

# Marcadores Genéticos da Hipertensão Arterial: Que Futuro? [3]

LINO M. GONÇALVES

Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e Clínica Universitária  
de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra

Rev Port Cardiol 2002;21 (1):39-43

## Palavras-Chave

Biologia molecular; Genética;  
Hipertensão arterial

## Genetic Markers of Hypertension: What Will the Future Bring?

### Key words

Molecular biology; Genetics;  
Arterial Hypertension

A hipertensão arterial dita essencial é uma doença reconhecidamente complexa a qual parece resultar de uma interação, nem sempre linear, entre factores genéticos e ambientais. Estima-se, com base em estudos recentes que a contribuição da carga genética para a variação da pressão arterial se situa entre os 30 a 50%<sup>(1)</sup>.

Ao contrário de algumas formas relativamente raras de hipertensão arterial, como seja o caso do síndrome de Liddle, em que um único gene é responsável pelo aparecimento da doença, a hipertensão essencial parece estar associada a vários genes os quais individualmente têm apenas uma pequena contribuição na hereditariedade desta complexa patologia. A hipótese que exclui o efeito de um único gene responsável no desenvolvimento da hipertensão essencial é suportado por dados de pressão arterial obtidos a partir de vários estudos animais e humanos onde não foi encontrada uma distribuição bimodal<sup>(2)</sup>.

Até ao momento várias estratégias têm sido utilizadas para tentar identificar *loci* genéticos com predisposição para o desenvolvimento da hipertensão essencial. São eles a investigação de genes candidatos, pesquisas genéticas à escala genómica, análise de fenótipos intermédios, e uma combinação destes métodos.

A técnica do gene candidato é a mais utilizada na procura de *loci* para a hipertensão arterial. Esta estratégia baseia-se no princípio de

Essential hypertension is known to be a complex disorder which appears to result from an interaction – not always linear – between genetic and environmental factors. Recent studies suggest that the genetic load on variations in blood pressure is between 30 and 50%<sup>(1)</sup>.

In contrast to some relatively rare forms of hypertension, such as Liddle's syndrome, in which a single gene is responsible for the appearance of the disease, essential hypertension appears to be associated with several genes, each of which individually makes only a small contribution to the inheritance of this complex pathology. The idea that there is not in fact a single gene that is responsible for the development of essential hypertension is supported by data on blood pressure obtained from various animal and human studies which failed to find a bimodal distribution<sup>(2)</sup>.

Various strategies have been used to try and identify genetic loci that predispose towards the development of essential hypertension. They include the investigation of candidate genes, genome-scale genetic research, analysis of intermediate phenotypes, and a combination of these methods.

The candidate gene technique is the one most commonly used in the search for loci for hypertension. This strategy is based on the principle that a particular gene or group of genes involved in specific cellular and physio-

que um determinado gene ou um grupo de genes envolvidos em funções celulares e fisiológicas específicas contribuem para a variação da pressão arterial. Com a ajuda desta técnica têm sido estudados genes candidatos tais como os da renina-angiotensina-aldosterona<sup>(3,4)</sup> do canal epitelial do sódio<sup>(5)</sup>, do sistema adrenérgico<sup>(6)</sup>, do sistema calicraína/cinina<sup>(7)</sup>, assim como muitos outros<sup>(8,9)</sup>.

Outra técnica muito utilizada para a identificação de *loci* que contribuem para doenças complexas é a pesquisa genética à escala genómica, na qual membros de uma família são genotipados a nível de marcadores altamente polimórficos espaçados em intervalos regulares ao longo de todo o genoma. Cada um destes marcadores é posteriormente testado para análise de *linkage* relativamente à presença da hipertensão essencial. Desta forma é possível identificar as regiões genómicas que podem albergar os *loci* responsáveis pela doença. Esta técnica é muito promissora uma vez que pode sugerir a presença de várias regiões genómicas de interesse as quais podem conter genes envolvidos no controle da pressão arterial. No entanto, é de esperar com o uso desta técnica alguns resultados inconsistentes devido a diferenças étnicas e a critérios de selecção distintos nas populações estudadas.

