

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SABRINA FERRÉ SCHIAVINI

**A GENÉTICA NA HIPERTENSÃO: O PAPEL DO POLIMORFISMO EM GENES DO
SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA NO DESENVOLVIMENTO
DA DOENÇA**

UMUARAMA

2015

SABRINA FERRÉ SCHIAVINI

**A GENÉTICA NA HIPERTENSÃO: O PAPEL DO POLIMORFISMO EM GENES DO
SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA NO DESENVOLVIMENTO
DA DOENÇA**

Monografia apresentada como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Genética para Professores do Ensino Médio, na modalidade de Ensino a Distância, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Kava-Cordeiro

UMUARAMA

2015

AGRADECIMENTOS

A Deus, que iluminou meus caminhos e pensamentos para que conseguisse concluir o curso.

Ao Programa CIPEAD-UFPR da Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade na realização deste curso.

A todos os professores do CIPEAD em especial os Professores Meire Batistela, Josefina Aparecida Soares Guedes, Paulo Henrique Picanto Zanatto, Vanessa Kava pelo auxílio e dedicação no desenvolvimento do mesmo.

Ao meu esposo Julio César, pela compreensão, companheirismo e amor incondicional, pois se fez forte na minha ausência enquanto me dedicava ao curso.

A minha mãe Marcia e ao meu Pai Adelmo, que nunca mediram esforços quanto ao processo ensino-aprendizado dos seus filhos, tenho orgulho enorme de ser filha de vocês.

Aos meus irmãos Andressa e Felipe, que mesmo torcendo de longe sei que em pensamento sempre estavam presentes comigo.

E aos meus amigos de curso, em especial, Elyete, Lidia, Cecília, Andréia e Marcia

RESUMO

A Hipertensão Arterial é uma entidade clínica poligênica e multifatorial, desencadeada pela associação de diversos fatores genéticos e ambientais. As Doenças Cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no Brasil, eleva o custo médico-social. Só os fatores envolvidos na hipertensão arterial, um terço deles podem ser atribuídos a fatores genéticos. Diversos sistemas fisiológicos estão relacionados à homeostase da pressão arterial como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema dopaminérgico, o equilíbrio de sódio e eletrólitos, o sistema endotelial e a transdução de sinais intracelulares. Sendo que o sistema renina-angiotensina-aldosterona tem sido identificado como uma via crítica para o controle da pressão sanguínea e funções renais. Já que a hipertensão surge como um fator de risco para doença arterial coronariana, o sistema renina-angiotensina-aldosterona também está relacionado com esta doença. A maioria das doenças humanas são governadas por muitos genes e causadas por um conjunto de fatores que agem conjunta e simultaneamente. Na hipertensão, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona estão intimamente relacionados à ocorrência, e como consequência polimorfismos em genes que controlam este sistema pode nos direcionar a entender como a genética influencia o seu desenvolvimento.

Palavras-chave: Hipertensão arterial. Genética. Sistema renina-angiotensina.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Gene causador e de susceptibilidade.....	13
Figura 1 – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	14
Figura 2 – Esquema de bases nitrogenadas de polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio.	16
Figura 3 – Representação esquemática da organização do gene da ECA.....	17
Figura 4 – Polimorfismo Esquema I / D no segmento de gene da ECA.....	18
Figura 5 - Esquema de bases nitrogenadas de polimorfismo A1166C do ATR1.....	19
Figura 6 - Representação esquemática do gene da Aldosterona Sintetase e e polimorfismo C -344T.....	20
Figura 7 – Proposta de modelo causal para doenças complexas	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classes funcionais de genes relacionados à hipertensão arterial.....	13
Tabela 2 - Genes do Sistema Renina-Angiotensina.....	15
Tabela 3 - Estudos de associação entre a variante I/D do gene da ECA	23
Tabela 4 - Estudos de associação entre a variante M235T do gene do AGT	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGT	- Angiotensinogênio
ATR1	- Receptor Tipo 1 da Angiotensina
AVC	- Acidente Vascular Cerebral
DAC	- Doença arterial coronariana
DCV	- Doenças Cardiovasculares
ECA	- Enzima conversora de angiotensina
HA	- Hipertensão Arterial
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
PA	- Pressão Arterial
SRA	- Sistema Renina-Angiotensina
SRAA	- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

BASES NITROGENADAS

A	- Adenina
C	- Citosina
G	- Guanina

AMINOÁCIDOS

M	- Metionina
T	- Treonina

MEDIDAS

kb	- Kilo bases
pb	- Pares de bases

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 JUSTIFICATIVA.....	9
1.2 OBJETIVOS	9
1.2.1 Objetivo Geral	10
1.2.2 Objetivos Específicos	10
1.3 METODOLOGIA	10
2 REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL	11
2.1.1 Fatores de Risco	11
2.1.2 Aspectos genéticos da HA	12
2.2 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.....	15
2.2.1 Angiotensinogênio (AGT) e o polimorfismo M235T	16
2.2.2 Enzima Conversora da Angiotensina I (ECA) e polimorfismo de Inserção/Deleção	17
2.2.3 A Renina e o polimorfismo G2646A	18
2.2.4 Receptor Tipo 1 da Angiotensina II (ATR1) e o polimorfismo A1166C	19
2.2.5 Aldosterona Sintetase (CYP11B2) e o polimorfismo C-344T	20
3 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	21
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial (HA), uma entidade clínica conceituada como síndrome caracterizada pela presença de níveis tensionais elevados, associados a alterações metabólicas e hormonais (KOHLMANN *et al.*, 1999). Apresenta frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (WILLIAMS, 2010).

As Doenças Cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade no Brasil, eleva o custo médico-social, principalmente pelas suas complicações, tais como: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2007).

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 (DOCUMENTO DO BANCO MUNDIAL, 2005).

Alguns fatores de risco para a doença estão relacionados diretamente com o estilo de vida como a obesidade, a ingestão excessiva de sódio, ingestão de álcool por períodos prolongados de tempo e o sedentarismo, além de fatores socioeconômicos e genéticos (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO, 2010).

Sendo assim 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 (HASIMU *et al.*, 2003).

