Estudo de marcadores moleculares de hipertensão essencial e eventos cardiovasculares associados

PACIENTE	
Nome:	**N.A.**
Data de nascimento:	**N.A.**
Género:	**N.A.**
Etnia:	**N.A.**
Número de consulta/processo:	**N.A.**
História familiar:	**N.A.**
Motivo do médico requisitante:	**N.A.**
Motivo do laboratório de genética:	**N.A.**
Propósito do teste:	**Portador**
Tipo de amostra:	**DNA**

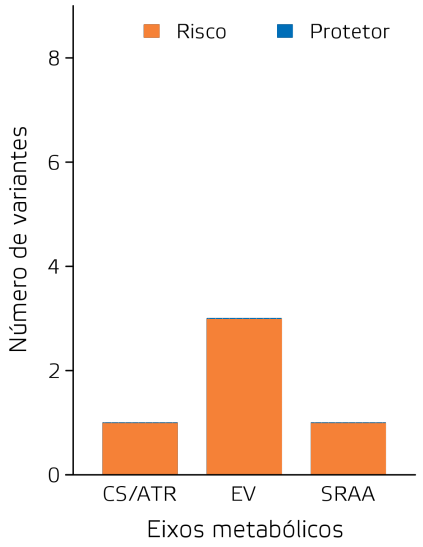
INSTITUIÇÃO DE SAÚDE	
Nome do médico:	**N.A.**
Referência médica:	**N.A.**
Instituição de colheita:	**N.A.**
Instituição:	**N.A.**
Data de entrada:	**N.A.**
Data de saída:	**2017-12-11**

1. RESULTADOS

Foram identificadas 28 variantes genéticas (de um total de 57 analisadas).

No gráfico estão indicadas as variantes que contribuem de forma significativa para o risco genético, de acordo com a seguinte lista:

- ADRA1A_CR065635
- NPPA_CM057551
- ACE_CG900332
- EDN1_CM993569
- DRD3_CM033372



SNA – Sistema nervoso autónomo
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona
CS/ATR – Canais de sódio e ansa tubular renal
TS – Transdução de sinal
EV – Endotélio vascular

1.1. ANÁLISE DE RISCO GENÉTICO

Este doente apresenta um perfil genético semelhante ao identificado em doentes com **baixo risco** de hipertensão arterial[1].

[1] Resultados obtidos em estudo clínico da HeartGenetics e publicações científicas (referências em anexo).

1.2. RECOMENDAÇÕES DE GUIDELINES

Geral

Para um estudo integrado de hipertensão arterial, os exames bioquímicos ajudam a estratificar os doentes que necessitam de uma avaliação mais extensa e de terapia mais agressiva. São recomendados os seguintes testes de rotina - exame de urina, glicémia, hematócrito, glicémia em jejum, potássio e sódio séricos, creatinina, ou a taxa de filtração glomerular estimada correspondente, cálcio, perfil lipídico e a medição da excreção da albumina urinária ou o rácio albumina/creatinina.
A terapia antihipertensiva deverá ser prescrita em função dos valores de pressão arterial (PA) e do risco cardiovascular total de cada indivíduo. Também as intervenções não-farmacológicas para o controlo efectivo da PA são relevantes na redução do risco cardiovascular. As modificações do estilo de vida incluem limitar a ingestão de álcool, aumentar a atividade física e reduzir o consumo de sódio para < 6 g de cloreto de sódio por dia.
A hipertensão arterial é uma doença multifatorial em que a componente genética contribui entre 35-50% na maioria dos casos.

Poderá ser recomendado o estudo genético de portador para estas variantes genéticas em membros directos da família. Os riscos, benefícios e limitações do teste devem ser avaliados no contexto de hereditabilidade da doença e na avaliação da importância do risco genético na gestão de risco cardiovascular e/ou eventos cardiovasculares estabelecidos.

Causas identificáveis, além da genética
Use a avaliação clínica para recomendação da adequação do estilo de vida e tratamento farmacológico. Mudanças de estilo de vida saudáveis: parar de fumar, DASH/dieta baixa em sódio - manter dieta de potássio adequada, atividade física, peso saudável, limitar o consumo de álcool.

1.3. FARMACOGENÉTICA

As tabelas 1 e 2 descrevem a farmacodinâmica da terapia anti-hipertensiva de acordo com o perfil genético. Os dados desta amostra foram comparados com os resultados publicados em documentos científicos de elevada relevância para esta patologia (referências em anexo).

Tabela 1. Combinações preferênciais

DRUG A	DRUG B
Opções de inibidores ECA (IECA):	**Opções de BCC:**
Perindopril	Verapamil, Diltiazem, Bloqueador de canal de cálcio não especificado, Amlodipina, Nifedipina
Opções de ARAII (se intolerante a IECA):	**Opções de BCC:**
Valsartan, Irbesartan	Verapamil, Diltiazem, Bloqueador de canal de cálcio não especificado, Amlodipina, Nifedipina
Opções de inibidores ECA (IECA):	**Opções de diuréticos:**
Perindopril	Hidroclorotiazida, Diurético não especificado, Tiazidas
Opções de ARAII (se intolerante a IECA):	**Opções de diuréticos:**
Valsartan, Irbesartan	Hidroclorotiazida, Diurético não especificado, Tiazidas
Opções de ARAII (se intolerante a IECA):	**Opções de BCC:**
Valsartan, Irbesartan	Verapamil, Diltiazem, Bloqueador de canal de cálcio não especificado, Amlodipina, Nifedipina

Tabela 2. Combinações aceitáveis

DRUG A	DRUG B
Opções de beta-bloqueadores:	**Opções de diuréticos:**
Beta-bloqueante não especificado, Atenolol	Hidroclorotiazida, Diurético não especificado, Tiazidas
Opções de BCC:	**Opções de diuréticos:**
Verapamil, Diltiazem, Bloqueador de canal de cálcio não especificado, Amlodipina, Nifedipina	Hidroclorotiazida, Diurético não especificado, Tiazidas
Opções de BCC:	**Opções de beta-bloqueadores:**
Verapamil, Diltiazem, Bloqueador de canal de cálcio não especificado, Amlodipina, Nifedipina	Beta-bloqueante não especificado, Atenolol
Opções de bloqueadores de canal duplo de cálcio:	

Combinações não recomendadas/ineficazes:

- Inibidores ECA (IECA) + ARAII
- Beta-Bloqueadores + Inibidores ECA
- Beta-Bloqueadores + ARAII

A combinação fornece pouca redução adicional da pressão arterial (PA), com mais efeitos adversos do que a monoterapia, e sem beneficios cardiovasculares.

