

Czy geny mają wpływ na odpowiedź hipotensyjną w leczeniu nadciśnienia tętniczego?

Do genes influence on hypotensive response in essential hypertension treatment?

Summary

The genetic aspect of essential hypertension appears more and more frequently in scientific works. Many candidate genes and their polymorphisms are investigated to find if they cause hypertension. Especially the renin-angiotensin-aldosterone system genes, α -adducin gene, β_1 -adrenergic receptor gene, G_s protein α -subunit gene or G protein β_3 -subunit gene are considered. The influence of genetic polymorphism on response to changes in lifestyle and anti-hypertensive treatment is also very interesting. This is the way to understand the difference in response to therapy between different patients. Particularly the effects of treatment are often disappointing.

The aim of this paper is to compile data regarding genetic and pharmacogenetic of essential hypertension.

key words: arterial hypertension, gene polymorphism, antihypertensive treatment

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 5, pages 355–363.

nej mierze uwarunkowane genetycznie, a istotne znaczenie ma też wpływ środowiska. W badaniu przeprowadzonym w 1976 roku przez Annesta i wsp. wykazano, że istnieje silniejsza współzależność ciśnienia tętniczego między rodzeństwem naturalnym niż przybranym [1].

Obecnie nadciśnienie tętnicze, oprócz kilku rzadkich form wywołanych mutacjami pojedynczych genów, uważa się za chorobę wielogenową [2]. Nowe spojrzenie na patofizjologię nadciśnienia tętniczego umożliwiła genetyka molekularna, dzięki której można wykonywać badanie polimorfizmu genetycznego. Dokładnie przeanalizowano wiele genów kandydujących, zwłaszcza tych z zakresu układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*). Do genów kandydujących należą takie geny, które podejrzewa się o związek z daną jednostką chorobową na podstawie znajomości ich produktów białkowych oraz roli tych produktów w procesach fizjologicznych [3]. Interesująca okazała się nie tylko ocena związku między polimorfizmem genów a wartościami ciśnienia tętniczego, lecz również wpływ tych polimorfizmów na odpowiedź hipotensyjną podczas leczenia. Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego jest bowiem często niedostateczna. Już od ponad 40 lat wiadomo, że poszczególni pacjenci w różny sposób odpowiadają na terapię hipotensyjną. W badaniach trwających wiele lat wykazano, że leki hipotensyjne stosowane w monoterapii powodują normalizację ciśnienia tętniczego zaledwie u około 40% chorych i nigdy nie można przewidzieć, u którego pacjenta okażą się w pełni skuteczne. Szczególne zainteresowanie wzbudza podobieństwo odpowiedzi hipotensyjnej wśród członków rodzin [4].

Aktywność farmakodynamiczna leków wiąże się w dużej mierze z ich metabolizmem. Genotyp pacjenta wpływa na działanie lecznicze i toksyczne le-

Wstęp

Genetyka nadciśnienia tętniczego, podobnie jak w wypadku wielu innych jednostek chorobowych, wzbudza coraz szersze zainteresowanie. Już na początku ubiegłego stulecia podejrzewano, że nadciśnienie pierwotne może być dziedziczne. Na podstawie badań dotyczących rodzin oraz bliźniąt jedno- i dwujajowych, przeprowadzonych w latach 70. XX wieku, stwierdzono, że ciśnienie tętnicze jest w znac-

Adres do korespondencji: lek. med. Karolina Jankowska
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-90-90, faks: (061) 854-90-94

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428-5851

ków głównie przez regulację ich metabolizmu. Większość stosowanych leków metabolizują enzymy ustrojowe. Genetycznie uwarunkowane różnice w ich aktywności mogą być przyczyną odmiennego działania leków. Defekt enzymu może być spowodowany zmianami w strukturze genu albo też występuje skutek zmian szybkości syntezy lub aktywności enzymów z powodu polimorfizmu genów regulacyjnych. Polimorfizm genetyczny metabolizmu leków występuje zarówno w fazie I, jak i w fazie II. W procesie tym główną rolę spełniają utlenianie i acetylacja leków. Utlenianie leków jest procesem metabolicznym, który najczęściej spotyka się w zakresie biotransformacji leków. Występuje on w fazie I metabolizmu, gdzie stwierdza się dwa typy reakcji. Dwa typy reakcji występują również w przebiegu acetylacji leków, która ma miejsce w II fazie metabolizmu. W zależności od wystąpienia odpowiedniego typu przebiegu reakcji metabolicznej może wystąpić zespół toksyczny po zastosowaniu bardzo małych dawek, oporność na lek w dawkach przyjętych za lecznicze lub słabe działanie terapeutyczne mimo stosowania dużych dawek [5].

