

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Erika Hocková

Konzultant: Doc. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

Název rigorózní práce: Imunohistochemická detekce PECAM-1 exprese u hypertenzních potkanů

Hypertenze - vysoký krevní tlak je civilizační nemoc, která patří k nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Svou prevalencí 25 – 30% v dospělé populaci představuje neinfekční epidemii a tím závažný zdravotnický problém.

PECAM - 1 je adhezní a signální molekula, exprimovaná na hematopoetických a endoteliálních buňkách, kde tvoří hlavní složku cévní stěny. Strukturně je členem imunoglobulinové „superrodiny“ adhezních molekul.

Sunitinib je biologická látka ze skupiny tyrozinkinázových inhibitorů používaný v léčbě generalizovaného karcinomu ledviny a gastrointestinálních stromálních tumorů. Patří do farmakologické skupiny antineoplastika – inhibitory proteinkinázy. Mezi jeho hlavní nežádoucí účinky patří hypertenze.

Tato rigorózní práce se zabývala popisem endoteliální exprese PECAM-1 v aortě u spontánně hypertenzních potkanů (SHR) a jejich normotenzních kontrol (WKY potkanů) s ohledem na podávání léčiva sunitinibu za použití imunohistochemických metod a vyhodnocení pomocí stereologických metod.

V experimentu byly použity dva kmeny potkanů. Prvním z nich byl inbrední kmen spontánně hypertenzních potkanů - SHR a druhým inbrední kmen WKY potkanů s normotenzí . Oba kmeny byly rozděleny do dvou skupin. První skupině byl podáván sunitinib a druhé voda, která byla použita jako kontrola.

Imunohistochemické barvení bylo provedeno u 120 preparátů. 120 preparátů zahrnovalo 5 preparátů systematicky náhodně vybraných řezů ze 6 zvířat pro každou skupinu. Imunohistochemická analýza ukázala expresi PECAM-1 pouze u endoteliálních buněk cévního lumina. Částečná exprese byla ještě detekována také v cévách adventitia.

Pozitivní reakce na barvení PECAM -1 byla zjištěna v téměř každé testované cévě ve všech 4 skupinách zvířat. Podávání sunitinibu vedlo k jistým změnám intenzity a plochy exprese PECAM-1. Podávání sunitinibu vedlo ke zvýšení exprese PECAM-1 (hodnoceno pouze

vizuálně) jak u SHR potkanů, tak i u WKY potkanů. Tyto výsledky byly dále podrobeny kvantifikační stereologické analýze.

Stereologická analýza exprese PECAM-1u SHR potkanů prokázala statisticky významný nárůst exprese PECAM-1 po podávání Sunitinibu. Podobně výsledky byly zjištěny i při kvantifikaci exprese PECAM-1 u WKY potkanů, kde byla rovněž nalezena signifikantně zvýšená exprese PECAM-1 po podání Sunitibu.

Imunohistochemická a stereologická analýza exprese PECAM-1 prokázala zvýšení exprese po podávání Sunitinibu u SHR i WKY potkanů, dále naznačila významný trend ve zvýšení exprese PECAM-1 u hypertenzních SHR potkanů ve srovnání s WKY potkany.

Tyto výsledky naznačují, že exprese PECAM-1 v aortě je indukována hypertenzí.

Podávání Sunitinibu by tedy mohlo vést k rozvoji nebo zhoršení endoteliální dysfunkce, což by mohlo představovat jeden z mechanismů jeho vaskulární toxicity.