

Makrofágy mají rozhodující roli v regulaci krevního tlaku při vysokém příjmu soli v dietě

Machnik A, Dahlmann A, Kopp C, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension* 2010;55:755–761.

Zvýšený příjem soli v dietě vede dle tradiční teorie uváděné ve většině učebnic fyziologie k expanzi extracelulárního objemu a přechodnému vzestupu krevního tlaku, který stimuluje zvýšené vylučování sodíku ledvinou s následnou normalizací extracelulárního objemu i krevního tlaku. U laboratorních zvířat nebo u lidí s normálně fungujícími ledvinami tedy zvýšený příjem soli v dietě k trvalé hypertenzi nevede a vývoj hypertenze u laboratorních zvířat senzitivních k příjmu soli (např. Dahlových potkanů senzitivních k příjmu soli) je obvykle vysvětlován poruchou funkce ledvin. Tradiční teorie také předpokládají, že retence sodíku v organismu je izoosmotická a že retinovaný sodík je volně směnitelný mezi extravaskulární (intersticiální) a intravaskulární tekutinou. Skupina Jense Titze z Erlangenu prokázala již ve svých předchozích pracích (Titze et al., 2003; Machnik et al., 2009), že retinovaný sodík se váže hyperosmoticky (ve vyšších koncentracích než v plazmě) v kůži, a také prokázala, že pro návrat sodíku retinovaného v kůži do cirkulace a jeho následnou renální eliminaci je rozhodující aktivace intersticiálních makrofágů prostřednictvím aktivace proteinu TonEBP (tonicity-responsive enhancer binding protein – vazebný protein usnadňující transkripci ve vztahu k zvýšenému osmotickému tlaku). Aktivované makrofágy zvyšují pod vlivem TonEBP transkripci vaskulárního endotelového růstového faktoru C (VEGF-C), který stimuluje hyperplazii lymfatického cévního řečiště.

Navození deplece makrofágů nebo inhibice VEGF-C podáním solubilního VEGF receptoru 2 nebo 3 vedly u potkanů kmene Sprague-Dawley, kteří dostávali dietu obsahující 8 % soli, k vývoji na soli závislé hypertenze (Machnik et al., 2009). V komentované studii se autoři snažili zjistit, zda i mírnější zvýšení příjmu soli (dieta s nízkým obsahem soli a nahrazení vody 1% roztokem NaCl se současným podáváním mineralokortikoidu deoxykortikosteronacetátu [DOCA] nebo bez něj), které nezvyšuje u potkanů kmene Sprague-Dawley krevní tlak, zvyšuje infiltraci kůže makrofágy a aktivuje v makrofázích osu TonEBP–VEGF-C, a jaký má v tomto modelu vliv deplece makrofágů na kontrolu krevního tlaku.

Potkani kmene Sprague-Dawley byli rozděleni do šesti skupin. Zvířata ze skupiny 1 a 2 dostávala dietu s nízkým obsahem soli a k pití běžnou vodu z kohoutku. Skupiny 3–6 měly také nízkoslanou dietu, ale místo vody dostávaly k pití 1% roztok NaCl. Skupiny 5 a 6 dostávaly navíc denně 100 mg deoxykortikosteronacetátu (DOCA). Skupinám 2, 4 a 6 byly každých 72 hodin podány liposomy obsahující clodronát, které navodily depleci makrofágů.

Zatímco potkani, kteří dostávali mineralokortikoid DOCA, zůstávali normotenzní, podávání DOCA vedlo k vzestupu krevního tlaku cca o 10 mm Hg u potkanů, u nichž byla navozena deplece makrofágů. Vzestup krevního tlaku byl u zvířat dostávajících DOCA provázen zvýšenou akumulací extracelulární tekutiny a chloridů v podkoží a proteinurií; akumulace extracelulární tekutiny a chloridů v podkoží a proteinurie byla dále

akcentována současným navozením deplece makrofágů. Podávání DOCA stimulovalo expresi TonEBP a VEGF-C v kůži spolu se zvýšenou expresí endotelové NO-syntázy a hyperplazií kožních lymfatických cév. Deplece makrofágů zabránila aktivaci TonEBP a zvýšené expresi VEGF-C a u těchto potkanů nedošlo ani k hyperplazii lymfatických cév.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Deplece makrofágů tedy změnila potkany kmene Sprague-Dawley rezistentní na přívod soli na potkany vůči soli senzitivní, tedy reagující na podání soli vzestupem krevního tlaku. Komentovaná práce tedy potvrdila předchozí nálezy (Machnik et al., 2009) prokazující význam intersticiálních makrofágů pro udržení bilance soli a tekutin, ale tentokrát i v mnohem fyziologičtějších podmínkách jen mírně zvýšeného příjmu soli se současným podáváním mineralokortikoidů. Osmolalita podkoží byla i v této studii zhruba o 20 % vyšší než osmolalita extracelulární tekutiny (v důsledku hyperosmolální retence Na⁺ a K⁺). Kůže tedy představuje samostatný kompartment, ve kterém může docházet při zvýšeném přívodu soli k retenci sodíku a vody. Tento kompartment navíc není v ekvilibriu s intravaskulární tekutinou.

Aktivace makrofágů může také vysvětlit souvislost mezi zvýšeným přívodem soli a aterosklerózou. Makrofágy infiltrující cílové orgány poškozené hypertenzí mohou být dvojho typu: M1 (proaterogenní) a M2 (antiatogenní) (Mantovani et al., 2009). Machnik a spol. spekulují, že za aktivaci VEGF-C s následnou proliferací lymfatických cév (tedy mechanismus chránící organismus před vývojem hypertenze) jsou odpovědné makrofágy M2. Nepřímým dokladem ve prospěch této spekulace je absence zvýšené exprese TNFα infiltrujícími makrofágy při prostém zvýšení přívodu soli. Aktivace TNFα je totiž typickým indikátorem polarizace makrofágů do M1 linie. Naproti tomu podávání DOCA navozuje prozánětlivý stav spojený se zvýšenou senzitivitou k soli a v tomto případě byla exprese TNFα v podkoží zvýšena, pravděpodobně v důsledku infiltrace podkoží proaterogenními M1 makrofágy.

Vztah mezi zvýšeným přívodem soli, aktivací makrofágů, kompenzační eliminací sodíku, event. chyběním aktivace makrofágů a hypertenzí a aterosklerózou má pochopitelně významné klinické konsekvence. Význam VEGF-C pro regulaci eliminace sodíku z organismu vysvětluje často přítomnou hypertenzi u onkologických pacientů léčených protilátkami proti VEGF (bevacizumabem) či inhibitory VEGF-dependentních tyrosinkináz (sunitinibem či sorafenibem). Naproti tomu potlačení prozánětlivé odpovědi (a aktivace TNFα) by mělo mít jak anti-hypertenzní, tak antiaterogenní účinek. Antihypertenzní účinek by měla mít také aktivace TonEBP. Další výzkum může tedy přinést nejen bližší porozumění vztahům mezi solí, hypertenzí, poškozením cílových orgánů a aterosklerózou, ale také některé nové léky, které by mohly cíleně atakovat nově identifikované terapeutické cíle.

Literatura

- Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med* 2009;15:545–552.
- Mantovani A, Garland C, Locati M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1419–1423.
- Titze J, Ritz E. Salt and its effect on blood pressure and target organ damage: new pieces in an old puzzle. *J Nephrol* 2009;22:177–189.
- Titze J, Lang R, Ilies C, et al. Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:F1108–1117.