

Czynniki wzrostu i cytokiny (TGFβ, bFGF i IGF-1) a przerost mięśnia lewej komory serca w nadciśnieniu tętniczym

Growth factors and cytokines (TGFβ, bFGF and IGF-1) and cardiac left ventricular hypertrophy in hypertension

Beata Kieć-Wilk¹, Kalina Kawecka-Jaszcz², Katarzyna Stolarz², Urszula Czech¹, Aldona Dembińska-Kieć¹

¹Zakład Biochemii Klinicznej Katedry Biochemii Klinicznej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Jedną z najczęściej obserwowanych zmian narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest przerost mięśnia lewej komory serca (*left ventricular hypertrophy* – LVH), a częstość jego występowania u osób z nadciśnieniem tętniczym, w ocenie metodą echokardiograficzną, wynosi 20–60% w zależności od stopnia nadciśnienia oraz czasu jego trwania.

W pracy tej przedstawiono stan aktualnych badań i obecnych poglądów dotyczących udziału czynników wzrostu i cytokin, jak *transforming growth factor β1* (TGFβ1), *basic fibroblast growth factor* (bFGF, FGF2) oraz *insulin like growth factor-1* (IGF-1) w rozwoju LVH w przebiegu pierwotnego nadciśnienia tętniczego. TGFβ1 jest cytokiną biorącą udział w regulacji proliferacji i różnicowania się komórek. Jego działanie jest skierowane głównie na komórki tkanki łącznej, które pobudza do produkcji kolagenu I i III. Podwyższony poziom TGFβ1 stwierdzono zarówno w modelach zwierzęcych, jak i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i LVH. Czynniki wzrostu bFGF oraz IGF-1 są związkami aktywującymi proliferację komórek i wykazującymi działanie antyapoptotyczne. Rola bFGF oraz IGF-1 w rozwoju LVH została wykazana na modelach zwierzęcych; wyniki obserwacji u osób z nadciśnieniem tętniczym i LVH są niejednoznaczne. Omówione czynniki wzrostu i cytokiny oraz związane z nimi szlaki przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowego mogą w przyszłości stanowić punkt uchwytu interwencji terapeutycznej.

Słowa kluczowe: czynniki wzrostu, cytokiny, nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory

Abstract

One of the most frequent types of organ damage developing in the course of hypertension is *left ventricular hypertrophy* (LVH). The percentage of hypertensive patients with LVH, assessed with echocardiographic method, amounts to 20-60%, depending on blood pressure level and duration of hypertension.

This review includes current opinions on the role of *transforming growth factor β1* (TGFβ1), *basic fibroblast growth factor* (bFGF, FGF2), and *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) in the development of LVH in the course of hypertension. TGFβ1 is a cytokine involved in the regulation of proliferation and cell differentiation. Its action is mainly directed towards the connective tissue cells, which it stimulates into production of collagen I and III. Increased levels of TGFβ1 have been found both in animal models and in patients with hypertension and LVH. Growth factors bFGF and IGF-1 activate cell proliferation and have anti-apoptotic action. The role of bFGF and IGF-1 has been demonstrated in animal models; however, results of observations in subjects with hypertension and LVH are inconsistent. Discussed growth factors and cytokines and cell signalling pathways related to them might in future appear as targets for therapeutic intervention.

Key words: growth factors, cytokines, hypertension, left ventricular hypertrophy

Kardiologia Pol 2006; 64: 10 (supl. 6): 586–590

Adres do korespondencji:

Beata Kieć-Wilk, Zakład Biochemii Klinicznej Katedry Biochemii Klinicznej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 15a, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 421 40 06, faks: +48 12 421 40 73, e-mail: mbbkiec@cyf-kr.edu.pl

Epidemiologia i klinika LVH w przebiegu pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze jest patologią dotyczącą 20–40% populacji i jednym z najważniejszych czynników ryzyka miażdżycy oraz związanych z nią chorób sercowo-naczyniowych [1]. Szacuje się, że nadciśnienie stanowi jedną z głównych przyczyn wszystkich zgonów w populacji osób dorosłych na świecie [1]. Trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego powstaje w wyniku zaburzeń mechanizmów homeostatycznych, regulujących średnicę naczyń, objętość minutową serca oraz skład i objętość przestrzeni wodnych organizmu.