Para Barreto-Filho & Krieger (2003), dos fatores envolvidos na fisiopatogênese da hipertensão arterial, um terço deles pode ser atribuído a fatores genéticos. Citam como exemplo o sistema regulador da pressão arterial e sensibilidade ao sal. Os autores deixam claro que a hipertensão arterial pode ser entendida como uma síndrome multifatorial, de patogênese pouco elucidada, na qual

interações complexas entre fatores genéticos e ambientais causam elevação sustentada da pressão arterial (PA).

Uma das estratégias mais utilizadas para tentar identificar a predisposição para o desenvolvimento dessa doença é a investigação com genes “candidatos”. Essa estratégia baseia-se no princípio de que um ou mais genes, envolvidos em funções fisiológicas específicas, contribuem para a variação da PA. Alguns genes que têm sido estudados com o auxílio desta técnica são os do sistema renina-angiotensina (ACE, AGT e ATR1) (GONÇALVES, 2002).

1.1 JUSTIFICATIVA

Devido ao alto grau de complexidade da HA e partindo do pressuposto que a variação interindividual dos valores da PA são, em parte, determinados geneticamente, algumas abordagens vêm sendo utilizadas para identificar os genes que participam da origem da hipertensão.

Ressalte-se que a Hipertensão Arterial embora não apareça como causa isolada entre os óbitos cardiovasculares, está associada a 60% dos infartos do miocárdio e a 85% dos AVCs.

Dessa forma tal temática torna-se importante devido ao fato de apresentar um caráter informativo em relação de como os fatores de risco estão associados com o desenvolvimento e a manifestação da doença, já que se trata de um problema de saúde pública de alta prevalência.

1.2 OBJETIVOS

Com base nessas informações, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura acerca da importância dos fatores genéticos no desenvolvimento da HA.

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a importância da genética e como ela está relacionada à predisposição da hipertensão arterial.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do trabalho são:

- a) Descrever os fatores de risco associados ao desenvolvimento da HA;
- b) Identificar os genes participantes para a origem da hipertensão e evidenciar os polimorfismos genéticos presentes em genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona;
- c) Analisar como os fatores ambientais e genéticos estão inter-relacionados para o aumento da PA.

1.3 METODOLOGIA

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, que, segundo Gil (2008, p.50) “é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos”.

A busca foi realizada a partir de um levantamento de bibliografias utilizando a base de dados Pubmed/Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e na biblioteca eletrônica SciELO (Scientific Electronic Library Online), com as seguintes palavras-chave: Hipertensão arterial (*arterial hypertension; hipertensión arterial*), genética (*genetics; genética*), sistema renina-angiotensina (*renin-angiotensin system; sistema renina-angiotensina*) sendo artigos publicados em português, inglês e espanhol respectivamente.

Foram utilizados, resumos disponíveis nas bases de dados, disponibilidade dos mesmos na íntegra, revisões, meta-análises, pesquisas e livros mais recentes e/ou de referência sobre o tema. Além de outras referências encontradas manualmente, a partir da busca inicial, foram consideradas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL

A pressão arterial (PA) é um parâmetro fisiológico determinado pela razão entre o débito cardíaco e a resistência periférica, que pode ser aumentada por elevações em uma ou em ambas as variáveis. Devido ao fato do risco de mortalidade aumentar com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg, apresenta um importante fator de risco independente, linear e contínuo para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (AHA, 2008).

A maioria dos eventos cardiovasculares ocorre em indivíduos com alterações leves dos fatores de risco que, se deixados sem tratamento por muitos anos, pode ocasionar a manifestação da doença (BARRETO *et al.*, 2001).

A hipertensão arterial é considerada um problema de saúde pública global, causando 9,4 milhões de mortes a cada ano em todo o mundo. A prevalência de casos de hipertensão vem aumentando em países em desenvolvimento, por ser uma doença assintomática inicialmente. Além disso, a falta de informação, contribui para seu baixo controle, acometendo idosos e indivíduos em faixas etárias cada vez menores (IBRAHIM; DAMASCENO, 2012).

Quanto a sua etiologia, segundo Pascoal & Mion Junior, 1998,

Há dois tipos de hipertensão: a primária, a mais frequente, na maioria das vezes não tem causa geralmente estabelecida, mas vem sendo atribuída em parte, a alterações intrínsecas no manuseio renal de sódio, e a hipertensão secundária, quando a causa é conhecida, podendo ser desencadeada através, por exemplo, por problemas na artéria aorta, tumores, algumas doenças endocrinológicas e, mais comumente, por doenças renais.

2.1.1 Fatores de Risco

Os principais fatores de risco para hipertensão arterial estão associados a:

- Idade: A pressão arterial aumenta conforme a idade, idosos apresentam maior risco de apresentar HA (VASAN *et al.*, 2001).

- Sexo e etnia: A prevalência global entre homens e mulheres, mostra que sexo não é um fator de risco para hipertensão. Em relação a etnia, afrodescendentes com excesso de risco de hipertensão de até 130% em relação a mulheres brancas (LESSA, 2001).
- Obesidade: O excesso de massa corporal é um fator predisponente. Apesar do ganho de peso estar fortemente associado com o aumento da pressão arterial, nem todos os indivíduos obesos tornam-se hipertensos. No entanto a obesidade é um importante indicador de risco cardiovascular (SIMONE *et al.*, 2006).
- Ingestão de álcool: A ingestão de álcool por períodos prolongados de tempo pode aumentar a PA e a mortalidade cardiovascular em geral (MARTINEZ; LATORRE, 2006).
- Ingestão de sal: O excesso de consumo de sódio contribui para a ocorrência de hipertensão arterial. A relação entre aumento da pressão arterial e avanço da idade é maior em populações com alta ingestão de sal (V DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2007).

Além dos citados acima podemos destacar os fatores socioeconômicos na ocorrência da HA, porém sua associação é complexa e difícil de ser estabelecida. Além disso, indivíduos que apresentam uma vida sedentária, possuem 30% mais chance de desenvolver hipertensão que os ativos (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2007).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia a predisposição genética ocorre comumente na forma combinada com fatores ambientais para uma agregação de fatores de risco cardiovascular.

2.1.2 Aspectos genéticos da HA

A investigação de componentes hereditários de uma doença poligênica e multifatorial, como é o caso da hipertensão, envolve a procura por genes em duas classes gerais: genes “causadores”, que, quando presentes, causam a doença, de forma recessiva ou dominante e a procura de genes de “susceptibilidade”, aqueles com alterações que tornam o indivíduo mais susceptível àquela doença (Quadro 1).

