

Генетика на артериалната хипертония (част 1)

Доц. Борислав Георгиев, доц. Елина Трендафилова, доц. Тошо Балабански, проф. Нина Гочева
Национална кардиологична болница

Хипертонията е основният здравен проблем на системите за обществено здравеопазване, който засяга повече от 20% от възрастните хора по света. Хипертонията е основният рисков фактор за сърдечно-съдова болест и основна причина за заболяемостта и смъртността от инфаркт, миокарден инфаркт, терминална бъбречна болест и застойна сърдечна недостатъчност. Предвид влиянието на хипертонията върху човешкото здраве, се полагат значителни усилия за изследване на това заболяване. При около 5% от пациентите с хипертония причинител на състоянието е подлежаща бъбречна или надбъбречна болест или единична генна мутация; хипертонията на тези пациенти се означава като вторична. Останалите 95% от пациентите имат есенциална хипертония – хипертония без ясно установима причина за повишението на артериалното налягане. И въпреки че есенциалната хипертония е често заболяване, свързано със значима заболяемост и смъртност, патофизиологичните му механизми не са напълно изяснени. Фамилните и епидемиологичните изследвания показват, че есенциалната хипертония се дължи на комплексно взаимодействие между генетични фактори и фактори на околната среда, включително висок прием на сол, алкохол и затлъстяване.

Въпреки че факторите на околната среда, които имат отношение към хипертонията, са добре проучени, познанията за генетичните фактори на есенциалната хипертония и за техните взаимодействия все още са оскъдни. Повечето случаи на хипертония имат неизяснена етиология и се класифицират като есенциална (първична) хипертония. Основно предиз-

викателство в проучванията на хипертонията е идентифицирането на подлежащите механизми.

Откриването на гени, известни като локуси за количествени признаци (ЛКП)¹, имащи отношение към контрола на артериалното налягане, се счита за инструмент, с който тази цел може да бъде постигната директно. За тази цел бяха разработени животински модели на есенциална хипертония. Те улесниха идентификацията на ЛКП на артериалната хипертония и разшириха познанията ни за начина на унаследяване, влиянието им върху артериалното налягане и ЛКП–ЛКП взаимодействията. Разбирането на тези взаимодействия и регулаторните им механизми ще ни помогне да разберем и да контролираме по-добре есенциалната хипертония.

Наскоро проведени проучвания с животински модели разкриха сложни генетични механизми на локусите за количествените признаци (ЛКП) за артериалното налягане, ЛКП–ЛКП взаимодействията и мощните геномни регулаторни механизми, които стоят в основата на полигенната хипертония.

С развитието на модерната геномика и нейното приложение в откриването на болестни гени генетичните механизми на хипертонията започнаха да се изясняват.

Артериалното налягане – количествено състояние, изглежда се като непрекъсната вариация, изглежда е под контрола на индивидуални „моногенни“ ЛКП, следващи Менделовите закони. Някои ЛКП са функционално организирани в епитатични модули, които вероятно участват в

пътища и каскади, докато други принадлежат към независими модули. Тези открития хвърлиха светлина върху възможните генетични механизми на есенциалната хипертония. За въвеждането на генните открития в практиката ще бъде необходимо разработване на интегриран подход, който включва експериментално валидиране на гените при животински модели и хора.

Есенциалната хипертония е комплексен, мултифакторен, полигенен признак, който е под въздействието както на генетични фактори, така и на фактори на околната среда, които чрез взаимодействие си оформят финалния фенотип. Единичните генни нарушения, чиято основна изява е хипертония, съществуват и са разкрити подлежащите генетични механизми. Тези нарушения разкриват и нови пътища и гени, имащи отношение към регулацията на артериалното налягане и патогенезата на хипертонията. Повече от 60 кандидат-гени за есенциална хипертония са проучени в различни популации и са идентифицирани генетични варианти на тези гени. *Към момента не е открит ген, който да е изключително свързан или асоцииран с есенциалната хипертония.* Проучванията на есенциалната и вторичната хипертония показват общите пътища на патогенезата на хипертонията чрез бъбречната ренин-ангиотензин-алдостеронова система (РААС) и промените в транспорта на натриевите йони (Na^+) в бъбрека. Скринингът на целия геном за локуси, свързани с артериалното налягане, показва множество региони на всички хромозоми с изключение на 13 и 20 при различни популации. Резултатите потвърждават полигенната и хетерогенната природа на заболяването и показват, че хипертонията може да се дължи за взаимодействието на много гени с умерен ефект.

