

Primární řasinky buněk kardiovaskulárního aparátu

J. Dvořák¹, V. Sitorová², D. H. Nikolov², J. Mokryš³, I. Richter^{4,5}, S. Filip¹, A. Ryška², J. Petera¹

¹ Klinika onkologie a radioterapie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

² Fingerlandův ústav patologie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.

³ Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Mokryš, Ph.D.

⁴ Oddělení klinické onkologie Krajské nemocnice Liberec, a.s., Liberec, přednosta prim. MUDr. Jiří Bartoš, MBA

⁵ Lékařská fakulta UK a FN Hradec Králové, děkan prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.

Souhrn: Primární řasinka je mechanosenzorická, solitární, nepohyblivá, mikrotubulární struktura, která se v klidové části buněčného cyklu vyskytuje na povrchu většiny lidských buněk, včetně buněk embryonálních, kmenových, mezenchymálních, fibroblastů, myoblastů, kardiomyocytů, hladkých svalových buněk (leiomyocytů) cévní stěny a buněk endotelu. Primární řasinky se ve zvýšené frekvenci nacházejí i na povrchu buněk endotelu v predilekčních místech aterosklerózy, lipidních proužků a skvrn a ateromových plátů. Bazálním tělískem primární řasinky je mateřský centriol. V současné době se studuje význam primárních řasinek v mechanobiologii kardiovaskulárního aparátu a jejich vztah k migraci buněk, kontrole buněčného cyklu a aterogenezi. Tématem tohoto přehledového sdělení jsou současné poznatky o primárních řasinkách buněk kardiovaskulárního aparátu.

Klíčová slova: primární řasinky – kardiomyocyty – buňky endotelu – hladké svalové buňky (leiomyocyty) cévní stěny – ateroskleróza

Primary cilia of cells of cardiovascular apparatus

Summary: The primary cilium is a mechanosensory, solitary, non-motile microtubule-based structure that in the quiescent phase of the cell cycle projects from the surface of the majority of human cells, including embryonal, stem and mesenchymal cells, fibroblasts, myoblasts, cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. Primary cilia are in increased frequency also present on the surface of endothelial cells in atherosclerotic predilection sites, lipid streaks and dots and atheromatous plaques. The primary cilium is formed from the mother centriole. Primary cilia are currently studied in mechanobiology of cardiovascular apparatus and their role in cell migration, cell cycle control and atherogenesis. The aim of this paper is to provide a review of the current knowledge on the primary cilia of cells of cardiovascular apparatus.

Key words: primary cilia – cardiomyocytes – endothelial cells – vascular smooth muscle cells – atherosclerosis

