

GENETIKA A ESENCIÁLNÍ HYPERTENZE

MUDr. Jana Petřková

I. interní klinika FN Olomouc

Esenciální hypertenze je problémem industrializovaných zemí, její prevalence se pohybuje u dospělé populace mezi 20–25%. Je chápána jako komplexní onemocnění způsobené geny „vnímavosti“, které jsou ve vzájemné interakci a navíc jsou modulovány vlivy zevního prostředí. Dosavadní úspěšnost identifikace genů vnímavosti k hypertenzi je omezená. Bylo vyšetřeno mnoho kandidátních genů, ale jejich souvislost s hypertenzí je rozporuplná. V kontrastu s těmito nálezy jsou úspěchy, které byly dosaženy v posledních pěti letech v molekulární genetice některých vzácných familiárních hypertenzních syndromů. Mnoho důležitých informací o genetické podstatě esenciální hypertenze by mohly v následujících letech přinést výzkumy v oblasti projektu poznání lidského genomu.

Klíčová slova: hypertenze, genetika, gen, mutace, monogenní, polygenní.

THE GENETICS OF ESSENTIAL HYPERTENSION

Hypertension is a common and increasing public health problem, prevalence of hypertension in adult population is between 20–25%. Essential hypertension is currently seen as a complex disorder caused by multiple susceptibility genes, gene-gene interactions and these interactions are modulated by environmental factors. Success in identifying susceptibility genes has been so far limited. By contrast, success has been achieved in the past 5 years in molecular genetics of a number of familial hypertension syndromes. Complete understanding of the genetic basis of essential hypertension should be facilitated by using new strategies of the Human Genome Project.

Key words: hypertension, genetic, gene, monogenic, polygenic.

Úvod

Hypertenze představuje významný zdravotní problém v průmyslově rozvinutých zemích. Svými orgánovými komplikacemi významně ovlivňuje morbiditu a mortalitu obyvatel. Mezi normotoniky a hypertoniky není žádná přirozená dělicí hranice. Definice hypertenze je arbitrární; krevní tlak opakovaně vyšší než 140/80 mmHg je stanoven jako hranice pro hypertenzi u dospělé populace. V patogenezi esenciální hypertenze se uplatňují genetické faktory – známý je např. vliv genetických faktorů na interindividuální variace hodnot krevního tlaku (8). Dobře známý je také rodinný výskyt hypertenze. Systolický a diastolický krevní tlak se u jednovaječných dvojčat shoduje více než u dvojčat dvojvaječných. U mladých, zatím normotenzních osob ve věku 20–49 let s postižením obou rodičů bylo zjištěno až 4× vyšší riziko rozvoje hypertenze než u osob s negativní rodinnou anamnézou (12). Pro podíl dědičnosti na vzniku hypertenze svědčí kromě familiárního výskytu také individuální průběh nemoci. Genetickou dispozici podporuje také rozdílná prevalence hypertenze v různých populacích a rozdílný průběh nemoci u různých etnik obývajících stejné geografické teritorium. Je všeobecně akceptováno, že 30–60% variability krevního tlaku je dáno genetikou a asi 50% vnějšími vlivy (5).

Rozvoj metod molekulární biologie přinesl nové poznatky v oblasti genetiky nemocí, včetně genetiky hyper-

tenze. Gen jako jednotka genetické informace – je sekvence deoxyribonukleové kyseliny (DNA) nezbytná pro syntézu konkrétního funkčního polypeptidu. Geny jsou uloženy na chromozomech v buněčných jádrech. Každému genu je určeno jedno specifické místo na určitém chromozomu, tzv. lokus; formy genu přítomné na daném lokusu se nazývají alely. Soubor genů jedince se označuje jako genom; genomy žádných dvou lidských jedinců s výjimkou monozygotních dvojčat nejsou identické. Interindividuální variabilita sekvence DNA u člověka dosahuje asi 0,1%, tj. asi každá tisící báze je polymorfni. Některé z těchto variant podmiňují rozdíly v predispozici jednotlivců k chorobám a zároveň představují důležitý prostředek k analýze geneticky podmíněných nemocí.

