

Rola szlaku sygnalizacyjnego Wnt w patogenezie zawału i pozawałowej niewydolności serca. Alternatywny cel terapeutyczny?

STRESZCZENIE

Szlak sygnalizacyjny Wnt jest złożonym, konserwatywnym systemem oddziaływań molekularnych aktywnym przede wszystkim w procesach powstawania i regeneracji tkanek. Rosnąca liczba badań wskazuje, że jego nieoptymalne działanie może mieć znaczenie w chorobach układu krążenia. Ostre zespoły wieńcowe są najczęstszą przyczyną rozwoju niewydolności serca. Dotychczas stosowane w leczeniu niewydolności serca leki to głównie antagoniści szlaku renina–angiotensyna–aldosteron oraz części sympatycznej autonomicznego układu nerwowego. Wyniki badań pokazują, że ingerencja w szlak Wnt po zawałe serca może mieć istotne znaczenie dla hamowania niekorzystnej przebudowy oraz upośledzenia funkcji lewej komory, zapobiegając zarówno wczesnym powikłaniom, jak i rozwojowi przewlekłej niewydolności serca.

Słowa kluczowe: szlak sygnalizacyjny Wnt, zawał serca, niewydolność serca

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (4): 57–62

ABSTRACT

The Wnt signalling pathway is a complex, conservative network of molecular interactions which is most active in tissue formation and regeneration processes. A growing number of studies suggest that its suboptimal function can be crucial in cardiovascular diseases. Acute coronary syndromes are the most frequent cause of heart failure. The pharmacological agents used up to date are mainly renin–angiotensin–aldosterone and sympathetic signalling antagonists. Studies show that interference with the Wnt pathway in the post myocardial infarction period may hinder left ventricular remodelling and left ventricle function impairment, preventing early complications, as well as the development of chronic heart failure.

Key words: Wnt pathway, myocardial infarction, heart failure

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (4): 57–62

Wstęp

Komórkowy szlak sygnalizacyjny Wnt, a właściwie sieć oddziaływań różnych białek wchodzących w skład kilku alternatywnych szlaków Wnt, jest badany od ponad 30 lat. Białka, które tworzą tę sieć są wysoce konserwatywne i występują u wielu organizmów, począwszy od bezkręgowców, a skończywszy na ludziach [1]. Wiadomo, że sieć ta jest jednym z podstawowych szlaków molekularnych w embriogenezie i reguluje procesy proliferacji i różnicowania komórek, migrację oraz polaryzację [2–4]. Udowodniono rolę Wnt w powstawaniu mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego [5]. Znaczenie prawidłowego funkcjonowania sieci Wnt u dorosłych organizmów jest najlepiej udowodnione w zakresie onkologii [6–8]. Opisano szereg mutacji białek Wnt i ich związek z nowotworzeniem, ale także rozwojem cukrzycy [9, 10], otyłości [11, 12], schorzeń neurodegeneracyjnych. W ostatnim czasie

Elżbieta Paszek, Wojciech Zajdel,
Krzysztof Żmudka

Klinika Kardiologii Interwencyjnej *Collegium Medicum*
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

szlak Wnt coraz częściej kojarzony jest z chorobami układu krążenia [13, 14].

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) dotyczy 1–2% populacji krajów wysoko uprzemysłowionych, globalnie zaś 26 milionów osób. W Stanach Zjednoczonych oraz Europie HF jest przyczyną do miliona hospitalizacji rocznie [15]. Najczęściej u podłoża HF leżą przyczyny niedokrwienne [16]. Wiadomo, że epizody ostrych zespołów wieńcowych prowadzą do rozwoju HF między innymi drogą aktywacji układu współczulnego oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron [17, 18]. Stosowane obecnie leki mają punkty uchwytu w różnych miejscach tych osi. Mimo relatywnej skuteczności dotychczasowych terapii, jakość życia pacjentów z HF pozostaje niska, a częstość hospitalizacji oraz śmiertelność stosunkowo wysoka [15]. Niezbędne jest zatem dalsze badanie mechanizmów leżących u podłoża pozawałowej HF i sposobów ich regulacji.

