

UDK 611.1.018.7  
COBISS.SR-ID 225191948

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 2 (2016), str. 115-121.

## ZNAČAJ NEUREGULINA U RAZVOJU SRCA I BOLESTIMA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA

### THE IMPORTANCE OF NEUREGULIN IN THE DEVELOPMENT OF HEART AND DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

*Sonja Smiljić, Milica Mijović, Slađana Savić*

INSTITUT ZA FIZIOLOGIJU, MEDICINSKI FAKULTET PRIŠTINA SA PRIVREMENIM SEDIŠTEM U KOSOVSKOJ MITROVICI

**Sažetak:** Neregulin-1 pripada epidermalnim faktorima rasta (EGF) koji imaju ulogu u proliferaciji, diferencijaciji i očuvanju funkcije epitelnih ćelija dojke, glijalnih ćelija, neurona i miocita. Deluje na parakrini i jukstakrini način preko familije ErbB tirozin kinaza receptora (ErbB2, ErbB3 i ErbB4) koji sadrže ekstracelularna mesta za ligande, transmembranske domene i tirozin kinaza domene. NRG-ErbB signalni put koji je važan u embrionalnom razvoju srca ima svoju ulogu i u adultnom srcu. Neuregulin se uglavnom sintetise u endokardno endotelnim ćelijama i endotelnim ćelijama miokardnih kapilara. ErbB3 receptori su distribuirani na endotelnim ćelijama, a ErbB2/ErbB4 kompleks na kardiomiocitima. Solubilni NRG-1 izaziva proliferaciju kardiomiocita u embrionu, povećava preživljavanje, utiče na apoptozu kultura kardiomiocita i indukuje hipertrofični rast u neonatalnim i odraslim ventrikularnim kardiomiocitima. Pored uticaja na proliferaciju i diferencijaciju kardiomiocita, NRG-1 takođe promovise odgovarajuću diferencijaciju i regrutovanje ćelija provodnog sistema srca od kontraktilnih kardiomiocitima. Endogeni neuregulin može, takođe, uticati na srčanu funkciju delovanjem na nekardiomiocite promovišući angiogenezu. Kardioprotektivni efekat neuregulina-1 preko nekardiomiocita može se ostvariti povećanjem aktivnosti srčanih fibroblasta, gde administracija neuregulina rezultuje u smanjenju veličine ožiljka. Ishemijska oštećenja kardiomiocita i fizičko opterećenje dovode do aktivacije tkivnog neuregulina-1 koji je potentni inducer mobilizacije endotelnih progenitornih ćelija. S obzirom na to da je neuregulin neophodan u razvoju kardiovaskularnog sistema, regulaciji kardioprotektivnih signalnih mehanizama, moguće je da aplikacija rekombinantnih neuregulin izoformi može imati potencijalnu primenu u terapiji pojedinih srčanih oboljenja. Međutim, primena rekombinantnog NRG-1 može da stimuliše proliferaciju i nesrčanih ćelija. Pitanje je i da li će upotreba neuregulina u kardioprotekciji aktivirati samo za to namenjene receptore jer ako se NRG-1 daje sistemski može da aktivira receptore u drugim tkivima i promovise neželjene reakcije.

**Ključne reči:** neuregulin, ErbB receptori, srce, kardiovaskularni system.

**Summary:** Neuregulin-1 belongs to the epidermal growth factors (EGF) which have a role in cell proliferation, differentiation and function maintenance of epithelial breast cells, glial cells, neurons and myocytes. It acts in a paracrine and juxtacrine manner through family ErbB tyrosine kinases receptors (ErbB2, ErbB3, and ErbB4) which contain extracellular places for ligands, transmembrane domains and tyrosin kinase domains. NRG-ErbB signaling pathway that is important in embryonic development of the heart also has its role in adult heart. Neuregulin is mainly synthesized in the endocardial endothelial cells and endothelial cells of the myocardial capillaries. ErbB3 receptors are distributed on the endothelial cells and the ErbB2/ErbB4 complex in cardiomyocytes. Soluble NRG-1 induces proliferation of cardiomyocytes in the embryo, increases survival, affects the apoptosis of the culture of cardiomyocytes and induces hypertrophic growth in neonatal and adult ventricular cardiomyocytes. In addition to the effect on the proliferation and differentiation of cardiomyocytes, NRG-1 also promotes the proper differentiation and recruitment of cells of the vascular system of the heart from contractile cardiomyocytes. Endogenous neuregulin may also affect cardiac function by acting on the nekardiomiocite promoting angiogenesis. The cardio-protective effects of neuregulin-1 through nekardiomiocita can be achieved by increasing the activity of cardiac fibroblasts, where neuregulin administration results in reduction of the size of the scar. The ischemic damage of cardiomyocytes and physical strain lead to the activation of the tissue neuregulin-

