

Perspectivas futuras: o papel da genética na abordagem do indivíduo hipertenso.

Edson Rondinelli* e Rodrigo Soares de Moura-Neto**

*Depto. de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ

**Depto. de Genética do Instituto de Biologia da UFRJ.

Caracterização do problema

As Doenças Cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade no Brasil, especialmente na região sudeste, onde cerca de 40% das mortes são devidas a este grupo de doenças. O Acidente Vascular Encefálico (AVE) e o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) são as duas principais causas destes óbitos cardiovasculares e ocorrem em faixas etárias mais jovens que nos países mais desenvolvidos.

A importância social das DCV é corroborada ainda por representarem a principal causa de aposentadorias, a segunda causa de internações e a principal causa de gastos com estas internações. Além destes dados, podemos adicionar outros, tais como os de procedimentos cardíacos de alta complexidade. No Estado do Rio de Janeiro, no período janeiro-novembro de 2001 foram realizados um total de 4629 destes procedimentos (cirurgias cardíacas e vasculares, exames hemodinâmicos, implantes de marcapasso), atestando a importância social destas doenças.

Ressalte-se que a Hipertensão Arterial (HA), embora não apareça como causa isolada entre os óbitos cardiovasculares, está associada a 60% dos infartos do miocárdio e a 85% dos AVE e assume importância inquestionável como problema de saúde pública por sua alta prevalência em nosso meio.

A HA, como a maioria das doenças crônicas cuja incidência aumenta com a idade, envolve tanto componentes etiológicos ambientais como hereditários, sendo portanto classificada como uma doença genética complexa, ou seja, poligênica e multifatorial. Para melhor esclarecer esta denominação é importante recordarmos rapidamente alguns conceitos genéticos.

A genética e a hipertensão arterial

Charles Darwin, em seu livro “A Origem das Espécies”, observou que dois fatores são responsáveis por variações entre organismos — “a natureza dos organismos e a natureza das condições”. A explicação de Darwin era um reflexo do pensamento do século XIX que defendia “a hereditariedade versus o ambiente”. Apesar do confronto aparente, genes e ambiente não são adversários. São, na realidade, duas forças que interagem e, assim fazendo, moldam muitas de nossas características. Estas características genéticas podem ser descritas tanto como Mendeliana ou Poligênica. Um gene único é responsável pelo que se chama um traço Mendeliano. Uma característica Poligênica, como o próprio nome define, é o reflexo da atividade de mais de um gene, e o efeito destes múltiplos genes são frequentemente aditivos. Uma característica tipicamente Poligênica é reconhecida por sua variabilidade na população, tais como cor do cabelo e da pele. Ambas as características, Mendelianas e Poligênicas, podem também ser Multifatoriais, o que significa serem influenciadas pelo ambiente. Traços Multifatoriais incluem condições comuns como alterações cardiovasculares, hipertensão, obesidade, inteligência, esquizofrenia e alcoolismo.

É importante que se tenha o conceito correto a respeito de genes e causas de doenças. O material genético é 99,9% idêntico entre os indivíduos. Portanto não é correto dizer, por exemplo, que tal indivíduo é portador de Anemia Falciforme por que possui o “gene da Anemia Falciforme”, mas, sim, tal indivíduo possui

uma alteração no gene da globina (que todos nós temos), que causa a referida patologia.

A investigação de componentes hereditários de uma doença poligênica e multifatorial envolve a procura por genes em duas classes gerais: genes “causadores”, aqueles com alterações necessárias e suficientes que, quando presentes, causam a doença, de forma recessiva ou dominante (doença Mendeliana), e a procura de genes de “susceptibilidade”, aqueles com alterações que tornam o indivíduo mais susceptível àquela doença. No último caso, estas alterações conferem um risco adicional de desenvolvimento (ou de proteção) da doença de interesse, quando estes genes agem em combinação com outros genes de susceptibilidade ou fatores ambientais.