Podstawy funkcjonowania sygnalizacji Wnt

Oddziaływania w obrębie sieci Wnt są stosunkowo skomplikowane (ryc. 1). Tradycyjnie dzielone się na szlak klasyczny (kanoniczny) oraz dwa szlaki nieklasyczne. Z uwagi na zakres niniejszej publikacji dalszy opis będzie dotyczył jedynie szlaku klasycznego. Dla uproszczenia układ ten składa się z:

1. ligandów Wnt;
2. receptorów przez błonowych Frz (*Frizzled*);
- 3) ko-receptorów LRP (*Lipoprotein-related receptor protein*);
4. kompleksu kinazy syntazy glikogenu oraz
5. β -kateniny — białka cytoplazmatycznego, które po transferze do jądra komórkowego pełni funkcję czynnika transkrypcyjnego.

Do chwili obecnej w komórkach ludzkich opisano 19 białek Wnt, 11 receptorów Frz oraz dwa LRP, które działają jako ko-receptory w szlaku Wnt. Ważnymi regulatorami szlaku są także sFRP (*secreted Frizzled Related Protein*) — które wiążą pozakomórkowo ligandy Wnt i zapobiegają aktywacji receptorów Frz, białka Dkk (*Dickkopf*) — które hamują szlak Wnt poprzez inaktywację ko-receptorów LRP oraz białko regulatorowe Dvl (*Dishevelled*).

Pod nieobecność liganda Wnt receptor Frz pozostaje nieaktywny. W tej sytuacji obecna w cytoplazmie β -katenina jest fosforylowana przez kompleks GSK-3 β , następnie podlega ubikwitynacji, co stanowi sygnał do jej degradacji [19]. Podobnie dzieje się, gdy ko-receptor LRP5/6 jest związany przez białko Dkk. W przypadku związania Wnt przez receptor Frz dochodzi do rozpadu kompleksu GSK-3 β , a tym samym zahamowania degradacji β -ka-

tenina występująca wówczas w dużym stężeniu w cytoplazmie jest transportowana do jądra komórkowego, gdzie aktywuje transkrypcję szeregu genów kodujących białka docelowe, zaangażowane w kluczowe procesy takie, jak: proliferacja, migracja oraz różnicowanie komórek [20].

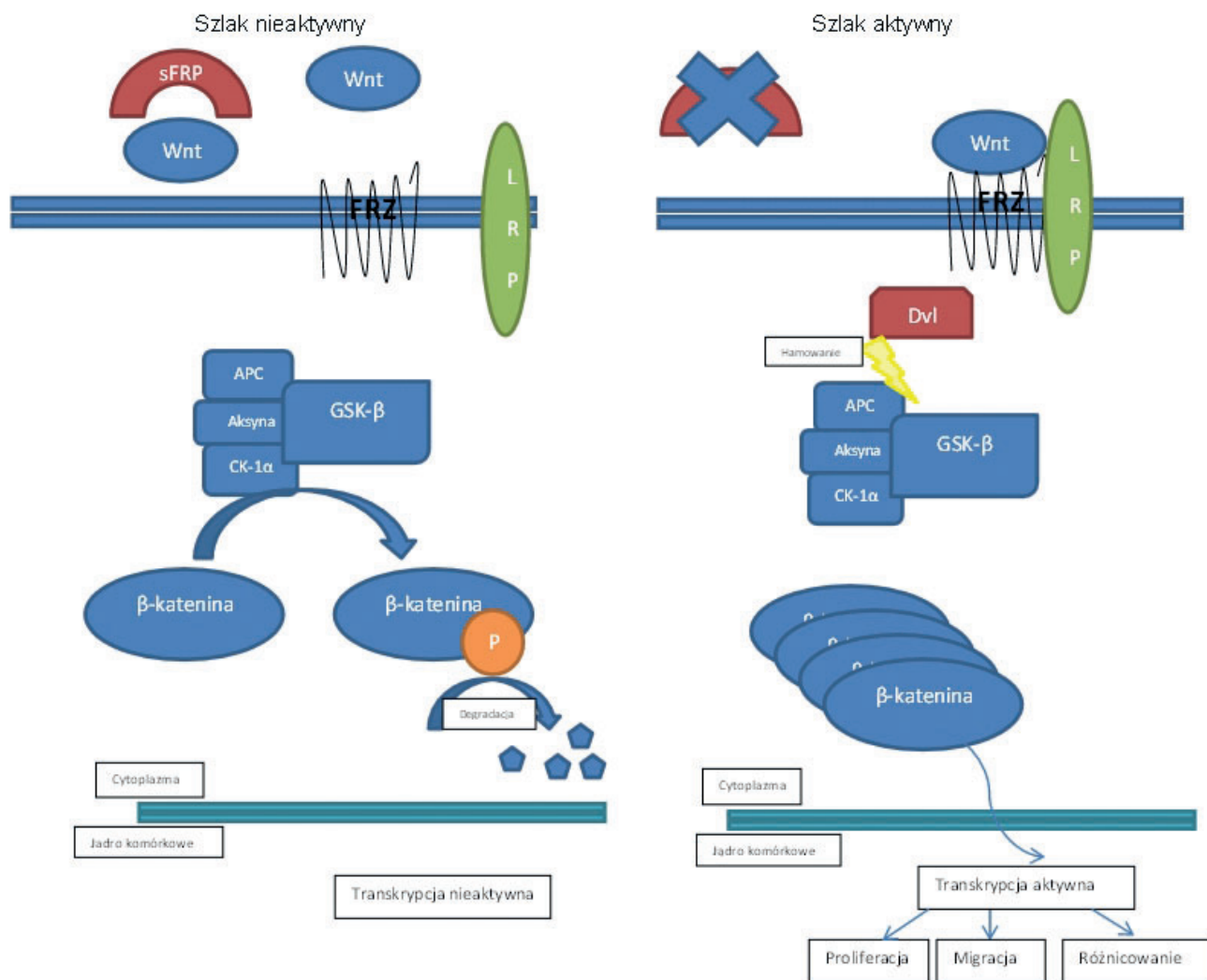
Odpowiedź komórkowa na ostry zawał serca