**Adresa autora:** Sonja Smiljić, Nodilova 7/10, 11000 Beograd, Srbija.

*E-mail:* sonja.smiljic@med.pr.ac.rs

Rad primljen: 24. 3. 2016. Rad prihvaćen: 17. 4. 2016. Elektronska verzija objavljena: 19. 8. 2016.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

1, which is a potent inducer of endothelial progenitor cell mobilization. Since neuregulin is necessary in the development of the cardiovascular system, regulation of the cardio-protective mechanism of signaling, it is possible that the application of recombinant neuregulin isoforms may have potential application in the treatment of certain cardiac diseases. However, the use of a recombinant NRG-1 can stimulate the proliferation non-cardiac cells as well. The question is whether the use of neuregulin in the cardioprotection will trigger only the receptors intended for that because if NRG-1 is given systemically it can activate the receptors in other tissues and promote unwanted reactions.

**Key words:** neuregulin, ErbB receptors, heart, cardiovascular system

#### UVOD

Nepobitni dokazi o ulozi endokardnog endotela u embrionalnom razvoju srca i funkciji miokarda potvrđeni su nakon otkrića faktora rasta neuregulina poreklom iz endokardno endotelne ćelije. U ranoj embrionalnoj fazi neuregulin (NRG) se sintetizira i oslobađa iz srčanih endotelne ćelije i deluje kao parakrini molekul koji dovodi do aktivacije tirozin kinaze preko ErbB2 (HER-2 ili Neu) i ErbB4 (HER-4) receptora, distribuiranih u susednim kardiomiocitima [1]. Aktivacija ErbB2/ErbB4 kompleksa receptora uz pomoć neuregulina neophodna je za trebekulaciju primitivnog sunderastog srca [2]. Neuregulin kao faktor rasta predstavlja specifičan i bitan korak u endokardnoj jastučastoj formaciji aktivacijom kompleksa receptora ErbB2/ErbB4. Receptori su izraženi u prevalvularnim mezenhimnim ćelijama koje se nalaze u susedstvu endotelne ćelije odgovornih za sintezu neuregulina. Kod mutanta bez ErbB3 receptora dolazi do abnormalnog formiranja srčanih zalistaka sa posledničnom kongestivnom srčanom insuficijencijom i smrću u uterusu [3].

NRG-ErbB signalni put, koji je važan u embrionalnom razvoju srca, ima svoju ulogu i u adultnom srcu. Neuregulin se uglavnom sintetizira u endokardno endotelne ćelijama i endotelne ćelijama miokardnih kapilara. ErbB3 receptori su distribuirani na endotelne ćelijama, a ErbB2/ErbB4 kompleks na kardiomiocitima. Solubilni NRG-1 (rekombinantni humani glijalni faktor rasta 2 ili rhGGF2) izaziva proliferaciju kardiomiocita u embrionu, povećava preživljavanje, utiče na apoptozu kultura kardiomiocita i indukuje hipertrofičan rast u neonatalnim i odraslim ventrikularnim kardiomiocitima. Srčana mitogena aktivnost zavisna od delovanja 5-HT putem aktivacije 5HT2B receptora zavisi i od intaktnog neuregulin/ErbB signalnog puta, kako u embrionskom, tako i u odraslom srcu. Trajno prisustvo ovih proteina u odraslom srcu ukazuje na to da je neuregulin endotelne ćelije porekla bitan

za funkciju miokarda, što je još jedan primer neophodne endotelno-miokardne veze za normalnu srčanu funkciju [4].

#### Grada i funkcija neuregulina

Neuregulini su familija faktora rasta čiji su geni identifikovani na ekson kodu za epidermalne faktore rasta (EGF), pronađeni kod sisara, sa delimičnom homologijom u porodici više srodnika. Neuregulin je prvi put bio izolovan iz nervnog tkiva gde je bilo otkriveno da promovira proliferaciju Švanovih ćelija i dobio je naziv glijalni faktor rasta (GGF). Glijalni faktor rasta stimuliše fosforilaciju tirozin kinaze putem aktivacije ErbB2 receptora i deluje na mitogenu aktivnost Švanovih ćelija [5]. U kasnijim studijama identifikovani su slični phospho ErbB2 stimulirajući proteini, koji su bili pronađeni kao izoforme kodirane od jednog gena. Identifikacija još tri gena koji kodiraju slične funkcionalne izoforme dovela je do identifikacije drugih članova neuregulin familije. Radi jednostavnosti, mi koristimo termin neuregulini da označimo sve izoforme za bilo koji od četiri neuregulina kodirana sa identifikovanih gena. Gen za NRG-1 je najproučavaniji, lociran na hromozomu 8 i kod ljudi i kod miševa. NRG-1 kodira 21 ekson i smatra se da može da dovede do više od 31 proteinskih izoformi. N terminalne sekvence razlikuju NRG-1 izoforme kao što su tip I, II, III, IV, V i tip VI [6].

