

CO NA TO VĚDA: Mechanotransdukce – od molekulárních mechanismů k terapeutickým cílům

Buněčná mechanotransdukce je důležitý biologický proces, který probíhá ve všech živých organismech. Poprvé byla studována na základě Wolffa zákona, který popisuje přizpůsobení kostní tkáně mechanické zátěži, a postupně se poznání rozšířilo na růst, vývoj a udržování rovnováhy (homeostázy) všech tkání [1]. V současné době je předmětem intenzivního výzkumu vliv různých mechanických podnětů na řadu patofyziologických procesů, včetně embryonálního vývoje [2], obnovy tkání a hojení ran [3], regenerace nervové tkáně [4], fibrózy [5], vzniku nádorů (tumorigeneze) [6] a rezistence vůči nádorové imunoterapii [7]. Mechanické síly jsou tak nedílnou součástí jak vývoje biologických tkání, tak udržování zdravých fyziologických funkcí.

To, že naše tělo dokáže vnímat fyzickou zátěž, potvrzuje řada běžných příkladů. Síly působící na kost jsou vnímány osteocyty, které následně řídí činnost osteoblastů (buněk tvořících kost) a osteoklastů (buněk kost odbourávajících) a přizpůsobují tak stavbu a pevnost kosti skutečnému zatížení. Při nedostatečném mechanickém zatížení se naopak kost vyvíjí abnormálně. Mechanické napětí v aortální chlopni může vést k přeměně chlopenních buněk na kalcifikující typ, a přispívat tak ke vzniku kalcifikované aortální stenózy [8]. Poruchy mechanického vnímání buněk se dnes spojují také s osteoporózou, osteoartrózou, tendinopatiemi, svalovou atrofií či degenerací meziobratlových plotének [8,9].

Buňky dokážou mechanické podněty nejen vnímat, ale také na ně cíleně reagovat. Funkční iontové kanály a receptory na buněčné membráně detekují biomechanické signály a spouštějí změny ve struktuře cytoskeletu i navazující biochemické signální kaskády [10]. Mechanický signál se přitom šíří až k jaderné membráně, která na změny napětí cytoskeletu reaguje úpravou transkripce genů. Právě tento proces, při němž se mechanický podnět přeměňuje na biochemickou odpověď buňky, nazýváme **mechanotransdukce**. Na jeho poznatcích staví nový obor nazývaný **mechanomedicína**, jehož cílem je využít porozumění mechanobiologii k diagnostice a léčbě onemocnění přímo u jejich biomechanických kořenů [8,11].

Jak buňky vnímají sílu: Mechanické podněty v lidském těle

Mezi klíčové mechanické podněty, které ovlivňují komunikaci buňky s mimobuněčnou hmotou (extracelulární matrix, ECM) a přenos signálu do nitra buňky, patří hydrostatický tlak, smykové napětí vyvolané prouděním tekutin, tahová síla a tuhost extracelulární matrix. Nově byla popsána i viskozita mimobuněčné tekutiny. Tyto podněty regulují vývoj, diferenciaci, adhezi, migraci a dělení buněk i tvorbu mezibuněčné hmoty a v konečném důsledku ovlivňují regeneraci a opravu tkání, ale i vznik fibrózy či nádorového bujení [11].

Hydrostatický tlak

Hydrostatický tlak (HT) se uplatňuje v orgánech obsahujících tekutinu – v cévách, srdci, oku, kloubní dutině či močovém měchýři. Zatímco v běžném intersticiálním prostoru činí přibližně $-4 \text{ cm H}_2\text{O}$, u solidních nádorů a edematózních tkání dosahuje hodnot $25\text{--}40 \text{ cm H}_2\text{O}$ [11,12]. Fyziologický, periodicky působící tlak podporuje vývoj a organizaci kostní tkáně [13]. Mechanosenzitivní kanál Piezo1 na tlak reaguje aktivací signálních drah MAPK a p38 a zvýšenou tvorbou kostního morfogenetického proteinu 2 (BMP2), čímž ovlivňuje osud mezenchymálních kmenových buněk [14]. Patologicky zvýšený tlak naopak poškozuje tkáň: tlak 40 mmHg podporuje zánětlivou odpověď a elektrickou remodelaci srdečních síní [15], tlak 50 mmHg aktivuje v jaterních hvězdčovitých buňkách dráhu RhoA/ROCK a tvorbu α -aktinu hladkého svalu (α -SMA), a přispívá tak k jaterní fibróze [16]. Dlouhodobý tlak v močovém měchýři nad $40 \text{ cm H}_2\text{O}$ je považován za patologický a představuje možnou příčinu fibrózy jeho stěny [17]. V síních vyvolává vysoký tlak proliferaci fibroblastů a ukládání kolagenu prostřednictvím dráhy TGF β 1/Smad3 [18].

Smykové napětí vyvolané prouděním tekutiny

Proudící krev působí na stěnu cév třecí silou, tzv. smykovým napětím (fluid shear stress, FSS). Ve velkých cévách dosahuje přibližně 10 dyn/cm^2 , v arteriolách kolem 50 dyn/cm^2 [19]. Stabilní laminární proudění působí na cévní stěnu protizánětlivě: aktivuje transkripční faktory KLF2/4 a endoteliální syntázu oxidu dusnatého (eNOS) a brání adhezi buněk i tvorbě trombů.

Turbulentní, oscilační či nízké smykové napětí ($\leq 5 \text{ dyn/cm}^2$) naopak zvyšuje propustnost endotelu, aktivuje prozánětlivý jaderný faktor κB (NF- κB) a adhezní molekuly ICAM-1 a VCAM-1, což vede k náboru monocytů a rozvoji aterosklerózy [20,21]. Proudění vnímá celá skupina mechanosenzorů: integriny, glykokalyx, primární řasinky, receptory spřažené s G-proteiny, iontové kanály a mechanosenzorický komplex tvořený molekulami PECAM-1, VE-kadherinem a receptorem VEGFR2 [22]. Významným senzorem je opět kanál Piezo1, který řídí vývoj cévní stěny a cévní tonus [23]. Zajímavé je, že $\beta 1$ -integrin rozlišuje směr proudění a řídí orientaci endoteliálních buněk ve směru toku krve [24].

