
Polimorfismos dos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e as moléstias cardiovasculares

Agostinho Tavares

Resumo

As doenças cardiovasculares são responsáveis pela maior parte das taxas de morbidade e mortalidade na maioria dos países. Entre os diversos fatores de risco, incluindo idade, sexo, hipertensão, tabagismo, elevado colesterol LDL, baixo colesterol HDL, diabetes melito, sedentarismo, obesidade e história familiar de doença cardíaca prematura, fatores genéticos parecem também estar envolvidos. Os polimorfismos do gene humano do

angiotensinogênio têm mostrado forte associação com a hipertensão arterial essencial. Já o polimorfismo (inserção/deleção) do gene da enzima conversora da angiotensina I tem se mostrado em associação com alto risco para eventos coronários agudos, morte súbita cardíaca e cardiomiopatia hipertrófica. Um intenso esforço científico deve ser feito no sentido de se determinar marcadores genéticos e para o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento das doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; Polimorfismos; Doenças cardiovasculares.

Recebido: 20/4/00 – Aceito: 12/6/00

Rev Bras Hipertens 3: 237-42, 2000

Introdução

Hipertensão arterial, idade, sexo, tabagismo, níveis elevados de colesterol LDL, níveis diminuídos de HDL, diabetes melito, sedentarismo, obesidade e história familiar prematura para doenças cardíacas são os principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares, descritos nas últimas

décadas. Por um outro lado, dados epidemiológicos, como os de Framingham¹, mostram que a probabilidade de um indivíduo de 50 anos, sem fatores de risco conhecidos, desenvolver um evento coronariano, é de 6%, em 10 anos. Já um indivíduo de 60 anos passa a ter a probabilidade de 9% de desenvolver o mesmo evento. Isso sugere que outros fatores estejam

implicados, de alguma maneira, na susceptibilidade de um indivíduo desenvolver o evento cardiovascular. Entre esses fatores, existe a possibilidade de algum fator genético estar envolvido no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Tal possibilidade está baseada, principalmente, no fato de que indivíduos que têm história familiar de doença cardiovascular correm um

Correspondência:

Agostinho Tavares

Escola Paulista de Medicina – Unifesp

Rua Botucatu, 740 – São Paulo, SP – 04023-900, – Disciplina de Nefrologia

Tel.: (0XX11) 574-6300 – Fax: (0XX11) 573-9652 – E-mail: atavares@nefro.epm.br

maior risco de desenvolvê-las em relação à população geral. Por causa disso, investimentos substanciais têm sido aplicados no campo genético-molecular nas duas últimas décadas.

Vários estudos clínicos mostram que a inibição farmacológica da formação de angiotensina II (AII) melhora os sintomas clínicos e diminui a morbidade e a mortalidade por insuficiência cardíaca e ainda previne eventos cardíacos isquêmicos a longo prazo^{2,3}. Esses dados, com outros sugestivos de que os níveis plasmáticos de renina têm valor prognóstico na insuficiência cardíaca, despertaram um interesse especial em se estudar os genes que codificam as proteínas que compõem o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

O SRAA e a hipertensão arterial

Hilbert et al. foram os primeiros a estudar mecanismos genéticos do SRAA nas doenças cardiovasculares⁴. Esses autores demonstraram a associação entre a hipertensão arterial e o gene da enzima conversora da angiotensina I (ECA), por meio de cruzamentos entre as cepas de ratos espontaneamente hipertensos e o seu controle normotenso Wistar-Kyoto.

Em humanos, por meio de estudos de *linkage* entre famílias de hipertensos e seus controles normotensos, demonstram que o gene da ECA associa-se fracamente à hipertensão arterial, sendo que a maioria dos estudos mostram uma associação negativa. O gene humano da ECA caracteriza-se por apresentar 24 regiões intrônicas (seqüências de DNA que não participam do código genético) que intercalam as regiões exônicas (seqüências de DNA que determinam o código genético) (Figura 1). Na região intrônica 16, alguns indivíduos possuem uma deleção de 287 pares de bases

nuclêicas (genótipo *D*), enquanto outros possuem os 287 pares inseridos nessa mesma região intrônica (genótipo *I*). Assim, a combinação genética dos alelos, em relação a esse polimorfismo, determina, na população, o aparecimento dos homocigotos *DD* e *II* e do heterocigoto *DI*.

Apesar do polimorfismo do gene da ECA não estar fortemente associado à hipertensão arterial em humanos, ele determina a variação plasmática da ECA⁵, sendo que o genótipo *DD* determina os maiores valores, enquanto *II* os menores, e o heterocigoto *DI* os valores intermediários. Esse polimorfismo tem importância em outras moléstias cardiovasculares como veremos adiante.

