

Wpływ czynników wzrostu fibroblastów na układ sercowo-naczyniowy

The influence of fibroblast growth factor on cardiovascular system

Zbigniew Heleniak, Marek Karowiec, Alicja Dębska-Ślizień

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Opracowano na podstawie: Faul C. Cardiac actions of fibroblast growth actions 23. *Bone* 2017; 100: 69–79

STRESZCZENIE

Czynniki wzrostu fibroblastów (FGF) są mediatorami sygnałowymi, które wpływają na proliferację i przeżycie komórek. Wykazano, że różne rodzaje FGF indukują przebudowę serca w warunkach fizjologicznych oraz promują angiogenezę, co prowadzi do poprawy jego funkcji. Ponadto w stanach chorobowych FGF może skutkować apoptozą czy zwłóknieniem kardiomiocytów, co się wiąże z rozwojem dysfunkcji czy niewydolności serca (HF). W ostatnich latach wykazano, że FGF może oddziaływać na układ sercowo-naczyniowy (CV) poprzez udział w gospodarce wapniowo-fosforanowej, zwłaszcza w hiperfosfatemii u pacjentów z niewydolnością nerek. W tym kontekście udowodniono, że podwyższone stężenie, zwłaszcza FGF23, w surowicy może bezpośrednio wpływać na kardiomiocyty poprzez receptor FGF4 (FGFR4), co przyczynia się ich przerostu w modelach przewlekłej choroby nerek, zwanej również kardiomiopatią mocznicową. Precyzyjna charakterystyka FGF, regulacja ekspresji, a co ważniejsze — identyfikacja izoform FGFR, które pośredniczą w oddziaływaniu na CV, powinny pomóc w opracowaniu nowych farmakologicznych interwencji związanych z HF,

takich jak hamowanie FGFR4 w celu opanowania kardiomiopatii mocznicowej.

Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (3), 165–176

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, czynnik wzrostu fibroblastów, kardiomiopatia mocznicowa

ABSTRACT

Fibroblast growth factors (FGF) are mitogenic signal mediators that induce cell proliferation and survival. Although cardiac myocytes are post-mitotic, they have been shown to be able to respond to local and circulating FGFs. FGF family members have been shown to induce cardiac remodeling under physiologic conditions by mediating hypertrophic growth in cardiac myocytes and by promoting angiogenesis, both events leading to increased cardiac function and output. This FGF-mediated physiologic scenario might transition into a pathologic situation involving cardiac cell death, fibrosis and inflammation, and eventually cardiac dysfunction and heart failure. Especially cardiac effects of endocrine FGFs entered center stage over the past years, as they might provide communication routes that couple

Adres do korespondencji:

dr n. med. Zbigniew Heleniak
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–215 Gdańsk
e-mail: zbigniew.heleniak@gumed.edu.pl

metabolic mechanisms, such as bone-regulated phosphate homeostasis, or metabolic stress, such as hyperphosphatemia associated with kidney injury, with changes in cardiac structure and function. In this context, it has been shown that elevated serum FGF23 can directly tackle cardiac myocytes via FGF 4 receptor (FGFR4) thereby contributing to cardiac hypertrophy in models of chronic kidney disease, also called uremic cardiomyopathy. Precise characterization of FGFs and their origin

and regulation of expression, and even more importantly, the identification of the FGFR isoforms that mediate their cardiac actions should help to develop novel pharmacological interventions for heart failure, such as FGFR4 inhibition to tackle uremic cardiomyopathy.

Choroby Serca i Naczyń 2018, 15 (3), 165–176

Key words: *chronic kidney disease, fibroblast growth factor, uremic cardiomyopathy*

CZYNNIKI WZROSTU A SERCE

Przerost miokardium jest istotnym procesem, którym serce odpowiada na różnego rodzaju obciążenie mechaniczne oraz metaboliczne, skutkujące ochroną tkanek i zwiększonym rzutem serca [1]. Zależnie od typu obciążenia i długości stymulacji przerost serca może się stać patologiczny i prowadzić do apoptozy kardiomiocytów, włóknienia miokardium i rozwinięcia niewydolności serca (HF, *heart failure*) [1, 2]. Dokładne zdarzenia molekularne oraz typ komórek, które biorą udział we wprowadzeniu do hipertroficznego wzrostu kardiomiocytów i aktywacji miofibroblastów, oraz przejście z ochrony komórkowej do śmierci komórek są słabo poznane. Wyraźnie widać, że patologiczny przerost serca jest złożonym procesem, obejmującym zaburzoną komunikację między kardiomiocytami i fibroblastami a obniżoną gęstością naczyń i działaniem infiltrujących monocytów.

Wykazano, że w procesie remodelingu serca bierze udział kilka istotnych czynników, a jednym z nich są miofibroblasty [3]. Po narodzinach człowieka kardiomiocyty stają się postmitotyczne, dlatego można założyć, że mitogenne czynniki wzrostu nie oddziałują bezpośrednio na kardiomiocyty, ale wpływają na serce przez indukcję proliferacji miofibroblastów [4]. Wśród wielu czynników wzrostu jedynie niewiele zostało przebadanych w kierunku ich potencjalnych efektów na kardiomiocyty. Wykazano, że insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) i jego receptor (IGF-1R) o aktywności kinazy tyrozynowej indukują hipertrofię i promują przeżycie sercowych komórek mięśniowych [5], co jest głównym mechanizmem indukcji fizjologicznego przerostu serca, który podnosi rzut serca, w odpowiedzi na różne sytuacje jego zwiększonego zapotrzebowania (jak cięża i wysiłek fizyczny) [6–8]. Ponadto neuroregulina, która jest człon-

kiem rodziny naskórkowych czynników wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*) i jej receptor o aktywności kinazy tyrozynowej ErbB2 (znany także jako HER-2 lub *c-neu*) działają kardioprotekcyjnie, ponieważ wykazują antyapoptotyczne i prohipertroficzne właściwości, a także zwiększają kurczliwość kardiomiocytów [5, 9–11]. Ten mechanizm wyjaśnia obserwacje kliniczne, dlatego terapia przeciwnowotworowa blokująca receptor ErbB2 z użyciem transtuzumabu (preparat Herceptin®) jest często związana z rozwijaniem dysfunkcji serca [12, 13]. Stwierdzono także, że kilka członków rodziny czynników wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) jest zaangażowanych w remodeling serca, co szczegółowo omówiono poniżej.

CZYNNIKI WZROSTU FIBROBLASTÓW

W skład rodziny FGF wchodzi 22 białka różniące się funkcjami, w zależności od tkanek będących celem ich działania [14, 15]. Przynależność do rodziny FGF nie jest definiowana przez podobieństwa w działaniach na komórki, lecz przez obecność nieodłącznej domeny składającej się z około 120 aminokwasów, która pośredniczy w przyłączaniu się FGF do konkretnej rodziny receptorów błonowych, nazwanych receptorami dla czynników wzrostu fibroblastów (FGFR, *fibroblast growth factor receptor*).

Biologiczny efekt FGF na docelowe komórki wynika z ich interakcji na jedną z czterech izoform (FGFR1-4), które należą do nadrodziny receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej [16]. Różne izoformy FGFR oraz różne warianty wynikające z alternatywnego splicingu wykazują odmienną swoistość wiązania ligandu i w związku z tym — specyficzną odpowiedź komórki na pobudzenie danego receptora.

Czynniki wzrostu fibroblastów mogą pełnić funkcje parakrynną, endokrynną i intrakrynną [17]. Intrakrynną FGF (tj. FGF11, FGF12, FGF13 i FGF14) nie są uwalniane z produkujących je komórek, a ich główną funkcją jest regulacja aktywności neuronów [18, 19]. Do FGF działających parakrynnie należy FGF2 (nazywany też *basic FGF* lub bFGF). Do pełnej odpowiedzi FGFR po połączeniu z ligandem (FGF2) konieczny jest kofaktor (np. heparyna, siarczan heparanu, proteoglikan) aktywujący interakcję FGF-FGFR [20–22]. Z kolei endokrynną FGF (tj. FGF19, FGF21, FGF23) mają zmniejszone powinowactwo w regionach wiążących heparynę i nie są związane z żadnymi substancjami zewnątrzkomórkowymi, dlatego mogą funkcjonować jako krążące hormony [23, 24]. Do pełnego działania endokrynną FGF wymagają obecności *Klotho* — monotopowego, transbłonowego białka, służącego jako ko-receptor na komórkach docelowych w celu sprawnego przyłączenia do FGFR [25, 26]. O ile FGFR są szeroko rozpowszechnione, o tyle ograniczona dystrybucja *Klotho* wyznacza tylko kilka wybranych tkanek jako fizjologiczny cel dla endokrynnych FGF [27–29].

Złożone uformowanie FGF:FGFR:kofaktor w stechiometrii 2:2:2 prowadzi do aktywacji specyficznych ścieżek transdukcji sygnału, które zbiegają się w jądrze, by indukować zmiany w ekspresji genów. Sygnał zależny od FGFR jest przenoszony przez efekторы cytoplazmatyczne, fosfolipazę $C\gamma$ (PLC γ) oraz substrat 2α receptora dla FGF (FRS 2α) [16]. Aktywacja sygnału prowadzi do zwiększenia stężenia wapnia w cytozolu i aktywacji szlaków sygnałowych zależnych od wapnia, takich jak szlak kalcyneuryny/jądrowego czynnika aktywowanych komórek T (NFAT, *nuclear factor of activated T cells*) [16]. Z kolei aktywacja szlaku za pośrednictwem FRS 2α skutkuje aktywacją szlaków sygnałowych Ras/kinaz białkowych aktywowanych mitogenami oraz kinaz 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3 kinase*)/Akt [16].

