οι προσεκβολές αυτές είτε ρήγνυνται και επέρχεται ο κυτταρικός θάνατος είτε, αν συμβεί επαναιμάτωση πριν από τη ρήξη, απορροφώνται ή εισδύουν στη συστηματική κυκλοφορία, απελευθερώνοντας περιεχόμενο του κυτταροπλάσματος χωρίς να συμβαίνει ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης.<sup>14</sup> Επομένως, μέσω των προσεκβολών και χωρίς να καταστρέφεται η κυτταρική μεμβράνη, απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μόνο η τροπονίνη που βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή στο κυτταρόπλασμα.<sup>1</sup> Αντίθετα, σε νέκρωση του μυοκαρδίου και καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης απελευθερώνεται αρχικά η ελεύθερη τροπονίνη του κυτταροπλάσματος και κατόπιν αποδομείται η τροπονίνη που είναι συνδεδεμένη με το σύμπλοκο ακτίνης-μυοσίνης.<sup>12</sup>

Είναι γεγονός ότι η μικρής διάρκειας ισχαιμία που ακολουθείται από επαναιμάτωση απελευθερώνει μικρότερα επίπεδα τροπονίνης T σε σχέση με τα επίπεδα που απελευθερώνονται μετά από παρατεταμένη ισχαιμία.<sup>27,28</sup> Η μικρής διάρκειας ισχαιμία συνοδεύεται από τη δημιουργία προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης που απελευθερώνει την ελεύθερη τροπονίνη του κυτταροπλάσματος με τον μηχανισμό που προαναφέρθηκε, ενώ μεγαλύτερης διάρκειας ισχαιμία οδηγεί σε νέκρωση, με επακόλουθο την απελευθέρωση μεγαλύτερων ποσοτήτων τροπονίνης. Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη έχει βρεθεί μικρή αύξηση των

επιπέδων τροπονίνης, τα οποία ελαττώνονται γρήγορα και καθίστανται μη ανιχνεύσιμα.<sup>29</sup> Πιθανόν η μικρής διάρκειας ανίχνευση της τροπονίνης να οφείλεται στον σχηματισμό προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης που αποπίπτει στην κυκλοφορία. Επομένως, η απελευθέρωση της τροπονίνης με τον παραπάνω μηχανισμό δικαιολογεί τέτοιες μικρές ποσότητες τροπονίνης που ανιχνεύονται για μικρό χρονικό διάστημα.<sup>28</sup> Αντίθετα, η ανίχνευση της τροπονίνης στο πλάσμα για μεγαλύτερο διάστημα είναι συμβατή με τη νέκρωση του μυοκαρδιακού κυττάρου.<sup>5</sup> Η απελευθέρωση της τροπονίνης μέσω των προσεκβολών της κυτταρικής μεμβράνης ενδεχομένως να συναντάται σε περιπτώσεις σημαντικής υπότασης, υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και εξουθενωτικής σωματικής άσκησης.<sup>1</sup> Επί πλέον, φαίνεται ότι η παραγωγή τοξινών σε καταστάσεις σήψης εμπλέκεται στον σχηματισμό προσεκβολών της μεμβράνης.<sup>30</sup>

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι μηχανισμοί απελευθέρωσης της τροπονίνης ποικίλουν και εξηγούν την ανίχνευσή της και σε καταστάσεις όπου δεν συμβαίνει νέκρωση του μυοκαρδίου. Για τον λόγο αυτόν, άλλωστε, η διάγνωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν στηρίζεται αποκλειστικά και μόνο στην αύξηση των επιπέδων τροπονίνης, αλλά προϋποθέτει και μια σειρά άλλων κριτηρίων που περιλαμβάνουν την κλινική συμπτωματολογία ή τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις ή τα θετικά ευρήματα των απεικονιστικών μεθόδων.

## ABSTRACT

### The pathophysiology of cardiac troponin release

A. TSEMBELI,<sup>1,2</sup> G. PANOUTSOPOULOS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Physiology-Pharmacology, Department of Nursing, Faculty of Human Movement and Quality of Life Sciences, University of the Peloponnese, Tripoli, <sup>2</sup>Department of Cardiology, General Hospital of Laconia, Sparta, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(3):299–304*

Detection of increased troponin levels is observed in cases other than myocardial infarction. This suggests the existence of other mechanisms of troponin release, in addition to those of myocardial necrosis. In this review, the mechanisms of plasma troponin release are reported.

**Key words:** Apoptosis, Ischemia, Necrosis, Troponin

## Βιβλιογραφία

1. KURZ K, GIANNITSIS E, ZEHELEIN J, KATUS HA. Highly sensitive cardiac troponin T values remains constant after brief exercise- or pharmacologic-induced reversible myocardial ischemia. *Clin Chem* 2008, 54:1234–1238
2. SABATINE MS, MORROW DA, DE LEMOS JA, JAROLIM P, BRAUNWALD E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: Results from TIMI 35. *Eur Heart*