Фармакогенетиката потвърди потенциала на генетичното профилиране на пациента с цел прогнозиране на отговора към медикаментозна терапия.

Генетика на хипертонията

Смята се, че 30–50% от вариантите на артериалното налягане в популацията са унаследени, което показва, че хипертонията, поне отчасти, е генетично определено заболяване². Данните са изведени основно от проучвания на фамилии, близници и осиновени деца. Всеки тип проучване изследва отношението на генетичните фактори към факторите на околната среда, които допринасят за вариациите на артериалното налягане. Ако съществува генетичен компонент на хипертонията, се очаква нивото на артериалното налягане и

честотата на хипертонията да бъдат сходни при родственици.

Фамилните проучвания показват, че хипертонията е по-честа при лица, които имат фамилна анамнеза за хипертония³. Освен това тези проучвания показват, че тези лица имат 1.6 пъти по-висок риск да развият хипертония при наличие на родственик от първа линия с хипертония^{3, 4}. Това наблюдение се означава с термина „фамилна агрегация“. Сходството в нивото на артериалното налягане в рамките на една фамилия не е ограничено само до членовете на фамилията с хипертония, тъй като фамилната агрегация се наблюдава за всички нива на артериалното налягане във всички възрастови групи. Фамилната агрегация обаче не е окончателно доказателство за съществуването на генетичен компонент на хипертонията. Членовете на една фамилия споделят както общи гени, така и общи фактори на средата.

Проучвания на близници и осиновени деца помогнаха на изследователите да диференцират до известна степен относителните ефекти на гените и на средата върху нивото на артериалното налягане. Проучванията с близници имат предимство поради факта, че монозиготните (идентични) близници споделят 100% от гените си, а дизиготните (неидентични) близници споделят само 50% от гените си. Тази разлика позволи на изследователите да изследват „наследствеността“ като признак. Наследствеността се отнася до пропорцията на фенотипната вариация, която може да бъде обяснена с генетични фактори. По-висока корелация или сходство в нивото на артериалното налягане между монозиготни близници в сравнение с дизиготните близници показва генетично влияние. За нивото на артериалното налягане бе показано, че монозиготните близници имат по-висок коефициент на корелация в сравнение с дизиготните близници и че честотата на хипертонията е по-висока при монозиготни близници в сравнение с дизиготни. Проучванията с близници показват процент на наследственост от порядъка на 50–70% за нивото на артериалното налягане⁵⁻⁷.

Фамилните проучвания с осиновени деца имат предимството да сравняват различни генетични фактори при едни и същи условия на средата. Типът на проучването включва сравнение на генетично свързани роднини (биологични родственици) и хора, които са роднини поради осиновяване (тоест генетично несвързани родственици, които живеят в една фамилия). По-голямото сходство или конкурдантност на даден признак между

биологичните родственици спрямо осиновените родственици показва генетично влияние. Обратно, при наличие на по-голямо сходство за даден признак при осиновените родственици става въпрос за по-голямо влияние на факторите на околната среда. Сходството на нивото на артериалното налягане при биологични родственици, но не и при осиновени родственици, потвърждава допълнително ролята на генетичните фактори при хипертонията. Проучванията на фамилии с осиновени деца показват, че честотата на хипертонията е по-висока сред биологичните родственици в сравнение с осиновените родственици. Наблюдава се и по-висока конкордантност по принцип при биологичните родственици в сравнение с осиновените родственици, живеещи при едни и същи условия, което потвърждава, че фамилната агрегация на артериалното налягане не може да се отдаде само на споделените фактори на средата.