Avaliação de fármacos relacionados com farmacogenética:

- **Inibidores ECA (Enzima conversora da angiotensina)**: imidapril, captopril, perindopril, quinapril, benazepril;
- **ARAII (bloqueadores dos recetores da angiotensina II)**: valsartan, candesartan, losartan, Irbesartan;
- **BCC (bloqueadores de canais de cálcio)**: amlodipina, diltiazem, nitrendipina, nifedipina, verapamil;
- **Diuréticos**: tiazidas, hidroclorotiazida, espironolactona;
- **Beta-bloqueadores**: metoprolol, atenolol.

2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-520.

2. INFORMAÇÃO TÉCNICA

2.1. METODOLOGIA

1. A avaliação da concentração e qualidade de DNA foi realizada por recurso a um espectrofotómetro.
2. A genotipagem foi realizada pelo estudo de 57 variantes genéticas de 37 genes descritas como associadas a hipertensão arterial.

3. A genotipagem foi realizada utilizando um Microchip de DNA numa plataforma de alto débito, que faz uso da tecnologia iPLEX® MassARRAY® (Agena Bioscience, Inc). O Microchip de DNA permite uma análise genética otimizada, combinando uma reação de PCR específica a cada variante alélica, pela química de extensão de primer, com a espectrometria de massa MALDI-TOF. As diferentes massas obtidas são convertidas em informação genética.
4. De acordo com a brochura da tecnologia iPLEX® da Agena Bioscience, o sistema MassARRAY® realiza a genotipagem de SNPs com um elevado nível de precisão e reprodutibilidade (em ensaios validados, demonstrou uma taxa de atribuição de genótipo com uma precisão superior a 99%).

2.2. PAINEL GENÈTICO

ACE	**angiotensin I converting enzyme** | NM_000789
ADD1	**Adducin 1 (alpha)** | ENSG00000087274
ADRA1A	**Adrenoceptor Alpha 1A** | ENSG00000120907
ADRB1	**Adrenoceptor Beta 1** | ENSG00000043591
ADRB2	**adrenoceptor beta 2** | NM_000024
AGT	**angiotensinogen** | NM_000029
AGTR1	**Angiotensin II Receptor, Type 1** | NG_008468.1
AGTR2	**angiotensin II receptor type 2** | NM_000686
BDKRB2	**bradykinin receptor B2** | NM_000623
CACNA1C	**Calcium voltage-gated channel subunit alpha 1 C** | NM_000719
CACNB2	**Calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2** | ENSG00000165995
CALCA	**Calcitonin-Related Polypeptide Alpha** | ENSG00000110680
CLCNKA	**Chloride voltage-gated channel Ka** | ENSG00000186510
CLCNKB	**Chloride voltage-gated channel Kb** | ENSG00000184908
CORIN	**Corin, Serine Peptidase** | ENSG00000145244
CYBA	**Cytochrome B-245, Alpha Polypeptide** | ENSG00000051523
CYP17A1	**Cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1** | ENSG00000148795
CYP4A11	**Cytochrome P450 family 4 subfamily A member 11** | ENSG00000187048
DRD3	**Dopamine Receptor D3** | ENSG00000151577
ECE1	**Endothelin Converting Enzyme 1** | ENSG00000117298
EDN1	**endothelin 1** | NM_001955
EDNRA	**Endothelin Receptor Type A** | ENSG00000151617
FGF5	**Fibroblast Growth Factor 5** | ENSG00000138675
GCH1	**GTP Cyclohydrolase 1** | NM_000161
GRK4	**G Protein-Coupled Receptor Kinase 4** | ENSG00000125388
KCNMB1	**Potassium calcium-activated channel subfamily M regulatory beta subunit 1** | ENSG00000145936
NOS2	**Nitric Oxide Synthase 2** | ENSG00000007171
NOS3	**nitric oxide synthase 3** | NM_000603
NPPA	**Natriuretic Peptide A** | ENSG00000175206
NPPC	**Natriuretic Peptide C** | ENSG00000163273
NR3C2	**Nuclear receptor subfamily 3 group C member 2** | ENSG00000151623
REN	**Renin** | ENSG00000143839
RETN	**Resistin** | ENSG00000104918
SCNN1A	**Sodium channel epithelial 1 alpha subunit** | ENSG00000111319
SLC12A3	**Solute carrier family 12 member 3** | ENSG00000070915
STK39	**Serine Threonine Kinase 39** | ENSG00000198648
WNK1	**WNK Lysine Deficient Protein Kinase 1** | ENSG00000060237

2.3. RISCOS E LIMITAÇÕES

A HeartGenetics utiliza um rigoroso controlo de qualidade, não sendo, no entanto, de excluir a possibilidade de erro que possa influenciar o resultado. A fiabilidade dos resultados está garantida sempre e quando tenham sido seguidas as recomendações da HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, para a realização deste teste genético. Os resultados do presente relatório estão limitados ao conhecimento científico existente até à data de desenvolvimento deste exame. A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA garante a qualidade do conhecimento científico apresentado no relatório. Assumiram-se como verdadeiras as declarações relativas à identidade do doente e médico, propósito do estudo, caso índex e à natureza e identificação dos produtos biológicos analisados.

