

Genetik og hypertension

1. reservelæge Christina Ellervik, afdelingsleder Lise Tarnow & professor Erling Bjerregaard Pedersen

STATUSARTIKEL

Næstved Sygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling, Steno Diabetes Center, og Regionshospitalet Holstebro, Medicinsk Forskning og Medicinsk Afdeling

Arv spiller en rolle for udvikling af blodtryksforhøjelse. I enkelte familier med hypertension er arvegangen klarlagt, men hos langt de fleste patienter med blodtryksforhøjelse er arvelige faktorerers betydning usikker, og miljø- og livsstilsforhold har væsentlig indflydelse på udvikling af forhøjet blodtryk. Formålet er at omtale nogle metoder, der anvendes til at analysere arvegangen ved hypertension, samt at redegøre for den aktuelle viden om arvegangen ved hypertension.

METODER

Familær aggregation er studiet af, om en sygdom optræder i familier [1]. *Studier af tvillinger* med henblik på en bestemt egenskab er en klassisk metode til at undersøge arvelighed. Hypertension er et fænotypisk træk, som er blevet undersøgt både som kontinuert og binær variabel. Ved segregationsanalyse findes de individer i et stamtræ, der har nedarvet en eller flere distinkte og gensidigt eksklusive egenskaber med henblik på at teste, om årsagen er et identificerbart gen [1]. Ved *koblingsanalyse* (*linkage*-analyse) bestemmes det mest sandsynlige sted i genomet, hvor et bestemt gen ligger, og typisk måles kosegregation mellem en genetisk markør og et sygdoms-gen i et stamtræ over nogle generationer. Metoden er velegnet til at finde gener, der nedarves efter Mendels love, men har vist sig svag ved sygdomme med komplekse arvegegne [1]. Ved analyse af koblingsulige-

vægt (*linkage disequilibrium*) beregnes, om kombinationen af to eller flere alleller eller genetiske markører optræder mere hyppigt på et kromosom end svarende til tilfældig dannelse af haplotyper. Herved måles kosegregation i en population over talrige generationer. Metoden er ofte anvendt i studier af kandidatgener for hypertension [1]. I *associationsstudier* testes mulige polymorfier, dvs. alleller eller genetiske varianter som forekommer hyppigere end 1% i baggrundspopulationen, f.eks. *enkeltnukleotidpolymorfi* (*single nucleotide polymorphism*, SNP) eller mutationer i mulige kandidatgener med henblik på association til en bestemt sygdom [1]. Kandidatgener er karakteriseret ved, at de koder for proteiner med kendt funktion. Ved *undersøgelse af hele genet* (*genome wide association studies*, GWA) undersøges den genetiske variation over hele det humane genom med henblik på at identificere associationer til observerbare fænotypiske træk f.eks. blodtryk eller fedme, idet der kan foretages associationsstudier med hundredetusindvis af SNP'er fordelt over hele genomet. Det er typisk case-kontrol-studier, hvor SNP-hyppigheder sammenlignes mellem to grupper [1]. Ved *gene expression microarrays* undersøges, om polymorfien påvirker *messenger-ribonukleinsyre* (mRNA), og i hvilke væv mRNA udtrykkes [1]. Ved *proteomics* undersøges, om polymorfien påvirker proteinproduktet [1].

MONOGEN HYPERTENSION

Monogene former for hypertension er meget sjældne. Den renale reabsorption af natrium er øget, og hypertension skyldes ekspansion af ekstracellulærvolumen (**Tabel 1**). Årsagen er enten en renal tubulær defekt eller en abnorm regulation af natriumreabsorptionen i nyrerne pga. abnorm mineralokortikoidfunktion. Klarlæggelsen af arvegangen og de patofysiologiske mekanismer har resulteret i ny viden om blodtryksregulationen og nyrenes behandling af natrium, kalium og vand [2]. Hvis hypertensionen og/eller den ledsagende abnormitet i kaliumstofskiftet er behandlingsrefraktære, bør patienten henvises til yderligere undersøgelser. Hos gravide kan en markant forværing af en eksisterende hypertension tidligt i svangerskabet være forårsaget af en mutation i det gen, der koder for det ligandbindende protein i mineralokortikoidreceptoren.