Съществуват и редки Менделови заболявания с високо артериално налягане или ниско артериално налягане като основен фенотип⁸. Въпреки че мутациите в гените, отговорни за тези нарушения, са редки и следователно е малко вероятно да имат сериозен принос за общата честота на хипертонията в общата популация, тези форми на хипертония подчертават важността на генетичните фактори за контрола на артериалното налягане и за развитието на хипертонията.

Есенциална хипертония

Есенциалната хипертония се среща в 95% от всички случаи на хипертония и, за разлика от редките Менделови форми на хипертония, генетичните механизми на заболяването не са добре проучени. Установено е, че множество компоненти на регулаторната система на артериалното налягане проявяват генетична вариабилност и всеки от тях е потенциален причинител на есенциалната хипертония. Теоретично мутациите на ген или гени, които кодират компоненти на регулаторната система за артериалното налягане, могат да доведат до развитие на хипертония.

Изследвани са много гени и генетични варианти, които са асоциирани с хипертонията, в различни етнически групи – гени за РААС, за епителното натриево каналче, за адренергичната рецепторна система, за бъбречната каликреин-кининова система, за α -адуцин и други системи, като липопротеиновата метаболитна система и растежни фактори. Някои от гените, имащи отношение към патогенезата на хипертонията, които показ-

ват фамилна агрегация или асоциация с човешката есенциална хипертония, са представени в табл. 1. От особен интерес е наблюдението, че много от тези гени кодират протеини, които са директно или индиректно свързани с йонния транспорт в бъбреците. Към тях се отнасят гените за ангиотензиноген, ангиотензин-конвертиращия ензим, α -адуцин, субединицата β_3 на G-протеина (GNB3), натриевото епително каналче и WNK-киназите.

Алдостерон-синтаза ⁹
Ангиотензин II-рецептор ¹⁰
Ангиотензин-конвертиращ ензим ¹¹
Ангиотензиноген ¹²
Епително натриево каналче ¹³
Глюкокортикоиден рецептор ¹⁴
Субединица β_3 на G-протеина ¹⁵
Каликреин ¹⁶
Адренергичен рецептор α_2 ¹⁷
α -Адуцин ¹⁸
Адренергичен рецептор β_2 ¹⁹
WNK4 ²⁰

Табл. 1. Гени, имащи отношение към генезата на есенциалната хипертония

Ангиотензиноген

Генът за ангиотензиноген е един от първите, за които е потвърдена асоциация с човешката есенциална хипертония. Поради известната роля на РААС в регулацията на артериалното налягане, ангиотензиногеновият ген е един от първите интензивно проучвани кандидат-гени. Той е първият ген, за който бе потвърдена асоциацията му с хипертонията от Jeunemaitre et al.¹² през 1992 г. Последващ скрининг на гена установи M235T полиморфизъм (заместване на метионин с треонин на позиция 235) в ангиотензиногеновия ген. Този полиморфизъм е асоцииран с хипертония и повишено плазмено ниво на ангиотензиноген. Аелът 235T е наблюдаван много по-често при хипертоници, отколкото при лица с нормално артериално налягане.

От оригиналната публикация на Jeunemaitre са проведени много проучвания, които потвърждават тези резултати в някои, но не във всички популации²¹. Независимо от разликите в резултатите на ангиотензиногеновите проучвания, резултатите от три големи мета-анализа заключават, че аелът 235T е асоцииран с повишен риск за развитие на хипертония, въпреки че асоциацията е слаба.

Ангиотензиногеновият ген днес е обект на интензивни проучвания по отношение на полиморфизми в много популации и са описани много нови

мутации. От особен интерес е полиморфизмът M235T, който е в тясна зависимост с мутация в промотора на гена²². Тази мутация се характеризира с промяна в една база (замяна на аденин с гуанин, A–6G). Проучванията показват, че полиморфизмът A–6G може да повиши честотата на ангиотензиногена транскрипция, което е свързано с вариация в плазменото ниво на ангиотензиногена.