Monogenní hypertenze

Monogenní hypertenze je dědičné onemocnění podmíněné poruchou jednoho genu. Hypertenze má v tomto případě Mendelovská pravidla dědičnosti (tabulka 1). Pro tyto hypertenzní syndromy je charakteristický většinou čas-

Tabulka 1. Základní typy Mendelovské dědičnosti

autozomálně dominantní
autozomálně recesivní
dominantní vázaná na chromozom X
recesivní vázaná na chromozom X

Tabulka 2. Monogenní hypertenze se známou molekulární podstatou

název onemocnění	způsob dědičnosti	patologický produkt genu	chromozomální lokalizace
Liddleho syndrom	dominantní	abnormalita sodíkového kanálu v distálním tubulu ledviny	16q
familiární hyperaldosteronizmus I. typu	dominantní	porucha aldosteron-syntetázy	8q
syndrom přebytku mineralokortikoidů	recesivní	nefunkční enzym steroid-dehydrogenázy	16q
hypertenzní formy kongenitální adrenální hyperplazie	recesivní	nefunkční formy odpovědných hydroxyláz	8q21, 10q24

ný vznik hypertenze, četné kardiovaskulární komplikace, autozomálně dominantní nebo recesivní dědičnost se silnou penetrancí. Díky pokrokům v molekulární genetice byla objasněna molekulární podstata některých z těchto onemocnění (tabulka 2). Tak např. *Liddleho syndrom* je způsoben defektním genem pro epiteliální sodíkový kanál v distálním tubulu ledviny (1, 9). Důsledkem této genetické poruchy je abnormální reabsorpce sodíku s následnou hypokalemií a hypertenzí. Farmakologicky tuto abnormalitu můžeme korigovat triamterenem, který specificky inhibuje sodíkový kanál v distálním tubulu ledviny (11). Dalším hypertenzním syndromem se známým genetickým defektem je *familiární hyperaldosteronismus I. typu* (aldosteronismus supresibilní glukokortikoidy), který je způsoben abnormálním genem pro aldosteron syntetázu. Tento gen se účastní na syntéze aldosteronu, ale je pod kontrolou kortikotrofinu (ACTH). Nadměrnou sekrecí aldosteronu potlačuje dexamethazon, který blokádu zpětné vazby sníží sekreci ACTH (10). Jiným příkladem je *hypertenze z nadbytku mineralokortikoidů*. Klinicky je charakterizována těžkou hypertenzí, retencí soli, hypokalemií a nízkou hladinou reninu. Léčebně tato hypertenze reaguje na podávání spirolaktonu. Dosud známé hypertenzní syndromy s monogenní dědičností jsou poměrně vzácné, ale udává se, že výskyt těchto onemocnění je v populaci hyperteniků podhodnocen (4).

Polygenní hypertenze

Na rozdíl od výše uvedených jednotek patří *esenciální hypertenze* do kategorie tzv. komplexních nemocí, na jejichž vzniku se spolupodílí více genů v kombinaci s působením faktorů prostředí, a proto u nich nepozorujeme typickou Mendelovskou dědičnost jako u nemocí monogenních. Každý z rizikových genů v sobě může skrývat variantu, která nese určitý stupeň zvýšeného rizika nemoci. Tyto varianty se navzájem ovlivňují, další vlivy pak působí z vnějšího prostředí.

Ke studiu vlivu genetických faktorů u komplexních nemocí můžeme použít dva obecné metodické přístupy: metodu „kandidátních genů“ a metodu pozičního klonování; analýzou jejich výsledků se zabývá obor genetické epidemiologie. Doposud byla provedena řada studií kandidátních genů hypertenze, které srovnávaly stupeň polymorfismu genů ovlivňujících variabilitu krevního tlaku ve skupinách případů a kontrol (tzv. asociační studie). V případě pozitivní asociace (frekvence sledovaného polymorfismu je u nemocných zvýšena) pak mluvíme o „susceptibilitě“ (vnímavosti) a určujeme hodnotu relativního rizika (RR). Hodnota RR udává, kolikrát je častější výskyt nemoci u jedinců s daným polymorfismem ve srovnání s jedinci, kteří jej nemají. Mezi nejvíce sledované kandidátní geny hypertenze patří např. geny pro systém renin-angiotensin a adrenergní nervový systém, geny účastníci se solné regulace, lipidového metabolismu,

inzulinové rezistence a membránového transportu elektrolytů. Nejvíce genetických studií se soustředilo na jednotlivé komponenty systému renin-angiotensin: renin, angiotensin konvertující enzym, angiotensinogen a receptory angiotensinu II. Výsledky publikovaných prací ale nejsou jednotné (2, 6).