Gene causador: Necessário e suficiente para causar a doença

Exemplo: Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar.

Modelo de estudo: Identificação de famílias e análise genética de ligação.

Genes de susceptibilidade: 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.

Quadro 1 – Gene causador e de susceptibilidade

Fonte: RONDINELLI; MOURA-NETO, 2003.

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 (Tabela 1).

Tabela 1 - Classes funcionais de genes relacionados à hipertensão arterial

<i>Classe</i>	<i>Número de Genes</i>
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 Peptídeos natriuréticos	6
12 Sistema Renina-Angiotensina	10
13 Esteroides	5
14 Sistema Nervoso Simpático	11
15 Prostaglandinas	9
16 Outros	7

Fonte: RONDINELLI; MOURA-NETO, 2003.

Diversos sistemas fisiológicos estão relacionados à homeostase da pressão arterial: o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema dopaminérgico, o equilíbrio de sódio e eletrólitos, o sistema endotelial e a transdução de sinais intracelulares.

Em destaque, os genes do sistema renina-angiotensina (SRA) 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 funções renais, influenciando a homeostase sal/água e consequentemente possuindo relação íntima com o processo da hipertensão (DANILCZYK & PENNINGER, 2006) (Figura 1).

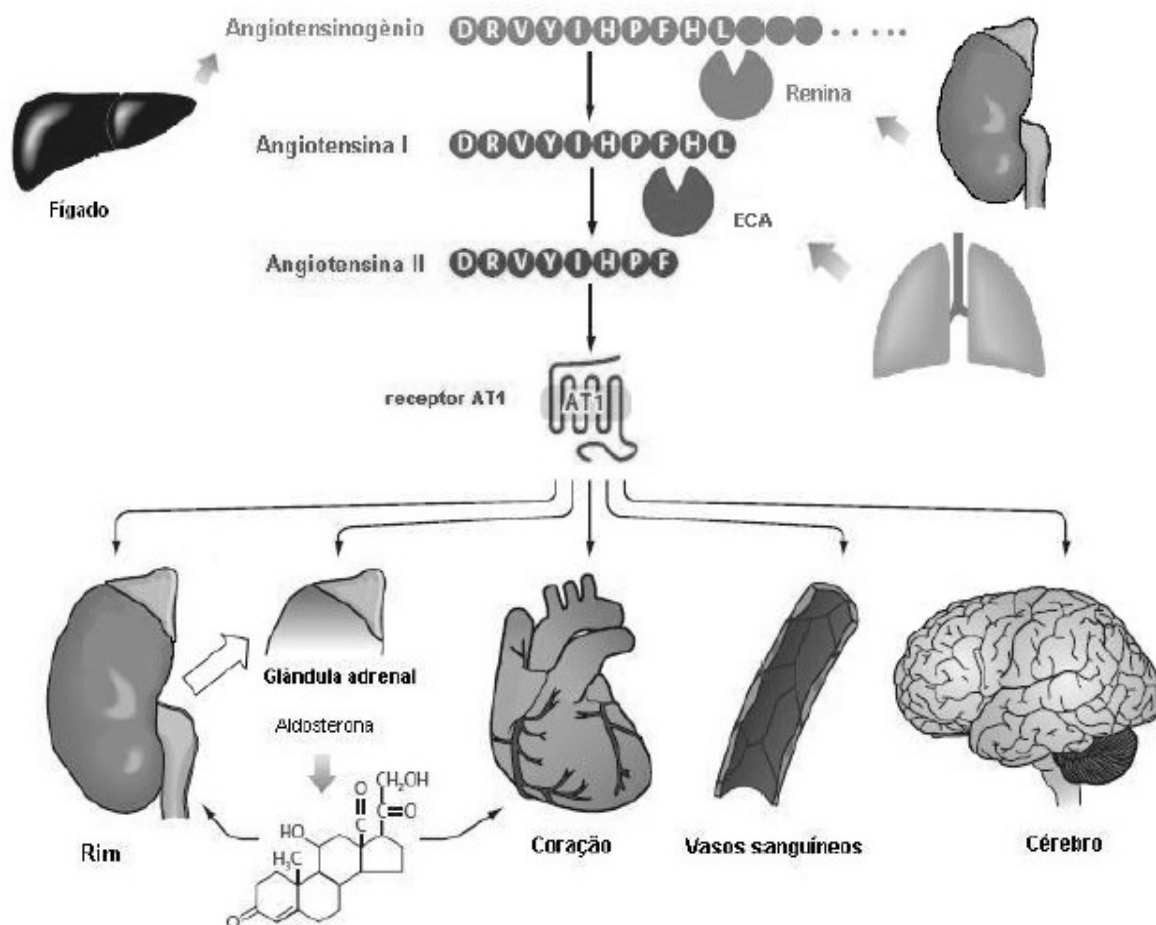


Figura 1 – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
Fonte: BEBER, 2010.

2.2 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

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. 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 (GUYTON, 1988).

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 do volume e da pressão sanguínea. A renina é responsável pela conversão de angiotensinogênio em angiotensina I (GUYTON, 1988).

A enzima conversora de angiotensina I (ECA) tem como função transformar a angiotensina I, que 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 (GUYTON, 1988).

Devido à grande relação do SRA com a regulação da pressão arterial, polimorfismos em genes candidatos deste sistema têm sido extensivamente analisados como determinantes genéticos desta doença (ARAUJO, 2010) (Tabela 2).

Tabela 2 - Genes do Sistema Renina-Angiotensina

Genes	Locus	Marcador molecular
Renina	1q32 - q42	RFLP
Enzima conservadora de Angiotensina	17q23	INDEL bases nitrogenadas D e I
Angiotensinogênio	1q42 - q43	
Receptor de Angiotensina II (Subtipo AT1)	3q21 - q25	Microssatélite M235T e T174M Microssatélite A1166C

Fonte: RONDINELLI; MOURA-NETO, 2003.

Qualquer disfunção, ocasiona uma desregulação, no caso, um aumento na síntese dos componentes desta cascata, fazendo com que a pressão aumente além do normal, causando o estado patológico de hipertensão. De fato, de acordo com os estudos de Walker *et al.* (1979) níveis plasmáticos elevados de angiotensinogênio estão associados ao aumento nos níveis de pressão arterial.

