

## Γενετική αρτηριακής υπέρτασης

ΦΟΙΒΟΣ-ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΤΑΜΑΤΗΣ<sup>1</sup>,  
ΕΛΕΝΑ ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ<sup>2</sup>, ΗΛΙΑΣ ΣΑΝΙΔΑΣ<sup>2</sup>,  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ<sup>2</sup>, ΘΕΚΛΑ ΛΥΤΡΑ<sup>3</sup>,  
ΘΕΟΧΑΡΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ<sup>2</sup>, ΓΡΗΓΟΡΗΣ ΛΑΧΑΝΑΣ<sup>2</sup>,  
ΚΩΣΤΑΣ ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ιατρική Σχολή Αθηνών

<sup>2</sup> Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό

<sup>3</sup> Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ ΣΩΤΗΡΙΑ

### Λέξεις ευρητηρίου

Γενετική, αρτηριακή υπέρταση

### Επικοινωνία

Φοίβος-Κωνσταντίνος Σταμάτης  
Φοιτητής Ιατρικής Σχολής Αθηνών  
E-mail: fstamatis02@gmail.com

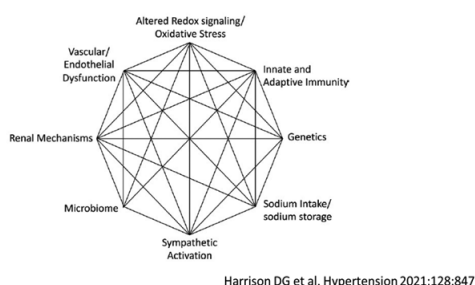
## Αρτηριακή Υπέρταση και Δημόσια Υγεία

**Η** αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), η αύξηση δηλαδή της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) >140/90mmHg, αποτελεί μείζων παράγοντα κινδύνου για πολλές εκφάνσεις του καρδιαγγειακού συνεχούς, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η νεφρική ανεπάρκεια και η καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>1</sup> Η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για 17 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, ενώ η ΑΥ ευθύνεται για εννέα εκατομμύρια εξ αυτών.<sup>2</sup> Η επίπτωση της ΑΥ αυξάνει με την ηλικία, ως εκ τούτου πλέον των 2/3 των ατόμων άνω των 75 ετών είναι υπερτασικοί. Σε μεγάλη ευρωπαϊκή έρευνα που εστίασε στην πρωτογενή πρόληψη, η ΑΠ ρυθμιζονταν εντός στόχου μόνο στο 38% των υπερτασικών που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή.<sup>3</sup> Αυτό φαινομενικά αποτελεί παράδοξο, καθώς η αντιυπερτασική αγωγή έχει καταδείξει, σε πολλές μελέτες, τα οφέλη της ως προς τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.<sup>4</sup>

## Μη κλινικά αίτια υπέρτασης ή αρρυθμιστής αρτηριακής πίεσης

Υπάρχουν αρκετοί λόγοι που αιτιολογούν την μη ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ στο γενικό πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών και ιδιαίτερα σε υπερτασικούς υψηλού κινδύνου. Ένας από τους σημαντικότερους λόγους είναι ότι η αιτιοπαθογένεια της ΑΥ είναι πολυπαραγοντική (**Εικόνα 1**). Πράγματι, στοιχειοθετείται ανατροφοδοτούμενη συσχέτιση περιβαλλοντικών, αιμοδυναμικών, ανοσολογικών και γενετικών παραγόντων, που σε μεγάλο βαθμό καθορίζουν τον υπερτασικό φαινότυπο, χωρίς να είναι πάντα διακριτό ποιος παράγοντας επικρατεί έναντι του

### The contemporary concepts included in the mosaic theory



Εικόνα 1. Η πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια της υπέρτασης

άλλου. Λόγω αυτής της παλυπαραγοντικής υποκείμενης διάδρασης, η ΑΥ ταξινομείται είτε ως πρωτογενής (ιδιοπαθής) είτε ως δευτεροπαθής, με την πρωτοπαθή μορφή να έχει την πρωτοκαθεδρία επιπολασμού (90-95%) και εμμέσως να υποδηλώνει την εγγενή αδυναμία ανεύρεσης διακριτού υποκείμενου αιτίου.

Σε όρους παθοφυσιολογίας, η ΑΠ εξαρτάται από 1) την καρδιακή παροχή (ΚΛΟΑ, κατά λεπτό όγκος αίματος επί την καρδιακή συχνότητα), 2) τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις που κατοπρίζουν συνθετικά τον περιφερικό αρτηριακό τόνο, 3) περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. υπέρμετρη λήψη άλατος, ατμοσφαιρική ρύπανση συμπεριλαμβανόμενης της ηχορύπανσης), 4) την νευρο-ορμονική διέγερση, και 5) ανοσολογικούς παράγοντες.<sup>5</sup> Πολλοί άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, αν και δυσμενώς επηρεάζουν τα επίπεδα της ΑΠ, καθιστούν περαιτέρω δυσχερή τον προσδιορισμό του συντελεστή βαρύτητας εκάστου εκ των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που περισσότερο ή λιγότερο επηρεάζει τα επίπεδα της ΑΠ. Πρόσφατα, η εξέταση του γονιδιώματος, χρησιμοποιείται για την ανίχνευση συγκεκριμένων γονοτύπων που αποτελούν το φαινοτυπικό υπόστρωμα της ιδιοπαθούς ΑΥ.<sup>6</sup>

Ο Pickering<sup>7</sup> ήδη από το 1965 υποστήριξε την πολυπαραγοντική φύση της γενετικής μεταβίβασης της ΑΥ, ενώ προσέδωσε ιδιαίτερη ισχύ στην

επίδραση περιβαλλοντικών παραμέτρων. Η ΑΥ έχει μια μέτρια κληρονομική προδιάθεση (30-50%)<sup>8</sup> και πληθώρα γονιδίων φέρεται να έχουν μια ήπια επίδραση στην ανάπτυξη της ιδιοπαθούς ΑΥ (αύξηση της συστολικής ΑΠ κατά 1 mmHg). Ωστόσο, έχουν αναγνωριστεί ορισμένα σύνδρομα που επιδρούν στην ΑΠ αυξάνοντας τη συστολική συνιστώσα της κατά 10 mmHg και ακολουθούν Μενδελική κληρονομικότητα. Αυτά τα σύνδρομα είναι εξαιρετικά σπάνια και ως εκ τούτου δεν επηρεάζουν σημαντικά τη φυσιολογική κατανομή της ΑΠ στο γενικό πληθυσμό.<sup>9, 10</sup>