Další možností studia genů podmiňujících hypertenzi je metoda pozičního klonování. Využíváme náhodné polymorfni značky ke „skenování“ celého genomu s cílem „vystopovat“ oblast(i) obsahující gen(y) vnímavosti k danému onemocnění. Hledáme, zda se některý ze sledovaných znaků vyskytuje u daného onemocnění častěji než u zdravé populace. Ve druhé fázi je mapována oblast okolo inkriminovaného znaku – hledáme, zda se v jeho blízkosti nachází konkrétní gen, který by svou funkcí mohl přispívat k danému onemocnění. V poslední, třetí fázi zjišťujeme funkční souvislost tohoto genu s onemocněním. Postup při metodě pozičního klonování je tedy přesně opačný než při analýze kandidátních genů v asociačních studiích. Studie využívající této moderní metody jsou náročné jak na vybavení, tak na počet pacientů, a proto byly doposud prováděny v rámci nadnárodních a komerčních společností. Projekty HUGO (Human Genome Organisation) a SNP (Single Nucleotide Polymorphism Consortium) přinesly podrobné mapy genetických markerů, které pokrývají celý lidský genom.

Tyto metody byly použity také k identifikaci genů, které pravděpodobně přispívají k rozvoji esenciální hypertenze. Takto byly v lidském genomu lokalizovány čtyři oblasti ovlivňující kolísání systolického krevního tlaku (3, 7). Inkriminované oblasti jsou lokalizovány na chromozomech 2, 5, 6 a 15 a obsahují řadu genů, které by se mohly podílet na fyziologické regulaci krevního tlaku. Geny zde lokalizované kódují uvolňování proteinů pro různé kontrolní systémy krevního tlaku, tonus hladké svaloviny cév, natriurezu, intracelulární homeostázu kalcia, hormonální a neurální regulaci renin-angiotensinového systému.

Závěr

Využití nových metod znamená, že nyní můžeme mnohem cíleněji definovat oblasti, ve kterých leží geny přispívající ke vzniku esenciální hypertenze, případně ovlivňující její průběh. Zatím víme jen málo o tom, jakými mechanismy jednotlivé geny ovlivňují reaktivitu organismu a ještě menší znalosti máme o vzájemném spolupůsobení těchto genů. Je ale důležité ověřovat potenciální klinický a prognostický význam jednotlivých genů, u nichž byl vztah k esenciální hypertenzí prokázán ať už v asociačních studiích, nebo pomocí pozičního klonování. Získané znalosti mohou být následně využity v diagnostice, léčbě i prevenci tohoto onemocnění.

Tato práce byla částečně podpořena projektem CEZ-J14/98-151100002.

Literatura:

1. Ambler SK, Brown RD. Genetic determination of blood pressure regulation. J Cardiovasc Nurs 1999; 13: 59–77.

2. Berge KE, Berg K. No effect of a BglII polymorphism at the renin (REN) locus on blood pressure level or variability. Clin Genet 1994; 46: 436–438.

3. Bray MS, Krushkai J, Li I, et al. Positional genomic analysis identifies the β -adrenergic receptor gene as a susceptibility locus for human hypertension. *Circulation* 2000; 101: 2877-2882.
4. Brown MJ. The causes of essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 21-27.
5. Corvol P, Jeunemaitre X. Genetics of Hypertension. In: Topol EJ (ed). *Comprehensive Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lipincott-Raven Publishers 1998; 2789-2802.
6. Frossard PM, Lestringant GG, Malloy MJ, Kane JP. Human renin gene BglII dimorphism associated with hypertension in two independent populations. *Clin Genet* 1999; 56: 428-433.
7. Krushkal L, Ferrel L, Mockrin S, et al. Genomewide linkage analyses of systolic blood pressure using highly discordant siblings. *Circulation* 1999; 99: 1407-1410.
8. Rice T, Vogler G, Perusse L, et al. Cardiovascular risk factors in a French Canadian population: resolution of genetic and familial environmental effects on blood pressure using twins, adoptees, and extensive information on environmental correlates. *Genet. Epidemiol* 1989; 6: 571-588.
9. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM. Liddle's syndrome: heritable hypertension caused by mutation in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994; 79: 407-414.
10. Stewart PM. Dexamethazone-suppressible hypertension. *Lancet* 2000; 356: 697-699.
11. Wang C, Chan TK, Yeung RT, Coghlan JP, Scoggins BA, Stockigt JR. The effect of Triamterene and sodium intake on renin, aldosterone, and erythrocyte transport in Liddle's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1027-1032.
12. Williams RR, Hunt SC, Hasstedt SJ, et al. Are the interaction and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure? *Hypertension* 1999; 18(suppl. I): 29-37.