Tahová síla

Tahová síla (natahování) je klíčová pro pohyb svalů a kloubů, přestavbu cév a srdce i pro dělení a diferenciaci buněk. Její velikost, frekvence a doba působení určují, zda buňky budou růst, diferencovat se, migrovat, nebo podléhat apoptóze. Po aktivaci integrinů se spouští dráha p38 MAPK, tvorba oxidu dusnatého (NO) a reaktivních forem kyslíku (ROS) [11]. Názorně to ukazuje chrupavka: při fyziologickém protažení chondrocytů o 3 % a 8 % převažuje vápníková signalizace přes kanál TRPV4, kdežto při patologickém protažení o 18 % se uplatňuje kanál Piezo2 [25]. Tatáž buňka tedy „rozlišuje“ zdravou a škodlivou zátěž různými senzory. Cyklické protahování zároveň aktivuje alkalickou fosfatázu (ALP) a osteogenní markery (osteopontin, RUNX2, kolagen typu I, osteokalcin) [26].

Tuhost extracelulární matrix

Extracelulární matrix tvoří kolagen (vysoká pevnost v tahu, nízká pružnost), elastin (vysoká pružnost), fibronectin, laminin, proteoglykany a glykosaminoglykany. Její tuhost se v jednotlivých orgánech výrazně liší a s onemocněním se mění. Zdravá plicní tkáň má Youngův modul pružnosti přibližně 1 kPa, u idiopatické plicní fibrózy však tuhne na 30–50 kPa [27]. Zdravá jaterní tkáň vykazuje tuhost 1,5–4,5 kPa, v pozdních stádiích fibrózy až 16,3–48 kPa [28]. Ztuhlá matrix aktivuje integriny a dráhu RhoA/ROCK, podporuje ukládání kolagenu a fibronectinu a prostřednictvím faktorů YAP/TAZ zpětně zvyšuje svou vlastní tuhost. Vzniká tak bludný kruh, který fibrózu dále zesiluje [11,29].

Molekulární aparát mechanotransdukce: Od membrány až k jádru

Mechanotransdukce probíhá prostřednictvím propojené sítě buněčných struktur, kterou lze přirovnat ke štafeti. Na povrchu buňky reagují mechanosenzitivní iontové kanály na napětí membrány tokem iontů. Mezibuněčné spoje vnímají sílu mezi sousedními buňkami, fokální adheze propojují integrinové receptory s extracelulární matrix. Cytoskelet pak sílu rozvádí celou buňkou a skrze komplex LINC ji předává jádru, kde ovlivňuje jaderné póry, uspořádání chromatinu a v konečném důsledku expresi genů [8].

Mechanosenzitivní iontové kanály Piezo a TRPV4

Proteiny Piezo1 a Piezo2 byly popsány v roce 2010 jako evolučně zachované, mechanicky aktivované kationtové kanály [30,31]; za jejich objev získal Ardem Patapoutian v roce 2021 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. Lidský Piezo1 tvoří 2521 aminokyselin, Piezo2 tvoří 2752 aminokyselin. Piezo1 propouští především vápenaté ionty (Ca^{2+}) a uplatňuje se v cévním systému, regulaci objemu červených krvinek, dělení a migraci buněk i ve vrozené imunitě. Piezo2 zodpovídá za vnímání doteku, propiocepci (vnímání polohy těla), mechanickou bolest, dýchání či vnímání náplně močového měchýře [11,32]. Mechanické natažení epitelu vyvolává přes Piezo1 rychlé dělení buněk [33] a kanál reaguje i na fyzikální podněty, jako je ultrazvuková stimulace neuronů [34]. Druhým důležitým kanálem je TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4), který reaguje na napětí membrány, osmotické změny i tuhost matrix a spolu s Piezo1 řídí vápníkovou signalizaci, přestavbu cytoskeletu a směrovanou migraci buněk [35,36].

Integriny a fokální adheze

Integriny jsou transmembránové receptory, které ukotvují buňku k mimobuněčné hmotě. U savců existuje 24 různých integrinových heterodimerů složených z 18 podjednotek α a 8 podjednotek β [37]. Vazbou na kolagen, fibronectin či laminin a přes adaptorové proteiny talin, vinkulin a paxilin se napojují na aktinová vlákna cytoskeletu. Vzniká tak fokální adheze, „mechanický šroubový spoj“, který se pod zátěží zpevňuje a jehož prostřednictvím buňka „ohmatává“ tuhost svého okolí [38]. Signál dále předává kináza fokálních adhezí (FAK), kináza ILK a kinázy rodiny Src [11]. Obdobnou roli plní na kontaktech mezi buňkami kadheriny

adherenčních spojů, které vnímají tah mezi sousedními buňkami [39].

Cytoskelet – nosná konstrukce buňky

Cytoskelet tvoří tři typy vláken. Aktinová vlákna (průměr 5–9 nm) odolávají tahu a s pomocí motorového proteinu myosinu II, který spotřebovává ATP, generují vlastní kontraktilní sílu. Mikrotubuly (vnější průměr přibližně 25 nm) odolávají tlaku a ohybu. Intermediární filamenta (8–10 nm) jsou vysoce pružná a snášejí tah i tlak. Cytoskelet tedy není pasivní kostrou: dynamicky mění své napětí podle mechanických podnětů a přenáší síly z extracelulární matrix až k jádru [8].

