

Úvod

Endotel, lokalizovaný na rozhraní mezi cévní stěnou a cirkulující krví, se podílí na udržování kardiovaskulární homeostázy několika důležitými funkcemi: regulováním angiogeneze a zánětlivé odpovědi, udržováním rovnovážné hemostázy, permeability cévní stěny a kontrolou krevního tlaku. Ačkoli je endotel tvořen jedinou vrstvou buněk, jejich množství je přibližně srovnatelné s množstvím buněk v játrech.

Endotelin-1 (ET-1) je bílkovina složená z 21 aminokyselin, která byla poprvé izolována Yanagisawou a spol. v roce 1988 z aortálních endoteliálních buněk vepře. Je znám jednak jako jeden ze dvou nejúčinnějších vazokonstriktorů, ale zároveň jako mitogen a to in vivo i in vitro (Yanagisawa et al., 1988). Prospěšnost podávání blokátorů ET receptorů v redukci orgánového postižení cílových orgánů je zřejmě podmíněna jejich antiproliferativním působením (Mohacsí et al., 2004).

Renin-angiotenzinový systém má klíčovou úlohu mezi mechanismy, které regulují sodíkovou rovnováhu a objem extracelulární tekutiny (Červenka et al., 2000). Renin-angiotenzinový systém je pro tvorbu aktivních angiotenzinů rozdělen v rameno vazokonstrikční a vazodilatační. Vazokonstrikční rameno je tvořeno prohypertenzním, růst stimujícím peptidem angiotenzinem II. Vazodilatační rameno je antagonistou prvního ramene, dává vznik vazodilatátoru angiotenzinu (1-7) s antiproliferačními účinky (Santos et al., 2000). Rovnováhu mezi dvěma rameny udržuje angiotenzin-konvertující enzym 2. V případě nerovnáhy může vzniknout hypertenze či hypotenze.

Endotelinový systém a renin-angiotenzinový systém představují dva nejsilnější známé vazokonstrikční systémy. ET-1, který působí převážně parakrinně vazbou na své dva G-proteinové receptory ET_A a ET_B (Davenport, 2002), má kromě vazokonstrikčního působení i významnou roli v regulaci renální hemodynamiky a výdeji solí a tekutin ledvinami (Garipey, 2000). Zvláště u sůl-senzitivních modelů hraje ET-1 významnou roli v patogenezi hypertenze a v rozvoji orgánového poškození. Nefroprotektivní účinnost blokády ET receptorů je srovnatelná s

blokádu renin-angiotenzinového systému. Bylo prokázáno, že angiotenzin II stimuluje expresi preproET mRNA a uvolňování endotelinu-1 v kulturách buněk endotelu, hladké svaloviny a buněk mesangiálních. Navíc bylo prokázáno zvýšení ledvinové exprese preproET mRNA a koncentrace endotelinu u potkanů s infundovaným angiotenzinem II. Situaci však komplikuje fakt, že u hypertenzních modelů se zvýšenou endogenní produkcí angiotenzinu II se nepodařilo prokázat, že je zde složka dependentní na aktivitě endotelinových receptorů. Lze však konstatovat, že existuje několik zřetelných důkazů skutečnosti, že angiotenzin II stimuluje uvolňování endotelinu-1 a je známo, že endotelinový systém hraje důležitou úlohu v patogenezi hypertenze a doprovodného poškození cílových orgánů u angiotenzin II-dependenčních modelů hypertenze s exogenním podáním angiotenzinu II (Banes-Berceli et al., 2007), na rozdíl od modelů s endogenní produkcí angiotenzinu II.

ET systém sehrává důležitou úlohu v patogenezi vysokého krevního tlaku u sůl-senzitivních modelů hypertenze a s ním spojeným poškozením cílových orgánů (Schiffrin, 2001). Za negativní úlohu endotelinu-1 v rozvoji hypertenze by mohly odpovídat ET_A receptory, naproti tomu úloha ET_B receptorů by mohla spočívat ve zprostředkování vazodilatace v periferním řečišti a natriuretickém působení v renálních tubulech (Kirkby et al., 2008). Neselektivní blokáda tak vede nejenom k potlačení škodlivého působení zprostředkovaného ET_A receptory, ale zároveň vede k blokáde pozitivní role ET_B receptorů.

