

Received: 2012.07.22
Accepted: 2013.03.10
Published: 2013.09.10

Morfologiczne i molekularne podstawy rozwoju serca

Morphological and molecular bases of cardiac development

Joanna Kobylińska¹, Wojciech Dworzański¹, Monika Cendrowska-Pinkosz¹,
Anna Dworzańska¹, Teresa Hermanowicz-Dryka¹, Joanna Kiszka²,
Elżbieta Starosławska², Franciszek Burdan^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie

Streszczenie

Serce jest narządem pochodzenia mezodermalnego, którego rozwój regulowany jest przez wiele genów. Początkowo najważniejsze znaczenie ma ekspresja genów: *Nkx2.5*, *CR1*, *pitx2*, *anf* i *mhc2a*, które wpływają na różnicowanie kardiomiocytów. W późniejszej fazie zaobserwowano aktywację m.in. *mhc2b*, *pitx2c*, *mesp1*, *pcmf1*, *vmhc*, *xin*, *mcl2v*, *mlc2a*, *mlc2a*, *mef2*, *hHAND* i *eHAND*. Ekspresja genów regulowana jest przez wiele molekuł, w tym czynniki transkrypcyjne (XIN, GATA, MEF, Tbx5, Baf60c, PECAM, tie-2, MEF2) i wzrostowe (VEGF, FGF, PDGF), a także białka (m.in. Dickkopf-1, cerberus, cytoaktyny, fibryliny 2, nodal, trombomoduliny, Wnt, białek morfogenetycznych kości – BMP2, BMP4, BMP5, BMP7) oraz inne substancje np. kwas foliowy i retinowy. Najważniejszymi okresami organogenezy serca jest powstanie pól sercotwórczych, różnicowanie jam serca oraz ich podział i wykształcenie zastawek. Zaburzenie jakiegokolwiek etapu organogenezy może prowadzić do wad wrodzonych, które indukują zarówno czynniki genetyczne, epigenetyczne jak i środowiskowe. Najczęściej występujące wady wrodzone serca to zwężenie aorty i tętnicy płucnej, dwupłatkowa zastawka aorty, ubytek przegrody międzykomorowej i międzyprzedsionkowej, przetrwały przewód tętniczy Botalla, przełożenie wielkich naczyń, zarośnięcie zastawki trójdzielnej, wspólny pień tętniczy, choroba Eisenmengera, zespół hipoplazji lewego serca, a także zespoły Lutembachera, Cantrella, Ebsteina i Shonea oraz trylogia, tetralogia i pentalogia Fallota.

Słowa kluczowe:

serce • rozwój serca • wady wrodzone

Summary

The heart is a mesoderm-derived organ, whose formation is regulated by various genes. Initially, the most important is expression of *Nkx2.5*, *CR1*, *pitx2*, *anf* and *mhc2a*, which are responsible for differentiation of cardiomyocytes. In a later phase activation of *mhc2b*, *pitx2c*, *mesp1*, *pcmf1*, *vmhc*, *xin*, *mcl2v*, *mlc2a*, *mlc2a*, *mef2*, *hand1* and *hand2* was revealed. Their expression is regulated by various molecules, including transcription (XIN, GATA, MEF, Tbx5, Baf60c, PECAM, tie-2, MEF2) and growth (VEGF, FGF, PDGF) factors, as well as proteins (i.e., dickkopf-1, cerberus, cytotactin, fibrillin, nodal, thrombomodulin, Wnt, bone morphometric ones – BMP2, BMP 4, BMP5, BMP7) and other substances, such as retinoid and folic acid. Crucial steps in cardiac organogenesis are development of the ventricle and atrial formation, as well as septation and valve formation. Any disturbances of such processes may lead to various congenital heart diseases and defects that could be initiated by various genetic, epigenetic or environmental factors. The most common heart malformations are: stenosis (coarctation) of the aorta and pulmonary trunk, bicuspid aortic valve, atrial and/or ventri-

| | |
|-----------------------|---|
| Key words: | cular septal defect, persistent truncus arteriosus (Botallo duct), transposition of the great vessels, tricuspid atresia, hypoplastic left and right heart, as well as syndrome of Lutembachera, Cantrell, Ebstein, Eisenmenger and Shone and trilog, tetralogy, pentalogy of Fallot. heart • cardiac development • congenital malformation |
| Full-text PDF: | http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1066060 |
| Word count: | 2455 |
| Tables: | – |
| Figures: | – |
| References: | 86 |

Adres autora: prof. hab. n. med. Franciszek Burdan; Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka; ul. Jaczewskiego 4; 20-090 Lublin; e-mial: fb3@wp.pl

Wykaz skrótów: **Baf60c** – Brg1/Brm współistniejący czynnik (Brg1/Brm-associated factor); **BMP** – białka morfogenetyczne kości (bone morphogenetic protein); **c-Myc** – produkt onkogenu Myc (myc oncogene product); **CR1** – receptor składnika dopełniacza (complement component receptor 1); **EGFR** – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor); **eHAND** – pochodne białkowe sercowe i grzebieni neuronalnych (heart- and neural crest derivatives-expressed protein); **ErbB** – onkogenny homolog wirusowy białaczki erytroblastycznej (erythroblastic leukemia viral oncogene homolog); **FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor); **FGFR** – receptor czynnika wzrostu fibroblastów (fibroblast growth factor receptor); **HGF** – czynnik wzrostu hepatocytów (hepatocyte growth factor); **MEF** – czynnik wzmacniający miocytów (myocyte enhancer factor); **mesp** – białko mezodermy tylnej (mesoderm posterior protein); **Nkx-2.5** – czynnik transkrypcyjny NK2 powiązany z *locus 5* (NK2 transcription factor related locus 5); **PECAM** – płytkowo-śródbłonkowa cząsteczka adhezyjna (platelet endothelial cell adhesion molecule); **PDGF** – płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet derived growth factor); **PITX** – sparowany homeobox (paired-like homeobox); **Ptx** – toksyna grzebieniowa (pectenotoxin); **RXR** – receptor kwasu retinowego (retinoic acid receptor); **SRF** – czynnik surowiczy (serum response factor); **tie-2** – receptor kinazy tyrozynowo-białkowej (tyrosine-protein kinase receptor); **VCAM** – naczyniowo-komórkowa cząsteczka adhezyjna (vascular cell adhesion molecule); **VEGF** – czynniki wzrostu śródbłonka naczyniowego (vascular endothelial growth factor); **vmhc-1** – ciężkie łańcuchy miozynowe komór (ventricular myosin heavy chain); **WT-1** – białko guza Wilmsa (Wilms tumor protein).