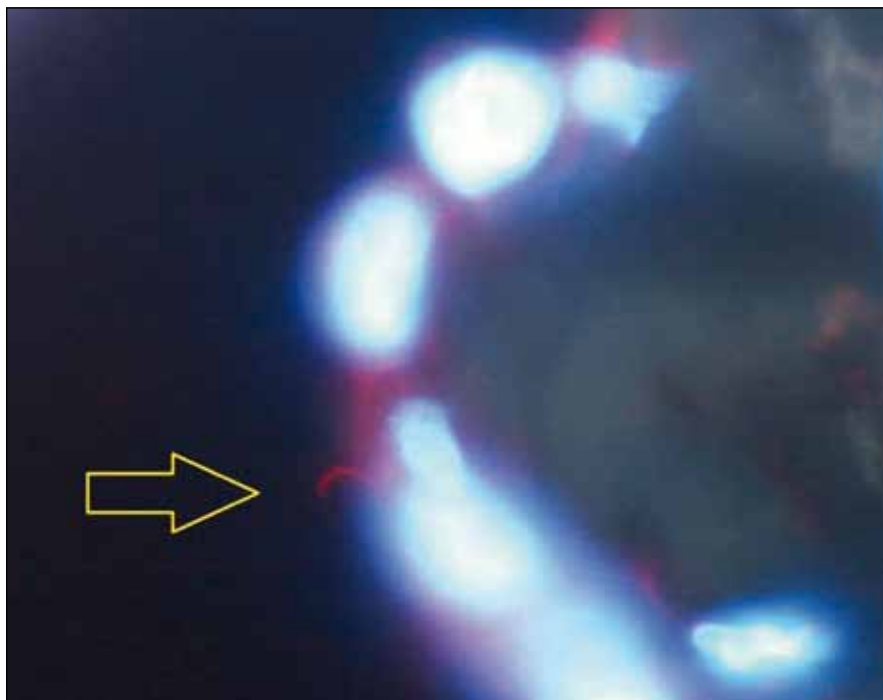
Úvod

Primární řasinka je mechanosenzorická, solitární, nepohyblivá, mikrotubulární struktura, která se v klidové části buněčného cyklu nachází na povrchu většiny lidských buněk (obr. 1), včetně buněk stromatu nádorů. Bazálním tělískem primární řasinky je mateřský centriol [1]. Na povrchu většiny typů epitelových nádorů se primární řasinka nenachází. Přítomnost primární řasinky na povrchu buňky je přechodná: vyskytuje se v klidové fázi G_1 (G_0) a na počátku S fáze buněčného cyklu, před vstupem nebo v průběhu G_2 fáze buněčného cyklu se resorbuje. Po ukončení mitózy centrosom (oba centrioly s pericentriolárním materiálem) migruje k povrchu buňky, kde se mateřský centriol diferencuje v bazální tělísko, které slouží jako nukleární centrum mikrotubulů primární řasinky [2].

Po většinu doby interfáze je centrosom lokalizován při povrchu buňky pod buněčnou membránou, kde jeho mateřský centriol, dočasně diferencovaný na bazální tělísko, slouží jako nukleární centrum mikrotubulů axonematu senzorické primární řasinky. Před zahájením mitózy se mikrotubuly primární řasinky depolymerizují. Tím se uvolní bazální tělísko/mateřský centriol a centrosom se může přemístit k jádru buňky, aby mohla být zahájena mitóza [3]. Typicky je délka primárních řasinek i podíl buněk s primárními řasinkami v populaci větší ve statických než v proliferujících buněčných populacích [4].

V primárních řasinkách různých typů buněk jsou přítomny různé typy iontových kanálů a receptorů, včetně receptorů destičkového růstového faktoru (platelet derived growth factor recep-

tor – PDGFR) [5] a růstového faktoru podobného inzulinu (insulin-like growth factor receptor – IGF1R) [6]. V primární řasince jsou aktivní signální dráhy Hedgehog a Wnt. K poruše těchto signálních drah může dojít nejen poruchou genů nebo proteinů těchto signálních drah, ale i poruchou tvorby, struktury nebo funkcí primárních řasinek [7]. U těchto typů lidských buněk, které mají primární řasinku – tedy u naprosté většiny buněk, je signální dráha Hedgehog aktivní výlučně právě jen v primární řasince. Signalizace Hedgehog může probíhat i v buňkách bez primární řasinky, ale primární řasinka tuto signalizaci výrazně zesiluje. Primární řasinky koordinují signalizaci Hedgehog při diferenciaci kardiomyocytů a v průběhu časné kardiogeneze. V experimentu na myších embryích měly poruchy primárních



Obr. 1. Primární řasinka barvená červeně značenou protilátkou proti acetylovanému α tubulinu na povrchu buňky mezotelu viscerálního epitelu epikardu srdce (označena žlutou šipkou). Jádra buněk barvená modře (DAPI). Zvětšení 1 000krát.

řasinek za následek vývojové srdeční vady [8].

Primární řasinky byly prokázány na povrchu buněk embryonálních [9], kmenových [10], mezenchymálních [11], fibroblastů [12], myoblastů [9], kardiomyocytů [9], buněk endotelu [13,14] a hladkých svalových buněk (leiomyocytů) aorty [15–17]. Primární řasinky se ve zvýšené frekvenci nacházejí i na povrchu buněk endotelu v predilekčních místech aterosklerózy [18], lipoidních proužků a skvrn [14] a ateromových plátů [13].

Poruchy tvorby, struktury nebo funkcí primárních řasinek se studují u několika desítek onemocnění, včetně některých vývojových vad [19], aterosklerózy [14–17], hypertenze [20] a některých typů obezity [21,22]. Porucha primárních řasinek lokalizovaných na ventrálním povrchu primitivního Hensenova uzlu lidského embrya, který se vytváří ve 3. týdnu vývoje embrya, zodpovídá za situs inversus [23,24].

Tématem tohoto přehledového sdělení jsou současné poznatky o primár-

ních řasinkách buněk kardiovaskulárního aparátu.

