

Factores genéticos en la hipertensión arterial

E. Pamies Andreu, I. Vallejo Maroto y J. Carneado de la Fuente

Unidad de Hipertensión Arterial y Lípidos. Departamento de Medicina Interna.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

La hipertensión arterial (HTA) resulta de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Aunque las bases genéticas de la enfermedad están firmemente establecidas y el desarrollo en el campo de la biología molecular y genética ha sido muy importante en los últimos años, el avance en el conocimiento de las alteraciones genéticas causantes de la HTA no ha sido muy satisfactorio. Se han identificado las mutaciones genéticas responsables de algunas formas raras de hipertensión de origen mendeliano, pero el estudio de los genes posiblemente implicados en la herencia de la HTA (genes candidatos) ha dado en general resultados contradictorios. En esta revisión resumimos los estudios más recientes y significativos realizados sobre los genes candidatos en la HTA.

Palabras clave: hipertensión arterial, factores genéticos, polimorfismos genéticos.

Pamies Andreu E, Vallejo Maroto I, Carneado de la Fuente J. Factores genéticos en la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2003;20(4):163-70.

Genetic factors in arterial hypertension

Arterial hypertension (HTN) is a result of an interaction between genetic and environmental factors. Although the genetic origins of the disease are firmly established, and though there have been many advances in the field of molecular and genetic biology in recent years, a better understanding of genetic alterations which cause HTN has not been forthcoming. There have been identified genetic mutations responsible for some rare Mendelian forms of hypertension, but the study of genes possibly involved in hereditary HTN (candidate genes) has mostly yielded contradictory results. In this review, we summarize the most recent and significant studies realized on candidate genes in HTN.

Key words: arterial hypertension, genetic factors, genetic polymorphisms.

Introducción

En la última década ha habido significativos avances en la tecnología de la genética molecular que han culminado con la finalización del borrador de la secuencia del genoma humano^{1,2}. Aunque ello ha supuesto la identificación de los genes responsables de un gran número de enfermedades genéticas (sobre todo de origen monogénico), el estudio de las alteraciones complejas, poligénicas, como es la hipertensión arterial (HTA) sigue siendo un problema difícil.

La HTA esencial humana se considera como una enfermedad con patrón hereditario de "rasgos complejos" (herencia no mendeliana)³, multifactorial y poligénica que aparece como consecuencia de la interacción entre factores ambientales de riesgo y susceptibilidad genética. Estudios fa-

miliares sugieren que el riesgo genético justifica el 30%-40% de la variación de la tensión arterial entre individuos de raza blanca, y quizás este porcentaje sea más alto en la raza negra⁴. Aunque se conocen algunas raras formas mendelianas de HTA, en las cuales la mutación en un único gen causa la enfermedad (tabla 1), hay que considerar que en el control de la presión arterial (PA) intervienen múltiples sistemas, por lo que variaciones en los múltiples genes expresados en dichos sistemas podrían contribuir a la HTA. El análisis de los genes posiblemente implicados en la herencia de la HTA (genes candidatos) se ha abordado fundamentalmente desde dos estrategias diferentes: los estudios de relación familiar, en los que se utilizan parejas de hermanos con el rasgo de HTA y se examinan marcadores ampliamente distribuidos en el genoma para averiguar la posición genómica de los alelos que contribuyen a la herencia del rasgo y los estudios de casos y controles, en los que se examinan las diferencias alélicas existentes entre individuos hipertensos y normotensos no relacionados familiarmente⁵.

En esta revisión resumimos los trabajos más recientes y representativos sobre genes candidatos en la HTA.

Correspondencia:

E. Pamies Andreu.
Unidad de Hipertensión Arterial y Lípidos.
Departamento de Medicina Interna.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n.
41013 Sevilla.
Correo electrónico: epamies@hvr.sas.junta-andalucia.es

TABLA 1
Formas mendelianas de hipertensión arterial humana

SÍNDROME	GENES	MECANISMO DE ENFERMEDAD
Aldosteronismo remediable por glucocorticoides	CYP11B2 y CYP11B1	La fusión de estos genes determina la producción de aldosterona bajo el control de ACTH
Exceso aparente de mineralcorticoides	11 betahidroxiesteroidoide deshidrogenasa	La pérdida de la acción normal de este gen permite la activación del receptor minaralcorticoide por el cortisol
Déficit de 17 alfa hidroxilasa	17 alfa hidroxilasa	Este déficit resulta en una aumento de ACTH, que condiciona una síntesis aumentada de deoxicorticosterona y corticoesterona, que producen la hipertensión
Síndrome de Liddle	Subunidades beta y gama del canal epitelial del sodio	Activación del canal y aumento de la reabsorción de sodio

CYP11B2: gen de la aldosterona sintetasa; CYP11B1: gen de la 11betahidroxilasa; ACTH: hormona adrenocorticotrópica.