Jedną z najczęściej obserwowanych zmian narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego jest przerost mięśnia lewej komory serca (*left ventricular hypertrophy* – LVH). Kryterium jego rozpoznania w ocenie echokardiograficznej jest wartość wskaźnika masy lewej komory (*left ventricular mass index* – LVMI) >110 g/m² dla kobiet oraz >125 g/m² dla mężczyzn [2]. Przerost jest wynikiem odpowiedzi kompensacyjnej serca na wzrost obciążenia następczego, aktywację układu współczulnego i układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Wzrost obciążenia następczego powoduje stałe zwiększanie się wartości ciśnienia późnorozkurczowego, co zmusza mięsień sercowy do generowania większego ciśnienia w celu otwarcia zastawek półksiężycowatych. Odbywa się to kosztem pogrubienia (remodelingu) ściany lewej komory serca. Ten początkowo adaptacyjny proces z czasem nabiera charakteru patologicznego i po przekroczeniu krytycznej masy lewej komory staje się niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu Framingham populacja z rozpoznaniem na podstawie EKG przerostem lewej komory serca charakteryzowała się 1,5–2-krotnie większą zachorowalnością i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [3]. Wśród możliwych mechanizmów patofizjologicznych ryzyka sercowo-naczyniowego w przebiegu LVH wymienia się upośledzoną czynność skurczową i rozkurczową lewej komory serca, zmniejszenie rezerwy wieńcowej pomimo braku zmian w tętnicach wieńcowych, komorowe zaburzenia rytmu czy dysfunkcję układu autonomicznego. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego umieszczają przerost lewej komory w kategorii „zmian narządowych”, których występowanie wpływa na poziom szacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego, a w efekcie na decyzje terapeutyczne [2]. Z kolei ustępowanie przerostu lewej komory stanowi ważny element oceny skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego.

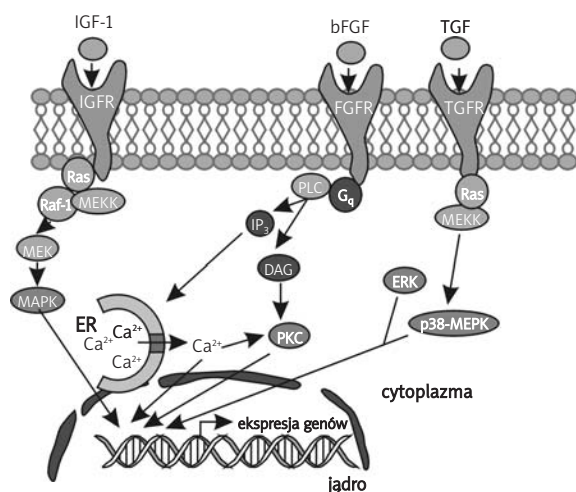
Odsetek osób z LVH w przebiegu nadciśnienia tętniczego, w ocenie metodą echokardiograficzną, wyno-

si 20–60% w zależności od stopnia nadciśnienia oraz czasu jego trwania [4]. Pomimo istotnego wpływu wartości ciśnienia tętniczego na rozwój LVH wykazano słabą korelację pomiędzy LVH a wartością ciśnienia tętniczego mierzonego w gabinecie lekarskim. Silniejszy jest natomiast związek pomiędzy LVH a wartościami ciśnienia uzyskanymi podczas 24-godzinnej automatycznej rejestracji ciśnienia (*ambulatory blood pressure monitoring* – ABPM), w której szczególne znaczenie ma brak fizjologicznego spadku wartości ciśnienia krwi w nocy (tzw. *non-dipping*) [4].

Molekularne podstawy przebudowy mięśnia serca

Remodeling, czyli przebudowa ścian naczyń i mięśnia serca, towarzyszy większości zjawisk patologicznych, w tym i układu krążenia. Sugeruje się, że zmiana geometrii mięśnia serca, a nie uszkodzenie pojedynczych kardiomiocytów, stanowi podstawę upośledzenia wydolności jego pracy [5]. Do niedawna panował pogląd, że dojrzałe miocyty nie mogą ulegać podziałowi, a przerost mięśnia serca wynika jedynie ze zwiększenia objętości poszczególnych kardiomiocytów. Ponieważ podziały miocytów należą do rzadkości, obecnie uważa się, że źródłem dzielących się komórek są głównie komórki progenitorowe, pochodzące bądź to z samego serca (tzw. komórki satelitarne), bądź ze szpiku kostnego, bądź z krążących we krwi komórek progenitorowych z innych narządów zagnieżdżających się w sercu (*homing*) [6].

