

Nowe potencjalne cele ataku farmakologicznego u chorych na nadciśnienie tętnicze

New potential targets of pharmacological attack in patients with hypertension

Summary

There is no doubt, that the cause of arterial hypertension is multifactorial. The main determinants of blood pressure are volemia and blood vessel resistance. These two determinants are the target of all available antihypertensive drugs (diuretics, sympatholytics, Ca-blockers, blockers of the RAA cascade). Identification of new pathogenetic factors of arterial hypertension initiated studies of new drugs targeting: WNK kinases, „lipid rafts” and caveolae of plasma membranes, Na⁺, K⁺, 2Cl co-transporter 1 and two (NKCC1 and NKCC2), receptor and nonreceptor tyrosine kinases, circulating microparticles, endocrine function of the adipose tissue, extracellular matrix of blood vessels, lymphocytes.

In the near future we may expect data reporting on the suitability of new antihypertensive drugs targeting the above mentioned pathogenetic factors T.

key words: arterial hypertension, pathophysiology, therapy
Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 3, pages 171–176.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze pierwotne, jak i wtórne stanowi poważny problem leczniczy współczesnej medycyny. Dzięki wykryciu aktywnych leków wpływających na trzy główne determinanty ciśnienia tętniczego, czyli objętość minutową serca, opór naczyń

krwionośnych oraz wolemie, istotnemu zmniejszeniu uległa śmiertelność z powodu tej patologii na przestrzeni ostatnich 60 lat. Mimo powszechnej dostępności czterech głównych klas leków przeciwnadciśnieniowych — diuretyków, sympatykolytów, antagonistów wapnia i leków blokujących kaskadę reninowo-angiotensynowo-aldosteronową (leki blokujące reninę, inhibitory konwertazy angiotensyny I, leki blokujące receptor AT1 angiotensyny II i mineralokortykoidowy) — powikłania narządowe długotrwałego nadciśnienia tętniczego są wciąż wiodącą przyczyną śmiertelności u ludzi. Toteż uzasadnione są poszukiwania nowych leków ingerujących w dotychczas mało znane lub słabiej poznane ogniwa patogenezy nadciśnienia tętniczego.

Celem niniejszej pracy jest zwięzłe omówienie niektórych nowych ogniw patogenezy nadciśnienia tętniczego mogących stać się w najbliższej przyszłości docelowymi tarczami ataku farmakologicznego. Wśród nich omówione zostaną:

- WNK kinazy,
- „tratwy lipidowe” i kaweole błon komórkowych,
- kotransporter sodowo-potasowo-dwuchlorkowy 1 (NKCC1),
- receptorowe i niereceptorowe kinazy tyrozynowe,
- krążące we krwi mikrocząsteczki,
- tkanka tłuszczowa jako źródło wazoaktywnych związków,
- macierz pozakomórkowa naczyń,
- limfocyty.

Ze względu na bardzo obszerne piśmiennictwo, w niniejszej pracy oparto się głównie na pracach opublikowanych w ostatnich latach, w tym szczególnie na pracach poglądowych, jakie ukazały się w czasopiśmie „Current Opinion in Nephrology and Hypertension” w ciągu trzech ostatnich lat.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Franciszek Kokot
Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SUM
ul. Francuska 20, 40-027 Katowice
tel./faks: (32) 259-14-20

 Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428-5851

Kinazy WNK

Kinazy WNK (*with-no-lysine* [K]) stanowią rodzinę kinaz serynowo-treoninowych charakteryzujących się niezwykłą domeną aktywności enzymatycznej (katalitycznie działająca lizyna występuje w innym miejscu niż w pozostałych kinazach). Dotychczas poznano 4 WNK kinazy (WNK 1–4) charakteryzujące się podobną domeną katalityczną, lecz różną długością łańcucha polipeptydowego (WNK 1 posiada ponad 2100, zaś WNK 2–4 mają 1200–1600 aminokwasów). Ponadto WNK 1–4 wykazują obecność sekwencji autoinhibicyjnej mogącej hamować aktywność kinazową oraz licznych bogatych w prolinę motywów (PxxP, *prolina-XX-prolina*) [1].

