

**Ren-2 transgenní potkan -
model angiotenzin II-dependentní hypertenze**

Ivana Vaněčková

Oddělení Experimentální hypertenze

- 1987-2002 Fyziologický ústav, oddělení Vodní a tlakové homeostázy
- 2002-2010 Institut klinické a experimentální medicíny, oddělení Experimentální hypertenze
- 2010-dosud Fyziologický ústav, oddělení Experimentální hypertenze

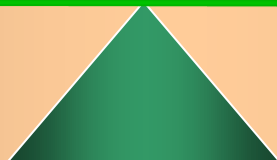
Na⁺

CNS

ROS

Ang II, ET1

Oxid dusnatý



Sympatický
nervový systém

PERIFERIE



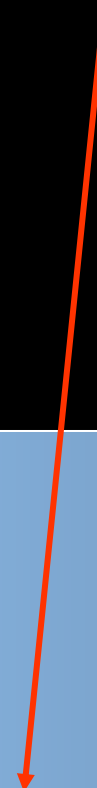
TK



Vstup vápníku a/nebo
citlivost k vápníku



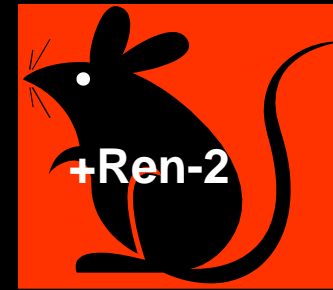
Oxid dusnatý
EDHF, PGI₂



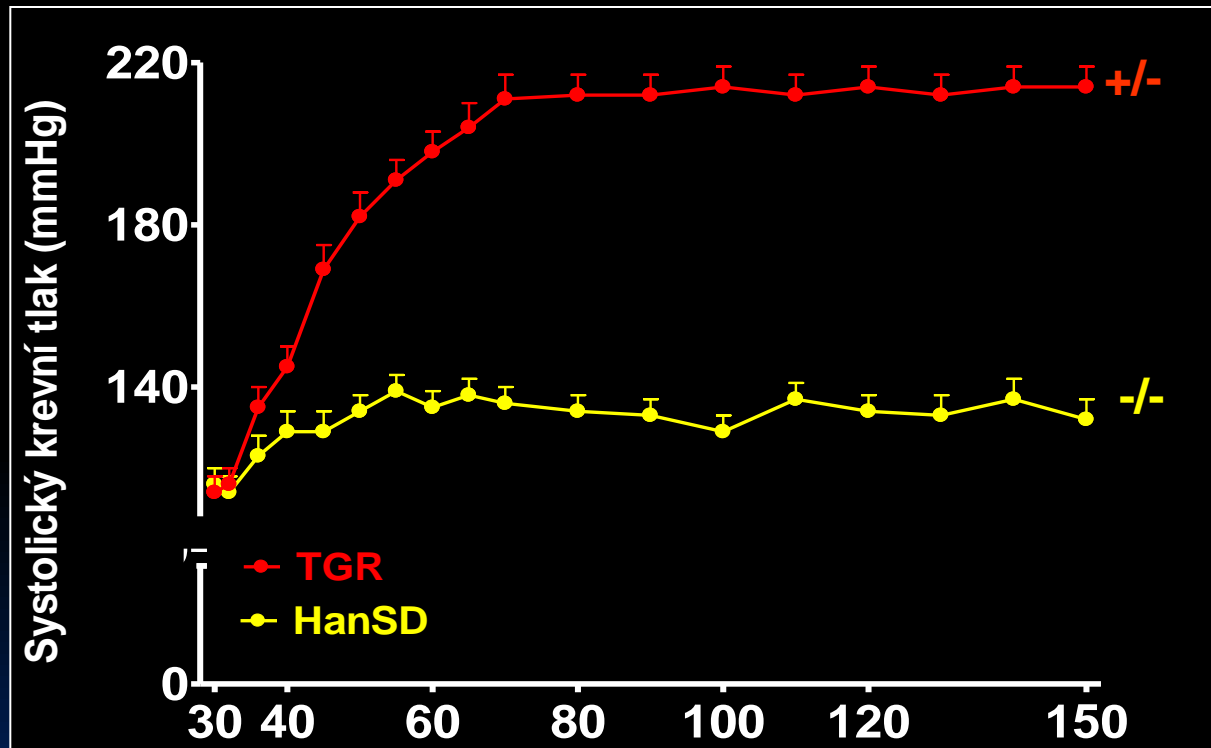
Experimentální model



HanSD $-/-$



TGR $+/-$ $+/+$



Angiotensinogen

Renin

ANG I (1-10)

ACE

ANG II (1-8)

AT₁

Vazokonstrikce

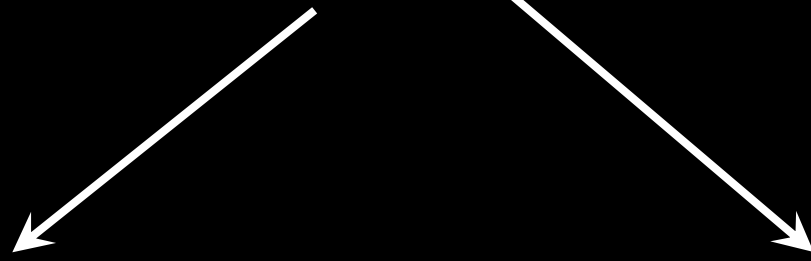
Krevní tlak ↑



- Blokáda endotelinového systému
- Blokáda renin-angiotenzinového systému
- Vazoaktivní systémy podílející se na regulaci krevního tlaku u Ren-2 transgenních potkanů
- Vstup vápníku x vápníková senzitivita

- **Blokáda endotelinového systému**
- Blokáda renin-angiotenzinového systému
- Vazoaktivní systémy podílející se na regulaci krevního tlaku u Ren-2 transgenních potkanů
- Vstup vápníku x vápníková senzitivita