Οι πρώτες σχετικές μελέτες με τα γενετικά αίτια της ΑΥ έγιναν σε φυσικά και υιοθετημένα τέκνα και σε σειρές μονοζυγωτικών και μη μονοζυγωτικών διδύμων και βρέθηκε ότι όταν ένα άτομο είχε πρώτου βαθμού συγγένεια με έναν υπέρτασικό ασθενή, τότε εμφάνιζε διπλάσιο κίνδυνο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό να εκδηλώσει ΑΥ. Όσο αυξανόταν ο αριθμός των πρώτου βαθμού υπέρτασικών συγγενών, τόσο αυξανόταν και ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ. Περαιτέρω υποστήριξη για τη συμμετοχή των γονιδίων στην ανάπτυξη της ΑΥ προέρχεται από πειραματικά δεδομένα. Σε ζωικά μοντέλα (τρωκτικά) με ΑΥ, όπου οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να εξαλειφθούν, έχει καταστεί εφικτό να εντοπιστούν χρωμοσωμικές περιοχές (blood pressure quantitative trait loci, BP-QTLs) που ενδέχεται να είναι σημαντικές για την εμφάνιση της ΑΥ.<sup>11</sup>

### Μενδελιανές μορφές μονογονιδιακής ΑΥ

Υπάρχουν τουλάχιστον οκτώ μορφές μονογονιδιακής ΑΥ με σαφές πρότυπο Μενδελικής κληρονομικότητας. Η συμβολή αυτών των γονοτύπων στη διακύμανση της ΑΠ στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται πολύ μικρή. Παρόλα αυτά οι μελέτες των σπανίων αυτών μορφών ΑΥ έχουν συνεισφέρει στο να διαλευκανθεί σημαντικά η αιτιοπαθογένεια της ΑΥ, που σχετίζεται κυρίως με τον έλεγχο των ιόντων K<sup>+</sup> και Na<sup>+</sup> από το νεφρό,

καθώς και των στεροειδών ορμονών. Επίσης, έχουν παράσχει στοιχεία για την επιτυχή προσαρμογή της αντιυπερτασικής θεραπείας με βάση τη γενετική εξέταση.<sup>12</sup> Οι ασθενείς με μονογονιδιακή ΑΥ εκδηλώνουν πρώιμα τη νόσο και συνήθως η αύξηση της συστολικής ΑΠ ξεπερνά τα 10 mmHg. Οι ασθενείς αυτοί δεν μπορούν να θεωρηθούν πως πάσχουν από ιδιοπαθή ΑΥ αφού φέρουν μία συγκεκριμένη γενετική ανωμαλία, υπάρχει δηλαδή γνωστό αίτιο. Παρόλα αυτά, οι μελέτες αυτών των σπάνιων συνδρόμων είναι σημαντικές στην κατανόηση της ιδιοπαθούς ΑΥ αφού αποτελούν τη μόνη καλώς καθοριζόμενη γενετικής φύσεως αιτιολογία. Ακολούθως, οι μελέτες γενετικής συσχέτισης σε γονιδιωματική κλίμακα (Genome-Wide Association Studies, GWAS) θα συνεισφέρουν περαιτέρω στην κατανόηση των γενετικών παραλλαγών για την ανάπτυξη της ιδιοπαθούς ΑΥ.<sup>13</sup>

Πρόσφατα έχουν ταυτοποιηθεί 12 γονίδια που οδηγούν σε διακριτά σύνδρομα με Μενδελική κληρονομικότητα και προκαλούν ΑΥ. Τα δύο από τα τέσσερα γονίδια που προκαλούν το σύνδρομο Gordon έχουν ανακαλυφθεί πρόσφατα. Οι παθολογικοί γενετικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια της μονογονιδιακής ΑΥ ακολουθούν τους Μενδελικούς κανόνες κληρονομικότητας (αυτοσωματικός κυρίαρχος και υπολειπόμενος τύπος) και φαινοτυπικά χαρακτηρίζονται από ηλεκτρολυτικές και ορμονικές διαταραχές. Τα επίπεδα ιόντων K<sup>+</sup> του αίματος σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΑΥ μπορεί ενίοτε να προϊδεάσουν για μενδελιανή μορφή ΑΥ. Η αναγνώριση τέτοιων τύπων ΑΥ είναι σημαντική καθώς σε αρκετές περιπτώσεις καθοδηγεί τη θεραπευτική απόφαση (π.χ. στον θεραπευόμενο με γλυκοκορτικοειδή αλδοστερονισμό ή στη θεραπεία του συνδρόμου Gordon με θειαζίδες).<sup>14</sup>

Ένα από τα σημαντικά μαθήματα από τη μονογονιδιακή ΑΥ είναι πως τα 12 γονίδια ανήκουν σε δύο βασικές ομάδες: 1) σε αυτά που ρυθμίζουν την επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> στο νεφρό και 2) σε αυτά που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των στεροειδών ορμονών, συμπεριλαμβανομένων και των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών.

### Οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου 1 (FHT-I) - Θεραπεύομενος με γλυκοκορτικοειδή αλδοστερονισμός (GRA)

Η θεραπευόμενη με γλυκοκορτικοειδή ΑΥ (glucocorticoid remediable hypertension, GRA) είναι μία αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή που προκαλείται από άνισο μειωτικό ανασυνδυασμό ανάμεσα στο γονίδιο της συνθετάσης της αλδοστερόνης (CYP 11B<sub>2</sub>) και το γονίδιο της 11-β-υδροξυλάσης (CYP 11B<sub>1</sub>). Συνεπώς, η έκκριση της συνθετάσης της αλδοστερόνης τίθεται υπό τον ρυθμιστικό έλεγχο της αδρενοκορτικοτροπικού ορμόνης (ACTH). Κλινικώς, ο φαινότυπος ποικίλλει από σοβαρή, πρώιμης έναρξης ΑΥ (88%) μέχρι ηπιότερη αύξηση της ΑΠ (41%) και μέτρια υποκαλιαιμία. Οι περισσότεροι ασθενείς με αυτή τη νόσο παρουσιάζουν σοβαρή ΑΥ στην παιδική ηλικία ή ακόμα και στη βρεφική ηλικία. Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν επίσης υψηλή συχνότητα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας (11-18%) με υψηλό σχετικό ποσοστό θνητότητας (61%) σε νεαρή ηλικία (31,7 ± 11,3 έτη). Διαγνωστικώς, η απεικόνιση του εγκεφάλου με αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία προτείνεται επί οικογενειακού ιστορικού εγκεφαλικών επεισοδίων και πρώιμης έναρξης ΑΥ. Λόγω των υψηλών ποσοστών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με GRA, συνιστάται έλεγχος κάθε πέντε χρόνια μετά την εφηβεία. Η καταστολή της ACTH με γλυκοκορτικοειδή οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της ΑΠ και είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για τους ασθενείς αυτούς.<sup>15</sup>

### Οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου 2 (FHT-II)

Ο οικογενής υπεραλδοστερονισμός τύπου 2 (FHT-II) είναι παρόμοιος με τον FHT-I στο ότι η έκτοπη σύνθεση αλδοστερόνης συμβαίνει λόγω της απώλειας αρνητικής ανάδρασης που παρατηρείται με τη φυσιολογική έκκριση αλδοστερό-

νης. Ωστόσο, το γονίδιο της συνθεάσης της αλδοστερόνης δεν ελέγχεται από την ACTH όπως στο FHT-I, προκαλώντας μια μη καταστέλλομενη από τη δεξαμεθαζόνη μορφή υπεραλδοστερονισμού. Μια πρόσφατη μελέτη ασθενών που διαγνώστηκαν με FHT-II εμπλέκει μεταλλάξεις κέρδους λειτουργίας στο γονίδιο CLCN2, που κωδικοποιεί ένα κανάλι κλωρίου, το ClC-2, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q27.1. Η FHT-II χαρακτηρίζεται από αμφοτερόπλευρη νόσο του φλοιού των επινεφριδίων και αδενώματα. Η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται από το θετικό οικογενειακό ιστορικό, επειδή η FHT-II παρουσιάζει παρόμοια κλινική και εργαστηριακή εικόνα με τον μη κληρονομικό πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος, αν και απαιτείται περαιτέρω εργασία για τον εντοπισμό άλλων πιθανών αιτιολογικών γονιδίων. Ο βασικός άξονας θεραπείας αυτής της νόσου είναι οι ανταγωνιστές των υποδοχών των αλατοκορτικοειδών ή η ετερόπλευρη επινεφριδεκτομή.

## Ψευδοαλδοστερονισμός τύπου II (σύνδρομο Gordon)

Το σύνδρομο Gordon προκαλείται από μεταλλάξεις σε δύο γονίδια που κωδικοποιούν τις κινάσες σερίνης και θρεονίνης (WNK1 και WNK4). Ο προκύπτων κυτταρικός φαινότυπος οφείλεται σε υπερδραστηριότητα του ευαίσθητου στις θειαζίδες συμμεταφορέα Na-Cl (NCC) και οδηγεί σε υπερβολική κατακράτηση Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> και Cl<sup>-</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η μετάλλαξη των γονιδίων WNK οδηγεί σε αποτυχία της ενδοκυττάρωσης του συμμεταφορέα NCC. Η απώλεια της ανασταλτικής ρύθμισης του NCC στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο προκαλεί υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η δραστηριότητα του WNK4 αναστέλλει άμεσα τη δραστηριότητα του NCC μειώνοντας την έκφρασή του στην εξωκυτταρική μεμβράνη. Η προκύπτουσα αύξηση στην επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> στο

άπω εσπειραμένο σωληνάριο αναστέλλει τη φυσιολογική επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> από τους διαύλους ENaC. Χωρίς επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> από τον δίαυλο ENaC, η απέκκριση K<sup>+</sup> από τον δίαυλο ROMK, καθώς και η ανταλλαγή H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> καταστέλλονται αμφότερα, οδηγώντας στην υπερχλωραιμία και την οξέωση που σχετίζονται με το σύνδρομο Gordon. Το σύνδρομο εκδηλώνεται ως AY, υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και υπερχλωραιμία παρά τη φυσιολογική σπινθηρογραφική διήθηση. Τα θειαζιδικά διουρητικά διορθώνουν τις μεταβολικές διαταραχές και ελαττώνουν την ΑΠ στους πάσχοντες ασθενείς.<sup>16, 17</sup>

## Σύνδρομο Liddle

Το σύνδρομο Liddle προκαλείται από μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις β και γ υπομονάδες του επιθηλιακού διαύλου Na<sup>+</sup> (epithelia sodium channel, ENaC). Η μετάλλαξη αυτών των υπομονάδων διαταράσσει την έκφραση των πλούσιων σε προλίνη περιοχών του κυτταροπλασματικού καρβοξυλικού άκρου και έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια ρυθμιστικών θέσεων δέσμωσης για το Nedd4-2, μια λιγκάση ουβικιτίνης που είναι απαραίτητη για τη διάσπαση του ENaC. Έτσι, οι ENaC συσσωρεύονται και συνεχώς ενεργοποιούνται στον άπω νεφρώνα οδηγώντας σε αυξημένη επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> και επακόλουθη αύξηση του ενδαγγειακού όγκου με απότοκο την εμφάνιση AY. Η επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> που σχετίζεται με το σύνδρομο Liddle είναι ανεξάρτητη από την αλδοστερόνη και χαρακτηριστικό της νόσου είναι η καταστολή της ρενίνης και της αλδοστερόνης. Συνυπάρχει υποχλωραιμία καθώς η περίσσεια Na<sup>+</sup> επαναπορροφάται συνεχώς με ανταλλαγή του K<sup>+</sup> μέσω της αντλίας Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Παρατηρείται επίσης ήπια μεταβολική αλκάλωση, καθώς η αυξημένη επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> αυξάνει την καθαρή αρνητικότητα στον σωληναριακό αυλό, προκαλώντας αύξηση της έκκρισης H<sup>+</sup> μέσω του νεφρικού εξωτερικού μυελικού καναλιού καλίου (ROMK) και

της αντλίας H<sup>+</sup>-ATPase που βρίσκεται σε άλφα παρεμβαλλόμενα κύτταρα.