ROLA CZYNNIKÓW WZROSTU FIBROBLASTÓW W SERCU

Na podstawie dotychczasowych badań stwierdzono, że w sercu występuje kilka izoform FGFR. Wydaje się, że FGFR1 jest główną izoformą w sercu myszy przy braku lub bardzo niskiej ekspresji FGFR2, FGFR3 oraz FGFR4 [25]. Natomiast w ludzkim sercu FGFR1 funkcjonuje jako główny receptor dla FGF2 [26]. Choć FGFR2 odgrywa kluczową rolę we właściwym rozwoju serca, to zdaje się być nieobecny w sercu dorosłych, podobnie jak FGFR3 [26, 30–34]. Chociaż niektóre analizy wskazują na brak

ekspresji FGFR4 w sercach myszy i ludzi, to jednak istnieje doniesienie, że mRNA FGFR4 stwierdzono w sercu dorosłego człowieka [35–37]. Ponieważ aktywacja FGFR1 i FGFR4 wydają się wystarczające do zapoczątkowania prohipertroficznej ścieżki sygnałowej i indukującej remodeling serca, może być to znaczące w różnych formach patologicznego przerostu serca i HF. Ponadto ścieżka sygnałowa FGF/FGFR wydaje się odgrywać ważną rolę w restrukturyzacji serca, a wzory ekspresji FGFR są zmienione w odpowiedzi na obciążenie serca i uraz. Wykazano to u szczurów, gdzie po zawale serca stężenie FGFR1 wzrosło w okolicy objętej niedokrwieniem. W modelu tym wykazano, że podaż zmutowanego FGF2 ze zmniejszonym powinowactwem do FGFR1 nie wykazuje właściwości kardioprotekcyjnych, natomiast podanie inhibitorów FGFR pozwala utrzymać ochronne działanie FGF2 na serce. Powyższe spostrzeżenia wskazują na to, że ścieżka sygnałowa FGF2/FGFR odgrywa istotną rolę w regeneracji serca po zawale. Natomiast w przeroście serca związanym z uszkodzeniem nerek (zwanym także kardiomiopatią mocznicową i omówioną w wielu szczegółach poniżej), stężenia sercowych FGFR1 i FGFR4 są znacząco podwyższone zarówno u pacjentów oraz w modelach na szczurach [38]. Według tego scenariusza aktywacja FGFR4 i następcza aktywacja ścieżki sygnałowej PLC γ /kalcyneuryna/NFAT prowadzą do przerostu serca [33, 37, 39–42].

Receptory dla czynników wzrostu fibroblastów są potencjalnymi celami dla leków, a inhibitory FGFR, oparte na mitogennych efektach ścieżki sygnałowej FGF/FGFR, są używane w terapii przeciwnowotworowej [43]. Jako że nieselektywne inhibitory wszystkich FGFR są toksyczne dla człowieka, potrzebny jest rozwój bardziej ukierunkowanych badań oceniających zablokowanie specyficznych izoform FGFR [44, 45]. W tym celu nieuniknione jest eksperymentalne określenie aktywacji, a nie ekspresji specyficznych izoform FGFR w sercu, gdyż stan aktywacji i poziom ekspresji receptora niekoniecznie korelują ze sobą. Można to osiągnąć dzięki analizie ekstraktu sercowych białek przeprowadzonej za pomocą immunoprecypitacji oraz immunoblotu, a jej celem jest określenie stopnia fosforylacji tyrozyny specyficznych izoform FGFR. W porównaniu do analiz ekspresji wykonywanych za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*) tego typu analizy oparte na białkach stanowią eksperymentalne wyzwanie i są kosztowne. Efekt kardioprotekcyjny blokady specyficznych izoform FGFR został po raz

pierwszy wykazany w modelu kardiomiopatii mocznicowej na szczurach, gdy podaż przeciwciał blokujących specyficzną FGFR4 zapobiegał rozwojowi przerostu serca oraz włóknienia [33].

EFEKT PARAKRYNNYCH CZYNNIKÓW WZROSTU FIBROBLASTÓW NA SERCE

Wśród działających parakrynnie członków rodziny FGF, to FGF2 wydaje się odgrywać ważną rolę w regulacji remodelingu serca [46–48]. W kilku badaniach doniesiono o wyindukowaniu przez FGF2 hipertroficznego wzrostu wyhodowanych kardiomiocytów [49]. Ponieważ FGF2 wywołuje zmianę ekspresji z izoformy dorosłej na płodową łańcucha ciężkiego beta-miozyny, wydaje się, że pośrednicząca przez FGF2 hipertrofia jest patologiczna [49]. Niemniej jednak terapia FGF2 zwiększa stężenie wewnątrzkomórkowego wapnia oraz kurczliwość i jest prawdopodobne, że FGF2 może także indukować przejściową, fizjologiczną hipertrofię [50]. W dodatku wykazano protekcyjny i antyapoptotyczny efekt działania FGF2 na wyhodowane kardiomiocyty [51]. Jak wcześniej udokumentowano w innych komórkach, tak również w kardiomiocytach FGF2 aktywuje ścieżkę sygnałową MAPK, która, jak wykazano, przyczynia się do przerostu serca w rozmaitych modelach zwierzęcych [52–56]. Ponadto w kardiomiocytach oraz wyizolowanych sercach FGF2 doprowadza do pośredniczącego przez jony wapnia transdukcji sygnału, włączając w to aktywację PLC γ , kalcyneurynę i kinazę proteinową C, które są także głównymi induktorami przerostu serca [2, 38, 57, 58].

Chociaż FGF2 ma jasny hipertroficzny efekt w wyizolowanych kardiomiocytach, to transgeniczna mysz z globalną lub kardiospecyficzną nadekspresją FGF2 i szczury, które otrzymały ogólnoustrojową infuzję rekombinowanego FGF2, nie rozwijają hipertrofii serca, co wskazuje, że FGF2 *per se* nie może wyindukować przerostu serca *in vivo* [59, 60]. Wynika z tego, że FGF2 modyfikuje remodeling serca w odpowiedzi na inne bodźce, jak na przykład obciążenie lub uraz.

Jako silny induktor proliferacji i przeżycia fibroblastów, FGF2 może się także przyczynić do patologicznego remodelingu serca przez powodowanie jego włóknienia. Faktycznie wykazano, że w porównywaniu do myszy niezmutowanej, myszy z niedoborem FGF2 rozwijają proces włóknienia [61]. Ponadto, w odpowiedzi na angiotensynę II (Ang II), sercowe fibroblasty uwalniają FGF2 który w mechanizmie autokrynnym pobudza aktywację fibroblastów, a w mechanizmie parakrynnym powoduje

hipertroficzny wzrost kardiomiocytów [62]. Ponieważ transgeniczne myszy z nadekspresją FGF2 mają w sercu więcej zinfiltrowanych leukocytów i w hipertroficznym sercu ekspresja FGF2 koreluje ze zwiększonym stężeniem cytokin zapalnych, FGF2 może się przyczynić do uszkodzenia serca przez wywołanie lokalnego zapalenia [63–65].

Kilka innych badań wskazuje jednak, że FGF2 nie wywołują remodelingu serca, ale raczej mają charakter kardioprotekcyjny. Mechaniczna aktywność może doprowadzić do uwolnienia FGF2 z kardiomiocytów, powodując parakrynną, hipertroficzną odpowiedź, co sugeruje, że FGF2 może być częścią parakrynnego mechanizmu, który poprawia funkcję serca. Wykazano na modelu zwierzęcym, że transgeniczna mysz jest właściwie chroniona przed patologicznym przerostem serca następującej po iniekcjach izoproterenolu w celu ciągłej stymulacji receptorów beta-adrenergicznych [64]. Inne dane naukowe donoszą, że na różnych modelach zwierzęcych, tak jak na modelach *ex vivo*, uszkodzenia na tle niedokrwienia i reperfuzji oraz zawału serca wykazały, że podwyższone stężenie FGF2 jest kardioprotekcyjne i zwiększa odporność na uraz oraz wzmacnia proces leczenia [40, 55, 59, 66–70]. W tym kontekście FGF2 może spowodować hipertrofię w miokardium, które nie uległo zawałowi, aby właściwie zapobiec procesowi włóknienia [71, 72]. W związku z tym, że w sercu po urazie spowodowanym przez niedokrwienie i reperfuzję ekspresja FGF2 jest podwyższona, FGF2 może być częścią parakrynnego mechanizmu, który chroni serce przed niedokrwinnym uszkodzeniem [69, 73]. Co ciekawe, wygląda na to, że FGF2 prowadzi do różnicowania prekursorowych komórek w czynne kardiomiocyty w dorosłym sercu i w ten sposób przyczynia się do naprawy serca [74]. Oprócz tego, że bezpośrednio działając na miocyty, korzystny efekt FGF2 na serce może także obejmować funkcje FGF2 jako silnego stymulatora neowaskularyzacji. FGF2-transgeniczne myszy wykazują zwiększoną gęstość naczyń w miokardium i mediowane przez FGF2 ograniczenie wielkości obszaru zawału w modelach zwierzęcych poprzez zaangażowanie zwiększonej sercowej angiogenezy i polepszony przepływ wieńcowego [38, 55, 69–76].