Все още не е ясен точният механизъм, по който мутацията на ангиотензиногеновия ген допринася за патогенезата на хипертонията. Според една хипотеза повишеното ниво на ангиотензиногена може да доведе до повишение на продукцията на ангиотензин II, което от своя страна води до повишена натриева задръжка и вазоконстрикция и в крайна сметка до повишение на артериалното налягане. Важно е да се отбележи, че нивото на ангиотензиногена може да се повиши без да повлияе на артериалното налягане, докато рениновата секреция е под адекватен контрол. Ренинът разцепва молекулата на ангиотензиногена за ангиотензин I, който под действието на ангиотензин I-конвертиращ ензим се превръща в ангиотензин II, който стимулира секрецията на алдостерон и чрез ефектите си върху сърцето, бъбреците и артериалните съдове повишава артериалното налягане. Ангиотензин II медира ефектите на РААС. Следователно е вероятно дефектите в контрола на рениновата секреция, активността на ангиотензин I-конвертиращия ензим и други компоненти на РААС да имат отношение към полиморфизмите на ангиотензиногеновия ген и повишението на артериалното налягане.

Активност на ангиотензин I – конвертиращия ензим

Ангиотензин I-конвертиращият ензим (АСЕ) не само превръща молекулата на ангиотензин I в ангиотензин II, но и разгражда молекулата на брадикинина – мощен вазодилатор. Успехът на инхибиторите на АСЕ в терапията на хипертонията подчертава ключовото значение на АСЕ в РААС и развитието на хипертонията и асоциираните с нея сърдечно-съдови болести.

Инсерция–делеция в интрон 16 на локуса за АСЕ е свързана с промяна на плазменото ниво на АСЕ и активността на ензима при хора²³. Бе доказано, че активността на АСЕ при лица, хомозиготни по делеционната мутация, имат около два пъти по-висока ензимна активност от хомозиготите по отношение на инсерционната мутация²³. При хората, които са хетерозиготни по отношение на

инсерционен–делеционен генотип, се установява умерена активност на АСЕ. Смята се, че повишената активност на АСЕ може да доведе до повишение на нивото на ангиотензин II. Прегледите на ангиотензин II върху сърдечно-съдовата и бъбречната система, не е изненадващ фактът, че много изследователи работят в областта на АСЕ и се опитват да открият ясна асоциация между хипертонията и инсерционно–делеционните полиморфизми на гена за АСЕ. Но все още няма доказателства, че тези полиморфизми имат важна роля в генезата на есенциалната хипертония при хора. Повечето проучвания съобщават за сигнификантна асоциация на тези полиморфизми със сърдечно-съдовите инциденти, но не и с хипертонията^{24, 25}.

Инсерционно–делеционните полиморфизми на АСЕ са в асоциация с функционалните мутации, които определят ензимната активност на АСЕ. Открити са много полиморфизми на единични нуклеотиди, които позволяват на изследователите да идентифицират отделни варианти на гена за АСЕ, които са асоциирани с вариращи нива на активност на АСЕ. През 1998 г. две независими проучвания съобщиха за връзка между локуса на гена за АСЕ и хипертонията^{11, 26}. O'Donnell et al.¹¹ проследяват повече от 3000 участници от Фрамингамското проучване и установяват асоциация и свързаност между алела D и хипертонията и диастолното артериално налягане при мъже, но не и при жени. В голямо проучване Fornage et al.²⁶ по подобен начин показват връзка между региона на хромозома 17, който съдържа локуса за гена на АСЕ, при мъже⁵⁵. Това са първите големи, проспективни проучвания, които изследват ролята на гена за АСЕ за развитието на хипертонията и резултатите от тях възвърнаха интереса към гена за АСЕ. Въпреки че е възможно наблюдаваните резултати да се дължат на друг ген, разположен в близост до локуса на гена за АСЕ, ролята на АСЕ за регулацията на артериалното налягане е потвърдена и от наблюденията, че генът за АСЕ сам по себе си има отношение към вариабилитета на артериалното налягане при мъже. Механизмът, по който генът за АСЕ повлиява артериалното налягане в зависимост от пола, не е изяснен.