FORKORTELSER

11β-HSD	11β-hydroksysteroiddehydrogenase
ACE	angiotensinogen converting enzyme
AGT	angiotensinogen
Cyp11B2	aldosterone synthase gene
ECV	ekstracellulær volumen
ENaC	epiteliale natriumkanaler
eNOS3	endothelial nitric oxide 3
GWA	genome wide association studies
MCR	mineralokortikoidreceptor
mRNA	messenger-ribonukleinsyre
NCC	natriumkloridkotransporter
PAR	population attributable risk
PGC1-alfa	peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1-alpha
RAAS	renin-angiotensin-aldosteron-systemet
ROMK	region outer medullae-kaliumkanaler
SNP	single nucleotide polymorphism, enkeltnukleotidpolymorfi
WNK	with no lysin-kinaser

 TABEL 1

Monogene former for hypertension

Sygdom	Arvegang	Mutation	Patogenese		Behandling
Liddles syndrom	Autosomal dominant	Mutation i gener, der koder for β - og γ - enheder i ENaC	Øget reabsorption af natrium og sekundært øget udskillelse af kalium	↑ECV ↓P-K ↓P-Renin ↓P-Aldo	Amilorid- og diætetisk natriumrestriktion
Apparent mineralokortikoid effekt	Autosomal recessiv	Mutation i genet, der koder for den nyrespecifikke 11 β -HSD	Mangel på 11 β -hydroksylase medfører stimulation af MCR af kortisol	↑ECV ↓P-K ↓P-Renin ↓P-Aldo ↑Ratio af kortisol/ kortison- metabolitter i urinen	Spirolakton
Glukokortikoidremediabel aldosteronisme	Autosomal dominant	Ulige overkrydsning mellem aldosteronsyntetase- og 11 β -hydroksylase-gener	Ekspressionen af aldosteron-syntetase kontrolleres af ACTH	↑ECV, →P-K ↓P-Renin ↑P-Aldo	Glukokortikoider til suppression af ACTH
Hypertension i svangerskabet	Autosomal dominant	Mutation i genet, der koder for det ligandbindende protein MCR	Sædvanlige antagonister til MCR, progesteron og steroider uden 21-OH-gruppe, bliver agonister til MCR	Forværring af hypertension i svangerskabet hos afficerede	
Pseudohypoaldosteronisme type II (Gordons syndrom)	Autosomal dominant	Mutation i gener, der koder for WNK1- og WNK4-kinaser	Øget Na-reabsorption via ENaC og NCC samt nedsat K-udskillelse via ROMK	↑ECV ↑P-K ↓P-Renin ↓P-Aldo	Thiazid- og diætetisk natriumrestriktion

11 β -HSD = 11 β -hydroksysteroiddehydrogenase; ACTH = adrenokortikotrop hormont; ECV = ekstracellulær volumen; ENaC = epiteliale natriumkanaler; MCR = mineralokortikoidreceptor; NCC = natriumkloridkotransporter; ROMK = *region outer medullae*-kaliumkanaler; WNK = *with no lysin*-kinaser.

POLYGEN HYPERTENSION

Koblingsanalyser

For at øge chancen for at opdage et sygdomslokus ved hypertension blev sygdommens sværhedsgrad inddraget i et studie, som kun inkluderede ikke-diabetikere og ikke-overvægtige patienter, som havde et blodtryk, der lå blandt de øverste 5% af populationen med blodtryksforhøjelse. Alligevel var det kun muligt at identificere et enkelt lokus på kromosom 5q med kobling til sygdommen [3].

Studier af hele genet

Kromosom 1q indeholder tre gener, der er associerede med blodtryk [4]. Individuelle varianter i disse tre gener kan forklare 2-5 mmHg-forskelle på gennemsnitlige systoliske blodtryksniveauer; men den kumulative effekt kan forklare op til 8-10 mmHg. Derimod var der ingen positive signaler for hypertension ved undersøgelse af 2.000 patienter og 3.000 personer i baggrundspopulationen, og studiet afslørede heller ingen gener, der tidligere var foreslået som kandidatgener for hypertension [5].