Kilka typów komórek w sercu, włączając w to kardiomiocyty i komórki śródbłonkowe, wykazuje ekspresję FGF2 w normalnych warunkach [77–79]. Co zaskakujące, myszy z globalną mutacją FGF2 typu *knock-out* są zdolne do przeżycia, płodne i nie wykazują zasadniczych zmian w funkcjonowaniu i strukturze serca [56, 59]. Zatem zdaje

się, że FGF2 jest zbędne do właściwego rozwoju i regulacji serca. Alternatywą kompensacji utraty FGF2 może być nadaktywność innych członków rodziny FGF2, ale brak na to eksperymentalnych dowodów. Zamiast tego FGF2 działa w sercu przy obecności pierwotnych bodźców, następnie przyczynia się do protekcyjnych lub patologicznych efektów. To, czy działanie FGFR2 jest korzystne lub szkodliwe, może zależeć od bodźca pobudzającego, jak i od dokładnego stężenia i czasu trwania ekspresji FGF2. Ponadto dokładny typ komórek, od których pochodzi FGF2, i typ komórek będących celem jego działania nie został określony. Najwyraźniej modele zwierzęce ze specyficznymi komórkowo delecjami FGF2 i jego receptora są konieczne, by lepiej zrozumieć występowanie zdarzeń w sercu [80, 81].

Intakryny FGF1 (zwany także kwaśnym lub aFGF), podobnie jak prototypowy, parakryny FGF2, z efektem mitogennym na fibroblasty, także ulega ekspresji i jest uwalniany przez kardiomiocyty [77, 78]. Chociaż FGF1 aktywuje szlak sandałowaty zależny od MAPK i PLC γ w wyhodowanych kardiomiocytach, wydaje się nie móc wyidukować hipertroficznego wzrostu komórek mięśniowych *in vitro* [33, 49]. Nie wiadomo, czy FGF1 ma działanie hipertroficzne i/lub wpływa na remodeling serca, do którego doprowadziły inne bodźce. Tak jak wykazano w odniesieniu do FGF2, poziom ekspresji FGF1 w sercu jest także zwiększony w zwierzęcych modelach zawału miokardium, który jest związany z angiogenezą i naprawą mięśnia sercowego [82]. Eksperymentalne podwyższenie sercowego FGF1 w zwierzęcych modelach zawału serca wydaje się redukować obszar martwicy, co sugeruje kardioprotekcyjne działanie FGF1, ale dokładny mechanizm leżący u podłoża tegoż pozostaje nieznany. Podobnie miokardialny poziom ekspresji FGF5 indukuje przerost serca i poprawia funkcje serca u zwierząt z zahibernowanym miokardium [83]. Co ciekawe, to raczej hipertroficzny wzrost kardiomiocytów, a nie angiogeneza, wydaje się odpowiedzialny za korzystne działania tej molekuly.

Czynnik FGF9 jest innym członkiem parakrynej rodziny FGF, który promuje miokardialną waskularyzację i remodeling. Warunkowa nadekspresja FGF9 u dorosłej myszy powoduje przerost serca i po zawale transgenicznej mysz wykazuje kardioprotekcję, wraz ze zwiększoną gęstością mikronaczyń, obniżonym włóknieniem i zwiększonym przeżyciem [84].

Ekspresja FGF 16 zachodzi głównie w dorosłym sercu, gdzie wykazuje efekt kardioprotekcyjny [85, 86]. Podobnie jak u myszy *knock-out* FGF2, indukowane przez Ang II

przerost serca i włóknienie są zwiększone u osobników pozbawionych FGF16. Poza ich istotną rolę we właściwym rozwoju serca, rodzina FGF wydaje się pełnić ważną funkcję regulatorową w dorosłym sercu [87]. Natomiast nie jest całkowicie jasne, czy FGF reguluje remodeling serca w warunkach fizjologicznych lub moduluje remodeling serca w kontekście obciążenia serca, przyczyniając się do ochrony przed skutkami urazu. Leżące u podstaw molekularne mechanizmy działania FGF nie są dobrze zrozumiałe. Dokładne pochodzenie produkcji i uwalniania FGF w obrębie serca lub z infiltrujących komórek oraz dokładny typ komórek będących celem ich działania nie jest dobrze opisany. Nie jest jasne także, czy FGF mogą bezpośrednio powodować hipertroficzny wzrost kardiomiocytów i/lub czy wpływają na fibroblasty i promują włóknienie albo zmieniają komunikację między fibroblastami a kardiomiocytami.

ENDOKRYNNA ROLA CZYNNIKÓW WZROSTU FIBROBLASTÓW JAKO METABOLICZNEGO REGULATORA

Trzy endokryne FGF — FGF19, FGF21 i FGF23 — pełnią ważne i zróżnicowane funkcje metaboliczne w związku z oddziaływaniem przez receptory FGFR, jak również przez *Klotho* jako koreceptora na specyficznych narządach docelowych [88–90].

Hormonem regulującym różne efekty w odpowiedzi na przyjęty posiłek jest FGF19 [91]. Jego synteza w enterocytach jelita cienkiego pozwala hamować w wątrobie syntezę kwasów żółciowych i glukoneogenezę. Dodatkowo FGF19 wpływa na hepatocyty bezpośrednio poprzez receptor FGFR4 i beta-*Klotho*, co powoduje aktywację sygnału MAPK [90, 92–94]. Ponadto obserwuje się korzystny efekt na wątrobę i jej funkcje metaboliczne, ponieważ FGF19 także stymuluje proliferację hepatocytów. Niestety przewlekłe narażenie na działanie FGF19 w modelu zwierzęcym (myszy) skutkowało rozwojem raka wątrobowokomórkowego [94–96].

Z kolei FGF21 jest adipokiną głównie produkowaną przez wątrobę [97]. Molekuła ta wiąże się z białkiem beta-*Klotho* w kompleksie z receptorem FGFR1, 2i3 i aktywuje kaskadę sygnału RAS/MAPK [90, 98, 99]. Badania na zwierzętach pokazują, że receptor FGFR1 odgrywa główną rolę w procesie *in vivo* [100, 101]. Natomiast FGFR1/beta-*Klotho* w adipocytach i neuronach podwzgórza służą jako główny receptor dla FGF21 [91].

Stężenie FGF21 w wątrobie i surowicy rośnie w odpowiedzi na głód, co skutkuje wzrostem wrażliwości na

insulinę i wzrostem wychwytu glukozy oraz magazynowaniem kwasów tłuszczowych w adipocycie [91].

Czynnik FGF23 jest przede wszystkim wydzielany przez kości w odpowiedzi na wysokie stężenie fosforanów przyjętych w diecie lub związanych z wysokim stężeniem witaminy D3 [102]. Organami docelowymi tej cytokiny są nerki i przytarczycy, z którymi FGF23 łączy się poprzez receptor dla FGF23/*Klotho* [27, 28].

Endokrynnny efekt FGF23 na fosforany polega na:

- obniżeniu aktywności transportera sodowo-fosforanowego Na-Pi2a i Na-Pi2c w cewce proksymalnej nerfronu, co prowadzi do zwiększonego wydalania fosforanów [103];
- zmniejszeniu aktywności alfa-hydroksylazy zaangażowanej w syntezę kalcitriolu, a dodatkowo na zwiększeniu aktywności konkurencyjnego enzymu 24-hydroksylazy, który bierze udział w syntezie nieaktywnej formy witaminy D w cewce proksymalnej [103];
- hamowaniu parathormonu (PTH) w gruczołach przytarczycy [104].

Podsumowując, powyższe działania FGF23 chronią organizm przez wystąpieniem hiperfosfatemii, zwłaszcza we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*).

WPLYW CZYNNIKÓW WZROSTU FIBROBLASTÓW NA SERCE

Czynniki wzrostu fibroblastów wpływają na regulację metabolizmu w zakresie struktury i funkcji mięśnia sercowego w odpowiedzi na czynniki stresu metabolicznego. Od momentu gdy wiadomo, że alfa-*Klotho* i beta-*Klotho* są koreceptorami odpowiednio dla FGF23 i FGF19/21, nie stwierdzono ich ekspresji w sercu [16, 105]. Niezależnie od tego ostatnie badania wskazują, że FGF21 i FGF23 mogą regulować remodeling serca, który przynajmniej częściowo może wynikać z bezpośredniego ich działania na mięsień sercowy. Nie stwierdzono dotychczas takiego działania w przypadku FGF19.

Wykazano na modelu zwierzęcym i hodowlach komórkowych miokardium istnienie właściwości kardioprotekcyjnych FGF21 w przypadku wystąpienia zawału serca, uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego czy silnej stymulacji beta-adrenergicznej [106–109]. Działanie to polega na zwiększeniu gęstości kapilar w miokardium, hamowaniu procesu zapalnego, nasileniu oksydacji kwasów tłuszczowych i blokowaniu akumulacji lipidów [106, 110].

Ponadto kardiomiocyty wydzielają FGF21 w mechanizmie autokrynnym w celu samoobrony przed stresem

oksydacyjnym, dysfunkcją mitochondrów, retikulum endoplazmatycznym czy indukcją przerostu i i ubocznymi skutkami remodelingu [106, 107, 111, 112].