Komplex LINC a jádro jako mechanosenzor

Komplex LINC (Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton) propojuje cytoskelet s nitrem jádra. Tvoří jej proteiny SUN, ukotvené ve vnitřní jaderné membráně, a proteiny KASH (nesprtny) ve vnější jaderné membráně, které se v jaderném obalu skládají do trimerních komplexů [8,40]. Pod jaderným obalem leží síť laminů (lamin A/C, lamin B1), která určuje tvar a tuhost jádra a řídí uspořádání chromatinu [41]. Napětí jaderného obalu mění konformaci jaderných pórů a usnadňuje tak vstup transkripčních faktorů do jádra [42]. Mechanický signál se cytoskeletem šíří výrazně rychleji než klasické biochemické signály, takže jádro na sílu reaguje téměř okamžitě [11].

YAP/TAZ – překladač mechanických signálů do jazyka genů

Transkripční koaktivátory YAP (Yes-associated protein) a TAZ jsou hlavními „překladači“ mechanických signálů. V měkkém prostředí nebo při vysoké hustotě buněk je aktivní signální dráha Hippo: kinázy LATS1/2 fosforylují YAP/TAZ, které zůstávají v cytoplazmě vázané na proteiny 14-3-3. Na tuhém podkladu, při napětí cytoskeletu nebo nízké hustotě buněk se YAP/TAZ přesouvají do jádra, vážou se na transkripční faktory TEAD1–4 a spouštějí geny pro dělení buněk, migraci, tvorbu kolagenu a diferenciaci [8,43]. Mechanická aktivace YAP/TAZ přitom může probíhat i nezávisle na dráze Hippo [29]. Přiměřená aktivita YAP je nezbytná pro regeneraci, podílí se na obnově srdeční tkáně, stárnoucích jater i střevního epitelu. Trvale nadměrná aktivita YAP/TAZ však podporuje fibrózu, například prostřednictvím spolupráce s dráhou TGFβ/Smad v ledvinách [44].

Na mechanickou signalizaci navazuje řada dalších drah. Dráha RhoA/ROCK řídí kontraktilitu aktomyosinu a uspořádání cytoskeletu, dráha TGFβ/Smad tvorbu mezibuněčné hmoty a fibrózu, dráha Wnt/β-katenin diferenciaci kmenových buněk podle tuhosti matrix, dráhy ERK1/2 a JAK/STAT dělení buněk a zánětlivou odpověď [11]. Právě tyto uzly představují hlavní cíle současné mechanomedicíny.

Mechanotransdukce v regeneraci tkání

Kůže a hojení ran

Kůže je silně mechanosenzitivní orgán. Tahové napětí v dermis, bohaté na kolagen, aktivuje integrinové dráhy a zrání fokálních adhezí. Přiměřené a dlouhodobé napětí podporuje proliferaci papilárních fibroblastů, ukládání mezibuněčné hmoty a tvorbu TGFβ, a vede tak k úspěšné regeneraci kůže. Napětí v epidermis navíc spouští přesun DNA-methyltransferázy 3A (DNMT3A) do jádra a reguluje tak geny zahajující hojení rány [45]. Nadměrné a přetrvávající napětí však vede k předčasnému vyčerpání papilárních fibroblastů a horší regeneraci [46]. Kanál Piezo1 je silně exprimován v hypertrofických jizvách a mechanické natažení prostřednictvím Piezo1 tvorbu jizev podporuje [47]. Tlumení mechanotransdukce přes YAP ve fibroblastech dokonce umožnilo v pokusech hojení rány bez jizvy [48].

Nervový systém

Mechanické podněty ovlivňují vývoj, dělení, migraci neuronů i růst axonů. Faktory YAP/TAZ podporují myelinizaci prostřednictvím aktivace Schwannových buněk, kanál Piezo1 myelinizaci přechodně tlumí, zatímco Piezo2 je pro ni zřejmě nezbytný [49]. Lidské motorické neurony lépe přežívají v prostředí s tuhostí svalu, kdežto neurony předního mozku preferují měkké prostředí odpovídající mozkové tkáni [50]. Fyziologická mechanika tkáně je tedy jednou z podmínek úspěšné regenerace nervů.

Cévy a angiogeneze

Tuhost matrix, tah i proudění krve řídí tvorbu nových cév (angiogenezi). Aktivace YAP zvyšuje expresi genů pro cévní endoteliální růstové faktory (VEGF) [51], aktivace Piezo1 spouští dráhu MT1-MMP, AKT a mTOR a tím rovněž zvyšuje tvorbu VEGF [52]. Fyziologicky vysoké laminární proudění působí na cévy ochranně, zatímco neuspořádané proudění v místech větvení a ohybů tepen vede k dysfunkci endotelu [11].

Když mechanika selhává: Stárnutí, fibróza a chronický zánět

Stárnutí není řízeno pouze genetickými a biochemickými faktory, ale také mechanickými podněty [53,54]. S věkem tuhne extracelulární matrix, roste napětí cytoskeletu a mění se architektura jádra, funkce mitochondrií i uspořádání chromatinu [55]. Jedním z biomarkerů buněčné senescence (stárnutí) je pokles laminu B1, který svědčí o změně složení a tvaru jaderného obalu propojeného s cytoskeletem. Senescentní buňky vylučují směs prozánětlivých cytokinů, chemokinů a proteáz (sekreční fenotyp spojený se senescencí, SASP), která poškozuje okolní zdravé buňky [54].

