

Współzależności między wadami wrodzonymi serca a jego rozwojem w świetle współczesnych badań naukowych

Relationship between heart development and pathogenesis of congenital heart defects in current literature

Anna Ratajska¹, Agnieszka Kołodzińska², Bogdan Cizek³, Aleksander Wasutyński¹

¹Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej, Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

³Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej, Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Streszczenie

W pracy przedstawiono współczesne poglądy na temat rozwoju serca oraz podjęto próbę wyjaśnienia patogenezy wad wrodzonych na podstawie aktualnego stanu badań. Serce rozwija się z 2 obszarów, pól sercotwórczych, które różnią się ekspresją genów oraz charakteryzują się odmienną wrażliwością na niektóre substancje (np. kwas retinowy). Pola sercotwórcze dostarczają kardiomiocytów oraz komórek wsierdzia dla rozwijającej się cewy serca. Komórki grzebienia nerwowego docierające do serca biorą udział w budowie błony środkowej wielkich naczyń oraz przegrody aortalno-płucnej. Ważną rolę w rozwoju serca odgrywa oddziaływanie między komórkami wtórnego pola sercotwórczego a komórkami grzebienia nerwowego migrującymi do serca. Oddziaływanie to odbywa się za pomocą różnych substancji mediatorowych wydzielanych do otoczenia (m.in. aktywacji Notch, która wyzwala czynniki wzrostu, np. Fgf8). Zaburzenia przenoszenia sygnałów między tymi populacjami komórek prowadzą do powstania wad stożka i pnia tętniczego serca. Źródłem komórek śródbłonna naczyń wieńcowych jest zatoka żylna, natomiast przedniasierdzie dostarcza komórek do budowy nasierdzia, miocytów gładkich i fibroblastów.

Słowa kluczowe: pierwotne pole sercotwórcze, wtórne pole sercotwórcze, sercowe komórki grzebienia nerwowego, zapętlanie, przedniasierdzie, podział serca, wady wrodzone serca

Abstract

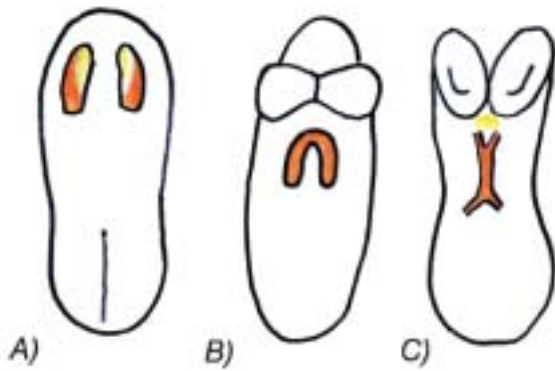
This work presents current ideas on embryonic heart development and is an attempt to elucidate pathogenesis of congenital heart defects. The heart develops from 2 areas, the so-called “heart fields”, which differ in the expression of various genes and in sensitivity to certain substances (for example retinoid acid). Heart fields are the source of cardiomyocytes and endocardial endothelial cells for the developing heart tube. Neural crest cells attaining the heart take part in the formation of tunica media of great vessels and the aorto-pulmonary septum. An interaction between the cells of the secondary heart field and neural crest cells migrating to the heart plays a significant role in heart development. This interaction is accomplished by various mediators released into the cell environment (e.g. activation of Notch, which induces secretion of growth factors such as Fgf8). Disturbances in signaling between these cellular populations lead to malformations of the cardiac outflow tract. The sinus venosus is the source of endothelial cells of the coronary vasculature, whereas the proepicardium provides cells for the epicardium, smooth muscle cells and fibroblasts.

Key words: primary heart field, secondary heart field, cardiac neural crest cells, looping, proepicardium, septation, congenital heart disease

Kardiol Pol 2010; 68, supl. V: 418–427

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Ratajska, Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej, Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Chałubińskiego 5, 02–004 Warszawa, tel: +48 22 628 10 41, wew. 1120, faks: +48 22 629 98 92, e-mail: arataj@ib.amwaw.edu.pl



Rycina 1. Schemat rozwoju pierwotnego i wtórnego pola sercotwórczego i tworzenia cewy serca. Kolejne stadia rozwoju zarodka (A, B, C) ze schematycznym pokazaniem pól: pierwotnego (obszar pomarańczowy) i wtórnego (obszar żółty). Po zagięciu głowowym zarodka (stadium B), obszar SHF przemieszcza się dogłowowo i dorsalnie (poniżej płaszczyzny schematu)

WSTĘP

Obecna wiedza na temat mechanizmów morfogenetycznych rozwoju serca opiera się w większości na wynikach badań na zarodkach ptaków, szczurów, myszy oraz myszy zmodyfikowanych genetycznie. Badania na zwierzętach pozwalają na lepsze zrozumienie mechanizmów rozwoju serca u człowieka i stanowią podstawę poznania patogenezy wad wrodzonych serca.

PIERWOTNE I WTÓRNE POLE SERCOTWÓRCZE

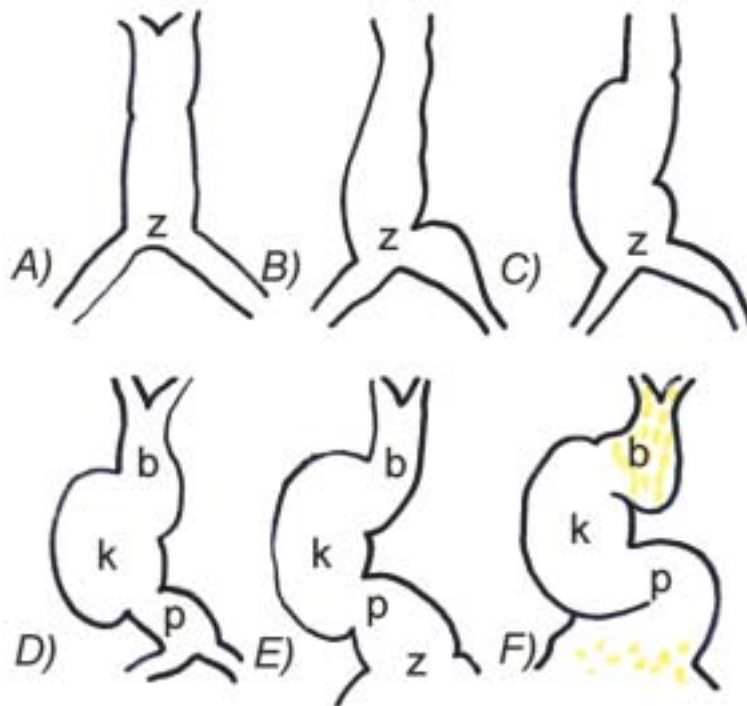
Komórki będące prekursorami serca jako pierwsze ulegają gastrulacji: migrują na boki i do przodu od smugi pierwotnej oraz osiadają po obu stronach zarodka w mezodermie bocznej, początkowo tworząc 2 pola, a następnie płytkę w kształcie podkowy [1]. Płytkę tę nazwano pierwotnym polem sercotwórczym (FHF, *first heart field*) i zawiera ona komórki prekursorowe dla 2 linii komórkowych: kardiocytów i komórek śródbłonna wsierdza (ryc. 1). Komórki te wchodzi w skład mezodermy sercotwórczej FHF wywodzącej się z mezodermy trzewnej wczesnego zarodka [2, 3] [ok. 7,5. dpc (*days post coitus*) u myszy]. Różnicowanie się mezodermy kardiogennej kontroluje kaskada czynników ulegających ekspresji w tym rejonie zarodka, takich jak czynniki wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*), czynniki wzrostu kości (BMP, *bone morphogenetic protein*), białka Wnt, oraz czynniki transkrypcyjne, takie jak *Tbx5*, *Gata4*, *Baf60c* [4–6]. Komórki FHF dają początek przedsionkom serca i lewej komorze oraz w mniejszym stopniu biorą udział w budowie komory prawej i drogi odpływu.

