

ГЕНОМНИТЕ АСОЦИАТИВНИ ПРОУЧВАНИЯ КАТО СЪВРЕМЕНЕН ПОДХОД ЗА ИЗЯСНЯВАНЕ НА ГЕНЕТИЧНИТЕ ОСНОВИ НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ – ЧАСТ ВТОРА

Р. ЦВЕОВА^{1,2}, Т. ЯНЕВА³, Г. ДИМИТРОВ³, Д. ПЕНДИЧЕВА-ДУХЛЕНСКА⁵, С. ВЪНДЕВА⁴, Й. МАТРОЗОВА⁴, К. НАЙДЕНОВ², О. БЕЛЧЕВА^{1,2}, А. МИТКОВА^{1,2}, С. ЗАХАРИЕВА⁴, Р. ТЪРНОВСКА-КЪДРЕВА³, Г. НАЧЕВ⁶, В. МИТЕВ^{1,2} и Р. КЪНЕВА^{1,2}

¹Център по молекулярна медицина, Медицински университет – София

²Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

³Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“ – София

⁴Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

⁵Катедра „Експериментална и клинична фармакология, дерматология и венерология“,
Медицински университет – Плевен

⁶УСБАЛССЗ „Св. Екатерина“ – София

GENOME – WIDE ASSOCIATION STUDIES AS A CONTEMPORARY APPROACH TO DETERMINATION OF THE GENETIC BASIS OF ARTERIAL HYPERTENSION – PART TWO

R. TZVEOVA^{1,2}, T. YANEVA³, G. DIMITROV³, D. PENDICHEVA-DUHLENSKA⁵, S. VANDEVA⁴, Y. MATROZOVA⁴, K. NAYDENOV²,
O. BELTCHIEVA^{1,2}, A. MITKOVA^{1,2}, S. ZACHARIEVA⁴, R. TURNOVSKA-KADREVA³, G. NACHEV⁶, V. MITEV^{1,2} AND R. KANEVA^{1,2}

¹Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia

²Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia

³Clinic of Cardiology, University Hospital “Aleksandrovska” – Sofia

⁴Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

⁵Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Dermatology and Venereology, Medical University – Pleven

⁶University National Specialized Hospital for Active Treatment Hospital “Sv. Ekaterina” – Sofia

Резюме. Артериалната хипертония (АХ) представлява основен сърдечно-съдов рисков фактор, отговорен за над 50% от сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност по целия свят, особено в развитите страни. Епидемиологичните данни от голям брой проучвания показват, че възникването на АХ се дължи на едновременното и комбинирано влияние на генетични фактори и фактори на променящата се околна среда. Именно поради тази причина хипертонията е определена като комплексно, мултифакторно заболяване, при което дялът на генетичния компонент е между 30 и 50%. Първият опит за провеждане на широкомащабно, геномно изследване, имащо за цел да идентифицира гени и генни локуси, асоциирани с АХ, е направен през 2007 год. от Wellcome Trust Case Control Consortium, но въпросното проучване не успява да идентифицира генетични варианти, повишаващи чувствителността към високи стойности на АХ при европейци. От този момент нататък са проведени няколко големи проучвания, покриващи целия човешки геном, като са идентифицирани над 50 на брой рискови варианта в различни хромозомни локуси, свързани с промени в стойностите на систолното и диастолното артериално налягане (САН и ДАН) или АХ като цяло.

Ключови думи: артериална хипертония, мултифакторно заболяване, генетични варианти, хромозомни локуси

Summary. Arterial hypertension (AH) is a major quantitative cardiovascular risk factor, responsible for over 50% of cardiovascular morbidity and mortality worldwide, especially in developed countries. Epidemiological data from a large number of studies have shown that the occurrence of hypertension is due to simultaneous and combined influence of genetic factors and the evolving environment. Arterial hypertension is defined as a complex, multifactorial disease, in which the proportion of the genetic

component is between 30% and 50%. The first attempt to conduct a large-scale genomic study, aimed to identify genes and gene loci associated with arterial hypertension was carried out in 2007 by the Wellcome Trust Case Control Consortium. The purpose of this study was to detect genetic variants that increase susceptibility to high levels of blood pressure in Europeans. Later, different research groups conducted several large studies covering the entire human genome and identified over 50 risk variants in various chromosomal loci associated with changes in systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) or arterial hypertension in general.

Key words: *arterial hypertension, multifactorial disease, genetic variants, chromosomal loci*

Артериалната хипертония (АХ) е основен сърдечно-съдов рисков фактор, отговорен за над 50% от сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност по целия свят, особено в развитите страни [1]. Епидемиологичните данни от голям брой проучвания в тази насока показват, че възникването на АХ се дължи на едновременното и комбинирано влияние на генетични фактори и фактори на променящата се околна среда, като съществено значение оказва и конкретният начин на живот на индивида [2]. Именно поради тази причина хипертонията е определена като комплексно, мултифакторно заболяване, при което делът на генетичния компонент е между 30 и 50% [3].