O estudo de genes “causadores” envolve a identificação de famílias com a doença e subsequente investigação desta alteração em vários membros deste agregado familiar. Ao contrário, a procura de genes de “susceptibilidade” envolve a identificação de grande número de indivíduos acometidos da doença e a realização de estudos de associação de alterações genéticas com a presença da doença (Quadro 1).

Embora uma característica importante dos genes seja sua capacidade de ser identicamente reproduzido de geração a geração, a evolução dos seres vivos não seria possível sem que houvesse a ocorrência de mutações no conjunto de genes que compõem o nosso material genético. A variação mais simples e mais comum é a troca de um par de bases do DNA (mutação pontual) chamada de Polimorfismo de nucleotídeo Único (SNP). Se a prevalência de uma destas mutações é maior que 1% na população, a mutação é chamada de SNP. Com o advento do Projeto Genoma Humano, que determinou a sequência de bases de todo o material genético humano, mais de 4 milhões de SNPs foram identificados até o momento. O SNP pode levar à troca de aminoácido na proteína codificada pelo gene ou na maior ou menor taxa de expressão da proteína normal, com eventual alteração nos mecanismos de controle da pressão arterial, por exemplo. Esta variação genética é hoje tida como uma das principais causas da predisposição individual a doenças. Assim sendo, o somatório de fatores ambientais, assentados sobre este substrato genético polimórfico, conferirão uma maior ou menor predisposição de cada pessoa a desenvolver ou não uma doença complexa como a Hipertensão Arterial.

Até o momento, aproximadamente 150 genes, separados por classes funcionais, foram relacionados à Hipertensão Arterial. Polimorfismos de Nucleotídeo Único e outros tipos de alterações nestes genes estão sendo intensamente investigados (Tabela 1).

Aspectos genéticos e moleculares da hipertensão arterial

Pouco é conhecido sobre os genes envolvidos na regulação da pressão arterial, sua respectiva importância na determinação da pressão sanguínea e sua interação com outros genes e componentes ambientais. Um número

Quadro 1

Gene causador e de susceptibilidade
<ul style="list-style-type: none">• Gene causador: Necessário e suficiente para causar a doença (Herança Mendeliana). Exemplo: Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar. Modelo de estudo: Identificação de famílias e análise genética de ligação.• Genes de susceptibilidade: Ao contrário, conferem apenas risco adicional de doença (ou proteção), quando estes agem em combinação com outros genes do mesmo tipo e/ou fatores ambientais. Exemplo: Hipertensão Arterial, Diabetes tipo II, Doença Coronariana. Modelo de estudo: Grande população de indivíduos acometidos efetuando estudos de associação com polimorfismos genéticos conhecidos.

razoável de estudos epidemiológicos mostrou que os níveis de pressão arterial individual são o resultado de pré-disposição genética e fatores ambientais. O componente hereditário da pressão sanguínea tem sido documentado em estudos familiares e de gêmeos. As evidências sugerem que aproximadamente 30% da variação da pressão arterial são atribuídas a herdabilidade genética e 50%, a influências ambientais. Mesmo sabendo que os locos genéticos controladores da pressão sanguínea são desconhecidos, uma abordagem inicial possível, e lógica, é estudar os genes que podem contribuir para a variação da pressão arterial devido ao seu efeito bem conhecido no sistema cardiovascular.

A regulação da pressão sanguínea é um processo altamente complexo que é influenciado por muitos sistemas fisiológicos. Eles incluem vários aspectos do funcionamento renal, transporte celular de íons e funcionamento cardíaco. Devido a esta complexidade, é provável que os estudos familiares apenas da pressão sanguínea revelem muito sobre os genes responsáveis pela hipertensão. Por exemplo, os estudos de associação e ligação implicam o gene codificante de angiotensinogênio na causa tanto da hipertensão quanto da pré-eclâmpsia.

