

Forschung über polygene Erkrankungen

Beitrag der Genetik bei der arteriellen Hypertonie

A. Pechère-Bertschi

Die Genetik der arteriellen Hypertonie ist komplex. Man darf heute noch keine definitiven Schlüsse über die Rolle einzelner Gene in der Regulation des arteriellen Blutdrucks in verschiedenen Populationen ziehen. In Tierversuchen konnte anhand zahlreicher Modelle an Nagern eine Verbindung zwischen einzelnen Genen und arterieller Hypertonie hergestellt werden. Beim Menschen sind nur einige seltene Syndrome mit Hypertonie auf einen monogenen, nach Mendelschen Gesetzen vererbten Gendefekt zurückzuführen. Diese Syndrome sind interessant, denn sie werfen Licht auf die Mechanismen, die der essentiellen Hypertonie zugrunde liegen. So haben z.B. beim Gitelman-Syndrom, einer seltenen autosomal rezessiven Erkrankung, die durch Mutationen des für einen Thiazid-sensiblen, renalen Co-Transporter kodierenden Gens entsteht, für eine der Mutationen Homozygote ein erhöhtes Risiko für essentielle Hypertonie [1]. Desgleichen konnte gezeigt werden, dass der beim Liddle-Syndrom involvierte Genlocus (siehe Tabelle) ein «quantitative trait locus» (QTL) für den Blutdruck beim Gesunden ist [2]. Trotzdem, bisher konnte kein wichtiges Gen für die primäre oder essentielle Hypertonie gefunden werden, weil es sich um eine heterogene, multifaktorielle und polygene Erkrankung handelt. Für die Variabilität des arteriellen Blutdrucks und dessen phänotypische Ausprägung ist der Einfluss der Umwelt entscheidend, Umweltfaktoren interagieren mit den Genen, die den arteriellen Druck determinieren, und modulieren deren Expression. Darüber hinaus wird die Genexpression auf subzellulärem Niveau ständig durch andere genetische Faktoren, mehr durch Interaktion Gen-Gen verschiedener Loci als durch die Variabilität eines einzelnen Gens, und durch Umwelteinflüsse auf Zell-, Gewebe- und Organebene verändert [3]. Damit verringert sich der Einfluss eines einzelnen Gens auf den Blutdruck erheblich. So variiert der Blutdruck von einem Individuum zum andern auch in Familien, bei denen alle Träger des gleichen monogenen Defektes sind (wie z.B. bei der durch

Glukokortikoide behandelbaren Hypertonie). Bei den meisten genetischen Studien über die primäre arterielle Hypertonie beim Menschen handelt es sich um Untersuchungen von Assoziationen, d.h., der Polymorphismus des untersuchten Kandidat-Gens und die Häufigkeit bestimmter Allele wird verglichen zwischen Personen mit Hypertonie sowie einer Kontrollpopulation. 1992 hat Jeunemaitre den Zusammenhang zwischen einer Variante des Angiotensinogen-Gens auf dem Chromosom 1 und der primären arteriellen Hypertonie klar gezeigt. Dieser Zusammenhang wurde allerdings nicht in allen Bevölkerungen gefunden [4]. Die molekulare Veränderung des Angiotensinogen-Gens scheint auch verantwortlich zu sein für die «Natrium-Sensitivität», d.h. die Neigung zu deutlicher Blutdrucksteigerung bei erhöhter Kochsalzeinnahme.