A análise de fenótipos intermédios, isto é marcadores bioquímicos ou fisiológicos que representam passos patogénicos intermédios no desenvolvimento da hipertensão arterial, pode também ajudar a identificar *loci* que predis põem os doentes para o desenvolvimento de hipertensão arterial<sup>(10,11)</sup>. Esta técnica baseia-se no pressuposto de que estes marcadores são mais directamente determinados pela acção de um gene particular. Desta forma eles são menos susceptíveis à influência de factores ambientais do que uma doença poligénica como a hipertensão arterial. Neste contexto o uso destes fenótipos pode ter várias vantagens sobre a utilização da hipertensão arterial isolada, uma vez que permite identificar subgrupos homogéneos de doentes dentro de um grupo heterógeno. Para além disso, permite também o estudo de grandes amostras de população uma vez que até indivíduos jovens com risco genético, mas numa fase pré-clínica, podem ser úteis.

Neste número da Revista Portuguesa de Cardiologia, Guerra e colaboradores<sup>(12)</sup> apresentam um elegante estudo de marcadores genéticos e biológicos de hipertensão arterial numa população em idade pediátrica. Neste

logical functions contributes to variations in blood pressure. This technique has been used to study candidate genes such as those for renin-angiotensin-aldosterone<sup>(3,4)</sup>, epithelial sodium channels<sup>(5)</sup>, the adrenergic system<sup>(6)</sup>, the kallikrein-kinin system<sup>(7)</sup>, and many others<sup>(8,9)</sup>.

Another technique much used in identifying the loci that contribute to complex diseases is genome-scale genetic research, in which members of a family are genotyped for highly polymorphic markers spaced at regular intervals all along the genome. Each of these markers is then analyzed for any linkage with the presence of essential hypertension. In this way it is possible to identify the regions of the genome that may harbor the loci responsible for the disease. This technique is very promising as it can suggest the presence of various relevant regions of the genome that may contain genes involved in the control of blood pressure. However, some inconsistent results are to be expected using this technique due to ethnic differences and different selection criteria in the populations studied.

Analysis of intermediate phenotypes, that is of biochemical or physiological markers that represent intermediate pathogenic stages in the development of hypertension, can also help in identifying loci that predispose patients to the development of hypertension<sup>(10,11)</sup>. This technique is based on the assumption that these markers are more directly determined by the action of a particular gene. They are thus less susceptible to the influence of environmental factors than a polygenic disease such as hypertension. Given this, the use of these phenotypes can have certain advantages over the use of hypertension in isolation, since it enables homogeneous subgroups of patients to be identified within a heterogeneous group. Moreover, it also allows the study of large population samples, as even young subjects at genetic risk, but still at a pre-clinical stage, can provide useful data.

In this issue of the Portuguese Journal of Cardiology, Guerra et al.<sup>(12)</sup> present an elegant study of genetic and biological markers of hypertension in a pediatric population. In this work, multiple linear regression analysis identified the sodium-lithium countertransport system and methemoglobin reductase as biological markers of the future development of hypertension. The same statistical analysis identified haptoglobin phenotypes and family history of hypertension as genetic markers of the disease. This study, planned and carried

trabalho, uma análise de regressão linear múltipla identificou como marcadores biológicos do desenvolvimento futuro da hipertensão arterial o sódio/lítio contratransporte e a redutase da metahemoglobina. A mesma análise estatística identificou como marcadores genéticos da hipertensão arterial os fenótipos da haptoglobulina e a história familiar da doença. Este trabalho, todo ele planeado e executado em Portugal, vem sublinhar a importância que poderá vir a ter no futuro a pesquisa de marcadores genéticos e/ou biológicos que nos permitam identificar uma população pediátrica em risco de desenvolver hipertensão arterial. Esta identificação poderá ser externamente valiosa para a instalação precoce de medidas profiláticas e/ou terapêuticas da doença hipertensiva. Os resultados obtidos neste trabalho serão, sem dúvida alguma importantes para a prática clínica num futuro que se espera próximo. Por enquanto, na impossibilidade de os utilizar de uma forma rotineira na nossa prática clínica actual poderemos desde já regozijarmo-nos com a excelência da qualidade científica do trabalho apresentado por estes autores.

