

Universita Karlova v Praze

2.lékařská fakulta

Dizertační práce

Ing Karla Vagnerová

Periferní metabolismus glukokortikoidů u hypertenzních potkanů

Školitel :Prof RNDr Václav Pelouch CSc

Posudek disertační práce

Disertační práce obsahuje 125 stran textu, více než 300 citací vesměs recentních a vždy ve vztahu k tématu, doplněn řadou tabulek, schemat, obrázků. Práce je psána dobrou češtinou, graficky velmi dobře upravena. Obsahuje všechny součásti požadované pro disertační práci.

Téma, které si autorka zvolila, je velmi aktuální. Hypertenze a obesita včetně metabolického syndromu X jsou častými chorobami s dosud nevysvětlenou pathogenezou. Jde o choroby nesmírně četné ve světě se západním způsobem života a jsou často předstupněm ke závažným komplikacím především kardiovaskulárním vedoucími často až k smrti. Tuto problematiku se rozhodla studovat sledováním lokálního praereceptového metabolismu kortikosteroidů, který je charakterisován především změnami exprese isoenzymů 11 beta hydroxysteroiddehydrogenázy 1 a 2. Této problematice se pracoviště autorky dlouhodobě věnuje a výsledky byly publikovány v renomovaných časopisech. V experimentu použila potkany se spontánně vzniklou hypertenzí a potkany, u nichž je hypertenze vyvolána podáváním NaCl.

Autorka vycházela z epidemiologických i klinických studií, ukazujících vyšší incidenci hypertenze u mužského pohlaví. Dále uvažovala, zda by tyto změny mohly být založeny již prenatálně případně perinatálně. Další kladenou otázkou je, zda hypertrofie srdce může být způsobena přímo změnou lokálního metabolismu kortikosteroidů. Závěrečným problémem je, zda metabolický syndrom (syndrom X) může být enzymatickými změnami kortikosteroidů vyvolán či modifikován.

Cíle své práce pregnantně formuluje 4 jasnými otázkami, na něž dává výsledky svých dobře koncipovaných studií jasné odpovědi. Predispozice k hypertenzi u potkaních samců není spojena se sexuálním dimorfismem 11 beta HSD, vývoj hypertenze SHR a DS potkanů není zaviněn defektem placentární bariéry cestou 11 beta HSD2, dále v hypertrofii srdce isoenzymy nehrají roli a u neoběsního typu insulinoresistence je prokázána zvýšená aktivita 11 beta HSD 1. Potenciace tohoto účinku podáním fruktozy vede ke zvýšené aktivitě 11 HSD1 v tlustém střevě a mesenterických cévách a tak pak přispívá k úvaze o další roli kortikosteroidů u metabolického syndromu. Závěry práce i metodická koncepce jistě budou stimulovat další vědce k humánní aplikaci experimentálních poznatků.

Ke svým cílům dospívá autorka dobře plánovanými pokusy, kde využívá vhodných zvířecích modelů, nejmodernějších technik molekulární biologie včetně western blottingu, kvantitativní RT-PCR v reálném čase jedno i dvoukrokovou metodou a stanovením mRNA a použití HPLC radioaktivní i neradioaktivní metodou. Uvedené metody dobře zvládla a prokázala jejich racionální aplikaci k řešení vytyčených problémů.

Statistické metody odpovídají zvoleným požadavkům a jasně odpovídají na otázky stanovené problematiky.

Za prioritní nálezy považují především zjištění, že při srdeční hypertrofii spojené s hypertenzí nedochází u potkana k stimulaci 11 beta HSD1, přestože u transgenních zvířat s hyperexpresí 11 beta HSD2 v kardiomyocytech dochází podle nálezu laboratoře J.W. Fundera k srdeční hypertrofii a fibroze. Lze tudíž pochybovat o fyziologickém významu transgenního modelu pro studium srdeční hypertrofie ve vztahu k lokálnímu metabolismu glukokortikoidů. Tyto nálezy publikovala autorka v J. Steroid.Biochem.and Molecul.Biol. Další významnou prioritou je průkaz role 11 beta HSD při transplacentárním přenosu glukokortikoidů, což publikovala autorka v Am.J.Hypertension. Prokázala, že obě isoformy 11 beta HSD se mění během placentárního vývoje a mohou ovlivňovat transfer glukokortikoidů nebo modulovat funkci placenty cestou parakrinního nebo autokrinního efektu těchto hormonů. Imunohistochemicky prokázala lokalizaci 11 beta HSD2 v syncytiotrofoblastu ve všech dnech gestace v labyrintové zoně. Ve své další práci, publikované v časopisu Placenta, dále prokázala, že 11 beta HSD2 je základním enzymem, který řídí transplacentární průnik kortikosteroidů u potkana a je schopen eliminovat kortikosteron jak v mateřské, tak fetální cirkulaci, což prokázala kvantitativní RT-PCR a western blottingem a ve spolupráci s Farmaceutickou fakultou UK na duálně perfundované potkaní placentě. .

Publikace zahrnují 6 původních prací, z toho u 4 je první autorkou a dále 12 abstrakt.. Úroveň publikační a presentační aktivity je velmi vysoká.

Práce splňuje veškeré požadavky kladené na disertační práci a prokázala, že autorka je schopna tvořivé vědecké práce a proto doporučuji, aby jí byl udělen titul PhD.

Doc.MUDr Milan Kment,CSc

V Praze dne 20.5.2006

II. interní klinika 3.LF UK, Praha