2.2.1 Angiotensinogênio (AGT) e o Polimorfismo M235T

O angiotensinogênio é uma glicoproteína globular, também conhecido como substrato da renina, que em sua forma madura consiste de 452 resíduos de aminoácidos, com massa molecular entre 55 e 65 kDa. O cérebro, grandes artérias, coração, rins, e tecidos adiposos sintetizam AGT, entretanto, ele é principalmente sintetizado pelo fígado sob o controle positivo de estrógenos, glucocorticóides, hormônios da tireóide e angiotensina II (PROCOPCIUC *et al.*, 2002).

Localizado na região 1q42-q43, 3, exibe vários polimorfismos de nucleotídeo único associados à hipertensão, sendo que os mais estudados são o M235T. Um polimorfismo dentro do éxon 2 leva a troca de uma metionina por uma treonina na posição 235 (M235T), essa mutação foi significativamente associado com o risco de hipertensão (NIU *et al.*, 1998) (figura 2).

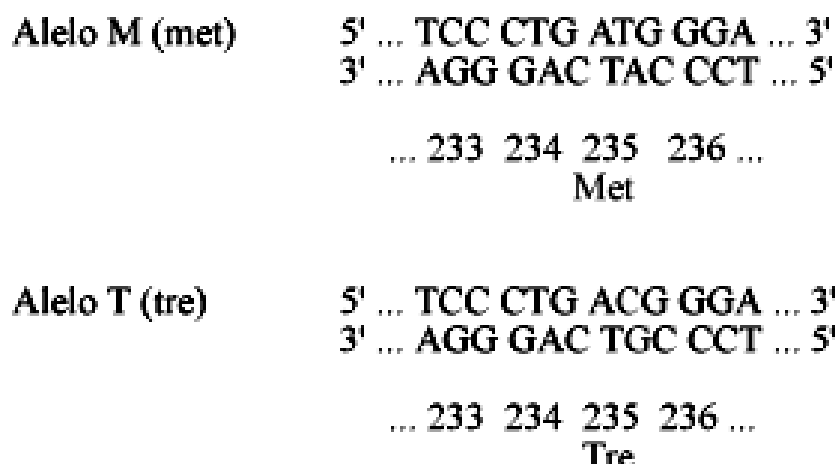


Figura 2 – Esquema de bases nitrogenadas de polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio. O alelo M tem no codão ATG 235 correspondendo a metionina, enquanto o alelo T tem uma mutação pontual de T => C convertendo um codão treonina 235.
Fonte: SOTO *et al.*, 2003.

2.2.2 Enzima Conversora da Angiotensina I (ECA) e Polimorfismo de Inserção/Deleção

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.

A ECA é uma metaloprotease produzida pelas células endoteliais, principalmente dos pulmões. Possui a função de clivar o decapeptídeo angiotensina I liberando o octapeptídeo angiotensina II, um potente vasoconstritor e estimulador da aldosterona (HARRAP *et al.*, 1993).

O gene da ECA possui 26 éxons distribuídos ao longo de 21 kb de comprimento e está localizado na região 7q22-q24 (CRISAN; CARR, 2000) (figura 3).

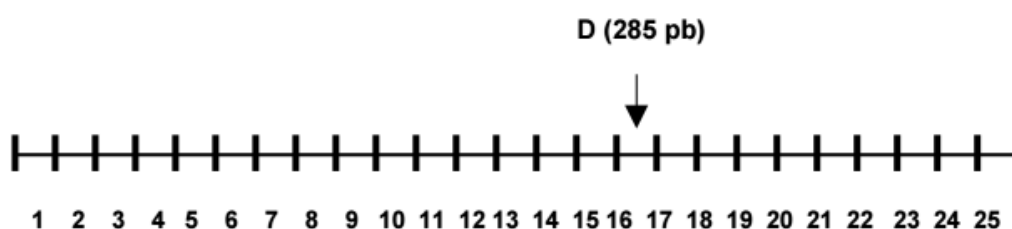


Figura 3 – Representação esquemática da organização do gene da ECA. Os retângulos representam as regiões exônicas e as linhas (horizontais) representam as regiões intrônicas. No íntron 16 pode ocorrer a ausência de 287 pares de bases nucleicas, determinando o genótipo D.
Fonte: TAVARES, 2000.

A clonagem e sequenciamento do gene da ECA revelaram um polimorfismo de Inserção/Deleção de 287pb no íntron 16, de uma sequência Alu, caracterizando duas bases nitrogenadas: o alelo D, correspondente à ausência da inserção; e o alelo I, que possui a inserção Alu (NAKAI *et al.*, 1994), que parece afetar as atividades séricas da enzima (SCHUNKERT *et al.*, 1994).

Em humanos a inserção (I) / deleção (D) a deleção de uma sequência de pares de base está associada com maiores níveis de transcrição do RNA mensageiro e, conseqüentemente, com maior expressão da ECA. Assim, os portadores do genótipo DD têm níveis de ECA maiores do que os portadores dos

genótipos ID ou II. Bauters e Amouyel (1998), sugerem que o genótipo DD da ECA associa-se a um maior risco de doença arterial coronariana.

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.

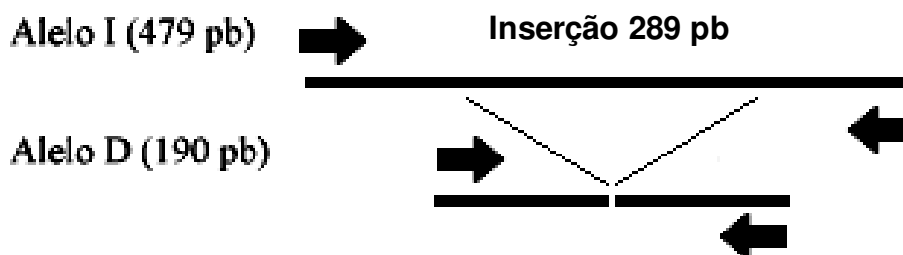


Figura 4 – Polimorfismo Esquema I / D no segmento de gene da ECA (exon 16). O primeiro utilizado para amplificar o alelo D 190 pares (pb), enquanto que o alelo I amplificar um segmento de 479 pb; devido à inserção de um segmento de 289 pb (família Alu, provavelmente ancestral transposição origem).

Fonte: SOTO *et al.*, 2003.