Η εμφάνιση της ΑΥ είναι πρώιμη, ενώ την κλινική εικόνα συμπληρώνουν τα χαμηλά επίπεδα αλδοστερόνης, η υποκαλιαιμία και η αντίσταση στις περισσότερες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Το οικογενειακό ιστορικό ΑΥ, τα κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης/αλδοστερόνης και η ανταπόκριση στον ανταγωνισμό του ENaC είναι ιδιαίτερα ενδεικτικά, αλλά η οριστική διάγνωση απαιτεί γενετικό έλεγχο. Η τυχαία λήψη δείγματος για αξιολόγηση του λόγου αλδοστερόνης/ρενίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου και η αναλογία >30 αποκλείει τη διάγνωση (όταν εκφράζεται σε ng/dL για την αλδοστερόνη και ng/dL/h για τη ρενίνη). Η αμιλορίδη, ένας ανταγωνιστής των ENaC διορθώνει την αυξημένη επαναρρόφηση του Na<sup>+</sup> των μεταλλαγμένων διαύλων, ελατώνει την ΑΠ και αποκαθιστά τις διαταραχές των ηλεκτρολυτών.<sup>18,19</sup>

## Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων (CAH)

Ορίζεται ως σύνολο αυτοσωματικών γενετικών παθήσεων που σχετίζονται με τη λειτουργία ενζύμων για τη βιοσύνθεση της κορτιζόλης. Αν και η ανεπάρκεια 21α-υδροξυλάσης είναι πιο κοινή, η ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης (11OHD ή CAH τύπου IV) και της 17α-υδροξυλάσης (17OHD ή CAH τύπου V) είναι δύο υπότυποι της CAH, που είναι γνωστό ότι προκαλούν μονογονική ΑΥ. Τα αντίστοιχα ένζυμα ρυθμίζουν διαφορετικά στάδια της στεροειδικής σύνθεσης, αλλά η ανεπάρκεια των 11OHD και 17OHD οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα δεοξυκορτιζόλης και δεοξυκορτικοστερόνης. Αυτά τα ενδιάμεσα προϊόντα ενεργοποιούν στους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών και η ανεξέλεγκτη δραστηριότητα των αλατοκορτικοειδών οδηγεί σε ΑΥ και υποκαλιαιμία. Επίσης, συνυπάρχει κατακράτηση άλατος και ανεπάρκεια των φυλετικών ορμονών.<sup>20</sup>

## Σύνδρομο έκδηλης περίσσειας αλατοκορτικοειδών

Η έκδηλη περίσσεια αλατοκορτικοειδών είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή που προκαλείται από την αδρανοποίηση της 11-β-υδροξυστεροειδικής δευδρογενάσης τύπου II (11β-HSD2). Το γενετικό ελάττωμα οδηγεί σε διαταραγμένη μετατροπή της κορτιζόλης σε κορτιζόνη και στην αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της κορτιζόλης που ενεργοποιεί τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Ο φαινότυπος χαρακτηρίζεται από σοβαρή ΑΥ, υποκαλιαιμία και ανταπόκριση στη σπειρονολακτόνη. Αυτό το σύνδρομο εμφανίζεται στην πρώιμη παιδική ηλικία. Οι βαρέως πάσχοντες μπορεί να εμφανιστούν με χαμηλό βάρος γέννησης και ανωμαλίες ανάπτυξης, ενώ εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία τα ποσοστά θνητότητας είναι υψηλά.<sup>21</sup>

## Αρτηριακή υπέρταση επιταχυνόμενη με την κύηση (σύνδρομο Geller)

Μια μετάλλαξη στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών NR3C2 προκαλεί πρώιμης έναρξης ΑΥ που επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω των αυξημένων επιπέδων προγεστερόνης. Επάγεται ενεργοποίηση των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, αν και η αλδοστερόνη και η ρενίνη καταστέλλονται. Τα επίπεδα K<sup>+</sup> είναι φυσιολογικά σε αυτούς τους ασθενείς. Η διάγνωση μπορεί να γίνει με γενετικό έλεγχο για γονιδιακές μεταλλάξεις στον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών. Η θεραπεία διαφέρει από τη θεραπεία άλλων μορφών μονογονιδιακής ΑΥ, καθώς η σπειρονολακτόνη αντενδείκνυται και μπορεί να επιδεινώσει τη νόσο. Η θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η γέννηση του εμβρύου.<sup>22</sup>



## Γενετικοί καθοριστές της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης

Πολυάριθμες μελέτες του ανθρώπινου γονιδιώματος έχουν παράσχει σημαντικά στοιχεία για την ύπαρξη χρωμοσωματικών περιοχών που συνδέονται με την ΑΠ. Τα γενωμικά αυτά τμήματα, γνωστά ως BP-QTLs, είναι παρόντα σε όλα τα ανθρώπινα χρωμοσώματα, όμως οι σχετιζόμενες με την ΑΠ χρωμοσωμικές περιοχές διαφέρουν μεταξύ ασθενών διαφορετικής εθνικής προέλευσης. Η μέτρια ομοιότητα στη γενετική αρχιτεκτονική των BP-QTLs σε διαφορετικούς πληθυσμούς υποδεικνύει πως υπάρχουν λίγες κοινές γενετικές ποικιλίες που συντελούν στη γονιδιακή ΑΥ. Στις μελέτες παρατηρείται έλλειψη συμπερασματικών δεδομένων επί των συσχετίσεων ΑΥ και κοινών γενετικών ανωμαλιών. Επίσης, γονίδια με μέτριο παθοφυσιολογικό δυναμικό συμμετέχουν ως υπεύθυνα για την εμφάνιση ΑΥ.<sup>23</sup>

Οι σύγχρονες μέθοδοι γονιδιωματικής ανάλυσης επιτρέπουν τη μελέτη της ποικιλομορφίας με πολύ μεγάλη διακριτική ικανότητα και μας ωθούν να επεκτείνουμε τους όρους της ομοζυγωτίας και ετεροζυγωτίας από το επίπεδο του γενετικού τύπου και των αλληλομόρφων γονιδίων σε επίπεδο μοναδικών νουκλεοτιδίων. Έτσι, σήμερα μιλάμε για αλληλόμορφα χωρίς να αναφερόμαστε σε γονίδια, αλλά στη βασική μονάδα όπου εκφράζεται η γενετική ποικιλομορφία, η οποία εδράζεται στους σημειακούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (single nucleotide polymorphisms, SNPs).<sup>24</sup>

Ένας SNP αντιστοιχεί σε μια μοναδική θέση στο γονιδίωμα που διαφέρει μεταξύ ατόμων του πληθυσμού. Θεωρούμε ότι η θέση αυτή είναι πολυμορφική και ως εκ τούτου ένα συγκεκριμένο άτομο μπορεί να είναι ομοζυγώτης ή ετεροζυγώτης για τη συγκεκριμένη θέση. Η συμβολή ξεχωριστών SNPs στη διακύμανση της ΑΥ αναμένεται να είναι μέτρια, ωστόσο η συνύπαρξη πολλαπλών SNPs αναμένεται να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης ΑΥ.