Obciążenie mechaniczne komórek zarówno mięśni szkieletowych, mięśni gładkich ścian naczyń (*vascular smooth muscle cells* – VSMC), jak i kardiomiocytów decyduje nie tylko o zwiększeniu ich masy (hipertrofia) czy ilości (hiperplazja), lecz także o ich fenotypie, czyli o stopniu dojrzałości komórki. Rozciąganie VSMC i kardiomiocytów indukuje transkrypcję tzw. genów natychmiastowej wczesnej odpowiedzi (*immediate early genes*) [7]. Dochodzi do długotrwałej indukcji ekspresji genów charakterystycznych dla życia płodowego komórki, jak: genu przedsionkowego czynnika natriuretycznego (ANF), genu mózgowej izoformy tego czynnika (BNF), genu szkieletowej α -aktyny czy genu ciężkich łańcuchów β -miozyny (β -MHC), czyli do przemiany genotypu dojrzałej komórki w genotyp embrionalny i do uwstecznienia jej fenotypu [7]. Badania prowadzone w ciągu ostatnich lat wykazały, że zarówno obciążenie mechaniczne, jak i większość procesów naprawczych (np. w bliźnie pozawałowej) łączy się, w samym mięśniu serca, z indukcją szeregu genów, w tym kodujących białka układu RAA, czynników wzrostu i cytokin, np. czynnika nekrozy nowotworów (TNF), czynnika transformującego (TGF β), czynnika wzrostu komórek



Rycina 1. Przekaz sygnału wewnątrzkomórkowego, pobudzającego rozrost kardiomiocytów w wyniku stymulacji komórki przez TGFβ1, bFGF czy IGF-1. Czynniki wzrostu bFGF i IGF-1 oraz cytokina TGFβ1 aktywują specyficzne receptory (FGFR, IGFR, TGFR). Za pośrednictwem białek sprzężonych z receptorami – białka G i białek Ras – dochodzi do aktywacji szlaku przekazu wewnątrzkomórkowego. W przekazie sygnału uczestniczą m.in. kinazy białkowe MAPK, MEKK, MEK; fosfolipaza C (PLC), która stymuluje powstanie inozytolo-3-fosforanu (IP₃) i dwuacyloglicerolu (DAG) – wtórnych przekaźników. IP₃ aktywuje uwalnianie jonów wapnia z siateczki wewnątrzplazmatycznej. Jony te, podobnie jak zaktywowane kinazy, regulują ekspresję genów poprzez wpływ na aktywność czynników transkrypcyjnych

śródbłonna (VEGF), indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS), czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF) i innych, które nasilają dodatkowo odpowiedź rozrostową m.in. kardiomiocytów lub fibroblastów, pobudzając je do produkcji białek podścieliska [7].

Przebudowa mięśnia serca a cytokiny i czynniki wzrostu

Wiele badań z ostatnich lat wykazało udział szeregu endokrynych i parakrynych czynników, poprzez aktywację proliferacji, jak i migracji komórek, w procesie przebudowy ścian naczyń i serca. Czynniki wzrostu jako związki hydrofobowe nie przenikają przez błonę komórkową, dlatego też ich oddziaływanie na komórkę docelową odbywa się głównie poprzez tzw. receptory czynników wzrostu, o aktywności kinaz tyrozynowych błon komórkowych lub kinaz serynowo-treoninowych, głów-

nie cytoplazmy [8]. Zarówno czynniki wzrostu, jak i cytokiny mają różnorodne pochodzenie. Niektóre z tych substancji są generowane przez zaktywowane płytki krwi (PDGF, TXA₂, 5-HT), komórki odpowiedzi zapalnej migrujące w ścianę naczyń, w tym głównie makrofagi (np. TNF, PDGF, VEGF, wolne rodniki, angiotensyna II, bFGF, TF, IL-1, białka układu RAA i in.), lub w same mięśnie ściany naczyń czy serca (PDGF, MPC-1, b-FGF, TGFβ1, endotelina-1, IGF-1, VEGF i in.) [8].

Transforming growth factor β1 (TGFβ1) jest cytokiną biorącą udział w regulacji wielu procesów, jak proliferacja i różnicowanie się komórek, wzrost i rozwój organizmu, aktywacja procesów naprawczych czy zapalnych [9]. TGFβ1, podobnie jak czynniki wzrostu, działa na komórki docelowe poprzez swoisty receptor TGFβ1R, który ma właściwości kinazy serynowo-treoninowej i po przyłączeniu się do niego ligandu uaktywnia szlak wewnątrzkomórkowego przekazu sygnału z udziałem kinaz białkowych, jak ERK czy p38-MAPK [10] (rycina 1).

