Oponentský posudek dizertační práce „**Úloha intrarenálního renin-angiotenzinového systému v rozvoji hypertenze u Ren-2 transgenních potkanů**“ Mgr. Zuzany Huskové

Tématem práce Mgr. Huskové, studentky doktorského studia, studijního programu *Fyziologie a patofyziologie člověka*, je význam intrarenálního renin-angiotenzinového systému v rozvoji hypertenze u transgenních potkanů s konstitutivní expresí genu pro renin (Ren-2 transgenní potkani). Studium tohoto modelu může mít zásadní význam pro pochopení patogeneze renovaskulární hypertenze a vztahu aktivace intrarenálního systému renin-angiotenzin a vylučování sodíku do moči v etiopatogenezi esenciální hypertenze.

Dizertační práce má celkem 110 stran a je členěna do stručného úvodu, který rovněž formuluje cíle studie, dvou teoretických kapitol věnovaných jak klasickému, tak tkáňovému systému renin-angiotenzin (v ledvinách, srdci, cévách a nadledvinách) a experimentálním modelům hypertenze spojeným s aktivací systému renin-angiotenzin, tří částí věnovaných experimentálním studiím a stučného závěrečného shrnutí výsleků. Literatura obsahuje celkem 197 citací a je následována přehledem 8 prací, z nich 7 publikovaných a jedné v tisku, ze 7 publikovaných bylo 6 publikováno v časopisech s IF (Journal of Hypertension and Kidney and Blood Pressure Research). Mgr. Husková je hlavní autorků 4 publikací (jedné dosud nepublikované, 2 v časopisech s IF, jedné v Journal of Hypertension a jedné v Kidney and Blood Pressure a jedné přehledové publikace v České fyziologii). Součástí práce jsou také schémata, obrázky a grafy, poděkování a seznam nejčastěji použitých zkratek.

V teoretickém úvodu se autorka po podrobném popisu klasického systému renin-angiotenzin, jednotlivých peptidů, receptorů, angiotenzin konvertujících enzymů, aminopeptidáz a endopeptidáz postupně věnuje lokálním tkáňových systémům renin-angiotenzin v ledvinách, srdci, cévní stěně a nadledvinách. V druhé kapitole teoretického úvodu autorka postupně probírá čtyři důležité modelu angiotenzin-dependentní hypertenze: 2K1C Goldblattovu hypertenzi, angiotenzinem II-indukovatelnou hypertenzi, hypertenzi u transgenních TGR (mRen2) potkanů a hypertenzi u transgenních potkanů TGR (Cyp1a1-Ren2) s indukovatelnou hypertenzí.

V první popsané experimentální studii (publikované v Kidney and Blood Pressure Research) se autorka věnuje vlivu anestézie na plazmatické a renální koncentrace angiotenzinu II u normotenzních (HanSD) a angiotenzin II-dependentních (hypertenzních heterozygotních TGR na dietě s nízkým a normálním obsahem soli, Goldblattových 2K1C hypertenzních a angiotenzinem infundovaných hypertenzních) potkanů. Plazmatické i renální koncentrace angiotenzinu II u anestezovaných zvířat s angiotenzin- dependentní hypertenzí (s výjimkou Goldblattových 2K1C hypertenzních potkanů) byly významně nižší než u kontrol a na rozdíl od kontrol se nezvyšovaly na dietě s nízkým obsahem soli. U bdělých potkanů byly plazmatické a renální koncentrace angiotenzinu II u potkanů s angiotenzin-dependentní hypertenzí ve srovnání s kontrolami naopak významně vyšší. Vysoké plazmatické a renální koncentrace angiotenzinu II jsou tak pravděpodobně hlavní příčinou vývoje a přetrvávání hypertenze u angiotenzin II-dependentních forem hypertenze. Pokles krevního tlaku u potkanů s angiotenzin II-dependentní hypertenzí na dietě s nízkým obsahem soli a neschopnost zvýšit plazmatické a renální koncentrace angiotenzinu II v reakci na dietu s nízkým obsahem soli ukazuje na na sůl senzitivní složku hypertenze.