Šest tipova neuregulin-1 izoformi je klasifikovano na osnovu njihovih amino-terminalnih sekvenci. Izoforma tip III sadrži cisteinom bogate domene (CRD), kao transmembranske domene. Svih 6 tipova izoformi imaju domene slične epidermalnom faktoru rasta (EGF). Tip I, II, IV i V imaju imunoglobulinima slične domene između N-terminalne sekvence i EGF domena, sa ili bez regiona razdvajanja, dok su N-terminalni regioni u tipu III i VI direktno povezani samo sa EGF domenima. Varijante se takođe generišu i zbog veza u C-terminalnom region. Između dva

regiona je C-terminalni transmembranski domen (TMC). Najviše neuregulin-1 izoformi su sintetisani kao transmembranski prekursor polipeptidi (pro-NRG-1) sa EGF domenima lociranim u ekstracelularnom region, ali u tipu III, oba, M- i C-terminalni region su locirani unutar ćelije.

Aminoterminalni region neuregulina-1 može da uključuje signalne peptide, domene bogate u cisteinu, imunoglobulinima slične domene, domene slične faktorima rasta i region glikolizacije. NRG-2, -3 i -4 oblici imaju daleko manji broj izoformi N-terminalnih sekvenci. NRG-2 kodira dve varijante N-terminalnih sekvenci, tip 1A i tip 1B. U svim neuregulinima je prisutan epidermalnom faktoru rasta sličan domen, koji posreduje receptorsku vezu i može biti klasifikovan zasnovano na C-terminalnim sekvencama EGF sličnim domenima, koji variraju između  $\alpha$  i  $\beta$  izoforma i svaki može biti prisutan u odvojenoj varijanti. C-terminal za EGF domen je jukstamembranski region, koji se ponaša kao mesto proteolitičkog cepanja. C-terminal jukstamembranskog regiona je transmembranski domen, praćen sa a-, b- ili c-tipom citoplazmatičnih nastavaka. Posebnost građe i funkcionalne veze svakog NRG domena obezbeđuje razumevanje signalne specifičnosti neuregulina. Kringle domeni, karakteristični samo za tip II, sastoje se od trostruko uvijenih, 3-disulfidnih mostova, koji su inače prisutni u faktorima koagulacije i smatra se da služe kao protein-protein vezujuća polja. Imunoglobulinima slični domeni imaju oko 80 aminokiselinskih rezidua formirajući 7-10  $\beta$  podgrupa i obezbeđuju različite ćelijske funkcije, uključujući molekularni transport, adheziju, morfogenu kontrolu i identifikaciju ćelija. Jedinstveni region svih neuregulina, EGF sličan domen, je proteinski domen koji se sastoji od 6 cisteinskih rezidua, koje formiraju 3-disulfidne veze. Nrg- $\beta$  izoforma je suštinski potentnija od Nrg- $\alpha$  izoforme. Međutim to ne sugeriše da su Nrg- $\beta$  izoforme biološki irelevantnije, jer je potvrđeno da je Nrg- $\alpha$  neophodan u razvoju dojki [7].

NRG-1 deluje na parakrini i jukstakrini način preko familije ErbB tirozin kinaza receptora (ErbB2, ErbB3, i ErbB4). ErbB receptori sadrže ekstracelularna mesta za ligande, transmembranske domene i tirozin kinaza domene. NRG-1 vezujući se za ErbB3 i ErbB4 (ali ne i za ErbB2), indukuje konformacione promene koje dozvoljavu

dimerizaciju ErbB2 ili aktivaciju ligandima ErbB3 ili ErbB4 receptora.