Celem niniejszej pracy jest zestawienie najważniejszych, czasami rozbieżnych, doniesień z zakresu genetyki nadciśnienia tętniczego ze szczególnym uwzględnieniem roli polimorfizmów genów w leczeniu nadciśnienia. Ze względu na rozległy temat przedstawienie wszystkich genów mogących mieć związek z odpowiedzią hipotensyjną jest niemożliwe, dlatego wybrano te, które najczęściej pojawiają się w piśmiennictwie, przez co budzą prawdopodobnie największe zainteresowanie.

Geny układu renina-angiotensyna-aldosteron

Jednym z najszerzej dotychczas badanych genów z układu RAA jest gen enzymu konwertazy angiotensyny I (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Jego polimorfizm polega na insercji — I (obecności) lub delecji — D (braku) 287 par zasad znajdujących się w intronie 16 chromosomu 17. Dlatego możliwe są trzy genotypy: II, ID i DD. Próba wykazania związku między poszczególnymi genotypami genu ACE a wystąpieniem nadciśnienia tętniczego nie powiodła się. Co prawda, Zee i wsp. zaobserwowali, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym częściej występuje allel I [6]. Pojawiły się także opracowania, w których potwierdza się częstsze występowanie genotypu DD u chorych z nadciśnieniem tętniczym [7]. Wyniki pozostałych prac dotyczących tego zagadnienia nie potwierdzają jednak zależności między genotypem genu ACE

a wystąpieniem nadciśnienia tętniczego [8–10]. Wykazano natomiast, że genotyp DD może predysponować do wystąpienia innych chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym powikłań nadciśnienia tętniczego. I tak, genotyp ten ma związek z przerostem lewej komory serca. W badaniach przeprowadzonych przez Schunkerta i wsp. [11], którzy oceniali przerost na podstawie zapisu EKG, wykazano, że zależność ta dotyczy tylko mężczyzn. W podobnym badaniu, w którym przerost oceniano za pomocą kryteriów echokardiograficznych, stwierdzono, że osoby z genotypem DD są predysponowane do przerostu lewej komory serca bez względu na płeć [12].

Ponadto wykazano, że obecność allelu D powoduje wzrost ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca z zawałem włącznie [13, 14]. Zaobserwowano także, że chorzy z kardiomiopatią niedokrwinną oraz idiopatyczną charakteryzują się większą częstością genotypu DD niż grupa kontrolna [15].

Pojawiły się również doniesienia o związku genotypu DD z większą grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej oraz z częściej występującą restenozą po wykonanej angioplastyce. Zagadnienia te wymagają jednak dalszych badań [16, 17].

Wiadomo, że osoczowe stężenie ACE jest o około 60% wyższe u homozygot DD niż u homozygot II, przyjmując wartości pośrednie dla heterozygot [9, 18]. Dzięki temu powstała hipoteza, że mogą wystąpić różnice w odpowiedzi na leczenie hipotensyjne inhibitorem ACE w zależności od posiadanego genotypu. Można było przypuszczać, że efekt inhibicji ACE będzie najbardziej widoczny u chorych z najwyższym stężeniem tego enzymu, czyli u homozygot DD. Wyniki niektórych prac potwierdzają tę hipotezę. Taki wynik uzyskali między innymi Stavroulakis i wsp. [19] w badaniu trwającym 6-miesiący, którym objęto 104 chorych z nadciśnieniem tętniczym, wcześniej nieleczonych, włączając do terapii fosinopril w dobowej dawce 20 mg. Także w badaniu przeprowadzonym przez Li i wsp. [20], w którym oceniano 89 pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, podając im przez 2 miesiące benazepril w dawce 10 mg/d., stwierdzono, że u homozygot DD występuje znacząco większe obniżenie wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) niż u homozygot II. Nie wszyscy autorzy są jednak tego samego zdania. Ohmichi i wsp. uzyskali odmienny wynik. U 57 chorych poddanych 6-tygodniowej kuracji imidaprilem w dobowej dawce 5 mg zaobserwowali istotnie większe obniżenie wartości DBP u homozygot II. Różnica między poszczególnymi genotypami dotycząca obniżenia SBP nie była znacząca [21]. Ponadto inni autorzy nie obserwowali