Badania *in vitro* wykazały stymulację przerostu komórek i zmianę programu ekspresji genów na „profil płodowy” po dodaniu TGFβ1 do medium hodowanych zróżnicowanych komórek [11]. W badaniach na modelach zwierzęcych z indukowanym nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano wzrost zarówno poziomu mRNA, jak i poziomu białka TGFβ1 w kardiomiocytach szczyrów z LVH [12]. Stymulujące działanie TGFβ1 jest jednakże skierowane głównie na komórki tkanki łącznej – TGFβ1 zwiększa ekspresję metaloproteinaz i żelatynaz (MMP-2 i MMP-3), a hamuje funkcję kolagenazy MMP-1. Przez to działa aktywująco na produkcję kolagenu I i III, a także stymuluje proliferację fibroblastów [13]. Rolę TGFβ1 w przebudowie mięśnia serca potwierdziły również obserwacje na pacjentach z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano podwyższony poziom zarówno mRNA, jak i białka TGFβ1 w miokardium u osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, przede wszystkim u pacjentów z LVH [14]. Jako przyczynę podwyższonego poziomu TGFβ1 u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym sugeruje się występującą w nadciśnieniu tętniczym aktywację ekspresji endoteliny-1 i hamowanie ekspresji śródbłonnej syntazy NO, które w przeciwnym sposobie regulują uwalnianie TGFβ1 [15]. Równocześnie wykazano brak korelacji pomiędzy poziomem TGFβ1 we krwi z wartością ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [16].

Basic fibroblast growth factor (bFGF, FGF2) jest czynnikiem aktywującym proliferację komórek, głównie tkanki łącznej, oraz poprzez działanie antyapoptotyczne zwiększającym ich ilość. Wpływa również na adhezję, migrację i ruchomość komórkową oraz stymuluje proces angiogenezy [17]. bFGF działa na komórki docelowe poprzez receptory – w mięśniu sercowym jest to głównie

FGFR-1 [18]. Receptor dla bFGF wykazuje aktywność kinazy tyrozynowej i po aktywacji rozpoczyna szlak przekazu sygnału wewnątrzkomórkowego, w którym biorą udział m.in. PLC, PKC, MAP-kinazy takie jak ERK czy p38-MAPK [18] (rycina 1). Dodanie bFGF (podobnie jak TGF β 1) do hodowli kardiomiocytów szczurzych powodowało zmianę profilu genetycznego komórek na „płodowy” charakterystyczny dla LVH [19]. Rola bFGF w patogenezie rozwoju LVH została wykazana na modelu zwierzęcym. Stworzono myszy transgeniczne pozbawione genu *Fgf2* (myszy ko *Fgf2* $-/-$). Już wyjściowo myszy te cechowały się niższymi wartościami ciśnienia tętniczego niż myszy kontrolne bez zmiany ekspresji *Fgf2* [20]. Doświadczalnie u zwierząt wywoływano nadciśnienie tętnicze drogą podawanie egzogennej angiotensyny II, co nie prowadziło do rozwoju LVH u myszy bFGF $-/-$ w przeciwieństwie do myszy kontrolnych [20]. Pomimo obserwacji *in vivo* i *in vitro*, potwierdzających udział bFGF w patogenezie LVH, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i rozpoznanym LVH nie wykazano korelacji pomiędzy poziomem tego czynnika we krwi obwodowej a rozwojem przerostu lewej komory serca [21].

Synteza *insulin like growth factor-1* (IGF-1) zachodzi głównie w wątrobie pod wpływem działania m.in. hormonu wzrostu (GH). Równocześnie – choć w mniejszej ilości – stwierdza się jego generację w mięśniu sercowym czy w naczyniach krwionośnych [22]. Rola IGF-1 polega na regulacji (wraz z GH) procesów wzrostu organizmu, hamowaniu apoptozy komórek, a także na wywieraniu wpływu na gospodarkę lipidowo-węglowodanową poprzez regulację insulinowrażliwości tkanek. IGF-1 działa poprzez swoisty receptor o właściwości kinazy tyrozynowej, który aktywuje szlak przekazu wewnątrzkomórkowego, w którym uczestniczą m.in. kinazy białkowe C i B, ERK, PI3K, układ JAK-STAT [23] (rycina 1).