2.4. GESTÃO DA QUALIDADE

A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA é uma empresa com sistema de gestão da qualidade com certificação ISO 9001 e ISO 13485, e que aplica um Programa de Avaliação Externa da Qualidade do UK NEQAS. O laboratório que realiza os testes genéticos compromete-se, em qualquer momento, a cumprir todas as certificações e leis aplicáveis no seu território.

2.5. TERMOS E CONDIÇÕES

A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA não será responsável, seja por contrato, responsabilidade civil, garantia ou qualquer outro estatuto ou qualquer outra base de danos especiais, incidentais, indiretos, punitivos, múltiplos ou consequenciais em relação aos resultantes deste documento ou a utilização inadequada do produto descrito neste documento ou qualquer utilização deste produto fora do âmbito de aplicação das licenças escritas expressas ou permissões concedidas pela HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, na medida permitida pela lei.
Os resultados apresentados na Secção 3.1, Informações Genéticas, são da responsabilidade do laboratório que realizou o teste genético.
Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, distribuída ou transmitida sob qualquer forma ou por qualquer meio (eletrónico, mecânico, fotocópia ou gravação) ou armazenada num sistema de recuperação, por qualquer motivo que não seja o uso interno pelo licenciado sem a permissão prévia por escrito da HeartGenetics.
No desenvolvimento da sua atividade a HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA cumpre com rigor todas as exigências previstas na legislação adotada pelas instâncias da União Europeia. Cabe aos parceiros da HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA o cumprimento das normas internas dos ordenamentos jurídicos respetivos. A HeartGenetics,Genetics and Biotechnology SA não se responsabiliza por eventuais violações das normas vigentes nos países de origem dos seus parceiros.
© 2017 HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. **Todos os direitos reservados.**

DIREÇÃO TÉCNICA
HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA
Cantanhede, 2017-12-11
Portugal

Helena Vazão
Bióloga Molecular, PhD
Diretora Associada de Laboratório
(Responsabilidade da operação)

Susana Rodrigues Santos
Especialista em Genética Humana; Bióloga Molecular, PhD
Diretora de Laboratório
(Responsabilidade da validação)

3. APÊNDICE

3.1. INFORMAÇÃO GENÉTICA

Na tabela seguinte são apresentados, seguindo a nomenclatura HGVS (`http://www.hgvs.org`), os resultados. Os alelos que contribuem para a hipertensão arterial foram obtidos do ensaio clínico da HeartGenetics e de referências científicas.

Não foram identificadas outras variantes do painel HeartGenetics, além das mostradas na tabela.

Gene	Referência da alteração genética		Alteração nucleotídica [1]	Alteração aminoacídica	Observação [2]
	HGMD	Ensembl			
ACE	CG900332	rs4646994	-/(289BP ALU) intr16	–	htz
ADRA1A	CM064954	rs1048101	c.1039C>T	p.Arg347Cys	hmz
ADRA1A	CR065635	rs17333700	c.1269+4397G>C	–	wt
ADRB1	CM994344	rs1801253	c.1165G>C	p.Gly389Arg	htz
AGTR1	–	rs5182	c.573C>T	p.Leu191Leu	wt
CYBA	CR033688	rs9932581	c.*-932A>G	–	hmz
CYBA	CR073543	rs72811418	c.*-675A>T	–	hmz
CYP17A1	–	rs11191548	c.*3251C>T	–	htz
CYP4A11	CR086218	rs9332978	c.*-845A>G	–	wt
DRD3	CM033372	rs6280	c.25A>G	p.Ser9Gly	htz
ECE1	–	rs212526	c.762+245A>G	–	hmz
EDN1	CM993569	rs5370	c.594G>T	p.Lys198Asn	htz
FGF5	–	rs1458038	g.81164723G>A	–	htz
KCNMB1	CM078442	rs2301149	c.328G>C	p.Val110Leu	hmz
NOS3	CM981388	rs1799983	c.894T>G	p.Asp298Glu	hmz
NPPA	CM040788	rs5065	c.454T>C	p.Term152Arg	wt
NPPA	–	rs5068	c.*92C>T	–	hmz
NPPA	CM057551	rs5063	c.94A>G	p.Met32Val	htz
NPPC	CR024227	rs5268	c.*82G>A	–	hmz
NR3C2	CR030126	rs2070951	c.*-2C>G	–	htz
REN	CR023838	rs12750834	c.*-5319C>T	–	htz
REN	CS080736	rs5707	c.492+17T>G	–	htz
REN	–	rs11240688	c.98+802T>C	–	htz
RETN	CR032443	rs3745368	c.*62A>G	–	hmz
SCNN1A	CM994637	rs2228576	c.1987A>G	p.Thr663Ala	htz
SCNN1A	CR024763	rs3759324	c.*-756A>G	–	wt
SLC12A3	–	rs13306673	c.283-54T>C	–	hmz
WNK1	CR054937	rs1468326	c.*-5231A>C	–	hmz

[1] A identificação numérica associada a cada uma das alterações é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (`http://www.ensembl.org/index.html`).
[2] HMZ – Homozigotia; HTZ – Heterozigotia; WT – Wild type

3.2. INFORMAÇÃO DETALHADA DE FARMACOGENÉTICA

Classe do fármaco	Fármaco [1]	Eixo metabólico	Variante	Observação	Efeito anti-hipertensivo
Antagonista dos recetores da angiotensina II	Irbesartan	EV	EDN1, CM993569 / rs5370	Heterozigótico	Eficaz
Antagonista dos recetores da angiotensina II	Valsartan	SRAA	REN, CR023838 / rs12750834	Heterozigótico	Eficácia moderada