Drugim składnikiem powstającego serca są komórki wtórnego pola sercotwórczego (SHF, *second heart field*), dojrzewającego później, początkowo bezpośrednio przylegającego po stronie przyśrodkowej do pierwotnego pola sercotwórczego [7–9] (ryc. 1). Gdy podczas bocznej i głowowej fałdo-

wania się zarodka powstaje pierwotna cewa serca (będąca pochodną FHF), wtórne pole sercotwórcze znajduje się po jej grzbietowej stronie i rostralnie (dogłowowo) w mezodermie gardłowej. Obecnie badania nad SHF są ułatwione dzięki odkryciu kilku genów, które ulegają ekspresji w komórkach SHF. Dzięki znakowaniu komórek SHF za pomocą genów reporterowych, np. poprzez włączenie *nlacZ* do *locus* genu dla *Fgf10*, wykazano, że komórki te stanowią materiał budulcowy dla komory prawej oraz drogi odpływu, a także błony środkowej odcinków proksymalnych wielkich tętnic [8, 10]. Dostarczają one budulca komórkowego dla ściany miokardium oraz dla struktur mezenchymalnych poduszeczek wsierdziowych drogi odpływu [11]. Nieliczne komórki SHF znajdują się także w przedsionkach serca oraz w pierwotnej przegrodzie międzyprzedsionkowej [11]. W stadium 8. dpc u myszy rozpoczyna się tworzenie drogi odpływu z materiału komórkowego SHF [9]. Proces ten odbywa się poprzez dodawanie komórek SHF do rozwijającej się cewy serca, dzięki czemu wydłuża się ona do stopnia umożliwiającego prawidłowe jej zaginanie [12]. Innym genem ulegającym transkrypcji w komórkach SHF w tym czasie rozwoju serca jest *Isl1*. Czynnikiem transkrypcyjnym *Isl1* jest niezbędny dla proliferacji, migracji i przeżycia komórek linii wtórnej. Według współczesnych badań wiele innych czynników transkrypcyjnych (*Tbx1*, *Foxc1/c2*, *Foxh1*, *Mefc2*, *Hand2*, *Smyd1*) oraz pozakomórkowych molekuł sygnałowych (SHH1, *Fgf10*, *Fgf8*, BMP4), które ulegają ekspresji w mezodermie trzewnej i w mezodermie łuków gardłowych, jest funkcjonalnie związanych z rozwojem SHF. Obszar zajmowany przez SHF jest zmienny dynamicznie podczas rozwoju zarodkowego oraz zajmuje różne granice, zależnie od markerów genowych użytych do jego identyfikacji.

CEWA SERCA

W wyniku bocznej fałdowania się tarczki zarodkowej 2 części mezodermy trzewnej serca zbliżają się do siebie i zlewają w środkowej części, formując pojedynczą cewę (7,75. dpc u myszy), która zaczyna rytmicznie bić w 22. dniu u człowieka i w stadium 9. dpc u myszy [13]. Różnicowanie kardiocytów w polu sercotwórczym poprzedza nieco tworzenie cewy serca. Począwszy od 24.–25. doby, ta pierwotna cewa serca pompuje krew. Jeśli fuzyja 2 pól sercotwórczych w jedną cewę zostaje zaburzona, pozostałe 2 obszary rozwijają się niezależnie, tworząc podwójne serce (*cardia bifida*). Jest to wada letalna, w której powstają 2 niezależnie bijące serca: takie płody u człowieka obumierają wcześniej lub zaraz po urodzeniu [14]. Dalszy rozwój serca jest procesem dynamicznym, gdyż przebiega podczas jego rytmicznych skurczów, czyli podczas pracy pompującej krew z bieguna żylnego do tętniczego serca. Cewa serca na całej długości składa się z zewnętrznego miokardium, wewnętrznej warstwy komórek śródbłonna oraz położonej między nimi bezkomórkowej warstwy tkanki łącznej substancji galaretowatej serca [11]. Cewa serca jest przytwierdzona do ciała zarodka za pomocą krezki grzbietowej.



Rycina 2. Etapy zaginania się serca (A–F) z pokazaniem migracji komórek SHF do pierwotnej cewy serca (F — pola żółte); z — zatoka żylna; p — przedsionek; k — zawiązek komory lewej; b — opuszka serca (*bulbus cordis*), która przekształci się w prawą komorę oraz stożek i pień tętnicy serca