Historie studia primární řasinky

Primární řasinka byla objevena ve 2. polovině 19. století postupně několika autory u buněk různých organismů. V roce 1898 švýcarský anatom Zimmermann jako první tuto strukturu popsal u savců včetně člověka, předpokládal její senzoryckou funkci a nazval ji centrální bičík (Zentralgeißel) [25]. Zimmermannovy správné závěry však byly zapomenuty.

Tato struktura byla znovu objevena v roce 1962 v období elektronové mikroskopie americkým autorem Sorokinem [26]. V elektronmikroskopické studii buněk epitelu dýchacích cest trachey a hlavních bronchů embrya krysy Sorokin pozoroval, že acentriolární tvorbě několika set pohyblivých řasinek na povrchu řasinkové buňky o několik dní předchází dočasná tvorba solitární nepohyblivé řasinky, kterou nazval primární. Na základě této Sorokinovy práce se rozšířil název primární řasinka pro tuto strukturu i u všech ostatních

typů buněk [27]. Dnes je známo, že přechodná tvorba primárních řasinek v určité fázi vývoje buňky je poměrně vzácná. Kromě řasinkových buněk epitelu dýchacích cest k dočasné tvorbě primárních řasinek dochází ještě např. u acinárních buněk pankreatu [28] a preadipocytů [29]. U většiny typů buněk se primární řasinky vytvářejí v klidové části buněčného cyklu ve všech fázích jejich vývoje. V období renesance zájmu o solitární ciliogenezi ve 2. polovině 20. století Zimmermannovy práce zpočátku nebyly citovány, později byly citovány, ale nebyly čteny.

V dnešní době se sice uznává, že terminologicky je pravděpodobně výstižnější a obecnější původní název této struktury z 19. století centrální bičík, který popisuje polohu této struktury, která je u buněk epitelu lokalizována obvykle v centru apikálního povrchu, včetně řasinkových buněk epitelu dýchacích cest [28], nicméně vžitým názvem zůstává americký termín primární řasinka. V 70. letech 20. století studovali primární řasinky i čeští autoři – Kraus, Martínek a Jirsová [30,31]. Z historického hlediska je zajímavé, že tato struktura nebyla po dobu více než 110 let uváděna v učebnicích, neboť nebyla považována za důležitou. V současné době je studium primární řasinky jednou z nejbouřlivěji se vyvíjejících oblastí buněčné biologie.

Typy řasinek

Fliegauf rozděluje řasinky na 4 typy: „klasické“ pohyblivé, s 9 páry vnějších mikrotubulů a 2 páry vnitřních mikrotubulů axonematu řasinky (uspořádání 9 + 2), nodální pohyblivé (9 + 0), nepohyblivé řasinky vláskových buněk (9 + 2) a nepohyblivé původně definované primární monocilie (9 + 0), kam spadají i cilie fotoreceptorů [32]. V současné době je známo, že každý typ řasinek obsahuje určité typy receptorů. Každý typ řasinek je proto do určité míry senzorycký [33]. Jako primární řasinky se v současné době obvykle označují solitární řasinky (9 + 0), jejichž nukleárním centrem je transfor-

movaný mateřský centriol centrosomu, čemuž dle Fliegaufovy klasifikace odpovídají nodální pohyblivé (9 + 0) a nepohyblivé monocilie (9 + 0), včetně cílů fotoreceptorů.

Mechanosenzorická funkce primárních řasinek buněk endotelu

Smykové napětí (shear stress) je třecí síla proudící krve, vztažená na jednotku plochy cévního povrchu, měřená v pascálech [19]. První studií, která prokázala, že primární řasinky endotelu reagují na změnu smykového napětí proudící tekutiny, byla studie na kultuře lidských endotelových buněk pupečnickové žíly (human umbilical vein endothelial cells – HUVEC). V této studii bylo pozorováno, že při zvýšení smykového napětí se primární řasinky endotelu resorbují [34]. Typická délka lidských primárních řasinek buněk endotelu činí 2,5 μm [19]. Průměr primárních řasinek všech typů buněk je stejný, 0,2 μm . Jsou popsány mezidruhové rozdíly v délce primárních řasinek buněk endotelu, jež je nepřímo úměrná velikosti smykového napětí. U kuřecího embrya, s délkou primárních řasinek buněk endotelu 5 μm [35], bylo naměřeno maximální smykové napětí 5 Pa [36], zatímco u embrya a dospělé myši s délkou primárních řasinek buněk endotelu 2 μm [18,37] bylo naměřeno maximální smykové napětí 14 Pa [38]. Na regulaci délky primárních řasinek se podílí intracelulární hladina Ca^{2+} : snížení intracelulární hladiny Ca^{2+} aktivuje proteinkinázu A, což vede k prodloužení primárních řasinek epitelových a mezenchymálních buněk [19,39]. V primárních řasinkách buněk endotelu arterií se vyskytují dopaminové receptory typu 5. V experimentu na buněčné kultuře endotelu myších arterií bylo pozorováno, že podání dopaminu vede k prodloužení primárních řasinek. Naopak vyřazení dopaminových receptorů na primárních řasinkách má za následek ztrátu jejich mechanosenzorické funkce [40]. Primární řasinky mohou reagovat již na