żadnego wpływu polimorfizmu genu ACE na wyniki leczenia inhibitorem ACE [22, 23]. Ze względu na różnice zdań należy przeprowadzić dalsze badania na większym materiale chorych. Dudley i wsp. [23] badali zależność między polimorfizmem genu ACE a wielkością odpowiedzi na leczenie hipotensyjne w grupie pacjentów, którym podawano atenolol w dawce 50 mg/d., oraz w grupie leczonej nifedipiną SR w dawce 20 mg 2 razy/d. Uzyskane wyniki nie różniły się istotnie w żadnej z grup. Podobny wynik dla atenololu, podawanego także w dawce dobowej 50 mg przez 3 miesiące, uzyskali w swojej pracy Kurland i wsp. [24]. Ci sami autorzy wykazali natomiast, że stosowanie irbesartanu w dawce 150 mg/d. wywołuje istotnie większe obniżenie DBP u chorych z genotypem II. Obniżenie wartości SBP u tych pacjentów różniło się w porównaniu z wartościami u chorych z pozostałymi genotypami. Autorzy, dążąc do wyjaśnienia tego zjawiska, sugerują, że wartość DBP bardziej niż SBP wynika z oporu obwodowego i dlatego uzyskane rezultaty mogą się wiązać z kontrolą naczyniową na poziomie tkankowym, co bardziej koreluje z genotypem ACE, jednocześnie niekoniecznie mając związek z tkankowym stężeniem ACE [24].

Podjęto również próbę sprawdzenia zależności między genotypem pacjenta a obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego po zastosowaniu odpowiedniej diety [25]. Osoby badane przydzielono do 3 grup stosujących przez 8 tygodni: dietę zbliżoną do typowego amerykańskiego sposobu odżywiania się (dieta kontrolna) lub dietę bogatą w warzywa i owoce, ale poza tym nieróżniącą się od poprzedniej, lub dietę *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) charakteryzującą się dużą zawartością owoców i warzyw oraz produktów niskotłuszczowych, z ograniczeniem tłuszczów w ogóle, a zwłaszcza nasyconych. W badaniu tym nie stwierdzono jednak związku między polimorfizmem genu ACE a obniżeniem nadciśnienia tętniczego.

Zainteresowanie wzbudził także fakt, czy insercyjno-delecyjny polimorfizm genu ACE może wpływać na zmianę ciśnienia tętniczego w zależności od podaży sodu w diecie. W badaniu przeprowadzonym przez Hiragę i wsp. [26] okazało się, że u osób sodowrażliwych istotnie częściej występuje allel I. Dlatego autorzy postawili hipotezę, iż być może allel ten będzie można uznać za marker sodowrażliwości. Przypuszczenie to potwierdzono w badaniu Gintera i wsp. [27]. U pacjentów będących homozygotami II i stosujących dietę wysokosodową wartość ciśnienia tętniczego była istotnie wyższa niż u osób z genotypem DD. U heterozygot ID uzyskano wartości pośrednie. Dzięki uzyskanemu wynikowi moż-

na częściowo wyjaśnić zagadnienie predyspozycji genetycznych do sodowrażliwości. Hiraga i wsp. nie stwierdzili natomiast różnic między poszczególnymi genotypami w zakresie aktywności reninowej osocza (PRA, *plasma renin activity*) na żadnym z etapów badania (ani podczas stosowania diety wysokosodowej, ani po ograniczeniu podaży sodu). Ferrara i wsp. [16] nie obserwowali również żadnego wpływu polimorfizmu genu ACE na PRA.

Nieco inne rezultaty uzyskali Kojima i wsp. [28]. W ich pracy nie stwierdzono różnic w rozkładzie poszczególnych genotypów między grupami pacjentów sodowrażliwych i sodoopornych. Ciekawe okazały się jednak zmiany PRA u badanych chorych. Otóż wyjściowo pacjenci z genotypem DD charakteryzowali się najniższymi wartościami PRA (istotnie niższymi niż grupa z genotypem ID). Po ograniczeniu podaży sodu w diecie aktywność reninowa wzrosła we wszystkich 3 grupach, jednak najbardziej u homozygot DD, przyjmując tu najwyższe wartości. Zdaniem autorów takie wyniki sugerują, że polimorfizm genu ACE ma związek z wpływem ograniczenia podaży sodu na aktywność układu RAA, co jednak nie przekłada się na zmiany wysokości ciśnienia tętniczego.

Wiele badań dotyczy polimorfizmu genu receptora angiotensyny II typu 1 (AT_1), zlokalizowanego na chromosomie 3. Dotychczas opisano wiele polimorfizmów dotyczących tego genu, ale najwięcej dyskusji wzbudził polimorfizm polegający na transwersji adeniny na cytozynę w pozycji 1166 (A1166C). Opiszano trzy genotypy: AA, AC i CC [29]. Związek wyżej wymienionego polimorfizmu z nadciśnieniem tętniczym jest także kontrowersyjny. Niektórzy autorzy uważają, że istnieje związek allelu C z częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego [30], jednak pozostali badacze nie potwierdzają tej zależności [29, 31]. Nie wykazano także jednoznacznego związku między allelem C a innymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, jak predyspozycja do wystąpienia choroby wieńcowej, zawału serca czy też zmniejszenia podatności aorty w przebiegu nadciśnienia lub skłonności naczyń wieńcowych do skurczu [29].