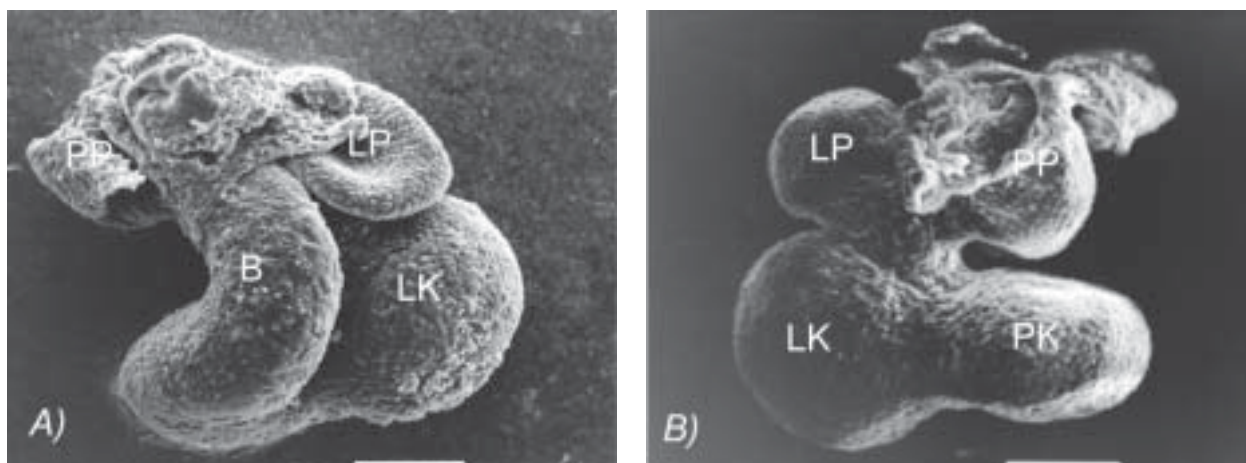
ZAGINANIE SIĘ SERCA

Prosta cewa sercowa zaczyna tworzyć strukturę podobną do litery C, która jest typowym kształtem dla wczesnego zaginania się serca („zapętlenia się”, *looping*) (ryc. 2). U myszy ten etap się odbywa w 8. dpc, a u człowieka rozpoczyna się na początku 4. tygodnia rozwoju. W następnym stadium zagięcia cewy serca zmienia się z kształtu C na nieco podobny do litery S, w wyniku czego skraca się odległość między żyłą a tętniczą częścią pierwotnej cewy serca (*convergence*). Równocześnie na tym etapie przerywa się kreska grzbietowa serca w części środkowej cewy serca, co pozwala na ruch cewy serca [15]. W okresie zaginania się serca zaczynają się uwiadczać regiony serca, w części odpowiadające przyszłym jamom, czyli pierwotny przedsionek prawy i lewy, komora lewa oraz opuszka serca. Pomiędzy tymi regionami zarysowują się niewielkie przewężenia. Opuszka serca przekształci się w komorę prawą oraz drogę odpływu (stożek i pień tętnicy). Wraz z dalszym rozwojem pierwotna cewa serca wydłuża się w części żylniej i tętniczej, m.in. poprzez dodawanie komórek SHF. W czasie zaginania się serca komórki SHF znajdują się rostralnie w stosunku do cewy serca w mezodermie gardłowej. Dalsza morfogeneza drogi odpływu odbywa się także dzięki dodawaniu migrujących komórek grzebienia nerwowego (NCC, *neural crest cells*), które docierają do serca myszy w 10. dpc. Wydłużenie drogi odpływu jest niezbędne dla prawidłowego zaginania się serca, pełnej rotacji oraz dostosowania (*alignment*) aorty i pnia płucnego do odpowied-

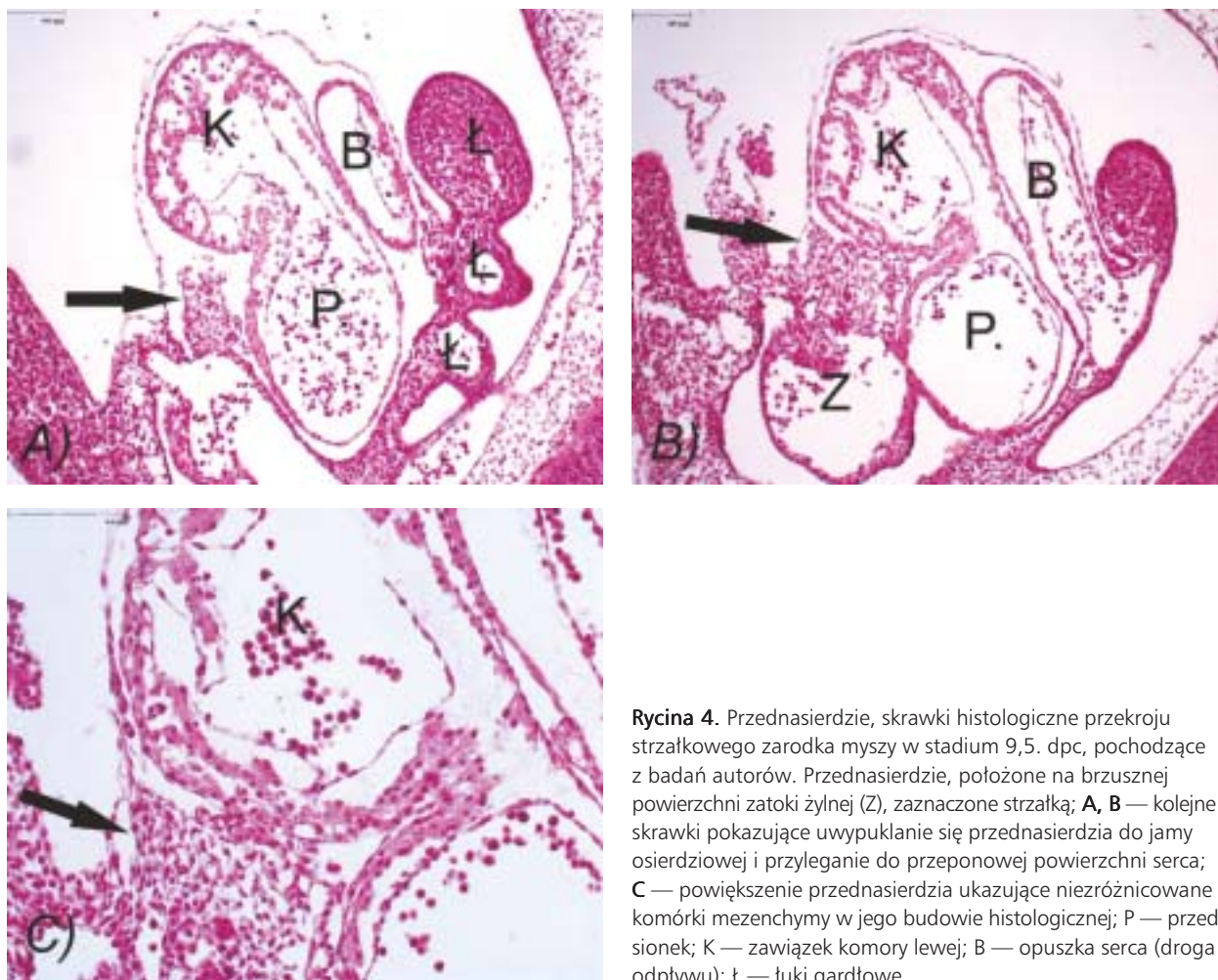
nich ujść komorowych podczas powstawania przegród serca. Po zakończeniu zaginania się serce nabiera 4-jamowego wyglądu, choć nadal jest pojedynczą cewą z przewężeniem pomiędzy lewym przedsionkiem i lewą komorą, zwanym kanałem przedsionkowo-komorowym (ryc. 3).