Como sabemos de estudos fisiológicos, o SRAA está diretamente relacionado ao controle hidroeletrolítico e pressórico dos mamíferos, e sua importância na hipertensão renovascular está muito bem estabelecida. Dessa maneira, é de se supor que um ou mais elementos do SRAA esteja envolvido na patogênese da hipertensão arterial primária. Assim, todas as proteínas que compõem o SRAA tiveram seus genes codificadores estudados, sendo que o da renina foi o primeiro. Uma cuidadosa análise, em Utah, do polimorfismo do gene da renina em uma grande população de irmãos, com alta prevalência de hipertensão arterial primária, foi incapaz de demonstrar alguma associação da renina com a hipertensão⁶. Outros trabalhos, conduzidos em outros países, também encon-

traram uma ausência de associação da renina com a hipertensão humana⁷.

A segunda importante proteína do SRAA é o angiotensinogênio, que pode influenciar diretamente os níveis de angiotensina II (AII) e conseqüentemente da pressão arterial. De fato, Walker et al.⁸ demonstraram, em 550 indivíduos, que os níveis plasmáticos de angiotensinogênio estavam associados aos níveis de pressão arterial. A partir daí, a procura de polimorfismos do gene do angiotensinogênio e suas associações com a hipertensão arterial foi imediata. Em 1992, Jeunemaitre et al.⁹, estudando duas populações distintas, uma de Paris e outra de Salt Lake City, demonstraram uma forte associação de dois polimorfismos do gene do angiotensinogênio e a hipertensão arterial humana. Tanto o polimorfismo T174M quanto o M235T, ambos na região exônica 2 (Figura 2), associaram-se à hipertensão arterial nas duas populações, em separado e em conjunto. Além dessa associação com a hipertensão, o polimorfismo M235T determina os níveis plasmáticos de angiotensinogênio plasmático. Em camundongos transgênicos, os níveis plasmáticos de angiotensinogênio correlacionam-se com os níveis pressóricos, semelhante aos achados de Walker et al., em humanos. Muitos outros trabalhos encontraram associação entre o gene do angiotensinogênio e a hipertensão arterial primária, fazendo com que o angiotensinogênio seja hoje o mais promissor dos genes

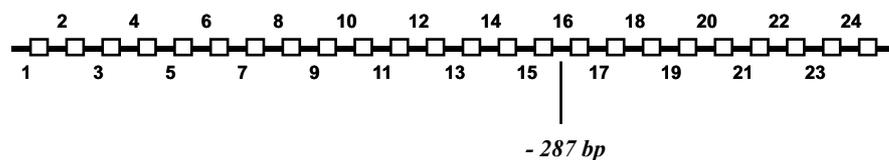


Figura 1 – Representação esquemática da organização do gene da ECA. Os retângulos representam as regiões exônicas e as linhas representam as regiões intrônicas. No íntron 16 pode ocorrer a ausência de 287 pares de bases nucleicas, determinando o genótipo *D*.

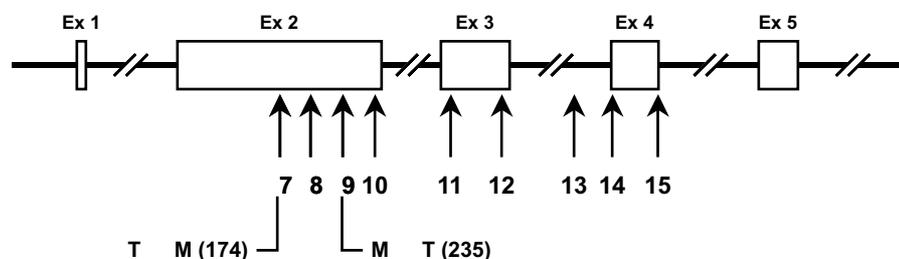


Figura 2 – Representação esquemática da organização do gene do angiotensinogênio. Os retângulos representam as regiões exônicas e as linhas representam as intrônicas. Existem 15 polimorfismos conhecidos para o gene do angiotensinogênio, o 7 troca um aminoácido treonina (T) por um metionina (M) na posição 174 e o 9 faz a troca inversa na posição 235.

do SRAA envolvidos na gênese da hipertensão arterial.

Outros polimorfismos de outros componentes do SRAA, incluindo a ECA e o receptor do subtipo AT₁ da angiotensina II, foram estudados, mas nenhum deles, até o presente, mostrou-se, como o angiotensinogênio, estar associado à hipertensão arterial.