Beta-bloqueantes	Atenolol	EV	ADRB1, CM994344 / rs1801253	Heterozigótico	Eficaz na presença do haplotipo *ADRB1* C(CM994344)/A(CM004689) (Arg389-Ser49)
Beta-bloqueantes	Beta-bloqueante não especificado	EV	ADRB1, CM994344 / rs1801253	Heterozigótico	Eficaz na presença do haplotipo *ADRB1* C(CM994344)/A(CM004689) (Arg389-Ser49)
Beta-bloqueantes	Beta-bloqueante não especificado	SRAA	CYP17A1, – / rs11191548	Heterozigótico	Eficácia moderada na redução da pressão arterial diastólica
Beta-bloqueantes	Atenolol	EV	EDN1, CM993569 / rs5370	Heterozigótico	Eficaz
Bloqueadores de canais de cálcio	Nifedipina	EV	ADRA1A, CM064954 / rs1048101	Homozigótico	Eficaz na redução da pressão arterial
Bloqueadores de canais de cálcio	Bloqueador de canal de cálcio não especificado	CS/ATR	NPPA, CM040788 / rs5065	Wild type	Indivíduos com genótipo TT beneficiam de tratamento com bloqueadores de canais de cálcio
Bloqueadores de canais de cálcio	Verapamil	EV	KCNMB1, CM078442 / rs2301149	Homozigótico	Menor risco de eventos cardiovasculares adversos em hipertensos com doença arterial coronária
Bloqueadores de canais de cálcio	Diltiazem	SRAA	CYP17A1, – / rs11191548	Heterozigótico	Sem associação com a resposta terapêutica
Bloqueadores de canais de cálcio	Amlodipina	EV	NOS3, CM981388 / rs1799983	Homozigótico	Eficaz na redução do risco de eventos cardiovasculares
Diuréticos	Diurético não especificado	SRAA	CYP17A1, – / rs11191548	Heterozigótico	Eficácia moderada na redução da pressão arterial diastólica
Diuréticos	Hidroclorotia-zida	EV	NOS3, CM981388 / rs1799983	Homozigótico	Eficaz na redução da pressão arterial diastólica
Diuréticos	Tiazidas	CS/ATR	SLC12A3, – / rs13306673	Homozigótico	Eficaz
Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA)	Perindopril	SRAA	AGTR1, – / rs5182	Wild type	Eficaz. Redução do risco de eventos cardiovasculares

[1] **Inibidores ECA (Enzima conversora da angiotensina):** imidapril, captopril, perindopril, quinapril, benazepril;
ARAII (bloqueadores dos recetores da angiotensina II): valsartan, candesartan, losartan, Irbesartan;
BCC (bloqueadores de canais de cálcio): amlodipina, diltiazem, nitrendipina, nifedipina, verapamil;
Diuréticos: tiazidas, hidroclorotiazida, espironolactona;
Beta-bloqueadores: metoprolol, atenolol.

3.3. EVIDÊNCIAS PARA OS MARCADORES MOLECULARES E FARMACOGENÉTICA

O anexo inclui a interpretação detalhada relativa ao risco genético que predispõe para hipertensão arterial e o nível de evidência relativa a farmacogenética. Todas as evidências são suportadas através de artigos científicos indexados na PubMed (`http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed`) e base de dados HGMD Professional 2015.4 (`http://www.hgmd.org`), consultados em Março de 2016.

ACE, CG900332 / rs4646994

A enzima conversora da angiotensina (ACE) desempenha um papel essencial na homeostase de sódio, promovendo a síntese de angiotensina II e a inactivação da bradicinina originando num aumento da vasoconstrição e logo da pressão arterial. O estudo HyperGen indicou que o efeito da variante *ACE* I/D também depende do genótipo do gene *AGT* sendo que as evidências deste estudo apontam para a necessidade de uma análise genética integrativa [1, 2]. A análise de uma sub-população do estudo de Roterdão demonstrou que, em pacientes com diabetes tipo II, a pressão arterial sistólica e o risco de hipertensão aumentam com o número de genótipos de risco presentes para as variantes ACE_CG900332 e AGT_CM920010 do sistema RAS e para a variante do gene de sensibilidade ao sal ADD1_CM021240 [3].

ADRA1A, CM064954 / rs1048101

O recetor adrenérgico α-1A (ADRA1A) participa na homeostasia da pressão arterial, na modulação da vasoconstrição periférica e na resposta cardiovascular ao stress. Polimorfismos que alteram a atividade desta proteína podem contribuir para hipertensão arterial em indivíduos normotensos de risco, bem como agravar o quadro clínico de indivíduos hipertensos [4, 5]. Apesar de vários estudos mostrarem associação entre as variantes do gene *ADRA1A* e alterações da pressão arterial, os resultados diferem entre as populações. De acordo com o ensaio clínico realizado pela HeartGenetics em 600 caucasianos, existe uma predisposição para hipertensão arterial associada ao genótipo TT.

Terapêutica
Hipertensos portadores do alelo T:
- nifedipina é mais eficaz na redução da pressão arterial [6].

ADRA1A, CR065635 / rs17333700

O recetor adrenérgico α-1A (ADRA1A) participa na homeostase da pressão arterial, na modulação da vasoconstrição periférica e na resposta cardiovascular ao stress. A presença de polimorfismos que alteram a atividade desta proteína podem contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial em indivíduos normotensos de risco, bem como agravar o quadro clínico de indivíduos hipertensos [4, 5]. Apesar de vários estudos mostrarem associação entre as variantes do gene *ADRA1A* e alterações da pressão arterial, os resultados diferem entre as populações. De acordo com o ensaio clínico realizado pela HeartGenetics em 600 caucasianos, existe uma predisposição para hipertensão arterial associada ao genótipo GG.

ADRB1, CM994344 / rs1801253

O recetor de membrana β1-adrenérgico (ADRB1) é um recetor com afinidade para a epinefrina e para a norepinefrina e está envolvido na homeostasia da pressão arterial, na estimulação cardíaca e na vasodilatação coronária.

Terapêutica
Hipertensos portadores do haplótipo ADRB1 C(CM994344)/A(CM004689) (também chamado haplótipo Arg389-Ser49):
- tratamento com atenolol é mais eficaz do que com verapamil [7, 8, 9, 10].
- evidências indicam que a terapêutica com β-bloqueantes promove um aumento da fração de ejeção e diminui o índice de mortalidade devido a falha cardíaca [7, 8, 11].

