

GENETICA MOLECULAR DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL GENES DE SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA

CARLOS J. PIROLA

*Cardiología Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina,
Universidad de Buenos Aires*

Resumen La hipertensión arterial es poligénica y multifactorial ya que resulta de la interacción del medio ambiente con un conjunto de genes que confieren riesgo y/o protección. A pesar de lo expuesto, hoy se sabe que en la hipertensión arterial un 1 a 2% de los casos se explican por formas de transmisión mendeliana simple, como el aldosteronismo remediable por glucocorticoides, el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides y el síndrome de Liddle, en los cuales el mecanismo común es un aumento de la reabsorción de sodio renal. Por lo tanto se podría especular que en la vasta mayoría de los casos, variantes muy prevalentes pero poco penetrantes de ciertos genes podrían conferir susceptibilidad o protección para la afección y que en este grupo de genes se encontrarían los genes "candidatos" que codifican para sustancias muy relacionadas a la función cardiovascular y el balance electrolítico. Entre ellos podemos ubicar aquellos que codifican a los componentes del sistema renina-angiotensina. Actualmente se conocen varios polimorfismos muy prevalentes de estos genes. En el caso del gen de la ACE, el polimorfismo más estudiado corresponde a la inserción/delección (I/D) de un fragmento de 287 bp en el intrón 16. Aunque no esté asociado a hipertensión, el alelo D conferiría riesgo para sufrir insuficiencia coronaria o hipertrofia ventricular izquierda. En el gen del angiotensinógeno, se conocen muchas variantes pero fundamentalmente dos han sido asociadas a hipertensión arterial, aquellas que presentan metionina o treonina (M/T) en los codones 174 o 235. Las variantes 235T y 174M serían más prevalentes en hipertensos que en normotensos y, como demostramos en población argentina correlacionarían positivamente con los niveles de presión arterial tanto sistólica como diastólica de adultos y adolescentes, ya sea tomadas en consultorio o mediante monitoreo ambulatorio de 24 hs. Por lo tanto, los individuos que portan estos alelos poseen un riesgo relativo mayor de sufrir hipertensión que aquellos que no los portan. La posible asociación de la hipertensión con las variantes moleculares del receptor de la angiotensina II del tipo I que media casi todas los efectos del polipéptido aún está por definirse. En conclusión, el análisis de los defectos genéticos que conllevan a ciertas enfermedades cardiovasculares hoy es posible aunque muy complejo, ya que los genes y el número de variantes de cada gen asociado a cada una de estas afecciones crece diariamente. De hecho pueden contabilizarse más de 150 genes candidatos con 5 a 10 variantes muy frecuentes (polimorfismos de nucleótido único o SNPs) cada uno. Sin embargo, se espera que el desarrollo de técnicas automáticas de secuenciación, la búsqueda de mutaciones mediante matrices de ADN y nuevas formas de análisis nos den parte de la solución a este problema. La caracterización de la base genética que produce o predispone a estas enfermedades podría tener claros beneficios en términos de definir medidas preventivas en individuos en riesgo y/o una terapéutica más racional una vez que la enfermedad está establecida.

Abstract *Molecular genetics of essential hypertension. Susceptibility and resistance genes.* Essential Hypertension (EH) is a multifactorial and polygenic syndrome with a high impact in public health. Recently, rare mendelian forms of hypertension such as glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA), apparent mineralocorticoid excess (AME) and Liddle Syndrome caused by single gene mutations have been identified in which the mechanism is an increased sodium retention. Therefore, it is tempting to speculate that the most common forms of EH may be due to diverse highly prevalent molecular variants of susceptibility genes with low penetrance that are involved in arterial blood pressure (ABP) and electrolytic balance. Although a number of candidate genes such as NO synthases, ANP, ion transporters, adducins, LDL receptor, etc. can participate, renin-angiotensin system components are the most extensively studied. Although not associated with EH, the ACE D allele seems to confer a high risk of CHD or LVH. Angiotensinogen 235T and 174M variants are more likely associated with EH and positively correlate with clinical or ambulatory ABP in adolescents or adults. Individuals who carry these angiotensinogen alleles would be at 1.4 higher risk of suffering EH than homozygotes for M235 or T174 alleles. Associations of AT1 receptor variants with EH remain to be definitively defined. In conclusion, the characterization of the genetic background, although difficult at the present time, may have clear benefits in terms of defining a more rational therapy and prevention in individuals at risk. Even though this aim seems difficult to achieve since more than 150 candidate genes have been postulated as the cause of EH, with 6 to 10 SNPs in each of them, new technologies such as DNA microarrays will provide us with the opportunity to analyse the total genetic risk in each subject.