A Hipertensão Essencial, que é vista em pelo menos 15% das populações da maioria dos países desenvolvidos, é um fator de risco importante para a doença cardíaca, acidente vascular encefálico e doença renal. Os estudos das correlações de pressão sanguínea dentro das famílias indicam que a herdabilidade tanto da pressão sistólica quanto diastólica é de aproximadamente 20 a 40%. As estimativas de herdabilidade baseadas em estudos de gêmeos tendem a ser maiores e podem ser ampliadas devido a maiores similaridades nos ambientes de monozigóticos do que de gêmeos dizigóticos. O fato de que as estimativas de herdabilidade são substancialmente menores que 100% indica que os fatores ambientais também devem ser causas significativas da variação de pressão sanguínea. Os fatores de risco ambientais mais importantes para a hipertensão são o aumento de ingestão de sódio, diminuição de atividade física, estresse psicossocial e obesidade.

Os genes do Sistema Renina-Angiotensina são uma boa ilustração da chamada abordagem dos “genes de susceptibilidade”, uma vez que este sistema é bem conhecido e está envolvido no controle da pressão sanguínea e na patogênese de várias formas de hipertensão em modelo animal e humano. Este sistema consiste em quatro proteínas principais: renina, angiotensina, enzima conversora da angiotensina (ECA) e o receptor da angiotensina II. Todos os genes humanos do Sistema da Renina-Angiotensina foram clonados, sua localização cromossômica mapeada, e os marcadores genéticos identificados (Tabela 2). Isto permite uma avaliação melhor do seu efeito

Tabela 1

Classes funcionais de genes relacionados à hipertensão arterial

Classe	Números de genes
1 Apolipoproteínas	7
2 Canais e transportadores	28
3 Citoesqueleto e adesão	7
4 Endotelinas	6
5 Regulação de lipídios	6
6 Regulação de glicose	16
7 Fatores de crescimento e hormônios	13
8 Eixo hipotálamo-hipofisário	6
9 Mensageiros intracelulares	9
10 Via cininas-caliceína	4
11 Peptídios natriuréticos	6
12 Sistema Renina-Angiotensina	10
13 Esteróides	5
14 Sistema Nervoso Simpático	11
15 Prostaglandinas	9
16 Outros	7

na pressão arterial e hipertensão.

Como visto na Figura 1, o angiotensinogênio é o precursor desse sistema, sendo o substrato específico da renina. O angiotensinogênio é principalmente sintetizado pelo fígado, sob controle de estrogênios, glucacorticóides e da angiotensina II. A concentração plasmática normal de angiotensinogênio se mostra maior que a necessária para a reação enzimática, no entanto variações nesses níveis afetam a atividade da renina. A renina é uma proteína que está presente na corrente sanguínea e é secretada pelos rins, em resposta a uma diminuição na osmolaridade do plasma circulante. Como consequência disso, ocorre um aumento na reabsorção de sal pelos rins, acarretando um aumento da volemia e da pressão sanguínea. A renina é responsável pela conversão de angiotensinogênio em angiotensina I, pela clivagem da porção amino-terminal do angiotensinogênio, liberando um decapeptídeo denominado angiotensina I. A enzima conversora de angiotensina I tem como função transformar a angiotensina II em um octapeptídeo, a angiotensina II. Esta por sua vez possui atividade vasoconstritora e, concomitantemente, promove a inativação da bradicinina (proteína vasodilatadora). A angiotensina II promove a inibição da secreção da renina, ocorrendo, portanto, um mecanismo de regulação negativa. A angiotensina II é responsável pelo aumento do tônus vascular e age direta e indiretamente sobre os rins, promovendo a reabsorção de sal e água.

O gene do angiotensinogênio, localizado na região 1q42-q43, exibe vários SNPs associados à hipertensão essencial, sendo que os mais estudados são o M235T, caracterizado pela substituição da metionina por tirosina na posição 235, e o T174M, que é uma troca da tirosina por metionina na posição 174 do angiotensinogênio. O polimorfismo M235T foi associado ao aumento do angiotensinogênio no plasma e com níveis tensóricos mais elevados em pacientes portadores deste SNP.