AGTR1, – / rs5182

Os recetores de angiotensina II de tipo 1 (AGTR1) têm um papel importante na vasoconstrição e na retenção de sais e água [12].

Terapêutica
Hipertensos com doença arterial coronária portadores do genótipo TT:
- perindopril é mais eficaz e o risco de eventos cardiovasculares é menor [13].

CYBA, CR033688 / rs9932581

O gene *CYBA* codifica a cadeia leve α do citocromo B-245, um polipeptídeo envolvido na fagocitose e na produção do anião superóxido, implicado na etiologia da hipertensão arterial. O alelo G está associado com a hipertensão arterial [14].

CYBA, CR073543 / rs72811418

O gene *CYBA* codifica a cadeia leve α do citocromo b-245, um polipéptido envolvido na produção do anião superóxido, implicado no stress oxidativo. Este polimorfismo está relacionado com o aumento do stress oxidativo mediado pela NADPH oxidase, implicado na etiologia da hipertensão arterial, do acidente vascular cerebral e da aterosclerose assintomática [15]. A prevalência do genótipo TT é superior em caucasianos hipertensos quando comparados com indivíduos normotensos (153 normotensos, vs. 199 hipertensos, TT 90.9%, P = 0.018). Hipertensos com genótipo TT também apresentam valores mais elevados de pressão sistólica [16]. De acordo com o ensaio clínico realizado pela HeartGenetics em 600 caucasianos, existe uma predisposição para hipertensão arterial associada ao genótipo TT.

CYP17A1, – / rs11191548

O gene *CYP17A1* codifica um membro da superfamília de enzimas citocromo P450, que está envolvido na produção de progestinas, mineralocorticóides, glucocorticóides, androgénios e estrogénios. Foi identificada a associação entre o alelo T e valores mais elevados de pressão arterial [17, 18, 19].

Terapêutica
Hipertensos portadores do alelo T:
- terapêutica com β-bloqueantes ou diuréticos não é totalmente eficaz na redução da pressão arterial diastólica (P = 0.018).
- sem associação com a resposta terapêutica ao diltiazem [20].

CYP4A11, CR086218 / rs9332978

A enzima CYP4A11 converte o ácido araquidónico em ácido 20-hidroxieicosatetranóico, um metabolito envolvido na regulação da pressão arterial. De acordo com o ensaio clínico realizado pela HeartGenetics em 600 caucasianos, existe uma predisposição para hipertensão arterial associada ao genótipo AA.

DRD3, CM033372 / rs6280

O recetor de dopamina tipo D3, codificado pelo gene *DRD3*, participa na regulação do balanço de sódio, em que a dopamina inibe a reabsorsão de NaCl a nível dos túbulos renais proximais e distais. Vários estudos *in vitro* e em modelos animais demonstraram a relação entre alterações no sistema renal dopaminérgico e a etiologia de hipertensão dependente de sal [21, 22]. De acordo com o ensaio clínico realizado pela HeartGenetics em 600 caucasianos, existe uma predisposição para hipertensão arterial associada ao alelo G.

ECE1, – / rs212526

A enzima conversora de endotelina 1 está envolvida no processamento proteolítico dos percursores da endotelina nas suas isoformas ativas. A endotelina 1 é um potente vasoconstritor cuja produção está associada aos níveis de angiotensina II e de pressão arterial. O alelo G está associado ao aumento da pressão diastólica em ambos os sexos e ao aumento da pressão sistólica em indivíduos do sexo feminino [23].

EDN1, CM993569 / rs5370

A endotelina 1 é um péptido vasoconstritor produzido pelas células do endotélio vascular que assume um papel fundamental na homeostase vascular. Níveis elevados de endotelina 1 circulante estão associados ao aumento da pressão arterial [24, 25, 26]. As variantes do gene *EDN1* estão associadas a fenótipos de pressão arterial em caucasianos, sendo o efeito do genótipo modulado pelos níveis de atividade física ou de aptidão cardiorrespiratória [27]. De acordo com o ensaio clínico realizado pela HeartGenetics em 600 caucasianos, existe uma predisposição para hipertensão arterial associada ao genótipo GT.

FGF5, – / rs1458038

O fator de crescimento dos fibroblastos FGF5 está envolvido em vários processos biológicos, incluindo o crescimento celular, desenvolvimento embrionário, reparação de tecidos e crescimento tumoral. Este polimorfismo está associado uma maior suscetibilidade para hipertensão arterial [28, 29].

KCNMB1, CM078442 / rs2301149

A subunidade β do canal de potássio 1 ativado por cálcio regula o transporte de iões potássio, estando envolvida na regulação da pressão arterial diastólica (PAD) [30]. O envolvimento direto do canal BK na regulação da PAD foi demonstrado em estudos epidemiológicos populacionais de base genética e funcionais [30]. De acordo com o ensaio clínico realizado pela HeartGenetics em 600 indivíduos caucasianos, existe uma predisposição para hipertensão arterial associada ao alelo C.

Terapêutica
Hipertensos com doença arterial coronária portadores do genótipo CC:
- verapamil reduz o risco de eventos cardiovasculares adversos [31].

NOS3, CM981388 / rs1799983

A enzima óxido nítrico sintetase 3 endotelial (NOS3) é um mediador cardiovascular que promove o relaxamento do músculo liso ao nível dos vasos sanguíneos. O genótipo GG está associado a um maior risco de hipertensão arterial (OR = 2.79; 95%CI = [1.32;5.89]; P = 0.007) [32, 33]. O risco aumenta se associado ao genótipo GG (CM950016) do gene *ADRB2* (OR = 7.64, 95%CI = [2.88;20.29], P = 0.00005) [34].

Terapêutica
Hipertensos portadores do genótipo GG:
- hidroclorotiazida é eficaz na redução da pressão arterial diastólica [35].
Hipertensos portadores do alelo G:
- a amlodipina é mais eficaz que o lisinopril na redução do risco cardiovascular, nomeadamente no risco de enfarte do miocárdio, cardiopatia isquémica e acidente vascular cerebral [35].