Endotelinové receptory jsou přítomny ve všech tkáních, což odpovídá fyziologické roli endotelinů, jakožto rozšířené vazoaktivní bílkoviny, která přispívá svým autokrinním a parakrinním působením k udržení cévního tonu.

Na hladké svalovině cév jsou lokalizované převážně ET_A receptory, rovněž je zde malé množství (pod 15%) ET_B receptorů, které přispívají k vazokonstrikci, jak ve zdravé, tak i nemocné tkáni (Maguire, 2002). ET_B receptory jsou zastoupeny hlavně v ledvinách, převážně mimo vaskulární řečiště a to zvláště ve dřeni ledviny (Karet a Davenport, 1996), kde zásadním způsobem ovlivňují regulaci vylučování sodíku a vody ledvinami, a tak hrají důležitou úlohu v udržování normálního systémového tlaku. ET_B receptory lokalizované v endotelu jsou zřejmě důležité v uvolňování vazodilatačních působků tzv. endothelial – derived relaxing factor (EDRF),

jako je oxid dusnatý, a prostanooidů typu prostacyklinu.

Endotelin však kromě svého mohutného vazokonstrikčního působení rovněž potencuje buněčnou hypertrofií s následným růstem lokálních cévních struktur, vede k buněčné proliferaci svojí výše zmíněnou rolí komitogena a inhibicí apoptózy ovlivňuje množství buněk.

Podání exogenního endotelinu, jak bylo prokázáno, vede ke zvýšení krevního tlaku u krys, psů i zdravých dobrovolníků. Podání blokátorů endotelinových receptorů se ukázalo jako efektivní zvláště u některých těžkých forem experimentální hypertenze a u hypertenze s výrazným podílem sůl senzitivní složky. Z provedených prací na Ren-2 transgenních potkanech lze konstatovat, že selektivní blokáda ET_A receptorů je oproti neselektivní blokáde účinnější v ovlivnění hypertenze i v zabránění rozvoje orgánového poškození (Vaněčková et al., 2005, Opočenský et al., 2004).

Stále více a více přibývají důkazy o tom, že na samém počátku patofyziologie kardiovaskulárních chorob stojí jako jeden z hlavních mechanismů **endoteliální dysfunkce**, která je definovaná jako porucha reaktivity cévní stěny spojená s prozánětlivým a protrombogenním stavem (Félétou a Vanhoutte, 2006). Dlouhodobě je vznik endoteliální dysfunkce spojován s poklesem koncentrace oxidu dusnatého, v poslední době se však uvažuje o tom, že nedostatek oxidu dusnatého vzniká v důsledku nadbytku endotelinu-1 (Iglarz a Clozel, 2007). ET-1 vede k poklesu oxidu dusnatého dvěma hlavními mechanismy. Jednak snížením jeho produkce a to ET-1 potencovanou syntézou kaveolinu-1 (Kamoun et al., 2006). Druhým mechanismem je zvýšení degradace oxidu dusnatého.

Endotelin a jeho role v ochraně cílových orgánů před poškozením by mohla být podmíněna funkcí tzv. **lokálního regulátora cévního řečiště**, tím jak především ovlivňuje strukturu a složení cévní stěny (např. ovlivněním růstu, oxidativního stresu, zánětem a apoptózou) spíše než cévní reaktivitu. Vliv hypertenze se postupně výrazně zvětšuje při narůstajícím rozsahu poškození cílových orgánů, kde se zpočátku hemodynamické změny fixují ve změny strukturální. Ideální antihypertenzivum by mělo být zároveň i vaskuloprotektivní, aby se zabránilo poškození nejdůležitějších cílových orgánů jako jsou ledviny, srdce, mozek a samotné cévy.