

Palabras clave

Hipertensión arterial, genes, formas mendelianas, biología de sistemas, epigenética.

Abreviaturas utilizadas

ACE: enzima de conversión de la angiotensina.
ACTH: adrenocorticotrofina.
AGT: angiotensinógeno.
AME: exceso aparente de mineralocorticoides.
AT1R: receptor de la angiotensina II de tipo 1.
CLOCK: gen del sistema endógeno de reloj interno celular (del inglés “circadian locomotor kaput”).
CRY1: criptocromo de tipo 1.
CYP11B2: aldosterona sintetasa.
DNA: ácido desoxirribonucleico.
EnaC: canal epitelial de sodio.
GLP1: péptido similar al glucagón de tipo 1.
GRA: aldosteronismo remediable por glucocorticoides.
GWAS: estudios de asociación de genoma completo.
HSD11B2: 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2.
PGC1A: cofactor de tipo 1 A del PPARgamma
PPARs: receptores activados por el proliferador de peroxisomas.
SLC6A4: transportador de serotonina.
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.
TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.
TRH: hormona liberadora de tirotrófina.
WNK: serina/treonina proteínas cinasas sin lisina.

Síntesis Inicial

La hipertensión arterial primaria es una enfermedad compleja y, por lo tanto, incluye desde formas monogénicas, síndromicas o mitocondriales muy poco frecuentes hasta la forma poligénica y multifactorial más frecuente, llamada apropiadamente “esencial”. En las primeras es indudable la contribución de la base genética, cuyo conocimiento contribuye con el diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, en asociación con la forma poligénica y multifactorial, en la que la interacción con el medio ambiente es crucial, se han descrito variantes en más de 600 genes, con un efecto usualmente pequeño y que explican una porción menor de los casos. Como tales, agregan poco valor predictivo a los factores de riesgo tradicionales.

Es posible que el aporte de nuevas tecnologías amplíe el espectro de variantes génicas con un efecto mayor o el conocimiento de los factores epigenéticos ayude a definir la llamada heredabilidad perdida.

ASPECTOS GENERALES

Al intentar identificar el riesgo genético de sufrir hipertensión arterial esencial se debe contemplar que la definición

clínica de hipertensión es operativa y puede ayudar a los médicos a tomar decisiones acerca del tratamiento, pero no hay división biológica aparente entre hipertensión y normotensión, ya que la presión arterial, como otras enfermedades

complejas comunes, es una variable cuantitativa. De hecho, la relación entre presión arterial y riesgo coronario, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal u otras complicaciones macro o microvasculares es continua y no habría un umbral por debajo del cual el riesgo cardiovascular sea nulo. Así, se producen más casos de enfermedad coronaria atribuidos a incrementos de la presión arterial en el rango de normotensión que en el de hipertensión manifiesta. Podríamos decir que el efecto de un número importante de genes se combina para dar una gradación de niveles de presión arterial y resulta, entonces, la distribución de esta variable aproximadamente gaussiana, que se observa en la población general.

Además, existe una cantidad de variables del medio ambiente (por ej., la magnitud de la ingesta calórica, de sodio, calcio, potasio, etc.) que tienen diferente influencia en el desarrollo del fenotipo final e interactúan con distintas poblaciones de genotipos, lo que resulta en fenotipos muy diferentes (por ej., normo e hipertensión). Un ejemplo claro lo constituyen los afroamericanos entre quienes la prevalencia de hipertensión arterial es muy superior a la que sufren poblaciones africanas de origen étnico similar.

Formas monogénicas o de transmisión mendeliana

El descubrimiento ya no tan reciente de las mutaciones específicas que causan las formas monogénicas, o de transmisión mendeliana de hipertensión arterial es una prueba demostrable del poder de la genética molecular. El mecanismo en todos los casos parece ser el aumento de la reabsorción de sodio en el nefrón distal con la consecuente expansión del volumen extracelular. Algunos involucran: a) el transporte de Na⁺ en las células del túbulo contorneado distal, como en el síndrome de Liddle con mutaciones activadoras de las subunidades que constituyen el canal epitelial de sodio (EnaC); b) dos tipos del síndrome de Gordon con mutaciones en dos serina/treonina proteínas cinasas sin lisina (WNK) de tipo 1 o 4; y c) el exceso aparente de mineralocorticoides (AME), con mutaciones inactivantes de la isoforma renal de la enzima que metaboliza el cortisol a cortisona y protege al receptor mineralocorticoide de la activación por cortisol, la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (HSD11B2). Por otro lado, la producción inapropiada de esteroides adrenales puede conducir al mismo efecto, como en el caso del aldosteronismo remediable por glucocorticoides (GRA), en el cual el paciente porta un gen quimera que codifica para la aldosterona sintetasa, pero bajo la regulación de la ACTH o el hiperaldosteronismo familiar de tipo 2.¹ Existen algunos casos aún más raros que no explicaremos por razones de espacio, pero que involucran formas mitocondriales.