ET-1



ET_A receptor

ET_B receptor



Vazokonstrikce



Vazodilatace

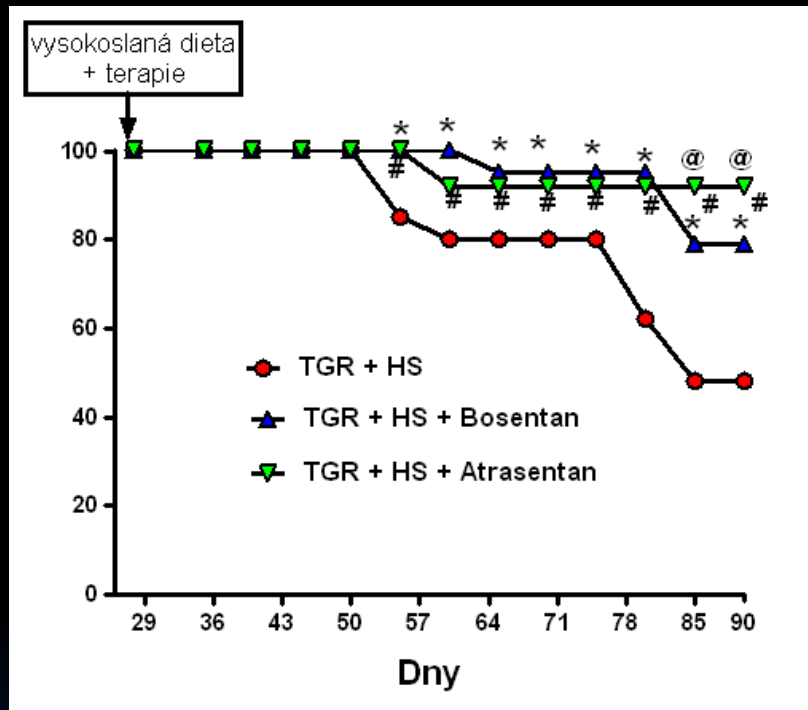
Tubulární reabsorpce sodíku

hladkosvalové buňky

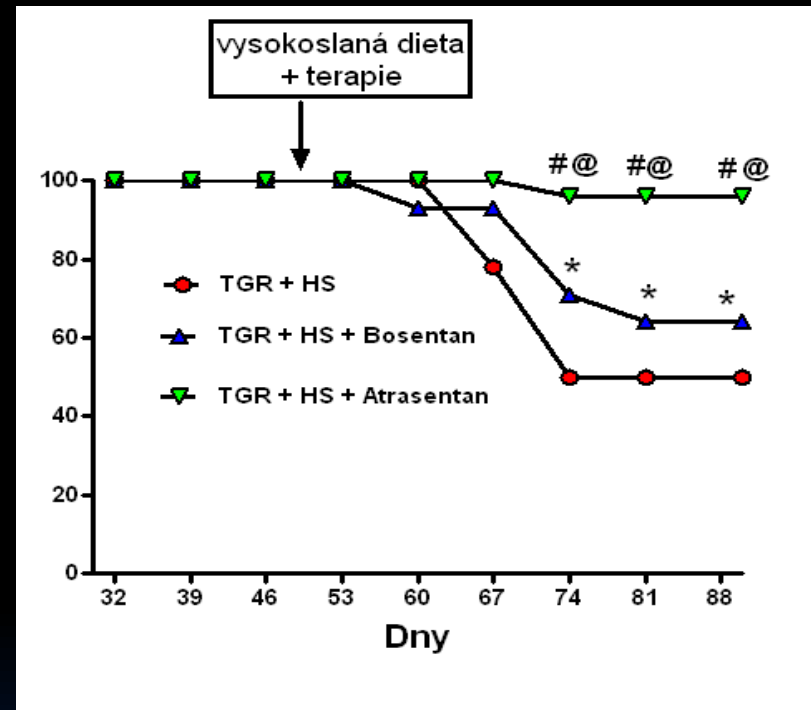
endoteliální buňky

Atrasentan zvýšil přežívání zvířat v preventivním i v regresním protokolu

Preventivní protokol



Regresní protokol

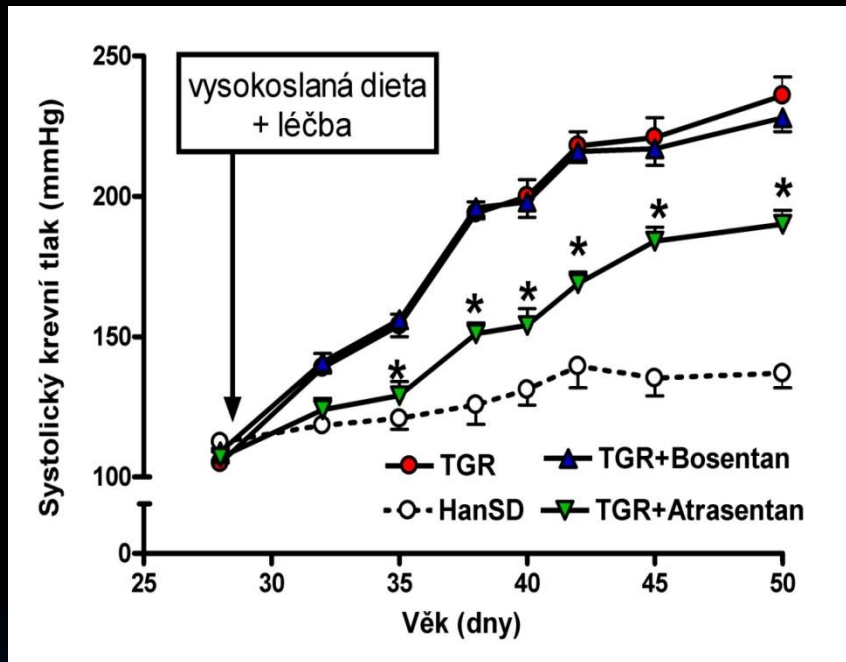


Bosentan – nescifický antagonist ETA/ETB receptorů
Atrasentan – specifický antagonist ETA receptorů

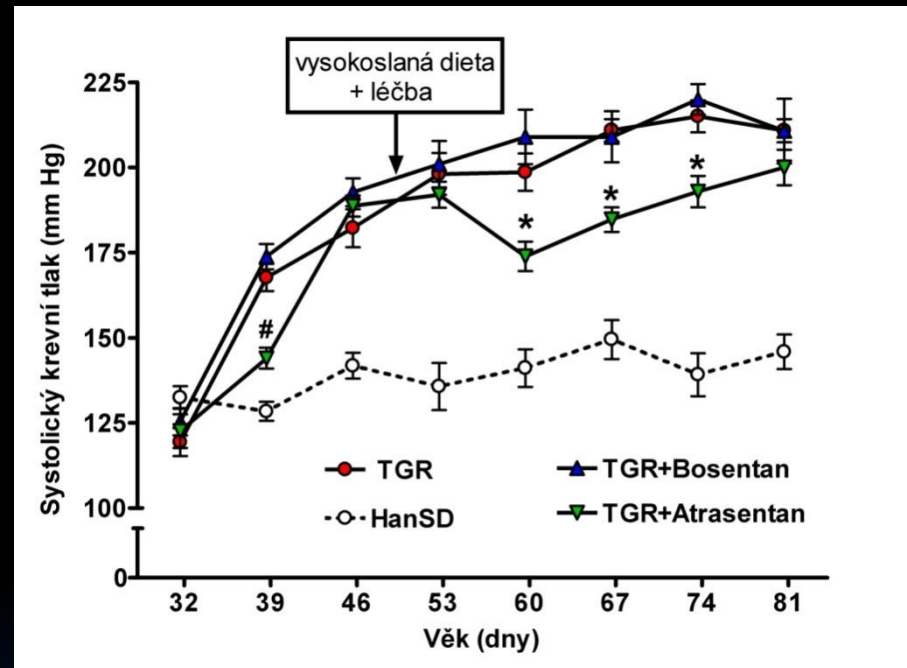
Vaněčková (Hypertension, 2005); Opočenský, ... Vaněčková (Hypertension, 2006)

Atrasentan snížil TK při preventivním podání, po terapeutickém podání pouze přechodně

Preventivní protokol



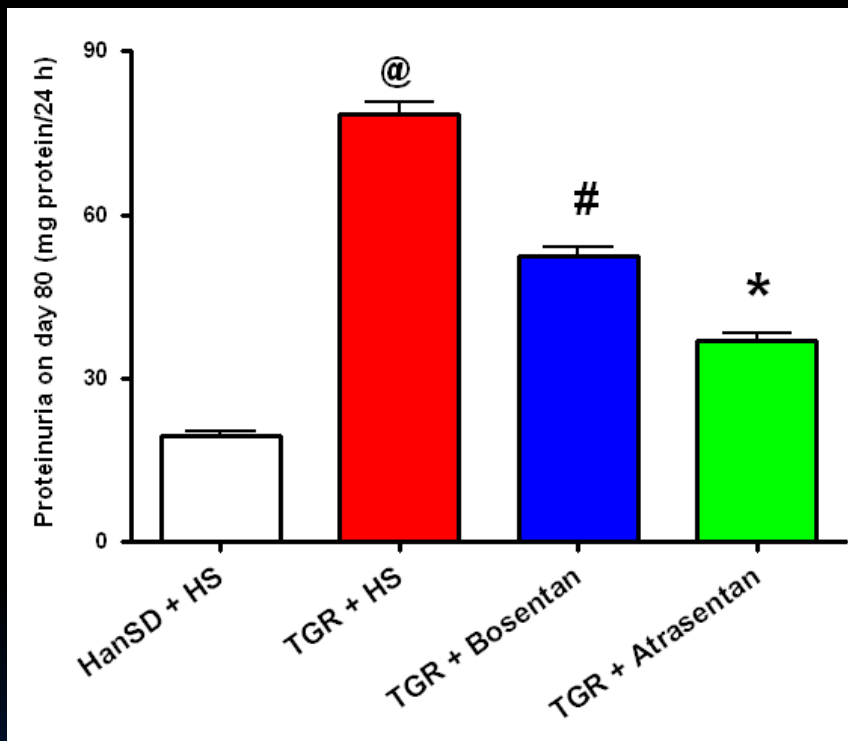
Regresní protokol



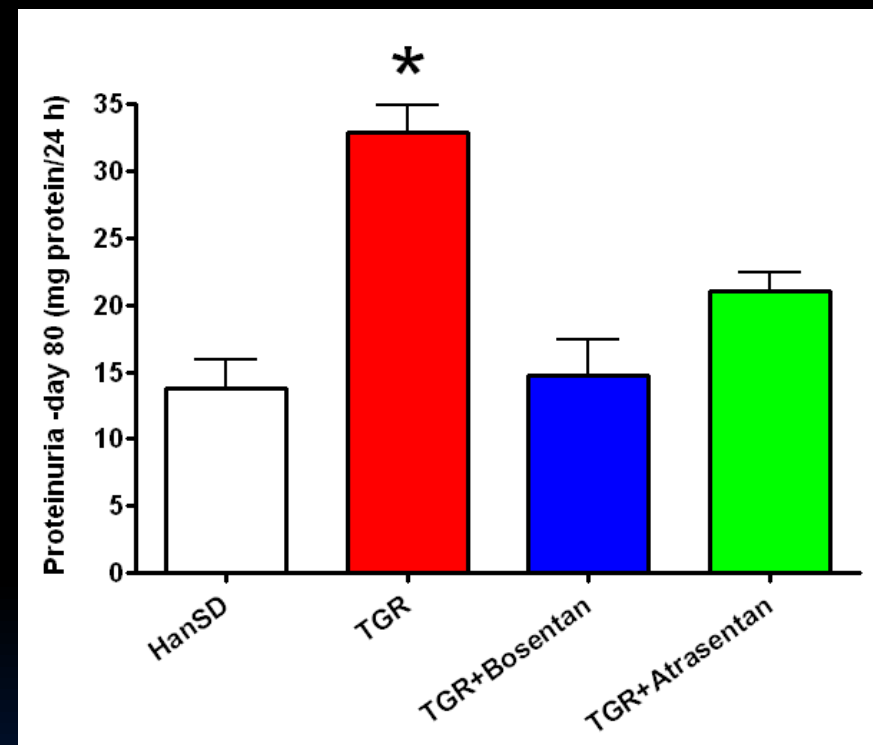
Bosentan – nesespecifický antagonist ETA/ETB receptorů
 Atrasentan – specifický antagonist ETA receptorů

Atrasentan snížil proteinurii v preventivním i regresním protokolu, v preventivním byl účinek lepší i proti bosentanu