Key words: essential hypertension, Liddle syndrome, angiotensinogen

Los estudios de genética molecular destinados a identificar genes relacionados con la hipertensión arterial esencial deben tener en cuenta la variación cuantitativa de la presión arterial. La definición clínica de hipertensión es operacional y ayuda a los médicos a tomar decisiones acerca del tratamiento pero no hay división estadística o biológica aparente entre hipertensión y normotensión. La relación entre presión arterial y riesgo coronario o accidente cerebro-vascular es continua y no hay un umbral por debajo del cual el riesgo cardiovascular sea nulo. De hecho, simplemente por el número de individuos involucrados, se producen más casos de enfermedad coronaria atribuidos a incrementos de la presión arterial en el rango de normotensión que en la hipertensión manifiesta¹. Podríamos decir que el efecto de un número importante de genes se combinan para dar una gradación de niveles de presión arterial dando, entonces, la distribución de esta variable, aproximadamente gaussiana, que se observa en la población general.

Además, un número de variables del medio ambiente tienen diferentes influencias sobre el fenotipo final. Para una dada variable del medio ambiente (como por ejemplo la ingesta de sodio) que interacciona con poblaciones de genotipos diferentes, es posible obtener dos fenotipos resultantes muy diferentes (por ejemplo normo e hipertensión). Sin embargo si el valor de la misma variable del medio ambiente, cambia (en nuestro ejemplo, la ingesta de sodio disminuye) entonces se podría observar que las dos poblaciones presentan fenotipos superponibles.

El descubrimiento reciente de las mutaciones específicas que causan las formas de transmisión mendeliana, muy poco frecuentes, de hipertensión arterial son una prueba demostrable del poder de la Biología Molecular. Así, el logro de haber disecado las causas moleculares del aldosteronismo remediable por glucocorticoides (cuya sigla en inglés es GRA), el exceso aparente de mineralocorticoides (AME), y el síndrome de Liddle ha sido remarcable^{2, 7}. Sin embargo, la relevancia de los genes causantes de estos síndromes como contribuyentes a la variación de la presión arterial en la población general aún no es clara y probablemente sea poca. De esto, y un cúmulo de evidencia adicional, se puede deducir que la genética subyacente en la hipertensión sea probablemente poligénica e involucre a una mezcla de variantes relativamente comunes de genes, los cuales conferirían susceptibilidad o resistencia a la hipertensión.

Aunque las inconsistencias entre la genética de la variación de la presión arterial de la rata y el hombre han provocado ciertas dudas acerca de la relevancia de los modelos experimentales en relación a la hipertensión esencial, éstos han provisto información importante a la fisiopatología de la hipertensión y a qué regiones cromosómicas podrían estar asociadas a la variabilidad de la presión arterial. Como ejemplos se pueden men-

cionar tres trabajos seminales que describen la asociación de la renina con la hipertensión en las ratas de Dahl y la enzima de conversión de la angiotensina I (ECA) con la presión arterial elevada en las ratas espontáneamente hipertensas (SHR)^{8, 10}. Todo esto sin mencionar el profundo impacto que han tenido en los últimos años los animales transgénicos en el conocimiento de cómo ciertos genes modifican la presión arterial. Considérese el hecho de que hoy se puede "titular" el efecto que producen ciertos genes sobre la presión arterial al agregarse en el animal transgénico un número preciso de copias del mismo. Como ejemplo puede citarse que por cada dosis del gen del angiotensinógeno agregado al ratón, su presión arterial se incrementa en unos 7 a 8 mm de Hg. Algo similar puede decirse del gen de la ECA¹¹.

Además, las anteriormente mencionadas formas mendelianas de hipertensión, cuyos desarreglos moleculares no podemos discutir aquí por razones de espacio, tienen en común que todas ellas incrementan la reabsorción renal de sodio a través de la elevación de la producción de aldosterona (GRA), la activación del receptor de mineralocorticoides (AME) o la activación constitutiva del canal epitelial de sodio sensible al amiloride (síndrome de Liddle). Por lo tanto es tentador especular que diferencias sutiles en los genes que codifican los componentes del sistema renina-angiotensina podrían explicar las formas más comunes de hipertensión

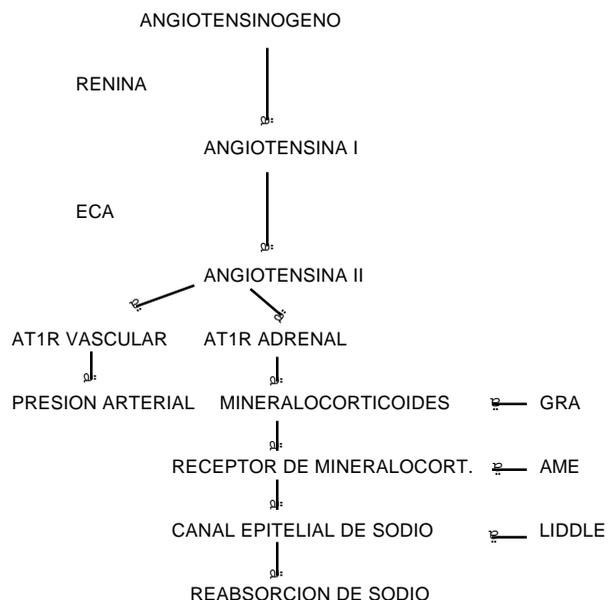


Fig. 1.— Sistema renina-angiotensina ampliado que incluye la síntesis de aldosterona y su acción sobre el receptor de mineralocorticoides renal y la modulación de la actividad del canal epitelial de sodio sensible al amiloride. Todas las formas de hipertensión de herencia mendeliana afectan la reabsorción de sodio renal. GRA: aldosteronismo remediable por glucocorticoides; AME: exceso aparente de mineralocorticoides y Liddle: síndrome del mismo nombre.