Todas estas formas monogénicas pueden ser relativamente benignas y no implicar cambios electrolíticos importantes, aunque puede ayudar al diagnóstico diferencial la relación aldosterona:renina, la determinación de esteroides atípicos, como los derivados 11 oxo o hidroxilados del cortisol, o la relación tetrahydrocortisona:tetrahydrocortisol

(ensayos de escasa disponibilidad en la práctica habitual). Suelen no responder muy bien al tratamiento convencional. Por esta razón, estas formas monogénicas deben descartarse en el niño, adolescente o adulto muy joven hipertenso mediante diagnóstico molecular o clínico.

Sin embargo, la relevancia de los genes causantes de estos síndromes como contribuyentes a la variación de la presión arterial en la población general aún no es clara y es probable que sea poca. De hecho, dependiendo del grupo étnico o geográfico, más del 95% de los pacientes no poseen ninguna de estas formas. Se puede deducir, entonces, que es probable que la genética subyacente en la mayoría de pacientes sea poligénica e involucre una mezcla de variantes relativamente comunes de genes, los cuales conferirían susceptibilidad o resistencia a la hipertensión.² Hoy se debería limitar la denominación hipertensión esencial a esta forma, y reservar la definición de secundaria para las formas monogénicas antes citadas

Forma poligénica y multifactorial

Aunque las inconsistencias de la genética de la variación de la presión arterial entre los animales experimentales y el hombre han provocado ciertas dudas acerca de la relevancia de estos modelos en relación a la hipertensión esencial, éstos han brindado información importante para entender la fisiopatología de la hipertensión esencial y cuáles regiones cromosómicas podrían estar asociadas a la variabilidad de la presión arterial (para una excelente revisión véase referencia 3).

En los últimos años, los estudios de asociación de genes "candidatos", a los cuales nuestro laboratorio ha realizado importantes contribuciones,⁴⁻¹¹ como los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (enzima de conversión, ACE, angiotensinógeno, AGT, aldosterona sintetasa, CYP11B2, receptor de la angiotensina II de tipo 1, AT1R, etc.) y otros enumerados en la tabla 4-1 (TRH, PGC1A, TNF α , etc.; véase en el Apéndice), han brindado una lista importante de variantes asociadas a la enfermedad. Algunas de estas asociaciones fueron puestas en duda y con el desarrollo de los *microarrays* fue posible estudiar cientos de miles de variantes génicas en una muestra a partir de los llamados estudios de asociación de genoma completo (GWAS); éstos tienen la virtud de realizar una búsqueda libre de preconceptos, aunque la necesaria corrección por el múltiple testeo hace que el poder estadístico sea bajo, lo que aumenta la probabilidad de falsos negativos y conlleva la necesidad de estudiar decenas de miles de casos y controles simultáneamente. Estas objeciones resultaron bastante ciertas y la relación beneficio-costo fue baja, ya que la lista de nuevos genes aportados por los GWAS fue muy limitada. Lo cierto es que hoy contamos con varios cientos de genes cuyas variantes han sido asociadas a hipertensión arterial y pueden ser consultadas en la Genetic Association Database (<http://geneticassociationdb.nih.gov/>) de libre acceso. Una búsqueda acotada a aquellos genes encontrados en más de una cita bibliográfica arroja una lista de casi 200 genes, según se muestra en la tabla 4-1 (disponible en el sitio libro@saha.org.ar; véase en el Apéndice).