- Teniendo en cuenta la fisiopatología de la HTA los estudios se han centrado en las siguientes áreas:
- 1) Sistema renina-angiotensina-aldosterona
 - a) Gen de la enzima conversiva de angiotensina (ECA).
 - b) Gen del angiotensinógeno (AGT).
 - c) Gen del receptor AT1 de la angiotensina II.
 - d) Gen de la aldosterona sintetasa.
 - 2) Manejo renal del sodio:
 - a) Gen del canal epitelial del sodio (EnaC).
 - b) Gen de la alfa adducina.
 - c) Gen de la subunidad beta-3 de la proteína G (GNB3).
 - d) Gen de la kinasa 4 del receptor acoplado a la proteína G (GRK 4).
 - e) Gen de la kinasa 1 sérica regulada por glucocorticoides (SGK-1).
 - f) Gen de la 11beta-hidroxi-esteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 beta-HSD2).
 - g) Gen del péptido atrial natriurético (PAN).
 - h) Gen del receptor tipo B del péptido natriurético.
 - 3) Función endotelial:
 - a) Gen de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS).
 - b) Gen de los receptores de endotelina 1 (ET-1).
 - 4) Receptores adrenérgicos:
 - a) Gen del receptor adrenérgico alfa 1 A.
 - b) Gen del receptor adrenérgico beta 2.
 - 5) Estrés oxidativo:
 - a) Gen de la catalasa.
 - b) Gen de la interleukina 6.
 - 6) Gen de la leptina.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Gen de la ECA

El sistema renina-angiotensina-aldosterona a través de sus conocidas acciones vasculares, cardí-

cas, renales y sobre el sistema nervioso central desempeña un papel primordial en la regulación de la volemia y de la excreción de sodio, y por tanto en el control de la PA, por lo que los genes que codifican la síntesis de los diversos componentes del sistema han sido estudiados como los candidatos más atractivos para explicar las bases genéticas de la HTA. En el gen de la ECA, en el cromosoma 17(intrón 16), existe un polimorfismo consistente en la presencia (inscripción-I) o ausencia (deleción-D) de un fragmento de 287 pares de bases que determina el 50 % de la variación en las concentraciones séricas y tisulares de la ECA⁶. Las personas homozigotas para el alelo D tienen un valor de ECA doble de los homozigotos para el alelo I, y los ID tienen valores intermedios. Los estudios de este polimorfismo en relación con la HTA han mostrado resultados muy contradictorios, si bien inicialmente se describió su asociación con HTA⁷, la mayoría de trabajos han sido negativos⁸, incluyendo algunos realizados en población española⁹⁻¹². Sin embargo, en población americana el genotipo DD, parece que se asocia a HTA y a valores más elevados de PA en varones, pero no en mujeres^{13,14}. Por otra parte hay suficiente evidencia para establecer la asociación entre genotipo DD y una amplia gama de complicaciones ateroscleróticas y microvasculares¹⁵. Estas discrepancias pueden deberse a que los efectos de un solo gen sobre la PA sean pequeños y sólo el estudio de la interacción entre diversos genes ponga de manifiesto variaciones objetivables en la PA¹⁶.

Gen del AGT

En 1992 Jeuneautre et al¹⁷ describieron por primera vez la asociación del polimorfismo M235T del gen del AGT con HTA y con mayores cifras plasmáticas de AGT. En este polimorfismo, la sustitución de timina por citosina da lugar a un

cambio de aminoácido en la posición 235 de la proteína (metionina-alelo M, por treonina-alelo T) y los individuos homozigotos para el alelo T muestran mayores concentraciones plasmáticas de AGT que los homozigotos para el alelo M. Los estudios posteriores han mostrado resultados contradictorios en cuanto a asociación con HTA, siendo algunos positivos¹⁸⁻²⁰ y otros negativos²¹⁻²⁴. Los trabajos previamente citados en población española fueron negativos^{9,10,12}. A pesar de la discrepancia de los datos, un metanálisis sobre un gran número de pacientes mostró que el alelo T se asociaba a HTA²⁵. Se ha encontrado un desequilibrio de unión entre el polimorfismo M235T del AGT y otro polimorfismo en la región promotora del gen (G-6A, cambio de una guanina por una adenina a -6 pares de bases de la iniciación de la transcripción) que podría resultar en una mayor transcripción del gen y por tanto explicaría las mayores concentraciones de AGT en portadores del alelo T. Sin embargo, la asociación de los polimorfismos del AGT con HTA no se explica exclusivamente por los niveles plasmáticos de AGT, pues el análisis de haplotipos combinando los anteriores polimorfismos con otros nuevos (G-152 A, T+ 31 C, A-20C, G-1074T) mostró una asociación a HTA independiente de los niveles plasmáticos de AGT²⁶. Los estudios de relación familiar también han mostrado en general resultados positivos con el locus del AGT^{17, 21, 27}. Así pues, dicho gen estaría implicado en las bases genéticas de la HTA, aunque por mecanismos que no son completamente conocidos en la actualidad.

Gen del receptor AT1 de la angiotensina II

La angiotensina II ejerce sus efectos vasoconstrictores, de proliferación vascular y de retención de sodio a través de su acción sobre los receptores AT1, por lo que los polimorfismos del gen que codifica este receptor podrían participar en la susceptibilidad genética a la HTA y al daño vascular. El polimorfismo A1166C (sustitución de una adenina por una citosina en esa posición) del gen del receptor AT1 de la angiotensina II se ha asociado a HTA^{28, 29}, aunque con resultados contradictorios. En un estudio japonés se relacionó con incremento de la masa ventricular izquierda, aunque no con HTA³⁰. Lo que sí parece establecido es la asociación del citado polimorfismo con una respuesta aumentada a la angiotensina II^{31, 32}, lo que podría explicar su relación con el daño cardiovascular^{33, 34}.