TABLA 1.- Genes de los componentes del sistema renina-angiotensina. Se indica la familia a la cual pertenecen sus productos, su localización cromosómica y, sin ser una lista exhaustiva, algunos de los polimorfismos descritos en dichos genes. RFLP significa en inglés, polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción

Genes	Familia	Localización	Polimorfismos
Renina	Aspartil proteasa	1q32-1q42	RFLP
Angiotensinógeno	Inhibidor de serina proteasas	1q4	Microsatélites, mutaciones puntuales
ECA	Zinc metalopeptidasa	17q23	Inserción/Delección intrón 16 mutaciones puntuales
Receptor AT1	Receptor acoplado a proteínas G	3q21-3q25	Mutaciones puntuales

arterial del hombre. El sistema está compuesto por la renina, una aspartil-proteasa que cliva al angiotensinógeno, una globulina, para dar origen a la angiotensina I. Este deca péptido es convertido a su vez al octapéptido activo, la angiotensina II por la ECA. La angiotensina II ejerce sus acciones fundamentalmente a través de la activación de los receptores de tipo I (AT1R) (Fig. 1). Los genes de los componentes mencionados se han clonado y se conoce que están localizados en los cromosomas 1 (la renina y el angiotensinógeno), 17 (la ECA) y 3 (el AT1R). En cada uno de ellos se han identificado variantes relativamente comunes que permitieron realizar estudios de asociación con la hipertensión esencial (Tabla 1)¹².

Varios grupos de investigadores, utilizando los polimorfismos originados en la presencia/ausencia de sitios que reconocen las endonucleasas de restricción

(RFLPs) presentes en el gen de la renina, han estudiado la asociación de este gen con la hipertensión arterial esencial. Por ahora la evidencia indica que el gen de la renina no está asociado a hipertensión o que el efecto sobre la presión arterial de sus variantes es tan pequeño que el número de individuos que deben ser incluidos en el estudio debe aumentarse sustantivamente¹³.

En el caso del gen de la ECA, el polimorfismo más estudiado es el que se produce por la inserción (alelo I)/delección (alelo D) de un fragmento de 287 pb en el intrón 16 del gen, el que puede ser fácilmente detectado mediante PCR corriendo el producto en un gel de agarosa teñido con bromuro de etidio (Fig. 2)¹⁴.

Aunque la delección/inserción está localizada en un intrón, y por lo tanto cabría esperar que no tuviera efecto sobre la actividad transcripcional del gen o la estructura proteica, la dosis del alelo D correlaciona con la ac-

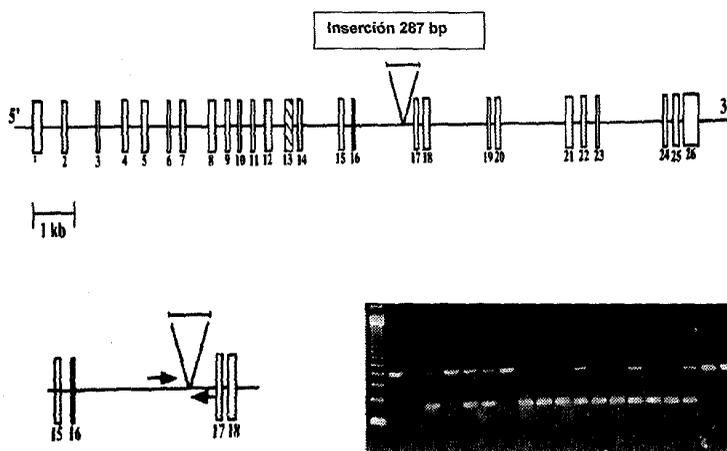


Fig. 2.- Estructura del gen de la enzima de conversión de la angiotensina I (ECA) mostrando la presencia/ausencia de un fragmento de 287 pb que se puede amplificar por PCR (panel inferior izquierdo) y analizar el producto en un gel de agarosa teñido con bromuro de etidio (panel inferior derecho) en el que se puede observar en varios individuos analizados el alelo I y D de mayor y menor tamaño, respectivamente. Algunos son homocigotas II (por ej: calle 2), heterocigotas ID (calles 6 y 7) u homocigotas DD (calles 9, 10, 11).

tividad plasmática de la ECA. Varios grupos, incluyendo el nuestro¹⁵ han mostrado que en sujetos adultos, los homocigotas DD presentan en el plasma (y probablemente en los tejidos se observe un fenómeno similar) aproximadamente el doble de la actividad enzimática de la que se observa en los homocigotas II, siendo intermedia en los heterocigotas ID (Fig. 3). La razón más probable es que el polimorfismo I/D sea un marcador ligado a la verdadera variante molecular del gen responsable de este fenómeno. Cualquiera sea la explicación, nosotros también observamos esta relación en adolescentes¹⁶. Aun cuando los jóvenes presentan en condiciones normales una mayor actividad plasmática de la ECA que los adultos, el alelo D incrementa los niveles de actividad enzimática de una manera dependiente de la dosis (Fig. 3).