#### **Značaj neuregulina u razvoju srca**

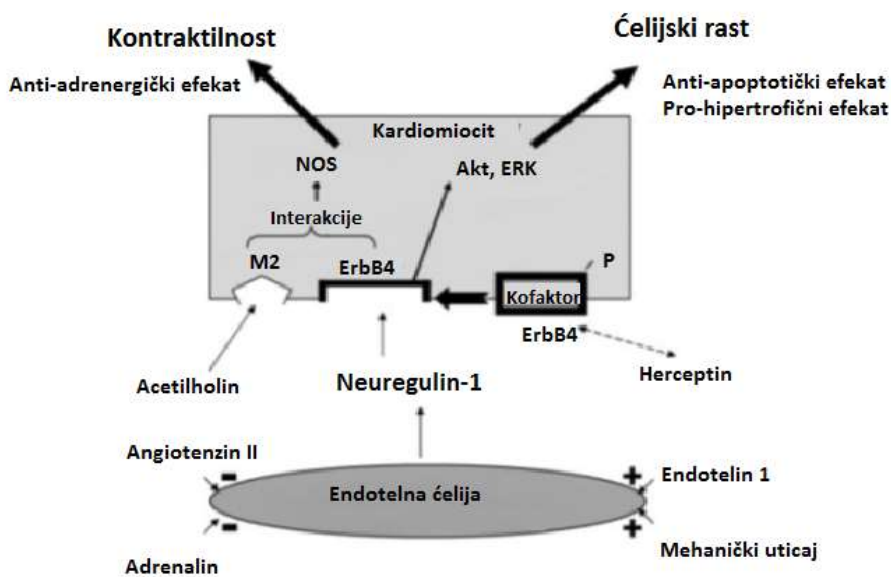
Sredinom 90-ih godina ukazalo se na ključnu ulogu neuregulin/ErbB signalnog puta u razvoju srca [8]. U prenatalnom srcu, NRG-1 i NRG-2 se sintetisu u endokardno endotelnim i mikrovaskularnim endotelnim ćelijama u srcu. Nakon oslobađanja u ekstracelularni prostor, neuregulin se vezuje za ErbB4 receptore prisutne na miokardu. Vezivanje neuregulina-1 i -2 na ErbB4 promovise proliferaciju i diferencijaciju kardiomiocita u razvoju srca. Postoji jasno razgraničenje u specifičnosti koja kontroliše ovu proliferaciju, kako na nivou liganda, tako i na nivou receptora. Za prenatalni razvoj srca neophodan je neuregulin-1 koji sadrži imunoglobulinima slične domene. Kod *knock out* miševa evidentirano je da nedostatak Ig-neuregulina-1 može biti odgovoran za nenormalno tanak miokardni zid. Zanimljivo je da i pored ekspresije proteina NRG-2 u prenatalnom srcu, to nije dovoljno za odvijanje kardiomiocitne proliferaciju u odsustvu Ig-Nrg-1 proteina. Podatak ide u prilog činjenici da nedostatak NRG-2 nije letalan za embrion niti ima efekte na srce. Posmatrano na nivou receptora, nedostatak ErbB4 ili ErbB2 rezultuje fenotipom koji je sličan nedostatku neuregulinu-1, gde odsustvo bilo kojih receptora dovodi do nedovoljnog razvoja miokardnog zida. Konačno, smanjenje debljine miokarda vidi se kod nedostatka NRG-1, ErbB2 i ErbB4 što dovodi do insuficijencije razvoja srca i trabekulacije zida komora. Nivo neuregulina-1 mora biti jasno regulisan, jer ektopična sineteza neuregulina u razvoju srca može dovesti do hipertrabekulacije i malformacija poznatih kao nekompaktnost ventrikula, povezano sa brojnim kongenitalnim srčanim bolestima. ErbB3 je detektovan u mezenhimu i srčanom endotelu tokom razvoja srca, ali ne i kod odraslih. Ta posebna lokalizacija se odražava na nenormalni razvoj srca kod miševa bez ErbB3. Pored uticaja na proliferaciju i diferencijaciju kardiomiocita, NRG-1 takođe promovise odgovarajuću diferencijaciju i regrutovanje ćelija provodnog sistema srca od kontraktilnih kardiomiocitima [9].

### ***Uloga neuregulina u fiziološkim i patofiziološkim procesima u srcu***

Neregulin-1 pripada epidermalnim faktorima rasta (EGF) koji imaju ulogu u proliferaciji, diferencijaciji i očuvanju funkcije epitelnih ćelija dojke, glijalnih ćelija, neurona i miocita. Ovi biološki efekti su posredovani preko seta tirozin kinaza ligand zavisnih receptora (ErbB2, ErbB3, ErbB4) što dovodi do fosforilacije i posledične signalizacije. Dobro je opisan signalni put NRG-1/ErbB zbog neophodne uloge u razvoju srca i nervnog sistema. On ima svoje mesto u patofiziologiji shizofrenije i nekih karcinoma. Prvi podaci o značaju neuregulina kod ljudi dobijeni su nakon primene lekova koji ostvaruju svoj efekat putem aktivacije ErbB2 receptora, takođe poznat kao humani epidermalni faktor rasta-2/neu (HER-2).