Reakcja na martwicę kardiomiocytów spowodowaną niedokrwieniem następuje w dwóch fazach. Za fazę wczesną uważa się czas do 72 godzin po epizodzie niedokrwienia. Dochodzi wówczas do lokalnej odpowiedzi zapalnej oraz degradacji macierzy pozakomórkowej przez metaloproteinazy (MMP, *matrix metalloproteinases*) aktywowane głównie przez neutrofile. Po usunięciu martwej tkanki przez makrofagi rozpoczyna się późna faza reakcji na zawał serca (MI, *myocardial infarction*), w której głównym białkiem efektorowym jest czynnik transformujący β (TGF- β , *transforming growth factor* β). Czynnik ten powoduje transformację fibroblastów do miofibroblastów. Markerem przejścia jest α -aktyna mięśni gładkich (α -SMA, *smooth muscle actin alfa*), a główną rolą miofibroblastów jest utworzenie blizny pozawałowej przez wytwarzanie dużej ilości białek macierzy pozakomórkowej, takich jak kolagen I oraz III. Utworzenie blizny jest niezbędne w procesie gojenia pozawałowego, jednak nadmierna odpowiedź w tym zakresie, występująca przede wszystkim w rozległych uszkodzeniach, prowadzi do rozszerzenia strefy blizny poza obszar zawału, niekorzystnego remodelingu lewej komory oraz rozwoju HF [21, 22].

Szlak sygnalizacyjny Wnt w odpowiedzi na zawał serca

W licznych badaniach przeprowadzonych przede wszystkim na modelach zwierzęcych, ale także na materiale ludzkim wykazano udział szlaku Wnt w odpowiedzi na MI. Poniżej przedstawiono główne wnioski wynikające z tych badań (tab. 1, 2).

Na mysim modelu ostrego MI pokazano, że podawanie UM206, inhibitora receptorów Frz1 i Frz2 przez 5 tygodni po MI zwiększało liczbę miofibroblastów oraz nowych kapilar w obszarze niedokrwienia i redukowało obszar blizny. Ponadto, ten inhibitor klasycznego szlaku Wnt zmniejszał zakres przebudowy. U myszy, którym podawano UM206 rzadziej rozwijała się pozawałowa HF. W grupie, w której podano UM206 nie zaobserwowano żadnego zgonu z powodu HF, podczas gdy w grupie kontrolnej 30% osobników zginęło z tego powodu. Należy dodać, że efekty działania UM206 były podobne, gdy substancję zaczęto podawać bezpośrednio po MI, jak i począwszy od 2. tygodnia po epizodzie



Rycina 1. Schemat drogi klasycznej szlaku Wnt (wyjaśnienia skrótów w tekście)

Tabela 1. Zestawienie przedstawionych w tekście wyników eksperymentów polegających na hamowaniu lub aktywowaniu szlaku Wnt po zawale serca.