Pierwotnie uważano, że nie dochodzi do ekspresji białka beta-*Klotho* w kardiomiocytach. Niemniej jednak ostatnie doniesienia mówią o jego roli w aktywacji szlaku sygnałowego RAS/MAPK i P13K/Akt po wcześniejszej stymulacji kardiomiocytu przez FGF21 [106, 107, 113, 114]. W tym względzie konieczne są dalsze badania na modelu zwierzęcym mające na celu dowiedzenie pochodzenia FGF21 w sercu, tzn. czy jest on rzeczywiście produkowany przez kardiomiocyt czy też pochodzi z krążenia, a jego źródłem jest wątroba.

Ostatnie badania kliniczne dowodzą, że istnieje związek między stężeniem FGF21 a nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, zawałem serca, migotaniem przedsionków czy włóknieniem przedsionka [115–118]. U pacjentów ze schyłkową HF także stwierdzono podwyższone stężenie FGF21 w surowicy, a jego stężenie korelowało ze stopniem przerostu mięśnia sercowego i stopniem dysfunkcji rozkurczowej [106, 119].

Dane te mogą sugerować, że FGF21 odgrywa rolę w patogenezie remodelingu miokardium. To stoi w sprzeczności z rolą kardioprotekcyjną FGF21 opisaną w modelach eksperymentalnych. Dlatego potrzebne są dalsze badania oceniające dokładnie rolę FGF21 w ochronie lub/i uszkodzeniu mięśnia sercowego.

Wśród chorych na cukrzycę typu 2 również się stwierdza podwyższenie aktywności FGF21 i uważa się, że może on odgrywać rolę w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych (CV, *cardiovascular*), nazwanych w tej populacji kardiomiopatią cukrzycową [120, 121].

Z drugiej strony wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach donoszą, że w przypadku hiperglikemii i braku FGF21 dochodzi do szybszego uszkodzenia mięśnia sercowego (nasilenie apoptozy), nasilenia remodelingu i stanu zapalnego. Natomiast obecność FGF21 zdecydowanie chroni komórki miokardium przed opisywanymi uszkodzeniami [112, 122].

Wy tłumaczenie tego procesu wynika prawdopodobnie z tego, że cukrzyca hamuje działanie kardioprotekcyjne FGF21. Zostało to również potwierdzone na modelu zwierzęcym, gdzie u zwierząt z otyłością i insulinopornością podawano FGF21, co spowodowało poprawę wrażliwości na insulinę oraz poprawę funkcji miokardium [112].

Dodatkowo wykazano, że brak białka *Klotho* przy obecności FGF23 wiąże się ze wzrostem stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego w kardiomiocytach, co skutkuje

zwiększeniem kurczliwości zarówno mięśnia przedsionka, jak i komór serca myszy [123]. W przypadku, gdy w miokardium dochodzi do ekspresji białka alfa-*Klotho*, w odpowiedzi na FGF23 zostaje aktywowana kaskada Ras/MAPK, a FGF23 aktywuje dodatkowo oś sygnałową PLC γ /kalcyneuryna/NFAT i w efekcie powoduje przerost mięśnia sercowego [124, 125].

Powyższe dane zostały potwierdzone na modelu zwierzęcym i są pierwszym dowodem, że może dochodzić do odpowiedzi na FGF23 w postaci przerostu miokardium, bez obecności (konieczności) białka *Klotho*, poprzez receptor FGFR4 [30].

Podsumowując, należy stwierdzić, że FGF23 może się wiązać z całą grupą receptorów FGFR, lecz najwyższa zdolność wiązania istnieje dla FGFR4, zwłaszcza przy nieobecności białka *Klotho*.

Istnieje prawdopodobieństwo, że w komórkach/tkankach, gdzie nie ma białka *Klotho*, wiązanie FGF23 z receptorem FGFR4 jest łączone z pewnymi dodatkowymi warunkami (np. obecność kofaktorów), których jeszcze nie zidentyfikowano.

ROLA FGF23 W KARDIOMIOPATII MOCZNICOWEJ

Ryzyko rozwoju powikłań CV w populacji pacjentów z CKD w różnych stadiach, zwłaszcza w bardziej zaawansowanych, jest zdecydowanie większe aniżeli w populacji ogólnej [126]. Nagromadzenie licznych klasycznych czynników ryzyka CV nie tłumaczy tego zjawiska. Jednym z czynników prowadzących do przerostu miokardium, a w konsekwencji do kardiomiopatii mocznicowej są zaburzenia gospodarki mineralno-kostnej i wzrost stężenia FGF23 [127].

Dane naukowe donoszą, że zwiększone stężenie FGF23 u chorych z CKD jest czynnikiem powodującym przerost lewej komory, zwłaszcza poprzez receptor FGFR4, a zarazem markerem kardiomiopatii mocznicowej. W związku z tym opisany powyżej patomechanizm może być celem terapii kardiomiopatii.

Niemniej jednak badania kliniczne i na modelu zwierzęcym pokazują, że obniżenie FGF23 poprzez zastosowanie leków wiążących fosforany (substancje wiążące FGF23) nie jest wystarczająco bezpiecznie i efektywne [128]. Całkowita inaktywacja lub bardzo istotne obniżenie FGF23 skutkuje wystąpieniem znacznej hiperfosfatemii, co skutkuje intensywną kalcyfikacją naczyń i zwiększeniem śmiertelności [129]. Być może blokada receptora FGFR4 może być bardziej bezpieczną opcją terapeutyczną hipertrofii miokardium u pacjentów z CKD [29].

Podejrzuwa się, że blokada funkcji FGF23 poprzez receptor FGFR4 jest bardziej wybiórcza i pozwala zachować pozostałe działania FGF23, między innymi mediowane przez receptor FGFR1 [27].

Istotnym elementem działania FGF23 wydaje się rola w patogenezie nadciśnienia tętniczego poprzez aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) i wpływ na gospodarkę sodową poprzez oddziaływanie na cewkę dystalną nefronu [130, 131].

Interesujące jest to, że w przypadku pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi (choroba wieńcowa, kardiomiopatia rozstrzeniowa, zapalenie mięśnia sercowego) z prawidłową lub nieznacznie upośledzoną funkcją nerek również się stwierdza wzrost FGF23 [132]. Fakt ten jest trudno wytłumaczalny. Istnieje hipoteza, że uszkodzone miokardium wydziela cytokiny prozapalne, które oddziałują na kość, co powoduje uwalnianie FGF23. W ten sposób tworzy się pewnego rodzaju zależność między układem sercowo-naczyniowym (CVD, *cardiovascular disease*) a kostnym. Dodatkowo faktem jest wydzielanie FGF23 parakrynnie poprzez miocyty, zwłaszcza w istnieniu CVD [133]. Dodatkowo na modelu zwierzęcym wykazano, że uogólniony stan zapalny zwiększa ekspresję FGF23 w fibroblastach serca [134].

Podsumowując, należy zaznaczyć, że zwiększone stężenie FGF23 — niezależnie, czy pacjent choruje na CKD, czy nie — jest związane z przerostem lewej komory serca.

Konieczne są dalsze badania mające na celu wyjaśnienie mechanizmów molekularnych i komórkowych FGF23. W związku z tym pozostaje pytanie o to, czy FGF23 wpływa jedynie patologicznie na serce, czy może ma pewne korzystne działania, a traci te właściwości w warunkach stresu (np. duże stężenie fosforanów u pacjentów z CKD).

Od kiedy na modelu zwierzęcym wykazano, że pobudzenie FGFR4 skutkuje przerostem mięśnia sercowego, trwają badania nad wytłumaczeniem dokładnego mechanizmu FGFR4. W przyszłości prawdopodobnie będzie to skutkowało nowym podejściem terapeutycznym, którym będzie blokada receptora mająca zastosowanie zwłaszcza w HF z przerostem lewej komory [30].

POTENCJALNA ROLA RODZINY CZYNNIKÓW WZROSTU FIBROBLASTÓW W ROZWOJU KARDIOMIOPATII MOCZNICOWEJ

Poza FGF23 pozostałe FGF mają związek z powikłaniami sercowymi u chorych z CKD. Ekspresja FGF2 w kardiomiocytach wzrasta w tej grupie chorych, a leczenie zwierząt preparatami o działaniu antyoksydacyjnym

powoduje zmniejszenie FGF2 i regresję przerostu lewej komory [135]. Dodatkowo myszy bez genu dla FGF2 mimo wywołania nadciśnienia tętniczego nie rozwijają przerostu lewej komory [52]. Może to stanowić dowód na bezpośrednią rolę FGF2 w rozwoju kardiomiopatii mocznicowej.

Wykazano także, w nielicznych badaniach klinicznych, związek pomiędzy FGF21 i FGF19 a rozwojem przerostu lewej komory u chorych z CKD [136, 137]. Konieczne są jednak duże badania kliniczne tłumaczące tę zależność.

PODSUMOWANIE

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane świadczące o roli FGF/FGFR w rozwoju powikłań CV, jednak dokładnego mechanizmu tłumaczącego tę zależność nie wyjaśniono. Nowe dane mogłyby się przyczynić do przygotowania leków działających jako agoniści/antagoniści FGFR do stosowania w kardioprotekcji. Wiadomo jednak, że FGF23 odgrywa istotną rolę w rozwoju kardiomiopatii mocznicowej poprzez aktywację receptora FGFR4. Zablockowanie tego sygnału nowymi lekami mogłoby się przyczynić do zwolnienia lub/i regresji kardiomiopatii mocznicowej.