En nuestra experiencia, las variantes del gen de la ECA no están asociadas a hipertensión, un hallazgo similar a los de muchos de los estudios. De hecho un meta-análisis reciente¹⁷ así lo refleja (Tabla 2), aunque con una considerable heterogeneidad entre los estudios, probablemente debido a que existen diferencias raciales entre las poblaciones estudiadas. En un escenario más amplio, podríamos decir que el alelo D parece incrementar significativamente el riesgo de sufrir enfermedades de las grandes arterias como la insuficiencia coronaria o el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, y procesos de estenosis como la aterosclerosis o la reestenosis postangioplastia por balón.

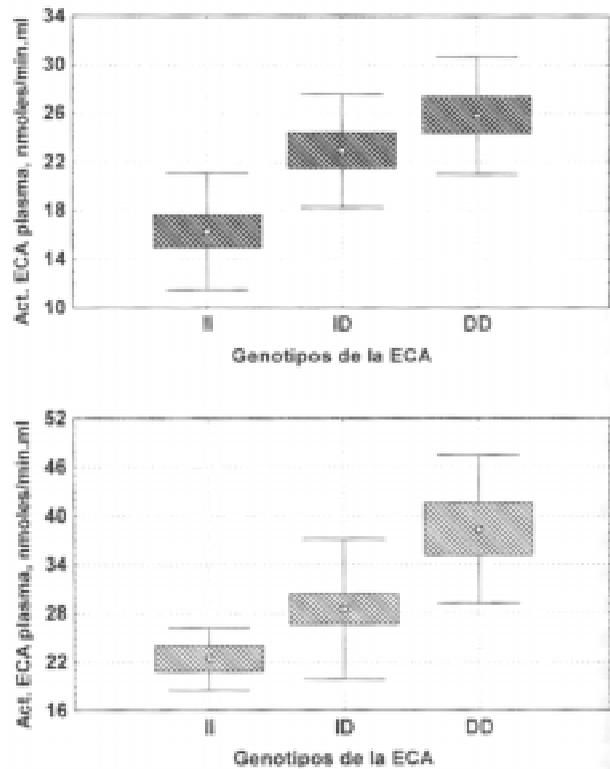


Fig. 3.— Actividad plasmática de la enzima de conversión de la angiotensina I (Act. ECA plasma) y sus genotipos (homocigotas II y DD y heterocigotas ID) en individuos normales adultos (panel superior) y adolescentes (panel inferior).

TABLA 2.— Resumen del meta-análisis efectuado por Staessen et al.¹⁷ En el que se describe la asociación del alelo D del gen de la ECA (se comparan individuos homocigotas DD vs II) con enfermedades cardiovasculares-renales. Existe una importante heterogeneidad (hetero, * y **: $p < 0.05$ y 0.001 , respectivamente) entre los diversos estudios cuando se indica

Enfermedad	Nº estudios	Nº individuos	p; DD vs II	Hetero
Hipertensión arterial	23	6 923	0.19	*
Enfermedades cardíacas				
Hipertrofia	5	3 285	0.7	
Cardiomiopatías	8	1 913	0.26	*
Hipertroficadas	3	530	0.11	**
Dilatadas	5	1 383	0.78	
Enf. de grandes arterias				
Insuficiencia coronaria fam.	3	1 709	0.001	
Infarto de miocardio	20	11 050	0.001	**
Enf. Cor. incluyendo IM	30	18 325	0.001	**
Accidente cerebrovascular	5	1 674	0.001	
Enf. de arterias menores	8	926	0.001	
Enf. Microvascular				
Nefropatía	19	5 693	0.001	**
IgA	5	950	0.24	
Diabética	11	3 206	0.001	*
Mixta	3	1 537	0.78	

Todavía existe una controversia acerca de si el alelo D juega algún papel en enfermedades del miocardio como la hipertrofia ventricular. Claramente se deben realizar más estudios para confirmar o negar dicho papel, particularmente teniendo en cuenta que nosotros observamos en normotensos adultos que la dosis del alelo D guarda cierta correlación con la masa ventricular izquierda determinada mediante ecocardiografía, aún en el rango normal¹⁵. Otro hecho a tener en cuenta es que si bien la asociación entre el alelo D y las nefropatías (diagnosticadas fundamentalmente por la presencia de micro o macroalbuminuria) de diversas causas es aún discutida, existe un consenso creciente acerca de que los portadores del alelo D presentan una franca tendencia a padecer una progresión más marcada hacia la insuficiencia renal¹⁸. Por otro lado, hasta el presente se han identificado diversas variantes moleculares del gen del angiotensinógeno (Aogeno). En particular, se ha descrito que dos de ellas localizadas en el exón 2 podrían estar asociadas a hipertensión arterial¹⁹. Estamos hablando de la presencia de treonina o metionina en los codones 174 y 235. Estos son conocidos como los polimorfismos T174M y M235T (Fig. 4). En este caso, como lo hacemos hoy en el laboratorio, estos polimorfismos se pueden tipificar mediante la amplificación del exón 2 del gen del Aogeno mediante PCR y luego sometiendo el producto a la acción de endonucleasas de restricción y analizando los fragmentos mediante gel de agarosa (RFLP) o reconociendo al alelo mediante la hibridización con oligonucleótidos específicos (ASO).