PRZEDNASIERDZIE I ZATOKA ŻYLNIA

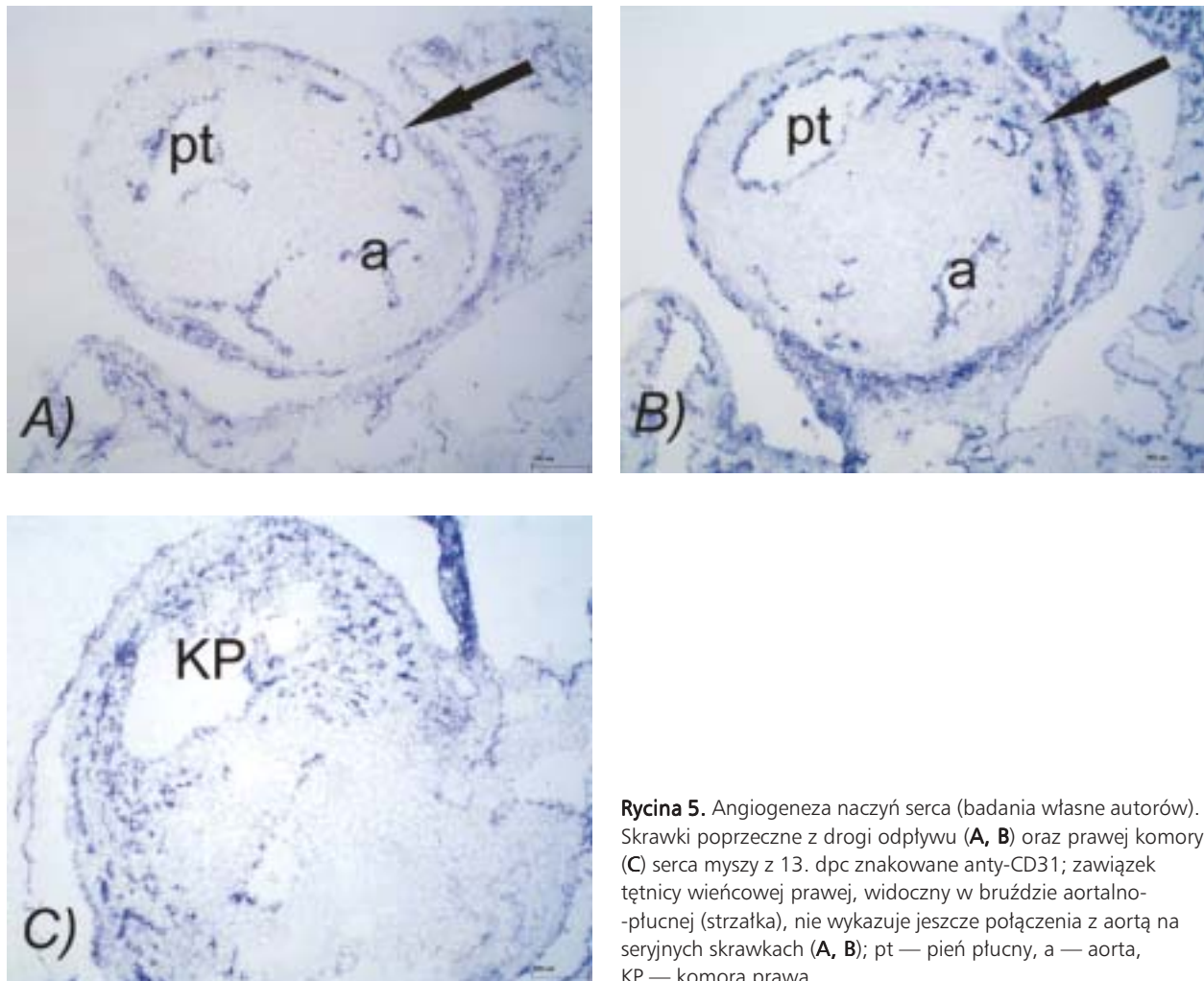
Podczas zaginania się serca na powierzchni brzusznej obu rogów zatoki żylniej powstają uwypuklenia, które wrastają w stronę jamy osierdziowej w kierunku grzbietowej części zaginającej się cewy serca. Uwypuklenia te nazwano przednasierdziem [16]. Przednasierdzie w miarę wzrostu dociera do powierzchni serca i przykleja się do niej [17, 18] (ryc. 4). Na powierzchni serca komórki przednasierdzia tworzą pełzającą i proliferującą pokrywą z komórek nabłonkowych, która staje się nasierdziem. Pokrywanie serca nasierdziem zostaje zakończone u myszy w 10. dobie. Komórki przednasierdzia, a tym samym nasierdzia, stanowią materiał prekursorowy dla wielu struktur serca: komórek mięśni gładkich błony środkowej oraz fibroblastów przydanki naczyń wieńcowych, fibroblastów śródmiąższowych i zastawkowych serca oraz licznej populacji kardiomiocytów. Wszystkie te składniki komórkowe powstają w wyniku transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej (EMT, *endothelial/epithelial-mesenchymal transformation*), która polega na wpuklaniu się komórek nabłonkowych do podnasierdzia i ich przekształcaniu w komórki mezenchymalne, a następnie w zróżnicowane komórki



Rycina 3. Serce myszy po zagięciu się w stadium 10. dpc w mikroskopie skaningowym; **A.** Powierzchnia mostkowa; **B.** Powierzchnia przeponowa; kanał przedsionkowo-komorowy widoczny w przewężeniu pomiędzy przedsionkiem lewym i komorą lewą; PP — prawy przedsionek; LP — lewy przedsionek; PK — tworząca się prawa komora; LK — lewa komora; B — opuszka serca. Fotografie wykonano dzięki uprzejmości prof. E. Czarnowskiej z Centrum Zdrowia Dziecka



Rycina 4. Przedniasierdzie, skrawki histologiczne przekroju strzałkowego zarodka myszy w stadium 9,5. dpc, pochodzące z badań autorów. Przedniasierdzie, położone na brzusznej powierzchni zatoki żyłnej (Z), zaznaczone strzałką; **A, B** — kolejne skrawki pokazujące uwypuklanie się przedniasierdzia do jamy osierdziejowej i przyleganie do przeponowej powierzchni serca; **C** — powiększenie przedniasierdzia ukazujące nieodróżnicowane komórki mezenchymy w jego budowie histologicznej; P — przedsionek; K — zawiązek komory lewej; B — opuszka serca (droga odpływu); Ł — łuki gardłowe



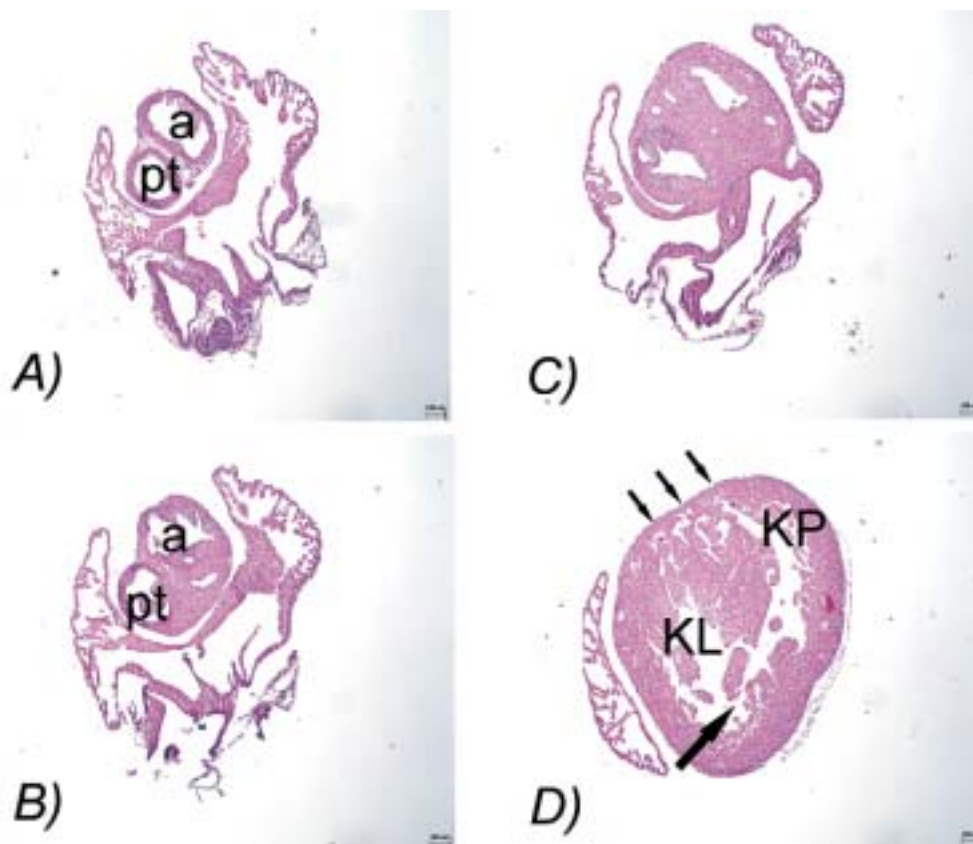
Rycina 5. Angiogeneza naczyń serca (badania własne autorów). Skrawki poprzeczne z drogi odpływu (**A, B**) oraz prawej komory (**C**) serca myszy z 13. dpc znakowane anti-CD31; zawiązek tętnicy wieńcowej prawej, widoczny w bruzdzie aortalno-płucnej (strzałka), nie wykazuje jeszcze połączenia z aortą na seryjnych skrawkach (**A, B**); pt — pień płucny, a — aorta, KP — komora prawa

