

**Project:** 2168

projectleider: Dr. J.A. Joles, UMC Utrecht, afd. Nefrologie en Hypertensie

titel: Renal transcriptomes in relation to programming of blood pressure

lijn: nierziekten, erfelijkheid; aanvraag: april 2006; periode: 1 december 2006 - 1 december 2007;

duur: 1 jaar; eindverslag: 5 september 2008; promotie: niet

**Trefwoorden**

algemeen: nierziekten

soort: dieronderzoek; fundamenteel/toegepast, niet-klinisch

onderwerp: genetische programmering, hoge bloeddruk, foetale ontwikkeling, stikstofdioxide-superoxidebalans, behandeling rond de geboorte

**Omschrijving**

Gedurende een periode in de foetale ontwikkeling oefent de omgeving invloed uit die op latere leeftijd tot hoger risico op hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten leidt. Dit heet de periode van 'developmental plasticity', veranderlijkheid tijdens de ontwikkeling. De invloed geldt ook voor andere regelsystemen, bv. de glucosestofwisseling.

De theorie is dat developmental plasticity werkt door veranderingen in het profiel van tot uitdrukking komende genen (transcriptoom). Er is sprake van programmering: de omgevingsfactoren zetten het genprofiel op een bepaald spoor (genprogramma), dat later kan leiden tot hogere risico's. Een voorbeeld is dat kinderen geboren in Rotterdam na de hongerwinter op latere leeftijd vaker hoge bloeddruk kregen. Hoge bloeddruk en hart- en vaatziekten verhogen de kans op nierziekte en veroorzaken bij nierpatiënten veel ziekte en sterfte.

Vooronderzoek in twee soorten ratten met erfelijke aanleg voor hoge bloeddruk heeft aangetoond dat toediening van bepaalde stoffen rond de geboorte de bloeddruk na de geboorte langdurig verlaagt. Het gaat om een stof die NO-aanmaak bevordert (NO-donor; NO is stikstofdioxide, bloeddrukverlagend), dan wel een NFκ-B-remmer (NFκ-B is een transcriptiefactor, een stof die het activeren van een gen in het DNA opstart). Het aantal nefronen, de functionele eenheden in de nieren, bleef echter gelijk. Het idee is dat de zuurstofbalans in het moederdier tijdens de fase van developmental plasticity het genprogramma in het jonge dier afstelt. De balans ligt tussen reactieve zuurstofverbindingen enerzijds (beschadigend, bloeddrukverhogend) en NO anderzijds (bloeddrukverlagend).

De hypothese van dit onderzoek luidt dat het nier-transcriptoom gunstig te beïnvloeden is rond de geboorte, waardoor op latere leeftijd het risico op hoge bloeddruk lager wordt. Onderwerp is het nier-transcriptoom van ratten met erfelijke aanleg voor hoge bloeddruk. Vraagstelling: ten eerste, veranderingen in het nier-transcriptoom na behandeling rond de geboorte met een NO-donor en een NFκ-B-remmer (FHH-rat, fawn hooded hypertensive rat; FHH hebben een erfelijk verhoogde bloeddruk). Ten tweede, het effect van het voeren van veel zout aan de behandelde ratten op latere leeftijd (nier-transcriptoom, verhoogde bloeddruk). Ten derde, wat zijn de effecten op de expressie van genen waarvan bekend is dat ze de foetale ontwikkeling van de nieren mede bepalen.

**Doel**

Inzicht in het transcriptoom, de tot uiting komende genen, in de nieren onder invloed van bloeddrukbehandeling rond de geboorte (in ratten met aanleg voor hoge bloeddruk) en het effect, verlaging van de bloeddruk op latere leeftijd (programmeren van de bloeddruk). Uiteindelijk het ontwikkelen van nieuwe methodes voor de preventie van hoge bloeddruk, hart- en vaatziekten en nierziekten.

**Resultaten**

Toegekend is een 1 jaar pilot. De vraagstelling is ingekort.

Ten eerste, veranderingen in genprogrammering van bloeddrukregulering ten gevolge van toediening rond de geboorte van molsidomine (NO-donor; FHH-vrouwtjes; DNA-array). Het nier-genprofiel veranderde onder invloed van molsidomine (honderden genen), maar slechts 10 genen waren op elke leeftijd veranderd actief. Het ging oa. om verminderde expressie van genen voor inflammatie (ontstekingsverschijnselen, VCAM-1, ICAM-1) en van heem-oxygenase-1 (HMOX1,

afbraak van heem, bestanddeel van de bloedplaatjes).

Analyse met Gene Ontology (classificatie van genen naar processen) toonde de functionele processen die op alle leeftijden waren veranderd: stofwisseling, binding met DNA (bv. aflezen), transporteiwitten, eiwitsynthese and afbraak. NO-stimulering rond de geboorte resulteert kortom in een blijvende verandering van moleculaire processen door een 'reset' van het nier-transcriptoom.

Ten tweede, effect van veel zout in de voeding op volwassen leeftijd (met en zonder behandeling). Behandeling resulteerde in lagere bloeddruk tot op latere leeftijd. Met hoge zoutinname verhoogde bloeddruk en kreatinine in het bloed (zonder behandeling), na molsidomine waren de effecten minder (geen kreatinine-verhoging, een minder grote verhoging van de bloeddruk). Analyse van het nierweefsel is nodig om de nierschade te beoordelen.

## **Publicaties**

1 artikel in voorbereiding.

## **Promotie**

## **Conclusies**

De studie onderzocht het effect van behandeling met een NO-donor (middel dat de vorming van stikstofoxide stimuleert) rond de geboorte op het genprofiel van de nieren (diermodel met erfelijke aanleg voor hoge bloeddruk).

De behandeling resulteerde in veranderingen in het genprofiel van de nieren waardoor een aantal moleculaire processen langdurig aanhoudend veranderen (stofwisseling, DNA-binding, transporteiwitten, eiwitsynthese en -afbraak). Verhoogde zoutinname op latere leeftijd veroorzaakt hogere bloeddruk met en zonder de behandeling rond de geboorte, maar bij de eerste groep waren de effecten kleiner.

De resultaten onderbouwen dat behandeling rond de geboorte met een stikstofoxide-donor leidt tot een ander genprogramma in de nieren wat de gevoeligheid voor hoge bloeddruk en mogelijk die voor nierschade vermindert. Vertaald naar de mens zou het betekenen dat speciale voedingssupplementen rond de geboorte de gevolgen van een erfelijke aanleg voor hoge bloeddruk bestrijden.

## **Vervolg**

Verder onderzoek naar het effect van behandeling rond de geboorte in het diermodel (NO-donor, NFκ-B-remmer). Effecten op de nieren (analyse nierweefsel), activiteit van transcriptiefactoren, activiteit van sleutelgenen.