Ztuhlá stárnoucí matrix zesiluje signalizaci přes integriny, aktivuje FAK, RhoA/ROCK a následně NF- κ B, čímž podporuje tvorbu interleukinu 6 (IL-6), IL-1 β a faktoru nekrózy nádorů α (TNF- α) a další rozklad matrix metaloproteinázami (MMP). Tento mechanický bludný kruh udržuje chronický nízkostupňový zánět spojený se stárnutím (tzv. inflammaging) a oslabuje regenerační schopnost tkání [54]. S věkem zároveň klesá aktivita YAP/TAZ, což se spojuje se sníženou regenerační kapacitou, zejména v kůži [56]. U osteoartrózy je mechanotransdukce chondrocytů přes TRPV4 a integriny narušena ztuhnutím chrupavky, což vede k zánětu a degradaci mezibuněčné hmoty. U cév zvýšená tuhost a pulzní tlak aktivují dráhy ERK1/2 a RhoA/ROCK, snižují dostupnost oxidu dusnatého a urychlují přestavbu tepen [54].

Mechanická modulace jako cesta k buněčnému omlazení

Mechanické podněty lze cíleně využít i opačným směrem, k obnově buněčné funkce. Mechanické protahování aktivuje antioxidační dráhu Nrf2, snižuje oxidační stres a chrání integritu mitochondrií [54,57]. Dynamické mechanické zatěžování zvyšuje obrat mezibuněčné hmoty aktivací metaloproteináz, usnadňuje odstraňování poškozených proteinů a obnovuje pružnost tkání, čímž zmírňuje ztuhnutí matrix typické pro stárnutí [55]. Oscilační mechanické síly podporují diferenciaci kmenových buněk aktivací YAP/TAZ a vstupem Ca^{2+} přes kanály Piezo1 a TRPV4 [54]. Řízená mechanická stimulace, jako je pulzní proudění nebo cyklické protahování, dokáže vrátit aktivitu YAP na úroveň podporující regeneraci [54].

Na tyto poznatky navazuje **mechanochemická dynamická terapie (MDT)**, která kombinuje řízené mechanické podněty s biochemickými signály s cílem obnovit buněčnou homeostázu. Při cyklickém mechanickém zatěžování kmenových buněk na nosičích o frekvenci 1 Hz se během tří týdnů zvýšila aktivita alkalické fosfatázy přibližně o 50 % a ukládání vápníku přibližně o 60 %. Pulzní mechanické protahování zlepšilo uspořádání a kontraktilitu umělých srdečních záplat v preklinických modelech infarktu myokardu [54].

Terapeutické cíle mechanomedicíny

Řada léčiv zasahujících do mechanotransdukce se již v klinické praxi používá. Antagonisté integrinu $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (tirofiban, eptifibatid, abciximab) brání shlukování krevních destiček u akutního koronárního syndromu, antagonisté integrinů $\alpha 4\beta 7$ a $\alpha 4\beta 1$ se uplatňují u idiopatických střevních zánětů a roztroušené sklerózy a antagonisté integrinu $\alpha\text{L}\beta 2$ u syndromu suchého oka [8,58]. Inhibitor integrinu $\alpha\text{v}\beta 6$ bexotegrast zpomalil v klinické studii fáze 2a pokles plicních funkcí u idiopatické plicní fibrózy [59]. Inhibitory Rho-kinázy (ROCK) se používají v léčbě glaukomu (ripasudil) a chronické reakce štěpu proti hostiteli (belumosudil) [60,61], fasudil zlepšil v krátkodobých studiích stav pacientů s plicní hypertenzí [62]. V preklinickém výzkumu jsou dále inhibitory interakce YAP/TAZ–TEAD (verteporfin, IAG933) u fibrózy, nádorů a osteoartrózy, inhibitory lisyloxidázy snižující tuhost matrix či cílená modulace komplexu LINC [8].

Farmakologické zásahy do mechanotransdukce však narážejí na problém specifčnosti, stejné dráhy (YAP, ROCK, integriny) jsou nezbytné i pro zdravé tkáně a jejich plošné potlačení může mít nežádoucí účinky [8]. Proto roste zájem o fyzikální přístupy, které mechanotransdukci neblokují, ale přirozeně ji „ladí“ pomocí přesně dávkovaného mechanického podnětu.

Mechanické vibrace a zvukové vlny jako cílený terapeutický podnět

Nový obor sonobiologie zkoumá, jak na buňky působí slyšitelné akustické vlny (přibližně 20 Hz–20 kHz) a nízkointenzitní vibrace. Tyto mechanické vlny interagují s iontovými kanály, primárními řasinkami, kadheriny, integriny a fokálními adhezemi a prostřednictvím cytoskeletu a komplexu LINC přenášejí podnět až k jádru, kde ovlivňují aktivitu YAP/TAZ a uspořádání chromatinu. Rozhodující roli přitom hrají fyzikální parametry: frekvence, amplituda a doba působení [36].

Klíčový objev přinesly studie s mezenchymálními kmenovými buňkami. Vibrace o extrémně nízké magnitudě (0,7 g, 90 Hz, 20 minut), které tkáň prakticky nedeformují (deformace pod 0,001 %), aktivovaly kinázy FAK a Akt a následně RhoA a potlačily přeměnu kmenových buněk v buňky tukové. Tento účinek zcela závisel na neporušeném komplexu LINC: po jeho rozpojení buňky vibrace „necítily“. Jádro tedy funguje jako setrvačné závaží, které při kmitání buňky napíná cytoskelet zevnitř, autoři hovoří o signalizaci „zevnitř dovnitř“ (inside-inside) [63]. Nízkointenzitní vibrace podávané denně dokázaly u kmenových buněk vystavených simulovanému beztláku obnovit normální hladinu YAP v jádře [64].