Артериалната хипертония се подразделя на два основни типа: първична (наречена още есенциална) и вторична. Около 90-95% от случаите на повишено артериално налягане се отнасят към категорията „първична хипертония“. При този тип хипертония няма явно установена здравословна причина за наличието на високи стойности на артериално налягане (АН) [1, 4]. Останалите 5-10% от случаите се причисляват към т.нар. вторична хипертония, която се дължи на заболявания, засягащи основно бъбреците, коронарните артерии, сърцето или ендокринната система [1, 4].

Много патофизиологични фактори и механизми са замесени в произхода на есенциалната хипертония (ЕХ). В това число се включват: повишена активност на симпатиковата нервна система, вероятно свързана с продължително излагане или повишен отговор на организма към психосоциален стрес; свръхпроизводство на хормони, потискащи секрецията на натрий в организма и вазоконстриктори; повишен прием на натрий; неадекватен хранителен прием на калий и калций; увеличена или неподхо-

дяща секреция на ренин с последващо увеличаване на производството на ангиотензин II и алдостерон; недостатъчно производство на вазодилататори, като например простаглицлин, азотен оксид (NO) и натриуретични пептиди; промени в експресията на системата каликреин–кинин, която повлиява съдовия тонус и преработката на сол от бъбреците; аномалии като резистентни съдове, включително селективни лезии в малките кръвоносни съдове на бъбреците; захарен диабет; инсулинова резистентност, затлъстяване; повишена активност на съдовите растежни фактори; промени в адренергичните рецептори, които оказват влияние върху сърдечната честота, инотропни свойства на сърцето и съдовия тонус, както и промени в клетъчния транспорт на йони [4].

През последните години значително нарасна броят на последователите на концепцията, според която повишеното АН се предшества от структурни и функционални аномалии в съдовата мускулатура [4]. Според някои автори ендотелната дисфункция, повишената съдова реактивност, както и съдовото ремоделиране представляват по-скоро възможни причини, отколкото последици от повишаването на стойностите на АН, като повишената твърдост на кръвоносните съдове допринася за изолирана систолна хипертония при възрастни [4].

Вероятно поради мултифакторния характер на заболяването, идентифицирането на чувствителни локуси и гени, имащи отношение към риска от развитие на АХ, представлява голямо предизвикателство за изследователите, работещи в тази област. Последните няколко години, след въвеждане в практиката на новите техники за молекулярно сканиране на човешкия геном, вече стана възможно провеждането на широко-

мощабни проучвания, които обхващат голям брой пациенти с конкретно заболяване и здрави контролни индивиди без данни за същото или за свързани с него заболявания. Първият опит за провеждане на такъв тип широкомащабно геномно изследване с цел да се идентифицират гени и генни локуси, асоциирани с АХ, е направен през 2007 год. от Welcome Trust Case Control Consortium. Въпросното проучване обаче не успява да идентифицира генетични варианти, повишаващи чувствителността към високи стойности на АН при европейци [5].

Оттогава насетне са проведени няколко големи проучвания, покриващи целия човешки геном, които са довели до идентифициране на над 50 на брой рискови варианта в различни хромозомни локуси, свързани с промени в стойностите на систолното и диастолното артериално налягане (САН и ДАН) или АХ като цяло. По-голяма част от въпросните изследвания са проведени при европейски популации. Такива проучвания са CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology), Global BP Gen (Global BP Genetics) consortium и ICBP (International Consortium for BP GWAS). Проведени са подобни проучвания и при азиатци (Korea Association Resource consortium and the Asian Genetic Epidemiology Network) и африканци (African origin the CARe (Candidate-gene Association Resource) consortium) [3, 5-7]. Към днешна дата, с най-голям принос по отношение на броя открити локуси, свързани със САН, ДАН и АХ, е изследването, проведено от ICBP през 2011 год. [5]. Интересното в случая е, че всички алели, допринасящи към появата на САН/ДАН, също така увеличават и риска от развитие на АХ като цяло.

През 2009 г. най-голямото геномно, асоциативно проучване (GWAS), извършено от Global Blood Pressure Genetics consortium, включващо 34 433 индивиди от европейски произход, идентифицира осем нови хромозомни локуса (*CSK* rs1378942, *CYP17A1* rs11191548, *MTHFR* rs17367504, *FGF5* rs16998073, *ZNF652* rs16948048, *PLCD3* rs12946454, *c10orf107* rs1530440, *SH2B3* rs653178), свързани едновременно с вариации в стойностите на САН, ДАН и АХ като цяло [8]. През същата година е проведено

друго геномно изследване при европейци, от групата на Levy и съвт., в рамките на което се откриват два свързани с хипертонията варианта rs381815 в гена *PLEKH7* (хромозома 11p15.1, $p = 5.8 \times 10^{-7}$) и rs3184504 в гена *SH2B3* (хромозома 12q24; $p = 5.7 \times 10^{-7}$) [6]. През 2012 год. The International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies допълва вече откритите полиморфни варианти, асоциирани с АХ, с rs13139571 в локус *GUCY1A3-GUCY1B3* [5].