V druhé experimentální studii (publikované v Journal of Hypertension) autorka sledovala vliv anestezie a diety s normálním, vysokým a nízkým (v kombinace s podáváním furosemidu) obsahem soli na vývoj plazmatickkých a renálních hladin angiotenzinu II

v průběhu vývoje hypertenze u transgenních TGR (Ren-2) potkanů. Krevní tlak závisel u transgenních TGR potkanů, ale nikoli u kontrol na přívodu soli v dietě. Plazmatické a renální koncentrace angiotenzinu II byly u TGR potkanů ve srovnání s kontrolami významně zvýšené, nereagovaly ale na rozdíl od kontrol vzestupem na snížení přívodu soli v dietě a podávání diuretika.

Třetí studie (v tisku) se zaměřila na pohlavní rozdíly a studovala účinky zvýšeného a sníženého příjmu soli na průběh hypertenze a na koncentrace angiotenzinu II u Ren-2 transgenních samic. TGR samice reagovaly v zásadě podobně jako TGR samci v předchozích studiích, heterozygotní TGR samice ale rozvíjejí hypertenzi dříve a rychleji než TGR samci.

Hlavním závěrem vyplývajícím ze souboru publikovaných prací je, že aktivace systému renin-angiotenzin není u TGR potkanů následována přiměřenou reakcí regulačních mechanismů, což vede v tomto experimentálním modelu rozvoji a udržování hypertenze.

Pracoviště experimentální IKEM vedené doc. MUDr L.Červenkou,CSc. patří v oblasti angiotenzin II-dependentní hypertenze k předním světovým pracovištím, což je dobře patrno z přehledu publikací, jejichž je Mgr Husková autorkou nebo spoluautorkou. Journal of Hypertension má IF 5,218 a Kidney and Blood Pressure Research má IF 2,408. Z přehledu publikací je také jasně zřejmě, že Mgr. Husková splnila publikační kritéria potřebná k úspěšné obhajobě doktorské dizertační práce.

Předložená doktorská dizertační práce je vysoce kvalitní jak z hlediska obsahu (viz výše) tak z hlediska formálního. V textu se lze velmi snadno orientovat, cíle jednotlivých studií jsou jasně definovány, jednotlivé kapitoly včetně diskuse jsou psány koncizně a srozumitelně. Jedinou drobnou výhradou je, že dle mého názoru měly být všechny publikace in extenzo jako příloha součástí dizertace.

K autorce mám následující dotazy:

1) Jaký je předpokládaný hlavní mechanismus solné senzitivity potkanů s angiotenzin II-dependentní hypertenzí?Zvýšená resorpce sodíku v proximálním tubulu nebo pod vlivem aldosteronu v distálním nefronu? Jak reaguje angiotenzin II-dependentní hypertenze na podávání antagonistů aldosteronu?
2) Jaký je u transgenních Ren-2 potkanů podíl ACE a non-ACE mechanismů na vzniku angiotenzinu II? Je ovlivnění této hypertenze inhibitory ACE stejně (nebo méně) účinné než antagonisty angiotenzinu?
3) Může časná léčba Ren-2 potkanů ještě před vývojem hypertenze inhibitory reninu a/nebo inhibitory ACE, či antagonisty angiotenzinu zcela zabráni vývoji hypertenze a orgánových změn, nebo je jen zmírní?

Závěrem rád konstatuji, že mohu jen doporučit, aby byl autorce po obhajobě před komisí udělen titul Ph.D.

V Praze dne 27.2.2007

Prof. MUDr V.Tesař,DrSc., FASN,
Klinika nefrologie 1.LF UK a VFN, Praha

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta
Klinika nefrologie
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
IČ: 00216208 DIČ: CZ00216208
-1-