Należy zastanowić się nad związkiem polimorfizmu A1166C genu receptora AT_1 z odpowiedzią na leczenie hipotensyjne. Najbardziej prawdopodobny wydaje się związek tego polimorfizmu z odpowiedzią na leczenie antagonistami receptora AT_1 . W badaniu, które przeprowadzili Miller i wsp., sprawdzono wielkość obniżenia średniego ciśnienia tętniczego (MAP, *mean arterial pressure*) po podaniu losartanu u 66 zdrowych osób, które podzielono na dwie grupy w zależności od obecności allelu C (AC/CC

vs. AA). W pomiarach wykonanych po 2 i 3 godzinach od podania leku stwierdzono istotnie większe obniżenie MAP w grupie posiadającej allel C [32]. Niejasny jest jednak mechanizm tego zjawiska, zwłaszcza że polimorfizm A1166C dotyczy nieokreślonego fragmentu genu. Odmienne wyniki uzyskała w swojej pracy Kurland [24]. Wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych przez 3 miesiące za pomocą irbesartanu lub atenololu uzyskano obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, które nie różniło się istotnie między chorymi z ocenianymi genotypami w żadnej z grup. Próbowano także sprawdzić zależność odpowiedzi hipotensyjnej na leczenie inhibitorem ACE od polimorfizmu A1166C. Po 4 tygodniach podawania leku nie stwierdzono także istotnych różnic w obniżeniu wartości ciśnienia tętniczego w zależności od badanego genotypu [22]. W kolejnych badaniach nie wykazano też związku między sodowrażliwością a polimorfizmem genu receptora AT₁ [26].

Spośród genów układu RAA w literaturze przedmiotu znaczące miejsce zajmuje gen dla angiotensynogenu. Gen ten znajduje się w chromosomie 1 [33]. Najczęściej opisywanym jego polimorfizmem jest substytucja metioniny w pozycji 235 łańcucha polipeptydowego angiotensynogenu przez treoninę (M235T). Polimorfizm ten pozostaje w bardzo ścisłym związku z innym polimorfizmem dotyczącym promotora genu dla angiotensynogenu, polegającym na zastąpieniu guaniny (G) przez adeninę (A), tak zwany polimorfizm G(-6)A.

Substytucje te, uważane przez niektórych za tożsame (-6A jako odpowiednik T235, zaś -6G jako odpowiednik M235), prawdopodobnie predysponują do wyższego stężenia angiotensynogenu w osoczu oraz nadciśnienia tętniczego [2, 34]. Podjęto próby powiązania polimorfizmu M235T z odpowiedzią hipotensyjną na leczenie. W badaniu Hingoraniego i wsp. [22] po 4 tygodniach podawania inhibitora ACE stwierdzono, że u homozygot MM występuje mniejsze obniżenie wartości ciśnienia tętniczego niż u pacjentów z genotypami MT i TT. Dlatego wysunięto hipotezę o dominującym efekcie allelu T235. Jednak wyniki nie wszystkich badań potwierdzają wpływ obecności allelu T235 na lepszy efekt hipotensyjny. Dudley i wsp. [23] nie zaobserwowali zależności między polimorfizmem M235T genu dla angiotensynogenu a odpowiedzią na trwające 4 tygodnie leczenie, bez względu na stosowany lek (inhibitor ACE, β -adrenolityk czy antagonistę wapnia). Podobnie w swoim badaniu Kurland i wsp. [24] nie odnotowali różnic związanych z polimorfizmem M235T genu dla angiotensynogenu w odpowiedzi na leczenie zarówno β -adrenolitykiem, jak i antago-

nistą receptora dla angiotensyny II. Jednak w późniejszym badaniu tych autorów, w którym przez 12 tygodni pacjentom podawano irbesartan lub atenolol, w grupie przyjmującej atenolol stwierdzono lepszą odpowiedź hipotensyjną SBP u chorych posiadających allel (-6)A lub T235 [35].