2.2.3 A Renina e o Polimorfismo G2646A

O gene da renina está localizado no cromossomo 1q32. O polimorfismo G2646A no gene da renina está situado no íntron nove do gene e leva a troca de uma guanina (g) por uma adenina (a) na posição 2646 (FROSSARD *et al.*, 1998).

Segundo Frossard (1999) a presença do alelo A está associada com o aumento no risco da HAS numa população de Árabes.

Alguns estudos indicam associação entre o polimorfismo G2646A no gene da Renina com a HAS, por outro lado, há também estudos que não demonstraram associação com esta doença.

2.2.4 Receptor Tipo 1 da Angiotensina II (ATR1) e o Polimorfismo A1166C

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.

A angiotensina II age nos receptores AT1 e AT2. A estimulação dos receptores AT1 está associada à disfunção endotelial, principalmente, como consequência do aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, vasoconstrição e ativação plaquetária. O gene que codifica o receptor tipo 1 da angiotensina II está situado no cromossomo 3, é composto por 5 éxons distribuídos em 45 kb (ERDMANN *et al.*, 1999).

Um destes, denominado A1166C é caracterizado pela transversão da A (adenina) para C (citosina) na posição 1166 da porção 3' não-traduzida, onde estudos demonstram associação à hipertensão, resultando em dois genótipos homozigotos (CC e AA) e o heterozigoto AC, essa mutação ocorre principalmente em gestantes (BONNARDEAUX *et al.*, 1994).

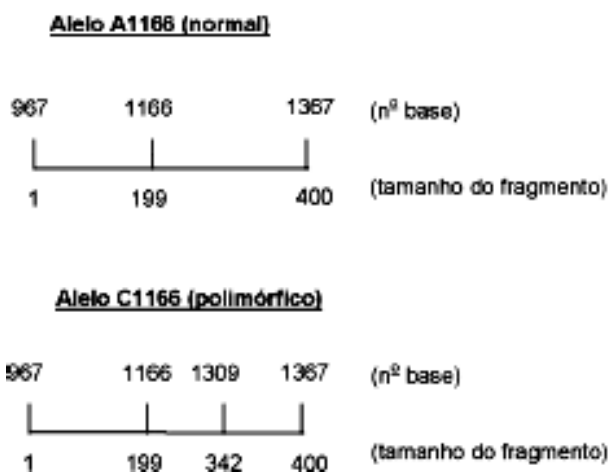


Figura 5 - Esquema de bases nitrogenadas de polimorfismo A1166C do ATR1. O polimorfismo A1166C troca da Adenina por Citosina, cria um sítio de restrição adicional gerando 3 fragmentos (199pb, 143pb e 58pb).

Fonte: MOURA *et al.*, 2006.

2.2.5 Aldosterona Sintetase (CYP11B2) e o Polimorfismo C-344T

O gene CYP11B2 situa-se no cromossomo 8q24 e possui um tamanho de 7,3 kb. Alguns polimorfismos têm sido recentemente identificados neste gene, entre eles o polimorfismo bialélico de nucleotídeo único, -344C→T, ou seja, a transição de uma Citosina por uma Timina, situado na região promotora deste gene (WHITE; SLUTSKER, 1995) (Figura 6).

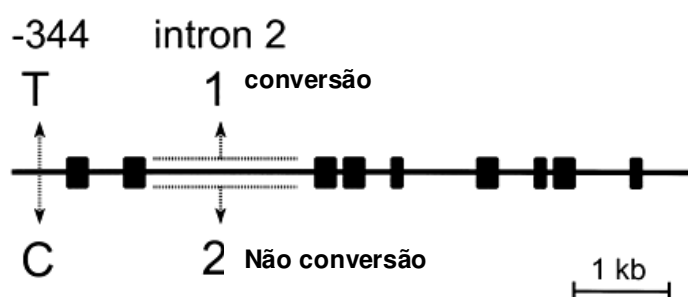


Figura 6 - Representação esquemática do gene da Aldosterona Sintetase e o polimorfismo C -344T. Mostra as localizações dos polimorfismos na posição -344 no promotor e no segundo intron. Proteína regiões de codificação do gene são indicadas por caixas.
Fonte: KUPARI *et al.*, 1998.

Estudos de prevalência de hipertensão arterial realizados com a população italiana sugerem associação entre o polimorfismo -344 C/T do CYP11B2 com a hipertensão arterial idiopática; na população hipertensa estudada foi encontrada uma frequência elevada do alelo -344T e do genótipo homozigoto para este alelo nos pacientes quando comparados aos controles normais (ROSSI *et al.*, 2001), o mesmo foi observado em um estudo de Cohort multiétnico com afro-americanos e latinos (HENDERSON; HAIMAN; MACK., 2004).

3 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

A compreensão da genética da pressão arterial nunca foi simples. Com o surgimento de pesquisas que facilitaram a detecção de vários genes, a pressão arterial passou a ser estudado por volta da década de 1980, com estudos com genes candidatos classicamente relacionados à pressão arterial (HARRAP, 2009).

Diante do exposto, pode-se notar que muitos trabalhos apontam para o papel dos genes na regulação genética da HA, porém, ainda existem muitos questionamentos na compreensão desta rota como um todo.

A complexidade do estudo dos determinantes moleculares não se deve apenas à interação gene-ambiente, mas à própria interferência conjunta de múltiplas bases nitrogenadas que individualmente podem ter pouca influência no fenótipo final, mas em associação podem ter efeito aditivo significativo.

Como representado na figura 6, de forma esquemática, um modelo hipotético sobre a complexa inter-relação entre meio ambiente e indivíduos, com seus respectivos genes. Neste modelo, pode-se considerar um indivíduo ou um conjunto de indivíduos que se relacionam em sociedade, como um sistema complexo antropogênico-social-cultural. Os indivíduos, organizados em sociedades e com certas práticas culturais, estão expostos ao meio ambiente (CASTRO LOBO; SOUZA E SILVA; SALIS, 1997).

