

Brown Norway (GH.BN) genetski hipertenzivni kongenički štakorski sojevi upućuju da u osnovi genetičke hipertenzije postoje posredni genetički čimbenici

Marijo Bilusic, Carol Moreno, Nadia E. Barreto, Michael R. Tschannen, Eugenie L. Harris, William K. Porteous, Caryn M. Thompson, Murray R. Grigor, Alan Weder, Eric Boerwinkle, Steven C. Hunt, J. David Curb, Howard J. Jacob, Anne E. Kwitek

CMJ 2008;49:586-600

Cilj Odrediti nezavisne i združene utjecaje triju kvantitativnih genetskih lokusa (prema engl., quantitative trait loci, QTL) za krvni tlak u genetski hipertenzivnih štakora (GH/Omr). Analiza je provedena stvaranjem i karakterizacijom jednostrukih i kombiniranih kongeničnih sojeva koji imaju kvantitativne genetske biljege na kromosomima (RNO) 2, 6, i 18 iz štakora GH, a koji su bili uvedeni u štakore Brown Norway (BN) koji su otporni na hipertenziju.

Postupci Analiza povezanosti i identifikacija genetskih biljega QTL (s pomoću pretraživanja cijeloga genoma na QTL) provedena je instrumentom MapMaker/EXP za izradbu genetskih mapa i instrumentom MapMaker/QTL za povezivanje fenotipova s genetskom mapom. Kongenički sojevi su izvedeni selekcijskom strategijom uz pomoć markera iz jednostrukog muškog potomka križanca F1 dobivenog križanjem muškog GH/Omr i ženskog BN/Elh, nakon čega je slijedilo 10 generacija selektivnog povratnog križanja sa ženkama izvornoga soja BM. Tako su generirani sljedeći jednostruki kongenički sojevi: BN.GH-(D2Rat22-D2Mgh11)/Mcwi (BN.GH2); BN.GH-(D6Mit12-D6Rat15)/Mcwi (BN.GH6); i BN.GH-(D18Rat41-D18Mgh4)/Mcwi (BN.GH18). Krvni tlak je mjereno postavljanjem katetera u femoralnu arteriju ili radiotelemetrijom. Reakcije na angiotenzin II (ANGII) i norepinefrin (NE), te osjetljivost baroreceptora, mjereni su u jednostrukim kongeničnim sojevima.

Rezultati Prenošenje jednog ili više genetskog biljega sa štakora GH na normotenzivne štakore BN nije bilo dostatno da izazove hipertenziju ni u jednom od stvorenih kongeničnih sojeva. Nije bilo razlike između roditeljskih i kongeničnih sojeva u odgovoru na NE. Međutim, štakori BN.GH18 pokazali su značajno nižu osjetljivost baroreceptora ($\beta = -1,25 \pm 0,17$), dok su kongenični štakori BN.GH2 ($\beta = 0,66 \pm 0,09$) i BN.GH18 ($\beta = 0,71 \pm 0,07$) imali značajno manju reakciju na ANGII nego li štakori BN ($\beta = 0,88 \pm 0,08$).

Zaključak Izostanak promjene krvnog tlaka nakon uvođenja QTL za hipertenziju iz štakora GH u BN, koji su otporni na hipertenziju, upućuje da utjecaj gena QTL ovisi o genetskoj osnovi štakora GH. Štakori BN.GH2 i BN.GH18 značajno su se razlikovali u reakciji na ANGII i smanjenu osjetljivost baroreceptora, što upućuje da smo otkrili lokus odgovoran za genetsku kontrolu osjetljivosti baroreceptora, a koji se može smatrati posrednim fenotipom krvnoga tlaka.