odrębnych linii komórkowych. Komórki śródbłonka naczyń wieńcowych pochodzą ze zróżnicowanego śródbłonka zatoki żyłnej przez odróżnicowanie, tworzenie wypustek i wzrost pod nasierdziem (ryc. 5), a następnie różnicowanie się w komórki śródbłonka tętnic wieńcowych, żył serca i kapilar [19]. Wypustki naczyniowe docierają do aorty, tworząc drożne połączenia, które stają się lewą i prawą tętnicą wieńcową. Proces ten odbywa się w etapie 13,5. dpc u myszy i w 42. dobie u człowieka. Wzrost naczyń postępuje od nasierdzia do wsierdzia (ryc. 5) [20]. Sygnał do rozwoju wypustek naczyniowych pochodzi z nasierdzia i jest przesyłany za pomocą czynników wzrostu [śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), FGF, płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet derived growth factor*)] oraz innych substancji [erytropoetyny, kwasu retinowego (RA, *retinoic acid*)].

KOMÓRKI GRZEBIENIA NERWOWEGO

Komórki „sercowe” grzebienia nerwowego (CNCC, *cardiac neural crest cells*) stanowią w fałdach rynienki nerwowej populację, która będzie zasiedlać tętnice łuków gardłowych

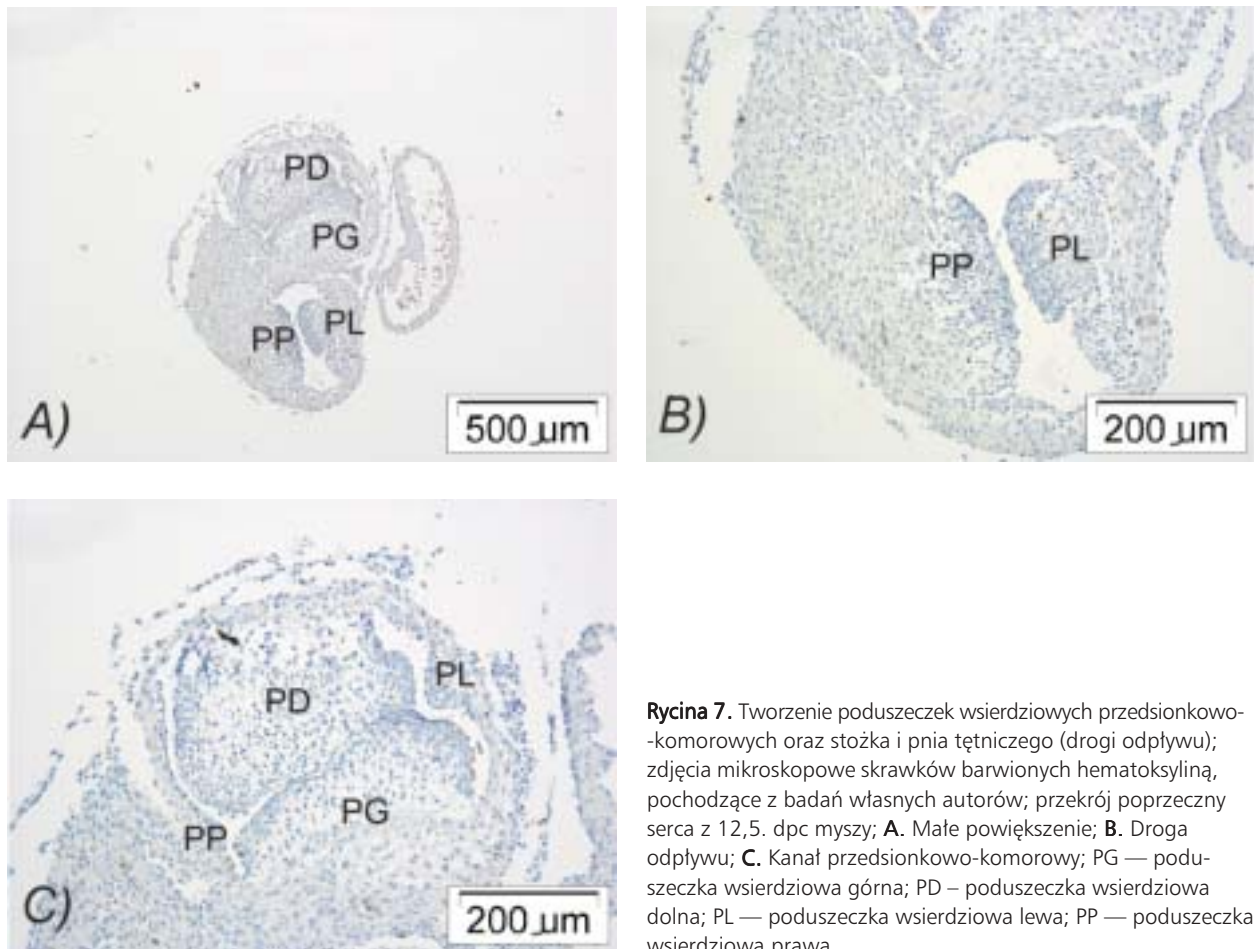
i serce. W 8. dpc u myszy (7–9 somitów) rozpoczyna się migracja CNCC, które docierają do obszaru w pobliżu serca po jego zapętleniu (w 10. dpc). Wcześniej migrujące CNCC zasiedlają ściany tętnic łuków gardłowych i skondensowaną mezenchymę przegrody aortalno-płucnej, grupując się w postaci parzystych ostrych wąsów. Późno migrujące CNCC zasiedlają proksymalne części łuków gardłowych. Komórki sercowe grzebienia nerwowego regulują wydłużanie się drogi odpływu przez SHF oraz biorą udział w budowie przegrody aortalno-płucnej, uczestniczą w formowaniu się unerwienia współczulnego i przywspółczulnego serca, kształtowaniu łuków aorty oraz właściwej funkcji miokardium [21]. W badaniach z zastosowaniem niektórych markerów CNCC (*PlexinA2-Cre*, *Wnt1-Cre* — oznaczenie modyfikacji genetycznej genomu myszy z użyciem rekombinazy Cre, która umożliwia znakowanie określonych populacji komórek, np. tych, które wykazują ekspresję genu *Plexin A2*, *Wnt*; geny te ulegają ekspresji w komórkach grzebienia nerwowego) wykazano, że komórki te migrują także do bieguna żylnego serca i zasiedlają rejony poduszeczek wsierdziowych przedsionkowo-komorowych, osiedlając się wokół systemu przewodzą-