Gen de la aldosterona sintetasa

La producción excesiva de aldosterona determina retención de sodio, hipopotasemia e HTA. La aldosterona sintetasa es la enzima que regula

la conversión de desoxicorticosterona a aldosterona en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal. Fundamentalmente se han descrito dos polimorfismos en el gen que codifica esta enzima, el -344C/T (cambio de una citosina por una timina a ese nivel), que está en la región promotora del gen y es el punto de fijación del factor esteroidegénico de transcripción (SF-1)³⁵, por lo que podría cambiar el ritmo de transcripción y por tanto la expresión del gen en la zona glomerulosa. El segundo polimorfismo, llamado de conversión intrónica, está localizado en el intrón 2 y consiste en que la mayor parte de dicho intrón se sustituye por la del intrón del gen inmediatamente adyacente que codifica la 11betahidroxilasa³⁵. Brand et al³⁶ en un estudio de casos y controles encontraron asociación entre el alelo T del polimorfismo -344C/T e HTA y los resultados fueron negativos para el polimorfismo de conversión intrónica. Asimismo describieron una relación positiva entre el alelo T y mayores cifras de aldosterona plasmática. Estos datos fueron confirmados posteriormente por Davies et al³⁷, quienes describieron también una mayor frecuencia del alelo T en pacientes hipertensos que en controles y que dicho alelo se relacionó con una mayor excreción de aldosterona urinaria. En su estudio el alelo de conversión intrónica también se asoció a HTA, pero no se relacionó con las cifras de excreción urinaria de aldosterona. En población japonesa, sin embargo, fue el alelo C del polimorfismo -344C/T el que se asoció a HTA y a un cociente aldosterona/actividad de renina plasmática más elevado³⁸, así como a una mayor frecuencia de *non dipper*, lo que sugiere una relación entre dicho alelo y la sensibilidad a la sal, al menos en población japonesa. Posteriormente se ha descrito un desequilibrio de unión entre el alelo C del polimorfismo -344T/C y el alelo Arg173 de otro polimorfismo del gen de la aldosterona sintetasa (Lys 173 Arg, sustitución de una lisina por una arginina en esa posición) y que ambos alelos se encuentran con menor frecuencia en pacientes hipertensos con renina baja³⁹. Todos estos datos, aunque contradictorios, apoyan el papel de los polimorfismos del gen de la aldosterona sintetasa en la HTA y en la condición de sensibilidad a la sal.

Manejo renal del sodio

Gen del ENaC

El ENaC sensible al amiloride controla el balance de sodio y la PA y mutaciones localizadas en el gen que codifica sus subunidades β y γ determinan un aumento de la actividad del canal y causan el síndrome de Liddle, que es una forma monogénica rara de HTA que se hereda de forma autosómica dominante⁴⁰. Por ello este gen se

ha considerado como candidato para la HTA. La mutación T594M en la subunidad γ (cambio de treonina por metionina en dicha posición) se ha asociado a HTA y renina baja, concordante con un aumento de la reabsorción de sodio en individuos de raza negra⁴¹; este polimorfismo podría explicar la alta prevalencia de hipertensión sensible a la sal en individuos de dicha etnia y no se ha descrito en individuos de otras razas^{42, 43}. Estudios de otras variantes polimórficas a este nivel podrían identificar nuevas dianas moleculares de utilidad, tanto diagnóstica como terapéutica^{44, 45}.

Gen de la alfa adducina

La alfa adducina es una proteína citoesquelética de membrana que interviene en la regulación de la PA a través de la modulación del transporte del sodio en las células tubulares renales. Bianchi et al⁴⁶ describieron que el polimorfismo Gly 460Trp (cambio de glicina por triptófano en dicha posición) localizado en el exón 10 del gen de la alfa adducina se asociaba a un aumento de la reabsorción tubular renal de sodio incrementando la actividad de la bomba Na/K ATPasa, y los mismos autores más recientemente han confirmado el papel de dicho polimorfismo en el manejo renal del sodio, mostrando su asociación con el transporte de sodio a través de la membrana eritrocitaria (bomba Na-K, cotransporte Na-K-CL y contratransporte Li-Na) que reflejaría lo que ocurre a nivel renal⁴⁷. Si bien este hecho parece suficientemente probado, la participación del polimorfismo en la génesis de la HTA no está clara, pues algunos estudios de asociación han sido positivos^{48, 49} y otros negativos⁵⁰⁻⁵³. Probablemente el polimorfismo de la alfa adducina intervenga sólo en alguna subpoblación de hipertensos y sería preciso estudiar la interacción del mismo con otros factores implicados en el manejo renal del sodio.

Gen de la GNB3

Las proteínas G median los efectos intracelulares de múltiples estímulos vasoactivos y proliferativos. Se ha descrito un polimorfismo del gen que codifica la síntesis de la GNB3 que condiciona un aumento de la actividad del transportador sodio/protrón y por ello estaría implicado en la HTA; este polimorfismo está localizado en la posición 825 del gen y consiste en el cambio de una citosina por una timina (C825T)⁵⁴. Se ha estudiado su relación con la HTA con resultados contradictorios, pues mientras en algunos estudios se ha observado una asociación entre el alelo T y la HTA⁵⁵⁻⁵⁷, en otros no se ha podido confirmar esta asociación⁵⁸.