Preventivní protokol



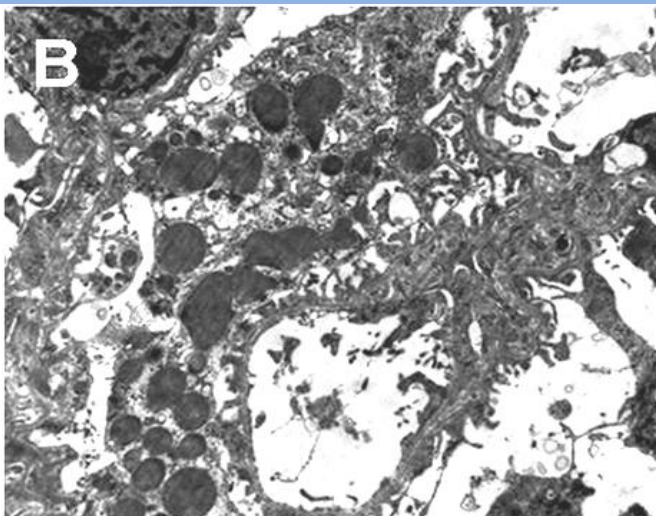
Regresní protokol



Bosentan – nespecifický antagonist ETA/ETB receptorů
Atrasentan – specifický antagonist ETA receptorů

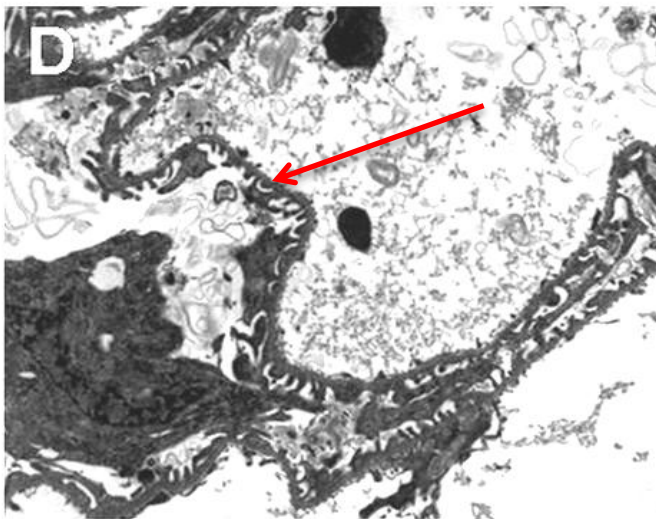
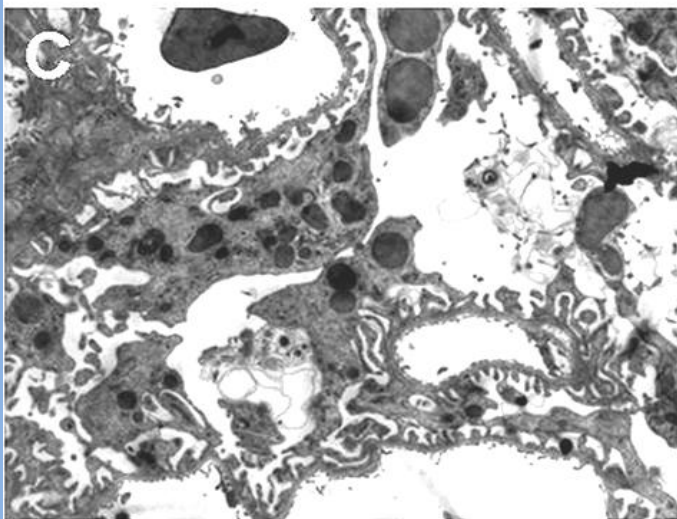
Poškození podocytů – regresní protokol

HanSD



TGR

TGR
+
Bosentan



TGR
+
Atrasentan

- Blokáda endotelinového systému
- **Blokáda renin-angiotenzinového systému**
- Vazoaktivní systémy podílející se na regulaci krevního tlaku u Ren-2 transgenních potkanů
- Vstup vápníku x vápníková senzitivita

Angiotensinogen

Renin

X Direct renin inhibitor - aliskiren

ANG I (1-10)

ACE

X Angiotensin converting enzyme inhibitors-captopril

ANG II (1-8)