Serce powstaje z mezodermy sercotwórczej będącej usamodzielnioną częścią mezodermy bocznej [2]. Proces ten regulowany jest przez czynniki transkrypcyjne kodowane przez wiele genów spokrewnionych z genem *Tinman* u muszki owocówki [3,9,49,64,83]. Do grupy tej należy m.in. *Nkx2.5*, którego ekspresja jest ograniczona wyłącznie do płytki sercotwórczej i otaczającej ją endodermy, odpowiedzialnej w dalszym etapie za powstawanie grzebieni neuronalnych [32,58,68,83]. W mechanizmie tym uczestniczą także czynniki transkrypcyjne XIN, GATA i MEF, a ich aktywność pobudzają zwłaszcza białka morfogenetyczne kości (BMP-2, -4, -5 i -7), wytwarzane przez komórki endodermy przedniej [38,59,68,74,85]. Głównym etapem rozwoju właściwego zawiązka serca jest ekspresja czynnika wzrostowego CR-1. Warunkuje ona bowiem pobudzenie aktywności genów *anf*, *mhc-2a* i *-2b*, odpowiedzialnych za różnicowanie komórek w kierunku mezodermalnych kardiomiocytów [34,83].

RÓŻNICOWANIE SERCA CZTEROJAMOWEGO

Powstałe w wyniku migracji i umiejscowieniu po obu stronach zarodka w mezodermie bocznej pola sercotwórcze, dzięki szybkim podziałom komórkowym, rozrastając się tworzą dwa pasma, dające początek cewom sercowym [2,5,7,20]. Pole pierwotne zbudowane jest z komórek prekursorowych kardiocytów i komórek śródbłonka wsierdzia, które wchodzą w skład mezodermy sercotwórczej, a ich proces różnicowania kontrolowany jest przez czynniki wzrostu fibroblastów (FGF), BMP, białka, czynniki wzrostu kości (BMP), białka Wnt oraz czynniki transkrypcyjne *Tbx5*, *Gata4*, *Baf60c* [7,65,80]. Komórki te inicjują powstanie obu przedsionków serca, lewej komory, a w mniejszym stopniu także prawej komory i drogi odpływu. Natomiast komórki wtórnego pola sercotwórczego, początkowo znajdujące się po stronie przyśrodkowej uformowanego pola pierwotnego, w miarę rozwoju zarodka przesuwać się w kierunku

grzbietowym i dogłowym cewy sercowej biorą udział w budowie ściany komory prawej, drogi odpływu, błony środkowej odcinków bliższych wielkich tętnic oraz ściany śródsierdzia i struktur mezenchymalnych poduszczek wsierdziowych drogi odpływu [25,43,78]. Od samego początku komórki pól kardiogennych są zdefiniowane w kierunku wytworzenia struktur prawo- i lewostronnych [56,72]. W cewie lewostronnej oraz powstałych z niej strukturach, komórki mają stałą ekspresję genu *pitx-2c* [26]. W obrębie ich ścian wytwarza się położony wewnętrznie zawiązek wsierdzia oraz powierzchniowy zawiązek miokardium [10]. Zbudowane są one odpowiednio z prekursorowych komórek śródbłonna wsierdzia oraz prekursorowych komórek miokardium, które w przeciwieństwie do poprzednich wykazują stałą ekspresję genu *mesp-1* i przejściową *pcmf-1* [83]. Prekursorowe komórki śródbłonna wsierdzia powstają z angioblastów mezodermy sercotorwórczej początkowo jako oddzielne ślepo zakończone przestrzenie, które dopiero wtórnie łączą się ze śródbłonkiem przyległych naczyń. Komórki te charakteryzują się stałą ekspresją genów dla wielu czynników transkrypcyjnych i wzrostowych (m.in. *vegfr-2*, *tie-2*, *PECAM*) oraz białek (m.in. *trombomodulin*, *aktyny*, *fibryliny 2*) [15,21,34].

Jednocześnie na skutek zaginania ścian ciała zarodka i zamykania cewy jelita przedniego dochodzi do zbliżenia, a następnie zrośnięcia obu cew sercowych, czego następstwem jest powstanie tzw. pojedynczego serca cewowego [2,5,19]. Proces ten postępuje odgłowo, gdzie zawiązek łączy się z obu aortami brzuszными. Jama serca ulega niejednorodnemu podziałowi na pierwotną opuszkę sercową, komorę pierwotną, przedsionek pierwotny i znajdującą się w części ogonowej zatokę żylną. W obrębie końca ogonowego narządu nigdy jednak nie dochodzi do pełnego połączenia obu cew, a do odchodzących od zatoki żyłnej rogów uchodzą obustronnie żyły pępkowe, zasadnicze (wspólne) i żółtkowe. Zrastaniu się cew sercowych towarzyszy silna ekspresja genu *vmhc-1* ciężkich łańcuchów miozyny sercowej [82]. W późniejszym okresie dochodzi także do ekspresji genów *mlc-2v*, *mlc-2a* i *a-mhc*, kodujących lekkie i ciężkie łańcuchy miozyny w kardiomiocytach komór i przedsionków. Aktywacja pierwszego z wymienionych genów jest zależna od wysokiej ekspresji *Nkx-2.5* oraz od czynnika *Carp* i powiązanego z nim białka *GATA* [30,73,86]. Pojawia się także stała ekspresja genu *anf* przedsionkowego czynnika natriuretycznego [82].