Gen de la GRK 4

Estudios experimentales en fase muy inicial demuestran un posible papel de un polimorfismo

de GRK 4 en la HTA debido a la función que desempeña esta proteína desacoplando a los receptores D1 dopaminérgicos de su proteína G y disminuyendo de esta forma la natriuresis inducida por dopamina⁵⁹.

Gen de la SGK-1

La SGK-1 se expresa en las células tubulares epiteliales renales y su transcripción se estimula potenteamente por mineralocorticoides. La aldosterona regula la abundancia del canal epitelial del sodio en la membrana celular del sistema colector renal, al menos en parte, vía SGK-1⁶⁰, por ello el gen de esta kinasa es un candidato atractivo para la regulación de la PA y la patogenia de la HTA. Un estudio familiar mostró relación del locus de SGK-1 con las cifras de PA. Los mismos autores realizaron un estudio de asociación examinando dos polimorfismos de un único nucleótido (SNP) en dicho gen (uno en el intrón 6, T → C, cambio de timina por citosina y otro en el exón 8, C → T, cambio de citosina por timina) y encontraron asociación entre dichos polimorfismos y las cifras de PA (individuos con el alelo C en el exón 8 tenían cifras de PA más elevadas que los homozigotos para el alelo T y los homozigotos para el alelo C del intrón 6 tenían mayores cifras de PA que los portadores de TT o CT; además había un desequilibrio de unión entre los dos polimorfismos y una interacción potenciándose sus efectos)⁶¹. Estos hallazgos son prometedores en cuanto a la relevancia del gen de la SGK-1 en la patogenia de la HTA.

Gen de la 11beta-HSD2

Mutaciones en el gen que codifica la 11beta-HSD2 causan el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, una forma rara monogénica de HTA de herencia autosómica recesiva⁶². Por ello se ha investigado la posibilidad de que variaciones en este gen puedan contribuir a la susceptibilidad genética a la HTA. Se ha descrito un polimorfismo en el exón 3 (G534A cambio de guanina por adenina en esa posición que no se traduce en ninguna variación en la secuencia de aminoácidos). No se ha encontrado asociación entre dicho polimorfismo e HTA⁶³, aunque sí se ha relacionado con las cifras de presión sistólica en respuesta a una dieta rica en sal, por lo que parece que puede desempeñar un papel en la sensibilidad a la sal en pacientes hipertensos⁶⁴.

Gen del PAN

El PAN interviene en la regulación de la PA a través de sus efectos vasodilatadores y natriuréticos. Se han analizado 5 polimorfismos en el gen que codifica su síntesis en relación con niveles plasmáticos de PAN con resultados nega-

tivos y en un estudio caso-control realizado en población japonesa el polimorfismo C-664G (cambio de citosina por guanina a ese nivel) estuvo asociado a HTA⁶⁵. Los datos disponibles sobre este gen son escasos y se precisarían exámenes en diferentes grupos étnicos.

Gen del receptor tipo B del PAN

Se han identificado dos polimorfismos en el gen que codifica el receptor de tipo B del PAN, uno en el exón 11 (C 2077 T, cambio de citosina por timina en posición 2077) y otro en el intrón 18, que consiste en una inserción/deleción de 9 pares de bases. Ninguno de ellos se asoció a HTA en un estudio caso-control realizado en población japonesa⁶⁶. En cualquier caso, el descubrimiento de estos nuevos polimorfismos, tanto del PAN como de sus receptores, facilita posteriores estudios genéticos que podrían investigar la asociación de este sistema con HTA y enfermedad cardiovascular.

Función endotelial

Gen de la eNOS

La síntesis del óxido nítrico (NO) por el endotelio vascular es fundamental para el mantenimiento del tono vascular y la regulación de la PA debido a su potente acción vasodilatadora y la disfunción endotelial o déficit de NO está fuertemente implicada en la patogenia de la HTA. Es conocido que en pacientes hipertensos existe un déficit de NO⁶⁷ y este defecto puede estar presente en hijos de pacientes hipertensos aún antes de padecer HTA⁶⁸, por ello el gen que codifica la eNOS ha sido considerado como un importante gen candidato en la HTA. Uno de los polimorfismos de la eNOS más estudiado ha sido el Glu 298Asp, que se localiza en el exón 7 y consiste en un cambio de guanina por timina en el nucleótido 894, lo cual resulta en la codificación de ácido aspártico en lugar de ácido glutámico en el codón 298. Este polimorfismo se ha asociado a HTA en dos poblaciones japonesas, siendo la frecuencia del alelo 298Asp significativamente mayor en hipertensos que en controles⁶⁹. Sin embargo, existen resultados contradictorios, pues en otros dos estudios, uno también en población japonesa⁷⁰ y otro en población australiana⁷¹, no se encontró relación entre dicho polimorfismo e HTA, y por otra parte, en un estudio europeo la asociación se estableció con el alelo 298Glu⁷². Estas discrepancias probablemente estén en relación con la debilidad intrínseca de los estudios de asociación con muestras pequeñas, por lo que para tener resultados concluyentes habrá que esperar a estudios de asociación más amplios o bien análisis de relación más detallados con la