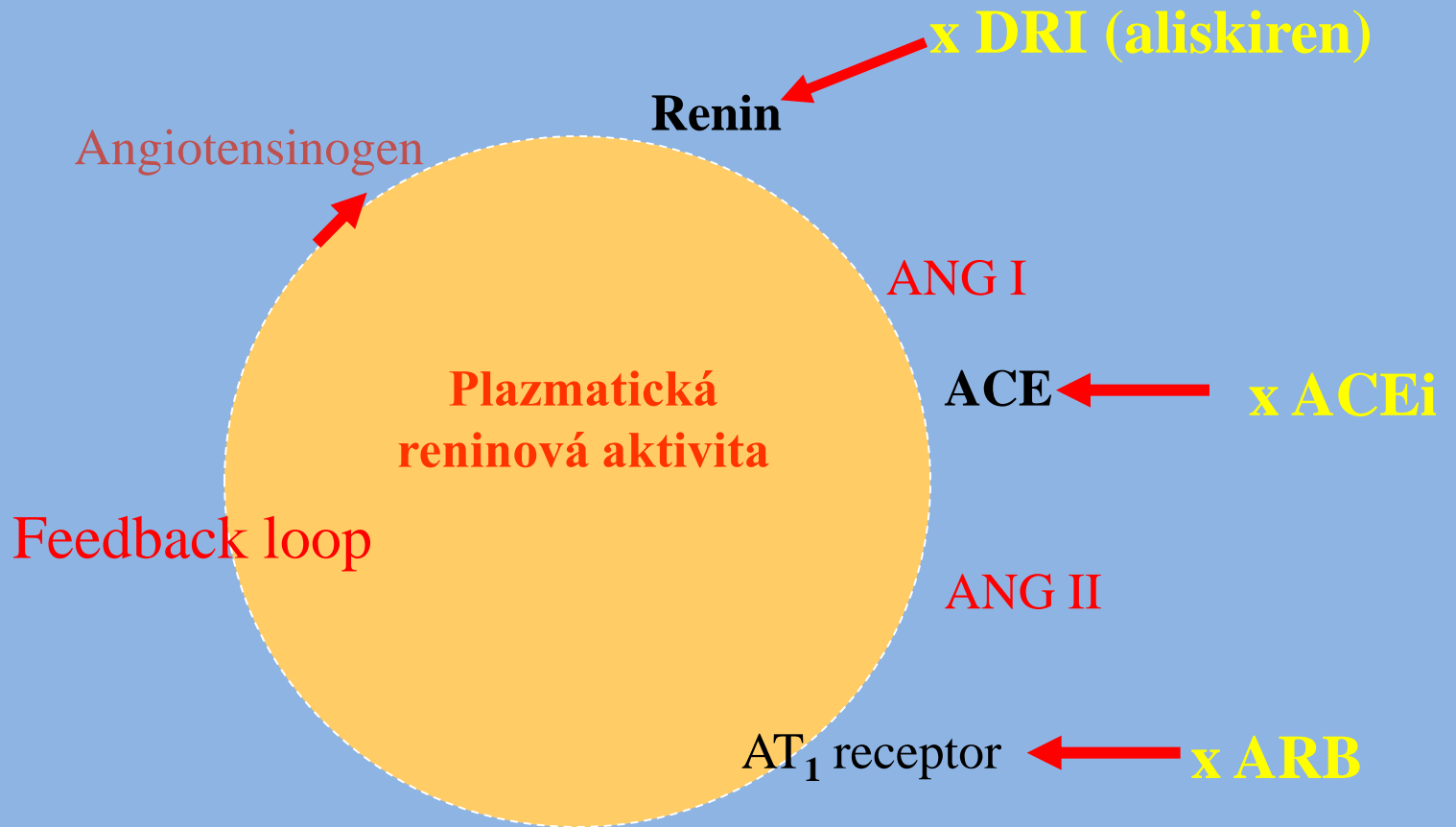
AT₁

**X Angiotensin receptor blocker type 1
losartan**

Vazokonstrikce

Krevní tlak

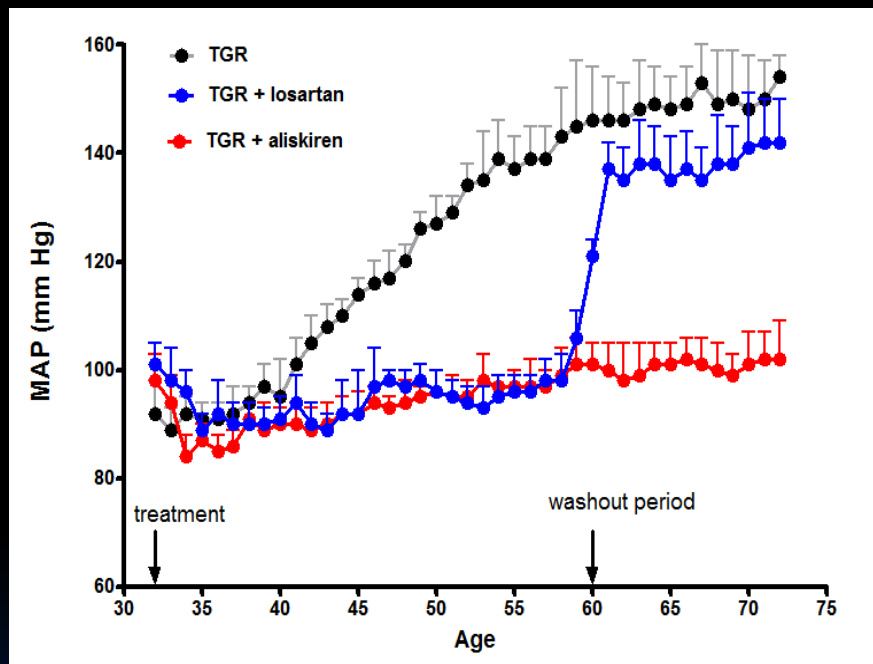




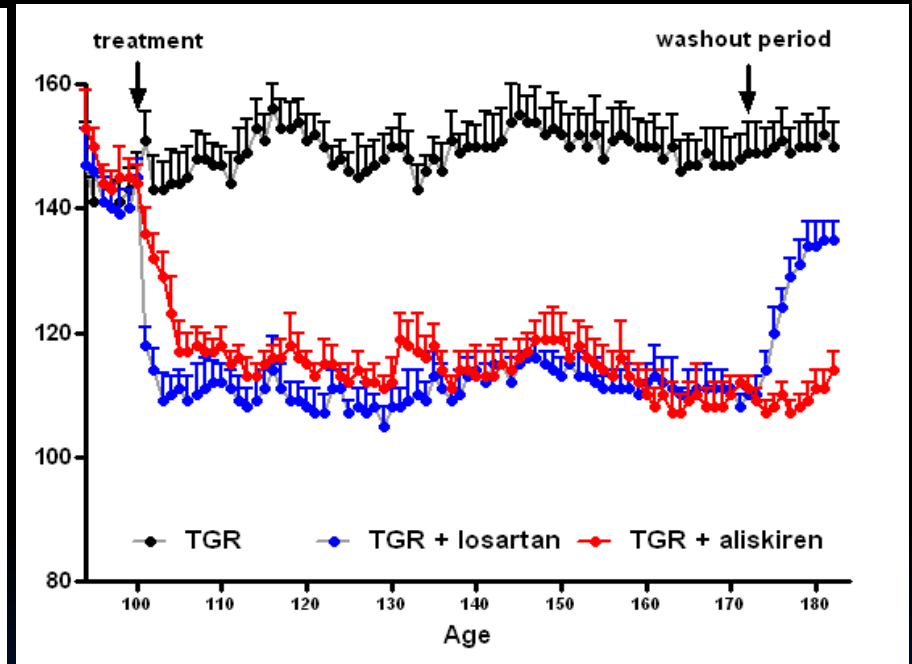
| | PRA | ANG I | ANG II |
|--|------------|--------------|---------------|
| Direct renin inhibitors | ↓ | ↓ | ↓ |
| Angiotensin converting enzyme inhibitor | ↑ | ↑ | ↓ |
| Angiotensin receptor blocker type 1 | ↑ | ↑ | ↑ |

Antihypertenzní účinek aliskirenu přetrvává i po vysazení léčby

Preventivní protokol



Regresní protokol

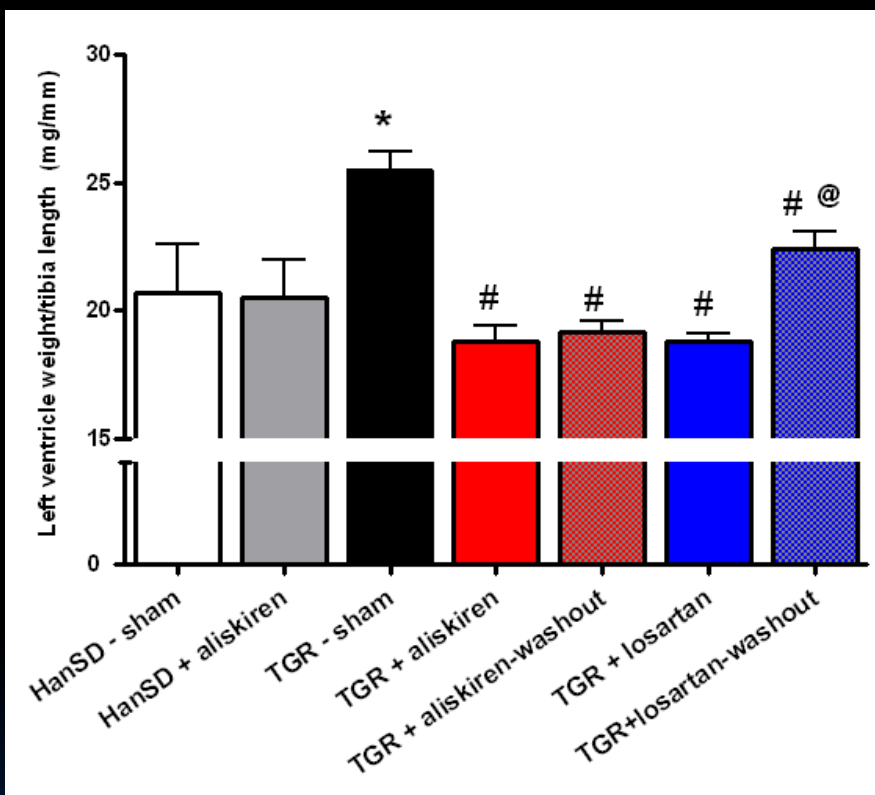


Losartan – AT1 receptorový antagonist
Aliskiren – přímý reninový inhibitor

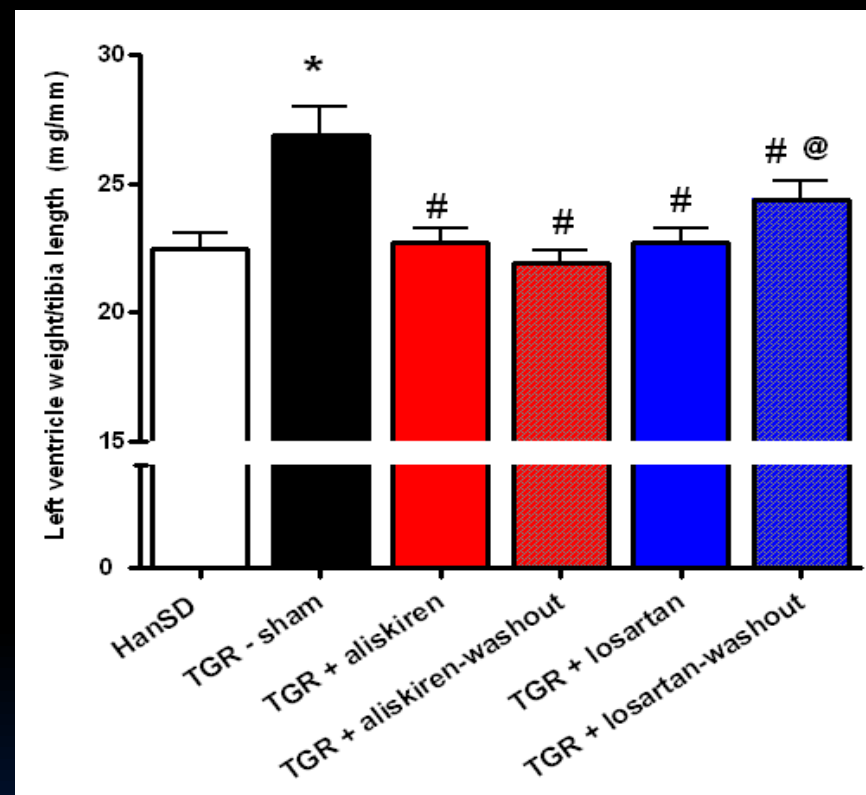
Kujal, ...Vaněčková (AJPRenal, 2010)

