شبكة المعلومات الجامعية

بسم الله الرحمن الرحيم

# شبكة المعلومـــات الجامعية

# التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

# جامعة عين شمس

## التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

## ﴿ قَسَـــم ﴾

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأفلام قد اعدت دون آية تغيرات

## يجب أن

تحفظ هذه الأفلام بعيداً عن الغبار

في درجة حرارة من 15 – 20 مئوية ورطوبة نسبية من 20-40 %

To be kept away from dust in dry cool place of
15 – 25c and relative humidity 20-40 %

# بعض الوثائق الأصلية تالفة

# بالرسالة صفحات

# لم ترد بالأصـــل

B9V No

# Effect of $AT_1$-receptor Blockers on Cardiac Remodeling Following acute myocardial infarction

# Role of $AT_1$-receptor Gene Polymorphism

*Thesis submitted in*

*Partial fulfillment for the requirement of the master degree in*

**Pharmacology**

By:

Maha Mohamed Saber Khalil, M.B.B.Ch.,

Demonstrator of Pharmacology, Faculty of Medicine-Cairo University

Supervised by:

*Prof. Dr.* **Zarif Isaak**

Professor of Pharmacology

Faculty of Medicine-Cairo University

*Prof. Dr.* **M. Sherif Mokhtar**

Professor of Cardiology

Head of Critical Care Unit

Faculty of Medicine-Cairo University

*Prof. Dr.* **Sanaa Abd El-Shafy**

Assistant Professor of Clinical Pathology

Faculty of Medicine-Cairo University

**Faculty of Medicine**
**Cairo University**
**2001**

بسم الله الرحمن الرحيم

# قالوا سبحانك لا علم لنا الا ما علمتنا انك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: آية ٣٢

جامعة القاهرة / كلية الطب
القصر العيني

محضر

أجتماع لجنة الحكم على الرسالة المقدمة من
الطبيبة/ هبة محمد صابر خليل
توطئة للحصول على درجة الماجستير / الدكتوراة
فى الفارماكولوجى

تحت عنوان : باللغة الانجليزية : Effect of $AT_1$ receptor Blockers on cardiac remodeling following acute myocardial infarction Role of $AT_1$ receptor Gene Polymorphism

: باللغة العربية : تأثير مضادات مستقبل الأنجيوتنسين II على إعادة تشكل عضلة القلب بعد الاحتشاء الحاد
دور الاختلاف الجيني لهذا المستقبلات

بناء على موافقة الجامعة بتاريخ ١٤ / ٨ / ٢٠٠١ م تم تشكيل لجنة الفحص والمناقشة للرسالة المذكورة أعلاه على النحو التالى :-

١) أ.د. طريف اسحاق أ.د. محمد شريف مختار عن المشرفين
٢) أ.د. محمد محسن ابراهيم متحن داخلى
٣) أ.د. كمال ابراهيم حمدى متحن خارجى

بعد فحص الرسالة بواسطة كل عضو منفردا وكتابة تقارير منفردة لكل منهم إنعقدت اللجنة مجتمعة فى يوم الخميس بتاريخ ١ / ١١ / ٢٠٠١ م بمركز البحوث والتدريب بالكلية بكلية الطب - جامعة القاهرة وذلك لمناقشة الطالب فى جلسة علنية فى موضوع الرسالة والنتائج التى توصل إليها وكذلك الأسس العلمية التى قام عليها البحث .

قرار اللجنة : قررت اللجنه قبول الرساله شكلا وموضوعا ، ونظرا لقيمتها العلميه اوصت اللجنه بطبعها على نفقه الجامعة ، وتبادلها مع الجامعات الأخرى وذلك بعد مناقشه البحث علانية حيث تبين أن الباحثه جوانب الرساله وما تتضمنه من مضمون وإلمامها باللغة العربية

توقيعات أعضاء اللجنة :-

| المشرف المتحن | المتحن الداخلى | المتحن الخارجى |
|---|---|---|
| ..... | ..... | ..... |

( عصام )

# ABSTRACT


- Pharmacogenomics aims at understanding how genetic variation contributes to variations in response to drugs. The variations that exist even in the untranslated regions of the genes encoding drug receptors can account for the variable response detected in different patients receiving the same drug.

- This study is an attempt to assess the possible effect of angiotensin II type-1 receptor gene polymorphism ($A^{1166}C$) on patient response to angiotensin II type-1 receptor blocker (losartan), as regards cardiac remodeling after acute myocardial infarction.

- To achieve this goal, we studied 33 patients with acute anterior myocardial infarction (mean age: 55.2 ).

- For each patient DNA was extracted from a peripheral blood sample. $AT_1$ receptor gene was amplified by *PCR-technique* (30 cycles). Then, $AT_1$ receptor gene polymorphism ($A^{1166}C$) was determined using a restrictive endonuclease (D de I). Thirteen patients were A/C and 20 were A/A.

- There was no statistically significant association between the $AT_1$ receptor genotype and the baseline echocardiographic parameters (all p-values > 0.05), indicating that this polymorphism is rather implicated in the variation of response to both receptor agonists and antagonists than being a marker of CAD.

- With the $AT_1$-receptor blocker, losartan, there was a significant improvement of the fractional shortening and a significant reduction of the score of regional wall motion abnormalities in patients with the C allele. This is in contrast to patients treated with ACE inhibitor, captopril, where the changes in echocardiographic parameters were not statistically significant when compared in patients with either genotype.



Key words: Angiotensin II, Cardiac remodeling, myocardial infarction, Receptors, Gene polymorphism.

# *Acknowledgement*

I wish to express my deep gratitude to **Prof. Dr. Mohamed Sherif Mokhtar**, Professor of Cardiology, Head of Critical Care Unit, Cairo University, for allowing me to carry out this work in the molecular biology laboratory of the unit. For his fruitful guidance and support, no words are sufficient.

I would also like to express my thanks and appreciation to **Prof. Dr. Zarif Isaak**, Professor of Pharmacology, Cairo University, for his guidance and continuous encouragement throughout the work.

I am greatly indebted to **Dr. Sanaa Abd El-Shafy**, Ass. Professor of Clinical Pathology, Critical Care Department, Cairo University, for her sincere efforts, continuous support throughout the work.

My profound gratitude should be expressed to **Dr.Ashraf Wadei**, and **Dr. Mohamed El-Shafie** for their valuable ideas for this work.

I would like to thank the echocardiography team: **Dr. Khaled Hussein**, **Dr. Ahmed Battah** and **Dr. Randa Soliman** for their fruitful contribution in this work.

My deep thanks and appreciation to all staff members of Critical Care Department who gave me the unfailing assistance and support.

I would like to thank **Dr. Ragy Hendi**, product manager, Merck Sharp & Dohme, for his substantial support.

Last but not least, I would like to express my deepest gratitude to **my family** for their great support, patience and suffering with me to accomplish this work.