Επίσης, δύο ή περισσότερα SNPs που δεν σχετίζονται με την ΑΥ ως μονές θέσεις ενδέχεται να δρουν από κοινού οδηγώντας σε μεγάλη αύξηση της ΑΠ. Με τον όρο SNP δεν αναφερόμαστε μόνο σε σημειακές νουκλεοτιδικές αντικαταστάσεις, αλλά και σε μονονουκλεοτιδικές ενθέσεις και απαλοιφές. Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει εκατομμύρια SNPs.<sup>13,25</sup>

Πολλαπλές αλληλεπιδράσεις γονιδίων που κωδικοποιούν συστατικά του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και της β-αδρενεργικής σηματοδότησης, φαίνεται να επηρεάζουν το φαινότυπο των υπερτασικών ασθενών. Ήδη από το παρελθόν η έρευνα στράφηκε στους πολυμορφισμούς των γονιδίων που κωδικοποιούν τη σύνθεση των πρωτεϊνών του RAAS:

- Το γονίδιο του αγγειοτασινογόνου (AGT) που διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ΑΥ, βρίσκεται στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 6, στην ίδια περιοχή με το γονίδιο της ρενίνης. Στον πολυμορφισμό Met 235 Thr, το αμινοξύ μεθειονίνη στη θέση 235 της πολυπεπτιδικής αλυσίδας έχει αντικατασταθεί από το αμινοξύ θρεονίνη. Η εθνική προέλευση και το φύλο επηρεάζουν τις συσχετίσεις μεταξύ AGT και ΑΥ. Παρά τις σημαντικές φυλετικές διαφορές πολυμορφισμού με την οποία κατανέμονται οι γονότυποι του M235T στους πληθυσμούς υπάρχει συσχέτιση με την ιδιοπαθή ΑΥ στους Καυκάσιους και στους Ιάπωνες. Στην περίπτωση του Thr 174 Met έχουμε πάλι σημειακή αλλαγή, συγκεκριμένα αντικατάσταση του αμινοξέος θρεονίνη από το αμινοξύ μεθειονίνη στη θέση 174 της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Ο πολυμορφισμός Thr 174 Met συσχετίστηκε με την ποικιλότητα της τιμής της ΑΠ στον πληθυσμό και είναι υπεύθυνος για το 3,1% της συνολικής ποικιλότητας στους άνδρες.<sup>26,27,28</sup>
- Ένα άλλο σημαντικό γονίδιο που εμπλέκεται στο μηχανισμό της ΑΥ είναι το γονίδιο του με-

τατρεπτικού ενζύμου (ACE). Το γονίδιο του ACE παρουσιάζει ένα σημαντικό πολυμορφισμό γνωστό ως I/D ο οποίος καθορίζεται από την προσθήκη (Insertion) ή έλλειψη (Deletion) μιας πολυνουκλεοτιδικής αλληλουχίας μεγέθους 287 ζευγών βάσεων εντοπισμένης στο εσώνιο 16 του γονιδίου.<sup>29</sup> Μία από τις πρώτες δημοσιεύσεις υποστήριξε πως ο γονότυπος DD ήταν σημαντικά συχνότερος σε υπερτασικούς με νεφροπάθεια και αλβουμινουρία.<sup>30</sup> Μελέτη σε παιδιά από τις ΗΠΑ έδειξε πως τα υπέρβαρα παιδιά που είχαν αλλήλιο D είχαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη συστολική ΑΠ συγκριτικά με παιδιά με φυσιολογικό βάρος και γονότυπο II.<sup>31</sup> Στη μελέτη Framingham σε 3095 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι οι γονότυποι DD και ID συνδέθηκαν με την ΑΥ, αλλά μόνο για άνδρες.<sup>32</sup> Συμπερασματικά, συσχετίσεις μεταξύ ΑΥ και πολυμορφισμών ACE ενδέχεται να επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, άλλα γονίδια ή περιβαλλοντικούς παράγοντες με αποτελέσματα η συσχέτιση ΑΥ και γενετικής ποικιλομορφίας του ACE να αμφισβητείται.

- Άλλα γενετικά δίκτυα ρύθμισης της ΑΠ περιλαμβάνουν ποικιλόμορφα που κωδικοποιούν συστατικά της ομοιόστασης του  $\text{Na}^+$ , της ενδοκυττάριας σηματοδότησης και των αγγειοδραστικών μορίων, όπως το μονοξειδίο του αζώτου (NO), καθώς και θέσεις του κωδικοποιούν αυξητικούς παράγοντες.

### Γενετική μελέτη στον ελληνικό υπερτασικό πληθυσμό

Σε γενετική μελέτη υπερτασικού πληθυσμού που συμπεριέλαβε 128 ελληνικές οικογένειες, η ανάλυση του γενετικού υλικού αποκάλυψε τη συσχέτιση μιας περιοχής του 17<sup>ου</sup> χρωμοσώματος μεταξύ των γενετικών θέσεων D1751814 και D175800 με την εμφάνιση της ΑΥ. Η γενετική αυτή θέση πιθανότατα σχετίζεται με το γονίδιο της Ν-μεθυλοτρανσφεράσης (PNMT) που εντοπίζεται στην

ίδια περιοχή (θέση 17q21). Ακολούθως, έγινε συσχέτιση μεταξύ δύο πολυμορφισμών της περιοχής του υποκινητή του PNMT γονιδίου (PNMT-148 και PNMT-343) σε δείγμα τριών εθνικοτήτων: Αφρο-Αμερικανών, λευκών Αμερικανών και Ελλήνων. Οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί σχετίζονται με την ανάπτυξη ΑΥ μόνο στους Αφρο-Αμερικανούς. Εικάζονται αρκετοί λόγοι συσχέτισης του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με την εμφάνιση ΑΥ μόνο στους Αφρο-Αμερικανούς και όχι στους Έλληνες. Πιθανόν, η Ν-μεθυλοτρανσφεράση να μην έχει σημαντικό ρόλο στην κληρονομία της ΑΥ στο λευκό πληθυσμό ή ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός δεν είναι λειτουργικός στη λευκή φυλή.<sup>33</sup>