Účinek aliskirenu na regresi srdeční hypertrofie je rovněž dlouhodobý

Preventivní protokol

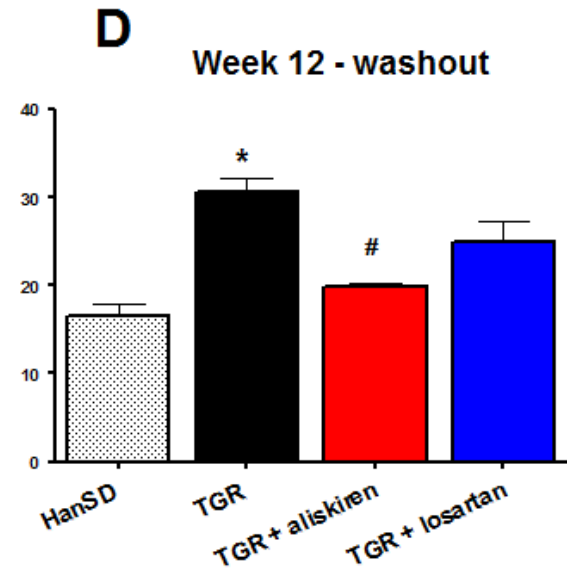
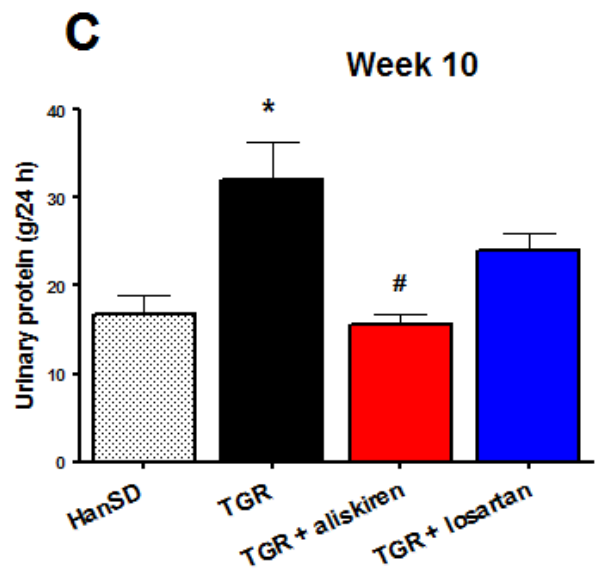
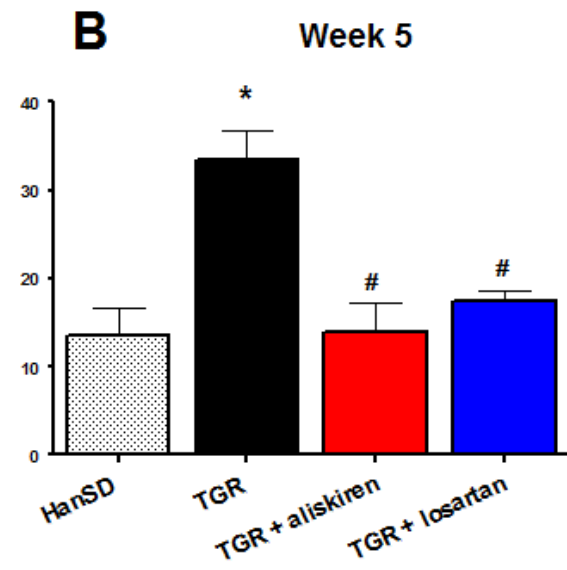
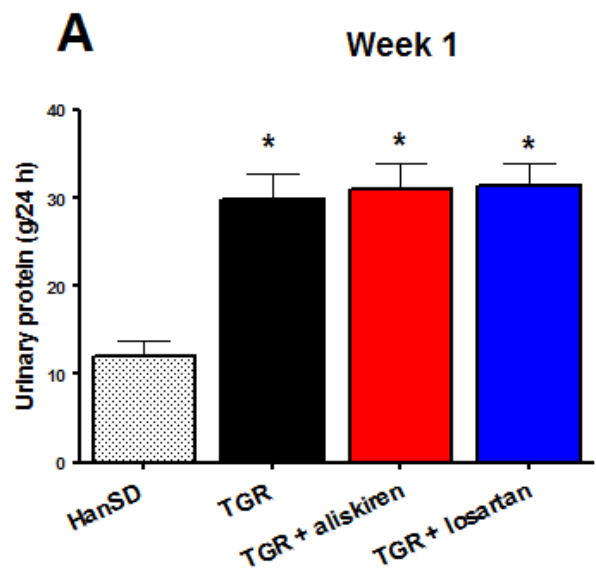


Regresní protokol



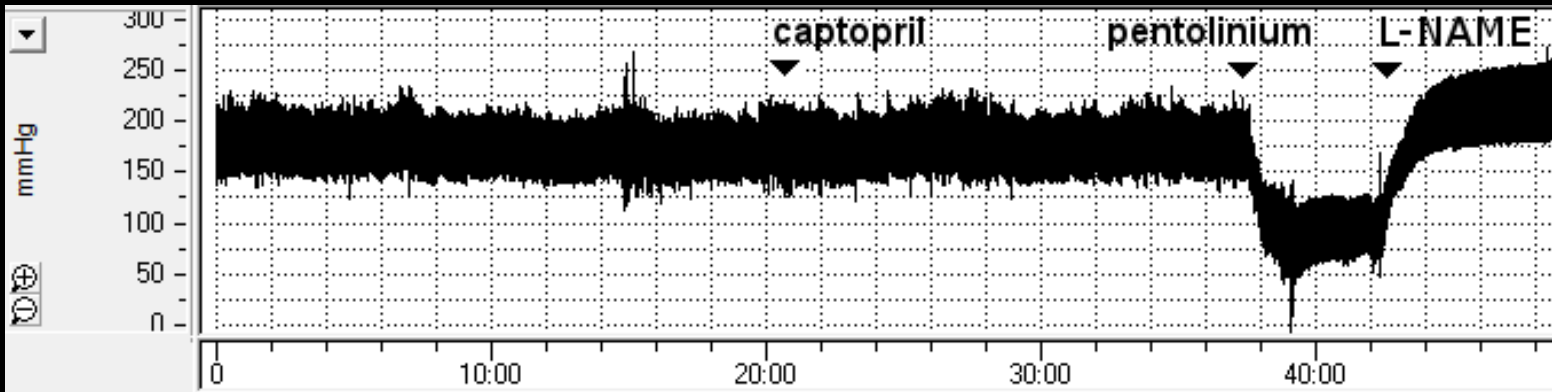
Losartan – AT1 receptorový antagonist
Aliskiren – přímý reninový inhibitor

Aliskiren snižuje proteinurii i po vysazení léčby



- Blokáda endotelinového systému
- Blokáda renin-angiotenzinového systému
- Vazoaktivní systémy podílející se na regulaci krevního tlaku u Ren-2 transgenních potkanů
- Vstup vápníku x vápníková senzitivita

Vazoaktivní balance

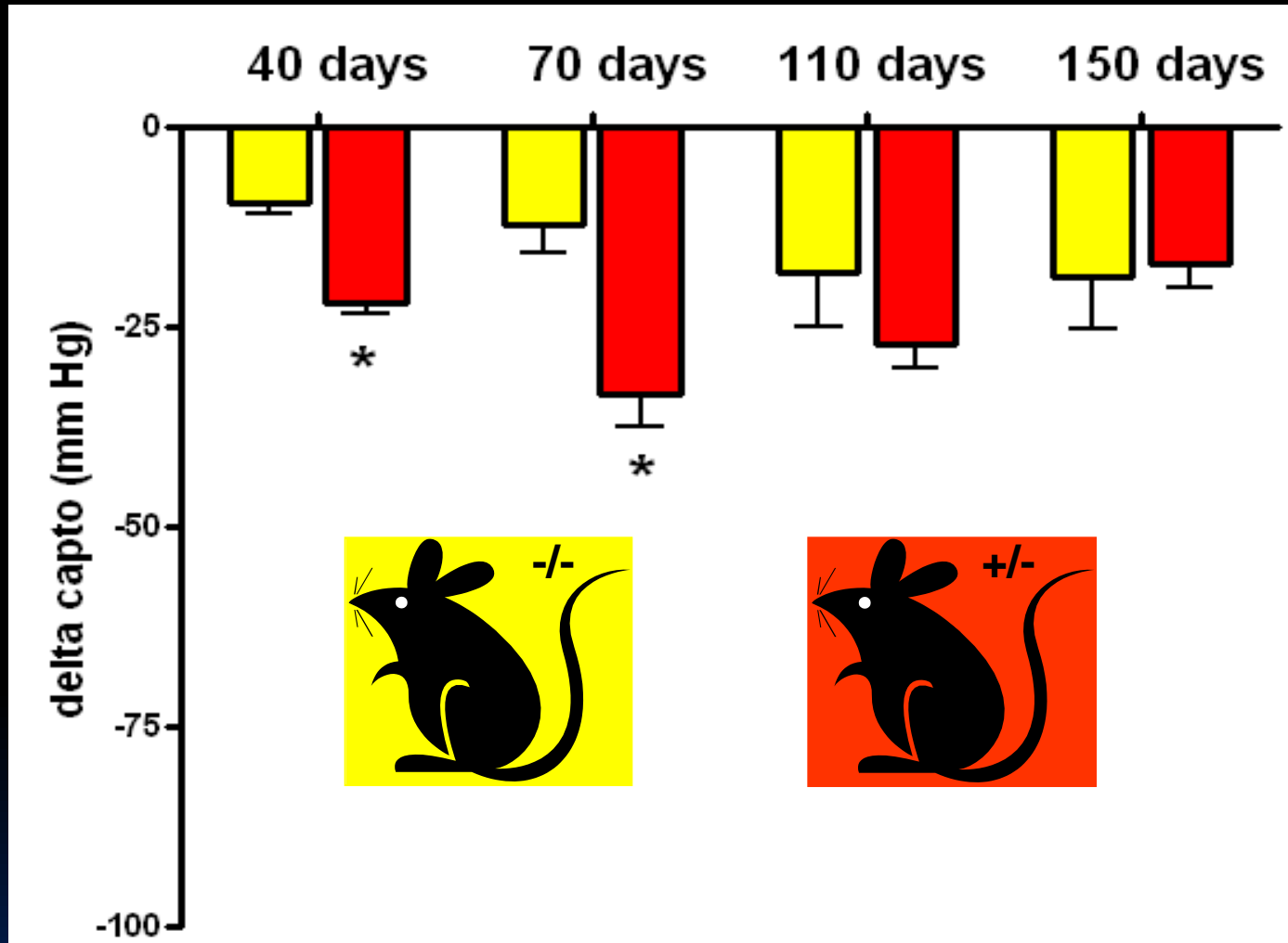


Blokáda renin-angiotenzinového systému: captopril (10 mg/kg BW)