Zespół Gordona, określane również jako hipoadosteronizm rzekomy typu II (PHA II), charakteryzuje się nadciśnieniem tętniczym, hiperkaliemią, hiperchloremią i kwasica nieoddechową. Zespół może być spowodowany mutacją genu WNK 4 typu *missense* lub mutacją genu WNK 1 charakteryzującą się delecjami w obrębie pierwszego intronu. U chorych z mutacją genu WNK 4 stwierdza się wzmożoną aktywność kotransportera sodowo-chlorkowego oraz wzmożoną resorpcję paracellularną Cl^- i wtórnie Na^+ przez fosforylowane klaudyny (będące białkami łączy ścisłych). Zmutowany kotransporter Na^+-Cl^- jest przyczyną zwiększonej resorpcji tych jonów prowadzącej do hiperwolemii. Leki tiazydowe wykazują 6-krotnie silniejszy wpływ hamujący na zmutowany kotransporter niż na transporter dziki [2].

W warunkach fizjologicznych WNK 4 hamuje kotransporter Na^+-Cl^- . Ten hamujący wpływ WNK 4 na kotransporter Na^+-Cl^- może ulec zablokowaniu pod wpływem zmutowanej WNK 1. Zmutowana WNK 1 nasila więc kotransport Na^+-Cl^- i jest przyczyną hiperwolemii i nadciśnienia tętniczego. Chorzy z zespołem Gordona, spowodowanym mutacją genu WNK 1, nie są jednak wrażliwi na tiazydowe leki moczopędne lub wrażliwość taka występuje tylko u co trzeciego chorego. Wyniki badań niektórych autorów sugerują, że u chorych z mutacją WNK 1 stwierdza się zwiększoną aktywność kinazy 1 indukowalnej przez surowicę i glikokortykosteroidy (SGK 1, *serum and glucocorticoid inducible kinase 1*). Ta ostatnia aktywuje również nabłonkowy kanał sodowy (ENaC, *epithelial sodium channel*), stając się przyczyną nasilonej resorpcji Na^+ przez cewki nerkowe [3].

Zarówno WNK 1, jak i WNK 4 działają hamująco na wydalanie potasu przez kanał potasowy ROMK (*renal outer medulla K-channel*) w dystalnym kanalikule nefronu, powodując hiperkaliemię. Zmutowane geny WNK 1 i WNK 4 nasilają endocy-

tozę kanału ROMK1, stając się przyczyną upośledzenia wydalania K przez nerki [4]. Ten hamujący wpływ WNK 1 na wydalanie K^+ kanałem ROMK odbywa się kosztem wzmożonej resorpcji sodu, będącej przyczyną hiperwolemii i nadciśnienia tętniczego u chorych na zespół Gordona [1].

Na podstawie przytoczonych faktów należy sądzić, że WNK 1 i WNK 4 odgrywają ważną rolę w nerkowej regulacji gospodarki sodowej oraz potasowej. Ponieważ nadmierna resorpcja Na przez cewki nerkowe jest ważnym ogniwem patogenezy nadciśnienia sodozależnego, poszukiwania leków korygujących tę anomalię metaboliczną są wielce uzasadnione [5].

„Tratwy lipidowe” i kaweole błon komórkowych

W obrębie dwuwarstwy lipidowej błon komórkowych znajdują się swobodnie poruszające się wielkocząsteczkowe kompleksy określane jako „tratwy lipidowe” (*lipid rafts*). Struktury te są bogate w cholesterol, co decyduje o tym, że są one ważnym ogniwem sortowania białek. Większość białek zawartych w „tratwach lipidowych” uczestniczy w szlakach sygnalizacyjnych związanych ze wzrostem, śmiercią, metabolizmem komórek oraz transportem śródkomórkowym, jak również w procesach komunikacji międzykomórkowej. Podgrupę „tratw lipidowych” stanowią tak zwane kaweole, stanowiące wgłębienia błony plazmatycznej bogatej w białka strukturalne zwane kaweolinami [6]. W obrębie wymienionych dwóch struktur znajdują się białka zapoczątkowujące aktywację szlaków sygnalizacyjnych uczestniczących w powstawaniu uszkodzenia i przebudowie naczyń krwionośnych, stanów zapalnych i w generacji aktywnych rodników tlenowych [7]. W strukturach tych znajdują się między innymi białka szlaku sygnalizacyjnego indukowanego przez endogenne substancje wazoaktywne, a działające poprzez stymulację receptorów sprzężonych z GTP białkami [8].