smykové napětí 0,0007 Pa [19]. Buňky endotelu bez primárních řasinek také odpovídají na změny smykového napětí řadou mechanismů, ale méně účinně než buňky endotelu s primárními řasinkami [19,41].

Primární řasinky buněk endotelu se v průběhu embryonálního vývoje, i v dospělém věku, nacházejí v oblastech s nízkým smykovým napětím nebo turbulentním prouděním krve. Byla pozorována korelace mezi nízkým smykovým napětím nebo turbulentním prouděním krve, nízkou hladinou transkripčního faktoru (Krüppel-like factor 2 – KLF2) v buňkách endotelu a přítomností primárních řasinek u těchto buněk endotelu [35,42]. Naopak nebyly pozorovány primární řasinky v oblastech s vysokým smykovým napětím a vysokou hladinou KLF2 v buňkách endotelu [19,43].

V dospělosti se primární řasinky nacházejí v predilekčních místech aterosklerózy, ve kterých je smykové napětí malé nebo proudění krve turbulentní [18]. Ve studii na myších se primární řasinky endotelu v predilekčních místech aterosklerózy vyskytovaly ve frekvenci 1 buňka endotelu s primární řasinkou na 3 buňky endotelu bez primární řasinky. Tyto primární řasinky dosahovaly délky 1–2 μm a směřovaly endoluminálně [18].

Mechanosenzorická funkce primárních řasinek je bifazická [12]. Proud krve vyvolá ohyb primární řasinky, který prostřednictvím polycystinových kalciových kanálů, lokalizovaných v primární řasince, vede k přechodnému vstupu Ca^{2+} do buňky v řádu sekund a tím iniciuje komplexní intracelulární biochemickou kaskádu, která zahrnuje kalcium, calmodulin, proteinkinázu B a proteinkinázu C, která vede k syntéze oxidu dusnatého [44]. Oxid dusnatý způsobuje účinkem na buňky hladkého svalstva cév vazodilataci. Kromě toho ohyb primární řasinky zprostředkovává mechanotransdukci do celé buňky. To je umožněno tím, že nukleárním centrem mikrotubulů axonematu primární řasinky je transformovaný mateřský

centriol centrosomu, který je mikrotubuly organizujícím centrem, ze kterého vyrůstají mikrotubuly do celé buňky a mikrotubuly jsou spojeny s ostatními složkami cytoskeletu [18]. Mechano-transdukce cytoskeletu vede k prodloužení účinku na expresi genů reagujících na napětí (shear-responsive genes), jako je transkripční faktor KLF2 a KLF4 [12].

Primární řasinky buněk endotelu embryonálního srdce

V embryonálním srdci se oblast s vysokým smykovým napětím nachází v místě endokardových polštářků, ve kterých se nepřítomnost primárních řasinek buněk endotelu shoduje s oblastmi endotelu-mezenchymálního přechodu [12]. Buňky endotelu endokardových polštářků procházejí procesem endotelu-mezenchymálního přechodu, v průběhu kterého se transdiferencují, získávají mezenchymální fenotyp a migrují do srdečního rosolu, kde vytvářejí základ srdečních chlopní. Vysoké smykové napětí spouští endotelu-mezenchymální přechod u buněk endotelu bez primárních řasinek, nikoliv však u buněk s primárními řasinkami [12].