Wraz z powstawaniem serca cewowego dochodzi do usamodzielnienia części pierwotnych kardiomiocytów i wyodrębnienia niewielkiej ich populacji, która w dalszym etapie organogenezy daje początek układowi bódźcprzewodzącemu [16]. Ta usamodzielniona podgrupa komórek jest zdefiniowana do wytworzenia części zatokowo-przedsionkowej i przedsionkowo-komorowej, co jest następstwem ich swoistej polaryzacji przestrzennej. Miocyty te mają przy tym stałą ekspresję genów dla wielu kanałów jonowych, włączając w to kanały wapniowe typu L. Charakteryzują się również wysoką immunoekspresją koneksyny 45 [16].

W dalszym etapie rozwoju w wyniku dynamicznych przemian części mózgowej pierwotnej cewy nerwowej i zaginaniu ciała zarodka w okolicy szyjnej, dochodzi do przemieszczenia zawiązka serca po łuki skrzelowe [2,5]. Proces ten w połączeniu z ograniczeniem miejsca do dalszego rozwoju – zwłaszcza ze względu na małą objętość jamy osierdziejowej – stymuluje również zgięcia i skręcania poszczególnych części serca cewowego. W fazie pierwszej w wyniku skręcenia w prawo narząd przybiera kształt litery U, w której pierwotny przedsionek i zatoka żylna znajdują się grzbietowo. W fazie drugiej dochodzi do skrętu w lewo na wysokości tzw. pętli opuszkowo-komorowej. Warto jednak zaznaczyć, że druga rotacja ograniczona jest wyłącznie do komory pierwotnej, a w jej wyniku serce przyjmuje kształt litery S [5,19]. Wraz z zakończeniem procesu w kardiomiocytach ustaje ekspresja genu *Nkx-2.5*, a utrzymuje się wyłącznie w komórkach śródsierdzia prawej komory i prawego przedsionka [59,60,85]. Sam proces zaginania regulowany jest najprawdopodobniej przez nierównomierne rozmieszczenie komórek z wysoką ekspresją genu *xin* [38,79]. Takie kardiomiocyty przeważają po prawej stronie narządu, a aktywność transkrypcyjna genu pobudzana jest głównie przez *BMP-2*. Ważną rolę w tym procesie sprawuje również czynnik wzmacniający miocyty 2 (*MEF-2*) [34]. Ekspresja kodującego go genu jest bowiem typowa w okresie rotacji i utrzymuje się aż do końcowego ukształtowania struktury czteroizajmowej [45]. Jest to najprawdopodobniej skutek wiązania się kodowanego białka z prekursorami desminy i promotorem *mlc-2* [41].

RÓŻNICOWANIE JAM I ŚCIANY SERCA

Wszystkie cztery struktury pierwotnego serca cewowego, które po zgięciach przyjmują nazwę serca esowatego, różnicują się jednocześnie [19]. Najwcześniej jednak, w wyniku zaniku żyły pępkowej lewej, a następnie także lewej żyły zasadniczej (wspólnej) i żółtkowej, dochodzi do zaniku całego rogu lewego i wtórnego przerostu rogu prawego, który łączy się szeroką postawą z zatoką żylną. Sama zatoka przemieszcza się na stronę prawą pierwotnego przedsionka. Również jej część prawa ulega znacznie późniejszemu rozwojowi. W końcowym okresie organogenezy utworzy ona część żylną prawego przedsionka (tzw. zatokę żył), a mniejsza szczątkowa część lewa da początek zatoce wieńcowej [5,19].

W przypadku pierwotnego przedsionka początkowo dochodzi do silnego brzeżnego uwypuklenia ścian. Powstałe części boczne otaczają opuszkę i przyjmują postać właściwą uszkom serca typowym dla narządu u osobników dojrzałych [19]. Jednocześnie na pograniczu pierwotnego przedsionka i pierwotnej komory – w obrębie tzw. kanału przedsionkowo-komorowego – gromadzi się substancja galaretowata, tworząca wydłużone guzy (poduszcзки) wsierdziejowe, które wykazują wysoką ekspresję *pitx-2c* [8,36]. W obrębie guzów (poduszczek) wsierdziejowych dochodzi również do wysokiej ekspresji genów *neureguliny* i jej receptora (*ErbB-3*), przez co stymulowany jest miejscowy rozwój komórek mezenchymalnych [14].

Proces ten zależy w głównej mierze od syntetyzowanego przez kardiomiocyty białka BMP-5. Ze względu na znaczny rozwój guzów, zwłaszcza wydłużenie w osi długiej ciała, następuje podział kanału na część prawą i lewą [5,56]. Procesowi temu towarzyszy wydłużanie pionowego fałdu ściany górnej przedsionka pierwotnego. Powstała przegroda pierwotna pierwsza razem z częścią górną obu kanałów ograniczają otwór międzyprzedsionkowy pierwszy. W wyniku postępującego zrastania przegrody z guzami (poduszczkami) wsierdziejowymi następuje całkowite zamknięcie otworu, a za zachowanie przepływu międzyprzedsionkowego krwi odpowiadają jedynie drobne otwory wtórne. Ich połączenie doprowadza do powstania otworu międzyprzedsionkowego drugiego. Na prawym obwodzie przegrody pierwotnej tworzy się następnie kolejny fałd ściany górnej przedsionka – przegroda wtórna. Jej ekspansywny rozwój doprowadza do prawie całkowitego podziału przedsionka pierwotnego na część prawą i lewą, a obustronne połączenie zapewnia otwór owalny. Od czasu połączenia przegrody wtórnej z poduszczkami wsierdziejowymi systematycznie zanika przegroda pierwotna, której jedyną pozostałością jest niepełna zastawka otworu owalnego, zamykająca jego dolny obwód. Jednocześnie postępuje, wspomniane wyżej, włączanie zatoki żył w obręb przedsionka prawego, a także uwypuklenie zawiązka ściany tylnej lewego przedsionka i powstanie pierwotnej żyły płucnej. W wyniku dalszych przemian żyła ta ulega skręceniu i podziałowi na cztery oddzielne pnie – właściwe żyły płucne. Wsierdzie otaczające ujścia poszczególnych żył w przedsionku prawym i lewym różnicuje się w kierunku zastawek, które nigdy nie uzyskują pełnego rozwoju i u osobników dorosłych zazwyczaj nie występują (zastawki żył płucnych) lub są strukturami szczątkowymi (np. zastawka żyły głównej górnej i dolnej, zatoki wieńcowej). Najlepiej rozwinięta jest zastawka żyły głównej dolnej. Jej główną funkcją nie jest jednak zapobieganie cofaniu krwi z przedsionka, lecz kierowanie prądu krwi bezpośrednio do otworu owalnego [4,5,19,73].