Wyniki badań ostatnich lat sugerują, że „tratwy lipidowe” i kaweole stanowią ważne ogniwo patogenezy nadciśnienia tętniczego, wpływając hamująco lub pobudzająco na szlaki sygnalizacyjne uczestniczące w remodelingu naczyń, wywoływaniu stresu oksydacyjnego i stanów zapalnych naczyń oraz tonusu miocytów naczyńniowych [7, 9]. Wydaje się, że dokładne poznanie rodzaju zaburzeń czynnościowych i strukturalnych zachodzących na poziomie molekularnym ma potencjalne implikacje dla opracowania nowych celów ataku farmakologicznego nadciśnienia tętniczego.

Kotransporter sodowo-potasowo-dwuchlorkowy (NKCC1)

Ostatnie lata dostarczyły wiele danych sugerujących udział kotransportera sodowo-potasowo-dwuchlorkowego (NKCC) w kształtowaniu tonusu miocytów naczyniowych i natriurezy u chorych na nadciśnienie tętnicze. Zidentyfikowano między innymi takie izoformy elektroobojętnego symportu sodowo-potasowego, jak NKCC1 i NKCC2. Ekspresję kotransportera NKCC2 stwierdzono jedynie na biegunie apikalnym nabłonka grubego wstępującego ramienia pętli Henlego i plamki gęstej, podczas gdy obecność NKCC1 stwierdzono praktycznie we wszystkich dotychczas badanych komórkach [10]. Czynność obydwu izoform ulega zmniejszeniu pod wpływem diuretyków pętlowych, takich jak furosemid i bumetanid. Te ostatnie leki zmniejszają tonus i skurcz miocytów naczyniowych indukowanych fenylonefryną, angiotensyną II i urydynotrifosforanem [11]. Kotransporter sodowo-potasowo-dwuchlorkowy jest ważnym regulatorem wydalania sodu przez nerkę. Jest również czujnikiem sodowym zlokalizowanym w grubym odcinku ramienia wstępującego pętli Henlego i plamce gęstej. Wzrost stężenia Cl^- w płynie cewkowym w wyżej wymienionych odcinkach nefronu uruchamia ujemne zwrotne sprzężenie cewkowo-kłębuszkowe, wyrażające się skurczem naczynia doprowadzającego krew do kłębuszka i wzrostem sekrecji reniny przez układ przykłębuszkowy. Końcowym skutkiem aktywacji wymienionego mechanizmu regulacyjnego jest spadek natriurezy [12, 13]. W odróżnieniu od NKCC2 aktywacja NKCC1 w plamce gęstej zmniejsza sekrecję reniny przez układ przykłębuszkowy [10]. Reasumując, efekty biologiczne stymulacji NKCC1 na poziomie nerkowym różnią się nieco od tych spowodowanych przez NKCC2. Natriureza wydaje się zależeć od „koncertowej” współpracy obu kotransporterów. Stwierdzono, że aktywność NKCC1 u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego jest obniżona w porównaniu z osobami rasy białej, prowadząc do uszkodzenia kłębuszków nerkowych i częstszego występowania schyłkowej niewydolności nerek u chorych rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym [14]. Z przytoczonych faktów wynika, że izoformy NKCC1 i NKCC2 prawdopodobnie stanowią ważne ogniwa regulacji ciśnienia tętniczego, wpływając zarówno na tonus miocytów naczyniowych, jak i na nerkową regulację gospodarki sodowej. Toteż ogniwa te mogą być nowymi tarczami ataku farmakologicznego nadciśnienia tętniczego [10].

Receptorowe i niereceptorowe kinazy tyrozynowe

Kinazy tyrozynowe mogą stanowić ogniwo szlaku sygnalizacyjnego zlokalizowanego w obrębie receptora dla niektórych czynników wzrostowych (np. dla czynnika wzrostowego płytek — PDGF [*platelet derived growth factor*], śródbłonna naczyniowego — VEGF [*vascular endothelial growth factor*], naskórkowego czynnika wzrostowego — EGF [*epidermal growth factor*] oraz insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 — IGF-1 [*insulin-like growth factor*]). Kinazy te określane są jako receptorowe kinazy tyrozynowe (RTK, *receptor tyrosine kinase*). Receptory dla wymienionych wyżej czynników znajdują się w obrębie błony komórkowej. Kinazy tyrozynowe mogą się również znajdować na śródkomórkowym szlaku sygnalizacyjnym pobudzonym przez ligandy RTK lub inne błonowe receptory, na przykład receptory sprzężone z białkami G. Te kinazy tyrozynowe określa się jako śródkomórkowe lub niereceptorowe (NRTK, *non-receptor tyrosine kinase*) [15]. Aktywacja kinaz receptorowych prowadzi do uruchomienia śródkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych krzyżujących się ze szlakami sygnalizacyjnymi, w przebiegu których znajdują się kinazy niereceptorowe. Integracja sygnałów szlaku RTK i NRTK wykazuje istotny wpływ na procesy przemiany materii, migracji, adhezji, włóknienia, wzrostu i różnicowania komórek naczyń krwionośnych [15].