Ciekawej obserwacji dokonano, oceniając związek polimorfizmu genu dla angiotensynogenu z obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego po zastosowaniu odpowiedniej diety. Otóż autorzy wcześniej wspomnianej już pracy dotyczącej diety DASH [25] zauważyli większe obniżenie ciśnienia u chorych z genotypem AA po wprowadzeniu diety. Większy spadek ciśnienia tętniczego zaobserwowano w wypadku zarówno diety DASH, jak i diety wzbogaczonej w owoce i warzywa. Owoce i warzywa są prawdopodobnie wspólnym elementem obydwu tych diet, dlatego autorzy stawiają hipotezę, że być może czynnikiem decydującym o obniżeniu ciśnienia jest większa w nich zawartość potasu niż w diecie kontrolnej. Należy również zauważyć, że obniżenie wartości ciśnienia tętniczego w opisywanym badaniu uzyskano u chorych bez ograniczania podaży sodu w diecie i bez zmniejszenia masy ciała. Dlatego polimorfizm genu dla angiotensynogenu wydaje się istotny w leczeniu niefarmakologicznym nadciśnienia tętniczego.

Hunt i wsp. [36] obserwowali związek allelu T235 z większym obniżeniem ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na zmniejszenie podaży sodu. U pacjentów, u których przez 6 miesięcy stosowano dietę niskosodową, stwierdzono, że wartości zarówno SBP, jak i DBP obniżyły się istotnie tylko u osób posiadających allel T235. Obserwację tę należy jednak sprawdzić w dalszych badaniach. Giner i wsp. [27] również badali wpływ polimorfizmu M235T na sodowrażliwość chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nie stwierdzili oni zależności między wyżej wymienionym polimorfizmem a odpowiedzią ciśnienia tętniczego na dietę wysokosodową.

Genem kandydującym w badaniach nad nadciśnieniem tętniczym jest także gen syntazy aldosteronu (CYP11B2). Znajduje się on na długim ramieniu chromosomu 8 [37]. Jeden z jego polimorfizmów, polimorfizm T(-344)C, dotyczy regionu wiązania czynnika transkrypcyjnego SF-1 w promotorze genu CYP11B2. W zależności od obecności poszczególnych alleli mogą występować różnice w ekspresji genu, co wpływa na aktywność enzymu, a tym samym na natężenie syntezy aldosteronu. Sugeruje się, że allel C(-344) zwiększa wiązanie SF-1 [2]. Pojawiają się rozbieżne opinie, czy polimorfizm ten wpływa na wysokość ciśnienia tętniczego. W badaniu, w którym skorelowano polimorfizm C(-344)T u zdrowych mężczyzn z rodzinnym wywiadem

w kierunku nadciśnienia tętniczego, stwierdzono tendencję do częstszego występowania allelu T(-344) u tych osób oraz wyższe stężenie angiotensynogenu w surowicy krwi podczas stosowania diety zarówno nisko-, jak i wysokosodowej. Nie wykazano natomiast różnic w rozkładzie poszczególnych alleli w zależności od sodowrażliwości. Również aktywność reninowa osocza i osoczowe stężenie aldosteronu nie wykazywały związku z genotypem [38]. Także Staessen i wsp. [39] opisują ewidentny związek pomiędzy allelem T(-344) a wyższym ciśnieniem tętniczym. Według tego autora homozygoty TT cechują się wyższym stężeniem aldosteronu w surowicy krwi niż inne genotypy, jednocześnie odznaczając się niską aktywnością reninową osocza. Zdaniem Rossiego i wsp. [40] u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem niskoreninowym częściej występuje allel T(-344) niż w 2 pozostałych grupach. Pojawiły się także publikacje sugerujące związek allelu C(-344) z predyspozycją do wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Należy do nich praca Tsukady i wsp., w której porównując genotypy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i osób zdrowych, obserwowano większą częstość allelu C(-344) u chorych. [41]. Wynik ten jest zgodny z wcześniejszymi sugestiami dotyczącymi zwiększonego wiązania czynnika transkrypcyjnego (SF-1) przez ten allel, a w konsekwencji zwiększonej syntezy aldosteronu. Istnieją także doniesienia o braku związku polimorfizmu genu CYP11B2 z nadciśnieniem tętniczym. Wynik taki uzyskano w dużym badaniu populacji japońskiej obejmującym około 4 tys. osób [42]. Porównano rozkład genotypów między chorymi z nadciśnieniem tętniczym a osobami zdrowymi i nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Nieliczne opracowania dotyczą związku polimorfizmu T(-344)C genu CYP11B2 z odpowiedzią na leczenie hipotensyjne. Jednym z nich jest praca Kurland i wsp. [43], w której przez 3 miesiące stosowano antagonistę receptora dla angiotensyny II (AT₁) (irbesartan) oraz β -adrenolityk (atenolol). W grupie leczonej irbesartanem zaobserwowano, że u homozygot TT występuje istotnie większe obniżenie SBP niż u osób z pozostałymi genotypami. Zależność ta nie dotyczyła DBP. Polimorfizm T(-344)C nie wiązał się z odpowiedzią ciśnienia tętniczego na atenolol. Nie zaobserwowano również zależności między genotypem a osoczowym stężeniem aldosteronu. Natomiast w badaniu przeprowadzonym przez Ortleppa i wsp. najlepszą odpowiedź hipotensyjną DBP na leczenie kandesartanem uzyskano u chorych z genotypem CC [44].