potencia suficiente. Otro polimorfismo de la eNOS muy recientemente estudiado es el T-786 C, (cambio de timina por citosina en esa localización del gen). Nakayama et al⁷³ demostraron que pacientes con el genotipo CC tenían menor actividad del promotor del gen que los pacientes con el genotipo TT y por tanto una menor expresión de eNOS, que podría tener importantes implicaciones clínicas; sin embargo, el mismo grupo de autores no encontraron asociación entre este polimorfismo e HTA⁷⁴. Un estudio con mayor número de pacientes y realizado en población blanca sí demostró que individuos con el genotipo CC tenían cifras de PA sistólica significativamente más altas y fueron con mayor probabilidad hipertensos comparados con individuos portadores del genotipo TT⁷⁵. Probablemente las diferencias observadas puedan ser explicadas por la distintas etnias estudiadas y por el hecho de que en los individuos de raza blanca la frecuencia del alelo C es mayor y permite una muestra más amplia de homozigotos para el alelo C.

Gen de los receptores de ET-1

La ET-1 es un potente vasoconstrictor que tiene también propiedades mitogénicas, estimulando la síntesis y la secreción de varias moléculas vasoactivas. La ET-1 ejerce su efecto a través de sus receptores A (ETA) y B (ETB). Existen pruebas de la participación de la ET-1 en la patogenia de la HTA⁷⁶. Por tanto, los genes que codifican ET-1 y sus receptores son candidatos atractivos en la génesis de la HTA.

En el estudio ECTIM⁷⁷ se analizaron los genes que codifican el receptor ETA y ETB en relación con el infarto agudo de miocardio y la HTA. Identificaron seis y tres polimorfismos en los genes de ETA y ETB, respectivamente, y no hubo ninguna asociación entre dichos polimorfismos e HTA. Solamente un polimorfismo en el exón 8 del gen de ETA se asoció a la presión del pulso. Una vez más se precisan estudios más amplios para aclarar el posible papel de estos genes en la HTA.

Receptores adrenérgicos

Gen del receptor adrenérgico alfa 1 A

El receptor adrenérgico alfa 1 A es el subtipo de receptor adrenérgico alfa 1 predominante en el músculo liso vascular y media la vasoconstricción, por lo que desempeña un importante papel en la regulación del tono vascular. Se ha analizado un polimorfismo del gen de dicho receptor que determina el cambio de arginina por cisteína en la posición 492 (Arg492Cys) en hipertensos de origen afroamericano y caucásico, encontrándose que la frecuencia del alelo Cys es similar en hipertensos y normotensos,

pero el alelo Arg es más frecuente en individuos de origen afroamericano. Así pues, este polimorfismo no parece estar asociado a la HTA, pero puede influir en las diferencias étnicas de reactividad vascular adrenérgica⁷⁸.

Gen del receptor adrenérgico beta 2

El receptor adrenérgico beta 2 es fundamental en la señalización celular en relación con la HTA y la obesidad. Se han descrito 4 polimorfismos en el gen que codifica este receptor: T-47C (cambio de timina por citosina en la posición -47), T-20C (cambio de timina por citosina en la posición -20), G+46 A (cambio de guanina por adenina en la posición +46) y C+79 G (cambio de citosina por guanina en la posición +79). En dos estudios realizados en sujetos europeos ninguno de estos polimorfismos estuvo asociado con HTA⁷⁹. Estos resultados están en contraposición con los de un trabajo previo, realizado también en población europea en el que se encontró asociación entre dichos polimorfismos e HTA⁸⁰.

Estrés oxidativo

Gen de la catalasa

La catalasa es una importante enzima antioxidante que degrada el H₂O₂ a oxígeno y agua, limitando de esta forma el efecto perjudicial sobre el endotelio de las especies reactivas de oxígeno. Se ha descrito un SNP en la posición 844 de la región promotora del gen de la catalasa en asociación con niveles de PA elevada en población china⁸¹.

Gen de la interleukina 6

La interleukina 6 como mediador inflamatorio aumenta el estrés oxidativo vascular⁸². Se ha investigado la posible asociación de tres polimorfismos de este gen, dos en la región promotora y uno en el exón 5 con HTA en población japonesa, siendo los resultados negativos⁸³.

Gen de la leptina

La leptina es una hormona producida por el tejido adiposo que regula la ingesta y el gasto calórico⁸⁴, mutaciones en el gen que codifica la misma se han relacionado con la obesidad^{85, 86} y podrían desempeñar también un papel en la HTA relacionada con la obesidad. En pacientes hipertensos se ha correlacionado la PA con los niveles de leptina^{87, 88}. Se ha descrito un polimorfismo del gen de la leptina que consiste en una secuencia de tetranucleótidos repetida con diferente tamaño en los dos alelos (clase I, corto y clase II largo)⁸⁹ y que la frecuencia del alelo de la clase I

es más alta en hipertensos que en controles, independientemente del índice de masa corporal⁹⁰.