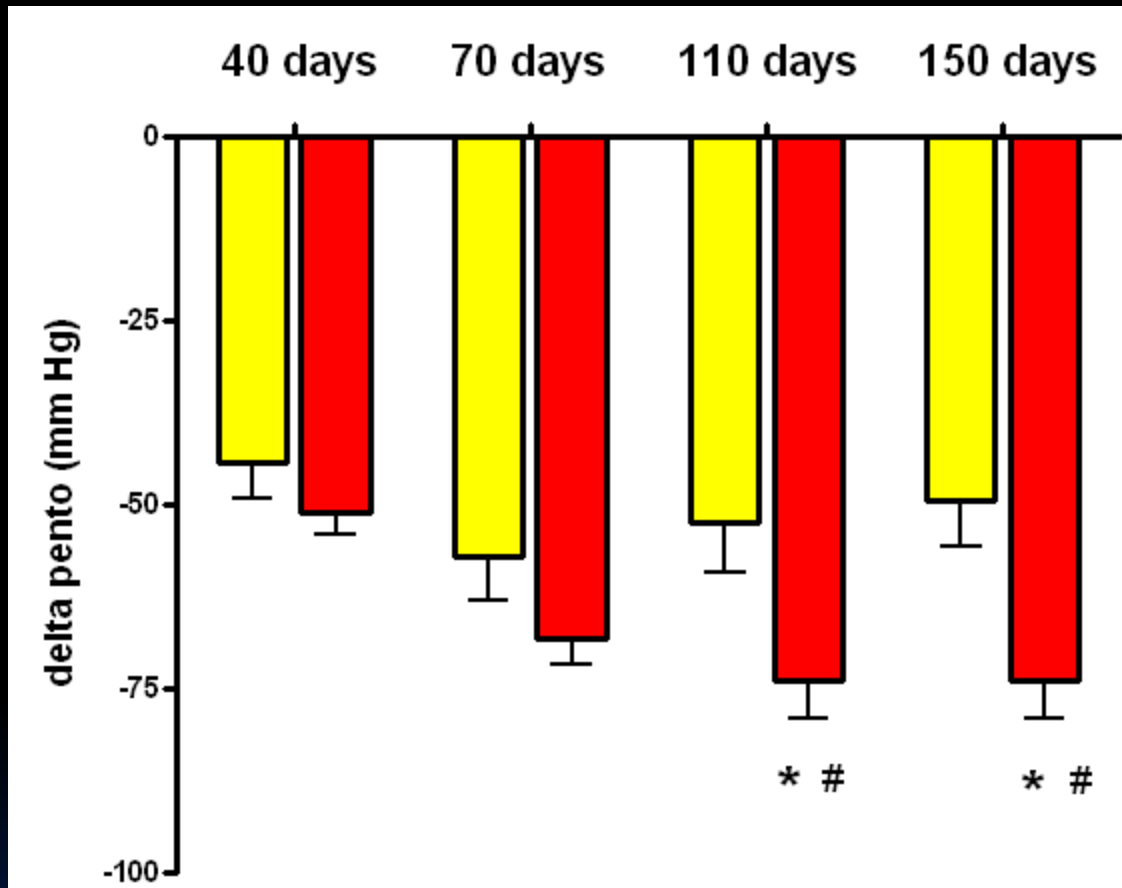
Blokáda sympatického nervového systému: pentolinium (5 mg/kg BW)

Blokáda NO: L-NAME (30 mg/kg BW)

Podíl Ang II-dependentní složky v regulaci krevního tlaku je výrazný v mládí

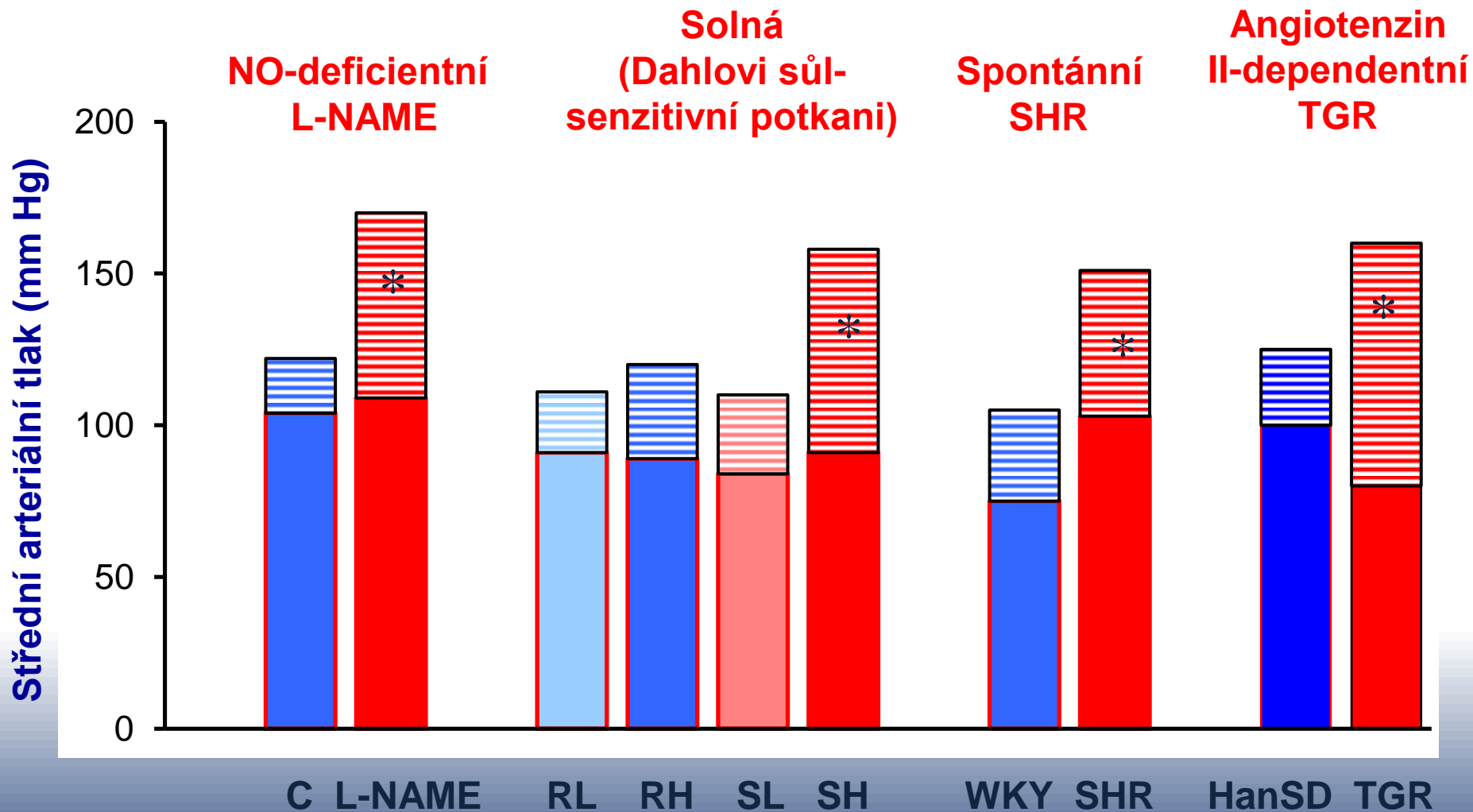


S věkem vzrůstá u heterozygotních Ren-2 transgenních potkanů podíl sympatiku



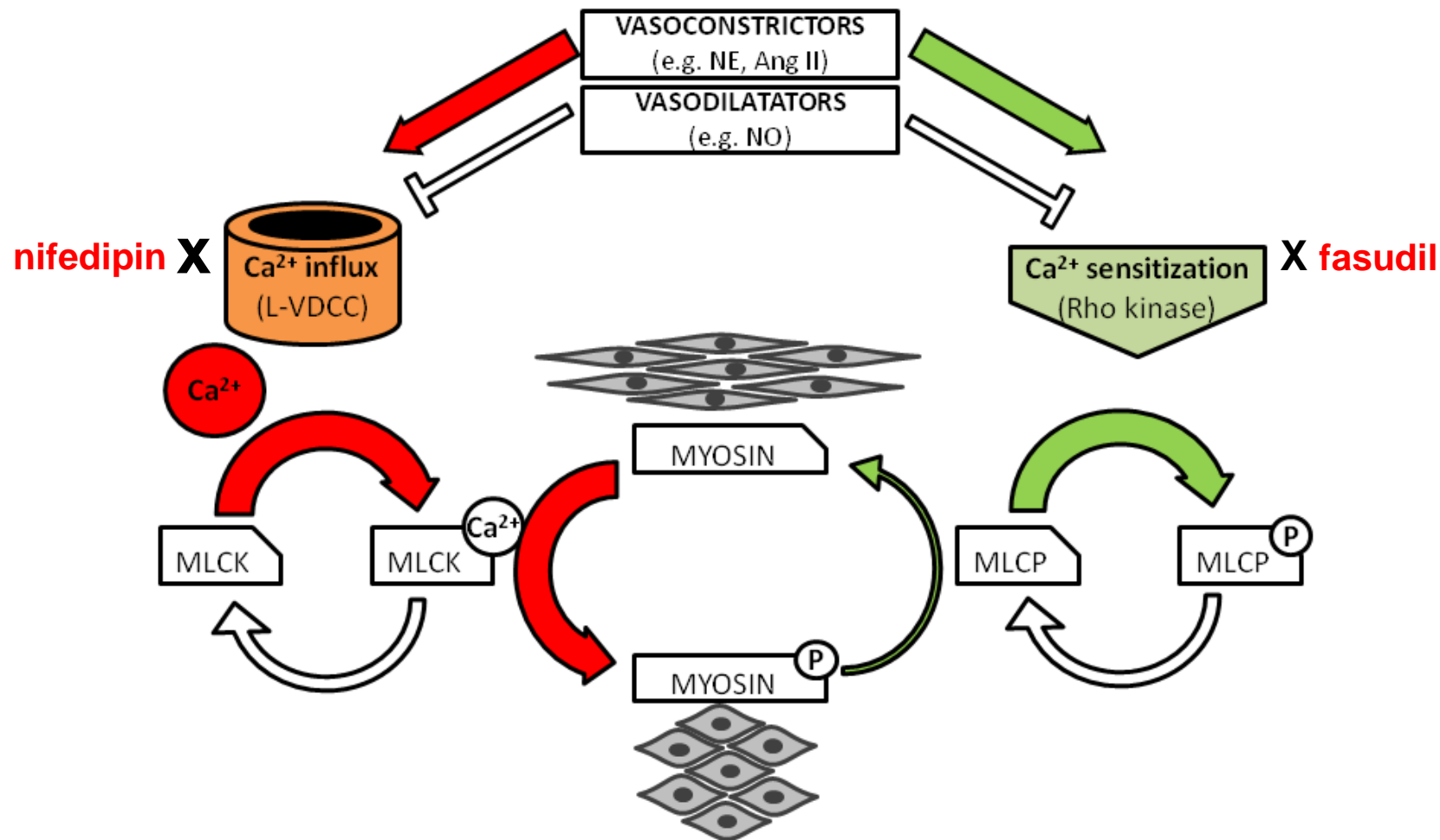
- Blokáda endotelinového systému
- Blokáda renin-angiotenzinového systému
- Vazoaktivní systémy podílející se na regulaci krevního tlaku u Ren-2 transgenních potkanů
- **Vstup vápníku x vápníková senzitivita**