NPPA, – / rs5068

O precursor do péptido natriurético A (NPPA) regula o tónus vascular e a homeostasia do sódio. O alelo T está associado a uma concentração mais elevada dos precursores dos péptidos natriuréticos A e B [36]. Portadores do alelo T apresentam valores mais baixos de pressão arterial, tanto sistólica (0.9-1.5mmHg) como diastólica (0.3-0.8mmHg) e menor risco de hipertensão arterial (OR = 0.85, P = 4×10^{-5}) [36].

NPPA, CM040788 / rs5065

O precursor do péptido natriurético A (NPPA) regula o tónus vascular e a homeostasia do sódio [37].

Terapêutica
Hipertensos portadores do genótipo TT:
- bloqueadores de canais de cálcio estão associados a um menor risco de efeitos adversos associados a doenças cardiovasculares [38].

NPPA, CM057551 / rs5063

O precursor do péptido natriurético A, codificado pelo gene *NPPA*, é importante na homeostase cardiovascular ao regular a natriurese, a diurese e a vasodilatação. Polimorfismos do gene *NPPA* podem alterar os níveis circulantes de peptídeo natriurético atrial (ANP) e vários estudos evidenciam

a associação com alterações da pressão arterial, embora os resultados difiram entre populações [39]. De acordo com o ensaio clínico realizado pela HeartGenetics em 600 caucasianos, existe uma predisposição para hipertensão arterial associada ao genótipo AG.

NPPC, CR024227 / rs5268

O percursor do péptido natriurético tipo C (NPC), codificado pelo gene *NPPC*, desempenha uma função vasoativa e natriurética. As concentrações de peptídeo natriurético atrial são mais elevadas em pacientes com hipertensão arterial devido à vasodilatação, natriurese e supressão do sistema renina-angiotensina (RAS) [40]. O alelo A está associado a um maior risco de hipertensão arterial, particularmente em indivíduos com idade inferior a 65 anos [41]. De acordo com o ensaio clínico realizado pela HeartGenetics em 600 caucasianos, existe uma predisposição para hipertensão arterial associada ao genótipo AA.

NR3C2, CR030126 / rs2070951

O NR3C2 é um recetor da aldosterona que regula o balanço eletrolítico e a pressão arterial. Quando presente em heterozigotia, esta variante não se encontra associada à patologia [42].

REN, – / rs11240688

A enzima renina, codificada pelo gene *REN*, catalisa o primeiro passo da cascata de ativação de angiotensina II, que culmina na secreção de aldosterona, vasoconstrição e aumento da pressão arterial [43]. Quando presente em heterozigotia, esta variante não se encontra associada à patologia [44].

REN, CR023838 / rs12750834

A enzima renina, codificada pelo gene *REN*, catalisa o primeiro passo da cascata de ativação de angiotensina II, que culmina na secreção de aldosterona, vasoconstrição e aumento da pressão arterial. O alelo T está associado ao aumento da expressão de REN, ao aumento da pressão diastólica (população I: média = 1.5 mmHg e 95%CI = [0.3;2.8] e população II: média = 1.1 mmHg e 95%CI = [0.1;2.1]) e à hipertensão arterial [45].

Terapêutica
Hipertensos portadores do alelo T:
- valsartan é pouco eficaz na redução da pressão arterial [46].

REN, CS080736 / rs5707

A enzima renina, codificada pelo gene *REN*, catalisa o primeiro passo da cascata de ativação de angiotensina II, que culmina na secreção de aldosterona, vasoconstrição e aumento da pressão arterial. Quando presente em heterozigotia, esta variante não se encontra associada à patologia [43].

RETN, CR032443 / rs3745368

A resistina, codificada pelo gene *RETN*, é uma citocina que induz resistência à insulina nas células adiposas, o que permite inferir uma ligação entre a obesidade e a diabetes. Hipertensos diabéticos portadores do genótipo GG apresentam valores de pressão arterial sistólica e diastólica mais elevados (GG:GA/AA; 144±21 mmHg:139 ± 21 mmHg, P = 0.004; 87 ± 13 mmHg:84 ± 14 mmHg, P = 0.002). O genótipo GG é também mais frequente entre indivíduos diabéticos hipertensos (GG:GA/AA = 40.0%:29.4%, OR = 1.464, 95%CI = [1.180;1.817], P<0.001). O genótipo GG pode portanto estar associado a um risco aumentado de hipertensão relacionada com a resistência à insulina [47].

SCNN1A, CM994637 / rs2228576

A subunidade α do canal de sódio sensível à amilorida medeia a eletrodifusão do sódio através da membrana apical das células epiteliais, a difusão da água por osmose e a reabsorção renal do sódio [48]. Quando presente em heterozigotia, esta variante não se encontra associada à patologia [49].

SCNN1A, CR024763 / rs3759324

A subunidade α do canal de sódio sensível à amilorida medeia a eletrodifusão do sódio através da membrana apical das células epiteliais, a difusão da água por osmose e a reabsorção renal do sódio. Indivíduos portadores do genótipo AA terão uma redução da reabsorção renal do sódio, conferindo-lhes proteção contra a hipertensão arterial [50].

SLC12A3, – / rs13306673

O co-transportador Na:Cl das células tubulares distais é codificado pelo gene *SLC12A3*. Este transportador é sensível às tiazidas que promovem a diminuição da reabsorção de sais e água e aumentam a excreção dos iões sódio, potássio e magnésio. Este polimorfismo está associado a hipertensão arterial, sendo no entanto necessários mais estudos para estabelecer uma relação direta com a clínica [51]. Este polimorfismo assume importância pela sua relação com a terapêutica.

Terapêutica
Hipertensos portadores do genótipo CC:
- as tiazidas são eficazes [52].