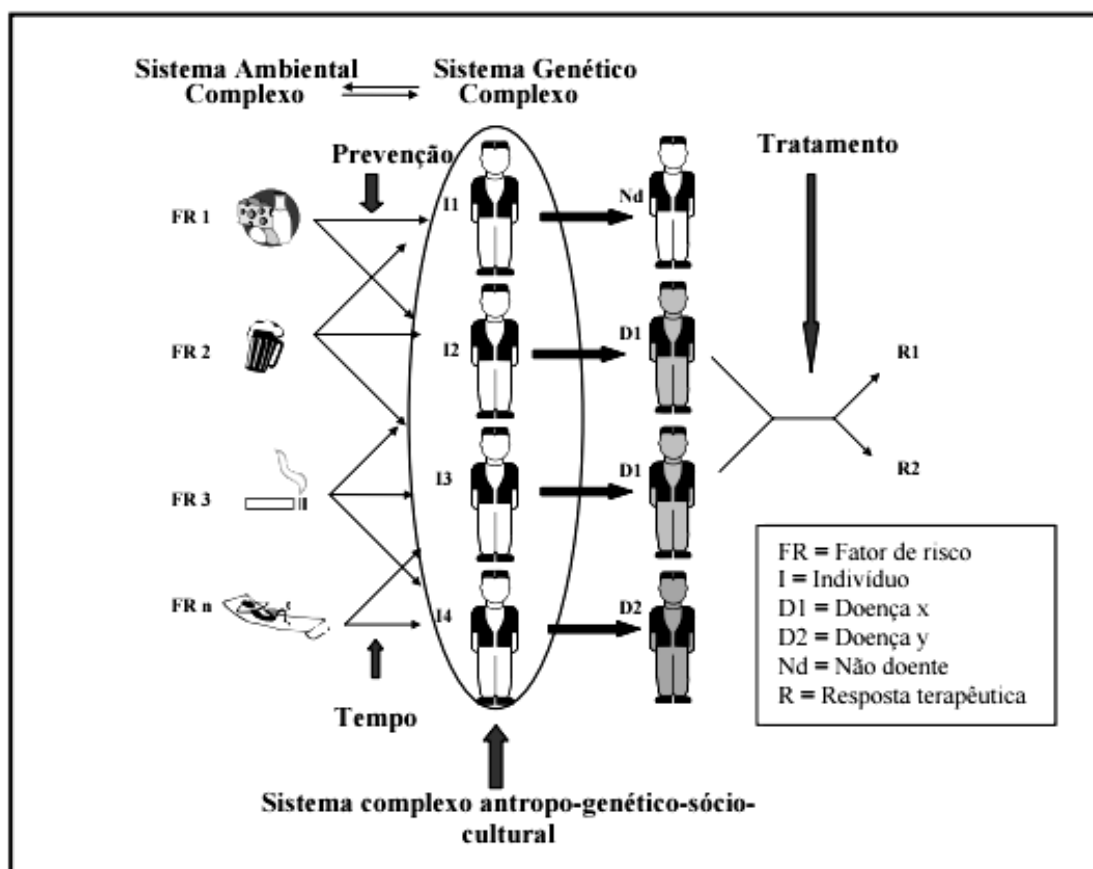


Figura 7 – Proposta de modelo causal para doenças complexas
 Fonte: CASTRO LOBO; SOUZA E SILVA; SALIS, 1997.

Na genética, o estudo de polimorfismos em genes relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona evidencia através de resultados de diversas pesquisas, uma associação clara entre o risco de doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, reestenose pós-angioplastia, ou mesmo de hipertrofia ventricular, com a presença desses polimorfismos genéticos. Os genes da ECA, do angiotensinogênio, do receptor tipo 1 da angiotensina II, e da aldosterona sintetase são os mais estudados (FONSECA; IZAR, 2004). Eles conferem risco aumentado de doença, quando combinados a outros genes de suscetibilidade e/ou fatores ambientais (RONDINELLI; MOURA NETO, 2003), além de diferentes respostas a tratamentos medicamentosos (MOORE *et al.*, 2007).

Embora existam alguns resultados conflitantes, vários estudos têm demonstrado a associação da HA e suas complicações com polimorfismos genéticos da enzima de conversão da angiotensina (ECA) (Tabela 3).

Tabela 3 - Estudos de associação entre a variante I/D do gene da ECA

<i>GENE/ VARIANTE</i>	<i>PAÍS (População)</i>	<i>Número Casos/controles</i>	<i>RESULTADOS</i>	<i>Referências</i>
ECA/ID	Diversos países	49.959	Associação somente em populações asiáticas	Staessen <i>et al.</i> , 1997
ECA/ID	Japão	1200/3814	Frequência aumentada de homozigotos DD entre os hipertensos, apenas no sexo masculino	Higaki <i>et al.</i> , 2000
ECA/ID	Turquia	109/86	Frequência aumentada de homozigotos DD entre os hipertensos	Agachan <i>et al.</i> , 2003
ECA/ID	Brasil	184	Associação com hipertensão em homens	Sakuma <i>et al.</i> , 2004
ECA/ID	Itália	684	Associação com hipertensão em indivíduos jovens	Di Pasquale; Cannizzaro; Paterna, 2004
ECA/ID	México	848	O alelo D foi associado à doença	Thameem <i>et al.</i> , 2008
ECA/ID	China	19.764	Genótipo DD associado a hipertensão essencial	Ji <i>et al.</i> , 2010

Fonte: A autora.

Também há vários estudos que tem demonstrado a associação da HA com polimorfismos genéticos da do angiotensinogenio (tabela 4),

Tabela 4 - Estudos de associação entre a variante M235T do gene do AGT

<i>GENE/ VARIANTE</i>	<i>PAÍS (População)</i>	<i>Número Casos/controles</i>	<i>RESULTADOS</i>	<i>Referências</i>
AGT M235T	Diversos países	27.906	Genótipo TT associado com o aumento de risco de hipertensão em caucasianos	Staessen <i>et al.</i> , 1999
AGT M235T	Romênia	38/21	O alelo T aumenta a predisposição de desenvolver hipertensão	Procopciuc <i>et al.</i> , 2002
AGT M235T	Turquia	109/86	O alelo TT foi associado à doença	Agachan <i>et al.</i> , 2003

AGT M235T	Malásia	101/87	Frequência aumentada do alelo T e de homozigotos para o respectivo alelo no grupo dos hipertensos	Say <i>et al.</i> , 2005
AGT M235T	Alemanha	638/720	Frequência aumentada do alelo T apenas nos hipertensos	Mondry <i>et al.</i> , 2005
AGT M235T	China	19.764	Genótipo TT associado a hipertensão essencial	Ji <i>et al.</i> , 2010
AGT M235T	Grécia	154/155	Genótipo TT associado a hipertensão essencial	Ragia <i>et al.</i> , 2010

Fonte: A autora.