W hodowli komórkowej kardiomiocytów dodanie IGF-1 aktywuje ich przerost, nasila proliferację oraz hamuje ich apoptozę [24]. Na modelu zwierzęcym potwierdzono udział IGF-1 w patogenezie rozwoju LVH. Po wyindukowaniu nadciśnienia i LVH u szczurów we krwi obwodowej nie stwierdzono podwyższenia poziomu IGF-1. Dopiero analiza poziomu mRNA w kardiomiocytach przerostowego serca wykazała znamienne, lokalny wzrost mRNA dla IGF-1 w tych komórkach [25]. Autorzy uzasadniali otrzymane wyniki działaniem auto- lub parakrynnym IGF-1 na otaczające komórki miokardium. Badania kliniczne natomiast niejednoznacznie wykazują wzrost poziomu IGF-1 we krwi obwodowej u pacjentów z LVH w przebiegu pierwotnego nadciśnienia tętniczego [26, 27].

Zarówno TGF β 1, jak i bFGF oraz IGF-1 odgrywają rolę w patogenezie rozwoju LVH. Podwyższona ekspresja genów tych czynników była stwierdzana nie tylko

w kardiomiocytach przerostowego serca w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Zaobserwowano także wzrost mRNA dla TGF β 1 i IGF-1 w idiopatycznej kardiomiopatii przerostowej (HCM) u ludzi [28]. Znany czynnik stymulujący przerost m.in. mięśnia serca, jakim jest angiotensyna II, współdziała z TGF β 1, bFGF oraz IGF-1 w regulacji procesu przerostu [29]. Wykazano również, że specyficzne zablokowanie tych czynników upośledza wpływ angiotensyny II na przebudowę mięśnia serca.

W przeprowadzonych w naszym ośrodku badaniach własnych nie stwierdzono zwiększonego stężenia czynników TGF β 1, bFGF oraz IGF-1 we krwi obwodowej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zarówno z LVH, jak i bez niego, w porównaniu ze zdrowymi osobami objętymi badaniem. Otrzymane wyniki nie wykluczają jednak istotnej miejscowej roli TGF β 1, bFGF czy IGF-1 w patogenezie nadciśnienia tętniczego, procesie przebudowy ścian naczyń czy rozwoju przerostu ścian mięśnia lewej komory serca. Jak wiadomo, czynniki wzrostu działają głównie w miejscu powstawania, a ich tkankowe stężenie nie musi być odzwierciedlone w jednorazowym oznaczeniu poziomu tych czynników we krwi obwodowej. Wyniki te są zgodne z niektórymi uprzednimi obserwacjami klinicznymi, w których również nie wykazano związku pomiędzy poziomem ekspresji genów (mRNA) czy poziomem białek TGF β 1, bFGF czy IGF-1 we krwi u pacjentów a wartością ciśnienia tętniczego krwi czy LVH [16, 21]. Należy pamiętać, że stwierdzone zwiększenie ilości mRNA i poziomu białek badanych czynników w przebiegu LVH było obserwowane przede wszystkim w komórkach przerostowego mięśnia serca w badaniach wykonanych głównie na zwierzęcych modelach doświadczalnych.

Wykazany brak związku pomiędzy stężeniem badanych czynników wzrostu i cytokin a nadciśnieniem tętniczym czy LVH może stanowić dodatkowy argument przemawiający przeciwko jednokrotnemu oznaczaniu tych czynników we krwi obwodowej badanej grupy osób. Jak dotąd nie opublikowano w piśmiennictwie światowym wyników badań monitorujących poziom wymienionych czynników w rozwoju przerostu mięśnia lewej komory serca w nadciśnieniu tętniczym. Należy podkreślić, że krążące we krwi obwodowej cytokiny są wynikiem „ścianiania” (*shedding*) receptorów lub białek pod wpływem lokalnie uwalnianych proteaz (dezintegryn), np. ADAMTS-13 w endotelium. Jest to jeden z procesów ochronnych tkanek przed przebudową, procesem zapalnym etc. [30].

Podsumowując, praca przedstawia krótki przegląd najnowszych badań i wiedzy oraz poglądów na temat mechanizmów działania omawianych substancji endogennych (TGF β 1, bFGF oraz IGF-1) w rozwoju LVH w przebiegu nadciśnienia tętniczego. W złożonym procesie rozwoju LVH odgrywają rolę nie tylko czynniki środowiskowe, obciążenie objętościowe, czynniki gene-

tyczne, lecz również związki biochemiczne, takie jak czynniki wzrostu czy cytokiny.