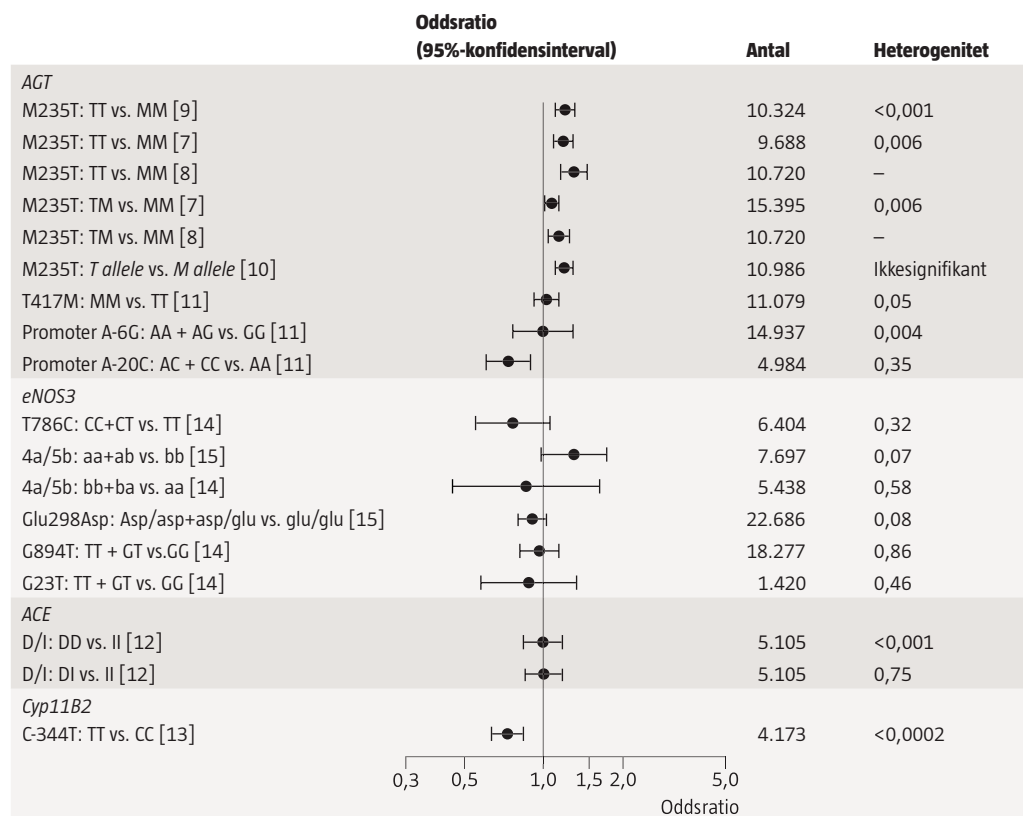
Kandidatgener for hypertension

Kandidatgener for hypertension kan inddeles i gener, der er relateret til renin-angiotensin-aldosteron-syste-

met (RAAS), det adrenerge nervesystem, metabolismen, karsystemet og andre homeostasesystemer for blodtryksregulationen. Blodtrykket som kontinuerlig variabel bliver betragtet som en *intermediær fænotype for essentiel hypertension*. Heritabiliteten for systolisk og diastolisk blodtryk er omkring 50%. Til sammenligning har fænotypiske træk som vægt og *body mass index* en heritabilitet på omkring 80-90%. Resultaterne stammer fra tvillingestudier [6]. Blandt nogle af de mest undersøgte gener er *angiotensinogen* (AGT) [7-11], *angiotensinogen converting enzyme* (ACE) [12] og *aldosterone syntase gene* (Cyp11B2) [13] og *endothelial nitric oxide 3* (eNOS3) [14, 15]. **Figur 1** viser oddsratioer for metaanalyser for genvarianter i disse gener hos kauasiere. Der er sammenhæng mellem homozygoti TT og heterozygoti TM versus MM i AGT M235T-varianten for hypertension. For variant T417M og promotorvariant A-6G i AGT samt eNOS-varianterne T786T, 4a/b, Glu298Asp, G894T, G23T og ACE D/I er der ikke signifikant sammenhæng med hypertension. I Cyp11B2-varianten C-344T er TT associeret med reduceret risiko for hypertension. Blandt gener, der er relateret til metabolisme, har *peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1-alpha* (PGC1-alfa) været undersøgt for en mulig association til hypertension i en større metaanalyse, hvor der ikke

FIGUR 1

Oddsratio for hypertension i metaanalyser for angiotensinogenpolymorfier (AGT), endothelial nitric oxide 3-polymorfier (eNOS3), angiotensinogen converting enzyme-polymorfier (ACE), og aldosterone synthase gene-polymorfier (Cyp11B2) for kaukasere. Antal er det totale antal individer i metaanalysen, og heterogenitet er p-værdier for heterogenitet.



blev fundet evidens for sammenhæng [16]. Ved anvendelse af blodtrykket som kontinuert variabel er der ikke fundet sammenhæng mellem AGT M235T-varianten [7], ACE I/D-varianten [12] og Cyp11B2 C-344T-varianten [13]. Derimod er der muligvis en sammenhæng mellem Glu298Asp-varianten i eNOS og systolisk og diastolisk blodtryk [15].