Primární řasinky buněk endotelu fibrózních a ateromových plátů aorty

V elektronmikroskopické studii byl hodnocen výskyt primárních řasinek buněk endotelu v oblasti oblouku aorty. Vzorky byly odebrány při pitvě, do 3 hod po náhlém úmrtí, od 3 lidí ve věku 50–60 let [13]. Primární řasinky byly pozorovány na buňkách zdravého endotelu, endotelu fibrózních a ateromových plátů. Rozdíl byl ve frekvenci výskytu a v orientaci primárních řasinek. Primární řasinky na povrchu buněk zdravého endotelu a endotelu fibrózních plátů byly přítomny pouze u 20 % vyšetřených buněk. Dvě třetiny těchto primárních řasinek vyrůstaly z apikálního povrchu buněk endotelu směrem do lumina a pouze 1/3 primárních řasinek vyrůstala z bazálního povrchu buněk endotelu smě-

rem subendotelově. Na povrchu buněk endotelu ateromových plátů však byly primární řasinky přítomny u více než 90 % vyšetřených buněk a všechny vyrůstaly z bazálního povrchu buněk endotelu směrem subendotelově. Dle autorů studie je zvýšená frekvence výskytu primárních řasinek a zejména jejich výskyt na bazálním povrchu charakteristickým rysem buněk endotelu ateromového plátu [13].

Tato studie je ve shodě se studií, ve které byly elektronovým mikroskopem pozorovány primární řasinky na povrchu buněk endotelu lipoidních proužků a skvrn lidské aorty, které směřovaly z apikálního povrchu buněk endotelu směrem do lumina aorty [14].

Primární řasinky hladkých svalových buněk (leiomyocytů) cévní stěny

Primární řasinky leiomyocytů aorty byly poprvé popsány v 80. letech 20. století [16,17]. V elektronmikroskopické studii a imunofluorescenčním vyšetření konfokálním optickým mikroskopem s 3D rekonstrukcí buněk leiomyocytů tunica media aorty myši bylo pozorováno, že primární řasinky leiomyocytů, oproti očekávání, neodstupují kolmo k průsvitu aorty či zevnímu povrchu stěny aorty, ale na příčném řezu aortou preferují orientaci 58,3° směrem dovnitř stěny. Toto naklonění primárních řasinek může souviset s pohyby leiomyocytů při formování a růstu cév. Délka těchto primárních řasinek činí 3–5 μm a 92 % (78 z 86 vyšetřených) primárních řasinek je ohnutých [15]. Primární řasinky byly popsány i v leiomyocytech aorty lipoidních proužků a skvrn králíků [16] a člověka [17].

V kultuře leiomyocytů jsou primární řasinky orientovány náhodně. Pokud však v experimentu byla pipetou vytvořena rýha (scratch-wound) napříč touto buněčnou kulturou a buňky po 3,5–5,5 hod byly fixovány a imunofluorescenčně vyšetřeny, většina primárních řasinek na okraji rýhy byla orientována směrem k této mezeře.

V tomto experimentu 88,3 % (152 ze 172 vyšetřených) primárních řasinek leiomyocytů na okraji rýhy bylo orientováno směrem do této rýhy. Tato redistribuce orientace primárních řasinek leiomyocytů může mít význam v jejich cílené buněčné migraci a hojení ran [15]. Podobný jev byl v minulosti popsán i u primárních řasinek fibroblastů [45]. V primárních řasinkách leiomyocytů byla prokázána přítomnost polycystinu-1, polycystinu-2 a integrinu $\alpha\beta 1$. Pokud byl experiment s kulturou leiomyocytů proveden s přidáním protilátky proti integrinu $\alpha\beta 1$, byla reorientace primárních řasinek směrem do rýhy statisticky významně snížena na 29 % (34 ze 116 vyšetřených) primárních řasinek. Toto snížení reorientace primárních řasinek při blokování integrinu $\alpha\beta 1$ může znamenat, že alespoň zčásti je tato reorientace zprostředkována interakcí integrinu $\alpha\beta 1$ na primární řasince a extracelulárního prostředí. Pokud byl tento experiment proveden s přidáním chloralhydrátu, který vede ke ztrátě primárních řasinek bez současného poškození buněk, leiomyocyty bez primárních řasinek migrovaly směrem do rýhy statisticky významně pomaleji než buňky s primárními řasinkami. To ukazuje na roli primárních řasinek pro migraci leiomyocytů směrem k poranění [15].