Rycina 6. Wada stożka serca (TGA) i niescalenie po kwasie retinowym; preparaty histologiczne serca myszy w 16. dpc (badania własne autorów); wybrane pola z seryjnie krojonych skrawków, barwione hematoksyliną–eozyną; aorta (a) i pień płucny (pt) w pozycji „bok-do-boku” (A, B, C); aorta uchodzi znad prawej komory (KP), pień płucny — znad lewej komory (KL), widoczny ubytek części mięśniowej przegrody międzykomorowej, zaznaczony dużą strzałką (D), oraz cechy niescalenia komory prawej (małe strzałki; D), patrz: *Rozwój ściany miokardium*

cego serca [21]. Migracja ta jest opóźniona w porównaniu z migracją do bieguna tętniczego. Migracja CNCC jest wrażliwa na niedostateczne stężenia kwasu foliowego [22]. Odpowiednie lokalne stężenie kwasu foliowego przyczynia się do wzmożenia migracji oraz różnicowania się komórek grzebienia nerwowego we włókna nerwowe oraz mioocyty gładkie. Przy niedoborach kwasu foliowego dochodzi do zaburzeń migracji tych komórek do serca i innych narządów przez nie kolonizowanych, co powoduje wady stożka, cewy nerwowej i twarzoczaszki. Najczęstszymi wadami stożka i pnia tętniczego są wówczas tetralogia Fallota (ToF, *tetralogy of Fallot*) czy wspólny pień tętniczy (PTA, *persistent truncus arteriosus*). Komórki CNCC oddziałują za pomocą wyzwalanych sygnałów — czynników wzrostu z komórkami SHF oraz z rozwijającym się miokardium. Ablacja CNCC u zwierząt doświadczalnych prowadzi do braku wydłużania się cewy serca i dodawania komórek SHF. Powstają wówczas opisane wady stożka i pnia tętniczego oraz wady serca z dwuujściową prawą komorą (DORV, *double outlet right ventricle*). Komórki SHF są wrażliwe na duże stężenia RA oraz na niedobór tej witaminy w przedziale czasu między 7,75. a 10,5. dpc my-

szy. W przypadku braku RA pole utworzone przez SHF sięga dalej doogonowo i komórki składowe SHF nie migrują do drogi odpływu serca podczas zaginania się cewy serca. Powoduje to skrócenie drogi odpływu; wówczas przy zaginaniu się serca aorta nie przyjmuje pozycji „wklinowania” pomiędzy komory, lecz przemieszcza się na prawo, przyczyniając się do powstawania serca z DORV, transpozycją wielkich tętnic (TGA, *transposition of the great arteries*) lub ToF [12] (ryc. 6). Odpowiednie stężenie lokalnego RA w rejonie SHF jest regulowane przez Fgf8 produkowane przez endodermę gardłową oraz SHF [23]. Fgf8 wysyła sygnał do CNCC, które mają udział w regulacji morfogenezy drogi odpływu, ale nie działa za pomocą receptorów dla Fgf, lecz za pośrednictwem innego rozpuszczalnego czynnika — BMP4 [24]. Innym czynnikiem poprzedzającym Fgf8 w kaskadzie sygnałowej i regulującym jego lokalną ilość jest Notch, produkowany w komórkach SHF [24]. Przekazywanie sygnału poprzez czynnik Notch jest głównym mechanizmem regulującym oddziaływanie między komórkami SHF a CNCC. Zahamowanie sygnału Notch w tym rejonie serca powoduje wady takie jak przy ablacji CNCC: PTA, DORV, wady tętnic łuków gardłowo-



Rycina 7. Tworzenie poduszczek wsięrdziowych przedsionkowo-komorowych oraz stożka i pnia tętniczego (drogi odpływu); zdjęcia mikroskopowe skrawków barwionych hematoksyliną, pochodzące z badań własnych autorów; przekrój poprzeczny serca z 12,5. dpc myszy; **A.** Małe powiększenie; **B.** Droga odpływu; **C.** Kanał przedsionkowo-komorowy; PG — poduszcзка wsięrdziowa górną; PD — poduszcзка wsięrdziowa dolną; PL — poduszcзка wsięrdziowa lewą; PP — poduszcзка wsięrdziowa prawą

wych. Czynniki transkrypcyjny Shh (*sonic hedgehog*) pochodzący z endodermy gardłowej jest niezbędnym sygnałem dla komórek SHF oraz CNCC i w związku z tym prawidłowej morfogenezy drogi odpływu [21].

Podsumowując, CNCC regulują lokalną dostępność czynników zlokalizowanych w mezodermie gardłowej, która wpływa na dodawanie komórek SHF do wydłużającej się cewy serca podczas jego zapętlania. W przypadku braku CNCC (ablacja) Fgf8 w mezodermie gardłowej powoduje nadmierną proliferację miokardium SHF, co zapobiega jego przyłączeniu do zaginającej się cewy serca [25].

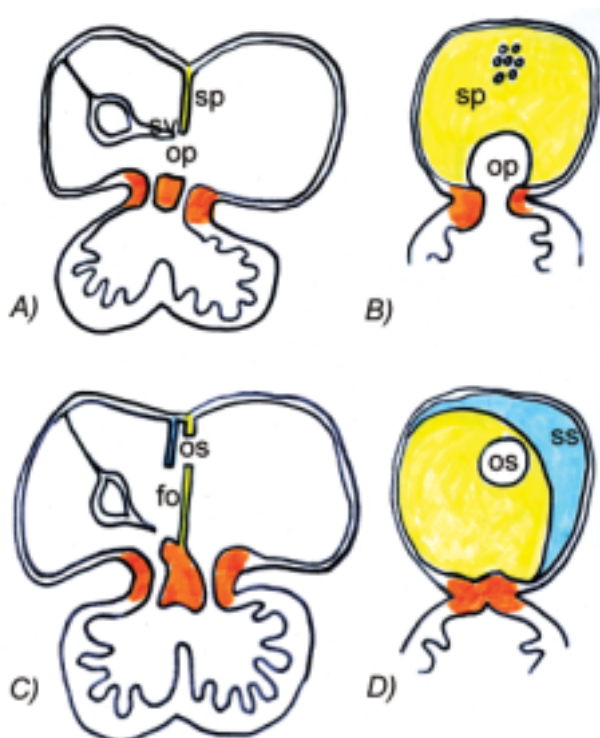
PODUSZCZKI WSIERDZIOWE

W stadium 8,5. dpc następuje ekspansja substancji galaretowatej tworzącej poduszczkę wsięrdziowę w kanale przedsionkowo-komorowym oraz w drodze odpływu. W pozostałych obszarach cewy serca substancja galaretowata zanika. W kanale przedsionkowo-komorowym tworzą się poduszcзки — górną (zwana także przednio-górną bądź brzuszną) i dolną (zwana odpowiednio tylną-dolną lub grzbietową) oraz zaraz po nich 2 boczne: lewą i prawą. W drodze odpływu w części stożkowej tworzą się poduszcзки wsięrdziowe stożka i pnia tętniczego: prawą i lewą [11] (ryc. 7). W początkowo

bezkomórkowej macierzy poduszczek wsięrdziowych pojawiają się komórki. Komórki te tworzą się ze śródbłonna wsięrdzia poprzez ich wpuklanie się do wnętrza poduszcзки wsięrdziowej w procesie EMT [26]. Komórki te są prekursorami przyszłych fibroblastów zastawek przedsionkowo-komorowych oraz półksiężycowatych. Poduszcзки wsięrdziowe przedsionkowo-komorowe stają się materiałem do rozwoju zastawek przedsionkowo-komorowych oraz procesu tworzenia przegrody serca. Zasiedlaniu poduszczek wsięrdziowych przez komórki sprzyjają sygnały wyzwalane przez czynniki wzrostu, takie jak BMP2 i 4, transformujący czynnik wzrostu 2 (TGF- β 2, *transforming growth factor β -2*), VEGF i FGF [27].