O SRAA e a hipertrofia ventricular esquerda

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um importante preditor da morbidade e mortalidade cardiovasculares, sendo que a hipertensão é o seu principal fator causal. Apesar disso, a associação linear entre os níveis pressóricos e a magnitude da hipertrofia é de difícil demonstração. Tal fato deve-se à ocorrência de outros fatores causais que agem concomitantemente aos fatores hemodinâmicos. Assim, além da hipertensão, temos a obesidade, a resistência à insulina e os fatores genéticos que contribuem para a gênese da HVE.

Com a demonstração de que a AII estimulava diretamente o crescimento de células musculares lisas de aorta em cultura, tanto em animais de experimentação¹⁰, como em humanos¹¹, tornou-se evidente a possibilidade do SRAA participar do crescimento ce-

lular cardiovascular, independentemente de suas ações hemodinâmicas. Shunkert et al.¹² procurando, então, demonstrar uma ligação genética do SRAA e a HVE, analisaram a presença de HVE eletrocardiograficamente em relação ao polimorfismo (inserção/deleção) do gene da ECA, em uma população de caucasianos. Em uma primeira análise, os autores encontraram que somente os homens, e não as mulheres, com genótipo *DD* tinham mais HVE que os *ID* e *II*. Posteriormente, e mais importante, os autores encontraram que as mais fortes associações do genótipo *DD* e a HVE se davam quando os níveis de pressão arterial eram normais. Mais uma vez, não houve associação entre o polimorfismo da ECA e a hipertensão arterial; e a falta de associação do genótipo *DD* e a HVE nas mulheres foi surpreendente. O fato da HVE ter sido analisada pela eletrocardiografia tornou, de certa maneira, o estudo limitado. Em seguida, no entanto, Iwai et al.¹³, estudando uma população bastante semelhante, e analisando a HVE pela ecocardiografia, demonstraram uma forte associação entre o genótipo *DD* e a hipertrofia cardíaca, em ambos os sexos e, principalmente, naqueles sintomáticos. Igualmente ao anterior, este estudo não encontrou qualquer associação do polimorfismo da ECA e dos níveis de pressão arterial.

A partir desses estudos e de outros, parece que o SRAA tem participação causal na HVE. Resta, no entanto, saber qual a influência do polimorfismo da ECA na geração de AII no miócito cardíaco e, talvez, estudar subpopulações, divididas de acordo com o genótipo, para uma melhor análise prospectiva da HVE.

O SRAA e a doença cardíaca isquêmica

Tanto para a *angina pectoris* como para o infarto agudo do miocárdio (IAM), existem dados da literatura que suportam a idéia de que a AII contribui para o aparecimento desses eventos. Dados obtidos de estudos *in vivo* demonstram que a AII estimula, localmente, a geração de endotelina e de norepinefrina¹⁴, conhecidas como dois potentes vasoconstritores. Pode-se, assim, provocar, teoricamente, pela intensa vasoconstrição local, a fissura de placas de atheroma e conseqüentemente iniciar-se o processo de agregação plaquetária e trombose. Há, para isso, evidências de que a AII promove a liberação do inibidor do ativador de plasminogênio¹⁵, impedindo a formação de uma das vias fibrinolíticas.

Como a geração de AII depende, em parte, dos níveis de ECA, é razoável pensar que aqueles indivíduos que apresentam níveis maiores de ECA plasmática (genótipo *DD*) possam correr um maior risco para as doenças isquêmicas. Em um estudo multicêntrico, desenhado para se identificar possíveis fatores genéticos para o infarto do miocárdio, Cambien et al.¹⁶ encontraram que os indivíduos com o genótipo *DD* apresentavam, significativamente, mais infartos que os seus controles. A associação com o polimorfismo da ECA foi significativa, principalmente, em um grupo considerado de baixo risco, isto é, sem hipertensão e dislipidemia. Nesse

grupo, o risco relativo foi de 35% para aqueles com genótipo *DD*, significativamente maior que o risco de 8% para o grupo todo. Esses resultados foram logo contestados por outros dois estudos. No primeiro¹⁷, a falta de associação entre o genótipo *DD* e o infarto do miocárdio poderia ser atribuída às diferenças demográficas das populações estudadas. Já no segundo¹⁸, Lindpaintner et al. estudaram uma população de médicos americanos, que teoricamente formavam um grupo de baixo risco para o infarto do miocárdio. As diferenças étnicas e demográficas entre as populações estudadas, mais uma vez, justificaram os resultados controversos.