PIŚMIENNICTWO

- Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008; 358(13): 1370–1380, doi: [10.1056/NEJMra072139](https://doi.org/10.1056/NEJMra072139), indexed in Pubmed: 18367740.
- Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol*. 2003; 65: 45–79, doi: [10.1146/annurev.physiol.65.092101.142243](https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.65.092101.142243), indexed in Pubmed: 12524460.
- Parker TG, Schneider MD. Growth factors proto-oncogenes and plasticity of the cardiac phenotype. *Ann Rev Physiol*. 1991; 53(1): 179–200, doi: [10.1146/annurev.ph.53.030191.001143](https://doi.org/10.1146/annurev.ph.53.030191.001143).
- Manabe I, Shindo T, Nagai R. Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2002; 91(12): 1103–1113, doi: [10.1161/01.res.0000046452.67724.b8](https://doi.org/10.1161/01.res.0000046452.67724.b8), indexed in Pubmed: 12480810.
- Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*. 2002; 8(5): 459–465, doi: [10.1038/nm0502-459](https://doi.org/10.1038/nm0502-459), indexed in Pubmed: 11984589.
- Troncoso R, Ibarra C, Vicencio JM, et al. New insights into IGF-1 signaling in the heart. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25(3): 128–137, doi: [10.1016/j.tem.2013.12.002](https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.12.002), indexed in Pubmed: 24380833.
- Maillet M, van Berlo JH, Molkentin JD. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013; 14(1): 38–48, doi: [10.1038/nrm3495](https://doi.org/10.1038/nrm3495), indexed in Pubmed: 23258295.
- Chung E, Leinwand LA. Pregnancy as a cardiac stress model. *Cardiovasc Res*. 2014; 101(4): 561–570, doi: [10.1093/cvr/cvu013](https://doi.org/10.1093/cvr/cvu013), indexed in Pubmed: 24448313.
- Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(13): 8880–8885, doi: [10.1073/pnas.122249299](https://doi.org/10.1073/pnas.122249299), indexed in Pubmed: 12072561.
- Fukazawa R. Neuregulin-1 protects ventricular myocytes from anthracycline-induced apoptosis via erbB4-dependent activation of PI3-kinase/Akt. *J Mol Cell Cardiol*. 2003; 35(12): 1473–1479, doi: [10.1016/j.yjmcc.2003.09.012](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2003.09.012).
- Lemmens K, Segers VFM, Demolder M, et al. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. *J Biol Chem*. 2006; 281(28): 19469–19477, doi: [10.1074/jbc.M600399200](https://doi.org/10.1074/jbc.M600399200), indexed in Pubmed: 16698793.
- Lemmens K, Doggen K, Keulenaer GDe. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease. *Circulation*. 2007; 116(8): 954–960, doi: [10.1161/circulationaha.107.690487](https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.690487).
- De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. *Circ Res*. 2010; 106(1): 35–46, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.109.205906](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.205906), indexed in Pubmed: 20056944.
- Itoh N, Ornitz D. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends Genet*. 2004; 20(11): 563–569, doi: [10.1016/j.tig.2004.08.007](https://doi.org/10.1016/j.tig.2004.08.007).
- Szebenyi G, Fallon JF. Fibroblast growth factors as multifunctional signaling factors. *Int Rev Cytol*. 1999; 185: 45–106, doi: [10.1016/S0074-7696\(08\)60149-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(08)60149-7), indexed in Pubmed: 9750265.
- Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005; 16(2): 139–149, doi: [10.1016/j.cytogfr.2005.01.001](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.01.001).
- Itoh N, Ornitz DM. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *J Biochem*. 2011; 149(2): 121–130, doi: [10.1093/jb/mvq121](https://doi.org/10.1093/jb/mvq121), indexed in Pubmed: 20940169.
- Goldfarb M, Schoorlemmer J, Williams A, et al. Fibroblast growth factor homologous factors control neuronal excitability through modulation of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2007; 55(3): 449–463, doi: [10.1016/j.neuron.2007.07.006](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.006).
- Laezza F, Lampert A, Kozel MA, et al. FGF14 N-terminal splice variants differentially modulate Nav1.2 and Nav1.6-encoded sodium channels. *Mol Cell Neurosci*. 2009; 42(2): 90–101, doi: [10.1016/j.mcn.2009.05.007](https://doi.org/10.1016/j.mcn.2009.05.007), indexed in Pubmed: 19465131.
- Yayon A, Klagsbrun M, Esko J, et al. Cell surface, heparin-like molecules are required for binding of basic fibroblast growth factor to its high affinity receptor. *Cell*. 1991; 64(4): 841–848, doi: [10.1016/0092-8674\(91\)90512-w](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90512-w).
- Rapraeger A, Krufka A, Olwin B. Requirement of heparan sulfate for bFGF-mediated fibroblast growth and myoblast differentiation. *Science*. 1991; 252(5013): 1705–1708, doi: [10.1126/science.1646484](https://doi.org/10.1126/science.1646484).
- Spivak-Kroizman T, Lemmon MA, Dikic I, et al. Heparin-induced oligomerization of FGF molecules is responsible for FGF receptor dimerization, activation, and cell proliferation. *Cell*. 1994; 79(6): 1015–1024, doi: [10.1016/0092-8674\(94\)90032-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90032-9).
- Goetz R, Beenken A, Ibrahim OA, et al. Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Mol Cell Biol*. 2007; 27(9): 3417–3428, doi: [10.1128/MCB.02249-06](https://doi.org/10.1128/MCB.02249-06), indexed in Pubmed: 17339340.
- Harmer N, Pellegrini L, Chirgadze D, et al. The crystal structure of fibroblast growth factor (FGF) 19 reveals novel features of the FGF family and offers a structural basis for its unusual receptor affinity. *Biochemistry*. 2004; 43(3): 629–640, doi: [10.1021/bi035320k](https://doi.org/10.1021/bi035320k).
- Sheikh F, Fandrich RR, Kardami E, et al. Overexpression of long or short FGFR-1 results in FGF-2-mediated proliferation in neonatal cardiac myocyte cultures. *Cardiovasc Res*. 1999; 42(3): 696–705, indexed in Pubmed: 10533610.
- Lavine KJ, Yu K, White AC, et al. Endocardial and epicardial derived FGF signals regulate myocardial proliferation and differentiation in vivo. *Dev Cell*. 2005; 8(1): 85–95, doi: [10.1016/j.devcel.2004.12.002](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2004.12.002), indexed in Pubmed: 15621532.
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006; 444(7120): 770–774, doi: [10.1038/nature05315](https://doi.org/10.1038/nature05315), indexed in Pubmed: 17086194.

28. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*. 2006; 281(10): 6120–6123, doi: [10.1074/jbc.C500457200](https://doi.org/10.1074/jbc.C500457200), indexed in Pubmed: 16436388.
29. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997; 390(6655): 45–51, doi: [10.1038/36285](https://doi.org/10.1038/36285).
30. Fon Tacer K, Bookout AL, Ding X, et al. Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse. *Mol Endocrinol*. 2010; 24(10): 2050–2064, doi: [10.1210/me.2010-0142](https://doi.org/10.1210/me.2010-0142), indexed in Pubmed: 20667984.
31. Vega-Hernandez M, Kovacs A, Langhe SDe, et al. FGF10/FGFR2b signaling is essential for cardiac fibroblast development and growth of the myocardium. *Development*. 2011; 138(15): 3331–3340, doi: [10.1242/dev.064410](https://doi.org/10.1242/dev.064410).
32. Marguerie A, Bajolle F, Zaffran S, et al. Congenital heart defects in Fgfr2-IIIb and Fgf10 mutant mice. *Cardiovasc Res*. 2006; 71(1): 50–60, doi: [10.1016/j.cardiores.2006.03.021](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.03.021), indexed in Pubmed: 16687131.
33. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metab*. 2015; 22(6): 1020–1032, doi: [10.1016/j.cmet.2015.09.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.002), indexed in Pubmed: 26437603.
34. Hughes SE. Differential expression of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) multigene family in normal human adult tissues. *J Histochem Cytochem*. 1997; 45(7): 1005–1019, doi: [10.1177/002215549704500710](https://doi.org/10.1177/002215549704500710), indexed in Pubmed: 9212826.
35. Stark KL, McMahon JA, McMahon AP. FGFR-4, a new member of the fibroblast growth factor receptor family, expressed in the definitive endoderm and skeletal muscle lineages of the mouse. *Development*. 1991; 113(2): 641–651, indexed in Pubmed: 1723680.
36. Partanen J, Mäkelä TP, Eerola E, et al. FGFR-4, a novel acidic fibroblast growth factor receptor with a distinct expression pattern. *EMBO J*. 1991; 10(6): 1347–1354, doi: [10.1002/j.1460-2075.1991.tb07654.x](https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1991.tb07654.x).
37. Leifheit-Nestler M, Große Siemer R, Flasbart K, et al. Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31(7): 1088–1099, doi: [10.1093/ndt/gfv421](https://doi.org/10.1093/ndt/gfv421), indexed in Pubmed: 26681731.
38. Liu X, Wu X, Cai L, et al. Calcitriol downregulation is associated with FGF-2-induced angiogenesis through calcineurin pathway in ischemic myocardium. *Shock*. 2008; 29(1): 140–148, doi: [10.1097/shk.0b013e318123e822](https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318123e822).
39. Jiang ZS, Padua RR, Ju H, et al. Acute protection of ischemic heart by FGF-2: involvement of FGF-2 receptors and protein kinase C. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282(3): H1071–H1080, doi: [10.1152/ajpheart.00290.2001](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00290.2001), indexed in Pubmed: 11834506.
40. Htun P, Ito WD, Hoefler IE, et al. Intramyocardial infusion of FGF-1 mimics ischemic preconditioning in pig myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 1998; 30(4): 867–877, doi: [10.1006/jmcc.1998.0654](https://doi.org/10.1006/jmcc.1998.0654), indexed in Pubmed: 9602436.
41. Freundlich M, Li YC, Quiroz Y, et al. Paricalcitol downregulates myocardial renin-angiotensin and fibroblast growth factor expression and attenuates cardiac hypertrophy in uremic rats. *Am J Hypertens*. 2014; 27(5): 720–726, doi: [10.1093/ajh/hpt177](https://doi.org/10.1093/ajh/hpt177), indexed in Pubmed: 24072555.
42. Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, et al. Cardioprotective effect of calcineurin inhibition in an animal model of renal disease. *Eur Heart J*. 2011; 32(15): 1935–1945, doi: [10.1093/eurheartj/ehq436](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq436), indexed in Pubmed: 21138940.
43. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10(2): 116–129, doi: [10.1038/nrc2780](https://doi.org/10.1038/nrc2780), indexed in Pubmed: 20094046.
44. Oliveras-Ferreras C, Cufi S, Queralt B, et al. Cross-suppression of EGFR ligands amphiregulin and epiregulin and de-repression of FGFR3 signalling contribute to cetuximab resistance in wild-type KRAS tumour cells. *Br J Cancer*. 2012; 106(8): 1406–1414, doi: [10.1038/bjc.2012.103](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.103), indexed in Pubmed: 22491422.
45. Wesche J, Haglund K, Haugsten EM. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. *Biochem J*. 2011; 437(2): 199–213, doi: [10.1042/BJ20101603](https://doi.org/10.1042/BJ20101603), indexed in Pubmed: 21711248.
46. Kardami E, Jiang ZS, Jimenez SK, et al. Fibroblast growth factor 2 isoforms and cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 2004; 63(3): 458–466, doi: [10.1016/j.cardiores.2004.04.024](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.04.024), indexed in Pubmed: 15276471.
47. Kardami E, Detillieux K, Ma X, et al. Fibroblast growth factor-2 and cardioprotection. *Heart Fail Rev*. 2007; 12(3–4): 267–277, doi: [10.1007/s10741-007-9027-0](https://doi.org/10.1007/s10741-007-9027-0), indexed in Pubmed: 17516168.
48. Cummins P. Fibroblast and transforming growth factor expression in the cardiac myocyte. *Cardiovasc Res*. 1993; 27(7): 1150–1154, indexed in Pubmed: 8252573.
49. Parker TG, Packer SE, Schneider MD. Peptide growth factors can provoke. *J Clin Invest*. 1990; 85(2): 507–514, doi: [10.1172/JCI114466](https://doi.org/10.1172/JCI114466), indexed in Pubmed: 1688886.
50. Merle PL, Feige JJ, Verdetti J. Basic fibroblast growth factor activates calcium channels in neonatal rat cardiomyocytes. *Biol Chem*. 1995; 270(29): 17361–17367, doi: [10.1074/jbc.270.29.17361](https://doi.org/10.1074/jbc.270.29.17361).
51. Cui G, Chen H, Cui W, et al. FGF2 prevents sunitinib-induced cardiotoxicity in zebrafish and cardiomyoblast H9c2 cells. *Cardiovasc Toxicol*. 2016; 16(1): 46–53, doi: [10.1007/s12012-015-9315-1](https://doi.org/10.1007/s12012-015-9315-1), indexed in Pubmed: 25701259.
52. Pellieux C, Foletti A, Peduto G, et al. Dilated cardiomyopathy and impaired cardiac hypertrophic response to angiotensin II in mice lacking FGF-2. *Clin Invest*. 2001; 108(12): 1843–1851, doi: [10.1172/jci200113627](https://doi.org/10.1172/jci200113627).
53. Bogoyevitch MA, Glennon PE, Andersson A, et al. Endothelin-1 and fibroblast growth factors stimulate the mitogen-activated protein kinase signaling cascade in cardiac myocytes. The potential role of the cascade in the integration of two signaling pathways leading to myocyte hypertrophy. *Biol Chem*. 1994; 269(2): 1110–1119, indexed in Pubmed: 7507104.
54. Padua RR, Merle PL, Doble BW, et al. FGF-2-induced negative inotropism and cardioprotection are inhibited by chelerythrine: involvement of sarcolemmal calcium-independent protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol*. 1998; 30(12): 2695–2709, doi: [10.1006/jmcc.1998.0832](https://doi.org/10.1006/jmcc.1998.0832), indexed in Pubmed: 9990540.
55. Sheikh F, Sontag DP, Fandrich RR, et al. Overexpression of FGF-2 increases cardiac myocyte viability after injury in isolated mouse hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280(3): H1039–H1050, doi: [10.1152/ajpheart.2001.280.3.H1039](https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.3.H1039), indexed in Pubmed: 11179045.
56. House SL, House BE, Glascock B, et al. S.L. House, B.E. House, B. GlascFibroblast growth factor 2 mediates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through activation of the extracellular regulated kinase. *Mol Cell Pharmacol*. 2010; 2(4): 143–154, doi: [10.4255/mcpharmacol.10.20](https://doi.org/10.4255/mcpharmacol.10.20), indexed in Pubmed: 21274419.
57. Tappia P, Padua R, Panagia V, et al. Fibroblast growth factor-2 stimulates phospholipase C β in adult cardiomyocytes. *Biochem Cell Biol*. 1999; 77(6): 569–575, doi: [10.1139/o99-059](https://doi.org/10.1139/o99-059).
58. Srisakuldee W, Nickel BE, Fandrich RR, et al. Administration of FGF-2 to the heart stimulates connexin-43 phosphorylation at protein kinase C target sites. *Cell Commun Adhes*. 2006; 13(1–2): 13–19, doi: [10.1080/15419060600631326](https://doi.org/10.1080/15419060600631326), indexed in Pubmed: 16613776.
59. House S, Bolte C, Zhou M, et al. Cardiac-Specific overexpression of fibroblast growth factor-2 protects against myocardial dysfunction and infarction in a murine model of low-flow ischemia. *Circulation*. 2003; 108(25): 3140–3148, doi: [10.1161/01.cir.0000105723.91637.1c](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000105723.91637.1c).
60. Scheinowitz M, Kotlyar AA, Zimand S, et al. Effect of basic fibroblast growth factor on left ventricular geometry in rats subjected to coronary occlusion and reperfusion. *Isr Med Assoc J*. 2002; 4: 109–113.
61. Virag JAI, Rolle ML, Reece J, et al. Fibroblast growth factor-2 regulates myocardial infarct repair: effects on cell proliferation, scar contraction, and ventricular function. *Am J Pathol*. 2007; 171(5): 1431–1440, doi: [10.2353/ajpath.2007.070003](https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070003), indexed in Pubmed: 17872976.
62. Santiago JJ, McNaughton LJ, Koleini N, et al. High molecular weight fibroblast growth factor-2 in the human heart is a potential target for