Výsledky in vitro ukazují, že buňky reagují na frekvenci velmi selektivně. Vibrace o frekvenci 800 Hz nejvíce podporovaly kostní diferenciaci kmenových buněk a současně tlumily tvorbu tukových buněk, zatímco 30 Hz podporovalo spíše tvorbu tukových buněk [65]. Vibrace 100 Hz po dobu 5 minut zvýšily migraci fibroblastů, vyšší frekvence ji naopak snižovaly. Autoři v tom vidí potenciál pro podporu hojení ran [66]. Nanovibrace o frekvenci 1 kHz stimulovaly tvorbu kostní tkáně v trojrozměrných kulturách [67]. Neméně důležité je rozložení podnětů v čase: dvě krátké dávky oddělené pauzou (refrakterní periodou) byly účinnější než jedna dlouhá, protože buňka potřebuje čas na „znovunabíjení“ svých mechanosenzorů [68].

Klinický potenciál vibroakustické stimulace ukázala randomizovaná kontrolovaná studie u pacientů po rekonstrukci předního zkříženého vazů. Osmítýdenní rehabilitace doplněná o 30minutovou lokální vibroakustickou terapii (nosná frekvence 1658 Hz s postupně zvyšovanou modulací 331,6 → 663,2 → 994,8 Hz a intenzitou 20 → 40 → 60 %) vedla ve srovnání s kontrolní skupinou k výraznějšímu snížení bolesti (skóre VAS 2,1 oproti 4,5), většímu rozsahu pohybu v koleni (127,8° oproti 92,4°), vyšší síle extenzorů kolene (178,7 oproti 110,2 Nm) a ke zvýšení parasympatické aktivity autonomního nervového systému. Autoři přisuzují účinek zlepšenému prokrvení hlubokých tkání, tonickému vibračnímu reflexu a vlivu zvuku na autonomní nervový systém [69].

Klíčovým faktorem je zde závislost účinku na dávce (*dose-response relationship*). Dlouhodobé profesní vystavení intenzivním vibracím (např. ručnímu nářadí) aktivuje přes Piezo1 dráhu NF-κB/p65 a poškozuje hladkou svalovinu cév, což je podkladem syndromu vibrací přenášovaných na ruce [70]. Terapeutický efekt tedy nespočívá v síle podnětu, ale v jeho přesném nastavení.

Doporučené parametry a odborná argumentace

Na základě klinických studií lze odvodit obecné principy pro využití mechanických vibrací a vibroakustické terapie v praxi. Je však třeba zdůraznit, že řada parametrů pochází z pokusů na buněčných kulturách a nelze je na člověka přenášet automaticky.

Nízká intenzita místo velké síly: Mechanosenzory reagují na velmi slabé podněty. Účinné byly vibrace o zrychlení 0,3–0,7 g, které tkáň téměř nedeformují, ale díky setrvačnosti jádra aktivují komplex LINC, FAK a YAP [36,63]. Vyšší intenzita automaticky neznamená vyšší účinek, chronicky vysoká zátěž naopak poškozuje [70].

Nízkofrekvenční pásmo 30–100 Hz: Pásmo odpovídá frekvencím přirozeně vznikajícím při svalové činnosti. Frekvence kolem 90 Hz se osvědčila pro aktivaci kmenových buněk a podporu kostní tkáně [63,64], kolem 100 Hz pro migraci fibroblastů a hojení [66].

Akustické frekvence (stovky Hz až 1 kHz): Uplatňují se u vibroakustických přístrojů, kde je vibrace nesena hudbou či zvukovým signálem. In vitro podporovaly kostní diferenciaci (800 Hz–1 kHz) [65,67], klinicky se osvědčila modulace v pásmu přibližně 330–1000 Hz s postupným zvyšováním intenzity [69].

Délka a rozložení terapie: Jednotlivá aplikace v délce 15–30 minut. Při opakování během dne je vhodné zařadit pauzu alespoň dvě hodiny, aby se mechanosenzory obnovily [63,68]. Klíčová je pravidelnost – denní či téměř denní aplikace po dobu několika týdnů (ve studii 8 týdnů) [64,69].

Postupná progres: Začít nízkou intenzitou a postupně ji zvyšovat podle odezvy organismu, jak tomu bylo v klinické studii (20 → 40 → 60 %) [69].

Závěr:

Pojem **mechanotransdukce** označuje biofyzikální proces, při kterém buňky přeměňují vnější mechanické podněty jako jsou tlak, tah, smykové síly, vibrace či zvukové vlny na nitrobuněčné biochemické signály. Mechanický podnět zachycují mechanosenzitivní iontové kanály (zejména Piezo1, Piezo2 a TRPV4), integriny ve fokálních adhezích a kadheriny v mezibuněčných spojích. Cytoskelet jej rozvádí celou buňkou a komplex LINC předává jádru, kde transkripční koaktivátory YAP/TAZ „překládají“ sílu do změn exprese genů. Tímto způsobem mechanické síly řídí vývoj, hojení ran, regeneraci nervů, tvorbu cév i přestavbu kostí.

Porucha mechanotransdukce stojí v pozadí fibrózy, aterosklerózy, osteoartrózy, osteoporózy, nádorového bujení i samotného stárnutí, kdy tuhnoucí matrix a chronický zánět vytvářejí bludný kruh poškození. Mechanomedicína proto hledá cesty, jak mechanickou rovnováhu tkání obnovit – farmakologicky (inhibitory integrinů, ROCK či YAP/TAZ), ale také fyzikálně, přesně dávkovanými mechanickými podněty.

Správně zvolená frekvence a vlnová charakteristika podnětu fungují jako specifický „šifrovaný klíč“, který otevírá buněčné brány, spouští tok vápenatých iontů a signální kaskády vedoucí k regeneraci tkání, tvorbě kolagenu, lepšímu prokrvení či úlevě od bolesti. Úspěch mechanotransdukčních terapií tak nespočívá v pouhé síle působení, ale v **přesně naladěné frekvenci, tvaru vlny, intenzitě a rytmu aplikace**, které dokážou buňky „přimět“ k regenerační odpovědi bez poškození jejich struktury.