Репликативните проучвания на полиморфни варианти във водещи кандидат-гени, дали силен позитивен сигнал за асоциация при провеждането на цялостни, геномни изследвания, представляват основен подход при охарактеризиране на взаимовръзката между генотип и фенотип при мултифакторните заболявания. Затова подобни проучвания при различни популационни групи са в основата на изясняването на сложната генетична архитектура на АХ и определянето на онези генетични маркери, които да позволят ранното диагностициране на заболяването, както и откриването на нови, терапевтични мишени в близко или по-далечно бъдеще. По-голям дял на проучванията, потвърждаващи или отхвърлящи асоциацията на новооткрити полиморфни варианти с АХ, са при индивиди от азиатски произход. Данните за репликативни изследвания при европейци са доста оскъдни.

Целта на настоящия обзор е запознаване с част от генетичните локуси, показали статистически значима връзка с АХ и/или стойностите на САН и ДАН при различни популационни групи, както и опит за изясняване на потенциалната роля на тези варианти в етиологията и патофизиологията на повишените стойности на артериалното налягане (АН). Част от обясненията представляват само предположения по отношение на вероятния механизъм на влияние, които впоследствие е необходимо да се потвърдят чрез функционални, протеомни или други видове по-задълбочени анализи.

Локус 1p36

Геномните асоциативни проучвания от последните няколко години установяват няколко полиморфни варианта в локус 1p36,

значимо свързани с АХ и стойностите на АН, което предполага същественото значение на този участък от първа хромозома в патологичните механизми на заболяването. Във въпросния локус са разположени няколко основни гена: *MTHFR*, *NPPA*, *NPPB* [7, 9].

Метилентетрахидрофолат редуказата (*MTHFR*) представлява ензим, ограничаващ скоростта на процеса метилиране в човешкия организъм. Кодира се от едноименния ген, *MTHFR* [10]. При човека той е локализиран върху първа хромозома, локус р36.3 [10]. Метилентетрахидрофолат редуказата участва в регулацията на фолат и хомоцистеин на организмово ниво. Ензимът катализира превръщането на 5,10-метилентетрахидрофолат до 5-метилтетрахидрофолат, който представлява косубстрат за реметилирането на хомоцистеин до метионин [10].

Съществуват предположения, че генетични вариации в гена *MTHFR*, които се асоциират с понижена ензимна активност, повлияват чувствителността на пациентите към оклузивна съдова болест, ранна исхемична болест на сърцето, дефекти на невралната тръба, деменция, рак на дебелото черво и остра левкемия. Тези предположения се дължат на факта, че мутации в *MTHFR* са свързани с недостиг на ензима метилентетрахидрофолат редуказа [11].

В скоростоопределящия етап на цикъла на метилиране *MTHFR* необратимо редуцира 5,10-метилентетрахидрофолат (субстрат) до 5-метилтетрахидрофолат (продукт). 5,10-метилентетрахидрофолат се използва за превръщане на dUMP (дезоксиуридин монофосфат) в dTMP (дезокситимидин монофосфат) при de novo синтеза на тимидин. Също така, 5-метилтетрахидрофолат се използва и за превръщане на хомоцистеин (потенциално токсична аминокиселина) до метионин чрез ензима метионин синтаза. *MTHFR* съдържа свързан флавин кофактор и използва NAD(P)H като редуциращ агент [12]. До 2000 год. броят на описаните в този ген полиморфни варианти достига 24 [12]. Два от най-често изследваните са C677T (rs1801133) и A1298C (rs1801131).

Полимофни варианти в двата гена *NPPA* и *NPPB* също имат отношение към стойностите на АН, тъй като кодираните от тях

протеини предизвикват разширяването на кръвоносните съдове и повишена екскреция на натрий в организма. Натриуретичните пептиди (НП) са неврохормони, които се произвеждат главно от сърцето и се освобождават в циркулацията в отговор на повишено налягане в сърдечните кухини и стрес на миокардната стена. Те се отстраняват от циркулацията чрез клирънс рецептори, както и от бъбреците. Системата на натриуретичните пептиди (НП) регулира стойностите на налягането в кръвоносните съдове и хомеостазата на вътрешната, течна среда на организма. Тази регулация се осъществява посредством модифициране на процеси като гломерулната филтрация и екскрецията на натрий. Известно е, че натриуретичните пептиди притежават понижаващи по отношение на АН свойства [13].