FAKTABOKS

Monogene former for hypertension er meget sjældne.

Essentiel hypertension er en hyppig, polygen og kompleks sygdom, der er et resultat af interaktionen mellem mange gener og miljøfaktorer, og arvegangen er ukendt.

Kandidatgener for hypertension har i høj grad fokuseret på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, det adrenerge nervesystem, metabolismen, karsystemet, og andre homøostasesystemer for blodtryksregulationen, men har endnu ikke afgørende bidraget til forståelsen af arvegangen ved essentiel hypertension.

Den antihypertensive farmakogenetik er på et relativt tidligt stadie uden klar konsensus om, hvordan de genetiske determinanter skal anvendes i den daglige praksis.

Dyrestudier har ikke hidtil givet modeller, som afgørende har bidraget til forståelsen af arvegangen ved hypertension hos mennesker.

De specifikke problemer, som knytter sig til genetisk epidemiologi, er ofte fænotypisk og genetisk heterogenitet og lav statistisk forklaringskraft, der ofte er knyttet til type II-fejl, inkonsistente resultater, manglende replikation og type 1-fejl.

Behandlingsmæssige perspektiver

I farmakogenetiske studier analyseres, hvordan genetisk variation påvirker et medikaments effekt på blodtrykket med det formål at kunne give individualiseret antihypertensiv terapi (*gen-lægemiddel-interaktion*). Hypertensive søskende, som ikke responderede på behandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-blokkere eller betablokkere, havde signifikant kobling til kromosom 2p [17]. Forskning i gen-miljø-interaktion kan måske give resultater, som kan blive vejledende mhp. rådgivning af hypertensionspatienter om livsstilsmodifikation i fremtiden [18]. Resultaterne fra studier af gen-lægemiddel-interaktion og gen-miljø-interaktion er på et tidligt stadium og anvendes endnu ikke i klinisk praksis.

Designproblemer i genetiske studier

Der er metodologiske problemer med heterogenitet i de fleste metaanalyser. Der er behov for rigoristiske studier med klart definerede inklusionskriterier eller individuelle patientdata (IPD)-meta-analyser, hvor det er muligt at justere for konfunderere på tværs af studierne. Ingen af de nuværende metaanalyser er IPD-analyser. Sikker fastlæggelse af blodtryksniveauet kræver døgnblodtryksmåling. I lægens konsultation

måles både falsk forhøjet blodtryk (konsultationshypertension) og falsk for lavt blodtryk (maskeret hypertension) hos en betydelig andel af de undersøgte personer – formentlig omkring 15-30%. Uanset om blodtrykket anvendes som kontinuert eller binær (hypertension/ikke hypertension) variabel, vil de studier, hvor man har anvendt kasuel blodtryksmåling være behæftet med betydelig usikkerhed. Det kan være en del af forklaringen på de divergerende fund mellem forskellige studier [19]. Hertil kommer, at hypertension oftest først kan erkendes efter 40-50-års-alderen, mens individet før sygdomsdebut fremtræder med normalt blodtryk. Køn og etnicitet er andre usikkerhedsfaktorer i undersøgelserne.

Der kræves meget store grupper for at opnå betydelig styrke i undersøgelse af genetiske forhold ved hypertension, hvor der søges efter et svagt signal, f.eks. 6.000 cases og 6.000 kontrolpersoner for at opdage en årsagsgivende SNP [5]. Styrkefunktionen kan øges ved at anvende cases med meget højt blodtryk og raske med meget lavt blodtryk [5].

Hypertensionsgenetik i et samfundsmæssigt perspektiv

Population attributable risk (PAR) er et udtryk for, hvor meget af en given sygdom (her hypertension) som kunne undgås i en population, hvis faktoren blev elimineret. PAR er afhængig af frekvensen af risikofaktoren i populationen og det relative risiko-estimat. PAR for hypertension ved svær alkoholindtagelse ligger på ca. 3-12% [20]. Til sammenligning ligger PAR for hypertension ved tilstedeværelse af TT-varianten (M235T) i AGT på ca. 3%. Den absolutte risiko er individets risiko og er direkte anvendelig i klinikken. Vi ved dog langt fra nok om PAR, absolut risiko og relativ risiko for kombinationer af de varianter, som indtil nu har vist en signifikant øget relativ risiko, til at kunne anvende disse estimater i klinikken eller på samfundsniveau mhp. intervention (behandling, profylakse), risikostratificering etc.