Conclusiones

El estado actual del conocimiento sobre los factores genéticos en la HTA se puede considerar poco satisfactorio, ya que existen muchos trabajos con resultados contradictorios sobre un número limitado de genes candidatos. Algunos de los polimorfismos de estos genes están localizados en intrones y no tienen expresión a nivel de la síntesis proteica. Aunque otros sí codifican proteínas diferentes, en general no determinan fenotipos intermedios identificables como importantes en la patogenia de la HTA. Serían necesarios estudios a mayor escala aprovechando la reciente disponibilidad de nuevas tecnologías y el conocimiento del genoma humano. La información aportada por estos análisis en el futuro podría ser importante para la selección de pacientes de alto riesgo, puesta en marcha de medidas preventivas adecuadas, así como el desarrollo de nuevos fármacos y terapia individualizada.

Bibliografía

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
3. Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:8545-55.
4. Gu C, Borecki I, Gagnon J, Bouchard C, Leon AS, Skinner JS, et al. Familial resemblances for resting blood pressure with particular reference to racial differences: preliminary analyses from the HERITAGE family study. *Hum Biol* 1998; 70:77-90.
5. Doris AP. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease: common variant hypothesis. *Hypertension* 2002;39:323-31.
6. Rigat B, Herbert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86: 1343-6.
7. Zee RYL, Lau YK, Griffiths LR, Morris BJ. Association of a polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:9-15.
8. Poch E, Fernández-Llama P, Botey A. Polimorfismos del gen de la enzima de conversión de angiotensina en la hipertensión arterial. *Hipertensión* 1997;14:297-301.
9. Fernández-Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, de la Serra A, Revert L, et al. Polimorfismos genéticos del sistema renina angiotensina e hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)* 1999;112:5561-4.
10. Pamies Andreu E, Palmero Palmero C, García Lozano R, Stiefel García-Juncos P, Miranda Guisado ML, Martín Sanz V, et al. Influencia de los polimorfismos M235T del angiotensinógeno e I/D de la enzima conversiva de la angiotensina sobre la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 1999;113:164-8.
11. Martínez E, Puras A, Escrivano J, Sanchís C, Carrión L, Artigao M, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms, serum ACE activity and blood pressure in a