K nifedipinu-citlivá složka krevního tlaku u čtyř forem experimentální hypertenze



k nifedipinu-citlivá složka krevního tlaku

Vstup vápníku a vápníková senzitivita v regulaci cévního tonu

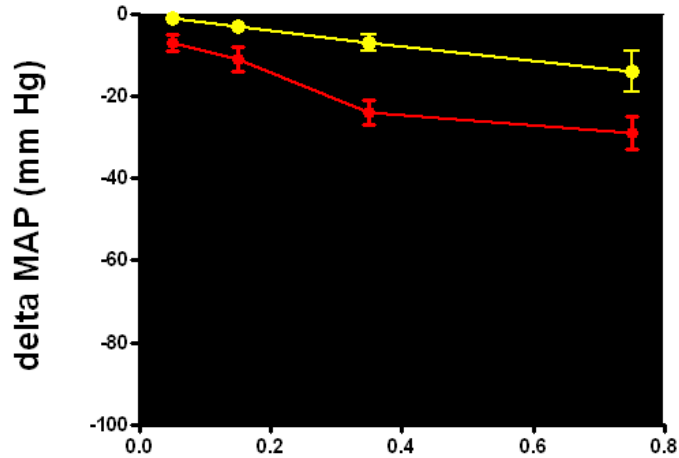


Úloha Rho-kinázové cesty se s věkem zvyšuje jak u HanSD tak TGR potkanů

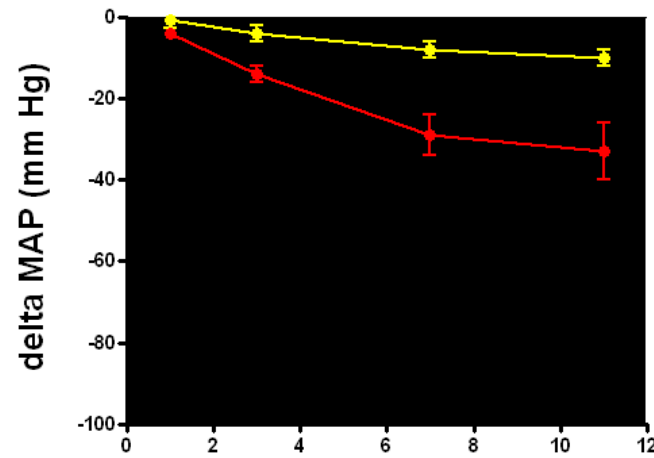
Nifedipine

Fasudil

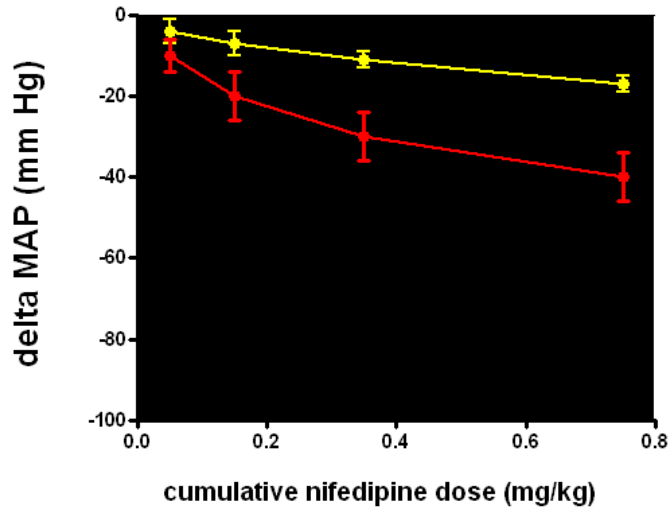
5-week old



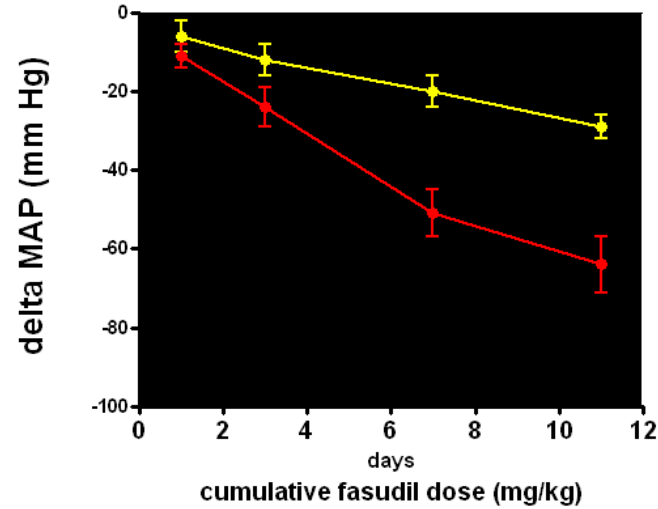
5-week old



16-week-old



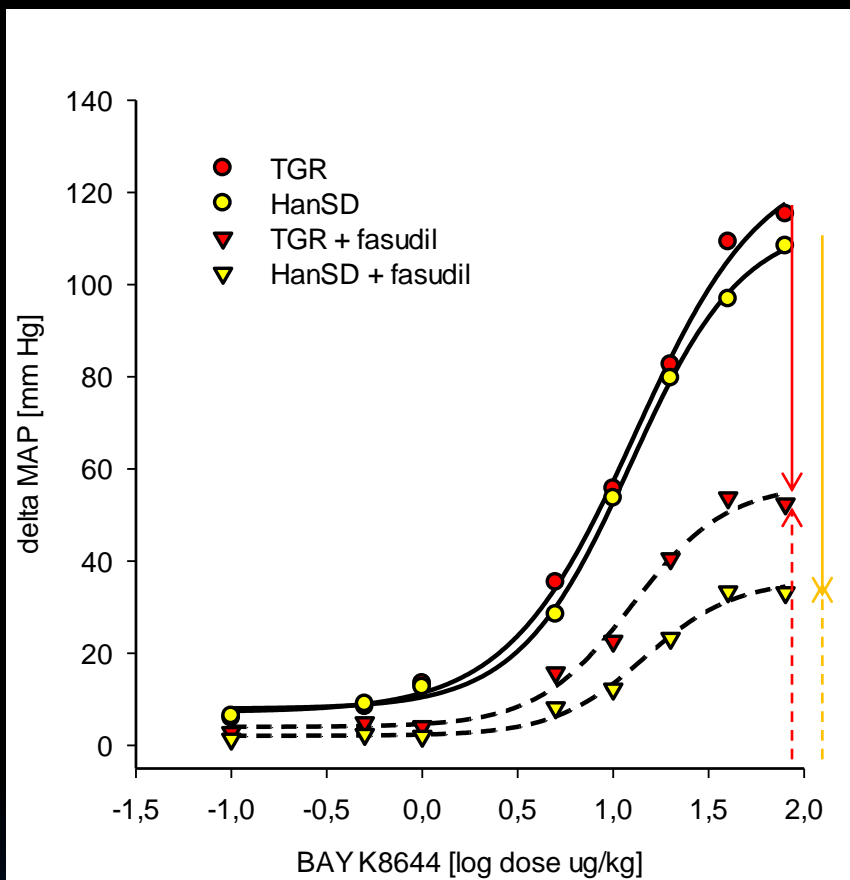
16-week old



Nifedipine – inhibitor L-VDCC

fasudil – inhibitor Rho-kinázy

Úloha Rho-kinázové cesty je vyšší u normotenzních zvířat, u hypertenzních potkanů hraje významnější úlohu v regulaci cévního tonu vstup vápníku