WNK1, CR054937 / rs1468326

O gene *WNK1* codifica uma serina/treonina cinase importante na regulação da homeostasia dos eletrólitos. A proteína WNK1 é expressa no nefrónio distal sendo considerada um regulador chave da pressão arterial, pelo controlo do transporte de iões sódio e cloreto ao nível das células epiteliais da

ansa tubular renal. A associação entre o alelo C, a hipertensão arterial e o aumento da pressão sistólica (Z = +2.241, P = 0.025) e pressão diastólica (Z = +1.992, P = 0.046) foi demonstrada numa análise de 100 famílias de origem europeia (MRC British Genetics of Hypertension study resource) [53].

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA
Biocant Park, Núcleo 04, Lote 4A, 3060-197 Cantanhede, Portugal
(+351) 231 410 896 | lab_operations@heartgenetics.com | www.heartgenetics.com

4. REFERÊNCIAS

[1] D. R. Dengel, M. D. Brown, R. E. Ferrell, and M. A. Supiano, American journal of hypertension **14**, 1178 (2001).
[2] A. I. Lynch, W. Tang, G. Shi, R. B. Devereux, J. H. Eckfeldt, and D. K. Arnett, Journal of Human Hypertension **26**, 133 (2012).
[3] M. Yazdanpanah, Y. S. Aulchenko, A. Hofman, J. A. Janssen, F. A. Sayed-Tabatabaei, R. H. van Schaik, O. H. Klungel, B. H. Stricker, H. A. Pols, J. C. Witteman, *et al.*, Diabetes **56**, 1905 (2007).
[4] Z. Taherzadeh, L. M. Brewster, G. A. Van Montfrans, and E. VanBavel, The Journal of Clinical Hypertension **12**, 431 (2010).
[5] D. Gu, D. Ge, H. Snieder, J. He, S. Chen, J. Huang, B. Li, R. Chen, and B. Qiang, Journal of Hypertension **24**, 1057 (2006).
[6] Y. Zhang, X. Hong, H. Liu, Y. Huo, and X. Xu, Journal of Human Genetics **54**, 360 (2009).
[7] J. A. Johnson, I. Zineh, B. J. Puckett, S. P. McGorray, H. N. Yarandi, and D. F. Pauly, Clinical Pharmacology & Therapeutics **74**, 44 (2003).
[8] J. Shin and J. A. Johnson, Pharmacotherapy **27**, 874 (2007).
[9] M. Pacanowski, Y. Gong, R. Cooper-Dehoff, N. Schork, M. Shriver, T. Langaee, C. Pepine, and J. Johnson, Clinical Pharmacology & Therapeutics **84**, 715 (2008).
[10] J. Liu, Z.-Q. Liu, B.-N. Yu, F.-H. Xu, W. Mo, G. Zhou, Y.-Z. Liu, Q. Li, and H.-H. Zhou, Clinical Pharmacology & Therapeutics **80**, 23 (2006).
[11] T. Suonsyrjä, K. Donner, T. Hannila-Handelberg, H. Fodstad, K. Kontula, and T. P. Hiltunen, Pharmacogenetics and Genomics **20**, 342 (2010).
[12] N. Martínez-Rodríguez, C. Posadas-Romero, G. Cardoso, J. M. Pérez-Rodríguez, N. Pérez-Hernández, M. Vallejo, and G. Vargas-Alarcón, Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System **13**, 133 (2012).
[13] J. J. Brugts, E. Boersma, and M. L. Simoons, Pharmacogenomics **11**, 1115 (2010).
[14] G. San José, M. U. Moreno, S. Oliván, O. Beloqui, A. Fortuno, J. Díez, and G. Zalba, Hypertension **44**, 163 (2004).
[15] G. San Jose, A. Fortuno, J. Diez, G. Zalba, *et al.*, Clinical Science **114**, 173 (2008).
[16] M. U. Moreno, G. San Jose, A. Fortuno, O. Beloqui, J. Redon, F. J. Chaves, D. Corella, J. Díez, and G. Zalba, Journal of Hypertension **25**, 1620 (2007).
[17] N. Kato, F. Takeuchi, Y. Tabara, T. N. Kelly, M. J. Go, X. Sim, W. T. Tay, C.-H. Chen, Y. Zhang, K. Yamamoto, *et al.*, Nature Genetics **43**, 531 (2011).
[18] I. C. for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies *et al.*, Nature **478**, 103 (2011).
[19] C. Newton-Cheh, T. Johnson, V. Gateva, M. D. Tobin, M. Bochud, L. Coin, S. S. Najjar, J. H. Zhao, S. C. Heath, S. Eyheramendy, *et al.*, Nature Genetics **41**, 666 (2009).
[20] V. Hamrefors, M. Sjögren, P. Almgren, B. Wahlstrand, S. Kjeldsen, T. Hedner, and O. Melander, Journal of Hypertension **30**, 1151 (2012).
[21] C. Zeng, D. Wang, L. D. Asico, W. J. Welch, C. S. Wilcox, U. Hopfer, G. M. Eisner, R. A. Felder, and P. A. Jose, Hypertension **43**, 654 (2004).
[22] G. Luippold, C. Zimmermann, M. Mai, D. Kloor, D. Starck, G. Gross, and B. Mühlbauer, Journal of the American Society of Nephrology **12**, 2272 (2001).
[23] M. Banno, H. Hanada, K. Kamide, Y. Kokubo, A. Kada, J. Yang, C. Tanaka, S. Takiuchi, T. Horio, T. Matayoshi, *et al.*, Hypertension Research **30**, 513 (2007).
[24] A. V. Agapitov and W. G. Haynes, Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System **3**, 1 (2002).