Závěr

V posledních letech v mezinárodní literatuře exponenciálně přibývá publikací o patofyziologickém významu poruch tvorby, struktury a funkcí primárních řasinek při vzniku řady vývojových vad a onemocnění, od vzácných multiorgánových syndromů až po nejčastější civilizační onemocnění, jako je ateroskleróza, hypertenze a obezita. Studuje se role primárních řasinek v mechanobiologii kardiovaskulárního aparátu a jejich vztah k migraci buněk a kontrole buněčného cyklu. První skupinou léků, která v rámci klinických studií, prozatím v onkologických indikacích, cílí na signální dráhu, která je aktivní v pri-

márních řasinkách, jsou inhibitory signální dráhy Hedgehog.

Práce byla podpořena výzkumným úkolem UK-LF HK: PRVOUK P37/06.

Literatura

1. Satir P, Pedersen LB, Christensen ST. The primary cilium at a glance. *J Cell Sci* 2010; 123: 499–503.
2. Plotnikova OV, Golemis EA, Pugacheva EN. Cell cycle-dependent ciliogenesis and cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 2058–2061.
3. Dvořák J, Sitorová V, Hadži Nikolov D et al. Primary cilium – antenna-like structure on the surface of most mammalian cell types. *J Phys Conf Ser* 2011; 329: 12–22.
4. Pugacheva EN, Jablonski SA, Hartman TRm, Henske EP, Golemis EA. HEF1-dependent Aurora A activation induces disassembly of the primary cilium. *Cell* 2007; 129: 1351–1363.
5. Dvořák J, Sitorová V, Hadži Nikolov D et al. Primární řasinky a jejich biologické funkce. *Onkologie* 2011; 5: 234–238.
6. Zhu D, Shi S, Wang H, Liao K. Growth arrest induces primary-cilium formation and sensitizes IGF-1-receptor signaling during differentiation induction of 3T3-L1 preadipocytes. *J Cell Sci* 2009; 122: 2760–2768.
7. Jenkins D. Hedgehog signalling: emerging evidence for non-canonical pathways. *Cell Signal* 2009; 21: 1023–1034.
8. Clement CA, Kristensen SG, Møllgård K et al. The primary cilium coordinates early cardiogenesis and hedgehog signaling in cardiomyocyte differentiation. *J Cell Sci* 2009; 122: 3070–3082.
9. Myklebust R, Engedal H, Saetersdal TS, Ulstein M. Primary 9 + 0 cilia in the embryonic and the adult human heart. *Anat Embryol (Berl)* 1977; 151: 127–139.
10. Schatten H, Sun QY. The significant role of centrosomes in stem cell division and differentiation. *Microsc Microanal* 2011; 17: 506–512.
11. Proulx-Bonneau S, Annabi B. The primary cilium as a biomarker in the hypoxic adaptation of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells: a role for the secreted frizzled-related proteins. *Biomark Insights* 2011; 6: 107–118.
12. Egorova AD, Khedoe PP, Goumans MJ et al. Lack of primary cilia primes shear-induced endothelial-to-mesenchymal transition. *Circ Res* 2011; 108: 1093–1101.
13. Bystrevskaya VB, Lichkun VV, Antonov AS, Perov NA. An ultrastructural study of centriolar complexes in adult and embryonic human aortic endothelial cells. *Tissue Cell* 1988; 20: 493–503.
14. Haust MD. Endothelial cilia in human aortic atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987; 410: 317–326.
15. Lu CJ, Du H, Wu J et al. Non-random distribution and sensory functions of primary cilia in vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31: 171–184.
16. Haust MD. Ciliated smooth muscle cells in aortic atherosclerotic lesions of rabbit. *Atherosclerosis* 1984; 50: 283–293.
17. Haust MD. Ciliated smooth muscle cells in atherosclerotic lesions of human aorta. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 115–129.