I tak wykazano, że blokada kinazy receptora VEGF przy użyciu monoklonalnego przeciwciała jest przyczyną nadciśnienia tętniczego [16] spowodowanego najpewniej upośledzeniem biosyntezy lub biodostępności tlenu azotu i prostacykliny [16, 17].

Chociaż rola PDGF w patogenezie nadciśnienia tętniczego nie została ostatecznie ustalona, sądzi się, że wzrost syntezy PDGF promuje wzrost ciśnienia tętniczego, stymulując wytwarzanie rodników tlenowych [18], dokomórkowy napływ jonu wapnia oraz transaktywację receptora PDGF [18, 19].

Rola insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 (IGF-1) w patogenezie nadciśnienia tętniczego nie jest pewna, chociaż u chorych na nadciśnienie tętnicze stwierdzono podwyższone stężenie tego hormonu we krwi oraz upośledzenie jego działania naczyniorozkurczowego [20]. Ponadto sugeruje się, że transaktywacja receptora IGF-1 indukowana angiotensyną II może uczestniczyć w aktywacji hipertensyjnych szlaków sygnalizacyjnych [21].

Za udziałem EGF w patogenezie nadciśnienia tętniczego przemawia wzmożona ekspresja receptora EGF i synteza tego czynnika wzrostowego u zwierząt z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej

komory serca [22]. Aktywacja receptora EGF może zachodzić nie tylko przez wiązanie swoistego dla niego ligandu, ale również drogą transaktywacji pośredniczonej przez receptory sprzężone białkami G, receptory cytokinowe lub integryny [15]. Wykazano również, że w przebudowie naczyń uczestniczy EGF wiążący heparynę [23]. W odróżnieniu od kinaz receptorowych, kinazy niereceptorowe występują w cytoplazmie, jądrach komórkowych lub w warstwie cytoplazmatycznej błony komórkowej. Wśród wielu członków rodziny niereceptorowych kinaz wymienić należy: kinazy rodziny Src [24], kinazy rodziny Janus [25], ogniskowe kinazy adhezyjne [26] oraz kinazy fosfatydyloinozitolowe [27]. Wymienione kinazy wykazują udowodniony udział w procesach wzmożonego wzrostu, kształtowania cytoszkieletu komórek, zwiększonej generacji rodników tlenowych i syntezy kolagenu przez komórki naczyń krwionośnych, co czyni je nowymi tarczami ataku farmakologicznego przez nowe generacje leków układu sercowo-naczyniowego.

Mikrocząsteczki krążące we krwi (MC)

Krążące we krwi mikrocząsteczki są najczęściej pochodzenia śródbłonkowego (powstają w następstwie stresu ścierającego lub apoptozy śródbłonków), płytkowego, białokrwinkowego lub czerwokrwinkowego [28]. Cząsteczki te mogą zawierać substancje biologicznie aktywne, wykazując działanie prozapalne [29], wpływające na czynność endokrynną śródbłonka naczyniowego [30] oraz trombogenezę [31]. Wzrost stężenia krążących mikrocząsteczek stwierdzono u chorych ze zmianami zakrzepowo-zatorowymi [32] i przewlekłą niewydolnością nerek [33]. Trwają intensywne badania nad diagnostyczną rolą mikrocząsteczek pochodzenia śródbłonkowego, jako biomarkerów zmian chorobowych toczących się w naczyniach krwionośnych.