Se ha mencionado que las variantes M235T correlacionan con la concentración del angiotensinógeno sérico, siendo más elevado en los homocigotas TT que en los homocigotas MM e intermedio en los heterocigotas MT, un hallazgo que nosotros no hemos podido confirmar²⁰. Nuevamente, no hay una explicación clara para este fenómeno ya que no hay evidencia convincente de que el polimorfismo afecte la velocidad de síntesis o degradación de la proteína. Sin embargo, el cambio en los niveles plasmáticos de la misma puede ser relevante a

la velocidad de clivado del precursor para dar angiotensina I, ya que su concentración plasmática se encuentra cercana al Km de la renina y pequeñas variaciones podrían cambiar la velocidad de síntesis del decapeptido. En un reciente meta-análisis, Kunz et al.²¹ muestran que en los individuos con historia positiva de hipertensión arterial, el riesgo relativo estimado a partir del *Odds Ratio* de los portadores del alelo 235T, lo que en la práctica significa considerar a los heterocigotas MT y los homocigotas TT formando un solo grupo o asignarle un carácter dominante al alelo T, es en promedio 1.4. Considerando que en caucásicos la frecuencia de este alelo es de aproximadamente el 40%, el impacto en salud de este factor genético es para tener en cuenta.

En nuestro país, nosotros encontramos un riesgo relativo similar en adultos, (más de 200 pacientes que concurren al Servicio para el Estudio y Tratamiento de la Hipertensión Arterial del Hospital Zubizarreta, a cargo del Dr. Y. Plotquin) que portan este alelo. De hecho, dichos individuos muestran una mayor presión arterial tanto diastólica como sistólica independientemente de los antecedentes familiares de hipertensión²⁰. Por lo tanto decidimos investigar la prevalencia de homocigotas 235TT en adolescentes normo e hipertensos y su relación con la presión arterial. Analizando aproximadamente 250 adolescentes que concurren al Centro de Estudio de la Hipertensión y Lípidos en la Infancia del Hospital de Niños R. Gutiérrez a cargo de las Dras. B. Grunfeld y R. Simsolo, encontramos una mayor frecuencia de homocigotas 235TT en el grupo hipertenso con respecto al normotenso (56 vs 31%, respectivamente), lo que significa que en adolescentes, también el riesgo de hipertensión es más alto en homocigotas 235TT que en los otros dos grupos (MM+MT) (Fig. 5). Por lo tanto, una buena pregunta para formular es si el genotipo del Aogeno influye sobre la presión arterial en los adolescentes que en el presente son normotensos²². Utilizando monitoreo ambulatorio de la presión arterial, se pudo observar que en el caso de las variantes M235T, los homocigotas TT tienen mayor presión sistólica, diastólica

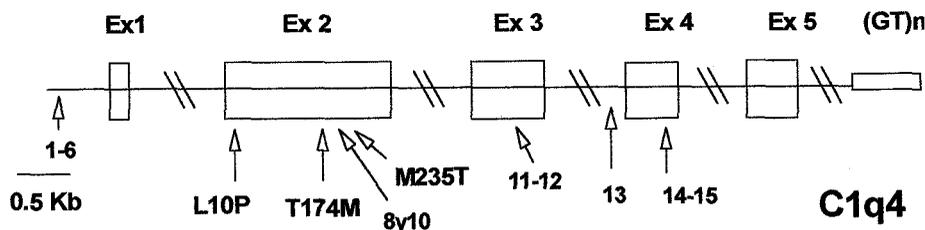


Fig. 4.- Polimorfismos en el gen del angiotensinógeno (indicados por números) entre los que se destacan el T174M y M235T por estar asociados a hipertensión arterial y sus complicaciones. Los rectángulos abiertos representan a los exones (Ex) y (GT)_n indica a un microsatélite ubicado en la porción 3' no codificante del gen. El gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 1.