Za nierównomierny rozwój śródserdza przedsionków odpowiada najprawdopodobniej wczesne, aczkolwiek fazowe zahamowanie ekspresji *mlc-2v* przy zachowaniu stałej ekspresji *mlc-2a*, *a-mhc* i *anf* [15]. Miokardium przedsionków charakteryzuje się również obecnością receptorów fibroblastycznego czynnika wzrostu (FGFR-2) [66].

Równie skomplikowany jest rozwój komór serca. Początkowo w wyniku rotacji komory pierwotnej dochodzi do bezpośredniego przylegania części jej ścian, czego skutkiem jest ich zrost i powstanie części mięśniowej przegrody międzykomorowej [72]. Komórki zdeterminowane w kierunku przegrody wykazują silną ekspresję *msx-2*, w porównaniu z kardiomiocytami ściany komór [68]. Nie dochodzi ona jednak do guzów wsierdziejowych kanału przedsionkowo-komorowego, od których oddziela ją otwór międzykomorowy [1,4,19, 57]. Interesującym jest również połączenie przedsionka pierwotnego wyłącznie z zawiązkiem komory lewej. Zlokalizowana od przodu komora prawa uzyskuje łączność z przedsionkiem w na-

stępstwie dalszych przemian i przemieszczenia guzów wsierdziejowych, a jej kardiomiocyty wykazują wysoką ekspresję *hHAND* i *MEF-2*. W śródserdzu komory lewej dominuje zaś ekspresja *eHAND* [32,55]. Towarzyszy im również zmiana ekspresji siarczanu chondroityny [48]. Procesy te doprowadzają do ostatecznego wytworzenia obu ujść przedsionkowo-komorowych i zamykających je zastawek dwudzielnej i trójdzielnej, odpowiednio po stronie lewej i prawej [11]. Wraz z formowaniem się płatków zastawek ujść żylnych serca – co reguluje neurofibromina [31] – oraz otaczających je pierścieni włóknistych, z fibroblastów guzów wsierdziejowych rozwija się również część błoniasta przegrody międzykomorowej, która zamyka otwór międzykomorowy [12]. W porównaniu z poprzednimi strukturami powstaje ona najpóźniej i charakteryzuje się dużą zmiennością anatomiczną, zwłaszcza co do wielkości, a także miejsca i sposobu połączenia z częścią mięśniową przegrody międzykomorowej [1,2,4,5,19,72].

Wraz z powstaniem śródserdza dochodzi do jego wewnętrznej różnicowania. Wydzielana przez komórki śródbłonna wsierdza neuralgina oraz pobudzana przez HGF-2, BMP-2 i -4 stała ekspresja *mlc-2a* odpowiada za formowanie beleczek mięśniowych [10,15,34]. Za pośrednictwem receptorów RXR α i RXR β na proces ten wpływa również kwas retinowy, który stymuluje podziały komórkowe części głębokiej śródserdza, jednocześnie hamując ich różnicowanie [15,18,24]. Zbieżną aktywność wykazuje także c-Myc [18,71], czynnik surowiczy SRF [9], VCAM-1 oraz kadheryna N i T [46].

Najpóźniej dochodzi do formowania ujść tętniczych serca [2,5]. Proces ten poprzedza wnikanie do opuszki serca oraz wychodzącego z niej pnia tętniczego komórek grzebienia nerwowego. Komórki wtórnego pola sercotwórczego biorą udział w wydłużeniu drogi odpływu poprzez dodawanie ich do rosnącej cewy sercowej i budowie przegrody aortalno-płucnej. Uczestniczą również w rozwoju autonomicznych splotów nerwowych i ich gałęzi oraz kształtowaniu łuków aorty [52,62]. Powstające na przeciwnych ścianach pnia podłużne grzebienie aortalno-płucne zrastają się, dając początek jednoimiennej przegrodzie. W obrębie opuszki powstaje zaś niepełna przegroda spiralna. Oddzielone przegrodą części różnicują się następnie w aortę i pień płucny, a z niepodzielonej części opuszki powstaje stożek tętniczy, który włączony zostaje do prawej komory serca. Podobnie jak na wysokości ujść przedsionkowo-komorowych także u podstawy ujść tętniczych serca powstają guzy wsierdziejowe, które różnicują się w kierunku płatków zastawki aorty i pnia płucnego oraz otaczających je pierścieni włóknistych [1,2,4,5,19].

Wraz ze zmianami zawiązka serca przemianom ulega przylegająca część wtórnej jamy ciała doprowadzając w wyniku rozplaszczania się, proliferacji i pęcznienia komórek przednasierdza po powierzchni serca do powstania nasierdza [19,22,28]. Narząd powstaje w sąsiedztwie zawiązka wątroby i utworzony jest z mezodermalnych komórek przedniej powierzchni przegrody pierwotnej. Zbudowany jest z kosmków, które nadpęczniają na powierzchnię zewnętrzną