Autor (rok publikacji)	Szlak Wnt hamowany/aktywowany	Wynik
Laeremans H. i wsp. (2011)	Hamowany	Ograniczenie obszaru zawału, zapobieganie rozwojowi niewydolności serca
Uitterdijk A. i wsp. (2016)	Hamowany	Ograniczenie obszaru zawału, obniżenie ekspresji białek MMP-9, TIMP-1
Barandon L. i wsp. (2003)	Hamowany	Poprawa funkcji lewej komory, niższe ryzyko pęknięcia komory, obniżenie ekspresji kolagenu, MMP-2, MMP-9, nasilona neoangiogeneza
Sun L.-Y. i wsp. (2016)	Aktywowany	Wzrost wydzielania kolagenu I i III, nasilenie proliferacji migracji oraz osłabienie apoptozy fibroblastów
Bao M.-W. i wsp. (2015)	Aktywowany	Większa dysfunkcja lewej komory, wzrost śmiertelności
Zhao X. i wsp. (2015)	Hamowany	Redukcja procesów włóknienia
Ho Y.-S. i wsp. (2016)	Hamowany	Redukcja włóknienia, redukcja remodelingu
Paik D.T. i wsp. (2015)	Aktywowany	Poprawa funkcji lewej komory, nasilona neoangiogeneza, zmniejszenie obszaru blizny, redukcja liczby miofibroblastów

Tabela 2. Podział najważniejszych składników szlaku Wnt na aktywujące i hamujące działanie sygnalizacji

Białka wzmacniające sygnalizację Wnt	Białka hamujące sygnalizację Wnt
Ligandy Wnt	GSK-3 β
Receptory Frizzled	APC
Ko-receptory LRP	CK-1 α
β -katenina	Aksyna
	sFRP
	DKK

LRP — białko zależne od receptora dla lipoprotein, GSK-3 β — kinaza syntazy glikogenu 3 β , APC — białko adenomatous polyposis coli, CK-1 α — kinaza kazeinowa-1 α , sFRP — białko wydzielnicze związane z receptorem G, DKK — dickkopf

niedokrwinnym. Sugeruje to, że szlak Wnt uczestniczy w późniejszej fazie odpowiedzi na MI, nie mając znaczenia na etapach martwicy ani odpowiedzi zapalnej [23].

Podobne rezultaty przyniosła praca zespołu Uitterdijk i wsp., w której badano wpływ zahamowania szlaku Wnt/Frizzled na rozległość MI oraz procesy gojenia i przebudowy po wyindukowanym epizodzie niedokrwinnym na modelu świńskim. W badaniu tym u zwierząt wywoływano MI poprzez chirurgiczne założenie szwu na proksymalnym odcinku gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej. Po 2 godzinach rozpoczynano reperfuzję poprzez zdjęcie szwu z tętnicy. Następnie zwierzęta podzielono na 2 grupy: w pierwszej grupie przez 5 tygodni podawano lokalnie do lewego przedsionka inhibitor szlaku Wnt/Frizzled UM206 w ciągłym wlewie. Druga grupa zwierząt otrzymywała placebo. Oceniano rozległość obszaru MI bezpośrednio po jego wyindukowaniu oraz po upływie czasu wlewu. Stwierdzono, że początkowy obszar MI był podobny w obu grupach. Po upływie 5 tygodni w grupie, w której zahamowano szlak Wnt/Frizzled obserwowano istotną redukcję obszaru martwicy miokardium. W grupie, w której zastosowano interwencję stwierdzono wyższą liczbę miofibroblastów oraz niższą ekspresję tkankową białek zaangażowanych w procesy przebudowy, takich jak tkankowy inhibitor proteinaz 1 (TIMP-1, *tissue inhibitor of proteinases 1*) czy metaloproteinaza 9 (MMP-9, *metaloproteinase 9*). Co ciekawe, ekspresja Frizzled-4 oraz ko-receptora LRP5 była wyższa w grupie, w której podawano UM206 [24].

W zgodzie z powyższymi pozostają wyniki badania, w którym myszy transgeniczne z nadekspresją sFRP1 charakteryzowały się mniejszym obszarem MI, lepszą funkcją lewej komory, a wreszcie niższym ryzykiem pęknięcia serca w okresie pozawałowym w porównaniu z osobnikami z linii dzikich. Na poziomie komórkowym myszy z wyższą ekspresją sFRP1 charakteryzowały się niższą aktywnością metaloproteinaz 2 i 9, mniejszym wydzielaniem kolagenu, a z drugiej strony — intensywniejszą neoangiogenezą [25].