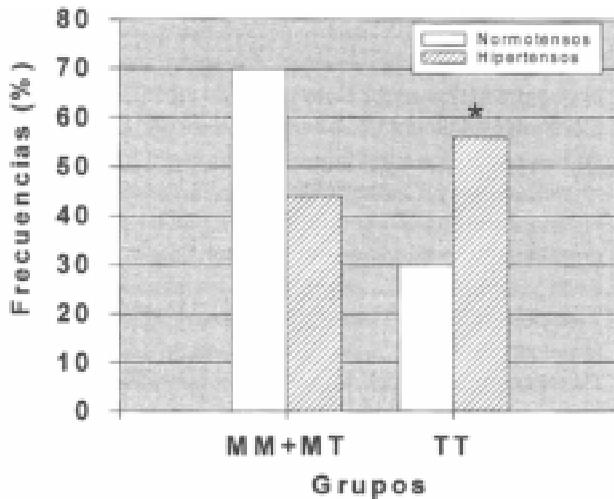


Fig. 5.— Prevalencia de Hipertensión arterial en adolescentes según el genotipo de la variante M235T del angiotensinógeno. En los homocigotas 235TT (TT) comparados con la suma de los homocigotas MM235 y los heterocigotas M235T (MM+MT) existe una significativa elevación de la frecuencia de hipertensos (*: $p < 0.05$, χ^2).

y de pulso durante el día que los homocigotas MM o los heterocigotas MT en forma independiente del sexo, la edad o el índice de masa corporal (Fig. 6).

Ya que las variantes M235T y T174M están en desequilibrio de ligamiento (están suficientemente cerca como para que no se recombinen libremente) también los portadores del alelo 174M muestran una mayor presión sistólica y diastólica durante el día que los no portadores, efecto que también es independiente de covariantes como el sexo, la edad o el índice de masa corporal.

Finalmente, deseo comentar que el efecto del genotipo del Aogeno parece ser independiente también de los antecedentes familiares de hipertensión. En adolescentes se acostumbra normalizar la presión arterial tomada en el consultorio mediante la aplicación de la media y el desvío estándar que se obtienen de tablas para su sexo y edad, debido a que la presión arterial, tanto sistólica como diastólica muestra un incremento continuo desde el nacimiento hasta estabilizarse a los 18-20 años. Si bien a partir de esta edad la presión arterial sigue incrementándose, la definición de hipertensión se hace más que en base a un criterio estadístico, a un criterio de riesgo relativo de sufrir daño de órgano blanco. En la Fig. 7, se puede observar que una historia positiva de hipertensión incrementa el *Z score*, tanto de la presión arterial sistólica como la diastólica, independientemente de los genotipos. Sin embargo, la presencia del alelo 174M produce un incremento en los *Z scores* independientemente de los antecedentes familiares de hipertensión arterial. Dicho con otras palabras, el efecto que produce el alelo 174M sobre la presión arterial en adolescentes es aditivo al que producen los antecedentes familiares. Un hallazgo similar puede describirse para el alelo 235T. Estos resulta-

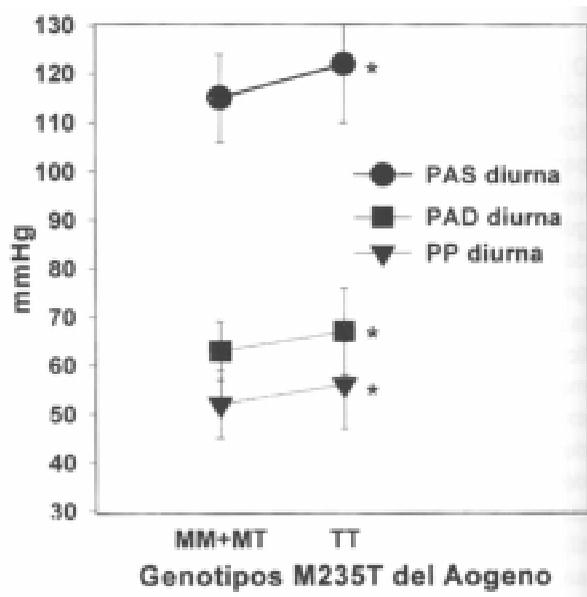


Fig. 6.— Niveles de presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), y del pulso (PP) registradas durante el día mediante monitoreo ambulatorio de la presión arterial de adolescentes según los genotipos de la variante M235T del angiotensinógeno. Los homocigotas TT muestran una significativa elevación en las tres variables con respecto a los otros 2 grupos tomados en conjunto en forma independiente del sexo, la edad o el índice de masa corporal (*: $p < 0.02$, ANCOVA).

dos indican que, aun en el rango de normotensión, los portadores de las variantes 174M y 235T del Aogeno tienen niveles mayores de presión arterial que los no portadores y que ellos están probablemente expuestos a un riesgo mayor de sufrir hipertensión arterial en el futuro ya que se demostró que existiría una tendencia a que los jóvenes que tienen presión arterial en el rango de presión normal "alta" son más propensos a permanecer en ese percentilo de presión arterial y convertirse en hipertensos en la adultez.

En este punto vale la pena recordar que los genes no actúan en forma aislada y que existe una importante interacción entre ellos. En este sentido merece destacarse a modo de ejemplo que, si el alelo D de la ECA y el 235T del Aogeno confieren por separado riesgos relativos de sufrir infarto de miocardio del 2 y 1.8 aproximadamente, cuando se los combina en el análisis y uno considera a los individuos que son homocigotas para ambos alelos, el riesgo relativo trepa a 11, lo que muestra un efecto de interacción positivo y no meramente aditivo.