Rozbieżne są również wyniki prac dotyczących polimorfizmu genu dla reniny. Gen ten znajduje się

na chromosomie 1 [33]. Hasimu i wsp. [45] stwierdzili udział polimorfizmu G1051A dotyczącego eksonu 9 w etiologii nadciśnienia tętniczego. Na podstawie dokonanych obserwacji stwierdzono, że allel G występuje istotnie częściej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto u homozygot GG aktywność reninowa osocza jest także istotnie wyższa w stosunku do genotypów GA i AA. Wynik ten sugeruje, że genotyp GG wpływa na enzymatyczną aktywność reniny, co z kolei może prowadzić do podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Inni autorzy, którzy badali to zagadnienie, nie wykazali jednak związku między polimorfizmem genu dla reniny a wystąpieniem nadciśnienia tętniczego [46, 47].

Inne geny

W związku z nadciśnieniem tętniczym bierze się pod uwagę nie tylko geny z zakresu układu RAA. Jednym z szerzej opisywanych genów spoza tego układu jest gen adducyny, białka cytoszkieletu. Adducyna jest dimerem zbudowanym z dwóch podjednostek: alfa i beta. Uczestniczy ona w transporcie jonów przez błony komórkowe, także nerkowej reabsorpcji sodu. Stwierdzono, że punktowa mutacja w genie dla α -adducyny odpowiada za wystąpienie nadciśnienia u szczurów szczepu Milan [48]. Najczęściej opisywanym polimorfizmem genu α -adducyny jest polimorfizm polegający na zastąpieniu glicyny w pozycji 460 przez tryptofan (Gly460Trp). Jego związku z nadciśnieniem tętniczym u ludzi nie wyjaśniono do końca, a wyniki badań są rozbieżne [49–51]. Sugimoto i wsp. [52] stwierdzili, że w zbadanej przez nich populacji nie ma różnic w rozkładzie alleli między pacjentami z nadciśnieniem tętniczym a osobami zdrowymi. Mimo to, jeśli wyodrębni się osoby w młodszym wieku (< 60 rż.) charakteryzujące się niską PRA, wtedy wartości ciśnienia tętniczego są istotnie wyższe u homozygot Trp/Trp i heterozygot Gly/Trp niż u homozygot Gly/Gly. Kamitani i wsp. [50] nie dostrzegają też związku między polimorfizmem Gly460Trp a gospodarką sodową. Podobnie Ciechanowicz i wsp. nie zaobserwowali korelacji między polimorfizmem Gly460Trp a sodowrażliwością u przebadanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [53]. Natomiast według Beeksa i wsp. istnieje prawdopodobny związek między obecnością allelu Trp460 a sodowrażliwością u chorych z nadciśnieniem tętniczym [54].

Ponieważ adducyna ma znaczenie w nerkowej reabsorpcji sodu, poszukuje się związku między jej wariantami genetycznymi a odpowiedzią na leczenie diuretykami. W badaniu, w którym przez 8 tygo-

dni podawano chorym hydrochlorotiazyd w dawce 12,5–25 mg/d., stwierdzono, że u osób posiadających allel Trp460 występuje ponad 2-krotnie większe obniżenie średniego ciśnienia tętniczego niż u homozygot Gly460Gly [49]. Sciarrone potwierdził wpływ kombinacji polimorfizmów genów dla α -adducyny i ACE na wielkość obniżenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu diuretyku. Przebadano 87 osób z łagodnym nadciśnieniem, wcześniej nieleczonych. Stwierdzono, iż po 2 miesiącach podawania hydrochlorotiazylu uzyskano istotnie większe obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów, u których występował przynajmniej jeden allel I i jeden allel Trp460 [55]. Ponadto istnieją doniesienia, że stosowanie leków moczopędnych zmniejsza ryzyko udaru mózgu i zawału serca tylko u osób posiadających allel Trp460, co w praktyce oznaczałoby, że istnieje grupa chorych z nadciśnieniem tętniczym, którym terapia diuretykami przynosi szczególne korzyści [56].