Системата на натриуретичните пептиди се състои от семейство, включващо три пептидни хормона (А-тип НП, В-тип НП и С-тип НП), които от своя страна взаимодействат с три различни рецептора (НП рецептор А, НП рецептор В и НП рецептор С – NPRC) [14]. Натриуретичните пептиди играят важна роля в регулирането на стойностите на АН и обема на течности в човешкия организъм. Въпреки че ефектите на тези пептиди (атриален натриуретичен пептид, мозъчен натриуретичен пептид и С-тип натриуретичен пептид) са медиирани от специфични биологични рецептори, тяхното ниво в плазмата се влияе съществено от наличните свободни за тях рецептори. Доказано е, че при пациенти с хипертония плазмените нива на натриуретичните пептиди са променени [15].

NPPA кодира белтък с функция на сърдечен хормон (атриален натриуретичен пептид, ANP). За да се превърне в активно действащ ензим, той се подлага на две срязвания на молекулата, едно вътре в самата клетка и второ – след секретирането в кръвта. Биологичното му действие включва участие в натриурезата, диурезата, вазорелаксацията, инхибиране на рениновата и алдостероновата секреция, както и ключова роля в сърдечно-съдовата хомеостаза. Високата концентрация на този хормон в кръвния поток е индикатор за сърдечна увреда. Мутациите в гена към този момент се асоциират с постменопаузална остеопороза [16].

Мозъчният натриуретичен пептид (BNP), известен още като натриуретичен пептид тип В или вентрикуларен натриуретичен пептид (BNP), представлява полипептид от 32 аминокиселинни остатъка, секретиращ се от камерите на сърцето в отговор на прекомерно разтягане на клетките на сърдечния мускул (кардиомиоцити). Освобождаването на BNP се модулира от калциеви йони. Кодира се от *NPPB* гена [17]. Името на този пептид идва от факта, че първоначално е идентифициран в екстракти от свински мозък, въпреки че при хора се произвежда предимно в сърдечните камери. Първоначално BNP се отделя под формата на 76-аминокиселинен N-терминален фрагмент (NT-proBNP), който не е биологично активен. Физиологичните действия на BNP са подобни на тези на ANP и включват намаляване на системното съдово налягане и централното венозно налягане, както и увеличаване на натриурезата. Така, комбинираният ефект на BNP и ANP е намаление в обема на кръвта, което редуцира системното артериално налягане [17].

Проведеното през 2011 год. геномно, асоциативно проучване от Johnson и съавт. установява нов полиморфен вариант rs4846049, локализиран в 3'-нетранслируемия регион на гена *MTHFR*, асоцииран с АХ при европейци [18]. През 2009 год. две независими проучвания откриват други полиморфни варианти в същия регион, намиращи се в по-слаба или средно изразена неравновесна скаченост с rs4846049 ($r^2 = 0.08$ с rs5068 и $r^2 = 0.33$ с rs17367504) [7]. Установено е, че rs4846049 се асоциира значително с нивата на транскрипционните продукти на гена *MTHFR* в цяла кръв, моноцити и в тъканни проби [18]. Авторите на проучването изказват предположение, че полиморфните варианти в този участък имат вероятно регулаторно значение по отношение на механизмите на влияние върху АХ. Предположението им се основава на факта, че rs4846049 е разположен в регион, съдържащ множество места за свързване на STAT1 (сигнален трансдуктор и активатор на транскрипцията 1) [18].

Два други полиморфни варианта в гена *MTHFR*: *MTHFR* C677T (Ala222Val), *MTHFR* A1298C (Glu429Ala), свързвани предимно с репродуктивни неудачи при бременни и с

риск от венозни тромбози, водещи до преждевременна загуба на плода, напоследък започват да се изследват и в контекста на АХ и нивата на липидите в кръвта на пациенти с повишени стойности на АН [19-21].

Репликативни проучвания по отношение на ролята на новооткритите полиморфни варианти в локус 1p36, получени от сканирането на целия човешки геном, и АХ отново преобладават при популации от азиатски произход [22-24].

SH2B3

SH2B3 представлява адапторен протеин, който при хората е кодиран от гена SH2B3 [25]. SH2B3 е негативен регулатор на лимфопоезата и възпалението. В резултат на няколко широкомащабни, геномни проучвания е установен миссенс полиморфен вариант rs3184504 в този ген, водещ до замяна R262W в белтъчната молекула. Този полиморфизъм е показал асоциация с няколко мултифакторни заболявания, като диабет [26], артрит [7], цьолиакия (автоимунно заболяване, характеризиращо се с непоносимост към глутен) [7], АХ и миокарден инфаркт [7]. Установено е, че носителството на полиморфен вариант за въпросния маркер предпазва от АХ и албуминурия [25].

SH2B3 (известен още като лимфоцит-специфичен адапторен протеин, LNK) е член на подсемейство на SH2 домен-съдържащите белтъци. Функцията му е едновременно да инхибира растежни фактори и сигнални пътища с участие на цитокини, и да взема участие в имунорецепторната сигнализация. При мишки се експресира предимно в хематопоетичните клетки – прекурсори, мозък, тестиси и мускули [27].