Επίσης, στους τρεις ανωτέρω πληθυσμούς εντοπίστηκαν πολυμορφισμοί στο πρώτο εξώνιο του γονιδίου της NEEDD4L λιγάσης της ουβικιτίνης. Οι πολυμορφισμοί του συγκεκριμένου γονιδίου οδηγούν στη μείωση της ουβικιτινίωσης και αποικοδόμησης πρωτεϊνών που δρουν ως αντλίες ιόντων  $\text{Na}^+$  και έτσι μια υψηλότερη πυκνότητα των επιθηλιακών αντλιών  $\text{Na}^+$  οδηγεί σε αύξηση της επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  και της ΑΠ. Και στους τρεις υπό μελέτη πληθυσμούς ταυτοποιήθηκαν πολυμορφισμοί που συνδέονται με την ΑΥ. Το γεγονός αυτό ισχυροποιεί την υπόθεση πως το συγκεκριμένο γονίδιο αποτελεί καθοριστικό γενετικό παράγοντα της ΑΥ.<sup>33</sup>

Επίσης, βρέθηκε πως ο συνδυασμός δύο SNPs, των CAT-844AA και CAT-262CT, στον υποκινητή του γονιδίου της καταλάσης συσχετίζεται με την ανάπτυξη ιδιοπαθούς ΑΥ στο δείγμα Ελλήνων υπερτασικών ασθενών, ενώ στο δείγμα των Αφρο-Αμερικανών που μελετήθηκε δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση. Τέλος, στη συγκεκριμένη μελέτη κατέστη ευκρινές πως η ιδιοπαθής ΑΥ ακολουθεί πρότυπο μητρικής κληρονομικότητας, καθώς οι απόγονοι υπερτασικών μητέρων παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΥ συγκριτικά με τους απογόνους υπερτασικών πατέρων. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζονται από πολυμορφισμούς μιτοχονδριακού DNA, που συμβάλλουν στην κληρονομία της ΑΥ.<sup>33</sup>

## Γενετική σύνδεση – Γενετική συσχέτιση – GWAS

Οι επιτυχίες που συντελέστηκαν κατά τη γονιδιωματική εποχή (genomic era) έχουν δημιουργήσει υψηλές προσδοκίες, πως η σωστή χρήση της γενετικής πληροφορίας θα αλλάξει το τρίπτυχο: πρόληψη-διάγνωση-θεραπεία. Σε αντίθεση με τις μονογονιδιακές διαταραχές, τα πολυπαραγοντικά νοσήματα καθορίζονται από μεγάλο αριθμό γενετικών και περιβαλλοντικών (επίκτητων) παραγόντων, καθώς και από τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις. Η γενετική σύνδεση προϋποθέτει τη γνώση των γονοτύπων μεταξύ κοντινών συγγενών με τρόπο που να αντιπαραβάλει το γενεαλογικό δένδρο με τη γενετική πληροφορία για να εξαγάγει συμπεράσματα σχετικά με τον τρόπο που έχουν κληρονομηθεί τα διάφορα χαρακτηριστικά. Η γενετική σύνδεση αποδείχτηκε λίαν αποτελεσματική σε υπερτασικές οικογένειες για να ανιχνευθούν μονογονιδιακά υπερτασικά σύνδρομα. Είναι όμως πολύ δύσκολο να χρησιμοποιηθεί το μοντέλο των οικογενειών για να ανιχνευθούν γονίδια που σχετίζονται με την ιδιοπαθή ΑΥ, γιατί απαιτείται πολύ μεγάλο δείγμα πληθυσμού.

Στην περίπτωση των πολυπαραγοντικών νόσων, όπως η ΑΥ, χρησιμοποιούμε τη γενετική συσχέτιση, που μας επιτρέπει να μελετήσουμε τη γενετική ποικιλομορφία σε μεγάλο αριθμό ατόμων και στατιστικούς εκτιμητές για την εντόπιση γονιδιωματικών περιοχών. Δηλαδή, συγκεντρώνεται μεγάλος αριθμός SNPs από μεγάλο αριθμό ατόμων και μέσω στατιστικής εκτίμησης ανασυστήνονται απλότυποι (haploblocks) για το σύνολο του πληθυσμού. Οι δέσμες απλοτύπων συνθέτουν το γενετικό πρότυπο ευρύτερων ομάδων πληθυσμού. Μεταβαίνουμε δηλαδή από το επίπεδο των απλών πολυμορφισμών σε πιο διευρυμένες μονάδες γενετικής πολυμορφίας. Παρόλο που κάθε άτομο μπορεί να φέρει διαφορετικά αλληλόμορφα SNPs σε συγκεκριμένες θέσεις, οι δέσμες (haploblocks) είναι καλά ορισμένες και καθώς ο απλότυπος ορίζει ένα υποσύνολο πλη-

θυσμού παρά ένα ορισμένο άτομο, πολλά άτομα του ίδιου πληθυσμού μπορεί να μοιράζονται την ίδια διάταξη haploblocks.<sup>34</sup>

Για να διερευνήσουμε γενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση σύνθετων πολυπαραγοντικών νόσων θα πρέπει να πραγματοποιήσουμε μελέτες που αφορούν όλο το γονιδίωμα (genome-wide association studies, GWAS). Σε αυτές τις μελέτες που χρησιμοποιούν υψηλής απόδοσης τεχνολογία γονοτύπωσης DNA, ταυτοποιούνται εκατομμύρια SNPs σε όλη την έκταση του γονιδιώματος, γίνεται δηλαδή σάρωση του γονιδιώματος. Η ανάλυση βασίζεται στην αρχή της ταυτοποίησης κοινών πολυμορφισμών που στατιστικά διαφέρουν μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, όπου ασθενείς θεωρούνται αυτοί που εκφράζουν τον φαινότυπο ΑΥ και μάρτυρες όσοι δεν εμφανίζουν τον υπό μελέτη φαινότυπο. Επειδή η GWAS ανάλυση προσδιορίζει τη συσχέτιση εκατομμυρίων SNPs στο γονιδίωμα και υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ψευδώς θετικών συσχετίσεων, θα πρέπει να γίνει επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων σε μεγάλες κοόρτες υπερτασικών ασθενών. Εφόσον τεκμηριωθεί η γενετική συσχέτιση, εν συνεχεία θα πρέπει να τεκμηριωθεί και η απόκριση της ΑΠ στη φαρμακευτική αγωγή.<sup>35</sup>