[25] T. Asai, T. Ohkubo, T. Katsuya, J. Higaki, Y. Fu, M. Fukuda, A. Hozawa, M. Matsubara, H. Kitaoka, I. Tsuji, *et al.*, Hypertension **38**, 1321 (2001).
[26] J. J. Jin, J. Nakura, Z. Wu, M. Yamamoto, M. Abe, Y. Tabara, Y. Yamamoto, M. Igase, K. Kohara, and T. Miki, Hypertension **41**, 163 (2003).
[27] T. Rankinen, T. Church, T. Rice, N. Markward, A. S. Leon, D. C. Rao, J. S. Skinner, S. N. Blair, and C. Bouchard, Hypertension **50**, 1120 (2007).
[28] Y. Tabara, K. Kohara, Y. Kita, N. Hirawa, T. Katsuya, T. Ohkubo, Y. Hiura, A. Tajima, T. Morisaki, T. Miyata, *et al.*, Hypertension **56**, 973 (2010).
[29] B. Xi, Y. Shen, K. H. Reilly, X. Wang, and J. Mi, Metabolism **62**, 196 (2013).
[30] J. M. Fernández-Fernández, M. Tomás, E. Vázquez, P. Orio, R. Latorre, M. Sentí, J. Marrugat, M. A. Valverde, *et al.*, Journal of Clinical Investigation **113**, 1032 (2004).
[31] A. L. Beitelshees, Y. Gong, D. Wang, N. J. Schork, R. M. Cooper-DeHoff, T. Y. Langaee, M. D. Shriver, W. Sadee, H. J. Knot, C. J. Pepine, *et al.*, Pharmacogenetics and Genomics **17**, 719 (2007).
[32] J. P. Casas, G. L. Cavalleri, L. E. Bautista, L. Smeeth, S. E. Humphries, and A. D. Hingorani, American Journal of Epidemiology **164**, 921 (2006).
[33] G. E. Cooke, A. Doshi, and P. F. Binkley, Pharmacogenomics **8**, 1723 (2007).
[34] M. Misono, S. Maeda, M. Iemitsu, Y. Nakata, T. Otsuki, J. Sugawara, H. Zempo, M. Yoshizawa, A. Miyaki, S. Kuno, *et al.*, Journal of Hypertension **27**, 1377 (2009).
[35] S. T. Turner, A. B. Chapman, G. L. Schwartz, and E. Boerwinkle, American Journal of Hypertension **16**, 834 (2003).
[36] C. Newton-Cheh, M. G. Larson, R. S. Vasan, D. Levy, K. D. Bloch, A. Surti, C. Guiducci, S. Kathiresan, E. J. Benjamin, J. Struck, *et al.*, Nature Genetics **41**, 348 (2009).
[37] D. Conen, R. J. Glynn, J. E. Buring, P. M. Ridker, and R. Y. Zee, Hypertension **50**, 1114 (2007).
[38] A. I. Lynch, E. Boerwinkle, B. R. Davis, C. E. Ford, J. H. Eckfeldt, C. Leiendecker-Foster, and D. K. Arnett, Jama **299**, 296 (2008).
[39] A. I. Lynch, S. A. Claas, and D. K. Arnett, Current Hypertension Reports **11**, 35 (2009).
[40] G. Bricca and P. Lantelme, Archives of Cardiovascular Diseases **104**, 403 (2011).
[41] K. Ono, T. Mannami, S. Baba, H. Tomoike, S.-i. Suga, N. Iwai, *et al.*, Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension **25**, 727 (2002).
[42] N. van Leeuwen, M. Caprio, C. Blaya, F. Fumeron, P. Sartorato, V. Ronconi, G. Giacchetti, F. Mantero, F. L. Fernandes-Rosa, C. Simian, *et al.*, Hypertension **56**, 995 (2010).
[43] M. L. Mansego, J. Redon, R. Marin, V. Gonzalez-Albert, J. C. Martin-Escudero, M. J. Fabia, F. Martinez, and F. J. Chaves, Journal of Hypertension **26**, 230 (2008).
[44] C.-C. Huang, C.-M. Chung, S.-I. Hung, H.-B. Leu, T.-C. Wu, P.-H. Huang, S.-J. Lin, W.-H. Pan, and J.-W. Chen, European Journal of Clinical Investigation **41**, 828 (2011).
[45] C. Vangjeli, N. Clarke, U. Quinn, P. Dicker, O. Tighe, C. Ho, E. O'Brien, and A. V. Stanton, Circulation: Cardiovascular Genetics **3**, 53 (2010).
[46] T. Konoshita, N. Kato, S. Fuchs, S. Mizuno, C. Aoyama, M. Motomura, Y. Makino, S. Wakahara, I. Inoki, I. Miyamori, *et al.*, Diabetes Care **32**, 1485 (2009).
[47] M.-S. Tan, S.-Y. Chang, D.-M. Chang, J. C.-R. Tsai, and Y.-J. Lee, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **88**, 1258 (2003).
[48] F. F. Samaha, R. C. Rubenstein, W. Yan, M. Ramkumar, D. I. Levy, Y. J. Ahn, S. Sheng, and T. R. Kleyman, Journal of Biological Chemistry **279**, 23900 (2004).
[49] M. R. Irvin, A. I. Lynch, E. K. Kabagambe, H. K. Tiwari, J. I. Barzilay, J. H. Eckfeldt, E. Boerwinkle, B. R. Davis, C. E. Ford, and D. K. Arnett, Journal of Hypertension **28**, 2076 (2010).
[50] N. Iwai, S. Baba, T. Mannami, T. Ogihara, and J. Ogata, Journal of the American Society of Nephrology **13**, 80 (2002).
[51] P. Chang, L. Zhao, and X. Su, Genetics and Molecular Research **10**, 902 (2011).
[52] T. Matayoshi, K. Kamide, S. Takiuchi, M. Yoshii, Y. Miwa, Y. Takami, C. Tanaka, M. Banno, T. Horio, S. Nakamura, *et al.*, Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension **27**, 821 (2004).
[53] S. J. Newhouse, C. Wallace, R. Dobson, C. Mein, J. Pembroke, M. Farrall, D. Clayton, M. Brown, N. Samani, A. Dominiczak, *et al.*, Human Molecular Genetics **14**, 1805 (2005).