Sun i wsp. badali wpływ mikroRNA miR154 na szlak Wnt oraz ekspresję białek uczestniczących w proliferacji, migracji oraz włóknieniu w hodowlach ludzkich sercowych fibroblastów. Transfekcja fibroblastów miR154 prowadziła do obniżenia ekspresji białka DKK2, a jednocześnie do wzrostu ekspresji β -kateniny, α -SMA oraz kolagenu I i III. Komórki z niższym poziomem DKK2 charakteryzowały się większym stopniem proliferacji, migracji oraz zahamowaniem apoptozy [26].

Zbadano także wpływ poziomu aktywności jednego z inhibitorów ko-receptora LRP — glikoproteiny DKK3. Porównano 3 linie myszy: transgeniczną — wykazującą ekspresję DKK3 w kardiomiocytach, transgeniczną — pozbawioną ekspresji DKK3 oraz linię dziką. U wszystkich zwierząt wyindukowano MI poprzez podwiązanie gałęzi międzykomorowej przedniej. Osobniki pozbawione DKK3 charakteryzowały się większym obszarem MI, bardziej rozległą dysfunkcją lewej komory oraz większą śmiertelnością. U myszy z nadekspresją DKK3 obserwowano odwrotne, korzystne efekty [27].

Jednym z białek mogących ograniczać procesy włóknienia mięśnia sercowego jest dehydrogenaza aldehydu 2 (ALDH-2, *aldehyde dehydrogenase-2*), enzym mitochondrialny, którego aktywność zmniejsza produkcję kolagenów I i III [28]. Jednym z możliwych mechanizmów działania ALDH-2 może być modulacja aktywności szlaku Wnt. W modelu szczurzym zdemontowano, że aktywacja ALDH-2 po MI skutkuje redukcją procesów włóknienia. U szczurów, u których wyindukowano MI obserwowano wzrost ekspresji β -kateniny, ufosforylowanej GSK-3 β oraz Wnt-1. W podgrupie szczurów, którym podawano aktywator ALDH-2 obserwowano spadek ekspresji kolagenu I i III, a także α -SMA. Towarzyszyło temu zniwelowanie ekspresji β -kateniny, ufosforylowanej GSK-3 β oraz Wnt-1 w porównaniu z grupą kontrolną [29].

W innym badaniu przeprowadzonym na modelu mysim pokazano, że inhibitor receptora dla białka wzmacniającego procesy włóknienia TGF- β , zgodnie z przewidywaniami, redukuje włóknienie i procesy niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego. Co ciekawe, mechanizm tego działania polega między innymi na hamowaniu szlaku Wnt [30].

W 2016 roku przeprowadzono badanie proteomiczne z zastosowaniem aptamerów DNA zaprojektowanych tak, aby znaleźć nowe wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego. Wśród 217 białek, których stężenie wzrasta w osoczu po uszkodzeniu miokardium zidentyfikowano DKK4, inhibitor szlaku Wnt oraz receptor tego białka KREM2. Autorzy postulują potencjalny udział Wnt w mechanizmach uszkodzenia miokardium. Choć wyniki są obiecujące, analogia do MI jest w tym przypadku dość odległa, jako że białka oznaczano w osoczu osób poddawanych

planowej ablacji przegrody z powodu kardiomiopatii przerostowej [31].

Większość badań pokazuje, że aktywacja szlaku sygnalizacyjnego Wnt w komórkach strefy MI prowadzi do szkodliwych następstw pod postacią rozszerzenia obszaru blizny i dysfunkcji lewej komory, prowadzących do HF. Wiadomo jednak, że efekty końcowe zależą od kombinacji ligandów i receptorów, a także szeregu białek regulatorowych, jak chociażby Dsh. Przykładowo oddziaływanie Fzd-2/Wnt3a oraz Fzd-1/Wnt5a ma odwrotne działanie do połączeń Fzd-2/Wnt5a oraz Fzd-1/Wnt3a [32]. Istnieją przykłady na to, że aktywacja układu Wnt może mieć pozytywne znaczenie dla procesów gojenia pozawałowego. Pokazano, że w linii myszy wykazujących nadekspresję Wnt10b po wyindukowanym MI procesy gojenia przebiegały korzystniej w aspekcie ograniczania pozawałowej HF. W porównaniu z osobnikami z grupy kontrolnej, u myszy ze zwiększoną ekspresją Wnt10b obserwowano bardziej efektywne nowotworzenie naczyń w obszarze okołowawałowym, mniejszy obszar blizny, mniej miofibroblastów oraz lepsze parametry funkcji lewej komory [33].