Tkanka tłuszczowa jako źródło wazoaktywnych związków

Tkanka tłuszczowa to nie tylko magazyn energetyczny, ale również wielki narząd wydzielania wewnętrznego [34, 35]. Wyniki badań ostatnich dwudziestu lat wykazały, że adipocyty są miejscem produkcji wazoaktywnych peptydów, takich jak adiponektyna, angiotensyna II, leptyna, rezystyna, wisfatyna i czynnik relaksujący naczynia wytwarzany przez okolonaczyniową tkankę tłuszczową (PRF, *perivascular relaxing factor*) [36, 37]. Ponadto tkanka

tłuszczowa nasila napływ do niej makrofagów uwalniających prozapalnie działające cytokiny, wykazujących znaczący wpływ na procesy wazokonstrykcji i wazodylatacji oraz na rozwój glomerulopatii asocjowanej otyłością [38].

Mimo że wykazano wzrost sekrecji leptyny, angiotensyny II i wisfatyny, natomiast zmniejszenie sekrecji adiponektyny i PRF (*prolactin releasing factor*) przez adipocyty u osób otyłych, rola wymienionej peptydowej regulacji ciśnienia tętniczego u człowieka wymaga dalszych badań. W tym miejscu warto jeszcze wspomnieć, że tkanka tłuszczowa jest również miejscem syntezy związku określonego jako EKODE, pobudzającego syntezę aldosteronu, czyli hormonu o udowodnionej roli w regulacji ciśnienia tętniczego [39]. Wydaje się, że poprzez zmniejszenie liczby adipocytów (w dzieciństwie i okresie adolescencji) lub przerostu tych komórek w wieku dorosłym otwierają się nowe kierunki leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Macierz pozakomórkowa naczyń

Sztywność naczyń jest ważnym ogniwem patogennym nadciśnienia tętniczego. Macierz pozakomórkowa stanowi nie tylko rusztowanie dla komórek poszczególnych warstw naczyniowych, ale ma istotny wpływ na właściwości mechaniczne naczyń. Ponadto poszczególne komponenty macierzy pozakomórkowej mają wpływ na szlaki sygnałacyjne komórek naczyniowych, przez co wpływają na ich proliferację i przyleganie do innych komórek oraz oddziałują na napływ makrofagów do ściany naczyniowej [40]. Macierz pozakomórkowa jest wytwarzana przez wszystkie komórki naczyń krwionośnych. Składa się ona z włókien kolagenowych i elastynowych zatopionych w żelu złożonym z proteoglikanów, hialuranów i wody [40]. Skład macierzy pozakomórkowej regulowany jest przez metaloproteiny, przez co enzymy te mogą wpływać na sztywność naczyń [41]. Skład i ilość poszczególnych składników macierzy pozakomórkowej zależy od wielu czynników mogących być przedmiotem ataku farmakologicznego [42, 43]. Ich dokładne omówienie przekracza ramy niniejszego opracowania. Wspomnieć tylko należy, że leki blokujące kaskadę reninowo-angiotensynowo-aldosteronową oraz statyny wykazują istotny wpływ na sztywność naczyń krwionośnych [40].

Limfocyty

Pierwotne nadciśnienie tętnicze charakteryzuje się występowaniem stanu zapalnego naczyń tętni-

cych. Toteż uzasadnione są badania nad udziałem limfocytów — ważnych ogniw stanów zapalnych i reakcji immunologicznych — w patogenezie nadciśnienia [44–46]. W badaniach doświadczalnych wykazano istotną rolę limfocytów Th1 w patogenezie wzrostu ciśnienia tętniczego i w procesie przebudowy naczyń indukowanym angiotensyną II lub DOCA [46]. Ponadto wykazano istotną rolę limfocytów Th17 i produkowanej przez nich IL-17 w mechanizmie wzrostu ciśnienia tętniczego i dysfunkcji naczyń indukowanych angiotensyną II (cyt. wg [44]). W badaniach doświadczalnych wykazano również korzystny wpływ regulatorowych limfocytów T na przebudowę mięśnia sercowego indukowaną nadciśnieniem tętniczym [47]. Wyniki cytowanych badań sugerują znaczący wpływ procesów immunologicznych komórkowo zależnych w patogenezie nadciśnienia tętniczego, jak i zmian chorobowych w narządach docelowych podwyższonego ciśnienia [44, 45]. Stąd należy sądzić, że ingerencja w wyżej wymienione ogniwa immunologiczne może być nowym kierunkiem leczenia nadciśnienia tętniczego u ludzi.