In hunderten von publizierten Studien wurde über weitere Assoziationen berichtet, ohne dass diese immer bestätigt werden konnten [5]:

- Renin;
- β_1 -, β_2 -, α_1 - und α_2 -adrenerge Rezeptoren (insbesondere Assoziation mit Natrium-Sensitivität);
- α -Adducin, Protein im Aktin-Zytoskelett: Assoziiert mit arterieller Hypertonie, mit Natrium-Sensitivität (Änderung der renalen Na-K-ATPase) sowie mit der Reaktion auf Thiaziddiuretika;
- Prostazyklinsynthetase: Assoziation zwischen Genotyp SS und Hypertonie;
- G-Protein (Allel 825T): Assoziation mit ischämischen Attacken, Adipositas, arterieller Hypertonie bei Afro-Amerikanern;
- Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1;
- Polymorphismus des Gens für Angiotensin converting enzyme (ACE);
- Paracellin-1: Für den Transport von Magnesium zwischen den Tubuluszellen der Niere verantwortliches Protein;
- PPAR γ (peroxysome proliferator-activated receptor γ): mit Insulinresistenz, Diabetes, Adipositas und Hypertonie assoziierte Mutationen.

Es wurden weitere Gene identifiziert, deren Zusammenhang mit Hypertonie nicht formell bewiesen werden konnte, wie der Polymorphismus des Gens für das Angiotensin Converting Enzyme. Assoziationen des Polymorphismus dieses Gens mit Hypertonie bei Personen afrikanischen Ursprungs, mit der Wirksamkeit von ACE-Hemmern zur Verlangsamung der Progression gewisser Nephropathien, mit mikro- und makrovaskulären Komplikationen, schliesslich mit Natrium-Sensitivität wurden beschrieben [6, 7]. Negative Resultate wurden auch gemeldet bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Hypertonie und dem Gen für den Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1, wobei ein unabhängiger Einfluss auf die Steife der Aorta und die koronare Vasokonstriktion möglich ist. Über zahlreiche negative Assoziationen wurde berichtet, darunter den Polymorphismus des Gens für das atriale natriuretische Peptid, oder die endotheliale NO-Synthase [8]. Um neue, für die Regulation des arteriellen Blutdrucks verantwortliche Gene zu identifizieren, muss zunächst mittels Studien zur genetischen Kopplung (Linkage-studies) deren Sitz definiert werden. So konnte letzthin eine Verbindung

zwischen der essentiellen Hypertonie und einem Locus auf dem menschlichen Chromosom 17q hergestellt werden [9].

Zusammenfassung

Die Variabilität des Blutdrucks ist nicht auf ein einzelnes Gen zurückzuführen, sondern wahrscheinlich auf die Kombination einer beschränkten Zahl von in der Bevölkerung relativ häufigen Allelen mit je nach Umweltfaktoren variabler Expressivität. Eine Schwierigkeit besteht darin, dass der Einfluss der Umweltfaktoren vor allem auf der Ebene von Populationen deutlich wird und weniger bei einzelnen Individuen. Solche Umwelteinflüsse können schon in der pränatalen Phase wirksam werden; ein intrauteriner Wachstumsrückstand lässt bereits Rückschlüsse auf ein späteres Auftreten einer Hypertonie zu. Die Herausforderung besteht nun darin, die kausale Verbindung zwischen genetischen Faktoren und einem gegebenen Phänotyp zu zeigen, d.h. die genetischen Bestimmungsfaktoren aufzudecken, welche die Interaktion mit hypertoniebegünstigenden Umweltfaktoren beeinflussen. Eine wichtige Rolle dürfte in Zukunft die Pharmakogene-

Tabelle 1. Genetische Mechanismen der Hypertonie beim Menschen.

