

## Genotipos del sistema renina-angiotensina-aldosterona: a la búsqueda de enfermedades cardiovasculares

Jorge E. Jalil y María Paz Ocaranza

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

En los últimos años se han estudiado con gran interés asociaciones entre algunas enfermedades cardiovasculares y diversos polimorfismos. Un polimorfismo es la presencia dentro de un *locus* genético de variantes alélicas (o alelos) que pueden explorarse por el análisis de ADN (polimorfismo genético) o del producto proteico (polimorfismo fenotípico). Un alelo es una versión alternativa de una secuencia nucleotídica de ADN en un determinado *locus*.

En general, en la bibliografía se han comunicado más frecuentemente asociaciones existentes entre un polimorfismo y una enfermedad determinada que estudios que evalúen simultáneamente los mecanismos específicos que relacionan tal genotipo con una enfermedad (o fenotipo). Esto resulta natural en términos exploratorios y epidemiológicos para el establecimiento de asociaciones y de nuevas hipótesis patogénicas, pero plantea varias inquietudes que tienen que ver con aspectos como el sesgo de publicación (se publican con mayor probabilidad los estudios con resultados positivos que aquéllos con resultados negativos), el significado biológico de la asociación (causalidad) y las condiciones en que se realiza la observación (y por tanto su validez).

El problema de los mecanismos moleculares o celulares subyacentes detrás de una asociación determinada entre un genotipo y un fenotipo está siendo mejor investigado –tanto en el ámbito clínico como en el experimental– y tiene gran relevancia en términos de causalidad y, por tanto, de posibles intervenciones preventivas o terapéuticas en enfermedades cardiovasculares (sean éstas conductuales, farmacológicas o genéticas).

### VER ARTÍCULO EN PÁGS. 92-9

Financiado parcialmente con proyecto FONDECYT 1000576 y con un Programa de Intercambio de Investigación ECOS-Conicyt (C99S01).

Correspondencia: Dr. J.E. Jalil.  
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares.  
Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta, 367, oficina 19.  
Santiago de Chile. Chile.  
Correo electrónico: jjalil@med.puc.cl

Entre los criterios que idealmente debieran cumplir los estudios de asociación entre un genotipo y una enfermedad para establecer la causalidad cabe destacar un tamaño muestral grande y valores pequeños de *p*. Además, habrían de encontrar asociaciones que tuvieran sentido biológico en alelos que afectasen un determinado producto génico de una manera que tuviera sentido fisiológico. Por otro lado, deberían existir un estudio inicial y un estudio independiente, para reproducir los resultados. La asociación debiera observarse en estudios realizados con familias y también en estudios poblacionales. Por otro lado, las *odds ratio* y/o riesgos atribuibles tendrían que ser altos<sup>1</sup>.

Entre de los polimorfismos más estudiados dentro de las enfermedades cardiovasculares, donde se centra el trabajo de Hernández et al<sup>2</sup>, figuran los del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), en particular el polimorfismo inserción/delección (I/D) del gen de la enzima convertidora de la angiotensina I (ECA), el polimorfismo M235T del gen de angiotensinógeno y el polimorfismo A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II (R-AT<sub>1</sub>).

La ECA (o cininasa II) hidroliza el decapeptido angiotensina I al octapeptido vasoactivo angiotensina II. Además, metaboliza bradicinina (1-9) a su forma inactiva (1-7) y también angiotensina (1-7) a la forma inactiva (1-5). De este modo, la actividad de la ECA podría determinar de alguna manera los valores circulantes y tisulares de angiotensina II y contribuir a regular el tono vascular, la presión arterial y posiblemente algunos procesos de remodelado cardiovascular. En distintas poblaciones, el polimorfismo I/D del gen de la ECA determina casi en un 50% los títulos circulantes de la ECA. Concentraciones circulantes mayores de ECA se asocian con la presencia del alelo D y posiblemente están relacionadas con un incremento de morbilidad cardiovascular y renal. En humanos, este polimorfismo podría ser un marcador de una secuencia variante cercana, aún no identificada, que modula la expresión del gen de la ECA de forma que el alelo D está asociado con mayor actividad de la ECA en plasma, linfocitos y tejido cardíaco. Un polimorfismo ge-

nético similar de la actividad de esta enzima se ha observado en ratas, lo que aporta un modelo experimental sumamente útil para estudiar algunos aspectos del este polimorfismo<sup>3,4</sup>.