To su bili pacijenti sa metastaskim tumorom karcinoma dojke koji su u terapiji primali i monoklonska antitela anti ErbB2, lek trastuzumab (herceptin), sam ili u kombinaciji sa antraciklinom. Kod ovih bolesnika se češće javljala srčana insuficijencija i sistolna disfunkcija komora [10]. Endogeni i egzogeni neuregulin-1 imaju kardioprotektivne i kardioregenerativne funkcije i mogu da utiču na apoptozu, neregularnost miofibrila, antraciklinom indukovanu kardiomiopatiju, formiranje ožiljka kao i proliferaciju kardiomocita postnatalno (slika 1). Najvažniji efekti neuregulina u kardioprotekciji i kardioregeneraciji su, u stvari, efekti faktora rasta, poput efekta insulinu sličnog faktora rasta (IGF-1), periostin peptidu, ili fibroblastični faktor rasta-1 (FGF-1).

Slika 1. Mesto sinteze i uticaj neuregulina na srce.



NRG-1/ErbB sistem je odgovoran za fiziološku adaptaciju srca pri promenjenim srčanim zahtevima. Ovaj koncept je objašnjen kroz signalni put NRG-1/ErbB tokom adaptacije kardiovaskularnog sistema u trudnoći. U eksperimentu na miševima pokazano je da se osovina NRG/ErbB2 aktivira u trudnoći. Supresija ErbB sa ErbB tirozin kinaza inhibitorima tokom trudnoće dovela je do povećane ventrikularne dilatacije, smanjenja sistolne funkcije i prevremenog uginuća pregnanantnih miševa. Ovim se potvrdila važnost

intaktne neuregulin-1/ErbB signalne osovine za adaptaciju srčane morfologije i funkcije na nove uslove [11].

Takođe, *in vitro* studijama je objašnjen ćelijski mehanizam kojim NRG/ErbB signalni put može regulisati adaptaciju srca na stres. Zaključcima ove studije je potvrđen koncept da parakrini i jukstakrini sistem regulišu interakcije između mikrovaskularnih endotelnih ćelija i kardiomocita. Brojne izoforme NRG-1 se sintetišu u endotelnim ćelijama. Većinom je to tip I pre-neuregulina čija se proteolitička

aktivacija mora desiti u neuregulin-1 da bi se iz endotelih ćelija oslobodio aktivni ligand. Blagi oksidativni stres izaziva oslobađanje i delovanje NRG-1, testirano u *in vitro* uslovima, preko membranskih metaloproteaza, kao što je objašnjeno u sistemu nervnih ćelija. Slično, drugi fiziološki stimuli mogu da utiču na oslobađanje i delovanje NRG-1, kao što su angiotenzin, fenilefrin i endotelin [12]. Mada je izoforma NRG-1 izražena u srčanim mikrovaskularnim endotelnim ćelijama, nije potpuno jasna uloga koju ova forma neuregulina ima u srcu.

ErbB2 i ErbB4 receptori su distribuirani na kardiomiocitima adultnog srca. ErbB3 receptori su takođe prisutni u adultnom miokardu, ali njihova uloga nije poznata. Na izolovanim kardiomiocitima rekombinantni neuregulin-1  $\beta$  aktivira ErbB2 i ErbB4 receptore, fosforilacija receptora dovodi do aktivacije ekstracelularnim signalom regulisane kinaze (Erk), mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK), fosfatidil-3 kinaze (PI3K), proteinske kinaze B (Akt) i fokalne adhezion kinaze (FAK), dovodeći do promena u funkciji miocita, uključujući ćelijsko preživljavanje, funkciju mitohondrija, proliferaciju, rast, unos glukoze, nivo kalcijuma u sarkoplazmatskom retikulumu i formiranje fokalnih pripoja. NRG-1 $\beta$  takođe reguliše adrenergički odgovor kardiomiocita, ima negativan inotropni efekat na izolovane papilarne mišiće i štiti miocite od ćelijske smrti indukovane aktivacijom  $\beta$ 1 receptora.