- prevention of cardiac remodeling. *PLoS One*. 2014; 9(5): e97281, doi: [10.1371/journal.pone.0097281](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097281).
63. Meij JTA, Sheikh F, Jimenez SK, et al. Exacerbation of myocardial injury in transgenic mice overexpressing FGF-2 is T cell dependent. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282(2): H547–H555, doi: [10.1152/ajpheart.01019.2000](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01019.2000), indexed in Pubmed: 11788402.
 64. Jimenez SK, Jassal DS, Kardami E, et al. Protection by endogenous FGF-2 against isoproterenol-induced cardiac dysfunction is attenuated by cyclosporine A. *Mol Cell Biochem*. 2011; 357(1–2): 1–8, doi: [10.1007/s11010-011-0868-4](https://doi.org/10.1007/s11010-011-0868-4), indexed in Pubmed: 21556823.
 65. Fiebeler A, Schmidt F, Müller R, et al. Mineralocorticoid receptor affects AP-1 and nuclear factor- κ B activation in angiotensin II-induced cardiac injury. *Hypertension*. 2001; 37(2): 787–793, doi: [10.1161/01.hyp.37.2.787](https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.787).
 66. Padua RR, Sethi R, Dhalla NS, et al. Basic fibroblast growth factor is cardioprotective in ischemia-reperfusion injury. *Mol Cell Biochem*. 1995; 143(2): 129–135, indexed in Pubmed: 7596347.
 67. Kawasuji M, Nagamine H, Ikeda M, et al. Therapeutic angiogenesis with intramyocardial administration of basic fibroblast growth factor. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69(4): 1155–1161, doi: [10.1016/s0003-4975\(99\)01557-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)01557-x).
 68. Iwakura A, Fujita M, Kataoka K, et al. Intramyocardial sustained delivery of basic fibroblast growth factor improves angiogenesis and ventricular function in a rat infarct model. *Heart Vessel*. 2003; 18(2): 93–99, doi: [10.1007/s10380-002-0686-5](https://doi.org/10.1007/s10380-002-0686-5).
 69. House SL, Wang J, Castro AM, et al. Fibroblast growth factor 2 is an essential cardioprotective factor in a closed-chest model of cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rep*. 2015; 3(1), doi: [10.14814/phy2.12278](https://doi.org/10.14814/phy2.12278), indexed in Pubmed: 25626875.
 70. Meng X, Brown J, Ao L, et al. Reduction of infarct size in the rat heart by I_{ps} preconditioning is associated with expression of angiogenic growth factors and increased capillary density. *Shock*. 1999; 12(1): 25–31, doi: [10.1097/00024382-199907000-00004](https://doi.org/10.1097/00024382-199907000-00004), indexed in Pubmed: 10468048.
 71. Scheinowitz M, Kotlyar A, Zimand S, et al. Basic fibroblast growth factor induces myocardial hypertrophy following acute infarction in rats. *Exp Physiol*. 1998; 83(5): 585–593, doi: [10.1113/expphysiol.1998.sp004140](https://doi.org/10.1113/expphysiol.1998.sp004140).
 72. Jiang ZS, Jeyaraman M, Wen GB, et al. High- but not low-molecular weight FGF-2 causes cardiac hypertrophy in vivo; possible involvement of cardiotrophin-1. *J Mol Cell Cardiol*. 2007; 42(1): 222–233, doi: [10.1016/j.yjmcc.2006.09.002](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.09.002), indexed in Pubmed: 17045289.
 73. Zhao T, Zhao W, Chen Y, et al. Acidic and basic fibroblast growth factors involved in cardiac angiogenesis following infarction. *Int J Cardiol*. 2011; 152(3): 307–313, doi: [10.1016/j.ijcard.2010.07.024](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.07.024), indexed in Pubmed: 20674996.
 74. Rosenblatt-Velin N, Lepore MG, Cartoni C, et al. FGF-2 controls the differentiation of resident cardiac precursors into functional cardiomyocytes. *J Clin Invest*. 2005; 115(7): 1724–1733, doi: [10.1172/JCI23418](https://doi.org/10.1172/JCI23418), indexed in Pubmed: 15951838.
 75. Yanagisawa-Miwa A, Uchida Y, Nakamura F, et al. Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor. *Science*. 1992; 257(5075): 1401–1403, doi: [10.1126/science.1382313](https://doi.org/10.1126/science.1382313).
 76. Unger EF, Banai S, Shou M, et al. Basic fibroblast growth factor enhances myocardial collateral flow in a canine model. *Am J Physiol*. 1994; 266(4, pt. 2): H1588–H1595, doi: [10.1152/ajpheart.1994.266.4.H1588](https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.266.4.H1588), indexed in Pubmed: 8184938.
 77. Casscells W, Speir E, Sasse J, et al. Isolation, characterization, and localization of heparin-binding growth factors in the heart. *J Clin Invest*. 1990; 85(2): 433–441, doi: [10.1172/JCI114456](https://doi.org/10.1172/JCI114456), indexed in Pubmed: 2298919.
 78. Speir E, Yi-Fu Z, Lee M, et al. Fibroblast growth factors are present in adult cardiac myocytes. In vivo. *Biophys Res Commun*. 1988; 157(3): 1336–1340, doi: [10.1016/s0006-291x\(88\)81021-0](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(88)81021-0).
 79. Kardami E, Fandrich RR. Basic fibroblast growth factor in atria and ventricles of the vertebrate heart. *J Cell Biol*. 1989; 109(4, pt. 1): 1865–1875, doi: [10.1083/jcb.109.4.1865](https://doi.org/10.1083/jcb.109.4.1865), indexed in Pubmed: 2677031.
 80. Schultz JE, Witt SA, Nieman ML, et al. Fibroblast growth factor-2 mediates pressure-induced hypertrophic response. *J Clin Invest*. 1999; 104(6): 709–719, doi: [10.1172/JCI7315](https://doi.org/10.1172/JCI7315), indexed in Pubmed: 10491406.
 81. Zhou M, Sutliff RL, Paul RJ, et al. Fibroblast growth factor 2 control of vascular tone. *Nat Med*. 1998; 4(2): 201–207, doi: [10.1038/nm0298-201](https://doi.org/10.1038/nm0298-201), indexed in Pubmed: 9461194.
 82. Iwakura A, Fujita M, Ikemoto M, et al. Myocardial ischemia enhances the expression of acidic fibroblast growth factor in human pericardial fluid. *Heart Vessel*. 2000; 15(3): 112–116, doi: [10.1007/pl00007264](https://doi.org/10.1007/pl00007264).
 83. Suzuki G, Lee TC, Fallavollita JA, et al. Adenoviral gene transfer of FGF-5 to hibernating myocardium improves function and stimulates myocytes to hypertrophy and reenter the cell cycle. *Circ Res*. 2005; 96(7): 767–775, doi: [10.1161/01.RES.0000162099.01268.d1](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000162099.01268.d1), indexed in Pubmed: 15761196.
 84. Korf-Klingebiel M, Kempf T, Schlüter KD, et al. Conditional transgenic expression of fibroblast growth factor 9 in the adult mouse heart reduces heart failure mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 2011; 123(5): 504–514, doi: [10.1161/circulationaha.110.989665](https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.989665).
 85. Wang J, Sontag D, Cattini P. Heart-specific expression of FGF-16 and a potential role in postnatal cardioprotection. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015; 26(1): 59–66, doi: [10.1016/j.cytogfr.2014.07.007](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.007).
 86. Sontag DP, Wang J, Kardami E, et al. FGF-2 and FGF-16 protect isolated perfused mouse hearts from acute doxorubicin-induced contractile dysfunction. *Cardiovasc Toxicol*. 2013; 13(3): 244–253, doi: [10.1007/s12012-013-9203-5](https://doi.org/10.1007/s12012-013-9203-5), indexed in Pubmed: 23430353.
 87. Ornitz D. Fibroblast growth factors and Hedgehogs: at the heart of the epicardial signaling center. *Trends Genet*. 2008; 24(1): 33–40, doi: [10.1016/j.tig.2007.10.007](https://doi.org/10.1016/j.tig.2007.10.007).
 88. Angelin Bo, Larsson T, Rudling M. Circulating fibroblast growth factors as metabolic regulators — a critical appraisal. *Cell Metab*. 2012; 16(6): 693–705, doi: [10.1016/j.cmet.2012.11.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.11.001).
 89. Kharitonov A. FGFs and metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2009; 9(6): 805–810, doi: [10.1016/j.coph.2009.07.001](https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.07.001), indexed in Pubmed: 19683963.
 90. Kuro-o M. Klotho and β Klotho. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 728: 25–40, doi: [10.1007/978-1-4614-0887-1_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1_2), indexed in Pubmed: 22396160.
 91. Owen BM, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Tissue-specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21. *Trends Endocrinol Metab*. 2015; 26(1): 22–29, doi: [10.1016/j.tem.2014.10.002](https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.10.002), indexed in Pubmed: 25476453.
 92. Inagaki T, Choi M, Moschetta A, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab*. 2005; 2(4): 217–225, doi: [10.1016/j.cmet.2005.09.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.09.001).
 93. Holt JA. Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis. *Genes Dev*. 2003; 17(13): 1581–1591, doi: [10.1101/gad.1083503](https://doi.org/10.1101/gad.1083503).
 94. Shin DJ, Osborne TF. FGF15/FGFR4 integrates growth factor signaling with hepatic bile acid metabolism and insulin action. *J Biol Chem*. 2009; 284(17): 11110–11120, doi: [10.1074/jbc.M808747200](https://doi.org/10.1074/jbc.M808747200), indexed in Pubmed: 19237543.
 95. Nicholes K, Guillet S, Tomlinson E, et al. A mouse model of hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol*. 2002; 160(6): 2295–2307, doi: [10.1016/s0002-9440\(10\)61177-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)61177-7).
 96. Wu X, Ge H, Lemon B, et al. FGF19-induced hepatocyte proliferation is mediated through FGFR4 activation. *J Biol Chem*. 2010; 285(8): 5165–5170, doi: [10.1074/jbc.M109.068783](https://doi.org/10.1074/jbc.M109.068783), indexed in Pubmed: 20018895.
 97. Markan KR, Naber MC, Ameka MK, et al. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. *Diabetes*. 2014; 63(12): 4057–4063, doi: [10.2337/db14-0595](https://doi.org/10.2337/db14-0595), indexed in Pubmed: 25008183.