Nuestra meta final debe ser mejorar la prevención y el tratamiento de la hipertensión arterial. En el futuro, podríamos usar análisis genéticos para identificar aquellos predispuestos a sufrir esta afección o, a través de un mejor conocimiento de los mecanismos

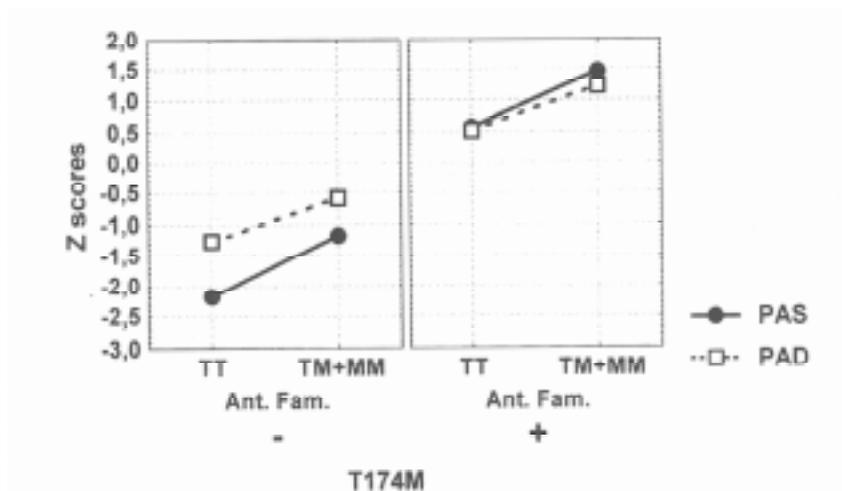


Fig. 7.— Presiones de consultorio normalizadas por sexo y edad (*Z score*) en adolescentes agrupados de acuerdo a sus antecedentes familiares de hipertensión (Ant. Fam.) y al genotipo de la variante T174M del angiotensinógeno. Los portadores del alelo 174M (TM+MM) presentan una elevación del *Z score* aditiva al efecto que producen los antecedentes familiares positivos de hipertensión arterial tanto para la presión arterial sistólica (PAS) como diastólica (PAD).

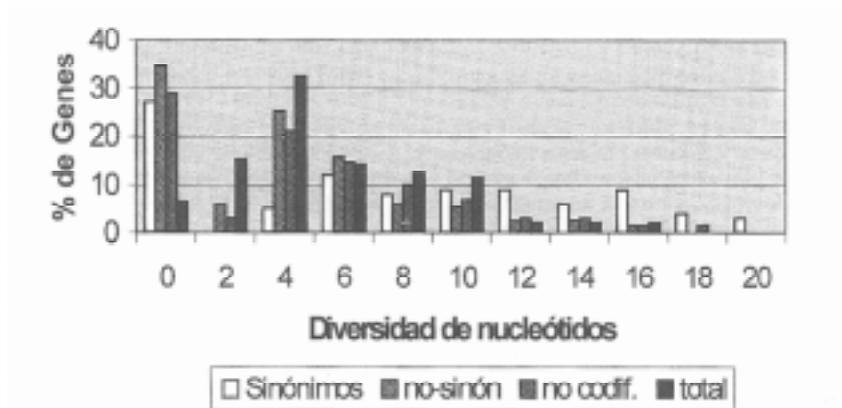


Fig. 8.— Frecuencia de genes con diversidad de nucleótidos (polimorfismos de nucleótido único o en inglés SNPs) en las regiones codificantes sin (sinónimos) y con cambio de aminoácidos (no-sinón) y en las regiones no codificantes (no codif.) llámense a éstas, regiones del promotor, intrones o 3' no traducidas.

fisiopatológicos involucrados, la información genética podría ser utilizada para diseñar nuevas estrategias de prevención y tratamiento para cada enfermo en particular.

Este objetivo parece muy difícil de alcanzar ya que existe un número impresionante, y aún creciente, de genes "candidatos" entre los que podemos citar los que codifican para enzimas del metabolismo de neurotransmisores, neuropéptidos, hormonas, sus receptores, componentes de los sistemas de señalización intracelular, factores de transcripción, canales y sistemas de transportes para iones, etc. De esta manera es

posible contabilizar más de 150 genes candidatos particulares. En cada uno, de acuerdo a estimaciones provenientes de los grupos de investigación que de alguna manera están involucrados en el Proyecto del Genoma Humano, existirían, en promedio, 6 a 10 polimorfismos de nucleótido único (abreviado en inglés SNPs, son sustituciones de una base por otra que ocurren cada 250-400 pb), distribuidos entre las regiones promotoras, codificantes y no codificantes, por lo cual muchos de ellos podrían tener significación funcional (Fig. 8)²³. Si la suma de estas variantes son las que determinan los rasgos únicos que caracterizan a cada individuo y configu-

ran el riesgo final de sufrir cualquier enfermedad, entonces nos enfrentamos al desafío de analizarlos en su conjunto, y a una realidad mucho más compleja que la que se había anticipado.