Zainteresowanie wśród badaczy wzbudza również polimorfizm genu receptora β_1 -adrenergicznego, zwłaszcza w kontekście odpowiedzi na leczenie β -adrenolitykami. Najczęściej uwzględnia się polimorfizm Arg389Gly. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że u homozygot Arg389Arg występuje większe obniżenie wartości ciśnienia tętniczego niż u homozygot Gly389Gly po zastosowaniu zarówno atenololu, jak i metoprololu [57, 58]. Ponadto stwierdzono, że u homozygot Arg389Arg zwolnienie częstości akcji serca po zastosowaniu β -adrenolityku jest istotnie większe niż u osób z genotypem Gly389Gly [59]. Wyniki te sugerują, że polimorfizm genu receptora β_1 -adrenergicznego może mieć znaczenie w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie β -adrenolitykami, choć nieco wcześniejsza praca O'Shaughnessy'ego i wsp. kwestionuje taką zależność. Otóż w dwóch grupach chorych na nadciśnienie tętnicze, leczonych przez 4 tygodnie atenolem w dawce 50 mg/d. lub bisoprololem w dawce 5 mg/d., nie stwierdzono istotnych różnic w obniżeniu wartości ciśnienia tętniczego między pacjentami z poszczególnymi genotypami. Również zwolnienie częstości akcji serca po podaniu leku nie zależało od polimorfizmu genu receptora β_1 -adrenergicznego [60].

Różnice w odpowiedzi na leczenie β -adrenolitykami zaobserwowano w odniesieniu do polimorfizmu genu dla podjednostki α białka G_s (GNAS1), uczestniczącego w aktywacji cykazy adenylowej przez receptory β -adrenergiczne. Polimorfizm ten dotyczy zamiany (punktowej mutacji) tyminy na cytozynę w kodonie 131 eksonu 5 tworzącego miejsce docelowe dla endonukleazy FokI. Możliwe są dwa

allele FokI+ i FokI–, a tym samym trzy genotypy: FokI+/, FokI+/- i FokI-/. Jia i wsp. [61], spośród pacjentów leczonych przez 4 tygodnie za pomocą β -adrenolityków, wyodrębnili grupy chorych odpowiadających dobrze i źle na terapię. Okazało się, że allel FokI+ występował częściej w pierwszej grupie, natomiast allel FokI– — w drugiej. Na tej podstawie można postawić wniosek, że polimorfizm genu dla podjednostki α białka G_s ma związek z wielkością obniżenia wartości ciśnienia tętniczego po zastosowaniu leków β -adrenolitycznych.

Kolejnym genem rozpatrywanym w związku z nadciśnieniem tętniczym jest gen kodujący podjednostkę β_3 białka G (GNB3). Jego polimorfizm polega na podstawieniu cytozyny przez tyminę w pozycji 825 (polimorfizm C825T), co powoduje wzrost aktywności systemu transdukcji związanego z białkami G. To z kolei prowadzi do wzrostu aktywności wymiennicza sodowo-wodorowego (NHE, *sodium-hydrogen exchanger*), obserwowanego u chorych z nadciśnieniem tętniczym [62]. Związek allelu T825 z nadciśnieniem tętniczym można uznać za potwierdzony [62–64]. Istotne wydaje się ustalenie, czy polimorfizm C825T wiąże się z różnicami w odpowiedzi na leczenie hipotensyjne. Próbę taką podjęli Turner i wsp. [65] w odniesieniu do tiazydowych leków moczopędnych. Na podstawie wyników uzyskanych po 4 tygodniach podawania hydrochlorotiazylu stwierdzono, że u chorych z genotypem TT obniżenie ciśnienia tętniczego było istotnie większe niż u homozygot CC. U heterozygot TC wykazano pośrednie wartości w obniżeniu wartości ciśnienia tętniczego. Na tej podstawie można postawić wniosek, że polimorfizm C825T wiąże się z osobniczą odpowiedzią na leczenie diuretykami tiazydowymi.

Podsumowanie

Przedstawione w niniejszej pracy zależności między polimorfizmami poszczególnych genów a nadciśnieniem tętniczym czy odpowiedzią na leczenie hipotensyjne nie wyczerpują omawianego zagadnienia. W ostatnich latach genetyka molekularna jest dziedziną medycyny, która bardzo szybko się rozwija, dlatego trudno zebrać wszystkie jej doniesienia dotyczące tylko nadciśnienia tętniczego. W związku z patofizjologią nadciśnienia bierze się pod uwagę wiele innych genów, oprócz tych opisanych wcześniej. Należą do nich między innymi: gen przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*), gen kodujący śródbłonkową syntazę tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), gen receptora β_2 -adrenergicznego, gen dla

podjednostki β nabłonkowego kanału sodowego (β ENaC) czy gen receptora bradykininy. Tak duża skala poszukiwań jest możliwa dzięki relatywnej łatwości badania polimorfizmów genetycznych. Istotne są jednak implikacje kliniczne. Znalazienie genów czy wręcz konkretnych alleli odpowiedzialnych za wystąpienie pierwotnego nadciśnienia tętniczego umożliwiłoby wdrożenie odpowiedniego postępowania nefarmakologicznego u osób predysponowanych.