Przedstawione wyniki dotyczą przede wszystkim roli szlaku Wnt w przebudowie pozawałowej. Niedawno pojawiło się również doniesienie sugerujące udział szlaku Wnt w powstawaniu ostrego zespołu wieńcowego. W badaniu klinicznym przeprowadzonym w grupie kilkuset osób wykazano, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów w genach kodujących białka szlaku Wnt zwiększają ryzyko wystąpienia MI. Dotyczyło to przede wszystkim genu dla sFRP1, genu *CTNNB1* kodującego β -kateninę oraz genu białka WISP1 kodującego czynnik wzrostowy aktywowany przez Wnt-1 [34].

Podsumowanie

Kluczowy w embriogenezie i procesach regeneracyjnych szlak sygnalizacji komórkowej Wnt może mieć znaczenie w patogenezie ostrego zespołu wieńcowego oraz w procesach przebudowy pozawałowej. Dostępne na ten temat dane dotyczą głównie modeli zwierzęcych, niemniej jednak, biorąc pod uwagę uniwersalność i konserwatywność szlaku, można przypuszczać, że będą miały przełożenie na analogiczne procesy patologiczne u człowieka. Pierwsze badania genetyczne oraz proteomiczne wydają się to potwierdzać. Szlak Wnt może być potencjalnym celem prewencji MI oraz punktem uchwytu nowych leków zapobiegających rozwojowi pozawałowej HF.

Piśmiennictwo

- Guder C., Philipp I., Lengfeld T. i wsp. The Wnt code: cnidarians signal the way. *Oncogene* 2006; 25: 7450–7460.
- Korinek V., Barker N., Willert K. i wsp. Two members of the Tcf family implicated in Wnt/beta-catenin signaling

during embryogenesis in the mouse. *Mol. Cell. Biol.* 1998; 18: 1248–1256.

- Lowry W.E., Blanpain C., Nowak J.A. i wsp. Defining the impact of beta-catenin/Tcf transactivation on epithelial stem cells. *Genes Dev.* 2005; 19: 1596–1611.

- Reya T., Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005; 434: 843–850.

- Chen A.E., Ginty D.D., Fan C.-M. Protein kinase A signalling via CREB controls myogenesis induced by Wnt proteins. *Nature* 2005; 433: 317–322.

- Anastas J.N. Functional Crosstalk Between WNT Signaling and Tyrosine Kinase Signaling in Cancer. *Semin. Oncol.* 2015; 42: 820–831.

- de Sousa E., Melo F., Vermeulen L. Wnt Signaling in Cancer Stem Cell Biology. *Cancers (Basel)* 2016; 8.

- Duchartre Y., Kim Y.-M., Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016; 99: 141–149.

- Kanazawa A., Tsukada S., Sekine A. i wsp. Association of the gene encoding wingless-type mammary tumor virus integration-site family member 5B (WNT5B) with type 2 diabetes. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75: 832–843.

- Wang J., Yan G., Zhang J. i wsp. Association of LRP5, TCF7L2, and GCG variants and type 2 diabetes mellitus as well as fasting plasma glucose and lipid metabolism indexes. *Hum. Immunol.* 2015; 76: 339–343.

- Christodoulides C., Lagathu C., Sethi J.K., Vidal-Puig A. Adipogenesis and WNT signalling. *Trends Endocrinol. Metab.* 2009; 20: 16–24.

- Lagathu C., Christodoulides C., Tan C.Y. i wsp. Secreted frizzled-related protein 1 regulates adipose tissue expansion and is dysregulated in severe obesity. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2010; 34: 1695–1705.

- Schumann H., Holtz J., Zerkowski H.R., Hatzfeld M. Expression of secreted frizzled related proteins 3 and 4 in human ventricular myocardium correlates with apoptosis related gene expression. *Cardiovasc. Res.* 2000; 45: 720–728.

- Haq S., Choukroun G., Lim H. i wsp. Differential activation of signal transduction pathways in human hearts with hypertrophy versus advanced heart failure. *Circulation* 2001; 103: 670–677.