Uma mais completa compreensão da base genética da hipertensão essencial poderá ser possível nos próximos anos usando novas estratégias que tiram vantagens da informação fornecida pelo projecto do genoma humano.

No início deste novo milénio numerosos avanços são esperados para breve, como seja o caso da tecnologia de análise genética baseada em *chips* e a disponibilidade de mapas de polimorfismos de nucleótido único (SNPs) em bases de dados públicas<sup>(13, 14)</sup>. Estes *chips* irão permitir pesquisar de uma forma rápida e simples grandes quantidades de SNPs na hipertensão arterial bem como em outras doenças cardiovasculares. A identificação de genes responsáveis poderá em breve permitir o desenho e utilização de terapêuticas *antisense* para o tratamento da hipertensão arterial<sup>(15)</sup>.

Estas tecnologias irão permitir uma nova abordagem diagnóstica da hipertensão arterial e a obtenção de uma informação prognóstica valiosa para o estabelecimento de estratégias individualizadas de seguimento e tratamento dos doentes. De facto, não é difícil de vislumbrar que num futuro próximo nós iremos presenciar o uso destas tecnologias na farmagenética, isto é, no estudo da variabilidade da resposta às drogas mediada pela hereditariedade<sup>(16)</sup>. A identificação dos determinantes genéticos responsáveis pela variabilidade da res-

out wholly in Portugal, highlights the importance that the search for genetic and/or biological markers may have in the future to enable us to identify a pediatric population at risk of developing hypertension. This knowledge may be extremely valuable for the early adoption of preventative and/or therapeutic measures against hypertension. The results obtained in this study will without any doubt be relevant to clinical practice in what we hope will be the near future. In the meantime, given the impossibility of using them routinely in current clinical practice, we can commend the excellent quality of the science presented by these authors in this study.

A fuller understanding of the genetic basis of essential hypertension may be possible in the next few years, using new methods that take advantage of the information supplied by the human genome project.

At the beginning of the new millennium, numerous new advances are expected soon, such as microchip-based genetic analysis and maps of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) available in public databases<sup>(13, 14)</sup>. The microchips will allow simple and rapid testing for large numbers of SNPs related to hypertension and other cardiovascular diseases. Identification of the genes involved may soon lead to the design and introduction of antisense therapy for the treatment of hypertension<sup>(15)</sup>.

These techniques will enable a new diagnostic approach to hypertension and will provide valuable prognostic information to help establish individualized treatment and follow-up of patients. Indeed, it is not hard to foresee this technology being used in the near future in pharmacogenetics, that is, in the study of genetically-mediated variability of drug response<sup>(16)</sup>. Identification of the genetic determinants of variations in response to antihypertensive therapy would have profound implications for the design of therapies for patients with essential hypertension, a disease that affects around 25% of the adult population and that is the most common reason for prescriptions for chronic drug treatment.

While it is true that the potential for applications of molecular biology in cardiology is enormous, it is equally true that there are many questions that need to be thoroughly considered and debated both within the scientific community and between scientists and the general public before these techniques can be implemented on a routine basis. These ques-

posta a uma terapêutica anti-hipertensiva terá implicações fundamentais no desenho da terapêutica em doentes com hipertensão arterial essencial, uma doença que afecta cerca de 25% da população adulta, e que constitui a causa mais frequente de prescrição de uma terapêutica crónica medicamentosa.

Se é verdade que o potencial da aplicação da Biologia Molecular na Cardiologia é enorme, é igualmente verdade que é necessário ponderar e discutir muitas questões no seio da comunidade científica e entre a comunidade científica e a população em geral antes que a implementação destas técnicas passem a fazer parte da rotina do nosso dia a dia. Questões como a confidencialidade dos marcadores genéticos obtidos, face a entidades patronais e a seguradores terão de ser avaliadas. Problemas éticos envolvendo o manuseamento dos genes deverão ser alvo de uma reflexão profunda. O impacto de submeter uma criança portadora sã (isto é, que apresenta marcadores genéticos para uma determinada doença, mas ainda não apresenta manifestações clínicas dessa doença) a uma forma de vida artificial e a um *stress* psicológico do qual dificilmente poderá recuperar, de modo a tentar evitar o aparecimento de uma doença, sem nós termos a certeza que ela se irá desenvolver, tem que ser questionado.