Genmutation	Intermediärer Phänotyp
Glukokortikoidrezeptor	Erhöhung der Glukokortikoide
Angiotensinogen	Erhöhung des Angiotensinogen-Plasmaspiegels
Lipoproteinlipase	Insulinresistenz
Glukokortikoid-hemmender Aldosteronismus:	
Expression eines chimären Gens, das durch die Fusion des 11 β -Hydroxylase-Promotors mit der für die Aldosteronsynthese kodierenden Region entsteht, in einem durch ACTH kontrollierten Teil der Nebennierenrinde.	Erhöhung der 18-Hydroxysteroidoide
Mineralokortikoid-Exzess:	
Mutationen der 11 β -OH-Steroiddehydrogenase-Typ-2, die in ketoinaktiver Form Kortisol zu Kortison metabolisiert, was die Besetzung der Mineralokortikoidrezeptoren durch Glukokortikoide verhindert.	Verminderung des Verhältnisses Kortisol / Kortison
Kongenitale Nebennierenhyperplasie	Erhöhung der Kortisolvorläufer
Zystenniere	Nierenzysten
Liddle-Syndrom: Mutationen der Untereinheiten β und γ des epithelialen Natriumkanals im distalen Nierentubulus (ENaC)	Hypokaliämie, tiefes Renin und Aldosteron, Erhöhung der renalen Na-Reabsorption, die auf Amilorid- und Triamteren-Gaben reagiert
Gitelman-Syndrom: Mutationen des Gens eines auf Thiazide empfindlichen NaCl-Transporters	Hypokaliämie
Mutationen des Gens für einen Mineralokortikoidrezeptor	Erniedrigtes Renin und Aldosteron. Durch Schwangerschaft verschlimmerte Hypertonie (Progesteron aktiviert den Rezeptor mit der Mutation!) [11]
Pseudohypoaldosteronismus Typ II (Gordon-Syndrom)	Erniedrigtes Renin, Hyperkaliämie, hyperchlorämische Azidose [12]
Adaptiert nach [8].	

tik spielen. Ihr Ziel ist es, eine auf die jeweilige genetische Anomalie massgeschneiderte Pharmakotherapie zu entwickeln. Dies ist eine Herausforderung, denn Gene können ausgesprochen pleiotrop sein, d.h. in viele physiologische Prozesse in vielen Geweben involviert sein [10].

Ein Projekt ist derzeit in Gang, welches die Polymorphismen von 300 000 Nukleotiden im gesamten Genom identifizieren soll; dies wird in naher Zukunft die Möglichkeiten für molekulargenetische Studien erweitern.

Literatur

- 1 Melander O, Orho-Melaner M, Bengtsson K, Lindblad U, Rastam L, Groop L, et al. Genetics variants of thiazide-sensitive NaCl-co-transporter in Gitelman syndrome and hypertension. *Hypertension* 2000, 36(3):389-94.
- 2 Wong ZY, Stebbing M, Ellis JA, Lamantia A, Harrap SB. Genetic linkage of beta and gamma subunits of epithelial sodium channel to systolic blood pressure. *Lancet* 1999;353:1222-5.
- 3 Williams SM, Addy JH, Phillips JA 3rd, Dai M, Kpodonu J, Afful J, et al. Combinations of variations in multiple genes are associated with hypertension. *Hypertension* 2000,36(1):2-6.
- 4 Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992,71:169-80.
- 5 Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9(3):259-66.
- 6 Giner V, Poch E, Bragulat E, Oriola J, Gonzalez D, Coca A, et al. Renin-angiotensin, system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35(part 2):512-7.
- 7 Losito A, Selvi A, Jeffery S, Afzal AR, Parente B, Cao PG. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and carotid disease in renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 2000,13(2),128-33.
- 8 Kaplan N.M. *Clinical Hypertension*. Seventh edition. Baltimore, Maryland. 1997. pp 42-4.
- 9 Baima J, Nicolaou M, Srhwarz F, DeStefano AL, Manolis A, Gavras I, et al. Evidence for linkage between essential hypertension and a putative locus on human chromosome 17. *Hypertension* 1999,34:4-7.
- 10 Lalouel JM. From genetics to mechanism liability. *Adv Genet* 2001;42: 517-33.
- 11 Geller D, Farhi A, Pinkerton, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000; 289:119-23.
- 12 Disse-Nicodeme S, Achard JM, Desitter I, Houot AM, Fournier A, Corvol P, et al. A new locus on chromosome 12p13.3 for pseudohypoaldosteronism type II, an autosomal dominant form of hypertension. *Am J Hum Genet*, 2000;67(2):302-10.