

## Oponentský posudek disertační práce Mgr. Michala Bencze

The role of calcium influx and calcium sensitization in contraction of isolated arteries of normotensive and hypertensive rat.

Disertační práce Mgr. Michala Bencze vznikla ve Fyziologickém ústavu Akademie věd České Republiky na oddělení Experimentální hypertenze a zabývá se reaktivitou hladkosvalových cév a úlohou vápenatých iontů (jak  $\text{Ca}^{2+}$  vstupu tak  $\text{Ca}^{2+}$  sensitizace) v mechanismu jejich kontrakce u normotenzních a hypertenzních potkanů různých transgenních kmenů.

Předložená práce vychází na dvou publikacích v J Hypertens (IF 5.06) a dalších třech studiích publikovaných v Eur J Pharmacol (IF 2.73), Life Sci (IF 2.69) a Biomed Res Int (IF 2.13), kde je Mgr. Bencze dvakrát prvním autorem. Výše zmíněné články jsou zahrnuty jako přílohy disertační práce. Během své dosavadní vědecké činnosti se autor podílel také na dalších čtyřech studiích (jednou prvoautorsky) publikovaných ve Physiol Res (IF 1.64). Tyto práce nejsou součástí vlastní disertační práce. Již tento výčet dosud publikovaných vědeckých výstupů doktoranda napovídá o nadprůměrných výsledcích PhD studia Mgr. Bencze.

Za hlavní nálezy předložené disertační práce Mgr. Bencze považují:

- 1) Účinky neselektivního inhibitoru TRP kanálů 2-aminoethoxydifenyl borátu jsou závislé na typu kontrakce a extracelulární koncentraci sodných iontů.
- 2) Endogenní noradrenalin přispívá ke zvýšené kontrakci femorálních artérií izolovaných z potkanů kmene SHR, jak prokázaly experimenty s tyraminem u sympatektomovaných zvířat.
- 3) Jak vstupu  $\text{Ca}^{2+}$  tak i  $\text{Ca}^{2+}$  sensitizace přispívají k udržování krevního tlaku a k adrenergní vasokonstrikci u hypertenzních modelů potkanů; vstup  $\text{Ca}^{2+}$  má klíčovou úlohu u genetických forem hypertenze (SHR a Ren-2), u nichž je naopak snížena úloha RhoA/Rho dráha. Naproti tomu  $\text{Ca}^{2+}$  sensitizace je zvýšena u modelu hypertenzních sůl-senzitivních Dahlových potkanů.

Vlastní spis je klasicky členěn a má 47 stran. I vzhledem k vysokému počtu již publikovaných odborných textů si mohl autor právem dovolit některé pasáže disertační práce zestručnit (např. metodiky). Literární úvod je členěn do čtyř kapitol, z nichž je největší pozornost věnována úloze hladké cévní svaloviny v regulaci krevního tlaku a významu homeostázy vápenatých iontů v rozvoji systémové hypertenze. Autor dále s přehledem popisuje potkaní modely hypertenze, kterými se ve své badatelské práci zabýval. Metodická část stručně popisuje použité experimentální přístupy. Výsledky jsou jasně prezentovány po jednotlivých publikacích a jsou dobře dokumentovány, o čemž napovídá bohatá grafická dokumentace. Diskuze, včetně závěrů, tvoří 8 stran a jsou v ní adekvátně konfrontovány dosažené výsledky s aktuální literaturou. Nechybí zde ani snaha o syntézu poznatků získaných při řešení dílčích projektů. Tato část je vhodně doplněna o tři schémata poukazující na zapojení studovaných buněčných signálních drah v regulaci krevního tlaku.

Po formální stránce nemá disertační práce Mgr. Bencze téměř žádná pochybení a ojedinělé nesrovnalosti nemohou zásadním způsobem ovlivnit kladné hodnocení předložené práce. K vlastní práci, která patří dle mého názoru k těm nadprůměrným, mám následující dotazy pro doplnění:

- 1) Jak uvádíte v literárním přehledu, inhibice syntézy 20-hydroxyeicosatetraenových kyselin (20-HETE) resp. enzymu solubilní epoxid hydrolázy (sEH) mohou významným způsobem zabránit rozvoji hypertenze u Ren-2 transgenních potkanů. Jakým mechanismem tyto děje probíhají a jak mohou ovlivňovat vstupu  $\text{Ca}^{2+}$  resp.  $\text{Ca}^{2+}$  sensitizaci u hladkosvalových cév? Podílí se zvýšená produkce 20-HETE a vyšší aktivita sEH také na rozvoji hypertenze u SHR a sůl-senzitivních Dahlových potkanů?
- 2) Jedním z klíčových enzymů v regulaci vápníkové homeostázy hladkého svalstva v cévách je protein kináza C (PKC) – viz str. 15 a 19. Jaké izoformy tohoto enzymu se účastní regulace krevního tlaku a jak ovlivňují  $\text{Ca}^{2+}$  sensitizaci?

3) Ve vašich studiích jste pracovali s různými kmeny hypertenzních potkanů. Můžete u nich porovnat ontogenetický průběh rozvoje hypertenze?

Je zřejmé, že výzkumná práce Mgr. Bencze vedla k získání důležitých výsledků, které byly publikovány v kvalitních odborných periodikách. Domnívám se proto, že disertační práce jednoznačně splňuje stanovená kritéria PhD studia a proto ji doporučuji k obhajobě.

---

V Praze dne 31. 8. 2017

V RNDr. Jan Neckář, PhD  
Fyziologický ústav AV ČR, Praha