ną śródsierdzia pokrywają je. Komórki przednasierdzia są materiałem prekursorowym dla komórek mięśni gładkich błony środkowej, fibroblastów przydanki naczyń wieńcowych, fibroblastów śródmiąższowych i zastawkowych serca oraz kardiomiocytów; powstają we wnętrzu worka osierdziowego na powierzchni obu rogów zatoki żyłnej, jako proliferujący i rosnący do jamy worka osierdziowego twór zbudowany z komórek mezenchymalnych [40,75,76]. Dalsze różnicowanie i transformacja nabłonkowo-mezenchymalna obejmuje przekształcanie wpuklonych do podnasierdzia komórek nabłonkowych w komórki mezenchymalne, a dalej w komórki odrębnych linii [50,51,53]. Struktury te charakteryzuje wysoka ekspresja genu czynnika transkrypcyjnego Wt-1 oraz epikardyny [54]. W wyniku syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej następuje rozwarstwienie i powstanie pierwotnej jamy osierdziowej [36]. W luźnym utkaniu podnasierdziowym powstają naczynia krwionośne dające początek krążeniu wieńcowemu, które w dalszym etapie łączy się z zawiązkiem aorty i zatoki wieńcowej [5]. Komórki śródbłonka naczyń wieńcowych powstają w wyniku różnicowania śródbłonka zatoki żyłnej, a cechuje je tworzenie wypustek i podnasierdziowy wzrost. Poprzez udrożnienie wypustek naczyniowych (śródbłonkowych) z aortą (wędrujących od podnasierdzia do światła aorty) dochodzi do wytworzenia tętnic wieńcowych [6]. Czynniki kontrolującymi ten proces są śródbłonkowy czynnik wzrostu, płytkopochodny czynnik wzrostu oraz substancje, takie jak erytropoetyna i kwas retinowy [63,70]. Początkowo otaczające pola sercotwórcze kanały osierdziowo-przeponowe łączą się, czego następstwem jest powstanie wspólnej jamy osierdziowej. Podobnie jak w przypadku większej części krezki jelita pierwotnego, krezka brzuszna serca szybko zanika. W następstwie obrotów cewy sercowej zanika również krezka grzbietowa osierdzia surowiczego. Utrzymuje się ona wyłącznie na wysokości końca głowowego i ogonowego narządu, a jedyną jej pozostałością u osobnika dorosłego jest zdwojenie blaszek osierdzia na wysokości wrót żylnych i tętnicznych [2,3,5,19,72].

PODSUMOWANIE

Z przedstawionego nawet bardzo skróconego opisu rozwoju serca wynika, iż ten skomplikowany proces może być zaburzony na wielu etapach, prowadząc do nieprawidłowości morfologicznych i/lub czynnościowych narządu. Najpoważniejsze wrodzone wady serca u ludzi występują u potomstwa pochodzącego od matek z nieprawidłową podażą i metabolizmem kwasu foliowego [37,42]. Często współistnieją one z nieprawidłowościami cewy nerwowej [35]. W wyniku niedoboru kwasu foliowego dochodzi do zabu-

rzeń migracji komórek cewy nerwowej do zawiązka serca oraz innych narządów, co przyczynia się do powstania wad stożka, cewy nerwowej i twarzoczaszki. Wśród najczęściej występujących wad stożka i pnia tętniczego występuje tetralogia Fallota oraz wspólny pień tętniczy [84]. Do ważnych czynników ryzyka należy także cukrzyca [12,44] dychawica oskrzelowa [33], a także nikotynizm i alkoholizm matek [17]. W większości opracowań epidemiologicznych wymienia się również czynniki infekcyjne, zwłaszcza bakteryjne [11] i wirusowe [47]. Spośród czynników chemicznych wyróżnia się klasyczne teratogeny. Jednym z nich jest kwas retinowy, który jak wspomniano wyżej sam modeluje poszczególne etapy rozwoju narządu. Szczególnie wrażliwe na wahania stężenia kwasu są komórki wtórnego pola sercotwórczego, które w wyniku jego braku nie migrują do właściwych dróg odpływu, a przemieszczają się na prawo, powodując powstanie wady serca z dwuuściową prawą komorą. [13]. Ze względu na wzajemne oddziaływanie komórek wtórnego pola sercotwórczego i komórek grzebienia; w wyniku ablacji ostatniej grupy dochodzi do nieprawidłowego dodawania komórek pola wtórnego do cewy serca, a tym samym zbyt małego stopnia jej wydłużania, co skutkuje skracaniem drogi odpływu, niezbędnej do prawidłowego zapętlenia się serca. W wyniku tych zmian pętla serca nie osiąga właściwego łuku. Dochodzi także do zaburzeń kształtowania mniejszej krzywizny serca, a powstające z tej części narządu aorta i pień płucny nie mogą zatem właściwie rotować, co doprowadza do nieprawidłowego, prawostronnego położenia aorty tzw. dekstropozycji [27,77,84]. Także nadmiar kwasu przyczynia się do zaburzenia morfogenezy i zwiększa ryzyko powstania m.in. podwójnego odpływu z prawej komory, przełożenia wielkich pni tętnicznych oraz patologicznego ubytku przegrody międzykomorowej [69]. Regulacja odpowiedniego stężenia kwasu retinowego jest możliwa dzięki Fgf8, a zwłaszcza Notch – syntetyzowanemu również przez komórki pola sercotwórczego. Brak sygnału Notch przyczynia się do powstania wspólnego pnia tętniczego, dwuuściowej komory oraz wady tętnic łuków skrzelowych [23]. Mechanizm powstawania wad serca indukowanych kwasem retinowym zależy m.in. od inicjowania zaprogramowanej śmierci komórki [29]. Fizjologicznie apoptoza ma odmienną lokalizację w części bliższej i dalszej drogi odpływu. Wykazuje też zmienność zależnie od rodzaju wady i etapu rozwoju serca [81]. Zaburzenie morfologii serca może być także następstwem stosowania leków, które podawane są w celu zapobieżenia lub leczenia wymienionych wyżej chorób [39]. Wśród tych ksenobiotyków znajdują się m.in. inhibitory cyklooksygenazy, które rutynowo zażywane są w infekcjach w celu obniżenia temperatury ciała [67].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Barnett J.V., Desgrosellier J.S.: Early events in valvulogenesis: a signaling perspective. *Birth Defects Res. C Embryo Today*, 2003; 69: 58-72
- [2] Bartel H.: *Embriologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004
- [3] Bartlett H., Veenstra G.J., Weeks D.L.: Examining the cardiac NK-2 genes in early heart development. *Pediatr. Cardiol.*, 2010; 31: 335-341
- [4] Biben C., Weber R., Kesteven S., Stanley E., McDonald L., Elliott D.A., Barnett L., Köentgen F., Robb L., Feneley M., Harvey R.P.: Cardiac septal and valvular dysmorphogenesis in mice heterozygous for mutations in the homeobox gene Nkx2-5. *Circ. Res.*, 2000; 87: 888-895
- [5] Bielańska-Osuchowska Z.: *Zarys organogenezy. Różnicowanie się komórek w narządach*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004