SH2B3 представлява ключов регулатор на интегрин-сигнализацията в ендотелните клетки, а също така участва в контрола на клетъчната адхезия и миграция [28]. Както беше вече споменато, SH2B3 кодира LNK адапторен белтък, който влияе върху взаимодействието между извънклетъчните рецептори, като рецептори за Т-клетките и тромбопоетинов рецептор MPL, и вътреклетъчните сигнални пътища. Клетки от LNK-дефицитни мишки показват повишена чувствителност към различни цитокини и стимулират

активирането на RAS/MAPK пътя в отговор на IL-3 и фактори на стволовите клетки [27].

Има данни, които подкрепят хипотезата, че високото артериално налягане се дължи на възпалителни процеси с участие на имунната система [29]. Въпреки този факт, все още не съществуват предварителни проучвания, свързващи високото артериално налягане с диабет тип 1 или цъолиакция. Възможно е полиморфният вариант в *SH2B3* да повлиява стойностите на налягането в кръвоносните съдове посредством механизми, специфични за клетки извън имунната система, и по този начин да упражнява непряко въздействие върху стойностите на АН. Така би могъл да се обясни фактът, че пряка връзка между стойностите на АН и автоимунните заболявания не съществува [7].

Известно е, че активирането на Т-клетките изисква стимулиране на Т-клетъчния рецептор и комплекса CD3, с последващо активиране на каскада от вътреклетъчни сигнални белтъци, като например GRB2 (MIM 108 355) и PLCG1 (MIM 172 420). Взаимодействието между извънклетъчните рецептори и вътреклетъчните сигнални пътища се осигурява от адаптори LAT (MIM 602 354), TRIM (MIM 604 962) и LNK (*SH2B3*). Известно е, че мутации в гена *SH2B3* причиняват дефекти в Т-клетките и нарушават тяхната функция. Това би могло да бъде едно от вероятните обяснения за връзката между генетични варианти в гена *SH2B3* и есенциалната АХ [30].

Геномно асоциативно проучване, проведено през 2010 год. при 22 435 здрави жени от Women's Genome Health Study, установява позитивна корелация между концентрацията на ICAM-1 и локус *SH2B3*. Разтворимият ICAM-1 е маркер на възпалението, произхождащ от ендотела на кръвоносните съдове. Промени в нивата му се свързват със състояния като инфаркт на миокарда, периферни, артериални заболявания, диабет, инсулт и малария [31].

През 2010 год. Fox и съавт. провеждат репликативно проучване при афроамериканци на полиморфни варианти, за които в предишни изследвания е доказана позитивна асоциация с АХ при индивиди от европейски произход. Полиморфен вариант в близост до

гена *SH2B3* дава позитивна асоциация с АХ ($P = 0.009$) [32].

CYP17A1 (цитохром P450, семейство 17, подсемейство A, полипептид 1)

Цитохром P450 17A1 (наречен още стероид-17- α -монооксигеназа/17- α -хидролаза/17,20-лиаза/17,20-дезмолаза) е ензим, който при хората се кодира от гена *CYP17A1* (локус 10q24.3). Става въпрос за член на ензимите от суперфамилията на цитохром P450, който е открит в *zona reticularis* на надбъбречната кора. Белтъците от групата на цитохром P450 са монооксигенази, които катализират реакции, свързани с лекарствения метаболизъм, както и синтеза на холестерол, стероиди и други производни на липидите. *CYP17A1* се локализира в ендоплазмения ретикулум. Той притежава, освен монооксигеназна, също така и 17 α -хидроксилазна и 17,20-лиазна активност и е ключов ензим в стероидогенезата при производство на прогестини, минералкортикостероиди, глюкокортикостероиди, андрогени и естрогени.

CYP17A1 действа върху прегненолон и прогестерон, като добавя хидроксилна (-OH) група при 17-и въглероден атом на стероидния D-пръстен (активност като хидроксилаза), или действа върху 17-хидроксипрогестерон и 17-хидроксипрегненолон, като разделя страничната верига от стероидното ядро (активност като лиаза) и ги превръща в дехидроепиандростерон, играещ ключова роля в продукцията на полови хормони. И двете производни, 17-хидроксипрогестерон и 17-хидроксипрегненолон, от своя страна са включени в синтеза на кортизол [33]. Мутациите в гена *CYP17A1* са свързани с дефицит на 17- α -хидроксилаза, 17- α -хидроксилаза/17,20-лиаза, псевдохермафродитизъм, хипокалиемична хипертония и конгенитална надбъбречна хиперплазия [34].