98. Ding X, Boney-Montoya J, Owen B, et al. β Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism. *Cell Metabolism*. 2012; 16(3): 387–393, doi: [10.1016/j.cmet.2012.08.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.08.002).
99. Adams AC, Cheng CC, Coskun T, et al. FGF21 requires betaklotho to act in vivo. *PLoS One*. 2012; 7(11): e49977, doi: [10.1371/journal.pone.0049977](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049977), indexed in Pubmed: 23209629.
100. Adams AC, Yang C, Coskun T, et al. The breadth of FGF21's metabolic actions are governed by FGFR1 in adipose tissue. *Mol Metab*. 2012; 2(1): 31–37, doi: [10.1016/j.molmet.2012.08.007](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2012.08.007), indexed in Pubmed: 24024127.
101. Foltz IN, Hu S, King C, et al. Treating diabetes and obesity with an FGF21-mimetic antibody activating the β Klotho/FGFR1c receptor complex. *Sci Transl Med*. 2012; 4(162): 162ra153, doi: [10.1126/scitranslmed.3004690](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004690), indexed in Pubmed: 23197570.
102. Saito H, Maeda A, Ohtomo SI, et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem*. 2005; 280(4): 2543–2549, doi: [10.1074/jbc.M408903200](https://doi.org/10.1074/jbc.M408903200), indexed in Pubmed: 15531762.
103. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(3): 429–435, doi: [10.1359/JBMR.0301264](https://doi.org/10.1359/JBMR.0301264), indexed in Pubmed: 15040831.
104. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007; 117(12): 4003–4008, doi: [10.1172/JCI32409](https://doi.org/10.1172/JCI32409), indexed in Pubmed: 17992255.
105. Ito S, Kinoshita S, Shiraishi N, et al. Molecular cloning and expression analyses of mouse β Klotho, which encodes a novel Klotho family protein. *Mech Dev*. 2000; 98(1–2): 115–119, doi: [10.1016/S0925-4773\(00\)00439-1](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(00)00439-1).
106. Planavila A, Redondo I, Hondares E, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nat Commun*. 2013; 4: 2019, doi: [10.1038/ncomms3019](https://doi.org/10.1038/ncomms3019), indexed in Pubmed: 23771152.
107. Liu SQ, Roberts D, Kharitononkov A, et al. Endocrine protection of ischemic myocardium by FGF21 from the liver and adipose tissue. *Sci Rep*. 2013; 3: 2767, doi: [10.1038/srep02767](https://doi.org/10.1038/srep02767), indexed in Pubmed: 24067542.
108. Planavila A, Redondo-Angulo I, Ribas F, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress. *Cardiovasc Res*. 2015; 106(1): 19–31, doi: [10.1093/cvr/cvu263](https://doi.org/10.1093/cvr/cvu263), indexed in Pubmed: 25538153.
109. Patel V, Adya R, Chen J, et al. Novel insights into the cardio-protective effects of FGF21 in lean and obese rat hearts. *PLoS One*. 2014; 9: e87102, doi: [10.1371/journal.pone.0087102](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087102).
110. Yan X, Chen J, Zhang C, et al. FGF21 deletion exacerbates diabetic cardiomyopathy by aggravating cardiac lipid accumulation. *J Cell Mol Med*. 2015; 19(7): 1557–1568, doi: [10.1111/jcmm.12530](https://doi.org/10.1111/jcmm.12530), indexed in Pubmed: 25823710.
111. Joki Y, Ohashi K, Yuasa D, et al. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 459(1): 124–130, doi: [10.1016/j.bbrc.2015.02.081](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.081), indexed in Pubmed: 25712519.
112. Tanajak P, Sa-nguanmoo P, Wang X, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) therapy attenuates left ventricular dysfunction and metabolic disturbance by improving FGF21 sensitivity, cardiac mitochondrial redox homeostasis and structural changes in pre-diabetic rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016; 217(4): 287–299, doi: [10.1111/apha.12698](https://doi.org/10.1111/apha.12698).
113. Brahma MK, Adam RC, Pollak NM, et al. Fibroblast growth factor 21 is induced upon cardiac stress and alters cardiac lipid homeostasis. *J Lipid Res*. 2014; 55(11): 2229–2241, doi: [10.1194/jlr.M044784](https://doi.org/10.1194/jlr.M044784), indexed in Pubmed: 25176985.
114. Zhang C, Huang Z, Gu J, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from apoptosis in a diabetic mouse model via extracellular signal-regulated kinase 1/2-dependent signalling pathway. *Diabetologia*. 2015; 58(8): 1937–1948, doi: [10.1007/s00125-015-3630-8](https://doi.org/10.1007/s00125-015-3630-8).
115. Lin Z, Wu Z, Yin X, et al. Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile. *PLoS One*. 2010; 5(12): e15534, doi: [10.1371/journal.pone.0015534](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015534).
116. Zhang W, Chu S, Ding W, et al. Serum level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0129791, doi: [10.1371/journal.pone.0129791](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129791), indexed in Pubmed: 26091256.
117. Han X, Chen C, Cheng G, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels are increased in atrial fibrillation patients. *Cytokine*. 2015; 73(1): 176–180, doi: [10.1016/j.cyto.2015.02.019](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.02.019).
118. Wang R, Yi X, Li X, et al. Fibroblast growth factor-21 is positively associated with atrial fibrosis in atrial fibrillation patients with rheumatic heart disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(11): 14901–14908, indexed in Pubmed: 26823820.
119. Chou RH, Huang PH, Hsu CY, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 is associated with diastolic dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2016; 6: 33953, doi: [10.1038/srep33953](https://doi.org/10.1038/srep33953), indexed in Pubmed: 27650781.
120. Lenart-Lipińska M, Matyjaszek-Matuszek B, Gernand W, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is predictive of combined cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes at a relatively short-term follow-up. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 101(2): 194–200, doi: [10.1016/j.diabres.2013.04.010](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.04.010), indexed in Pubmed: 23768789.
121. Ong KL, Januszewski AS, O'Connell R, et al. The relationship of fibroblast growth factor 21 with cardiovascular outcome events in the Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes study. *Diabetologia*. 2015; 58: 464–473, doi: [10.1007/s00125-014-3458-7](https://doi.org/10.1007/s00125-014-3458-7), indexed in Pubmed: 25425220.
122. Zhang J, Cheng Y, Gu J, et al. Fenofibrate increases cardiac autophagy via FGF21/SIRT1 and prevents fibrosis and inflammation in the hearts of type 1 diabetic mice. *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130(8): 625–641, doi: [10.1042/CS20150623](https://doi.org/10.1042/CS20150623), indexed in Pubmed: 26795437.
123. Touchberry CD, Green TM, Tchirikov V, et al. FGF23 is a novel regulator of intracellular calcium and cardiac contractility in addition to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 304(8): E863–E873, doi: [10.1152/ajpendo.00596.2012](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00596.2012), indexed in Pubmed: 23443925.
124. Speir E, Tanner V, Gonzalez AM, et al. Acidic and basic fibroblast growth factors in adult rat heart myocytes. Localization, regulation in culture, and effects on DNA synthesis. *Circ Res*. 1992; 71(2): 251–259, doi: [10.1161/01.res.71.2.251](https://doi.org/10.1161/01.res.71.2.251).
125. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011; 121(11): 4393–4408, doi: [10.1172/JCI46122](https://doi.org/10.1172/JCI46122), indexed in Pubmed: 21985788.
126. Lowrie EG, Huang WH, Lew NL. Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients: a preliminary comparison. *Am J Kidney Dis*. 1995; 26(1): 220–228, indexed in Pubmed: 7611256.
127. Gutiérrez O, Januzzi J, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*. 2009; 119(19): 2545–2552, doi: [10.1161/circulationaha.108.844506](https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.844506).
128. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(8): 1407–1415, doi: [10.1681/ASN.2012030223](https://doi.org/10.1681/ASN.2012030223), indexed in Pubmed: 22822075.
129. Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest*. 2012; 122(7): 2543–2553, doi: [10.1172/JCI61405](https://doi.org/10.1172/JCI61405), indexed in Pubmed: 22728934.
130. Dai B, David V, Martin A, et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of amouse CKD model. *PLoS One*. 2012; 7(9): e44161, doi: [10.1371/journal.pone.0044161](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044161).
131. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med*. 2014; 6(6): 744–759, doi: [10.1002/emmm.201303716](https://doi.org/10.1002/emmm.201303716), indexed in Pubmed: 24797667.
132. Andersen IA, Huntley BK, Sandberg SS, et al. Elevation of circulating but not myocardial FGF23 in human acute decompensated heart failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31(5): 767–772, doi: [10.1093/ndt/gfv398](https://doi.org/10.1093/ndt/gfv398), indexed in Pubmed: 26666498.

133. Richter M, Polyakova V, Gajawada P. Oncostatin M induces FGF23 expression in cardiomyocytes. *J Clin Exp Cardiol.* 2012; 9: 3, doi: [10.4172/2155-9880.s9-003](https://doi.org/10.4172/2155-9880.s9-003).
134. Yan L, Mathew L, Chellan B, et al. S100/Calgranulin-mediated inflammation accelerates left ventricular hypertrophy and aortic valve sclerosis in chronic kidney disease in a receptor for advanced glycation end products-dependent manner. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(7): 1399–1411, doi: [10.1161/ATVBAHA.114.303508](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303508), indexed in Pubmed: [24855059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24855059/).
135. Liu Y, Liu Yu, Liu X, et al. Apocynin attenuates cardiac injury in type 4 cardiorenal syndrome via suppressing cardiac fibroblast growth factor-2 with oxidative stress inhibition. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(7), doi: [10.1161/JAHA.114.001598](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001598), indexed in Pubmed: [26109504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109504/).
136. Reiche M, Bachmann A, Lössner U, et al. Fibroblast growth factor 19 serum levels: relation to renal function and metabolic parameters. *Horm Metab Res.* 2010; 42(3): 178–181, doi: [10.1055/s-0029-1243249](https://doi.org/10.1055/s-0029-1243249), indexed in Pubmed: [20013647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20013647/).
137. Han S, Choi S, Cho B, et al. Serum fibroblast growth factor-21 concentration is associated with residual renal function and insulin resistance in end-stage renal disease patients receiving long-term peritoneal dialysis. *Metabolism.* 2010; 59(11): 1656–1662, doi: [10.1016/j.metabol.2010.03.018](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.03.018).