- [6] Bogers A.J., Gittenberger-de Groot A.C., Poelmann R.E., Péault B.M., Huysmans H.A.: Development of the origin of coronary arteries, a matter of ingrowth or outgrowth? *Anat. Embryol.*, 1989; 180: 437-441
- [7] Bruneau B.G.: The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*, 2008; 451: 943-948
- [8] Campione M., Steinbeisser H., Schweickert A., Deissler K., van Bebber F., Lowe L.A., Nowotschin S., Viebahn C., Haffter P., Kuehn M.R., Blum M.: The homeobox gene *Pitx2*: mediator of asymmetric left-right signaling in vertebrate heart and gut looping. *Development*, 1999; 126: 1225-1234
- [9] Chen C.Y., Croissant J., Majesky M., Topouzis S., McQuinn T., Frankovsky M.J., Schwartz R.J.: Activation of the cardiac alpha-actin promoter depends upon serum response factor, Tinman homologue, *Nkx-2.5*, and intact serum response elements. *Dev. Genet.*, 1996; 19: 119-130
- [10] Chen T., Chang T.C., Kang J.O., Choudhary B., Makita T., Tran C.M., Burch J.B., Eid H., Sucov H.M.: Epicardial induction of fetal cardiomyocyte proliferation via a retinoic acid-inducible trophic factor. *Dev. Biol.*, 2002; 250: 198-207
- [11] Cleves M.A., Malik S., Yang S., Carter T.C., Hobbs C.A.: Maternal urinary tract infections and selected cardiovascular malformations. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2008; 82: 464-473
- [12] Corrigan N., Brazil D.P., McAuliffe F.: Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2009; 85: 523-530
- [13] Diman N.Y., Remacle S., Bertrand N., Picard J.J., Zaffran S., Rezsóhazy R.: A retinoic acid responsive *Hoxa3* transgene expressed in embryonic pharyngeal endoderm, cardiac neural crest and a subdomain of the second heart field. *PLoS One*, 2011; 6: e27624
- [14] Erickson S.L., O'Shea K.S., Ghaboosi N., Loverro L., Frantz G., Bauer M., Lu L.H., Moore M.W.: *ErbB3* is required for normal cerebellar and cardiac development: a comparison with *ErbB2*- and *heregulin*-deficient mice. *Development*, 1997; 124: 4999-5011
- [15] Farrell M.J., Kirby M.L.: Cell biology of cardiac development. *Int. Rev. Cytol.*, 2001; 202: 99-158
- [16] Gourdie R.G., Harris B.S., Bond J., Justus C., Hewett K.W., O'Brien T.X., Thompson R.P., Sedmera D.: Development of the cardiac pace-making and conduction system. *Birth Defects Res. C Embryo Today*, 2003; 69: 46-57
- [17] Grewal J., Carmichael S.L., Ma C., Lammer E.J., Shaw G.M.: Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2008; 82: 519-526
- [18] Gruber P.J., Kubalak S.W., Chien K.R.: Downregulation of atrial markers during cardiac chamber morphogenesis is irreversible in murine embryos. *Development*, 1998; 125: 4427-4438
- [19] Harding R., Bocking A.D.: Fetal growth and development. Cambridge University Press, Cambridge 2001
- [20] Harvey R.P.: Patterning the vertebrate heart. *Nat. Rev. Genet.*, 2002; 3: 544-556
- [21] Hatzopoulos A.K., Folkman J., Vasile E., Eiselen G.K., Rosenberg R.D.: Isolation and characterization of endothelial progenitor cells from mouse embryos. *Development*, 1998; 125: 1457-1468
- [22] Hiruma T., Hirakow R.: Epicardial formation in embryonic chick heart: computer-aided reconstruction, scanning, and transmission electron microscopic studies. *Am. J. Anat.*, 1989; 184: 129-138
- [23] Jain R., Rentschler S., Epstein J.A.: Notch and cardiac outflow tract development. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2010; 1188: 184-190
- [24] Kastner P., Messaddeq N., Mark M., Wendling O., Grondona J.M., Ward S., Ghyselinck N., Chambon P.: Vitamin A deficiency and mutations of *RXR α* , *RXR β* and *RAR α* lead to early differentiation of embryonic ventricular cardiomyocytes. *Development*, 1997; 124: 4749-4758
- [25] Kelly R.G., Brown N.A., Buckingham M.E.: The arterial pole of the mouse heart forms from *Fgf10*-expressing cells in pharyngeal mesoderm. *Dev. Cell*, 2001; 1: 435-440
- [26] Kitamura K., Miura H., Miyagawa-Tomita S., Yanazawa M., Kato-Fukui Y., Suzuki R., Ohuchi H., Suehiro A., Motegi Y., Nakahara Y., Kondo S., Yokoyama M.: Mouse *Pitx2* deficiency leads to anomalies of the ventral body wall, heart, extra- and periocular mesoderm and right pulmonary isomerism. *Development*, 1999; 126: 5749-5758
- [27] Kodo K., Yamagishi H.: A decade of advances in the molecular embryology and genetics underlying congenital heart defects. *Circ. J.*, 2011; 75: 2296-2304
- [28] Komiyama M., Ito K., Shimada Y.: Origin and development of the epicardium in the mouse embryo. *Anat. Embryol.*, 1987; 176: 183-189
- [29] Kumar S.D., Dheen S.T., Tay S.S.: Maternal diabetes induces congenital heart defects in mice by altering the expression of genes involved in cardiovascular development. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2007; 6: 34
- [30] Kuo H., Chen J., Ruiz-Lozano P., Zou Y., Nemer M., Chien K.R.: Control of segmental expression of the cardiac-restricted ankyrin repeat protein gene by distinct regulatory pathways in murine cardiogenesis. *Development*, 1999; 126: 4223-4234
- [31] Lakkis M.M., Epstein J.A.: Neurofibromin modulation of ras activity is required for normal endocardial-mesenchymal transformation in the developing heart. *Development*, 1998; 125: 4359-4367
- [32] Lien C.L., Wu C., Mercer B., Webb R., Richardson J.A., Olson E.N.: Control of early cardiac-specific transcription of *Nkx2-5* by a GATA-dependent enhancer. *Development*, 1999; 126: 75-84
- [33] Lin S., Herdt-Losavio M., Gensburg L., Marshall E., Druschel C.: Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2009; 85: 161-168
- [34] Lincoln J., Yutzey K.E.: Molecular and developmental mechanisms of congenital heart valve disease. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2011; 91: 526-534
- [35] Liu Y., Xiao A.: Epigenetic regulation in neural crest development. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2011; 91: 788-796
- [36] Lockhart M., Wirrig E., Phelps A., Wessels A.: Extracellular matrix and heart development. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2011; 91: 535-550
- [37] Long J., Lupo P.J., Goldmuntz E., Mitchell L.E.: Evaluation of heterogeneity in the association between congenital heart defects and variants of folate metabolism genes: conotruncal and left-sided cardiac defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2011; 91: 879-884
- [38] Ma L., Lu M.F., Schwartz R.J., Martin J.F.: *Bmp2* is essential for cardiac cushion epithelial-mesenchymal transition and myocardial patterning. *Development*, 2005; 132: 5601-5611
- [39] Mahler G.J., Butcher J.T.: Cardiac developmental toxicity. *Birth Defects Res. C Embryo Today*, 2011; 93: 291-297
- [40] Männer J.: The development of the pericardial villi in the chick embryo. *Anat. Embryol.*, 1992; 186: 379-385
- [41] McFarlane C., Hui G.Z., Amanda W.Z., Lau H.Y., Lokireddy S., Xiaojia G., Mouly V., Butler-Browne G., Gluckman P.D., Sharma M., Kambadur R.: Human myostatin negatively regulates human myoblast growth and differentiation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2011; 301: C195-C203
- [42] Mitchell L.E., Long J., Garbarini J., Paluru P., Goldmuntz E.: Variants of folate metabolism genes and risk of left-sided cardiac defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2010; 88: 48-53
- [43] Mjaatvedt C.H., Nakaoka T., Moreno-Rodriguez R., Norris R.A., Kern M.J., Eisenberg C.A., Turner D., Markwald R.R.: The outflow tract of the heart is recruited from a novel heart-forming field. *Dev. Biol.*, 2001; 238: 97-109