В резултат на проведени геномни асоциативни проучвания е установено, че единична нуклеотидна замяна в близост до гена *CYP17A1*, (rs11191548), показва значима асоциация с ЕХ при възрастни европейци [6, 7]. В допълнение може да се каже, че ролята на *CYP17A1* по отношение на повишаване стойностите на АН не е напълно изяснена, въпреки че това е един от малкото хромозомни локуси, чийто механизъм на

действие се свързва с други типове вторична хипертония, както и адренална хиперплазия. Това би подпомогнало изясняването на патофизиологичните механизми на влияние на въпросния ензим и връзката му с промени в стойностите на АН. Дефицит на ензима *CYP17A1*, който се дължи на мутация в гена *CYP17A1*, обикновено е причина за тежка хипертония и хипокалиемия при мъжете [35]. Недостигът на ензим стимулира синтеза на големи количества дезоксикортикостерон и кортикостерон, което от своя страна би довело до хипертония, хипокалиемия и потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система в организма [36]. Също така, извънбъбречни обекти на действието на глюкокортикоидите и обмяната на веществата, които могат да повлияят върху кръвното налягане, включват съдовата и централната нервна система [37].

Интересното в случая е, че въпреки че е установен като рисков вариант за АХ при европейци, репликативните проучвания от типа случай–контрола за кавказката раса са доста оскъдни. По голям процент от проучванията са за индивиди от азиатски произход (китайци, японци, индийци, корейци) [22, 24, 38, 39].

Китайско проучване от 2012 год. изследва потенциалната връзка между носителството на полиморфен вариант в гореспомнатия локус (rs11191548) и АХ при деца от азиатски произход. В проучването участват 3422 деца, включително 1009 деца с повишени нива на АН (включително прехипертония и хипертония) и 2413 деца с нормални стойности на АН. Изследването установява, че носителството на полиморфен алел за rs11191548 се свързва с повишени стойности на САН (СС срещу ТТ: $P = 4,8 \times 10^{-4}$); адитивен модел: $P = 0,002$; доминантен модел: $P = 0,011$; рецесивен модел: $P = 0,001$) и АХ като цяло (СС срещу ТТ: (OR) = 0,43, 95% (CI) 0,26-0,72, $P = 0,001$; добавка модел: OR = 0,74, 9%, CI 0,61-0,90, $P = 0,002$; доминиращ модел: OR = 0,76, 95% CI 0,60-0,96, $P = 0,022$; рецесивен модел: рецесивен модел: OR = 0,46, 95% CI 0,28-0,77, $P = 0,003$) при момичета, но няма статистически значима връзка между генетичния вариант и ДАН както при момчета, така и при момичета (по-

ловоспецифичен ефект). Получените резултати показват, че rs11191548 е по-значимо свързан със стойностите на САН и АХ при момичета с наднормено тегло, отколкото при момичетата с нормален индекс на телесна маса (ИТМ) [40].

По-ново проучване от 2013 год. отново при индивиди от китайската популация изследва връзката между rs11191548 и есенциалната хипертония (ЕХ) при 1102-ма пациенти с АХ и 1109 контроли с нормални стойности на АН. Резултатите от проучването показват, че rs11191548 дава значителна асоциация с хипертонията при адитивен генетичен модел (СС срещу ТТ срещу ТТ; (OR) = 1,27 (95% CI, 1,10-1,47, $P = 0,001$). С-алелът се свързва с повишено САН (β adj \pm SEM = 1,307 \pm 0,515; $P = 0,011$) при контроли и понижена активност на плазмения ренин (ПРА) (β adj \pm SEM = -0,053 \pm 0,016; $P = 0,001$) при пациенти с АХ. Освен това алел С показва асоциация с по-ниски серумни нива на калий (β adj \pm SEM = -0,093 \pm 0,028, $P = 0,001$) и ПРА (β adj \pm SEM = -0,067 \pm 0,023, $p = 0,003$) при пациенти с ЕХ, които не са приемали RAAS (ренин-ангиотензин-алдостеронова система) свързани антагонисти [41].

Позитивна асоциация между полиморфен вариант в локуса на гена *CYP17A1-CNNM2* и ЕХ е установена и в японско проучване от 2010 год. [22], а също така и при корейци в резултат на проучване от същата година [38].

PLEKH7

Плекстриновият хомоложен домен представлява структура, изградена от приблизително 120 аминокиселинни остатъка, която се наблюдава при широк спектър белтъци, участващи основно в междуклетъчната сигнализация или поддържането на цитоскелета. Този домен може да свързва липиди, съдържащи фосфатидилинозитол (като например фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат и фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат) в биологичните мембрани, а също така и β - и γ -субединиците на хетеротримерните G-протеини и протеин киназа С [42].

Плекстринът е единадесетият по честота на срещане хомоложен домен в човешкия протеом. Посредством своите взаимодействия...

вия плекстриновите домени играят съществена роля при осигуряването на специфични протеини на повърхността на различни клетъчни мембрани, като по този начин осигуряват коректното и правилно насочване към съответните части на клетката или тяхното взаимодействие с други компоненти на сигналните трансдукционни пътища [42].