Poput neuregulina-1 i IGF-1, FGF-1, FGF-2, urocortin, VEGF, TGF beta-1 i kardirotrofin-1 su povezani sa smanjenjem apoptoze u srcu. Međutim, administracija Nrg-1 nakon ligature prednje leve koronarne arterije nema efekta na apoptozu, dok kod tretmana dijabetične kardiomiopatije u slučaju bivalente administracije NRG-1 nakon antraciklinom indukovane kardiotoksičnosti izaziva smanjenje kardiomiocitne apoptoze. Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, nivo neuregulina je normalan, dok je ekstremno mali broj ErbB2 i ErbB4. Ovi podaci sugerišu o značaju receptora u insuficijentnom miokardu.

Endogeni neuregulin može takođe uticati na srčanu funkciju delovanjem na nekardiomiocite. NRG-1 promovira srčanu funkciju utičući na angiogenezu. Endotelni neuregulin promovira angiogenezu u oba, u *in vitro* i *in vivo* uslovima, a smanjenje neuregulina u angiogenezi je povezano sa ishemijskim

oštećenjima, ukazujući na ulogu neuregulina kao proangiogenetskog faktora. Neuregulin stimuliše angiogenezu nezavisno od VEGF. Kardioprotektivni efekat neuregulina-1 preko nekardiomiocita može se ostvariti povećanjem aktivnosti srčanih fibroblasta, gde administracija neuregulina rezultuje u smanjenju veličine ožiljka. Da li neuregulin deluje direktno ili indirektno na fibroblaste nije poznato i predstavlja još jedno polje za istraživanje kardioprotektivnog efekta NRG-1.

Kako neuregulin utiče na adultno srce ostaje intrigantno polje za istraživače. Endotelin-1 povećava kontraktilnost srca i povećava ekspresiju neuregulina, dok je angiotenzin II i fenilefrin smanjuju [13]. Ovo govori o važnosti mehanizma za regulaciju neuregulin signalnog puta nivoom liganda koji određuje veličinu srčanih zahteva. Integirni su familija receptora na mnogim ćelijama, pa i na kardiomiocitima, koji su osetljivi na mehanički stres i mogu biti netipični receptori za NRG-1. Ekspresija neuregulina u trudnoći je povećana u vreme kada hemodinamski stres povećava srčane zahteve. Paralele su viđene između neuregulina i drugih faktora rasta potvrđujući protektivnu ulogu na srce, što može biti značajno u rasvetljavanju terapijskog potencijala srčanih faktora rasta (slika 2).

Endotelne progenitorne ćelije (EPC) poreklom iz koštane srži igraju ulogu u obnavljanju tkiva nakon ishemijskog oštećenja. Ishemijska oštećenja kardiomiocita i fizičko opterećenje dovode do aktivacije tkivnog neuregulina-1 i potentni su induciji mobilizacije EPC i regrutovanja u srčane i skeletne mišiće [14]. Interesantno je da endotelne progenitorne ćelije imaju ErbB2 i ErbB3 receptore, koje aktivira NRG-1. U kojoj meri NRG-1 modulira funkciju endotelih ćelija u stanjima kao što je oporavak miokarda nakon ishemije ostaje da se potvrdi u narednim istraživanjima.

#### ***Uloga neuregulina kao potencijalnog biomarkera***

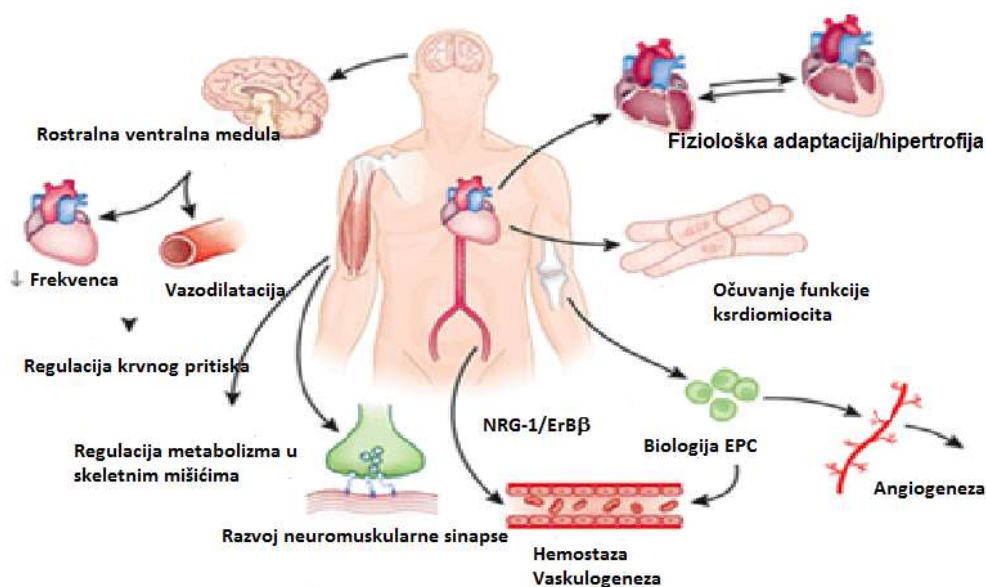
Poznati su značaj i uloga neuregulina u skeletnim mišićima tokom opterećenja, u srcu tokom oštećenja, kao i pri promeni hemodinamskog opterećenja. Ovo navodi na činjenicu da bi bilo poželjno izmeriti nivo neuregulina-1 u plazmi ili serumu. U zdravih osoba, nivo neuregulina-1 je povezan sa fizičkom utreniranošću i stanjem zdravlja. Tako, nivo neuregulina korelira sa prognozom bolesti kod