„WKLINOWANIE”

Podczas procesu „wkliniwania” (*wedging*) następuje przemieszczenie drogi odpływu z prawej połowy serca na lewą i jej usytuowanie pomiędzy komorami. W tym samym czasie kanał przedsionkowo-komorowy przemieszcza się z lewej strony serca na środek. Poduszcзки wsięrdziowe górną i dolną zlewają się ze sobą i dzielą ujście przedsionkowo-komorowe na dwa kanały: lewy (mitralny) i prawy (trójdzielny). Procesy morfogenetyczne zachodzące podczas tego etapu nie



Rycina 8. Etapy podziału przedsionków; **A, C.** Widok wnętrza serca, połowa dorsalna; **B, D.** Widok z boku na przegrodę międzyprzedsionkową od strony prawego przedsionka; **A, B.** Schematy serca ludzkiego z około 30. doby rozwoju embrionalnego; **C, D.** Schematy serca ludzkiego z 40. doby rozwoju embrionalnego; sp — przegroda pierwotna (*septum primum*), żółta; op — otwór pierwotny (*ostium primum*); ss — przegroda wtórna (*septum secundum*), niebieska; os — otwór wtórny (*ostium secundum*); fo — otwór owalny (*foramen ovale*); sv — kolec przedsionkowy (*spina vestibuli*); poduszeczki wsierdziejowe

są dostatecznie poznane i nie wiadomo, jaki mechanizm wpływa na to przemieszczenie.

TWORZENIE PRZEGRÓD SERCA

Tworzenie przegrody międzyprzedsionkowej jest złożonym procesem. U człowieka początkowo, w około 33. dobie z górnej części przedsionka wzrasta w stronę poduszczek wsierdziejowych przedsionkowo-komorowych przegroda, która nie dorasta do poduszczek, pozostawiając otwór pierwotny (*ostium primum*) (ryc. 8). W czasie wzrostu przegrody na jej wiodącym końcu pozostaje „czapeczka mezenchymalna”, która pomaga zarosnąć otworowi pierwotnemu po dojściu przegrody do poduszcзки wsierdziejowej górnej. Czapeczka mezenchymalna w części przedniej łączy się z poduszczką wsierdziejową górną, podczas gdy od tylnej strony sięga do kolca przedsionkowego, czyli mezenchymalnej tkanki wchodzącej w skład kompleksu przegrodowego przedsionków. Kolec przedsionkowy jest tkanką mającą połączenie z kreską grzbietową serca. W czasie, kiedy otwór pierwotny zarasta, w gór-



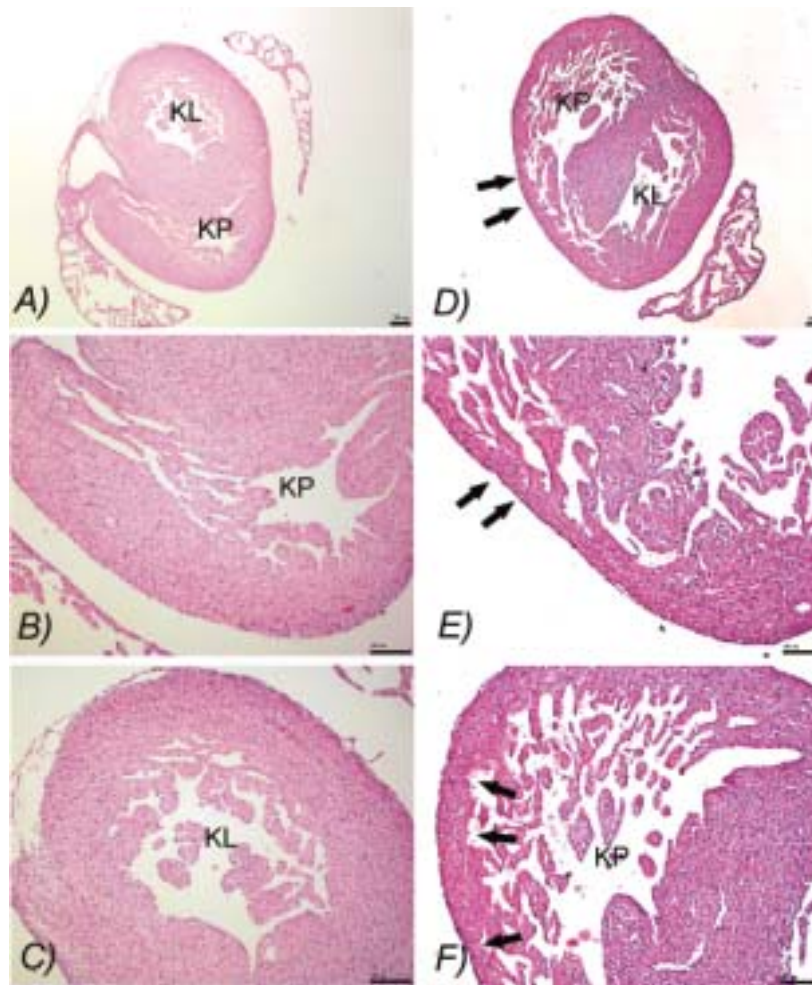
Rycina 9. Powstawanie przegrody międzykomorowej. Schemat serca przedstawiający jego wnętrze z 35. doby z zaznaczeniem struktur biorących udział w podziale komór na lewą i prawą: poduszeczki wsierdziejowe przedsionkowo-komorowe — górna i dolna (pomarańczowe), przegroda mięśniowa (niebieska) oraz poduszeczki drogi odpływu — lewa (żółta) i prawa (różowa). Struktury te łączą się ze sobą podczas powstawania przegrody międzykomorowej

nej części przegrody pierwotnej powstaje nowy otwór, zwany otworem wtórnym (ok. 38.–40. dnia rozwoju u człowieka). Równocześnie od strony prawego przedsionka rośnie w stronę poduszczek wsierdziejowych druga przegroda, która nie zarasta całkowicie, pozostawiając w środkowej części otwór, zwany otworem owalnym. Rozwijająca się żyła płucna, która jest początkowo położona centralnie, przyjmuje lewą pozycję względem kolca przedsionkowego, podczas gdy ten wrasta do jamy przedsionkowej. Tkanka mezenchymalna kolca przedsionkowego zlewa się z przegrodą międzyprzedsionkową i poduszczką wsierdziejową górną. Perturbacje w rozwoju tej tkanki są jednym z kilku najważniejszych czynników w powstawaniu defektów przegrody międzyprzedsionkowej i/lub wad przedsionkowo-komorowych [11].

Rozwój przegrody międzykomorowej odbywa się z udziałem poduszczek wsierdziejowych stożka i pnia tętniczego, które zlewają się ze sobą wzdłuż linii podziału stożka na aortę i pień płucny. Dorasta do nich właściwa przegroda mięśniowa pochodząca z tkanki komory lewej i prawej, która rośnie prostopadle do płaszczyzny poduszczek wsierdziejowych górnej i dolnej i zlewa się z dolną poduszczką wsierdziejową (ryc. 9).

Morfogeneza drogi odpływu, składającej się początkowo z pojedynczej cewy w części stożkowej i pnia tętniczego serca, odbywa się poprzez wykształcenie poduszczek wsierdziejowych — lewej i prawej, które rosną naprzeciwko siebie w świetle pnia tętniczego i stożka serca, układając się spiralnie względem siebie.