Генът *PLEKHA7* кодира plectstrin homology domain-containing protein, family A member 7. Този белтък съдържа плекстринов хомоложен домен в структурата си, което определя и неговата основна роля в клетъчните процеси. Установено е, че *PLEKHA7* участва в поддържането на интегритета на зона adherens, която представлява зона на междуклетъчни контакти, съдържаща епителни клетки и кадхерин [42].

Индивидуалните плекстринови, хомоложни домени проявяват специфичност по отношение на мястото на фосфорилиране на различните фосфоинозитиди в рамките на инозитоловия пръстен. Някои свързват фосфатидилинозитол-(4,5)-бифосфат, но не и фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфат или фосфатидилинозитол-(3,4)-бифосфат, за разлика от други. Това е изключително важно, защото прави белтъците, съдържащи различни плекстринови домени, чувствителни към дейността на различните ензими фосфоинозитид 3-киназа или PTEN, които са способни или да фосфорилират, или да дефосфорилират молекулата в съответното място в инозитоловия пръстен. По този начин тези ензими оказват част от своя ефект върху клетъчната функция посредством модулиране на локализацията на сигнални протеини [43].

Към настоящия момент все още не е съвсем ясно как продуктът на гена *PLEKHA7* повлиява стойностите на АН. През 2011 год. е публикувано китайско асоциативно проучване за определяне на влиянието на генетичен вариант rs381815 в гена *PLEKHA7* върху АХ. Установено е, че носителите на алел Т имат повишен риск за развитие на АХ в сравнение с носителите на алел С (OR = 1.19, P = 0.046). Този резултат потвърждава данните от проведено през 2010 год. корейско проучване [42].

В заключение може да се отбележи, че изясняването на генетичните основи на по-

вишените стойности на АН и АХ тепърва предстои. Мултифакторният характер на заболяването, влиянието на външни фактори на средата, както и малкият относителен ефект на вариациите в генома към общия фенотип представляват сериозни трудности при изясняване на сложната генетична архитектура на АХ.

Библиография

1. Carretero, O. A. et S. Oparil. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. – *Circulation*, **101**, 2000, № 3, 329-335.
2. Dominiczak, A. F. et P. B. Munroe. Genome-wide association studies will unlock the genetic basis of hypertension: pro side of the argument. – *Hypertension*, **56**, 2010, № 6, 1017-1020; discussion 1025.
3. Ehret, G. B. et M. J. Caulfield. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. – *Eur. Heart J.*, **34**, 2013, № 13, 951-961.
4. Oparil, S., M. A. Zaman et D. A. Calhoun. Pathogenesis of hypertension. – *Ann. Intern. Med.*, **139**, 2003, № 9, 761-776.
5. Ehret, G. B. et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. – *Nature*, **478**, 2011, № 7367, 103-109.
6. Levy, D. et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. – *Nat. Genet.*, **41**, 2009, № 6, 677-687.
7. Newton-Cheh, C. et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. – *Nat. Genet.*, **41**, 2009, № 6, 666-676.
8. Newton-Cheh, C. et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. – *Nat. Genet.*, **41**, 2009, № 6, 666-676. doi:10.1038/ng.361. Epub 2009 May 10. PubMed PMID: 19430483; PubMed Central PMCID:PMC2891673. 2009.
9. Tomaszewski, M. et al. Genetic architecture of ambulatory blood pressure in the general population: insights from cardiovascular gene-centric array. – *Hypertension*, **56**, 2010, № 6, 1069-1076.
10. Goyette, P. et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA mapping and mutation identification. – *Nat. Genet.*, **7**, 1994, № 4, 551.
11. Fodinger, M., W. H. Horl et G. Sunder-Plassmann. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. – *J. Nephrol.*, **13**, 2000, № 1, 20-33.
12. Sibani, S. et al. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. – *Hum. Mutat.*, **15**, 2000, № 3, 280-287.
13. Newton-Cheh, C. et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. – *Nat. Genet.*, **41**, 2009, № 3, 348-353.
14. Saulnier, P. J. et al. Impact of natriuretic peptide clearance receptor (NPR3) gene variants on blood pressure in type 2 diabetes. – *Diabetes Care*, **34**, 2011, № 5, 1199-1204.
15. Lucarelli, K. et al. [Natriuretic peptides and essential arterial hypertension]. – *Ital. Heart J. Suppl.*, **3**, 2002, № 11, 1085-1091.

