

**Posudek na doktorskou disertační práci:
Úloha endotelinového systému v rozvoji hypertenze a hypertenzního orgánového poškození u Ren-2 transgenických potkanů .**

Autor MUDr. Martin Opoenský

Jedná se o experimentální práci provedenou na hypertenzním kmeni transgenických potkanů s inkorporovaným myším Ren-2 reninovým genem, který představuje renin/angiotenzin II dependentní formu hypertenze. Jako kontrolní skupina sloužil normotenzní kmen potkanů Sprague Dawley.

Všechna zvířata byla krmena vysokoslanou dietou buď ihned po odstavení (29 dní) anebo až v pozdější době ve stáří 52 dnů. K této vysokoslané dietě byly u některých skupin zvířat přidávány neselektivní blokátory endotelinových receptorů (ET_A/ET_B) bosentan anebo selektivní blokátory endotelinových receptorů ET_A atrasentan.

Cílem práce bylo posoudit význam neselektivní a selektivní blokády endotelinových receptorů pro přežívání, krevní tlak a ochranu cílových orgánů transgenických potkanů krměných potravou s normálním a zvýšeným obsahem soli.

Podle výsledků práce se zdá, že mladší transgeničtí potkaní mají významnější hypertenzní odpověď na podání soli. Zajímavé je i pozorování, že ultrastrukturální změny podocyty jsou markerem budoucího poškození ledvin a odpovídají době přežívání. Léčba blokátory ET receptorů zmenšuje rozsah poškození podocyty.

Výsledky prokázaly, že částečná selektivní blokáda ETA receptorů u transgenických potkanů více snižuje krevní tlak, prodlužuje přežívání a zmenšuje poškození cílových orgánů (ledviny, srdce) oproti neselektivní blokádě ET receptorů.

Pozdní selektivní blokáda ETA receptorů vedla ve srovnání s neselektivní blokádou ET receptorů k významnějšímu antihypertenznímu účinku a signifikantně prodlužovala transgenickým potkanům život. Mezi jednotlivými skupinami nebyly sledovány rozdíly v ovlivnění proteinurie a hmotnosti levé srdeční komory.

K disertační práci mám následující připomínky:

1/ auto i vybrali model transgenických potkanů, tedy experimentálně vytvořený model odpovídající renin dependentní hypertenzi, spíše méně časté formě hypertenze v klinické praxi. Bylo by jistě zajímavější posoudit vliv selektivní a neselektivní blokády ET receptorů u spontánně hypertenzních krysk, modelu, který je bližší lidské esenciální hypertenzi.

2/Selektivní blokáda ETA receptorů je dle disertační práce výhodnější oproti neselektivní receptorové blokádě pro snížení krevního tlaku, ochranu cílových orgánů a přežívání, v tomto kontextu by byla užitečná podrobnější analýza mechanismů pozorovaných rozdílů.

Je možné tyto rozdíly vysvětlit pouze samotným poklesem TK?

Bylo zkoumáno i poškození cévní stěny elektronovým mikroskopem?

3/ ET_B receptory obvykle způsobují vazodilataci cévního řečiště. V úvodu však autor uvádí, že ET_B receptory hladkého svalstva cévní stěny přispívají k vazokonstrikci?

Publikační aktivita:

Pečlivější je poměrně malá publikační aktivita autora, která není uvedena zvlášť, ale pouze mezi seznamem literatury. Našel jsem jen dvě publikace –první na téma disertační práce publikovaná v časopise *Physiological Research* již v roce 2004. Zde je dr. Opoenský prvním autorem. Druhá publikace, rovněž na téma disertační práce, byla publikována v prestižním časopise *Hypertension* v roce 2005, zde je však dr. Opoenský až pátým autorem.

Závěrečné hodnocení:

Jedná se o jistě zajímavou experimentální práci z renomovaného pracoviště. Použité vyšetřovací metody i použité zkoumaných zvířat jsou odpovídající. V kontrastu se slušnou kvalitou disertační práce je relativně malá publikační aktivita autora. Tento kontrast působí dojmem, že se dr. Opoenský odhodlal sepsat disertační práci až s několikaletým odstupem od publikování výsledků jeho práce.

Přes tyto zjevné nedostatky a výhrady se domnívám, že úroveň disertace prokazuje předpoklady autora k samostatné tvorbě práce a lze doporučit udělení titulu Ph.D.

Jiří Widimský jr 16.1.2010