

## Gen czynnika wzrostu fibroblastów typu 1 a samoistne nadciśnienie tętnicze – od regionu chromosomalnego sprzężonego ze skurczowym ciśnieniem tętniczym do kłębuszka nerkowego

Fibroblast growth factor 1 gene and essential hypertension – from the chromosomal region linked to blood pressure to renal glomerulus

Ewa Żukowska-Szczechowska<sup>1</sup>, Maciej Tomaszewski<sup>2</sup>, Władysław Grzeszczak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>2</sup> Department of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Leicester, Wielka Brytania

Kardiologia Polska 2008; 66: 227–228

Analiza sygnału sprzężenia (ang. *linkage*) między regionem chromosomalnym a ciśnieniem tętniczym (ang. *candidate chromosome strategy*) jest jedną ze strategii badawczych zmierzających do identyfikacji genów odpowiedzialnych za rozwój samoistnego nadciśnienia tętniczego [1]. Potwierdzenie w badaniach rodzinnych, że dany region chromosomalny jest sprzężony z wartościami ciśnienia tętniczego, wymaga następnie zawężenia regionu poszukiwań przez:

- wysycenie go dodatkowymi markerami genetycznymi,
- analizę porównawczą z regionami syntenicznymi w modelach eksperymentalnych nadciśnienia tętniczego,
- prioretyzację funkcjonalną genów kandydatów, które znajdują się w zawężonym regionie chromosomalnym.

Po wyborze najbardziej fizjologicznie uzasadnionego kandydata następuje kolejny etap genotypowania w zakresie polimorfizmów o charakterze zmiany pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphisms*, SNPs) tego genu; optymalnie w tej samej grupie rodzin, które zostały wykorzystane do identyfikacji sygnału sprzężenia. Wybór jakościowy i ilościowy polimorfizmów nie jest przypadkowy – liczba i charakter wybranych markerów mają zapewnić pełną reprezentację informacji genetycznej z danego genu [2]. Pozytywny wynik analizy związku pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a polimorfizmem/polimorfizmami wybranego genu (ang. *association*) jest z kolei

wstępem do badań, które mają na celu wykrycie prawdopodobnego mechanizmu patofizjologicznego leżącego u podstaw związku genu z fenotypem. Ten etap badawczy opiera się na analizie mRNA i białka kodowanego przez gen w komórkach/tkankach, które biorą udział w regulacji ciśnienia tętniczego. Konieczny jest dostęp do materiału tkankowego i technik molekularnych, takich jak łańcuchowa reakcja polimerazy z obrazowaniem w czasie rzeczywistym (ang. *real-time polymerase chain reaction*), *Western blotting* i badania immunohistochemiczne.

Ta wieloetapowa strategia – łącząca badania DNA, mRNA i proteomikę – została zastosowana przez nas w badaniach nad związkiem między sygnałem sprzężenia pomiędzy dystalnym odcinkiem długiego ramienia chromosomu 5 a ciśnieniem tętniczym [1, 3]. Badając samodzielnie zebraną kohortę – grupę 207 rodzin z samoistnym nadciśnieniem tętniczym – Śląskie Badanie Nadciśnienia Tętniczego (ang. *Silesian Hypertension Study*) [1, 3, 4], oraz materiał tkankowy zgromadzony przez nas w Śląskim Banku Tkanki Nerkowej (ang. *Silesian Renal Tissue Bank*) [3], zidentyfikowaliśmy gen czynnika wzrostu fibroblastów typu 1 (*FGF1*) jako czynnik związany z predyspozycją rodzinną do nadciśnienia tętniczego. Ponadto określiliśmy, że zwiększona ekspresja tego genu w komórkach mezangium i endotelocytach kłębuszka nerkowego jest najbardziej prawdopodobnym mechanizmem patofizjologicznym prowadzącym do nadciśnienia tętnicze-

---

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ewa Żukowska-Szczechowska, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii ŚUM, Szpital Kliniczny nr 1, ul. 3 Maja 13-15, 41-800 Zabrze, tel.: +48 32 271 25 11, faks: +48 32 271 46 17, e-mail: ewaszczchowska@poczta.onet.pl

go [3]. W świetle naszych badań znamienne większa ekspresja *FGF1* w kłębuszku nerkowym u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego wydaje się wyrazem predyspozycji rodzinnej, której mediatorem najpewniej jest polimorfizm genetyczny w obrębie dystalnej części genu *FGF1* [3]. Nie można jednak wykluczyć wtórnego wpływu samego ładunku ciśnienia tętniczego na profil ekspresji genów w obrębie komórek mezangium i endotelium kłębuszka nerkowego [3]. Konfrontacja genotypu z kłębuszkowym profilem ekspresji *FGF1* u chorych z różnym stopniem zaawansowania uszkodzenia narządowego w przebiegu samoistnego nadciśnienia tętniczego oraz wtórnymi postaciami nadciśnienia tętniczego pozwoli na precyzyjne oszacowanie udziału czynnika genetycznego w opisanej zależności. Dalsze badania nad związkiem między genem *FGF1* a schorzeniami sercowo-naczyniowymi są tym bardziej uzasadnione, że coraz więcej jest dowodów na to, że wielu przedstawicieli rodziny *FGF* (ang. *fibroblast growth factors*) pełni rolę plejotropowych regulatorów budowy i funkcji układu sercowo-naczyniowego, nerek i układu endokrynnego [3, 5, 6]. Ponadto, niektóre czynniki wzrostu fibroblastów (przede wszystkim *FGF2*) z uwagi na udowodnione właściwości induktorów angiogenezy stają się nową opcją terapeutyczną w leczeniu choroby niedokrwiennej serca oraz choroby naczyń obwodowych [7]. Dlatego konieczne są dalsze badania mające na celu pełną charakterystykę ich właściwości biologicznych.

Oryginalny artykuł: *Fibroblast growth factor 1 gene and hypertension: from the quantitative trait locus to positional analysis* ukazał się w *Circulation* 2007; 116: 1915-24.

#### Piśmiennictwo

1. Tomaszewski M, Brain NJ, Charchar FJ, et al. Essential hypertension and beta2-adrenergic receptor gene: linkage and association analysis. *Hypertension* 2002; 40: 286-91.
2. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437: 1299-320.
3. Tomaszewski M, Charchar FJ, Lynch MD, et al. Fibroblast growth factor 1 gene and hypertension: from the quantitative trait locus to positional analysis. *Circulation* 2007; 116: 1915-24.
4. Tomaszewski M, Charchar FJ, Lacka B, et al. Epistatic interaction between beta2-adrenergic receptor and neuropeptide Y genes influences LDL-cholesterol in hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 689-94.
5. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, et al. Hepatic Fibroblast Growth Factor 21 Is Regulated by PPARalpha and Is a Key Mediator of Hepatic Lipid Metabolism in Ketotic States. *Cell Metab* 2007; 5: 426-37.
6. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2600-8.
7. Kastrup J. Therapeutic angiogenesis in ischemic heart disease: gene or recombinant vascular growth factor protein therapy? *Curr Gene Ther* 2003; 3: 197-206.