osoba sa srčanom insuficijencijom. Takođe, viši nivo neuregulina povezan je sa lošijom prognozom ishemijske bolesti srca. U pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću bez ishemije ili srčane insuficijencije, nivo neuregulina-1 obrnuto je povezan sa težinom koronarne arterijske bolesti. Interesantno je da je nivo neuregulina-1 bio viši u pacijenata sa stres indukovanom ishemijom (15). Moguće je da nivo neuregulina u plazmi može biti klinički indikator u bolestima srca i kardiovaskularnog sistema.

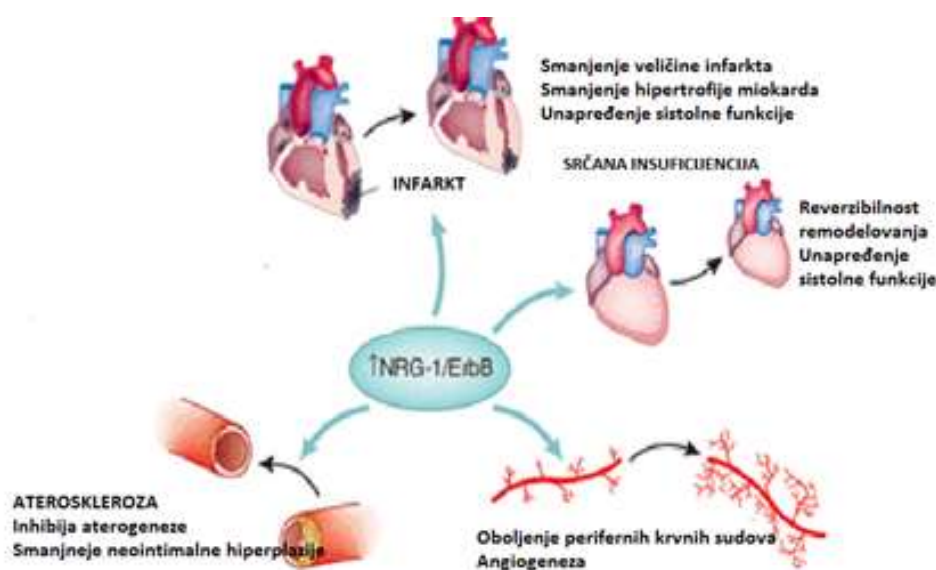
### Neuregulin u terapiji kardiovaskularnih bolesti

S obzirom na to da je neuregulin neophodan u razvoju kardiovaskularnog sistema, regulaciji kardioprotektivnih signalnih mehanizama, moguće je da aplikacija rekombinantnih neuregulin izoformi može imati potencijalnu primenu u terapiji pojedinih srčanih oboljenja (slika 3).

Slika 2. Fiziološka i patofiziološka uloga neuregulina-1 na kardiovaskularni system.



Slika 3. Potencijalni efekti neuregulina-1 u terapiji kardiovaskularnih bolesti.



Ima više kliničkih ispitivanja o administraciji NRG-1 kao srčanoj terapiji, ali je uglavnom on ograničen na lečenje sistolne disfunkcije. Eksperimenti na životinjama sa dijabetičnom kardiomiopatijom i angiotenzin-II izazvanim oštećenjem pokazali su da administracija NRG-1 može da ublaži dijastolnu disfunkciju. Imajući u vidu visoku učestalost dijastolne disfunkcije, buduća istraživanja kojima NRG-1 tretman može ublažiti disfunkcija predstavlja važnu oblast istraživanja. Treba istražiti primenu neuregulina u terapiji dilatirane i hipertofične kardiomiopatije. Da li tretman NRG-1 može da poboljšaju restriktivnu i aritmogenu kardiomiopatiju je nepoznato, i predstavlja još jedan intrigantan prostor za buduće studije. Poznato je da neuregulin povećava broj kardiomiocita, a ne njihovu veličinu, ali tačan mehanizam poboljšanja srčane funkcije neuregulinom u akutnoj srčanoj insuficijenciji nije poznat [16].