Možnost aplikovat vibroakustickou či vibrační terapii v pohodlí domova přináší přesně to, co mechanobiologie vyžaduje – pravidelnost. Buněčné mechanosenzory nejlépe reagují na krátké, opakované podněty rozložené v čase, což je při ambulantním docházení obtížně proveditelné. Domácí aplikace umožňuje každodenní terapii bez cestování a čekání, rozdělení do kratších bloků během dne a její zařazení do chvil klidu a relaxace, kdy převládá parasympatikus a tělo je nejlépe připraveno na regeneraci. Dokáže pomoci s uvolněním přebytného svalového napětí i během dne v kanceláři mezi schůzkami s obchodními partnery. Snadná dostupnost a příjemný průběh výrazně zvyšují komfort a ochotu k pravidelnému užívání, které je pro dosažení a udržení výsledků zcela klíčové.

Zdroje:

1. Tschumperlin DJ. Mechanotransduction. Compr Physiol. 2011;1:1057–1073. doi: 10.1002/cphy.c100016. Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23737212/>
2. Fernandez-Sanchez M-E, Brunet T, Röper J-C, Farge E. Mechanotransduction's impact on animal development, evolution, and tumorigenesis. Annu Rev Cell Dev Biol. 2015;31:373–397. doi: 10.1146/annurev-cellbio-102314-112441. Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407212/>
3. Mascharak S, et al. Multi-omic analysis reveals divergent molecular events in scarring and regenerative wound healing. Cell Stem Cell. 2022;29:315–327.e6. doi: 10.1016/j.stem.2021.12.011. Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35077667/>
4. Marínval N, Chew SY. Mechanotransduction assays for neural regeneration strategies: a focus on glial cells. APL Bioeng. 2021;5:021505. doi: 10.1063/5.0037814. Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33948526/>
5. Long Y, Niu Y, Liang K, Du Y. Mechanical communication in fibrosis progression. Trends Cell Biol. 2022;32:70–90. doi: 10.1016/j.tcb.2021.10.002. Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34810063/>
6. Cooper J, Giancotti FG. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. Cancer Cell. 2019;35:347–367. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.007. Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30889378/>
7. Zhu P, et al. Targeted mechanical forces enhance the effects of tumor immunotherapy by regulating immune cells in the tumor microenvironment. Cancer Biol Med. 2023;20:44–55. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0491. Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36647779/>

8. Yokoyama Y, Domkam N, Kabir H, Mansour A, Tsukamoto S, Yerima G, Adachi T, Mofrad MRK. Emerging mechanomedicines informed by mechanotransduction along the integrin–cytoskeleton–nucleus axis. *APL Bioeng.* 2025;9(2):021503. doi: 10.1063/5.0255473. PMID: 40502441. Zdroj: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12158467/>
9. Guo XE, Hung CT, Sandell LJ, Silva MJ. Musculoskeletal mechanobiology: A new era for MechanoMedicine. *J Orthop Res.* 2018;36(2):531–532. doi: 10.1002/jor.23789. Zdroj: <https://doi.org/10.1002/jor.23789>
10. Burridge K, Monaghan-Benson E, Graham DM. Mechanotransduction: from the cell surface to the nucleus via RhoA. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019;374:20180229. doi: 10.1098/rstb.2018.0229. Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431179/>
11. Di X, Gao X, Peng L, Ai J, Jin X, Qi S, Li H, Wang K, Luo D. Cellular mechanotransduction in health and diseases: from molecular mechanism to therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:282. doi: 10.1038/s41392-023-01501-9. PMID: 37518181. Zdroj: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10387486/>
12. Heldin C-H, Rubin K, Pietras K, Östman A. High interstitial fluid pressure – an obstacle in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:806–813. doi: 10.1038/nrc1456. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/nrc1456>
13. Henstock JR, Rotherham M, Rose JB, El Haj AJ. Cyclic hydrostatic pressure stimulates enhanced bone development in the foetal chick femur in vitro. *Bone.* 2013;53:468–477. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.010. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.01.010>
14. Sugimoto A, et al. Piezo type mechanosensitive ion channel component 1 functions as a regulator of the cell fate determination of mesenchymal stem cells. *Sci Rep.* 2017;7:17696. doi: 10.1038/s41598-017-18089-0. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18089-0>
15. Li X, et al. High hydrostatic pressure induces atrial electrical remodeling through upregulation of inflammatory cytokines. *Life Sci.* 2020;242:117209. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117209. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117209>
16. Huang Z, Khalifa MO, Gu W, Li T-S. Hydrostatic pressure induces profibrotic properties in hepatic stellate cells via the RhoA/ROCK signaling pathway. *FEBS Open Bio.* 2022;12:1230–1240. doi: 10.1002/2211-5463.13405. Zdroj: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13405>
17. Liang Z, et al. Hydrostatic pressure and muscarinic receptors are involved in the release of inflammatory cytokines in human bladder smooth muscle cells. *NeuroUrol Urodyn.* 2017;36:1261–1269. doi: 10.1002/nau.23104. Zdroj: <https://doi.org/10.1002/nau.23104>
18. Wei W, et al. Involvement of Smad3 pathway in atrial fibrosis induced by elevated hydrostatic pressure. *J Cell Physiol.* 2018;233:4981–4989. doi: 10.1002/jcp.26337. Zdroj: <https://doi.org/10.1002/jcp.26337>
19. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol.* 2005;46:9–15. Zdroj: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15807389/>
20. Roux E, Bougaran P, Dufourcq P, Couffignal T. Fluid shear stress sensing by the endothelial layer. *Front Physiol.* 2020;11:861. doi: 10.3389/fphys.2020.00861. Zdroj: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00861>
21. Chatzizisis YS, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2379–2393. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.059. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.059>
22. Tzima E, et al. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. *Nature.* 2005;437:426–431. doi: 10.1038/nature03952. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/nature03952>
23. Li J, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force. *Nature.* 2014;515:279–282. doi: 10.1038/nature13701. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/nature13701>
24. Xanthis I, et al. β 1 integrin is a sensor of blood flow direction. *J Cell Sci.* 2019;132:jcs229542.