Wspólny kanał przedsionkowo-komorowy (AVSD, *atrioventricular septal defect*) jest złożoną wadą serca z ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej typu *ostium primum*, ubytk-



Rycina 10. Preparat histologiczny serca myszy w 16. dpc (**D, E, F**) z widocznym niescaleniem komory prawej (strzałki) oraz odpowiadające skrawki histologiczne serca w 16. dpc prawidłowego z normalną grubością miokardium (**A, B, C**), badania własne autorów. Skala powiększenia: 100 μm

kiem przegrody międzykomorowej oraz ze wspólną zastawką przedsionkowo-komorową. Do niedawna etiologię AVSD wiązano z wadą rozwojową poduszeczek wsierdziowych. W ostatnich badaniach m.in. u myszy z zespołem trisomii 16 (odpowiednik zespołu Downa u ludzi) wykazano, że na powstawanie tej wady wpływa nieprawidłowy rozwój mezenchymy odpowiadającej kompleksowi przegrody międzyprzedsionkowej.

ROZWÓJ ŚCIANY MIOKARDIUM

Miokardium podczas rozwoju serca podlega przeobrażeniom, które prowadzą do pogrubienia i przebudowy ściany serca. W stadium pierwotnej cewy serca miokardium składa się z jednej warstwy kardiomiocytów. Po zagięciu się serca powstają beleczki wpuklające się do wnętrza jam serca. U myszy odpowiada to 10. dpc rozwoju, a u człowieka — końcowi 1. miesiąca rozwoju. Ściana serca, począwszy od stadium 12,5. dpc, jest zbudowana z 2 składników morfologicznych:

zwartego i luźnego (tzw. gąbczastego) miokardium. Taka struktura miokardium ułatwia odżywianie ściany serca przez krew omywającą wsierdzie wówczas, gdy nie ma jeszcze naczyń wieńcowych. Przed rozwinięciem pierwotnej sieci naczyń wieńcowych ściana miokardium grubieje, m.in. poprzez konsolidację podstawnych części beleczek wsierdziowych [28]. Staje się to sygnałem do intensywnej waskularyzacji, rozpoczynającej się od nasierdzia. Innym czynnikiem wpływającym na pogrubienie ściany miokardium jest proliferacja kardiomiocytów, która pojawia się w warstwie zbitej pod wpływem sygnałów przekazywanych z nasierdzia m.in. za pośrednictwem RA, FGF, Wnt, erythropoetyny [29]. Zlewające się beleczki tworzą mięśnie brodawkowate zastawek mitralnej i trójdzielnej. Jeśli proces konsolidacji podstawnych części beleczek i zlewania się beleczek warstwy gąbczastej miokardium zostanie zaburzony, powstaje kardiomiopatia z przetrwałymi beleczkami — niescalony mięsień serca [30] (ryc. 10).

Praca częściowo finansowana z funduszy wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz z grantu Ministerstwa Nauki (2P05A 111 28).

Piśmiennictwo

1. Martinsen BJ. Reference guide to the stages of chick heart embryology. *Dev Dyn*, 2005; 233: 1217–1237.
2. Abu-Issa R, Waldo K, Kirby ML. Heart fields: one, two or more? *Dev Biol*, 2004; 272: 281–285.
3. Abu-Issa R, Kirby ML. Heart field: from mesoderm to heart tube. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007; 23: 45–68.
4. Sugi Y, Markwald RR. Endodermal growth factors promote endocardial precursor cell formation from precardiac mesoderm. *Dev Biol*, 2003; 263: 35–49.
5. Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*, 2008; 451: 943–948.
6. 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.
7. Mjaatvedt CH, Nakaoka T, Moreno-Rodriguez R et al. The outflow tract of the heart is recruited from a novel heart-forming field. *Dev Biol*, 2001; 238: 97–109.
8. Kelly RG, Brown NA, Buckingham ME. The arterial pole of the mouse heart forms from Fgf10-expressing cells in pharyngeal mesoderm. *Dev Cell*, 2001; 1: 435–440.
9. Waldo KL, Kumiski DH, Wallis KT et al. Conotruncal myocardium arises from a secondary heart field. *Development*, 2001; 128: 3179–3188.
10. Marguerie A, Bajolle F, Zaffran S et al. Congenital heart defects in Fgfr2-IIIb and Fgf10 mutant mice. *Cardiovasc Res*, 2006; 71: 50–60.
11. Snarr BS, Kern CB, Wessels A. Origin and fate of cardiac mesenchyme. *Dev Dyn*, 2008; 237: 2804–2819.
12. Yelbuz TM, Waldo KL, Kumiski DH et al. Shortened outflow tract leads to altered cardiac looping after neural crest ablation. *Circ Res*, 2002; 106: 504–510.
13. DeRuiter MC, Poelmann RE, VanderPlas-de Vries I et al. The development of the myocardium and endocardium in mouse embryos. Fusion of two heart tubes? *Anat Embryol*, 1992; 185: 461–475.
14. Aiello VD, Xavier-Neto J. Full intrauterine development is compatible with cardia bifida in humans. *Pediatr Cardiol*, 2006; 27: 393–394.
15. Männer J. Cardiac looping in the chick embryo: a morphological review with special reference to terminological and biochemical aspects of the looping process. *Anat Rec*, 2000; 259: 248–262.
16. Virág S, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE et al. Early development of quail heart epicardium and associated vascular and glandular structures. *Anat Embryol*, 1993; 188: 381–393.
17. Nahirney PC, Mikawa T, Fischman DA. Evidence for an extracellular matrix bridge guiding proepicardial cell migration to the myocardium of chick embryos. *Dev Dyn*, 2003; 227: 511–523.
18. Rodgers LS, Lalani S, Runyan RB et al. Differential growth and multicellular villi direct proepicardial translocation to the developing mouse heart. *Dev Dyn*, 2008; 237: 145–152.
19. Red-Horse K, Ueno H, Weissman IL et al. Coronary arteries form by developmental reprogramming of venous cells. *Nature*, 2010; 464: 54–554.
20. Tomanek RJ. Formation of the coronary vasculature during development. *Angiogenesis*, 2005; 8: 273–284.
21. Snider P, Olaopa M, Firulli AB et al. Cardiovascular development and the colonizing cardiac neural crest lineage. *Sci World J*, 2007; 7: 1090–1113.
22. Boot MJ, Steegers-Theunissen RPM, Poelmann RE et al. Folic acid and homocystein affect neural crest and neuroepithelial cell outgrowth and differentiation in vitro. *Dev Dyn*, 2003; 227: 301–308.
23. Ilagan R, Abu-Issa R, Brown D et al. Fgf8 is required for anterior heart field development. *Development*, 2006; 133: 2435–2445.
24. Jain R, Rentschler S, Epstein JA. Notch and cardiac outflow tract development. *Ann NY Acad Sci*, 2010; 1188: 184–190.
25. Hutson MR, Kirby ML. Neural crest and cardiovascular development: a 20-year perspective. *Birth Defects Res C*, 2003; 69: 2–13.
26. Markwald RR, Fitzharris TP, Manasek FJ. Structural development of endocardial cushions. *Am J Anat*, 1977; 148: 85–119.
27. Schroeder JA, Jackson LF, Lee DC et al. Form and function of developing heart valves: coordination by extracellular matrix and growth factor signaling. *J Mol Med*, 2003; 81: 392–403.
28. Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M et al. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec*, 2000; 258: 319–337.
29. Sucov HM, Gu Y, Thomas S et al. Epicardial control of myocardial proliferation and morphogenesis. *Pediatr Cardiol*, 2009; 30: 617–625.
30. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Łoskot G. Genetic heterogeneity of left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Clin Cardiol*, 2008; 31: 201–204.