Kritičko pitanje za primenu terapije neuregulinom je kako, kada i u kojim bolestima ga primeniti? Najveći benefit terapije neuregulinom na srce je nakon oštećenja miokarda. Neuregulin pormoviše preživljavanje kardiomiocita. U terapiji karcinoma antraciklinom, koji je kardiotoksičan i čija administracija oštećuje srce, neuregulin ima kardioprotektivni efekat na srce. Otuda se sugeriše koterapija antraciklina i neuregulina [17].

Međutim primena rekombinantnog NRG-1 može da stimuliše proliferaciju i nesrčanih ćelija. Pitanje je i da li će upotreba neuregulina u kardioprotekciji aktivirati samo za to namenjene receptore jer ako se NRG-1 daje sistemski može da aktivira receptore u drugim tkivima i promoviše neželjene reakcije [18].

Genetska arhitektura neuregulina omogućava postojanje brojnih izoformi. Različite izoforme imaju i preklapajuće i drugačije efekete, što odražava kompleksnost Nrg/ErbB signalnog puta. Različite efekti neuregulina koji mogu da budu iskoristivi za kliničku primenu sa višestrukim efektima na srce pokazuju velike mogućnosti za lečenje srčane insuficijencije.

#### LITERATURA

- Parodi EM, Kuhn B. Signalling between microvascular endothelium and cardiomyocytes through neuregulin. *Cardiovasc Res*, 2014; 102 (2): 194–204, doi: 10.1093/cvr/cvu021.
- Hertig CM, Kubalak SW, Wang Y, Chien KR. Synergistic roles of neuregulin-1 and insulin-like growth factor-I in activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway and cardiac chamber morphogenesis. *J Biol Chem*, 1999; 274: 37362–37369.
- Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser Cetal. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature*, 1995; 378: 394–398. 68.
- Gassmann M, Casagrande F, Orioli D, Simon H, Lai C, Klein R et al. Aberrant neural and cardiac development in mice lacking the ErbB4 neuregulin receptor. *Nature*, 1995; 378: 390–394.
- Marchionni MA, Gooden AD, Chen MS, Birmingham-McDonogh O, Kirk C, Hendricks M et al. Glial growth factors are alternatively spliced erbB2 ligands expressed in the nervous system. *Nature* 1993;362:312–318.
- Steinhorsdottir V, Stefansson H, Ghosh S, Birgisdottir B, Bjornsdottir S, Fasquel AC et al. Multiple novel transcription initiation sites for NRG1. *Gene* 2004;342:97–105.
- Li L, Cleary S, Mandarano MA, Long W, Birchmeier C, Jones F Eetal. The breast protooncogene, HRG alpha regulates epithelial proliferation and lobulo alveolar development in the mouse mammary gland. *Oncogene* 2002;21:4900–4907.
- Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser C. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995; 378(6555):394–8.
- Emily M. Parodi ME, Kuhn B. Signalling between microvascular endothelium and cardiomyocytes through neuregulin. *Cardiovascular Research* 2014 ;102:194–204 doi:10.1093/cvr/cvu021
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783–792. [PubMed: 11248153]
- Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Activation of the neuregulin/ErbB system during physiological ventricular remodeling in pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011; 300: H931–H942. [PubMed: 21186272].
- Lemmens K, Segers VF, Demolder M, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. *J Biol Chem*, 2006; 281: 19469–19477. [PubMed: 16698793].
- Smiljic S, Radović D, Nestorović V, Milanović Z, Biševac B. Endotelini kao medijatori u modulaciji srčanih performansi. *Praxis medica*, 2014; 3 (4): 79–84.
- Lee PSS, Poh KK. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *World J Stem Cells*, 2014. July 26; 6 (3): 355–366, doi: 10.4252/wjsc.v6.i3.355
- Rupert CE, Coulombe KL. The Roles of Neuregulin-1 in Cardiac Development, Homeostasis, and Disease. *Biomark Insights*. 2015; 10 (1): 1–9. doi: 10.4137/BMI.S20061.
- Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. 2007; 116 (8): 954–60.
- Noireaud J, Andriantsitohaina R. Recent Insights in the Paracrine Modulation of Cardiomyocyte Contractility by Cardiac Endothelial Cells. *BioMed Research International*, 2014, Article ID 923805, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/923805>
- Odiete O, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. *Circ Res*, 2012; 111 (10): 1376–85, doi: 10.1161