doi: 10.1242/jcs.229542. Zdroj: <https://doi.org/10.1242/jcs.229542>

25. Du G, et al. Roles of TRPV4 and piezo channels in stretch-evoked Ca²⁺ response in chondrocytes. *Exp Biol Med*. 2020;245:180–189. doi: 10.1177/1535370219892601. Zdroj: <https://doi.org/10.1177/1535370219892601>

26. Meng X, Wang W, Wang X. MicroRNA-34a and microRNA-146a target CELF3 and suppress the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells under cyclic mechanical stretch. *J Dent Sci*. 2022;17:1281–1291. doi: 10.1016/j.jds.2021.11.011. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.11.011>

27. Liu F, et al. Feedback amplification of fibrosis through matrix stiffening and COX-2 suppression. *J Cell Biol*. 2010;190:693–706. doi: 10.1083/jcb.201004082. Zdroj: <https://doi.org/10.1083/jcb.201004082>

28. Takeda T, et al. Usefulness of noninvasive transient elastography for assessment of liver fibrosis stage in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7768–7773. doi: 10.3748/wjg.v12.i48.7768. Zdroj: <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i48.7768>

29. Dupont S, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature*. 2011;474:179–183. doi: 10.1038/nature10137. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/nature10137>

30. Coste B, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*. 2010;330:55–60. doi: 10.1126/science.1193270. Zdroj: <https://doi.org/10.1126/science.1193270>

31. Coste B, et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature*. 2012;483:176–181. doi: 10.1038/nature10812. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/nature10812>

32. Delmas P, Parpaite T, Coste B. PIEZO channels and newcomers in the mammalian mechanosensitive ion channel family. *Neuron*. 2022;110(17):2713–2727. doi: 10.1016/j.neuron.2022.07.001. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.07.001>

33. Gudipaty SA, et al. Mechanical stretch triggers rapid epithelial cell division through Piezo1. *Nature*. 2017;543:118–121. doi: 10.1038/nature21407. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/nature21407>

34. Qiu Z, et al. The mechanosensitive ion channel Piezo1 significantly mediates in vitro ultrasonic stimulation of neurons. *iScience*. 2019;21:448–457. doi: 10.1016/j.isci.2019.10.037. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.10.037>

35. O'Neil RG, Heller S. The mechanosensitive nature of TRPV channels. *Pflugers Arch*. 2005;451(1):193–203. doi: 10.1007/s00424-005-1424-4. Zdroj: <https://doi.org/10.1007/s00424-005-1424-4>

36. del Rosario-Gilabert D, Valenzuela-Miralles A, Esquiva G. Advances in mechanotransduction and sonobiology: effects of audible acoustic waves and low-vibration stimulations on mammalian cells. *Biophys Rev*. 2024;16(6):783–812. doi: 10.1007/s12551-024-01242-1. PMID: 39830129. Zdroj: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11735818/>

37. Humphries JD, Byron A, Humphries MJ. Integrin ligands at a glance. *J Cell Sci*. 2006;119:3901–3903. doi: 10.1242/jcs.03098. Zdroj: <https://doi.org/10.1242/jcs.03098>

38. Kuo J-C. Mechanotransduction at focal adhesions: Integrating cytoskeletal mechanics in migrating cells. *J Cell Mol Med*. 2013;17(6):704–712. doi: 10.1111/jcmm.12054. Zdroj: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12054>

39. Charras G, Yap AS. Tensile forces and mechanotransduction at cell-cell junctions. *Curr Biol*. 2018;28(8):R445–R457. doi: 10.1016/j.cub.2018.02.003. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.02.003>

40. Jahed Z, Mofrad MR. The nucleus feels the force, LINCed in or not! *Curr Opin Cell Biol*. 2019;58:114–119. doi: 10.1016/j.ceb.2019.02.012. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.02.012>

41. Lammerding J, et al. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J Clin Invest*. 2004;113:370–378. doi: 10.1172/JCI200419670. Zdroj: <https://doi.org/10.1172/JCI200419670>
42. Matsuda A, Mofrad MRK. On the nuclear pore complex and its emerging role in cellular mechanotransduction. *APL Bioeng*. 2022;6(1):011504. doi: 10.1063/5.0080480. Zdroj: <https://doi.org/10.1063/5.0080480>
43. Panciera T, Azzolin L, Cordenonsi M, Piccolo S. Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18:758–770. doi: 10.1038/nrm.2017.87. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.87>
44. Szeto SG, et al. YAP/TAZ are mechanoregulators of TGF- β –Smad signaling and renal fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:3117–3128. doi: 10.1681/ASN.2015050499. Zdroj: <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050499>
45. Bhatt T, et al. Initiation of wound healing is regulated by the convergence of mechanical and epigenetic cues. *PLoS Biol*. 2022;20:e3001777. doi: 10.1371/journal.pbio.3001777. Zdroj: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001777>
46. Tan P-C, et al. Mechanical stretching can modify the papillary dermis pattern and papillary fibroblast characteristics during skin regeneration. *J Invest Dermatol*. 2022;142:2384–2394.e8. doi: 10.1016/j.jid.2021.11.043. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.11.043>
47. He J, et al. Mechanical stretch promotes hypertrophic scar formation through mechanically activated cation channel Piezo1. *Cell Death Dis*. 2021;12:226. doi: 10.1038/s41419-021-03481-6. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03481-6>
48. Mascharak S, et al. Preventing Engrailed-1 activation in fibroblasts yields wound regeneration without scarring. *Science*. 2021;372:eaba2374. doi: 10.1126/science.aba2374. Zdroj: <https://doi.org/10.1126/science.aba2374>
49. Acheta J, et al. Piezo channels contribute to the regulation of myelination in Schwann cells. *Glia*. 2022;70:2276–2289. doi: 10.1002/glia.24251. Zdroj: <https://doi.org/10.1002/glia.24251>
50. Nichol RH, Catlett TS, Onesto MM, Hollender D, Gómez TM. Environmental elasticity regulates cell-type specific RHOA signaling and neuritogenesis of human neurons. *Stem Cell Rep*. 2019;13:1006–1021. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.10.008. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.10.008>
51. Mammoto A, et al. A mechanosensitive transcriptional mechanism that controls angiogenesis. *Nature*. 2009;457:1103–1108. doi: 10.1038/nature07765. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/nature07765>
52. Kang H, et al. Piezo1 mediates angiogenesis through activation of MT1-MMP signaling. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2019;316:C92–C103. doi: 10.1152/ajpcell.00346.2018. Zdroj: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00346.2018>
53. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
54. Han HM, Kim SY, Kim DH. Mechanotransduction for therapeutic approaches: Cellular aging and rejuvenation. *APL Bioeng*. 2025;9(2):021502. doi: 10.1063/5.0263236. PMID: 40488107. Zdroj: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12145204/>
55. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15:802–812. doi: 10.1038/nrm3896. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/nrm3896>
56. Kim JY, Quan T. Emerging perspectives of YAP/TAZ in human skin epidermal and dermal aging. *Ann Dermatol*. 2024;36:135–144. doi: 10.5021/ad.23.156. Zdroj: <https://doi.org/10.5021/ad.23.156>
57. Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007;47:89–116. doi:

- 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046. Zdroj: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046>
58. Slack RJ, Macdonald SJF, Roper JA, Jenkins RG, Hatley RJD. Emerging therapeutic opportunities for integrin inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(1):60–78. doi: 10.1038/s41573-021-00284-4. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00284-4>
59. Lancaster L, et al.; PLN-74809-IPF-202 Trial Investigators. Bexotegrast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: The INTEGRIS-IPF Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(4):424–434. doi: 10.1164/rccm.202403-0636OC. Zdroj: <https://doi.org/10.1164/rccm.202403-0636OC>
60. Honjo M, Tanihara H. Impact of the clinical use of ROCK inhibitor on the pathogenesis and treatment of glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62(2):109–126. doi: 10.1007/s10384-018-0566-9. Zdroj: <https://doi.org/10.1007/s10384-018-0566-9>
61. Ali F, Ilyas A. Belumosudil with ROCK-2 inhibition: Chemical and therapeutic development to FDA approval for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Curr Res Transl Med.* 2022;70(3):103343. doi: 10.1016/j.retram.2022.103343. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.retram.2022.103343>
62. Montagnoli TL, et al. ROCK inhibition as potential target for treatment of pulmonary hypertension. *Cells.* 2021;10(7):1648. doi: 10.3390/cells10071648. Zdroj: <https://doi.org/10.3390/cells10071648>
63. Uzer G, Thompson WR, Sen B, Xie Z, Yen SS, Miller S, Bas G, Styner M, Rubin CT, Judex S, et al. Cell mechanosensitivity to extremely low-magnitude signals is enabled by a LINCed nucleus. *Stem Cells.* 2015;33(6):2063–2076. doi: 10.1002/stem.2004. Zdroj: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4458857/>
64. Thompson M, Woods K, Newberg J, Oxford JT, Uzer G. Low-intensity vibration restores nuclear YAP levels and acute YAP nuclear shuttling in mesenchymal stem cells subjected to simulated microgravity. *NPJ Microgravity.* 2020;6:35. doi: 10.1038/s41526-020-00125-5. PMID: 33298964. Zdroj: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7708987/>
65. Chen X, He F, Zhong DY, Luo ZP. Acoustic-frequency vibratory stimulation regulates the balance between osteogenesis and adipogenesis of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Biomed Res Int.* 2015;2015:540731. doi: 10.1155/2015/540731. Zdroj: <https://doi.org/10.1155/2015/540731>
66. Mohammed T, Murphy MF, Lilley F, Burton DR, Bezombes F. The effects of acoustic vibration on fibroblast cell migration. *Mater Sci Eng C.* 2016;69:1256–1262. doi: 10.1016/j.msec.2016.07.037. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.07.037>
67. Tsimbouri PM, et al. Stimulation of 3D osteogenesis by mesenchymal stem cells using a nanovibrational bioreactor. *Nat Biomed Eng.* 2017;1(9):758–770. doi: 10.1038/s41551-017-0127-4. Zdroj: <https://doi.org/10.1038/s41551-017-0127-4>
68. Sen B, Xie Z, Case N, Styner M, Rubin CT, Rubin J. Mechanical signal influence on mesenchymal stem cell fate is enhanced by incorporation of refractory periods into the loading regimen. *J Biomech.* 2011;44(4):593–599. doi: 10.1016/j.jbiomech.2010.11.022. Zdroj: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.11.022>
69. Park J-M, Park S, Jee Y-S. Rehabilitation Program Combined with Local Vibroacoustics Improves Psychophysiological Conditions in Patients with ACL Reconstruction. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10):659. doi: 10.3390/medicina55100659. PMID: 31574964. Zdroj: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6843143/>
70. Zeng Y, Wu Z, Xiong M, Liang Z, Chen Z, Huang H, Yang H, Chen Q. Piezo1 promotes vibration-induced vascular smooth muscle injury by regulating the NF- κ B/p65 axis. *Commun Biol.* 2025;8:96. doi: 10.1038/s42003-025-07524-y. PMID: 39833492. Zdroj: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11747106/>



www.bloominds.cz

Rybná 1066/15, Staré Město, 110 00 Praha 1