El angiotensinógeno es una glicoproteína extracelular sintetizada y liberada principalmente por hepatocitos (también lo pueden hacer adipocitos y astrocitos) en forma constitutiva (no inducida). La producción de angiotensina II plasmática es muy sensible a pequeños cambios en la concentración de angiotensinógeno (a través de la acción de la renina) y los valores de angiotensinógeno se correlacionan inversamente con los de renina a nivel circulante y tisular. Un polimorfismo en el exón 2 de este gen (sustitución de metionina por treonina en la posición 235 de la proteína codificada [M235T]) produciría mayores títulos de angiotensinógeno.

Por otro lado, a través del R-AT<sub>1</sub> se produce la mayoría de los efectos cardiovasculares deletéreos de la angiotensina II (como vasoconstricción, síntesis de aldosterona, inducción de crecimiento celular e hipertrofia y activación de Nf-KB). Estos receptores se expresan en una variedad de células en distintos órganos (como células musculares lisas vasculares, miocitos, células mesangiales y del túbulo proximal en el riñón y en la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales). El polimorfismo del R-AT<sub>1</sub> (A1166C) se localiza en la región 3' no traducida del ARNm y corresponde a una sustitución de adenina por citosina. Los efectos funcionales de este polimorfismo son poco conocidos.

Respecto de estos tres polimorfismos del SRAA, las observaciones que consistentemente se han hecho en humanos son:

– Aumento de los valores de ECA en sujetos portadores del alelo D, sin cambios en los de renina, angiotensina II, aldosterona ni diferencias en la conversión de angiotensina I a angiotensina II. También se ha observado una vida media más prolongada de la bradicipina circulante en sujetos con el genotipo II. Hace poco, y experimentalmente en ratas –con un polimorfismo semejante de la ECA–, también se han observado títulos menores de endopeptidasa neutra (otra ectoenzima que metaboliza numerosos péptidos con acciones cardiovasculares) circulante y tisular en presencia de valores altos de ECA<sup>4</sup>.

– Aumento de los valores de angiotensinógeno en sujetos portadores de la variante angiotensinógeno T235–TT (con concentraciones menores de renina y prorenina por retroalimentación negativa y sin efecto sobre los títulos de ECA, angiotensina II, aldosterona ni en la densidad o afinidad del R-AT<sub>1</sub>) que es la variante asociada a mayor riesgo coronario en el estudio reciente de Hernández et al<sup>2</sup>.

– No hay evidencias convincentes de una relación entre densidad y/o funcionalidad del R-AT<sub>1</sub> y la pre-

sencia del alelo C de este receptor. El genotipo CC está asociado a mayor vasoconstricción a través de un mecanismo hasta ahora no aclarado.

Según afirman Danser y Schunkert en relación con los tres polimorfismos en discusión y las enfermedades cardiovasculares, la mejor evidencia actual en favor de alguna relación clínicamente relevante es la que existe entre el polimorfismo ECA I/D con la hipertensión arterial (HTA) en varones<sup>5-7</sup>. El riesgo de presentar HTA es 1,6 veces mayor en varones con el genotipo ECA DD<sup>6</sup>. Esta última observación clínico-epidemiológica tiene además un correlato experimental reciente (Ocaranza et al, *Journal of Hypertension*, en prensa). Según la observación clínica mencionada, se ha calculado el riesgo de los individuos con el genotipo ECA DD de desarrollar infarto agudo de miocardio (IAM) atribuible al fenotipo HTA en cerca de un 3,4%, una cifra mínima<sup>5</sup> y que por lo demás concuerda con la ausencia de mayor riesgo para un primer acontecimiento coronario asociado a este genotipo que encuentran los autores del estudio español.