- Spanish-Mediterranean population. *J Hum Hypertens* 2000;14:131-5.
12. Grupo Español de Genética e Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Polimorfismos genéticos del sistema renina-angiotensina e hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)* 2002;118:575-9.
 13. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, 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;97:1766-72.
 14. Fornage M, Amos CL, Kardia S, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males. *Circulation* 1998;97:1773-9.
 15. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997;15:1579-92.
 16. Williams SM, Addy JH, Phillips JA, Dai M, Kpodou J, Afful J, et al. Combination of variations in multiple gene are associated with hypertension. *Hypertension* 2000;36:2-4.
 17. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotylevsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-80.
 18. Jeunemaitre X, Charru A, Chatellier G, Dumont C, Sassano P, Soubrier F, et al. M235T variant of the human angiotensinogen gene in unselected hypertensive patients. *J Hypertens* 1993;11(Suppl 5):S80-1.
 19. Johnson AG, Simons LA, Friedlander Y, Simons J, Davis DR, MacCallum J. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene predicts hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1996;14:1061-5.
 20. Jeunemaitre X, Inoue I, Williams C, Charru A, Tichet J, Powers M, et al. Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *Am J Hum Genet* 1997;60:1448-60.
 21. Caulfield M, Lavender P, Farrall M, Munroe P, Lawson M, Turner P, et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med* 1994;330:1629-33.
 22. Fornage M, Turner ST, Sing CF, Boerwinkle E. Variation at the M235T locus of the angiotensinogen gene and essential hypertension: a population-based case-control study from Rochester, Minnesota. *Hum Genet* 1995;96:295-300.
 23. Hingorani AD, Sharma P, Haiyan J, Hopper R, Brown MJ. Blood pressure and the M235T polymorphism of the angiotensinogen gene. *Hypertension* 1996; 28:907-11.
 24. Tiret L, Ricard S, Poirier O, Arveiler D, Cambou JP, Luc G, et al. Genetic variation at the angiotensinogen locus in relation to high blood pressure and myocardial infarction: the ECTIM study. *J Hypertens* 1995;13:311-7.
 25. Kunz R, Kreutz R, Beige J, Distler A, Sharma AM. Association between the angiotensin 235T variant and essential hypertension in whites. *Hypertension* 1997;30:1331-7.
 26. Sato N, Katsuya T, Nakagawa T, Ishikawa K, Fu Y, Asai T, et al. Nine polymorphisms of the angiotensinogen gene in the susceptibility to essential hypertension. *Life Sci* 2000; 68:259-72.
 27. Caulfield M, Lavender P, Newell-Price J, Farrall M, Kamdar S, Daniel H, et al. Linkage of the angiotensinogen gene locus to human essential hypertension in African Caribbeans. *J Clin Invest* 1995;96:687-92.
 28. Bonnardeau A, Davies E, Jeunemaitre X, Féry I, Charru A, Claußer E, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension* 1994;24: 63-9.
 29. Dzida G, Sobstyl J, Puzniak A, Golon P, Mosiewicz J, Hanzlik J. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population. *Med Sci Monit* 2001;7:1236-41.
 30. Takami S, Katsuya R, Rakugi H, Sato N, Nakata Y, Kamitani A, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:316-21.
 31. Van Geel PP, Pinto YM, Voors AA, Buikema H, Oosterga M, Crijns HJGM, et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension* 2000;35:717-21.
 32. Spiering W, Kroon AA, Fuss-Lejeune MMJ, Daemen MJAP, de Leeuw PW. Angiotensin II sensitivity is associated with the angiotensin II type 1 receptor A1166C polymorphism in essential hypertensives on high sodium diet. *Hypertension* 2000;36:411-6.
 33. Osterop APRM, Kofflard MJM, Sandkuylil LA, ten Cate FJ, Kramps R, Schalekamp MADH, et al. Receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 1998;32:825-30.
 34. Berge KE, Bakken A, Bohn M, Eriksson J, Berg K. A DNA polymorphism at the angiotensin II type 1 receptor (AT1R) locus and myocardial infarction. *Clin Genet* 1997;52:71-6.
 35. White PC, Slutsky L. Haplotype analysis of CYP11B2. *Endocrinol Res* 1995;21:437-42.
 36. Brand E, Chatelain N, Mulatero P, Féry I, Curnow K, Jeunemaitre X, et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. *Hypertension* 1998;32:198-204.
 37. Davies E, Holloway CD, Ingram MC, Inglis GC, Friel EC, Morrison C, 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.
 38. Tamaki S, Iwai N, Tsujita Y, Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension* 1999;33(part II):266-70.
 39. Komiya I, Yamada T, Takara M, Asawa T, Shimabukuro M, Nishimori T, et al. Lys¹⁷³ Arg and -344T/C variants of CYP11B2 in Japanese patients with low-renin hypertension. *Hypertension* 2000;35:699-703.
 40. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Shambelan M, et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the β subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994;79: 407-14.
 41. Baker EH, Dong YB, Sagnella GA, Rothwell M, Omipinna AK, Markanda ND, et al. Association of hypertension with T594M mutation in β subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *Lancet* 1998;351: 1388-92.
 42. Persu A, Barbuy P, Bassilana F, Houot AM, Mengual R, Lazdunski M, et al. Genetic analysis of the beta subunit of the epithelium Na⁺ channel in essential hypertension. *Hypertension* 1988;32:129-37.
 43. Matsubara M, Metoki H, Suzuki M, Fujiwara T, Kikuya M, Michimata M, et al. Genotypes of the betaENaC gene have little influence on blood pressure level in the Japanese population. *Am J Hypertens* 2002;15:189-92.
 44. Luft FC. Molecular genetics of salt-sensitivity and hypertension. *Am Soc Pharmacol Exp Ther* 2001;29:500-4.
 45. Su YR, Menon AG. Epithelial sodium channels and hypertension. *Am Soc Pharmacol Ther* 2001;29:553-6.
 46. Branchi G, Tripodi G, Casari G, Salardi S, Barber B, García R, et al. Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:3999-4003.
 47. Glorioso N, Fligheddu F, Cusi D, Troffa C, Conti M, Natalizio M, et al. α -adducin 460Trp allele is associated with erythrocyte Na transport rate in North Sardinian primary hypertensives. *Hypertension* 2002;39(part 2):357-62.
 48. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, et al. Polymorphisms of the α adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349:1353-7.
 49. Manunta P, Cusi D, Barlassina C, Righetti M, Lanzani C, D'Amico M, et al. α adducin polymorphisms and renal sodium handling in essential hypertensive patients. *Kidney Int* 1998;53:1471-8.
 50. Ishikawa K, Katsuya T, Sato N, Nakata Y, Takami S, Takiuchi S, et al. No association between alpha-adducin 460 poly-