A combinação de uma investigação com resultados interessantes a uma série de questões para as quais nós ainda procuramos neste momento resposta, augura para a área da genética da hipertensão um futuro muito promissor, devendo todos nós cardiologistas mantermo-nos atentos ao seu desenvolvimento no início deste novo milénio.

tions include the confidentiality of the information obtained on genetic markers *vis-à-vis* employers and insurers. The ethical issues involved in the use of genetic information need to be the subject of profound reflection: we must consider the implications of submitting a healthy child carrier (i.e. one who has the genetic markers for a particular disease but does not yet present any of the clinical manifestations) to severe restraints and psychological stress which could constitute a severe handicap, in order to try and prevent the appearance of a disease that we cannot even be sure will ever develop.

The combination of interesting research results and a series of questions to which we still seek answers suggests that the genetics of hypertension has a very promising future, and we cardiologists should keep our attention focused on developments in this field in the new millennium.

Pedido de separatas para:  
Address for reprints:

LINO M. GONÇALVES  
Serviço de Cardiologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
3000-075 COIMBRA  
PORTUGAL  
e-mail: lgoncalv@ci.uc

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Laragh JH, Brenner BM (editors). New York Raven Press 1990;81-100.
2. Hunt SC, Williams RR. Genetics factors, history, and blood pressure. In: Hypertension primer Izzo JL, Black HR (editors). Dallas, Texas American Heart Association 1993;155-8.
3. Staessen JA, Kuznetsova T, Wang JG, et al. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *J Hypertens* 1998;17:9-17.
4. Davies E, Holloway CD, Ingram MC, et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension* 1999;33:703-7.
5. Baker EH, Dong YB, Sagnella GA. Association of hypertension with T594M mutation in beta subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *Lancet* 1998;351:1388-92.
6. Busjhn A, Li GH, Fauthaber HD, Roserthal M, Becker A, Jeackhe E, Schuster H, beta-2 adrenergic receptor gene variations, blood pressure, and heart size in normal twins. *Hypertension* 2000;35:555-60.
7. Parmer RJ, Song Q, Kailasam MT. Renal kallikrein excretion is associated with allelic variations in the human tissue kallikrein promoter on chromosome 19q in families with essential hypertension. *Hypertension* 1999;34:333.
8. Bray MS, Li L, Turner ST. Association and linkage analysis of the alpha-adducin gene and blood pressure. *Am J Hypertens* 2000;13:699-703.
9. Wu DA, Bu X, Warden CH. Quantitative trait locus mapping of human blood pressure to a genetic region at or near the lipoprotein lipase gene locus on chromosome 8p22. *J Clin Invest* 1996;97:2111-8.
10. Kailasam MT, O'Connor DT, Parmer RJ. Hereditary intermediate phenotypes in African-American hypertension. *Ethnic Health* 1996;1:117-28.
11. O'Connor DT, Insel PA, Ziegler MG. Heredity and the autonomic nervous system in human hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:16-22.
12. Guerra A, Rego C, Silva D, Rodrigues P, Silva Z, Breitenfeld L, et al. Tensão arterial, marcadores genéticos e biológicos numa população pediátrica. *Rev Port Cardiol* 2002;1:23-36.
13. Marshall E. Drug firms to create public database of genetic mutations (News). *Science* 1999;284:406-7.
14. Munroe PB, Caulfield MJ. Genetics of Hypertension. *Curr Opin Genet Dev* 2000;10:325-9.
15. Kaglyama S, Kagiyama T, Phillips MI. Antisense oligonucleotides strategy in the treatment of hypertension. *Curr Opin mol Ther* 2001;3:258-64.
16. Evans WE, Reilling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-491.