O receptor de angiotensina II atua como mediador em funções de vasoconstrição e de transporte de sódio nos rins. Por este motivo, especula-se que o seu gene seja um importante candidato para controlar a pressão arterial. Até o momento já foram identificados dois subtipos de receptores para angiotensina II: o AGT_1R e o AGT_2R . O gene do AGT_1R , localizado na região 3q e composto de 5 éxons por 55 Kb de tamanho, possui vários polimorfismos. Um destes, denominado A1166C e caracterizado pela transversoão A (adenina) para C (citosina) na posição 1166 da porção 3' não-traduzida, parece estar associado à hipertensão essencial em gestantes, pois foi verificada uma alta frequência do genótipo C/C em grávidas hipertensas, enquanto que as normotensas apresentavam o genótipo A/A. O gene da AGT_2R possui uma baixa taxa de transcrição, fazendo com que o outro gene seja mais utilizado.

A enzima conversora da angiotensina I (ECA) exerce uma importante função na regulação da pressão sanguínea e no balanço de eletrólitos através da hidrólise da angiotensina I em angiotensina II. O gene da ECA possui 26 éxons distribuídos ao longo de 21 kb de comprimento e está localizado na região 7q22-q24. Em um grande número de indivíduos, observaram-se diferenças marcantes nos níveis plasmáticos de ECA, que se mantinham constantes em quantificações sucessivas. De fato, essa variabilidade é resultante de um efeito genético. A concentração da ECA no plasma foi relacionada com a presença de um polimorfismo genético no íntron 16, relativo a uma inserção de 287 pares de bases de uma seqüência Alu, caracterizando dois alelos: o alelo D, correspondente à ausência da inserção; e o alelo I, que possui a inserção Alu. A análise dos níveis de ECA no plasma circulante demonstrou uma associação direta entre os genótipos relativos ao polimorfismo e os níveis da enzima. Dessa forma, indivíduos que apresentam o genótipo D/D exibem aproximadamente o dobro da concentração de ECA circulante em relação àqueles com o genótipo I/I, enquanto que o genótipo D/I apresenta

Tabela 2
Genes do Sistema Renina-Angiotensina

Genes	Locus	Marcador Molecular
Renina	1q32 - q42	RFLP
Enzima conversora da Angiotensina	17q23	INDEL alelos D e I
Angiotensinogênio	1q42 - q43	Microssatélite M235T e T174M
Receptor da Angiotensina II (Subtipo AT1)	3q21 - q25	Microssatélite A1166C