Com a perspectiva de que os indivíduos *DD* infartados teriam herdado o risco de seus pais, outros trabalhos confirmaram a associação do genótipo *DD* e o infarto do miocárdio, hipotetizando que os pais desses indivíduos teriam também que apresentar um risco maior. Nessa linha, um interessante trabalho¹⁹ estudou a frequência dos genótipos da ECA em mais de 400 crianças e em seus avós, para determinar uma possível associação do genótipo das crianças e infarto do miocárdio, morte e revascularização miocárdica de seus avós. As crianças com genótipo *DD* tinham um ou mais avós com história de eventos coronarianos, sendo que a frequência de eventos para o genótipo *DD* foi muito superior que para *DI* ou *II*. O projeto Belfast Monica²⁰, pela comprovação por autópsia, também concluiu que o genótipo *DD* é um fator de risco para doença isquêmica do miocárdio. Coincidentemente, no entanto, nenhum indivíduo com infarto comprovado pela autópsia apresentou sinais de HVE.

Embora haja certas controvérsias em relação ao polimorfismo do gene da ECA e a doença isquêmica cardíaca, a maioria dos trabalhos que analisaram essa possibilidade demonstraram uma associação positiva entre esses dois parâmetros.

O SRAA, a aterosclerose e o acidente vascular cerebral

Semelhante às outras doenças cardiovasculares, a aterosclerose e o acidente vascular cerebral (AVC) são entidades cujas causas são multifatoriais, sendo que a aterosclerose acomete, principalmente, os médios e os grandes vasos. Embora haja evidências de que a AII e a ECA possam participar diretamente na formação da placa de ateroma, pela ativação de vários fatores e crescimento, da hidrólise da substância P e da bradicinina, de suas propriedades hipertróticas e oxidantes, etc., o mecanismo da aterosclerose é complexo e heterogêneo. Portanto, torna-se extremamente difícil determinar um fator genético causal que tenha uma maior participação, ou que seja fundamental para o início do processo.

É razoável pensarmos que a participação do SRAA, e, mais especificamente, da AII, no processo aterosclerótico, dependa mais do SRAA tecidual que do sistêmico. Imaginando-se, no entanto, que o polimorfismo da ECA pudesse influenciar a formação de AII local, alguns trabalhos foram desenhados no sentido de verificar a associação entre os genótipos *DD*, *DI* e *II* e a formação de placas de ateroma. Talvez o mais expressivo tenha sido de Ruiz et al.²¹ que estudaram a associação do gene da ECA em pacientes diabéticos, tanto do tipo 1 como do tipo 2, e ateroscleróticos. Os autores encontraram uma forte associação do genótipo *DD* e a prevalência de placas de ateroma. É interessante observar que essa associação ocorreu em um grupo de pessoas que tinha muitos outros fatores de risco para a aterosclerose, sugerindo que o fator genético tem papel relevante na formação da placa.

Ao contrário, a associação do AVC e os genes que constituem o SRAA

não parece ocorrer. Catto et al.²² analisaram a frequência dos alelos *DD*, *DI* e *II* em 467 indivíduos que tinham AVC e não encontraram nenhuma associação com qualquer genótipo da ECA. E, inversamente ao suposto, os indivíduos que eram portadores de AVC apresentaram menores níveis de ECA circulante que os seus controles. Outro dado importante foi registrado na Finlândia²³, onde a incidência de AVC é muito alta. Duzentos e trinta e quatro sobreviventes de AVC ou ataque isquêmico transitório, com idade inferior a 60 anos, foram investigados quanto ao genótipo do gene da ECA e à presença de placas de ateroma, nas artérias cervicais, por meio de angiogramas. Não houve associação genética nem com a presença de AVC, nem com a presença de placa de ateroma.

Conclusões

A relação entre a fisiologia do SRAA e as diversas moléstias cardiovasculares está longe de ser inteiramente compreendida. No entanto, ao longo dos anos, têm surgido evidências de que o SRAA está, de alguma maneira, envolvido na fisiopatologia de várias doenças do sistema cardiocirculatório. Isso está atualmente demonstrado pela indicação do bloqueio farmacológico do SRAA em diversas patologias cardiovasculares. Dessa maneira, é de extrema importância conhecermos mecanismos moleculares dos genes que compõe o SRAA, no sentido de obtermos marcadores genéticos, que possam identificar grupos de risco, e no desenvolvimento de novas drogas e da própria terapia gênica.