Piśmiennictwo

- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–60.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 6: 1011–53.
- Messerli FH, Schmieder R. Left ventricular hypertrophy. A cardiovascular risk factor in essential hypertension. *Drugs* 1986; 31: 192–201.
- Grodzicki T, Pasiński T. Przerost lewej komory serca. In: Januszewicz A, Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska, Sznajderman M. Nadciśnienie tętnicze. *Medycyna Praktyczna* 2004; 497–503.
- van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, et al. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? *Cardiovasc Res* 2004; 2: 218–26.
- Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, et al. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res* 2003; 2: 139–50.
- Ohki R, Yamamoto K, Ueno S, et al. Transcriptional profile of genes induced in human atrial myocardium with pressure overload. *Int J Cardiol* 2004; 3: 381–7.
- Dembińska-Kieć A, Kieć-Wilk B. Molekularne podstawy przeobrażenia komórkowego w sercu i naczyniach krwionośnych. In: Januszewicz A, Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska, Sznajderman M. Nadciśnienie tętnicze. *Medycyna Praktyczna* 2004; 21–41.
- Glick AB. TGFbeta1, back to the future: revisiting its role as a transforming growth factor. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 276–83.
- Imamichi Y, Waidmann O, Hein R, et al. TGF beta-induced focal complex formation in epithelial cells is mediated by activated ERK and JNK MAP kinases and is independent of Smad4. *Biol Chem* 2005; 3: 225–36.
- Chen S, Hong SW, Iglesias-de la Cruz MC, et al. The key role of the transforming growth factor-beta system in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2001; 3–4: 471–81.
- Kobayashi N, Nakano S, Mori Y, et al. Benidipine inhibits expression of ET-1 and TGF-beta1 in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Hypertens Res* 2001; 3: 241–50.
- Stawowy P, Margeta C, Kallisch H, et al. Regulation of matrix metalloproteinase MT1-MMP/MMP-2 in cardiac fibroblasts by TGF-beta1 involves furin-convertase. *Cardiovasc Res* 2004; 1: 87–97.
- Derhaschnig U, Shehata M, Herkner H, et al. Increased levels of transforming growth factor-beta1 in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 3: 207–11.
- Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Association between transforming growth factor-beta and hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 7: 604–11.
- Frossard PM, Pravica V, Perrey C, et al. Lack of association between human TGF-beta1 gene variants and primary hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 8: 944–5.
- Chen CH, Poucher SM, Lu J, et al. Fibroblast growth factor 2: from laboratory evidence to clinical application. *Curr Vasc Pharmacol* 2004; 1: 33–43.
- Cross MJ, Lu L, Magnusson P, et al. The Shb adaptor protein binds to tyrosine 766 in the FGFR-1 and regulates the Ras/MEK/MAPK pathway via FRS2 phosphorylation in endothelial cells. *Mol Biol Cell* 2002; 8: 2881–93.
- Parker TG, Packer SE, Schneider MD. Peptide growth factors can provoke „fetal” contractile protein gene expression in rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1990; 2: 507–14.
- Pellieux C, Foletti A, Peduto G, et al. Dilated cardiomyopathy and impaired cardiac hypertrophic response to angiotensin II in mice lacking FGF-2. *J Clin Invest* 2001; 12: 1843–51.
- Cottone S, Vadala A, Vella MC, et al. Changes of plasma endothelin and growth factor levels, and of left ventricular mass, after chronic AT1-receptor blockade in human hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 5: 548–53.
- Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 2005; 1: 11–31.
- Criswell T, Beman M, Araki S, et al. Delayed activation of insulin-like growth factor-1 receptor/Src/MAPK/Egr-1 signaling regulates clusterin expression, a pro-survival factor. *J Biol Chem* 2005; 14: 14212–21.
- Ren J, Samson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 11: 2049–61.
- Ebensperger R, Acevedo E, Melendez J, et al. Selective increase in cardiac IGF-1 in a rat model of ventricular hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 1: 20–4.
- Laviades C, Mayor G, Diez J. Elevated circulating levels of insulin-like growth factor I in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 8: 1039–41.
- Diez J, Laviades C. Insulin-like growth factor I and collagen type III synthesis in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens* 1994; 8: S21–5.
- Li RK, Li G, Mickle DA, et al. Overexpression of transforming growth factor-beta1 and insulin-like growth factor-I in patients with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 3: 874–81.
- Baker KM, Chernin MI, Schreiber T, et al. Evidence of a novel intracrine mechanism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Regul Pept* 2004; 1–3: 5–13.
- Dong JF, Moake JL, Nolasco L, et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood* 2002; 12: 4033–9.