Streszczenie

Patogeneza nadciśnienia tętniczego jest niewątpliwie wieloczynnikowa. Głównymi determinantami ciśnienia tętniczego są wolemia i opór naczyń krwionośnych. Te dwa ogniwa są przedmiotem ataku farmakologicznego przez główne grupy leków o działaniu hipotensyjnym, czyli diuretyków, sympatykolytyków, antagonistów wapnia i leków blokujących kaskadę reninowo-angiotensynowo-aldosteronową. Poznanie nowych ogniw patogenezy nadciśnienia tętniczego stało się przyczyną poszukiwania nowych leków przeciwnadciśnieniowych. Należą do nich leki oddziałujące na: WNK kinazy, „tratwy lipidowe” i kaweole błon komórkowych, kotransporter sodowo-potasowodwuchlorkowy 1 i 2 (NKCC1, NKCC2), receptory i niereceptorowe kinazy tyrozynowe, krążące we krwi „mikrocząsteczki”, hormonalną czynność tkanki tłuszczowej, strukturę macierzy pozakomórkowej naczyń, limfocyty.

W najbliższej przyszłości należy oczekiwać wyników badań nad przydatnością leczniczą nowych leków oddziałujących na wymienione ogniwa nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, patofizjologia, leczenie

Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 3, strony 171–176.

Piśmiennictwo

- Huang C.-L., Kuo E., Toto R.D. WNK kinases and essential hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17: 133–137.
- Lalioli M.D., Zhang J., Volkman H.M. i wsp. WNK 4 controls blood pressure and potassium homeostasis via regulation of mass and activity of the distal convoluted tubules. *Nat. Genet.* 2006; 38: 1124–1132.
- Xu B., Stippec S., Lazrak A. i wsp. WNK 1 activates SGK1 by PI-3-kinase dependent and noncatalytic mechanism. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 34218–34223.
- He G., Wang H.R., Huang S.K., Huang C.L. Intersectin links WNK kinases to endocytosis of ROMK1. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 1078–1087.
- Flatman P.W. Cotransporters, WNKs and hypertension: an update. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17: 186–192.
- Gratton I.P., Bernatchez P., Sessa W.C. Caveolae and caveolins in the cardiovascular system. *Circ. Res.* 2004; 94: 1408–1417.
- Callera G.E., Montezano A.C.I., Yogi A. i wsp. Vascular signaling through cholesterol-rich domains: implications in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16: 90–104.
- Touyez R.M. Recent advances in intracellular signaling in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003; 12: 165–174.
- Hancock J.F. Lipid rafts: contentious only from simplistic standpoints. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006; 7: 456–462.
- Orlov S.N., Tremblay J., Hamet P. NKCC1 and hypertension: a novel therapeutic target involved in the regulation of vascular tone and renal function. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 163–168.
- Wang X., Breaks J., Loutzenhiser K. i wsp. Effects of inhibition of the Na⁺, K⁺, 2Cl cotransporter on myogenic and angiotensin II responses of the rat afferent arteriole. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007; 292: F999–F1006.
- Schnermann J. Juxtaglomerular complex in the regulation of renal salt excretion. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: R263–R279.
- Bell P.D., Lapointe J.-P., Petri-Peterdi J. Macula densa cell signaling. *Ann. Rev. Physiol.* 2003; 65: 481–500.
- Orlov S.N. Decreased Na⁺, K⁺, Cl⁻ cotransport and salt retention in blacks: a provocative hypothesis. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1929–1930.
- Yogi A., O'Connor S.E., Callera G.E. i wsp. Receptor and nonreceptor tyrosine kinases in vascular biology of hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 169–176.
- Scartozzi M., Galizia E., Chiarrini S. i wsp. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 227–230.
- Marin E., Sessa W.C. Role of endothelial-derived nitric oxide in hypertension and renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16: 105–110.
- Seewald S., Sachidinis A., Seul C. i wsp. The role of platelet-derived growth factor-induced increase in cytosolic free Ca²⁺ in activation of mitogen activated protein kinase and DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1671–1675.
- Kelly D.J., Cox A.J., Gow R. i wsp. Platelet-derived growth factor receptor transactivation mediates the trophic effects of angiotensin II in vivo. *Hypertension* 2004; 44: 195–202.
- Vecchione C., Colella S., Fratta L. i wsp. Impaired insulin-like growth factor 2 vasorelaxant effects in hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 1480–1485.