- [44] Morgan S.C., Relaix F., Sandell L.L., Loeken M.R.: Oxidative stress during diabetic pregnancy disrupts cardiac neural crest migration and causes outflow tract defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2008; 82: 453-463
- [45] Naya F.J., Wu C., Richardson J.A., Overbeek P., Olson E.N.: Transcriptional activity of MEF2 during mouse embryogenesis monitored with a MEF2-dependent transgene. *Development*, 1999; 126: 2045-2052
- [46] Ong L.L., Kim N., Mima T., Cohen-Gould L., Mikawa T.: Trabecular myocytes of the embryonic heart require N-cadherin for migratory unit identity. *Dev. Biol.*, 1998; 193: 1-9
- [47] Oster M.E., Riehle-Colarusso T., Correa A.: An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2010; 88: 1-8
- [48] Peal D.S., Burns C.G., Macrae C.A., Milan D.: Chondroitin sulfate expression is required for cardiac atrioventricular canal formation. *Dev. Dyn.*, 2009; 238: 3103-3110
- [49] Qian L., Wythe J.D., Liu J., Cartry J., Vogler G., Mohapatra B., Otway R.T., Huang Y., King I.N., Maillet M., Zheng Y., Crawley T., Taghli-Lamalle O., Semsarian C., Dunwoodie S. i wsp.: Tinman/Nkx2-5 acts via miR-1 and upstream of Cdc42 to regulate heart function across species. *J. Cell Biol.*, 2011; 193: 1181-1196
- [50] Ratajska A., Ciszek B., Zajączkowska A., Jabłońska A., Juszyński M.: Angioarchitecture of the venous and capillary system in heart defects induced by retinoic acid in mice. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2009; 85: 599-610
- [51] Ratajska A., Czarnowska E., Ciszek B.: Embryonic development of the proepicardium and coronary vessels. *Int. J. Dev. Biol.*, 2008; 52: 229-236
- [52] Ratajska A., Kołodzińska A., Ciszek B., Wasiutyński A.: Relationship between heart development and pathogenesis of congenital heart defects in current literature. *Kardiol. Pol.*, 2010; 68 (Suppl. 5): S418-S427
- [53] Red-Horse K., Ueno H., Weissman I.L., Krasnow M.A.: Coronary arteries form by developmental reprogramming of venous cells. *Nature*, 2010; 464: 549-553
- [54] Robb L., Mifsud L., Hartley L., Biben C., Copeland N.G., Gilbert D.J., Jenkins N.A., Harvey R.P.: epicardin: a novel basic helix-loop-helix transcription factor gene expressed in epicardium, branchial arch myoblasts, and mesenchyme of developing lung, gut, kidney, and gonads. *Dev. Dyn.*, 1998; 213: 105-113
- [55] Ross R.S., Navakasattusas S., Harvey R.P., Chien K.R.: An HF-1a/HF-1b/MEF-2 combinatorial element confers cardiac ventricular specificity and established an anterior-posterior gradient of expression. *Development*, 1996; 122: 1799-1809
- [56] Rothenberg F., Fisher S.A., Watanabe M.: Sculpting the cardiac outflow tract. *Birth Defects Res. C Embryo Today*, 2003; 69: 38-45
- [57] Savolainen S.M., Foley J.F., Elmore S.A.: Histology atlas of the developing mouse heart with emphasis on E11.5 to E18.5. *Toxicol. Pathol.*, 2009; 37: 395-414
- [58] Schwartz R.J., Olson E.N.: Building the heart piece by piece: modularity of cis-elements regulating Nkx2-5 transcription. *Development*, 1999; 126: 4187-4192
- [59] Searcy R.D., Vincent E.B., Liberatore C.M., Yutzey K.E.: A GATA-dependent nkx-2.5 regulatory element activates early cardiac gene expression in transgenic mice. *Development*, 1998; 125: 4461-4470
- [60] Searcy R.D., Yutzey K.E.: Analysis of Hox gene expression during early avian heart development. *Dev. Dyn.*, 1998; 213: 82-91
- [61] Snarr B.S., Kern C.B., Wessels A.: Origin and fate of cardiac mesenchyme. *Dev. Dyn.*, 2008; 237: 2804-2819
- [62] Snider P., Olaopa M., Firulli A.B., Conway S.J.: Cardiovascular development and the colonizing cardiac neural crest lineage. *ScientificWorldJournal*, 2007; 7: 1090-1113
- [63] Stachurska E., Ratajska A.: Retinoidy - ich metabolizm, działanie i rola w rozwoju serca. *Postępy Biochem.*, 2011; 57: 381-391
- [64] Stanley E.G., Biben C., Elefanty A., Barnett L., Koentgen F., Robb L., Harvey R.P.: Efficient Cre-mediated deletion in cardiac progenitor cells conferred by a 3'UTR-ires-Cre allele of the homeobox gene Nkx2-5. *Int. J. Dev. Biol.*, 2002; 46: 431-439