- morphism and essential hypertension in a Japanese population. *Am J Hypertens* 1998;11:502-6.
51. Kato N, Sugiyama T, Nabika T, Morita H, Kurihara H, Yazaki Y, et al. Lack of association between the α adducin locus and essential hypertension in the Japanese population. *Hypertension* 1998;31:730-3.
 52. Kamitani A, Wong Z, Fraser R, Davies D, Connor J, Foy C, et al. Human α -adducin gene, blood pressure and sodium metabolism. *Hypertension* 1998;32:1138-43.
 53. Bray MS, Li L, Turner ST, Kardia SLR, Boerwinkle E. Association and linkage analysis of the α adducin gene and blood pressure. *Am J Hypertens* 2000;13:699-703.
 54. Sifert W, Rosskopf D, Sifert S, Busch S, Moritz A, Erbel R, et al. Association of a human G protein β 3 variant with hypertension. *Nat Genet* 1998;18:45-8.
 55. Beige J, Hohenbleicher H, Distler A, Sharma AM. G protein β subunit C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1999;33: 1049-51.
 56. Schunkert H, Hense HW, Döring A, Rieger GAJ, Sifert W. Association between a polymorphism in the G protein β 3 subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels. *Hypertension* 1998;32:510-3.
 57. Poch E, González-Núñez D, Compte M, de la Sierra A. G-protein β 3-subunit gene variant, blood pressure and erythrocyte sodium/lithium countertransport in essential hypertension. *Br J Biomed Sci* 2002;59:101-4.
 58. Brand E, Herrmann SM, Niclau V, Ruidavets JB, Evans A, Arveiler D, et al. The 825 C/T polymorphism of the G-protein subunit β 3 is not related to hypertension. *Hypertension* 1999;33:1175-8.
 59. Felder AR, Sanada H, Xu J, Yu PY, Wang Z, Watanabe H, et al. G-protein-coupled receptor kinase 4 gene variants in human essential hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3872-7.
 60. Chen SY, Barghava A, Mastroberardino L, Meijer OC, Wang J, Buse P, et al. Epithelial sodium channel regulated by aldosterone-induced protein sgk. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2514-9.
 61. Busjahn A, Aydin A, Uhlmann R, Krasno C, Bähring S, Szeliestei T, et al. Serum and glucocorticoid-regulated kinase (SGK-1) gene and blood pressure. *Hypertension* 2002; 40:256-60.
 62. Lifton RP. Molecular genetics of blood pressure variation. *Science* 1996;272:676-80.
 63. Brand E, Kato N, Chatelain N, Krozowski ZS, Jeunemaitre X, Corvol P, et al. Structural analysis and evaluation of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11beta-HSD2) gene in human essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1627-33.
 64. Poch E, González D, Giner V, Bragulat E, Coca A, de la Sierra A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension* 2001;38:1204-9.
 65. Kato N, Sugiyama T, Morita H, Nabika T, Kurihara H, Yamori Y, et al. Genetic analysis of the atrial natriuretic peptide gene in essential hypertension. *Clin Sci (London)* 2000;98:251-8.
 66. Rahmutula D, Nakayama T, Soma M, Sato M, Izumi Y, Kanmatsuse K, et al. Systematic screening of type B human natriuretic peptide receptor gene polymorphisms and association with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15:471-4.
 67. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997;349:837-42.
 68. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghidoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine/nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996;94:1298-303.
 69. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, Nakayama M, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998;32:3-8.
 70. Kato N, Sugiyama T, Nabika T, Morita H, Kurihara H, Yazaki Y, et al. Lack of association between endothelial nitric oxide synthase gene and essential hypertension. *Hypertension* 1999;33:933-6.
 71. Benjafield AV, Morris BJ. Association analyses of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:994-8.
 72. Lacolley P, Gautier S, Poirier O, Pannier B, Cambien F, Benetos A. Nitric oxide synthase gene polymorphisms, blood pressure and aortic stiffness in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1998;16:31-5.
 73. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kujiyama K, Ogawa H, et al. T-786 C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999;99:2864-70.
 74. Kajiyama N, Saito Y, Miyamoto Y, Yoshimura M, Nakayama M, Harada M, et al. Lack of association between T-786 C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene and essential hypertension. *Hypertens Res* 2000;23:561-5.
 75. Hyndman ME, Parsons HG, Verma S, Bridge PJ, Edworthy S, Jones C, et al. The T-786 C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. *Hypertension* 2002;39:919-22.
 76. Krum J, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlton V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med* 1998; 338:784-90.
 77. Niclau V, Poirier O, Behague I, Herrmann SM, Mallet C, Troesch A, et al. Polymorphisms of the endothelin-A and B receptor genes in relation to blood pressure and myocardial infarction: the Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde (ECTIM) Study. *Am J Hypertens* 1999;12:304-10.
 78. Xie HG, Kim RB, Stein CM, Gainer JV, Brown NJ, Wood AJ, Alpaha 1 A adrenergic receptor polymorphism: association with ethnicity but not essential hypertension. *Pharmacogenetics* 1999;9:651-6.
 79. Herrmann SM, Niclau V, Tiret L, Evans A, Kee F, Ruidavets B, et al. Polymorphisms of the beta2-adrenoceptor (ADRB2) gene and essential hypertension: the ECTIM and PEGASE studies. *J Hypertens* 2002;20:229-35.
 80. Timmermann B, Mo R, Luft FC, Gerds E, Busjahn A, Omvik P, et al. Beta-2 adrenoceptor genetic variation is associated with genetic predisposition to essential hypertension: the bergen blood pressure study. *Kidney Int* 1998; 53:1455-60.
 81. Jang Z, Akey JM, Shi J, Xiong M, Wang Y, Shen Y, et al. A polymorphism in the promoter region of catalase is associated with blood pressure levels. *Hum Genet* 2001;109: 95-8.
 82. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000;21: 1574-83.
 83. Nakajima T, Ota N, Yoshida H, Watanabe S, Suzuki T, Eni M. Allelic variants in the interleukin-6 gene and essential hypertension in Japanese women. *Genes Immun* 1999;1: 115-9.
 84. Campfield LA, Smith FG, Burn P. The Ob protein (leptin) pathway: a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metab Res* 1996;12:619-32.
 85. Montague CT, Farooqui IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-8.
 86. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998;18:213-5.
 87. Agata J, Masuda A, Takada M, Higashihara K, Murakami H, Miyazaki Y, et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10: 1171-4.
 88. Suter PM, Locher R, Hasler E, Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens* 1998;11:1305-11.
 89. Shintani M, Ikegami H, Yamato E, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Nakagawa Y, et al. A novel microsatellite polymorphism in the human OB gene: a highly polymorphic marker for linkage analysis. *Diabetologia* 1996;39:1398-401.
 90. Shintani S, Ikegami H, Fujisawa T, Kawaguchi Y, Ohishi M, Katsuya T, et al. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2909-12.