- Ammar K.A., Jacobsen S.J., Mahoney D.W. i wsp. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007; 115: 1563–1570.

- Jessup M., Brozena S. Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2007–2018.

- Rouleau J.L., de Champlain J., Klein M. i wsp. Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 390–398.

- Weber K.T. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997; 96: 4065–4082.

- Minde D.P., Anvarian Z., Rüdiger S.G., Maurice M.M. Messing up disorder: how do missense mutations in the tumor suppressor protein APC lead to cancer? *Mol. Cancer* 2011; 10: 101.

- Rao T.P., Kühl M. An updated overview on Wnt signaling pathways: a prelude for more. *Circ. Res.* 2010; 106: 1798–1806.

21. Daskalopoulos E.P., Janssen B.J.A., Blankesteyn W.M. Myofibroblasts in the infarct area: concepts and challenges. *Microsc. Microanal.* 2012; 18: 35–49.
22. Sutton M.G., Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981–2988.
23. Laeremans H., Hackeng T.M., van Zandvoort M.A.M.J. i wsp. Blocking of frizzled signaling with a homologous peptide fragment of wnt3a/wnt5a reduces infarct expansion and prevents the development of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 1626–1635.
24. Uitterdijk A., Hermans K.C.M., de Wijs-Meijler D.P.M. i wsp. UM206, a selective Frizzled antagonist, attenuates adverse remodeling after myocardial infarction in swine. *Lab. Invest.* 2016; 96: 168–176.
25. Barandon L., Couffinhal T., Ezan J. i wsp. Reduction of infarct size and prevention of cardiac rupture in transgenic mice overexpressing FrzA. *Circulation* 2003; 108: 2282–2289.
26. Sun L.-Y., Bie Z.-D., Zhang C.-H., Li H., Li L.-D., Yang J. MiR-154 directly Suppresses DKK2 to Activate Wnt Signaling Pathway and Enhance Activation of Cardiac Fibroblasts. *Cell. Biol. Int.* 2016; doi: 10.1002/cbin.10655. [Epub ahead of print].
27. Bao M.-W., Cai Z., Zhang X.-J. i wsp. Dickkopf-3 protects against cardiac dysfunction and ventricular remodeling following myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2015; 110: 25.
28. Gomes K.M.S., Campos J.C., Bechara L.R.G. i wsp. Aldehyde dehydrogenase 2 activation in heart failure restores mitochondrial function and improves ventricular function and remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2014; 103: 498–508.
29. Zhao X., Hua Y., Chen H. i wsp. Aldehyde dehydrogenase-2 protects against myocardial infarction-related cardiac fibrosis through modulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 1371–1381.
30. Ho Y.-S., Tsai W.-H., Lin F.-C. i wsp. Cardioprotective Actions of TGF β RI Inhibition Through Stimulating Autocrine/Paracrine of Survivin and Inhibiting Wnt in Cardiac Progenitors. *Stem. Cells.* 2016; 34: 445–455.
31. Ngo D., Sinha S., Shen D. i wsp. Aptamer-Based Proteomic Profiling Reveals Novel Candidate Biomarkers and Pathways in Cardiovascular Disease. *Circulation* 2016; 134: 270–285.
32. Laeremans H., Rensen S.S., Ottenheijm H.C.J., Smits J.F.M., Blankesteyn W.M. Wnt/frizzled signalling modulates the migration and differentiation of immortalized cardiac fibroblasts. *Cardiovasc. Res.* 2010; 87: 514–523.
33. Paik D.T., Rai M., Ryzhov S. i wsp. Wnt10b Gain-of-Function Improves Cardiac Repair by Arteriole Formation and Attenuation of Fibrosis. *Circ. Res.* 2015; 117: 804–816.
34. Tao J., Wang Y., Abudoukelimu M. i wsp. Association of genetic variations in the Wnt signaling pathway genes with myocardial infarction susceptibility in Chinese Han population. *Oncotarget* 2016; 7: 52740–52750.

Adres do korespondencji:

Lek. Elżbieta Paszek
Oddział Kliniczny Kardiologii Interwencyjnej, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
Klinika Kardiologii Interwencyjnej *Collegium Medicum* UJ w Krakowie
ul. Piłsudskiego 80, 31–202 Kraków
tel.: (012) 614 3501
e-mail: elzbieta.m.paszek@gmail.com