

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Šárky Jíchové

Předložená disertační práce Mgr. Šárky Jíchové „Úloha metabolitů kyseliny arachidonové v regulaci krevního tlaku u experimentálních modelů ANG 11-dependentní formy hypertenze“ se zabývá vlivem vybraných metabolitů (EETs, 20-HETE) na funkci ledvin a aktivitu vasokonstriční resp. vasodilatační osy renin-angiotensinového systému u dvou různých modelů hypertenze vzniklých v důsledku vložení myšího reninového genu (Ren-2) do genomu potkana.

Práce je podložena třemi prvoautorskými publikacemi Mgr. Jíchové v mezinárodních impaktovaných časopisech, přičemž uchazečka je spoluautorkou dalších sedmi prací v kvalitních časopisech, které částečně souvisí s tématem disertační práce. Práce je pečlivě připravena a po formální i obsahové stránce odpovídá požadavkům na PhD disertační práce.

Uchazečka se ve své disertační práci snažila propojit poznatky získané v několika studiích, které se lišily použitým hypertenzním modelem, metodickými přístupy i tematickým zaměřením. S tímto obtížným úkolem se celkem zdařile vyrovnala, ačkoliv není problém najít řadu aspektů, které mohly být studovány hlouběji. Je škoda, že nebylo provedeno porovnání výsledků získaných stejnou technikou u klasických transgenů TGR(Ren2)²⁷ a indukovatelných transgenů TGR(CYP1a1-Ren2), abychom mohli posoudit, do jaké míry je možné přenášet poznatky z jednoho modelu na druhý.

Dotazy:

Graf 5 naznačuje, že redukce krevního tlaku (TK) podáním cAUCB nebo pomocí svorky je hlavním mechanismem poklesu diurézy a natriurézy. Jak se liší diuréza a natriuréza bdělých HanSD a TGR v metabolických klecích? Působí chronické snížení TK u TGR blokádou RAS obdobný pokles diurézy a natriurézy?

Rozvoj hypertenze indukované podáváním I3C je provázen 15-30% poklesem tělesné váhy během dvou týdnů pokusu (Graf 9B, Graf 27). Je něco známo u indukovatelných TGR o vlivu změn příjmu sodíku nebo dehydratace na jejich RAS zejména pak na expresi Ren-2 genu?

Obr. 10 ukazuje průběh krevního tlaku iTGR během indukce hypertenze. Mají tato zvířata normální diurnální rytmus s maximem v noci (tmavá fáze) nebo obrácený jako klasické TGR(Ren2)²⁷?

Mám pocit, že změny plasmatického ANG li nevysvětlují změny TK (Graf 9), zatímco změny Ang(I-7) resp. poměru Ang (1-7)/ANG li odpovídají pozorovaným změnám TK (Graf 14 vs Graf 15).

Drobné poznámky:

V Metodice se zmiňujete o mRNA expresi v játrech, kde jste patrně sledovali expresi Ren-2, ale expresi většiny ostatních sledovaných genů jste patrně měřili v ledvině. Tyto údaje také chybí v legendě většiny grafů.

Obr. 6 Jedná se patrně o schéma ledviny s regulovatelným perfuzním tlakem a nikoliv o schéma izolované ledviny.

Pozdní EET-A léčba neovlivní TK u 13C-indukované hypertenze. Chybí tam graf se změnami tělesné váhy, zda jí EET-A ovlivní či nikoliv.

Závěrem lze konstatovat, že Mgr. Šárka Jíchová napsala velmi kvalitní a přínosnou disertační práci, která splňuje všechny předepsané nároky. Autorka má předpoklady k samostatné vědecké práci a bude platným členem vědeckého pracoviště, kde její práce vznikla. V případě úspěšné obhajoby doporučuji jí udělit titul PhD v oboru *Fyziologie a patofyziologie člověka*.

V Praze, 10. srpna 2020

MUDr. Josef Zicha, DrSc.