

Oponentský posudek

Dizertant: Ing. Karla Vagnerová
Název dizertace: Periferní metabolismus glukokortikoidů u hypertenzních potkanů
Vysoká škola: Univerzita Karlova, 2.lékařská fakulta v Praze
Pracoviště dizertanta: Ústav lékařské chemie a biochemie 2.LF a FN Motol, Praha 5
Studijní program a obor: 04-biochemie a patobiochemie
Oponent: Doc. RNDr. R. Hampl, DrSc., Endokrinologický ústav, Praha

Práce ing.Vagnerové-Mazancové řeší na experimentálním zvířecím modelu vybrané otázky úlohy isoenzymů 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenasy (11-HSD), jako významných prereceptorových regulátorů účinků glukokortikoidů, v patogenezi hypertenze a metabolického (Reavenova) syndromu.

Jako srovnávacích modelů použila spontánně hypertenzních potkanů a jejich normotenzních kontrol, dále Dahlových potkanů citlivých a rezistentních ke zvýšenému příjmu soli a konečně tzv. hypertriglyceridických ale neobézních potkanů, vyšlechtěných v pražském fyziologickém ústavu dr.Vránou. Po metodické stránce jde o mimořádně náročné studie, využívající biochemických technik k měření enzymových aktivit v různých tkáních, molekulárně biologických metod stanovení exprese mRNA (včetně navržení primerů) a specifické imunochemické detekce příslušných enzymů jako bílkovin.

Řešené otázky zformulovala do čtyř bodů: 1. Zda, vzhledem ke známé skutečnosti že muži jsou náchylnější k rozvoji hypertenze, existují sexuální rozdíly v 11-HSD 2.typu (působící výlučně jako oxidasa) v cílových tkáních pro mineralokortikoidy. 2. Zda existují změny v aktivitách obou isoenzymů v průběhu prenatalního vývoje a zda se liší u kmenů s predispozicí k hypertenzi. 3. Jaká je situace u obou enzymů v srdeční tkáni a zda existuje souvislost mezi srdeční hypertrofií a změnami aktivit obou isoenzymů v srdci. a 4. Zda se liší prereceptorový metabolismus glukokortikoidů u zvířat, sloužících jako model metabolického syndromu, od zdravých kontrol.

Odpovědi na první 3 otázky byly negativní, což nikterak nesnižuje hodnotu práce, jak potvrzuje i skutečnost, že výsledky byly publikovány v kvalitních, impaktovaných časopisech. Co se týče čtvrtého bodu, u hyperlipidemických potkanů prokázala autorka vyšší aktivitu 11HSD-1 v játrech, vedoucí k vyšší nabídce aktivních glukokortikoidů, beze změn v aktivitě opačně působící 11HSD-2. Souhrnně práce ukázala, jak se oba isoenzymy 11HSD a jejich souhra uplatňují v regulaci pestrých účinků glukokortikoidů, se zdůrazněním jejich odlišné úlohy v různých cílových tkáních.

Práce podává podrobný a přitom čtivý přehled současných znalostí v této oblasti, což dokládá ne méně než 308 citací. V řadě případů byla pro oponenta poučením, otevírajícím nové náměty. Sem patří, např. často diskutovaný vztah k inzulinorezistenci a k obezitě a konkrétně inhibiční účinek IGF-1 na 11HSD-1, či úloha glukokortikoidů při potenciaci účinku angiotenzinu II a řada dalších. Podle názoru oponenta by si úvodní část dizertace zasloužila publikovat jako přehled v některém biomedicinském časopisu.

Po formální stránce nemám připomínek, nenašel jsem překlepy ani nesrozumitelné formulace, což při takto rozsáhlé práci není běžné. Pouze upozorňuji na obr.2.4 na str.17 kde jedna z

šipek v části A (vedoucí od kortikosteronu k mineralokortikoidnímu receptoru) asi neměla být přeškrtnuta.

Mám dva dotazy respektive náměty k diskusi:

1. Je znám mechanismus, kterým glukokortikoidy vyvolávají zvýšení vazby angiotenzinu II na jeho receptory (up regulace, modulace receptorů?) - viz citace 255?
2. Je známo, zda glukokortikoidy mohou vytvářet neaktivní komplex s mineralokortikoidními receptory a účinkovat tak jako antagonisté mineralokortikoidů také u lidí?

Výsledky studií byly publikovány v pěti impaktovaných časopisech (včetně jedné přijaté do tisku), s celkovým impaktfaktorem 11,6 (!), ve třech případech je dizertantka prvním autorem, další práce byla odeslána k publikaci.

Závěr: Dizertantka prokázala schopnost samostatné a náročné tvůrčí práce, přinesla řadu originálních výsledků a projevila široké znalosti v oblasti biochemie a patobiochemie. Dizertace splňuje veškeré požadavky kladené na doktorské dizertační práce, v souladu se zákonem o vysokých školách č. 111/1998 Sb a příslušnými zásadami Studijního a zkušebního řádu, platnými pro 2.lékařskou fakultu UK v Praze. Doporučuji ji proto k přijetí i to, aby autorce byl přiznán titul PhD.

V Praze dne 9.května 2006

Doc. RNDr. Richard Hampl, DrSc
Endokrinologický ústav, Praha