En el presente estudio de casos y controles en población de las Islas Canarias (el 74% de la muestra son varones), se observó que la homocigosis TT del gen del angiotensinógeno predispone de forma independiente a la aparición de un primer acontecimiento coronario, con una *odds ratio* (OR) de 1,9 (1,1-3,4). En comparación con el riesgo proporcionado por este genotipo, los riesgos estimados (OR) originados por los otros factores de riesgo coronario fueron: diabetes, 4,4; relación colesterol total/HDL, 4; consumo de tabaco, 2,7; de alcohol, 2,2, e HTA, 2,1. No se encontró asociación entre el riesgo de un acontecimiento coronario y los polimorfismos de la ECA I/D ni del R-AT<sub>1</sub> (A1166C). Los resultados de este estudio son similares a los encontrados en otras poblaciones<sup>8,9</sup> y en otra zona de España<sup>10</sup>. Es necesario señalar que existen estudios de diseño similar con resultados negativos (sobre todo cuando el número de mujeres dentro del estudio aumenta)<sup>11</sup>. Así pues, el presente estudio indica claramente la necesidad de contar con un mayor número de datos similares en distintos grupos humanos y ojalá simultáneamente con parámetros adicionales que permitan explicar los mecanismos causales de estas asociaciones.

Por el momento, y aunque se trata de un área de investigación muy atractiva y de la cual deberemos aprender bastante en el futuro, no es posible pronunciarse claramente sobre la relación entre los polimorfismos del SRAA y el efecto producido al bloquear farmacológicamente el sistema. Los resultados hasta ahora obtenidos (fundamentalmente en HTA) varían de acuerdo con las poblaciones en estudio (sanos/enfermos), la duración del tratamiento, las dosis utilizadas, la ingesta de sodio y el uso de otros fármacos. Los estudios farmacogenómicos de alguna manera ayudan a explicar la variabilidad del efecto de los fármacos

que inhiben el SRAA. Los efectos farmacológicos individuales pueden depender de las interacciones entre estos polimorfismos resultando en distintos valores circulantes y tisulares de los diferentes péptidos y enzimas dentro del SRAA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Freely associating. *Nature Genetics* 1999;22:1-2.
2. Hernández Ortega E, Medina Fernández-Aceytuno A, Rodríguez Esparragón FJ, Hernández Perera O, Melián Nuez F, Delgado Espinosa A, et al. Relevancia de los polimorfismos génicos del sistema renina-angiotensina en la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:92-9.
3. Challah M, Villard E, Phillippe M, Ribadeau-Dumas A, Giraudau B, Janiak P, et al. Angiotensin I-converting enzyme genotype influences arterial response to injury in normotensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:235-43.
4. Oliveri C, Ocaranza MP, Campos X, Lavandero S, Jalil J. Angiotensin I-converting enzyme modulates neutral endopeptidase activity in the rat. *Hypertension* 2001;38:650-4.
5. Danser AHJ, Schunkert H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases. *Eur J Pharmacol* 2000;410:303-16.
6. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;97:1766-72.
7. Higaki J, Baba S, Katsuya T, Sato N, Ishikawa K, Mannami T, et al. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men. *The Suita Study. Circulation* 2000;101:2060-5.
8. Olivieri O, Stranieri C, Girelli D, Pizzolo F, Grazioli S, Russo C, et al. Homozygosity for angiotensinogen 235T variant increases the risk of myocardial infarction in patients with multi-vessel coronary artery disease. *J Hypertens* 2001;19:879-84.
9. Gardemann A, Stricker J, Humme J, Nguyen QD, Katz N, Philipp M, et al. Angiotensinogen T174M and M235T gene polymorphisms are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;145:309-14.
10. Fernández-Arcas N, Diéguez-Lucena JL, Muñoz-Morán E, Ruiz-Galdón M, Espinosa-Caliani S, Aranda-Lara P, et al. Both alleles of the M235T polymorphism of the angiotensinogen gene can be a risk factor for myocardial infarction. *Clin Genet* 2001;60:52-7.
11. Sethi AA, Tybjaerg-Hansen A, Gronholdt ML, Steffensen R, Schnohr P, Nordestgaard BG. Angiotensinogen mutations and risk for ischemic heart disease, myocardial infarction, and ischemic cerebrovascular disease. Six case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Ann Intern Med* 2001;134:941-54.