- J* 2009, 30:162–169
3. REICHLIN T, HOCHHOLZER W, BASSETTI S, STEUER S, STELZING C, HARTWIGER S ET AL. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009, 361:858–867
  4. KELLER T, ZELLER T, PEETZ D, TZIKAS S, ROTH A, CZYZ E ET AL. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009, 361:868–877
  5. APPLE FS, SANDOVAL Y, JAFFE AS, ORDONEZ-LLANOS J, IFCC TASK FORCE ON CLINICAL APPLICATIONS OF CARDIAC BIO-MARKERS. Cardiac troponin assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem* 2017, 63:73–81
  6. DAVENPORT NR, SONNEMANN KJ, ELICEIRI KW, BEMENT WM. Membrane dynamics during cellular wound repair. *Mol Biol Cell* 2016, 27:2272–2285
  7. HESSEL MHM, ATSMAS DE, VAN DER VALK EJM, BAX WH, SCHALIJ MJ, VAN DER LAARSE A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch* 2008, 455:979–986
  8. AMGALAN D, PEKSON R, KITSIS RN. Troponin release following brief myocardial ischemia: Apoptosis versus necrosis. *JACC Basic Transl Sci* 2017, 2:118–121
  9. KATRUKHA IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)* 2013, 78:1447–1465
  10. STARNBERG K, JEPSSON A, LINDAHL B, HAMMARSTEN A. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium. *Clin Chem* 2014, 60:1098–1104
  11. MONNERET D, GELLERSTEDT M, BONNEFONT-ROUSSELOT D. Determination of age- and sex-specific 99th percentiles for high-sensitive troponin T from patients: An analytical imprecision- and partitioning-based approach. *Clin Chem Lab Med* 2018, 56:685–696
  12. KLINKENBERG LJJ, WILDI K, VAN DER LINDEN N, KOUW IWK, NIENS M, TWERENBOLD R ET AL. Diurnal rhythm of cardiac troponin: Consequences for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2016, 62:1602–1611
  13. VAN DER LINDEN N, HILDERINK JM, CORNELIS T, KIMENAI DM, KLINKENBERG LJJ, VAN DOORN WP ET AL. Twenty-four-hour biological variation profiles of cardiac troponin I in individuals with or without chronic kidney disease. *Clin Chem* 2017, 63:1655–1656
  14. HICKMAN PE, POTTER JM, ARONEY C, KOERBIN G, SOUTHCOTT E, WU AHB ET AL. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010, 411:318–323
  15. WADDELL LB, LEMCKERT FA, ZHENG XF, TRANN J, EVESSON FJ, HAWKES JM ET AL. Dysferlin, annexin A1, and mitsugumin 53 are upregulated in muscular dystrophy and localize to longitudinal tubules of the T-system with stretch. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011, 70:302–313
  16. CHO GW, ALTAMIRANO F, HILL JA. Chronic heart failure: Ca(2+), catabolism, and catastrophic cell death. *Biochim Biophys Acta* 2016, 1862:763–777
  17. YANG KC, KYLE JW, MAKIELSKI JC, DUDLEY SC Jr. Mechanisms of sudden cardiac death: Oxidants and metabolism. *Circ Res* 2015, 116:1937–1955
  18. LOGEART D, BEYNE P, CUSSON C, TOKMAKOVA M, LEBAN M, GUITI C ET AL. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J* 2001, 141:247–253
  19. MEYER T, BINDER L, HRUSKA N, LUTHE H, BUCHWALD AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:1632–1636
  20. SWAANENBURG JC, VISSER-VAN BRUMMEN PJ, DeJONGSTE MJ, TIEBOSCH AT. The content and distribution of troponin I, troponin T, myoglobin, and alpha-hydroxybutyric acid dehydrogenase in the human heart. *Am J Clin Pathol* 2001, 115:770–777
  21. FENG J, SCHAUS BJ, FALLAVOLLITA JA, LEE TC, CANTY JM Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001, 103:2035–2037
  22. PARK KC, GAZE DC, COLLINSON PO, MARBER MS. Cardiac troponins: From myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res* 2017, 113:1708–1718
  23. McDONOUGH JL, ARRELL K, VAN EYK JE. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 1999, 84:9–20
  24. WU AHB. Release of cardiac troponin from healthy and damaged myocardium. *Front Lab Med* 2017, 1:144–150
  25. WEIL BR, YOUNG RF, SHEN X, SUZUKI G, QU J, MALHOTRA S ET AL. Brief myocardial ischemia produces cardiac troponin I release and focal myocyte apoptosis in the absence of pathological infarction in swine. *JACC Basic Transl Sci* 2017, 2:105–114
  26. BERGMANN O, BHARDWAJ RD, BERNARD S, ZDUNEK F, BARNABÉ-HEIDER F, WALSH S ET AL. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009, 324:98–102
  27. PIPER HM, SCHWARTZ P, SPAHR R, HÜTTER JF, SPIECKERMANN PG. Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol* 1984, 16:385–388
  28. KATUS HA, REMPPIS A, SCHEFFOLD T, DIEDERICH KW, KUEBLER W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991, 67:1360–1367
  29. HAMM CW, RAVKILDE J, GERHARDT W, JØRGENSEN P, PEHEIM E, LJUNGDAHL L ET AL. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992, 327:146–150
  30. PEACOCK WF 4th, DE MARCO T, FONAROW GC, DIERCKS D, WYNNE J, APPLE FS ET AL. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008, 358:2117–2126
- Corresponding author:*
- A. Tsembeli, Laboratory of Physiology-Pharmacology, Department of Nursing, Faculty of Human Movement and Quality of Life Sciences, University of the Peloponnese, Tripoli, Greece  
e-mail: nrs17184@uop.gr