Otra forma de revisar la literatura en forma sistemática y arribar a conclusiones similares se puede efectuar con herramientas bioinformáticas especialmente desarrolladas, como el software **Platform for Exploration of Significant Concepts AssociateD to co-Occurrences Relationships** (PESCADOR: <http://cbdm.mdc-berlin.de/tools/pescador/>) (figura 4-1, datos no publicados; véase en el Apéndice). A pesar de que a primera vista puede parecer que las funciones de estos genes no guardan relación entre sí, un análisis de la interacción entre las proteínas que codifican, su potencial coexpresión, su colocación y su pertenencia a procesos biológicos particulares muestran un interactoma (el conjunto de interacciones que se pueden obtener mediante herramientas de biología de sistemas) donde convergen en vías de control del equilibrio energético (leptina y su receptor, la proopiomelanocortina, receptores de la hormona melanocitoestimulante, péptido YY, incretinas como el GLP1 y su receptor, etc.), metabolismo (receptores activados por el proliferador de peroxisomas, PPARs, insulina y su receptor, etc.), inflamación (NOS, prostaglandina sintetasa, TNF α , Interleucinas, metaloproteinasas y sus inhibidores, etc.) y, por supuesto, reguladores de medio intracelular, como transportadores de iones, canales iónicos y componentes del SRAA. Es interesante mencionar que aparecen también algunos componentes del reloj biológico interno celular menos obvios, como el CLOCK y el CRY1. Para conocer la lista completa de los procesos biológicos (descritos en inglés como *gene ontology terms*) involucrados de manera significativa y los respectivos genes participantes, así como el número de genes de todo el genoma que podrían participar de los procesos por sus similitudes con los genes de la tabla 4-1, remítase a la tabla 4-2 (disponible en el sitio libro@saha.org.ar; véase en el Apéndice).

Heredabilidad “perdida”

Lamentablemente, salvo en el caso de las formas monogénicas, el efecto sobre la presión arterial asociado a las variantes individuales es muy moderado con *odds ratios* (una estimación del riesgo relativo de producir hipertensión) que en promedio son iguales o menores que 1,5. Si se asume la independencia de efecto, se necesitarían más de 7 variantes presentes de manera simultánea en el mismo individuo para que el riesgo acumulado sea razonablemente alto (mayor que 10). Esta combinatoria, asignando una frecuencia del 50% al alelo de riesgo, se daría solamente en menos del 5% de la población. Dicho de otro modo, la proporción de la varianza de la presión arterial explicada por estas variantes genéticas no supera el 15%, cuando sería esperable que por lo menos el 50% de esta varianza sea heredada. A esta diferencia nos referimos con el término heredabilidad “perdida”.

En realidad, es posible que una de las causas sea la asunción del efecto “independiente”. Lo más probable es que haya interacción o efecto sinérgico entre las variantes genéticas (epistasia) y el medio ambiente, como hemos demostrado para el CLOCK y el transportador de serotonina

(SLC6A4) en una población de trabajadores del ámbito de Buenos Aires.¹² En este caso, las variantes de riesgo de ambos genes producían un efecto de aumento significativo de la presión arterial y otros rasgos del síndrome metabólico, específicamente en los trabajadores de turno rotativo, una población vulnerable a sufrir los componentes de dicho síndrome.

La otra posible explicación es que podrían tener un efecto importante no sólo factores genéticos aún ocultos, los cuales podrían ir saliendo a la luz con las técnicas más poderosas que hoy permiten secuenciar el genoma completo a un costo relativamente bajo (aunque todavía haciendo frente a múltiples desafíos), sino también factores llamados epigenéticos. Estas marcas epigenéticas modifican la expresión de los genes por alteración covalente, no de la secuencia, pero sí de la estructura, ya sea del DNA (metilación de las citosinas) o de las histonas (acetilación, metilación, etc.), que son dinámicas, modificables por factores ambientales y hasta heredables entre generaciones. Precisamente, nosotros encontramos que la metilación del promotor de genes particulares, como el PGC1A (PPARGC1A), se encontraba asociada al índice de masa corporal de la madre en recién nacidos con peso anormal al nacer.¹³ Estas modificaciones podrían explicar por qué estos neonatos pueden desarrollar con mayor frecuencia componentes del síndrome metabólico en la adultez.

Un hecho que confirma esta presunción es que hemos verificado modificaciones similares en adolescentes con hipertensión e insulinoresistencia.¹⁴

Para finalizar, la genética ha esclarecido múltiples formas mendelianas de hipertensión arterial, lo que contribuye con el diagnóstico y la explicación de los mecanismos fisiopatológicos que sirven de base para nuevas hipótesis de trabajo. Ha sido menos exitosa en el intento de explicar las bases de la forma poligénica y multifactorial, deuda que se extiende a otras enfermedades complejas, como la obesidad y la diabetes, pero que puede ser zanjada con las técnicas de secuenciación de nueva generación. Ciertamente, la genética hoy es aplicable a todas las disciplinas médicas y es algo que el profesional moderno debe incorporar a su conocimiento.