Σύμφωνα με τη θεωρία της σπανιότητας των αλληλομόρφων υπάρχει συνολικά μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της διεισδυτικότητας ενός αλληλόμορφου και της συχνότητάς του στον πληθυσμό. Κάτι τέτοιο είναι αναμενόμενο καθώς ένα αλληλόμορφο που η επίδρασή του είναι μεγάλη θα πρέπει εκ των πραγμάτων να είναι σπάνιο λόγω του εξελικτικού μειονεκτήματος που έχουν οι φορείς του να το μεταδώσουν. Τα πολύ σπάνια διεισδυτικά αλληλόμορφα είναι χαρακτηριστικά μενδελικών μονογονιδιακών παθήσεων. Μελέτες GWAS δείχνουν ότι μπορεί να συνυπάρχουν κοινοί πολυμορφισμοί με μικρά μεγέθη αποτελέσματος και σπάνιοι πολυμορφισμοί με μεγαλύτερα μεγέθη ή ακόμα και μεταλλάξεις.<sup>36-38</sup>

Το 2009 ο Levy ανέφερε τέσσερις γονιδιακές συσχετίσεις με τη συστολική ΑΠ (ATP2B1, CYP



17A1, PLEKHA7, SH2B3). Το μέγεθος του αποτελέσματος ήταν μικρό και η αναλογία της διακύμανσης της συστολικής ΑΠ που δικαιολογείται από 10 SNPs ήταν 1%.<sup>39</sup> Το ATP2B1 κωδικοποιεί μια ισομορφή ΑΤΡάσης ασβεστίου στην πλασματική μεμβράνη που εκφράζεται στο αγγειακό ενδοθήλιο και αφαιρεί ασβεστίου από το κύτταρο. Το CYP17A1 είναι ένζυμο που εμπλέκεται στη σύνθεση στεροειδών ορμονών. Η μεγαλύτερη συνεισφορά μέχρι σήμερα ως προς τον αριθμό των γενετικών τόπων που σχετίστηκαν με την ΑΥ είναι από τη μελέτη ICBP του 2011 που αποκάλυψε 43 αλληλόμορφα.<sup>14, 40</sup> Στη μελέτη ICBP ιχνηλατήθηκαν 69.395 άτομα με γονοτύπηση 13.3661 ατόμων και επιβεβαιώθηκαν 13 γενετικοί τόποι.<sup>41,42</sup> Συνολικά περιγράφηκαν 29 SNPs που αυξάνουν τον κίνδυνο ΑΥ, αν και με διαφορετικά μεγέθη αποτελέσματος. Για κάθε γενετικό αλληλόμορφο το μέγεθος του αποτελέσματος ήταν 1 mmHg για τη συστολική ΑΠ και 0,5 mmHg για τη διαστολική ΑΠ. Ακόμα και αν αθροιστούν και τα 29 SNPs ευθύνονται για το 1-2% της διακύμανσης της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ.

## Η υπόθεση της χαμένης κληρονομικότητας - Missing Heritability

Λαμβάνοντας υπόψη ότι εκατοντάδες γενετικοί πολυμορφισμοί σχετίζονται με τον υπερτασικό φαινότυπο, αλλά ερμηνεύουν μόνο σε μικρή αναλογία (έως 2%) την αιτιοπαθογένεια της νόσου, οι γενετικοί πολυμορφισμοί δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μοντέλα πρόβλεψης της πιθανότητας εκδήλωσης ΑΥ και προσδιορισμού του μελλοντικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτό μπορεί να οφείλεται στα εξής:

- Υπάρχουν ανεξερεύνητοι γενετικοί τόποι
- Η εξέλιξη και η φυσική επιλογή αναμένεται να επιδράσουν προς την κατεύθυνση της εξάλειψης σοβαρών και αιτιολογικά συνδεδεμένων με την ΑΥ πολυμορφισμών στο γενικό πληθυσμό
- Πολλά από τα SNPs που χρησιμοποιούνται σε

πλατφόρμες γονοτύπησης βρίσκονται σε ανισορροπία διασύνδεσης με αιτιολογικά SNPs, γεγονός που πιθανώς οδηγεί σε υποεκτίμηση του μεγέθους της γενετικής σχέσης πολυμορφισμών και ΑΥ

- Οι μελέτες δεν περιλαμβάνουν στο σχεδιασμό και στις αναλύσεις τους αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων, καθώς και μεταξύ γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων, γεγονός που συμβάλλει στην αδύναμη και μη σαφώς τεκμηριωμένη σχέση γονιδίων και ΑΥ.

## Συμπεράσματα

Η ιδιοπαθής ΑΥ είναι μια πολυπαραγοντική νόσος στην παθογένεια της οποίας εμπλέκονται μηχανιστικοί, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Ποσοστό 30-50% της διακύμανσης της ΑΥ θεωρείται πως είναι γενετικά καθορισμένη. Η μελέτη μενδέλειων διαταραχών που επηρεάζουν τη ρύθμιση της ΑΠ στα ακραία όρια του φάσματος της κατανομής (πρώιμη και σοβαρή ΑΥ) ταυτοποίησε σπάνιες αιτιολογικές μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες εμπλεκόμενες στη νεφρική διαχείριση των ηλεκτρολυτών  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$ , καθώς και στη δράση των στεροειδών ορμονών. Η σπουδαιότητα αυτών των μηχανισμών έγκειται στο ότι οι συγκεκριμένες πρωτεΐνες αποτελούν στόχο της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής (θειαζίδες, αναστολείς RAAS, αναστολείς υποδοχέων αλατοκορτικοειδών). Η συμβολή των μενδέλειων διαταραχών, παρά το ότι προκαλούν σοβαρή ΑΥ, θεωρείται πολύ μικρή αναφορικά με τη διακύμανση της ΑΥ στο γενικό πληθυσμό λόγω της σπανιότητας αυτών.

Η GWAS ανάλυση έχει οδηγήσει στην ταυτοποίηση παθολογικών γενετικών τόπων και αλληλομόρφων που φαίνεται ότι συμβάλλουν στην εκδήλωση της ΑΥ. Μελλοντικές μελέτες θα διασαφηνίσουν τους πολυγονιδιακούς καθοριστές σε πιο πρακτικό και ουσιώδες κλινικό επίπεδο, δηλαδή στη φαρμακευτική ανταπόκριση της ΑΥ

σε διάφορους φαρμακευτικούς παράγοντες και θα καθορίσουν τη φαρμακογενωμική της ΑΥ. Πιθανώς εκεί να αναζητηθούν και τα αίτια της μη ικανοποιητικής ρύθμισης της ΑΥ στους χρησιμοποιούμενους φαρμακευτικούς παράγοντες και να προταθεί λύση προσαρμοσμένη στο εξατομικευμένο φαρμακογενωμικό προφίλ.