18. Van der Heiden K, Hierck BP, Krams R et al. Endothelial primary cilia in areas of disturbed flow are at the base of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196: 542–550.
19. Van der Heiden K, Egorova AD, Poelmann RE, Wentzel JJ, Hierck BP. Role for primary cilia as flow detectors in the cardiovascular system. *Int Rev Cell Mol Biol* 2011; 290: 87–119.
20. Nauli SM, Jin X, Hierck BP. The mechanosensory role of primary cilia in vascular hypertension. *Int J Vasc Med* 2011; 2011: 276–281.
21. Berbari NF, Lewis JS, Bishop GA, Askwith CC, Mykityn K. Bardet-Biedl syndrome proteins are required for the localization of G protein-coupled receptors to primary cilia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 4242–4246.
22. Davenport JR, Watts AJ, Roper VC et al. Disruption of intraflagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease. *Curr Biol* 2007; 17: 1586–1594.
23. Nonaka S, Shiratori H, Saijoh Y, Hamada H. Determination of left-right patterning of the mouse embryo by artificial nodal flow. *Nature* 2002; 418: 96–99.
24. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med* 2009; 11: 473–487.
25. Zimmermann KW. Beiträge zur Kenntniss einiger Drüsen und Epithelien. *Arch Mikrosk Anat* 1898; 52: 552–706.
26. Sorokin S. Centrioles and the formation of rudimentary cilia by fibroblasts and smooth muscle cells. *J Cell Biol* 1962; 15: 363–377.
27. Sorokin SP. Reconstructions of centriole formation and ciliogenesis in mammalian lungs. *J Cell Sci* 1968; 3: 207–230.
28. Seeley ES, Nachury MV. The perennial organelle: assembly and disassembly of the primary cilium. *J Cell Sci* 2010; 123: 511–518.
29. Marion V, Stoetzel C, Schlicht D et al. Transient ciliogenesis involving Bardet-Biedl syndrome proteins is a fundamental characteristic of adipogenic differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1820–1825.
30. Kraus MJ, Jirsová Z. A contribution to the solitary ciliogenesis. *Folia Morphol (Praha)* 1973; 21: 265–268.
31. Martinek J, Kraus R, Jirsová Z. Differentiation and occurrence of the individual cilium. In: Dvořák M (ed.) *Biogenesis of Cell Organelles*. Acta Facultatis Medicinae Universitatis Brunensis 1974; 49: 261–263.
32. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 880–893.
33. Bloodgood RA. Sensory reception is an attribute of both primary cilia and motile cilia. *J Cell Sci* 2010; 123: 505–509.
34. Iomini C, Tejada K, Mo W, Vaananen H, Piperno G. Primary cilia of human endothelial cells disassemble under laminar shear stress. *J Cell Biol* 2004; 164: 811–817.
35. Van der Heiden K, Groenendijk BC, Hierck BP et al. Monocilia on chicken embryonic endocardium in low shear stress areas. *Dev Dyn* 2006; 235: 19–28.
36. Vennemann P, Kiger KT, Lindken R et al. In vivo micro particle image velocimetry measurements of blood-plasma in the embryonic avian heart. *J Biomech* 2006; 39: 1191–1200.
37. Poelmann RE, Van der Heiden K, Gittenberger-de Groot A, Hierck BP. Deciphering the endothelial shear stress sensor. *Circulation* 2008; 117: 1124–1126.
38. Cheng C, Helderma F, Tempel D et al. Large variations in absolute wall shear stress levels within one species and between species. *Atherosclerosis* 2007; 195: 225–235.
39. Besschetnova TY, Kolpakova-Hart E, Guan Y et al. Identification of signaling pathways regulating primary cilium length and flow-mediated adaptation. *Curr Biol* 2010; 20: 182–187.
40. Abdul-Majeed S, Nauli SM. Dopamine receptor type 5 in the primary cilium has dual chemo- and mechano-sensory roles. *Hypertension* 2011; 58: 325–331.
41. Ando J, Yamamoto K. Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress. *Circ J* 2009; 73: 1983–1992.
42. Slough J, Cooney L, Brueckner M. Monocilia in the embryonic mouse heart suggest a direct role for cilia in cardiac morphogenesis. *Dev Dyn* 2008; 237: 2304–2314.
43. Groenendijk BC, Hierck BP, Gittenberger-De Groot AC, Poelmann RE. Development-related changes in the expression of shear stress responsive genes KLF-2, ET-1, and NOS-3 in the developing cardiovascular system of chicken embryos. *Dev Dyn* 2004; 230: 57–68.
44. AbouAlaiwi WA, Takahashi M, Mell BR et al. Ciliary polycystin-2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades. *Circ Res* 2009; 104: 860–869.
45. Katsumoto T, Higaki K, Ohno K, Onodera K. The orientation of primary cilia during the wound response in 3Y1 cells. *Biol Cell* 1994; 81: 17–21.

doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D.
www.fnhk.cz
e-mail: dvorakj@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 12. 6. 2012
Přijato po recenzi: 26. 9. 2012

www.csgh.info