Ambos já estão disponíveis, comercialmente, em determinados laboratórios que realizam exames genéticos moleculares. E outros polimorfismos genéticos encontram-se em estudo.

Alterações nos genes da angiotensina II (FAN *et al.*, 2007) também já foram relacionados com maior risco de hipertensão arterial, mas, ainda, necessitam de mais estudos confirmatórios. Assim como dos genes da renina e da aldosterona sintetase.

Tal temática se torna importante pois os estudos de polimorfismos genéticos contribuem para a determinação de marcadores moleculares relacionados ao desenvolvimento de doenças. Pois o desenvolvimento de marcadores moleculares pode dar origem a um novo prognóstico mais específico. No caso da hipertensão, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona estão intimamente relacionados com a sua ocorrência, e como consequência polimorfismos em genes que controlam este sistema pode nos direcionar a entender como a genética influencia no seu desenvolvimento (BONFIM-SILVA; SOUZA-RIOS, 2012).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

O conhecimento da 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.

É importante enfatizar que a etiologia da hipertensão é complexa, devido à combinação de vários genes que se inter-relacionam, e que, ao mesmo tempo, interagem com outros múltiplos fatores ambientais. Essa complexidade torna-se complicado o entendimento fisiológico em si e que ainda está para ser determinado.

Entretanto, com o avanço na ciência e com o conhecimento já adquirido leva ao melhor entendimento de como os fatores de risco e os genes estão associados no desenvolvimento da HA. Dessa forma, tal trabalho vem de encontro reunindo informações úteis para que possa servir de base para um maior esclarecimento sobre a associação genética com doenças crônicas.

REFERÊNCIAS

_____. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 89, n. 3, p. e24-e79, set. 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007001500012&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 16 de maio 2015.

_____. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 95, n. 1, p. 1-51, set. 2010. Disponível em <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf> Acesso em 16 de maio 2015.

AGACHAN, B. *et al.* Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174MM235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. **Experimental and Molecular Medicine**. v. 35, n. 6, p. 545-549 2003.

AHA - Heart Disease and Stroke Statistics - 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**. v. 117, p.25-146, 2008.

ARAÚJO, Luciana J. **Estudo sobre aspectos genéticos da hipertensão arterial sistêmica em afro descendentes do sudoeste do estado da Bahia**. Dissertação. Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, 2010.

BABER, M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems. Targets for pharmacological therapy. **Annu Rev Pharmacol toxicol.**, v.50, p. 65-439, 2010.

BARRETO, S.M.; PASSOS, V.M.A.; FIRMO, J.O.A. *et al.* Hypertension and clustering of cardiovascular risk factors in a community in Southeast Brazil – The Bambuí Health and Ageing Study. **Arq Bras Cardiol**. v. 77, n. 6, p. 81-576, 2001.

BARRETO-FILHO, José A.S; KRIEGER, José E. Genética e hipertensão arterial: conhecimento aplicado à prática clínica. **Rev. Soc. Bras. Card. Estado de São Paulo**, v.13, n.1, p. 46-55, 2003.

BAUTERS, C.; AMOUYEL, P. Association between the ACE genotype and coronary artery disease. Insights from studies on restenosis, vasomotion and thrombosis. **Eur Heart J**. v.19, p. 9-24, 1998.

BONFIM-SILVA, Ricardo ; SOUZA-RIOS, Domingos L. Polimorfismos genéticos do sistema renina-angiotensina-aldosterona na doença arterial coronariana e na hipertensão arterial sistêmica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 10, n. 1, p. 28-40, 2012.

BONNADEAUX, Alain; *et al.* Angiotensin II type-1 receptor gene polymorphism in human essential hypertension. **Hypertension**. v. 24, p. 9-63, 1994.

CASTRO LOBO, M.S.; SOUZA E SILVA, N.A.; SALIS, L.H.A. Causalidade na prática clínica. **Rev Bras Terap Intens**, v. 9, n. 4, p.195-203, 1997.

CRISAN, D.; CARR, J. Angiotensin I-Converting Enzyme. **Journal of Molecular Diagnostic**, v.2, n.3, p.105-115, 2000.

DANILCZYK, Ursula; PENNINGER, Josef M. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. **Circulation Reserch**, v. 98, n.4, p.463-471, 2006.

DI PASQUALE, P.; CANNIZZARO, S.; PATERNA, S. Does angiotensin-converting enzyme gene polymorphism affect blood pressure? Findings after 6 years of follow-up in healthy subjects. **Eur J Heart Fail**. v. 6, n. 1, p.6-11, Jan., 2004.

DOCUMENTO DO BANCO MUNDIAL. Enfrentando o desafio das doenças nãotransmissíveis no Brasil. **Relatório nº 32576-Br**. 15 de novembro de 2005.

ERDMANN Jeanette; *et al.* Characterization of polymorphisms in the promoter of the human angiotensin II subtype 1 (AT1) receptor gene. **Ann Hum Genet**. v. 63, p.369-374, 1999.

FAN, X. *et al.* Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, v. 82, n. 2, p. 187-196, 2007.

FONSECA, Francisco A.H.; IZAR, Maria C.O. Polimorfismos em genes relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, associação com a doença arterial coronariana e suas características anatômicas. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 83, n. 5, p. 371-372, Nov. 2004. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2004001700003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 21 de maio 2015.

FROSSARD, P.M., *et al.*, An Mbol two-allele polymorphism may implicate the human renin gene in primary hypertension **Hypertens Res**. p. 221- 5, sep. 1998.

FROSSARD, P.M.; KANE, J.; MALLOY, M. Renin Gene Mbol Dimorphism Is a Discriminator for Hypertension in Hyperlipidaemic Subjects. **Hypertens Res** v. 22 p. 285-289. June/ 1999.

GIL, Antônio C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 6 ed. São Paulo: Atlas, 2008.

GONÇALVES, Lino M. Genetic markers of hypertension: what will the future bring? **Rev Port Cardiol** . v. 21, n. 1, p. 39-43, 2002.

GUYTON, A.C. **Fisiologia Humana**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

HIGAKI, J.; *et al.* Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in japanese men : The Suita Study. **Circulation**, v.101, p.206-2065, 2000.

HARRAP, Stephen B. Blood pressure genetics: time to focus. **J Am Soc Hypertens.**, v. 3, n.4, p.7-:231, jul-ago., 2009.