## Βιβλιογραφία

1. Lawes CM, Hoorn S Vander, Rodgers A. Global burden of blood pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371(9623):1513-8
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. Reflections on hypertension control rates. *Arch Intern Med*. 2002;162:131-132
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380: 2224 -2260
4. Freis ED, Chairman MD, Ramirez EA, et al. Effects of treatment on morbidity in hypertension II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970 Aug;213(7):1143-52
5. Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992;72:231-300
6. Levy D, DeStefano AL, Larson MG, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham heart study. *Hypertension* 2000;36: 477-483.
7. Pickering G. Hyperpiesis: High Blood Pressure without evident cause: Essential Hypertension. *Br Med J* 1965;2:1021-1026
8. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res* 2015;116: 937-959
9. Boyden LM, Choi M, Choate KA, et al. Mutations in kelch-like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities. *Nature* 2012;482:98-102
10. Pylypenko O, Beaurain G, Bonnefond A, et al. KLHL3 mutations cause familial hyperkalemic hypertension by impairing ion transport in the distal nephron. *Nat Genet* 2012;44:456-460, S1-3
11. Tomaszewski M, Brain NJR, Charchar FJ, et al. Genetics of human essential hypertension-from single mutations to quantitative trait loci. In Re Rn editor. *Molecular mechanisms in hypertension*. Abingdon: Taylor & Francis Medical books 2006;241-248
12. Lifton RP. Genetic dissection of human blood pressure variation: common pathways from rare phenotypes. *Harvey Lect* 2004;100:71-101
13. Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, et al. 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010;467:1061-1073
14. Ehret G, Caulfield M. Genes for blood pressure :an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J* 2013;34(13):951-61
15. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992;355:262-265
16. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001;293:1107-1112
17. Disse-Nicodeme S, Achard JM, Desitter I, et al. A new locus on chromosome 12p13.3 for pseudohypoaldosteronism type II, an autosomal dominant form of hypertension. *Am J Hum Genet* 2000;67:302-310
18. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Brief report: Liddle's syndrome revisited—a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med* 1994;330:178-181
19. Liddle GW, Island DP, Ney RL, et al. Nonpituitary neoplasms and Cushing's syndrome. Ectopic 'adrenocorticotropin' produced by nonpituitary neoplasms as a cause of Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 1963;111:471-475
20. Goldsmith O, Solomon DH, Horton R. Hypogonadism and mineralocorticoid excess. The 17-hydroxylase deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1967;277:673-677
21. White PC, Dupont J, New MI, et al. A mutation in CYP11B1 (Arg-448 -His) associated with steroid 11 beta-hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin. *J Clin Invest* 1991;87:1664-1667
22. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000;289:119-123
23. Barkley RA, Chakravarti A, Cooper RS, et al. Positional identification of hypertension susceptibility genes on chromosome 2. *Hypertension* 2004;43:477-482

24. Gray I, Campbell D, Spurr N. Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics. *Human Molecular Genetics* 2000;9(16):2403-2408
25. Sebat J, Lakshmi B, Troge J, et al. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* 2004;305:525-528
26. Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. A Polymorphism of the Angiotensinogen Gene Associated With Variation in Blood Pressure in a Genetic Isolate, *Circulation* 1994;90:2207-2212
27. Yamagishi K, Iso H, Tanigawa T, et al. High Sodium Intake Strengthens the Association between Angiotensinogen T174M Polymorphism and Blood Pressure Levels among Lean Men and Women: a Community-Based Study, *Hypertens Res* 2004;27: 53-60
28. Pereira TV, Nunes ACF, Rudnicki M, et al. Meta-Analysis of the Association of 4 Angiotensinogen Polymorphisms With Essential Hypertension A Role Beyond M235T?, *Hypertension* 2008;51:778-783
29. Caulfield M, Lavender P, Farrall M, et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med* 1994;330(23):1629-1633
30. Pontremoli R, Sofia A, Tirota A, et al. The deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(12): 2550-2558
31. Eisenmann JC, Sarzynski MA, Glenn K, et al. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:14
32. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, et al. Evidence for Association and Genetic Linkage of the Angiotensin-Converting Enzyme Locus With Hypertension and Blood Pressure in Men but Not Women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;97:1766-1772.
33. Kouremenos N, Zacharopoulou I, Triantafyllidi H, et al. Genes and genetic variations involved in the development of hypertension: focusing on a greek patient cohort. *Hellenic J Cardiol* 2014;55(1):9-16
34. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-1320
35. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9:356-369
36. Chakravarti A. Population genetics—making sense out of sequence. *Nat Genet* 1999;21:56-60
37. Lander ES. The new genomics: global views of biology. *Science* 1996;274:536-539.
38. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet* 2001;17:502-510
39. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009;41: 677-687
40. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011;478:103-109
41. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 2009;41:666-676
42. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009;41:677-687

## Genetics of Arterial Hypertension

Foivos-Konstantinos Stamatis<sup>1</sup>, Helena Michalopoulou<sup>2</sup>,  
Elias Sanidas<sup>2</sup>, Dimitrios Papadopoulos<sup>2</sup>, Thekla Lytra<sup>3</sup>,  
Grigorios Laxanas<sup>2</sup>, Theocharis Anastasiou<sup>2</sup>, Costas Thomopoulos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National and Kapodistrian University of Athens, Laikon General Hospital, Athens, Greece

<sup>2</sup> Department of Cardiology, Laikon General Hospital, Athens, Greece

<sup>3</sup> 3d Department of Cardiology, Sotiria General Hospital of Thoracic Diseases, University of Athens

**Keywords:** Blood pressure; genetics; hypertension

### Abstract

Hypertension is one of the major risk factors for cardiovascular disease, including coronary heart disease, stroke, and heart or renal failure. However, blood pressure control in hypertensive individuals remains problematic also because of the multifarious pathophysiological disease nature based on interactions between genetic, environmental, hemodynamic, and neuroendocrine factors. Focusing on genetics, the identification of causal determinants has been, by and large, undetermined, excluding rare sporadic monogenic hypertensive syndromes (e.g., genes related to renal sodium handling or steroid hormone metabolism) with a direct repercussion on blood pressure elevations. So far, genome-wide association studies have revealed genetic variants associated with blood pressure and might explain at least partly the variability of blood pressure at a population level. New large-scale studies in the genomic arena may identify polygenic determinants of elevated blood pressure and their effect on the development of hypertension.