16. RefSeq. Jul 2008.
17. Ziskoven, D, et al. Calmodulin antagonists influences the release of Cardiodilatin/ANP from atrial cardiocytes. – In: Kaufmann W, Wambach G. Handbook Endocrinology of the Heart. Berlin, Verlag: Springer. 1998, 233-234.
18. Johnson, T. et al. Blood pressure loci identified with a gene-centric array. – Am. J. Hum. Genet., **89**, 2011, № 6, 688-700.
19. Alghasham, A. et al. Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with hypertension. – Int. J. Health Sci. (Qassim), **6**, 2012, № 1, 3-11.
20. Fowdar, J. Y. et al. Investigation of homocysteine-pathway-related variants in essential hypertension. – Int. J. Hypertens., 2012, 2012, 190923.
21. Jiang, S. et al. Associations of MTHFR and MTRR Polymorphisms With Serum Lipid Levels in Chinese Hypertensive Patients. – Clin. Appl. Thromb. Hemost., 2012.
22. Takeuchi, F. et al. Blood pressure and hypertension are associated with 7 loci in the Japanese population. – Circulation, **121**, 2010, № 21, 2302-2309.
23. Xi, B. et al. Recapitulation of four hypertension susceptibility genes (CSK, CYP17A1, MTHFR, and FGF5) in East Asians. – Metabolism, **62**, 2013, № 2, 196-203.
24. Liu, C. et al. Common variants in or near FGF5, CYP17A1 and MTHFR genes are associated with blood pressure and hypertension in Chinese Hans. – J. Hypertens., **29**, 2011, № 1, 70-75.
25. Li, Y. et al. Cloning and characterization of human Lnk, an adaptor protein with pleckstrin homology and Src homology 2 domains that can inhibit T cell activation. – J. Immunol., **164**, 2000, № 10, 5199-206.
26. Hunt, K. A. et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. – Nat. Genet., **40**, 2008, № 4, 395-402.
27. Velazquez, L. et al. Cytokine signaling and hematopoietic homeostasis are disrupted in Lnk-deficient mice. – J. Exp. Med., **195**, 2002, № 12, 1599-1611.
28. Devalliere, J. et al. LNK (SH2B3) is a key regulator of integrin signaling in endothelial cells and targets alpha-parvin to control cell adhesion and migration. – Faseb. J., **26**, 2012, № 6, 2592-606.
29. Rodriguez-Iturbe, B. et al. Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt-sensitive hypertension: all for one and one for all. – Am. J. Physiol. Renal. Physiol., **286**, 2004, № 4, F606-616.
30. Flister, Dissertation. 2013.
31. Pare, G. et al. Genome-wide association analysis of soluble ICAM-1 concentration reveals novel associations at the NFKB1K, PNPLA3, RELA, and SH2B3 loci. – PLoS Genet., **7**, 2011, № 4, e1001374.
32. Fox, E. R. et al. Association of genetic variation with systolic and diastolic blood pressure among African Americans: the Candidate Gene Association Resource study. – Hum. Mol. Genet., **20**, 2011, № 11, 2273-2284.
33. Dhir, V. et al. Differential inhibition of CYP17A1 and CYP21A2 activities by the P450 oxidoreductase mutant A287P. – Mol. Endocrinol., **21**, 2007, № 8, 1958-1968.
34. Scaroni, C. et al. 17-alpha-hydroxylase deficiency in three siblings: short- and long-term studies. – J. Endocrinol. Invest., **14**, 1991, № 2, 99-108.
35. Yang, J. et al. Phenotype-genotype correlation in eight Chinese 17alpha-hydroxylase/17,20 lyase-deficiency patients with five novel mutations of CYP17A1 gene. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **91**, 2006, № 9, 3619-3625.
36. Katsumata, N. et al. Novel CYP17A1 mutation in a Japanese patient with combined 17alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency. – Metabolism, **59**, 2010, № 2, 275-278.
37. Hammer, F. et P. M. Stewart. Cortisol metabolism in hypertension. – Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., **20**, 2006, № 3, 337-353.
38. Hong, K. W. et al. Recapitulation of two genomewide association studies on blood pressure and essential hypertension in the Korean population. – J. Hum. Genet., **55**, 2010, № 6, 336-341.
39. Nguyen, K. D. et al. Effects of rare and common blood pressure gene variants on essential hypertension: results from the Family Blood Pressure Program, CLUE, and Atherosclerosis Risk in Communities studies. – Circ. Res., **112**, 2013, № 2, 318-326.
40. Wu, L. et al. A sex-specific effect of the CYP17A1 SNPs rs11191548 on blood pressure in Chinese children. – J. Hum. Hypertens., **26**, 2012, № 12, 731-736.
41. Li, X. et al. Common polymorphism rs11191548 near the CYP17A1 gene is associated with hypertension and systolic blood pressure in the Han Chinese population. – Am. J. Hypertens., **26**, 2013, № 4, 465-472.
42. Lin, Y. et al. Genetic variations in CYP17A1, CACNB2 and PLEKHA7 are associated with blood pressure and/or hypertension in She ethnic minority of China. – Atherosclerosis, **219**, 2011, № 2, 709-714.
43. http://en.wikipedia.org/wiki/Pleckstrin_homology_domain.

✉ Адрес за кореспонденция:

Рени Цвеова
 Център по молекулна медицина
 Медицински университет
 ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
 1431 София

✉ Address for correspondence:

Reni Tzveova
 Molecular Medicine Center
 Medical University
 1 Sv. G. Sofiyski st.
 Bg – 1431 Sofia