Aunque no es motivo de este capítulo, un área de aplicación cierta es la farmacogenómica, que consiste en la utilización del conocimiento de la influencia de variantes genéticas sobre la eficacia y los efectos adversos de los fármacos, y cuenta con suficiente desarrollo para su aplicación clínica. Un ejemplo claro lo constituye la caracterización de genotipos relacionados con la respuesta farmacológica a los inhibidores de la ACE y el AT1R.¹⁵

Bibliografía sugerida

1. Vehaskari, V.M. Heritable forms of hypertension. *Pediatr Nephrol*, 2009;24(10):1929-1937.
2. Pirola, C.J. Molecular genetics of essential hypertension. Susceptibility and resistance genes. Buenos Aires, *Medicina*, 2000;60(1):59-66.
3. Cowley, A.W. Jr. The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet*, 2006; 7(11):829-840.

4. García, S.I.; Porto, P.I.; Dieuzeide, G.; Landa M.S.; Kirsznner, T.; Plotquin, Y.; Gonzalez, C.; Pirola, C.J., Thyrotropin-releasing hormone receptor (TRHR) gene is associated with essential hypertension. *Hypertension*, 2001; 38(3 Pt 2):683-687.
5. Garfunkel, V.A.; Porto, P.I.; García, S.I.; Dieuzeide, G.; Kirsznner, T.; Plotquin, Y.; Spataro, R.J.; González, C.; Pirola, C.J. Hyperhomocysteinemia but not MTHFR genotype is associated with young-onset essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 2003;17(5):361-364.
6. Porto, P.I.; García, S.I.; Dieuzeide, G.; Gonzalez, C.; Pirola, C.J. Renin-angiotensin-aldosterone system loci and multilocus interactions in young-onset essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 2003;25(2):117-130.
7. Sookoian, S.; García, S.I.; Porto, P.I.; Dieuzeide, G.; Gonzalez, C.D.; Pirola, C.J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its coactivator-1 alpha may be associated with features of the metabolic syndrome in adolescents. *J Mol Endocrinol*, 2005;35(2):373-380.
8. Sookoian, S.; Gianotti, T.F.; Gonzalez, C.D.; Pirola, C.J. Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*, 2007;25(1):5-13.
9. Sookoian, S.; Gianotti, T.F.; Gemma, C.; Burgueno, A.L.; Pirola, C.J. Role of genetic variation in insulin-like growth factor 1 receptor on insulin resistance and arterial hypertension. *J Hypertens*, 2010;28(6):1194-1202.
10. Sookoian, S.; Pirola, C.J., Metabolic syndrome: from the genetics to the pathophysiology. *Curr Hypertens Rep*, 2011;13(2):149-157.
11. Sookoian, S.C.; Gonzalez, C.; Pirola, C.J. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes Res*, 2005;13(12):2122-2131.
12. Sookoian, S.; Gianotti, T.F.; Burgueno, A.; Pirola, C.J. Gene-gene interaction between serotonin transporter (SLC6A4) and clock modulates the risk of metabolic syndrome in rotating shiftworkers. *Chronobiol Int*, 2010;27(6):1202-1218.
13. Gemma, C.; Sookoian, S.; Alvarinas, J.; García, S.I.; Quintana, L.; Kanevsky, D.; Gonzalez, C.D.; Pirola, C.J. Maternal pregestational BMI is associated with methylation of the PPARGC1A promoter in newborns. *Obesity (Silver Spring)*, 2009;17(5):1032-1039.
14. Gemma, C.; Sookoian, S.; Dieuzeide, G.; García, S.; Gianotti, T.F.; Gonzalez, C. D.; Pirola, C.J. Methylation of TFAM gene promoter in peripheral white blood cells is associated with insulin resistance in adolescents. *Mol Genet Metab*, 2010;100(1):83-87.
15. Sookoian, S.; Castano, G.; García, S.I.; Viudez, P.; Gonzalez, C.; Pirola, C.J. A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol*, 2005;100(3):636-642.

Soporte:

Este trabajo fue parcialmente financiado con subsidios de la UBA (UBA-CYT CM04) y la Agencia Nacional de Promoción de la Ciencia y la Tecnología (PICTs 2008-1521, 2010-0441). El autor pertenece a la Carrera del Investigador Científico del CONICET.