

Oponentský posudek na disertační práci:

Dr. Samuel Heller: Aldosteron syntáza u arteriální hypertenze a možný vliv polymorfismu jejího genu na hypertrofii levé komory srdeční.

Jedná se o klinicky orientovanou disertační práci zabývající se humorálními, genetickými a biochemickými aspekty esenciální hypertenze. Celá disertace má 90 stránek s následnými přílohami, které tvoří vlastní publikace autora ve vztahu k tématu dizertace. Je potěšitelné, že text dizertace je zpracován pečlivě a přehledně strukturován a přílohy s publikacemi tvoří jen menšinu díla.

Práce se skládá ze dvou částí. Prvá pojednává o polymorfizmu hlavního regulačního působku sekrece aldosteronu- aldosteron syntázy (CYP11B2) -344 T/C ve vztahu k arteriální hypertenzi a hypertrofii levé komory srdeční. Druhá část se zaměřuje na posouzení endotelilální dysfunkce u arteriální hypertenze pomocí stanovování cytoadhezivních molekul a cytokinů.

V první části autor se spolupracovníky zjišťoval zdali polymorfismus v oblasti promotoru aldosteron syntázy ovlivňuje hmotnost levé komory srdeční a hladiny systému renin-angiotenzin-aldosteron u zdravých dobrovolníků a u nemocných s arteriální hypertenzí (kontrolovanou farmakologicky či rezistentní na léčbu). U zdravých osob u nositelů alely TT byly zjištěny vyšší hladiny plazmatické reninové aktivity a vyšší index hmotnosti levé komory srdeční. U pacientů s arteriální hypertenzí byl zjištěn častější výskyt genotypu TT-344, který byl asociován s hypertrofií levé komory srdeční.

Ve druhé části práce autor vyšetřoval laboratorní markery endotelilální dysfunkce (cytoadhesivní molekuly, von Willenbradův faktor, endothelin, koagulační parametry) u hypertoniků bez orgánového postižení a bez aterogenních faktorů ve srovnání se zdravými

kontrolními osobami. Parametry endoteliální dysfunkce byly zkoumány i po 3 –měsíční léčbě ACE-inhibitorem. Mladí hypertonici měli zvýšené hladiny ICAM , vWf a endotelinu oproti kontrolním zdravým osobám. Léčba ACE-inhibitory významně snížila koncentrace endotelinu, avšak nedošlo ke změnám dalších parametrů endoteliální dysfunkce.

Vlastní publikační aktivita autora disertace není sice nikterak ohromující, ale jsou přítomny publikace tématu disertace v zahraničních časopisech s impakt faktorem (IF). Jedna publikace s prvním autorstvím autora disertace (Blood Pressure) a několik dalších se spoluautorstvím v renomovaných časopisech s IF (Physiol. Res, , Blood Pressure 2x, J Hum. Hypertension)

K vlastní práci mám následující dotazy:

1/ Byly měřeny koncentrace plasmatického aldosteronu a pokud ano, byly zjištěny vyšší hladiny u nositelů alely TT u zdravých dobrovolníků?

2/ Byla u nemocných s arteriální hypertenzí před stanovením plasmatické reninové aktivity/aldosteronu upravována antihypertenzní léčba tak , aby užívaná antihypertenziva neovlivňovala osu RAAS?

3/ Jak lze interpretovat signifikantní pokles hladin endotelinu u hypertenzních pacientů po léčbě ACE-inhibitory s přihlédnutím k absenci významných změn dalších biochemických markerů endoteliální dysfunkce (cytoadhezivní molekuly apod.). Existuje klinická evidence o větší účinnosti vyšších dávek ACE-inhibitorů u hypertenzních pacientů či o vyšší účinnosti v závislosti na délce podávání ?

Závěr:

Domnívám se , že předložené dílo včetně publikační aktivity autora splňuje podmínky kladené na disertační práci a doporučuji udělení titulu Ph.D .

Prof.MUDr.Jiří Widimský CSc

III. interní klinika 1.LF UK a VFN, Praha