Агуцин

Агуцин е хетеродимерен мембранен скелетен протеин, който е включен в регулацията на мембранный йонен транспорт и клетъчната сигнална трансдукция чрез промени в актиновия цитоскелет²⁷. Ролята на агуцин в етиологията на есенциалната хипертония е проучвана при хи-

пертензивни и нормотензивни щамове плъхове Milan. При хипертензивните щамове дефект в бъбречния натриев транспорт води до развитие на хипертония и повишение на нивото на убаин-побобен фактор. Бъбречните промени, които водят до развитие на хипертония, се дължат на повишена експресия и активността на бъбречната натриево-калиева АТФ-аза в резултат от мутация на гена за агуцин^{28, 29}. Две точкови мутации в субединица α (F316Y) и субединица β (Q529R) на агуцин са свързани с вариация на артериалното налягане при хипертензивни плъхове. На тези мутации се дължат повече от 50% от вариациите между хипертензивните и нормотензивните плъхове³⁰. Точните механизми, по които полиморфизмите на гена за агуцин повишават активността на натриево-калиевата АТФ-аза и бъбречната натриева реабсорбция и водят до развитие на хипертония, все още не са напълно проучени.

Есенциалната хипертония при хора и солевата чувствителност са свързани с локуса за α -агуцин на хромозома 4p. Потвърдена е асоциация между гена за α -агуцин и функционални полиморфизми (Gly460Trp) в няколко проучвания¹⁸. Както и при повечето изследвани кандигат-гени, и позитивните, и негативните асоциации за полиморфизма Gly460Trp са открити при изследвания в различни популации²⁹. При сравнение на хипертоници, носители поне на един 460Trp алел, с пациенти, които са хомозиготни за дивия алел Gly460, е установена по-ниска активност на плазмения ренин, по-изразено повишение на артериалното налягане след натриева инфузия, по-активна тубуларна реабсорбция, по-изразено понижено на артериалното налягане след хронична терапия с диуретик (хидрохлоротиазид) или остро понижено на натриево-то ниво и по-високо артериално налягане³¹⁻³⁴.

Тези наблюдения показват важната роля на α -агуцин в сол-сензитивната хипертония. Например селективният ефект на диуретиците при пациентите, носители на алела 460Trp, показва, че скринингът на пациентите за този полиморфизъм може да бъде използван за идентифициране на лицата, които биха имали полза от диуретична терапия и диета с ограничен прием на натрий. Необходими са допълнителни проучвания

в други популации, които да потвърдят ролята на α -агуцин за развитието на човешката есенциална хипертония и да установят дали генетичните варианти на този ген повлияват ефекта на диуретичната терапия при хипертоници.

Субединица β_3 на G-протеина

Нов кандигат-ген за есенциална хипертония е генът GNB3. G-протеините са фамилия хетеротримерни протеини, състоящи се от α , β и γ субединица и функциониращи като вторични посредници. Полиморфизъм на екзон 10 на гена на GNB3 (замяна на цитозин с тимин на позицията 825, C825T) води до делеция на 41 аминокиселини и е свързан с повишена обмяна на натриеви и водородни йони¹⁵. В малко проучване със случаи и контроли алелът 825T показва асоциация с хипертонията; носителите на алела T имат 50% повишение на риска за хипертония в сравнение с лицата, които не носят алела^{15, 35}. Не е известно как този алел допринася за повишение на риска за развитие на хипертония. 50% от хипертониците имат и повишена активност на натриево-водородния транспорт в резултат на нарушение на сигналната трансдукция, което е асоциирано с мутации в гена GNB3. Не е известно дали това нарушение играе роля в патогенезата на хипертонията.

Полиморфизмът 825T на GNB3 е асоцииран и с повишена бъбречна перфузия. Тъй като промените в бъбречната хемодинамика изграят ключова роля в патогенезата на есенциалната хипертония и повишена бъбречна перфузия е наблюдавана при ранна хипертония, асоциацията на GNB3 825T полиморфизма с повишената ренална перфузия допълнително потвърждава вероятността за повишена активация на G-протеина в патогенезата на хипертонията. Ново проучване с 461 пациенти, участващи в проучването Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST), показва, че алелът 825T е асоцииран с повишен риск за прогресия до по-тежка хипертония при млади пациенти с хипертония I степен (CI 1.108–1.843; $p=0.006$)³⁶. GNB3 825T алелът може да се приеме като потенциален генетичен маркер за предразположение към хипертония.

Следва продължение