21. Touyz R.M., Cruzado M., Tabet F. i wsp. Redox-dependent MAP-kinase signaling by Ang II in vascular smooth muscle cells: role of receptor tyrosine kinase transactivation. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2003; 81: 159–167.
22. Fernandez-Patron C. Therapeutic potentials of the epidermal growth factor receptor transactivation in hypertension: a convergent signaling pathway of vascular tone oxidative stress and hypertrophic growth downstream of vasoactive G-protein-coupled receptors? *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 85: 97–104.
23. Zhang H., Sunnarborg S.W., McNaughton K.K. Heparin-binding epidermal growth factor signaling in flow-induced arterial remodeling. *Cir. Res.* 2008; 102: 1275–1285.
24. Gallera G.E., Montezano A.C., Yogi A. i wsp. cSrc-dependent nongenomic signaling responses to aldosterone are increased in vascular myocytes from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2005; 46: 832–841.
25. Marrero M.B., Venema V.J., Ju H. i wsp. Regulation of angiotensin II-induced JAK 2 tyrosine phosphorylation: roles of SHP-1 and SHP-2. *Am. J. Cell Physiol.* 1998; 275: C1216–C1223.
26. Polte T.R., Naftilan A.J., Hanks S.K. Focal adhesion kinase is abundant in developing vascular and elevation of its phosphotyrosine content in vascular smooth muscle cells is a rapid response to angiotensin II. *J. Cell Biochem.* 1994; 55: 106–119.
27. Leever S.J., Vanhaesebroek B., Waterfield M.D. Signaling through phosphoinositide 3-kinase: the lipids take centre stage. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1999; 11: 219–225.
28. Boulanger C.M. Microparticles, vascular function and hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 177–180.
29. Curtis A.M., Wilkinson P.F., Gui M. i wsp. p38 mitogen-activated protein kinase targets the production of proinflammatory endothelial microparticles. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7: 701–709.
30. Nolan S., Dixon R., Norman K. i wsp. Nitric oxide regulates neutrophil migration through microparticle formation. *Am. J. Pathol.* 2008; 172: 265–273.
31. Leroyer A.S., Isobe H., Leseche G. i wsp. Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 272–277.
32. Boulanger C.M., Amabile N., Tedgui A. Circulating microparticles a potential prognostic marker for atherosclerotic disease. *Hypertension* 2006; 48: 180–186.
33. Amabile N., Guerin A.P., Leroyer A. i wsp. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3381–3388.
34. Kokot F., Ficek R., Więcek A. Tkanka tłuszczowa — ważne ogniwo w patogenezie zaburzeń sercowo-naczyniowych u chorych otyłych. *Medycyna Metaboliczna* 2002; 6: 3–9.
35. Więcek A., Kokot F., Adamczak M. The adipose tissue — is it of nephrological importance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 191–195.
36. Yiannikouris F., Gupte M., Putman K., Cassis L. Adipokines and blood pressure control. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 195–200.
37. Adamczak M., Słabiak-Błaż N., Więcek A. Hipoadiponektomia — znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadcisnienie Tętnicze* 2010; 14: 83–93.
38. Hunley T.E., Ma L.-J., Kon V. Scope and mechanisms of obesity-related renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 227–234.
39. Goodfriend T.L., Ball D.L., Egan M.B. i wsp. Epoxy-ketoderivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004; 43: 358–363.
40. Briones A.M., Arribas S.M., Salices M. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 187–194.
41. Flamant M., Placier S., Dubroca C. i wsp. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension* 2007; 50: 212–218.
42. Lacolley P., Challande P., Osborne-Pellegrin M., Regnault V. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovascular Res.* 2009; 81: 637–648.
43. Järveläinen H., Sainio A., Koulu M. i wsp. Extramolecular matrix molecules: potential targets of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 2009; 61: 198–223.
44. Schriiffin E.L. T lymphocytes: a role in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 181–186.
45. Verlohren S., Muller D.N., Luft F.C., Dechend R. Immunology in hypertension, preeclampsia, and target-organ damage. *Hypertension* 2009; 54: 439–443.
46. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. i wsp. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 2449–2460.
47. Kvakan H., Kleinewietfeld M., Quadri F. i wsp. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage. *Circulation* 2009; 119: 2904–2912.