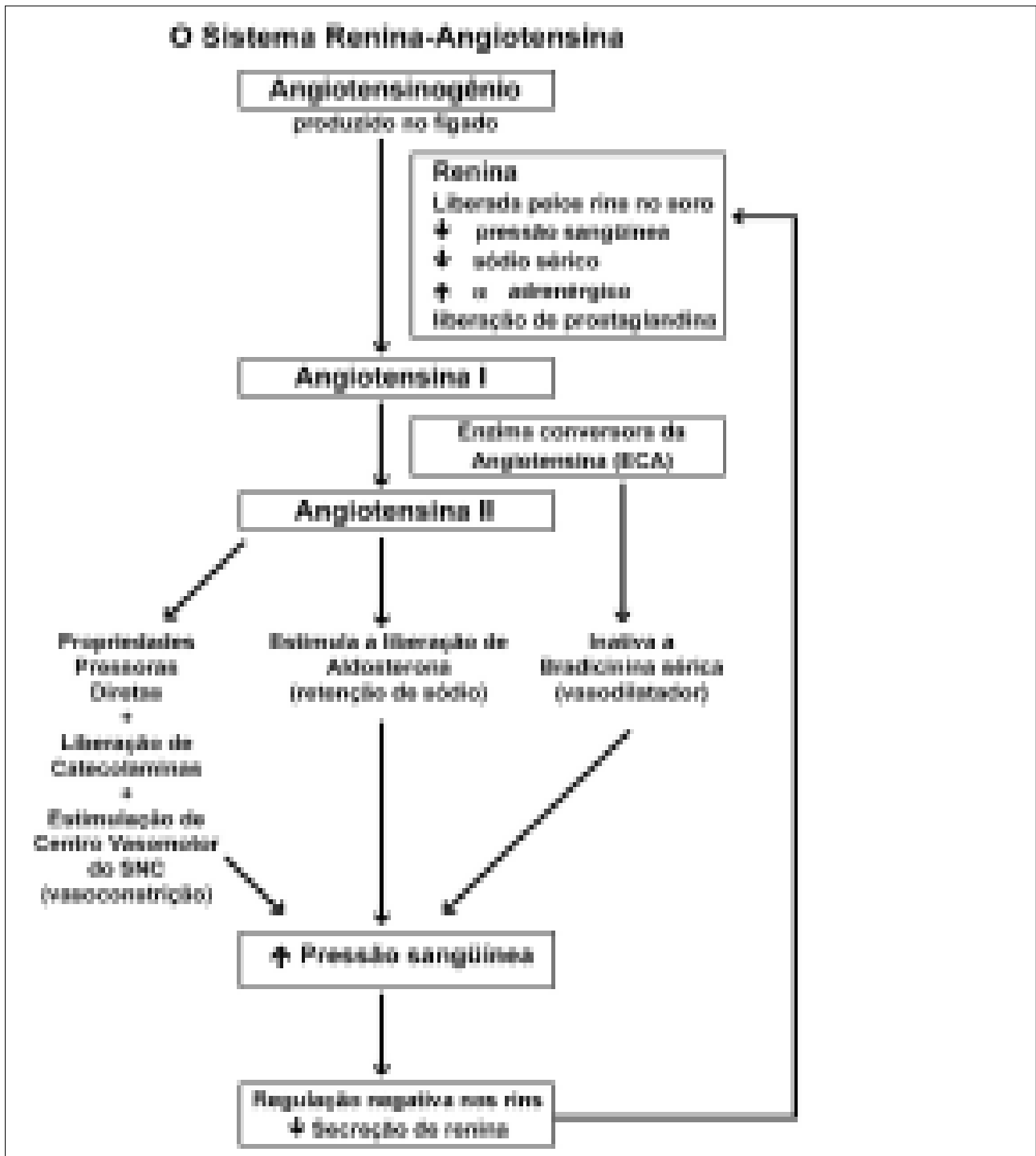


Figura 1
Sistema Renina- Angiotensina

níveis intermediários de ECA. A maioria dos estudos, no entanto, não evidenciaram uma correlação destes genótipos da ECA com a Hipertensão Arterial, mas sim com o infarto agudo do miocárdio em pacientes de baixo risco como descrito abaixo.

É importante observar que o polimorfismo D/I da ECA parece ser um potente fator de risco para doenças coronarianas, especialmente para pacientes anteriormente considerados de baixo risco, de acordo com os

critérios aceitos atualmente. Um estudo comparativo entre a França e a Irlanda foi realizado para identificar possíveis genes envolvidos com o infarto do miocárdio. Este estudo observou que pessoas com o genótipo D/D da ECA estavam associados a um excesso de casos de infarto do miocárdio, quando comparados aos de genótipo D/I e I/I, entre o grupo de baixo risco, como estabelecido por apresentar níveis normais de ApoB plasmático e do Índice de Massa Corporal. Ficou demonstrado que, neste subgrupo, o genótipo D/D aumentou o risco relativo de infarto do miocárdio em 2,7 vezes. Outros estudos preliminares apontaram um aumento da frequência de ocorrência do genótipo D/D em pacientes com cardiomiopatia dilatada e com cardiomiopatia hipertrófica familiar, favorecendo a hipótese de que a variação dos genes da ECA pode contribuir para a patogênese dessas doenças e que a interação gene-gene deve ter um papel desvantajoso na cardiomiopatia hipertrófica familiar. Finalmente, um outro estudo populacional, realizado entre homens e mulheres com hipertrofia ventricular esquerda, mostrou que o genótipo D/D da ECA pode ser usado como um marcador molecular, especialmente para homens de meia-idade.