- [65] Sugi Y., Markwald R.R.: Endocardial growth factors promote endocardial precursor cell formation from precardiac mesoderm. *Dev. Biol.*, 2003; 263: 35-49
- [66] Sugi Y., Sasse J., Barron M., Lough J.: Developmental expression of fibroblast growth factor receptor-1 (cek-1; flg) during heart development. *Dev. Dyn.*, 1995; 202: 115-125
- [67] Süleyman H., Demircan B., Karagöz Y.: Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol. Rep.*, 2007; 59: 247-258
- [68] Tanaka M., Chen Z., Bartunkova S., Yamasaki N., Izumo S.: The cardiac homeobox gene Csx/Nkx2.5 lies genetically upstream of multiple genes essential for heart development. *Development*, 1999; 126: 1269-1280
- [69] Taylor I.M., Wiley M.J., Agur A.: Retinoic acid-induced heart malformations in the hamster. *Teratology*, 1980; 21: 193-197
- [70] Tomanek R.J.: Formation of the coronary vasculature during development. *Angiogenesis*, 2005; 8: 273-284
- [71] Tran C.M., Sucov H.M.: The RXR α gene functions in a non-cell-autonomous manner during mouse cardiac morphogenesis. *Development*, 1998; 125: 1951-1956
- [72] Twyman R.M.: *Biologia rozwoju*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2003
- [73] van den Berg G., Moorman A.F.: Development of the pulmonary vein and the systemic venous sinus: an interactive 3D overview. *PLoS One*, 2011; 6: e22055
- [74] Verberne M.E., Gittenberger-de Groot A.C., Poelmann R.E.: Lineage and development of the parasympathetic nervous system of the embryonic chick heart. *Anat. Embryol.*, 1998; 198: 171-184
- [75] Virág S., Challice C.E.: The origin of the epicardium and the embryonic myocardial circulation in the mouse. *Anat. Rec.*, 1981; 201: 157-168
- [76] Virág S., Gittenberger-de Groot A.C., Poelmann R.E., Kálmán F.: Early development of quail heart epicardium and associated vascular and glandular structures. *Anat. Embryol.*, 1993; 188: 381-393
- [77] Waldo K.L., Hutson M.R., Stadt H.A., Zdanowicz M., Zdanowicz J., Kirby M.L.: Cardiac neural crest is necessary for normal addition of the myocardium to the arterial pole from the secondary heart field. *Dev. Biol.*, 2005; 281: 66-77
- [78] Waldo K.L., Kumiski D.H., Wallis K.T., Stadt H.A., Hutson M.R., Platt D.H., Kirby M.L.: Conotruncal myocardium arises from a secondary heart field. *Development*, 2001; 128: 3179-3188
- [79] Wang D.Z., Reiter R.S., Lin J.L., Wang Q., Williams H.S., Krob S.L., Schultheiss T.M., Evans S., Lin J.J.: Requirement of a novel gene, Xin, in cardiac morphogenesis. *Development*, 1999; 126: 1281-1294
- [80] Watanabe Y., Buckingham M.: The formation of the embryonic mouse heart: heart fields and myocardial cell lineages. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2010; 1188: 15-24
- [81] Waxman J.S., Keegan B.R., Roberts R.W., Poss K.D., Yelon D.: Hoxb5b acts downstream of retinoic acid signaling in the forelimb field to restrict heart field potential in zebrafish. *Dev. Cell*, 2008; 15: 923-934
- [82] Wei Y., Bader D., Litvin J.: Identification of a novel cardiac-specific transcript critical for cardiac myocyte differentiation. *Development*, 1996; 122: 2779-2789

[83] Xu P., Johnson T.L., Stoller-Conrad J.R., Schulz R.A.: Spire, an actin nucleation factor, regulates cell division during *Drosophila* heart development. *PLoS One*, 2012; 7: e30565

[84] Yelbuz T.M., Waldo K.L., Kumiski D.H., Stadt H.A., Wolfe R.R., Leatherbury L., Kirby M.L.: Shortened outflow tract leads to altered cardiac looping after neural crest ablation. *Circulation*, 2002; 106: 504-510

[85] Zhang H., Bradley A.: Mice deficient for BMP2 are nonviable and have defects in amnion/chorion and cardiac development. *Development*, 1996; 122: 2977-2986

[86] Zou Y., Evans S., Chen J., Kuo H.C., Harvey R.P., Chien K.R.: CARP, a cardiac ankyrin repeat protein, is downstream in the Nkx2-5 homeobox gene pathway. *Development*, 1997; 124: 793-804

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.