É importante, no entanto, enfatizar que, ao contrário das doenças monogênicas, as doenças cardiovasculares formam um grupo de doenças cuja etiologia é complexa, derivada da

combinação de vários genes que se inter-relacionam e que, ao mesmo tempo, interagem com outros múltiplos fatores ambientais. Essa complexidade de fatores, de inter-relações e interações torna o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos difícil e

vagaroso. Assim, até o presente momento, em relação ao SRAA, temos que o polimorfismo do gene da ECA, que determina a variação dos níveis circulantes da enzima, está associado ao IAM, à HVE e à aterosclerose, enquanto que o polimorfismo do gene

do angiotensinogênio, que determina os valores de angiotensinogênio circulantes, associa-se à hipertensão essencial humana. A relação desses polimorfismos com outras variações e com os fatores ambientais ainda está para ser determinada.

Abstract

Polymorphisms of the angiotensin-aldosterone system and cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases are responsible for the majority of morbidity and mortality rates in most countries. Among several risk factors, including age, sex, hypertension, smoking, increased LDL cholesterol, decreased high-density HDL cholesterol, diabetes mellitus, sedentary lifestyle, obesity, and family history of premature heart disease, genetic

factors are thought to play a role as well. Genetic polymorphisms in the human gene for the angiotensinogen have been found to have a strong association with essential hypertension. The insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme has shown to be in association with higher risk for acute coronary events, sudden cardiac death, and hypertrophic cardiomyopathy. A intensive research effort should be done in order to identify a genetic marker and to develop new drugs for the treatment of cardiovascular diseases.

Keywords: Renin-angiotensin-aldosterone; Polymorphism; Cardiovascular.

Rev Bras Hipertens 3: 237-42, 2000

Referências

- Kannel WB. Bishop lecture. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol* 15: 206-11, 1990.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Result of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327: 669-77, 1992.
- The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 327: 685-91, 1992.
- Hilbert P, Lindpainter K, Beckmann JS et al. Chromosomal mapping of two loci associated with blood pressure regulation in hereditary hypertensive rats. *Nature* 353: 521-9, 1991.
- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86: 1343-6, 1990.
- Soubrier F, Jeunemaitre X, Rigat B, Houat AM, Cambien F, Corvol P. Similar frequencies of renin gene restriction fragment length polymorphisms in hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension* 16: 712-7, 1990.
- Naftilan AJ, Williams R, Burt D et al. A lack of genetic linkage of renin gene restriction fragment length polymorphisms with human hypertension. *Hypertension* 14: 614-8, 1989.
- Walker WG, Whelton PK, Saito H, Russell RP, Hermann J. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertension* 1: 287-91, 1979.
- Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71: 169-80, 1992.
- Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 62: 749-56, 1988.
- Campbell-Boswell M, Robertson Jr AL. Effects of angiotensin II and vasopressin on human smooth muscle cells *in vitro*. *Exp Mol Pathol* 35: 265-76, 1981.
- Schunkert H, Hense HW, Holmer SR et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 330: 1634-8, 1994.
- Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 90: 2622-8, 1994.
- Khairallah PA. Action of angiotensin on adrenergic nerve endings: inhibition of norepinephrine uptake. *Fed Proc* 31: 1351-7, 1972.
- Ridker PM, Gaboury CI, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Vaughan DE. Stimulation of plasminogen activation inhibitor *in vivo* by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin

- system and fibrinolytic function. *Circulation* 87: 1969-73, 1993.
16. Cambien F, Poirier O, Lecerf L et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359: 641-4, 1992.
 17. Bohn M, Berge KE, Bakken A, Erikssen J, Berge K. Insertion/deletion [I/D] polymorphism at the locus for angiotensin I-converting enzyme and myocardial infarction. *Clin Genet* 44: 292-7, 1993.
 18. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 332: 706-11, 1995.
 19. Badenhop RF, Wang XL, Wildken DE. Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. *Circulation* 91: 1655-8, 1995.
 20. Evans AE, Poirier O, Kee F et al. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. *Q J Med* 87: 211-4, 1994.
 21. Ruiz J, Blanche H, Cohen N et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 3662-5, 1994.
 22. Catto A, Carter AM, Barrett JH et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and cerebrovascular disease. *Stroke* 27: 435-40, 1996.
 23. Aalto-Setälä K, Palomaki H, Miettinen H et al. Genetic risk factors and ischaemic cerebrovascular disease: role of common variation of the genes encoding apolipoproteins and angiotensin-converting enzyme. *Ann Med* 30: 224-33, 1998.