KONKLUSION

Arvegangen ved primær blodtryksforhøjelse er kompleks og stadig uafklaret. Den genetiske disposition for essentiel hypertension må ofte opfattes som modtagelighed (*susceptibility*). Der er identificeret adskillige kromosale regioner og kandidatgener for hypertension. Hyppigst er analyserne baseret på enten kandidatgen-metoden, hvor hypotesen indeholder kendskab til et kendt genprodukt (protein) med fysiologisk eller patofysiologisk relevans for hypertension eller koblings- og associationsstudier af hele genomet, hvor der ikke er nogen hypotese, og tolkningen er vanskelig. De specifikke problemer, som knytter sig til genetisk epidemiologi, er ofte fænotypisk og ge-

netisk heterogenitet, lav statistisk forklaringskraft, der ofte er knyttet til type II-fejl, inkonsistente resultater, manglende replikation, og type I-fejl pga. det store antal analyser, der ofte køres i en blok. Den hypotesedrevne kandidatgenmetode må fortsat anses for at være central i genetisk forskning af hypertension. Genetisk kompleksitet i form af potentielle effektmodifikationer ved interaktioner (gen-miljø, gen-køn, gen-gen), pleiotropi (multiple fænotyper på en variant) og race nødvendiggør detaljerede stratifikationer og kovariat justering i associationsanalyser.

KORRESPONDANCE: Erling Bjerregaard Pedersen, Medicinsk Forskning og Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Holstebro, DK-7500 Holstebro.
E-mail: ebp@dadlnet.dk

ANTAGET: 24. marts 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Paul R Burton, Martin D Tobin, John L Hopper. Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet* 2005; 366:941-51.
2. Lifton RP. Genetic dissection of human blood pressure variation: common pathways from rare phenotypes. *Harvey Lect* 2004-2005; 100:71-101.
3. Munroe PB, Wallace C, Xue MZ et al. Increased support for linkage of a novel locus on chromosome 5q13 for essential hypertension in the British Genetics of Hypertension Study. *Hypertension* 2006; 48:105-11.
4. Chang YP, Liu X, Kim JD, Ikeda MA, Layton MR, Weder AB, Cooper RS, Kardia SL, Rao DC, Hunt SC, Luke A, Boerwinkle E, Chakravarti A. Multiple genes for essential hypertension susceptibility on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 2007;80: 253-64.
5. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Wellcome Trust Case Control Consortium. *Nature* 2007;447:661-78.
6. Shih PA, O'Connor DT. Hereditary determinants of human hypertension: strategies in the setting of genetic complexity. *Hypertension* 2008;51:1456-64.
7. Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1269-75.
8. Staessen JA, Kuznetsova T, Wang JG et al. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *J Hypertens* 1999;17:9-17.
9. Mondry A, Loh M, Liu P et al. Polymorphisms of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC Nephrol* 2005;6:1.
10. 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.
11. Pereira TV, Nunes AC, Rudnicki M. Meta-analysis of the association of 4 angiotensinogen polymorphisms with essential hypertension: a role beyond M235T? *Hypertension* 2008;51:778-83.
12. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997;15:1579-92.
13. Sookoian S, Gianotti TF, González CD et al. Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:5-13.
14. Zintzaras E, Kitsios G, Stefanidis I. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis. *Hypertension* 2006;48:700-10.
15. Pereira TV, Rudnicki M, Cheung BM et al. Three endothelial nitric oxide (NOS3) gene polymorphisms in hypertensive and normotensive individuals: meta-analysis of 53 studies reveals evidence of publication bias. *J Hypertens* 2007;25: 1763-74.
16. Santhanakrishnan Vimalaswaran K, Luan J, Andersen G et al. The Gly482Ser genotype at the PPARC1A gene and elevated blood pressure: a meta-analysis involving 13,949 individuals. *J Appl Physiol* (i trykken).
17. Padmanabhan S, Wallace C, Munroe PB et al. Chromosome 2p shows significant linkage to antihypertensive response in the British Genetics of Hypertension Study. *Hypertension* 2006;47:603-8.
18. Manolio TA, Bailey-Wilson JE, Collins FS. Genes, environment and the value of prospective cohort studies. *Nat Rev Genet* 2006;7:812-20.
19. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26: 1290-9.
20. Larbi EB, Stamler J, Dyer J et al. The population attributable risk of hypertension from heavy alcohol consumption. *Public Health Rep* 1984;99:316-9.