Usando a mesma metodologia, vários outros genes têm sido testados por ligação gênica e associação à hipertensão arterial. A liberação basal de Óxido Nítrico Sintetase pelo endotélio participa na regulação do fluxo de sangue e pressão sanguínea, sendo que vários estudos sugerem que as pessoas hipertensas têm uma vasodilatação dependente do endotélio, que pode ser uma resposta rápida e secundária à produção de óxido nítrico.

Outro gene que tem sido testado em humanos é a alfa-aducina, uma proteína do citoesqueleto, que pode estar envolvida no processo de transdução de sinal celular e que juntamente com outras proteínas do citoesqueleto podem afetar o transporte de íons através da membrana plasmática. Uma mutação pontual presente neste gene, em modelo experimental animal, mostrou estar diretamente envolvida com a condição de hipertensão em ratos. Marcadores moleculares da região do cromossomo 4p16, local em que se encontra este gene em humanos, mostraram haver associação entre o gene alfa-aducina e a hipertensão, em um estudo com 190 hipertensos e 126 normotensos, sugerindo que este gene, em humanos, também está relacionado à hipertensão arterial.

O objetivo do tratamento da hipertensão é reduzir o risco de morbidade e de mortalidade. A terapia inicial da hipertensão é orientada no sentido de efetuar alterações não-farmacológicas no estilo de vida do paciente. Todavia, freqüentemente, o paciente necessita de uma terapia anti-hipertensiva. Quando existe a necessidade de realizar intervenção farmacológica, diferentes agentes anti-hipertensivos podem ser prescritos. É preferível uma abordagem individualizada à terapia tradicional. Isto porque é verificado que a maioria dos indivíduos hipertensos respondem de forma variável às terapias anti-hipertensivas. Existem indícios de que a variabilidade no metabolismo de drogas anti-hipertensivas, verificada entre pacientes, está relacionada com a heterogeneidade genética da população, conferida principalmente pelos SNPs.

Assim sendo, a Hipertensão Arterial é hoje encarada como uma doença poligênica multifatorial, em que o somatório de alterações genéticas em múltiplos genes ainda não estabelecidos, que interagem entre si e com fatores ambientais, poderá configurar um maior ou menor risco de desenvolvimento da patologia.

Os avanços propiciados pelo Projeto Genoma Humano e novos métodos de estudo em massa (*microarray*) dos SNPs, responsáveis pela diversidade genética e de resposta a fatores ambientais e medicamentos, possibilitarão no futuro o conhecimento do padrão genético de susceptibilidade a diferentes patologias, assim como a terapia individualizada (farmacogenômica). Há que se ressaltar que dispositivos éticos sejam bem estabelecidos, visando evitar o possível uso inadequado do conhecimento do padrão de susceptibilidade de cada um de nós a diferentes doenças crônicas como Hipertensão Arterial e outras.

Referências bibliográficas

1. Essencial Hypertension. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM#145500) www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM.
2. Corvol, P; Soubrier, F e Jeunemaitre, X. Molecular Genetic of Hypertension. In Principles and Practice of Medical Genetics. Rimoin, D.; Connor, J.M. e Pyeritz, R.E. (Ed.), Churchill Livingstone, 3rd.Ed., New York, 1996; pp.899-907.

3. Vogel, F. e Moltusky, A G. *Genética Humana: Problemas e Abordagens*. 3ª Ed. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2000.
4. Jorde, L B.; Carey, J.C.; Bamshad, M.J. e White, R. L. *Genética Médica*. 2ª Ed. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2000.
5. Lewis, R. *Human Genetics: Concepts and Applications*. 4ª Ed. McGraw-Hill, Boston. 2001.
6. Bernhard R. Winkelmann et al. *Genetics of Coronary Heart Disease: Current knowledge and research principles*. *American Heart Journal* 2000; 140, 4, S11-S26.
7. William E. Kraus. *Genetic approaches for the investigation of genes associated with coronary heart disease*. *American Heart Journal* 2000; 140,4, S27-S35.