Pero debemos ser optimistas ya que nuevas tecnologías como la secuenciación automática o las matrices de ADN nos permitirán analizar cientos de variantes en miles de genes en pocas horas para cada individuo. Una matriz de ADN tiene en 2-4 cm² 10 000 a 100 000 sondas de ADN capaces de reconocer específicamente fragmentos de ADN presentes en la muestra dando un patrón que un sistema de lectura apropiado puede interpretar. Una de las discusiones a que nos enfrentaremos en el próximo milenio será si en la Argentina dependemos de estos sistemas de tecnología propietaria y costosa o haremos un desarrollo nacional de estas técnicas.

De cualquier manera, es muy probable que seamos capaces de tener una visión casi completa del riesgo genético de sufrir enfermedades cardiovasculares (y otras ya que probablemente exista susceptibilidad o resistencia genética a sufrir cualquier enfermedad) de cada individuo y esa información deberá ser utilizada en un contexto ético y legal apropiado.

Agradecimientos: Los resultados mostrados en este trabajo son el producto de una colaboración entre nuestro laboratorio integrado por los Dres. Silvia I. García, Patricia Porto, Victoria AM Garfunkel, Azucena L. Alvarez, Fabiana Leonardi y Adrián Perusco; el Servicio para el Estudio y Tratamiento de la Hipertensión Arterial del Hospital Zubizarreta, compuesto por los Dres. Yankel Plotquin, Tobías Kirsznér, Jorge Lajfer y Claudio González; y el Centro para el Estudio de la Hipertensión y Lípidos en la Infancia del Hospital de Niños R. Gutiérrez, conformado por las Dras. Beatriz Grunfeld, Rosa Simsolo y Mariela Bonnano. Estos estudios forman parte de proyectos subsidiados por la Universidad de Buenos Aires (TM65) y la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Prestamo BID 802/OC-AR, PID 0587).

Bibliografía

- World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 151-83.
- Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): Diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. *Steroids* 1995; 60: 48-51.
- Fardella CE, Miller WL. Molecular biology of mineralocorticoid metabolism. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 443-70.
- Fodinger M, Schedler D, Fritschepolanz R, et al. Molecular analysis of the carboxy terminus of the beta and gamma subunits of the epithelial sodium channel in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 1999; 81: 381-6.
- Karet FE, Lifton RP. Mutations contributing to human blood pressure variation. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52: 263-76.
- Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8545-51.
- Monder C, Shackleton CH, Bradlow H, et al. The Syndrome of apparent mineralocorticoid excess: Its association with 11b-Dehydrogenase and 5b-Reductase deficiency and some consequences for corticosteroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 550-7.
- Hilbert P, Lindpainter K, Beckman JS, et al. Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood-pressure regulation in hereditary hypertensive rats. *Nature* 1991; 353: 521-9.
- Jacob HJ, Lindpainter K, Lincoln SE, et al. Genetic mapping of a gene causing hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Cell* 1991; 67: 213-24.
- Rapp JP, Wang SM, Dene H. A genetic polymorphism in the renin gene of Dahl rats cosegregates with blood pressure. *Science* 1989; 243: 542-4.
- Smithies O. A mouse view of hypertension. *Hypertension* 1997; 30: 1318-24.
- Corvol P, Soubrier F, Jeunemaitre X: Molecular genetics of the renin-angiotensin system in human hypertension. *Path Biol* 1997; 45: 229-39.
- Corvol P, Jeunemaitre X, Charru A, et al. Role of the renin-angiotensin system in blood pressure regulation and in human hypertension: New Insights from molecular Genetics. *Recent Prog Horm Res* 1995; 50: 287-308.
- Rigat B, Hubert C, Corvol P, et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1). *Nucleic Acids Research* 1992; 20: 1433.
- Porto PI, García SI, Plotquin Y, et al. Genotipo de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) en normotensos e hipertensos esenciales adultos. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (Supl IV): 72.
- Porto PI, García SI, Simsolo R, et al. Variantes alélicas de los genes del angiotensinógeno (Ao) y de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) e hipertensión arterial (HTA) en adolescentes. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (Supl IV): 69.
- Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertension* 1997; 15: 1579-92.
- Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L, et al. Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. *BMJ* 1996; 313: 591-4.
- Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Molecular basis of human hypertension: Role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169-80.
- Porto PI, García SI, Plotquin Y, et al. Polimorfismos de los componentes del sistema renina-angiotensina en hipertensión arterial esencial (HTA). *Rev Soc Arg Cardiol* 1998; 66 (Suppl IV): 104.
- Kunz R, Kreutz R, Beige J, et al. Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites. A systematic review and methodological appraisal. *Hypertension* 1997; 30: 1331-7.
- Porto PI, Simsolo R, García SI, et al. Asociación de los alelos de los genes de la enzima de conversión (ECA), angiotensinógeno (Ao) y receptor tipo 1 de la angiotensina (AT1R) y la presión arterial (PA) por monitoreo ambulatorio (MAPA) en adolescentes. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 585.
- Halushka MK, Fan JB, Bentley K, et al. Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis. *Nat Genet* 1999; 22: 239-47.