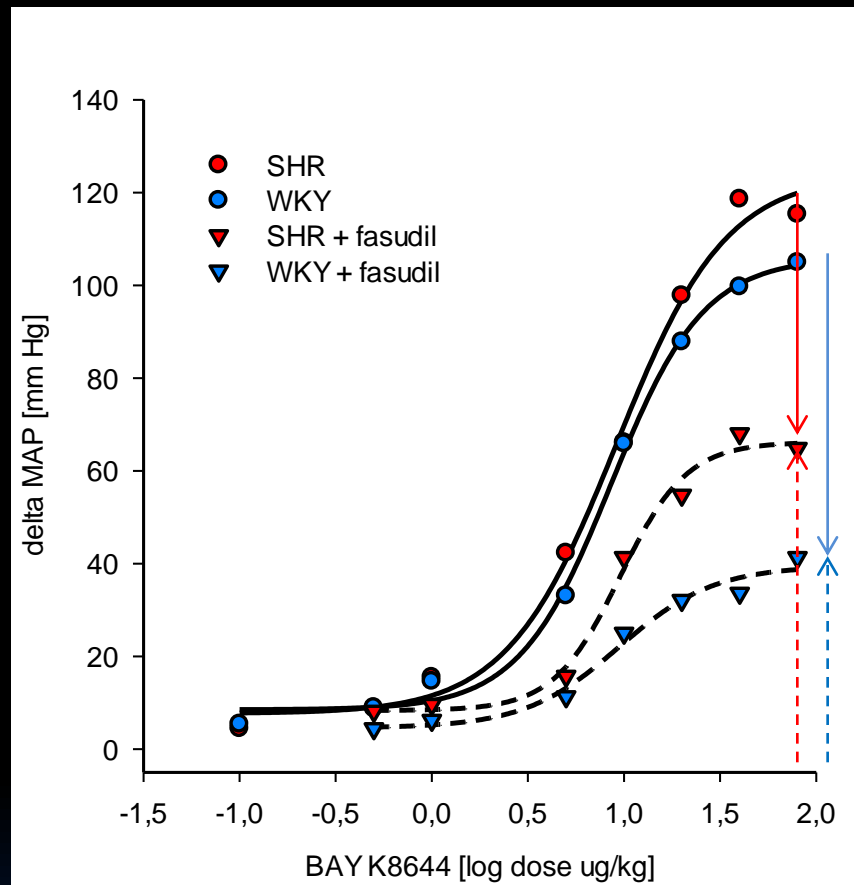
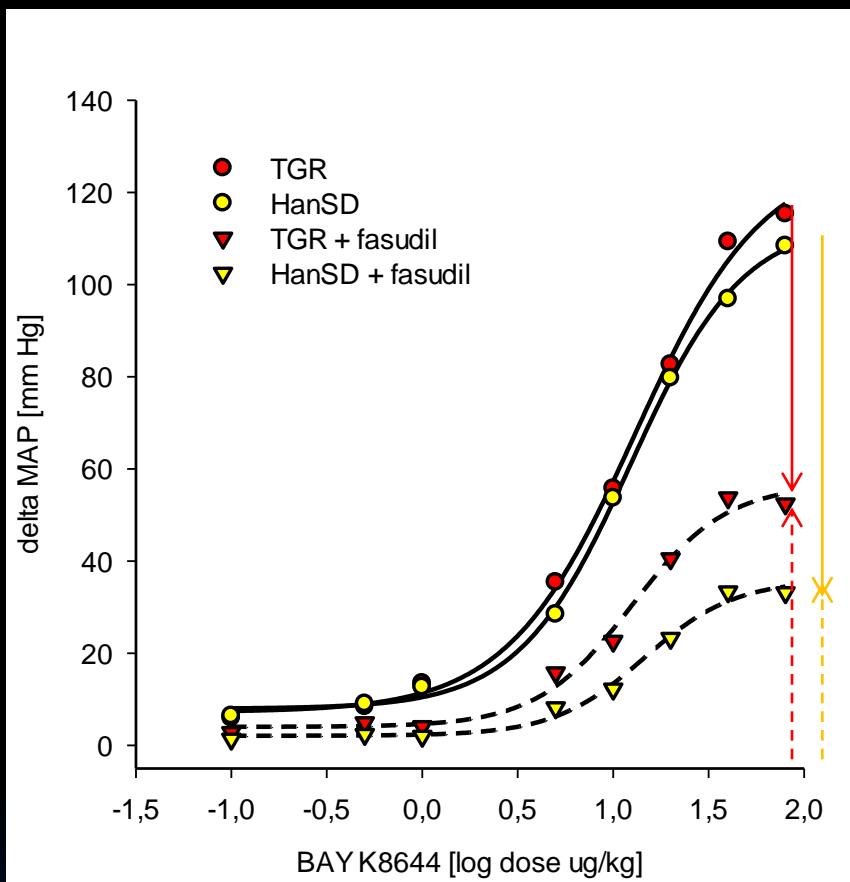


Calcium sensitivity

Calcium influx

BayK8644 –agonista L-VDCC kanálů
Fasudil – inhibitor Rho kinázy

Úloha Rho-kinázové cesty je vyšší u normotenzních zvířat, u hypertenzních potkanů hraje významnější úlohu v regulaci cévního tonu vstup vápníku



BayK8644 –agonista L-VDCC kanálů
Fasudil – inhibitor Rho kinázy

Závěry

Blokáda endotelinových receptorů atrasentanem snížila TK, potlačila srdeční hypertrofii a snížila mortalitu. Atrasentan pozitivně ovlivnil strukturu podocytů.

Blokáda renin-angiotenzinového systému přímým reninovým inhibitorem aliskirenem snížila krevní tlak, srdeční hypertrofii, proteinurii, a to i po vysazení léčby.

U Ren-2 transgenních potkanů přispívají k výši TK různé systémy – v mládí převažuje vliv vazokonstrikce ANG II-dependentní, zatímco v dospělosti převažuje vliv sympatiku.

Fasudil i nefidipin dose-dependentně snížil krevní tlak u obou kmenů, u hypertenzního kmene byl tento pokles výraznější. Pokles po fasudilu se s věkem u hypertenzních potkanů zvyšuje více než u normotenzních. U Ren-2 transgenních potkanů i u kmene SHR jsou oba systémy nastaveny podobně.

Závěry

Blokáda endotelinových receptorů atrasentanem snížila TK, potlačila srdeční hypertrofii a snížila mortalitu. Atrasentan pozitivně ovlivnil strukturu podocytů.

Blokáda renin-angiotenzinového systému přímým reninovým inhibitorem aliskirenem snížila krevní tlak, srdeční hypertrofii, proteinurii, a to i po vysazení léčby.

U Ren-2 transgenních potkanů přispívají k výši TK různé systémy – v mládí převažuje vliv vazokonstrikce ANG II-dependentní, zatímco v dospělosti převažuje vliv sympatiku.

Fasudil i nefidipin dose-dependentně snížil krevní tlak u obou kmenů, u hypertenzního kmene byl tento pokles výraznější. Pokles po fasudilu se s věkem u hypertenzních potkanů zvyšuje více než u normotenzních. U Ren-2 transgenních potkanů i u kmene SHR jsou oba systémy nastaveny podobně.

Závěry

Blokáda endotelinových receptorů atrasentanem snížila TK, potlačila srdeční hypertrofii a snížila mortalitu. Atrasentan pozitivně ovlivnil strukturu podocytů.

Blokáda renin-angiotenzinového systému přímým reninovým inhibitorem aliskirenem snížila krevní tlak, srdeční hypertrofii, proteinurii, a to i po vysazení léčby.

U Ren-2 transgenních potkanů přispívají k výši TK různé systémy – v mládí převažuje vliv vazokonstrikce ANG II-dependentní, zatímco v dospělosti převažuje vliv sympatiku.

Fasudil i nefidipin dose-dependentně snížil krevní tlak u obou kmenů, u hypertenzního kmene byl tento pokles výraznější. Pokles po fasudilu se s věkem u hypertenzních potkanů zvyšuje více než u normotenzních. U Ren-2 transgenních potkanů i u kmene SHR jsou oba systémy nastaveny podobně.

Závěry

Blokáda endotelinových receptorů atrasentanem snížila TK, potlačila srdeční hypertrofii a snížila mortalitu. Atrasentan pozitivně ovlivnil strukturu podocytů.

Blokáda renin-angiotenzinového systému přímým reninovým inhibitorem aliskirenem snížila krevní tlak, srdeční hypertrofii, proteinurii, a to i po vysazení léčby.

U Ren-2 transgenních potkanů přispívají k výši TK různé systémy – v mládí převažuje vliv vazokonstrikce ANG II-dependentní, zatímco v dospělosti převažuje vliv sympatiku.

Fasudil i nefidipin dose-dependentně snížil krevní tlak u obou kmenů, u hypertenzního kmene byl tento pokles výraznější. Pokles po fasudilu se s věkem u hypertenzních potkanů zvyšuje více než u normotenzních. U Ren-2 transgenních potkanů i u kmene SHR jsou oba systémy nastaveny podobně.

Perspektivy

- Mechanismy přispívající k regulaci krevního tlaku při blokádě endotelinového a renin-angiotenzinového systému a jejich kombinaci, vliv na orgánová poškození
- Vápníkový influx/vápníková senzitivita u různých hypertenzních modelů za vývoje
- Oxidativní stres na úrovni mitochondrií