HARRAP, Stephen B.; *et al.* The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. **Hypertension**, v.21, p.455-460, 1993.

HASIMU, Buaijiaer; NAKAYAMA, Tomohiro; MIZUTANI, Yoshihiro. *et al.* Haplotype analysis of the human renin gene and essential hypertension. **Hypertension**. v. 41, n. 2, p. 12-308, 2003.

HENDERSON, S.O.; HAIMAN, C.A.; MACK, W. Multiple Polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE, CYP11B2, AGTR1) and their contribution to hypertension in African Americans and Latinos in the multiethnic cohort. **Am. J. Med. Sci.** v. 328, n. 5, p. 266-273, nov., 2004.

IBRAHIM, Mohsen M, DAMASCENO Albertino. Hypertension in developing countries. **Lancet**. v. 380, n. 9859, p.9-611, 2012.

Jl, L.D. *et al.* Association of angiotensinogen geneM235Tandangiotensin-converting enzyme gene/Dpolymorphismswith essential hypertension in Han Chinese population:a meta-analysis. **Journal of Hypertension**. v. 28, n.3, p. 419-428, mar., 2010.

KOHLMANN, Osvaldo Jr.; GUIMARÃES, Armênio C.; CARVALHO, Maria H.C. *et al.* III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Encocrinol Metab**. v. 43, n. 4, ago. 1999.

KUPARI Markku; *et al.* Associations Between Human Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphisms and Left Ventricular Size, Mass, and Function. **Circulation**. v. 97, p.569-575, 1998.

LESSA, Ines. Epidemiologia da insuficiência cardíaca e da hipertensão arterial sistêmica no Brasil. **Rev Bras de Hipertens**. v. 8, p.383–392, 2001.

MARTINEZ, Maria C.; LATORRE, Maria R.D.O. Fatores de Risco para Hipertensão Arterial e Diabete Melito em Trabalhadores de Empresa Metalúrgica e Siderúrgica. **Arq Bras Cardiol**. v.87, p.471–479, 2006.

MONDRY, A.; *et al.* Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. **BMC Nephrology**, v.6, n.1, p.1-11, 2005.

MOORE, Nihamh. *et al.* Renin gene polymorphisms and haplotypes, blood pressure, and responses to renin-angiotensin system inhibition. **Hypertension**, v. 50, n. 2, p. 340-347, 2007.

MOURA, Mônica S.F. *et al.* Triagem de mutações nos receptores de Angiotensina II, AGTR1 e AGTR2 e avaliação dos polimorfismos C573T e A1166C do gene AGTR1 em pacientes com adrenaquia precoce idiopática. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 50, n. 5, p. 893-900, Out. 2006 . Disponível

em<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000500010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 22 de maio 2015.

NAKAI, Kenji.; *et al.* Deletion polymorphism of the angiotensin i-converting enzyme gene is associated with serum ace concentration and increased risk for cad in the japanese. **Circulation**, v.90, p.2199-2202, 1994.

NIU, Tianhua; *et al.* Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M. **The Journal of Clinical Investigation**, v.101, n.1, p.188-194, 1998.

PASCOAL, I. F.; MION JUNIOR, D. Rim e Hipertensão. **Medicina On line - Revista Virtual de Medicina**, v.01, n.3, 1998. Disponível em: <http://www.medonline.com.br/med_ed/med3/rimehipert.htm>. Acesso em 17 de maio 2015.

PROCOPCIUC, Lucia; *et al.* Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T gene. **Journal Of Cellular And Molecular Medicine**, V.6, N.2, P.245-250, 2002.

RAGIA, G., *et al.* Renin-angiotensinaldosterone system gene polymorphisms in coronary artery bypass graft surgery patients. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.** v.11, n.2, p.136-45, 2010.

RONDINELLI, Edson; MOURA-NETO, Rodrigo S. Perspectivas futuras: o papel da genética na abordagem do indivíduo hipertenso. **Rev. SOCERJ.** v. 16, n. 1, p. 77-83, jan-mar, 2003.

ROSSI, E. *et al.* -344C/T polymorphism of CYP11B2 gene in Italian patients with idiopathic low renin hypertension. **Am J Hypertens.** v. 14, n. 9, p. 934-941, 2001.

SAKUMA, T.; *et al.* Five polymorphisms in gene candidates for cardiovascular disease in Afro-Brazilian individuals. **J Clin Lab Anal.** v. 18, n. 6, p.309-316, 2004.

SCHUNKERT, Heribert.; *et al.* Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. **The New England Journal of Medicine**, v.330, n.23, p.1634-1638, 1994.

SIMONE, Giovanni de; DEVEREUX, Richard B.; CHINALI Marcello *et al.* Strong Heart Study Investigators. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. **Hypertension.** v. 47, n.2, p.7-162, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol.** fev, p.1–48, 2006.

SOTO, Frank L.; MEDINA, Felix A.P.; CÁCERES, Martín S.; *et al.* Evaluación de los polimorfismos ECA y angiotensinógeno como factores de riesgo genético de hipertensión primaria en dos poblaciones peruanas / Assesment of ACE and angiotensinogen polimorphisms as genetic risk gactors of primary hypertension in two peruvian populations. **Diagnóstico**, v. 42, n1, p.7-16, jan-fev., 2003.

STAESSEN, J.A. *et al.* The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. **J Hypertens**.v. 15, n.2, p.1579-1592, dez., 1997.

STAESSEN, J.A. *et al.* M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renalrisk. **J Hypertens**. v. 17, n. 1, p-9-17, jan., 1999.

TAVARES Agostinho. Polimorfismos dos genes do sistema reninaangiotensina-aldosterona e as moléstias cardiovasculares. **Rev Bras Hipertens**. v. 3, p.42-237, 2000.

THAMEEM, F. *et al.* Genetic variants in the renin-angiotensin system genes are associated with cardiovascular-renal-related risk factors in Mexican Americans. **Hum Genet** . v. 124, p.557-559, 2008.

VASAN, Ramachandran S.; LARSON, Martin G.; LEIP, Eric P.; KANNEL, William B.; LEVY, Daniel. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. **Lancet**. v. 358, p.86-1682, 2001.

WALKER, Walker G., *et al.* Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. **Hypertension**, v.1, n.3, mai-jun, 1979.

WILLIAMS Bryan. The year in hypertension. **Jacc**. v. 55, n. 1, p. 66–73, 2010.