Obecnie największym badaniem z zakresu farmakogenetyki nadciśnienia tętniczego jest badanie *Genetics of Hypertension Associated Treatment* (GenHAT), które jest w fazie analizowania danych zebranych w ciągu ostatnich 5 lat [66]. Być może wnioski z tego badania ostatecznie sprecyzują, które geny i w jaki sposób wiążą się z odpowiedzią na terapię hipotensyjną. Ustalenie, czy i które allele wpływają na obniżenie wartości ciśnienia tętniczego po zastosowaniu danego leku, umożliwiłoby optymalny dobór terapii dla konkretnego pacjenta. Jest to istotna kwestia, ponieważ wyniki leczenia hipotensyjnego często są bardzo niezadowolające. Dlatego wielu autorów upatruje przyszłość leczenia nadciśnienia tętniczego w wyborze leku w zależności od genotypu pacjenta.

Streszczenie

Aspekt genetyczny nadciśnienia tętniczego pojawia się coraz częściej w opracowaniach naukowych. Przewodzone są liczne badania nad genami kandydującymi i ich polimorfizmami w poszukiwaniu odpowiedzi na pytanie, czy któryś z nich predysponuje do wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Uwzględnia się geny z zakresu układu renina-angiotensyna-aldosteronu (RAA), gen dla α -adducyny, receptora β_1 -adrenergicznego, podjednostki α białka G_s , czy podjednostki β_3 białka G . Istotne znaczenie ma także związek poszczególnych genotypów z odpowiedzią na zmiany stylu życia chorych i leczenie farmakologiczne. Próbuje się w ten sposób wyjaśnić różnice dotyczące obniżenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu danego leku u różnych osób z nadciśnieniem, tym bardziej, że kontrola ciśnienia u chorych jest często niezadowolająca.

W niniejszej pracy zestawiono dotychczasowe doniesienia na temat genetyki i farmakogenetyki nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, polimorfizm genu, terapia hipotensyjna

Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 5, strony 355–363.

Piśmiennictwo

1. Annett J.L., Sing C.F., Biron P. i wsp. Familial aggregation of blood pressure and weight in adoptive families. *Am. J. Epidemiol.* 1979; 110: 479–491.
2. Ciechanowicz A. Wprowadzenie do genetyki molekularnej nadciśnienia tętniczego. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2001; 105: 103–108.
3. Gimenez-Roqueplo A.P., Jeunemaitre X. Genetics and essential hypertension: candidate genes or screening of the whole genome? *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 2003; 96: 1089–1095.
4. Hollenberg N.K. One's grandparents as the determinant of effective antihypertensive therapy. *Blood Press Monit.* 1999; 4 (supl. 1): S15–S18.
5. Kalow W. Pharmacogenetics of drug metabolism. Pergamon. Press Inc. New York 1992: 689–810.
6. Zee R.Y.L., Lou Y.K., Lyn R., Morris B.J. Association of a polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992; 184: 9–15.
7. Stolarczyk D., Chmara E., Mrozikiewicz P.M., Brokl B., Mrozikiewicz A. Polimorfizm genu ACE w wybranej populacji Wielkopolski. *Post. Farmakoter.* 2000; 4: 26–27.
8. Harrap S.B., Davidson H.R., Connor J.M. i wsp. The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 455–460.
9. Malik F.S., Lavie C.J., Mehra M.R., Milani R.V., Re R.N. Renin-angiotensin system: Genes to bedside. *Am. Heart J.* 1997; 134: 514–526.
10. Matsubara M., Suzuki M., Fujiwara T. i wsp. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and hypertension: the Ohasama study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1121–1126.
11. Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.R. i wsp. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1634–1638.
12. 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* 1994; 90: 2622–2628.
13. Lindpaintner K., Pfeiffer M.A., Kreutz R. i wsp. A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischaemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 706–711.
14. Cambien F., Poirier O., Lecerf L. i wsp. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641–644.
15. Reynolds M.V., Bristow M.R., Bush E.V. i wsp. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1073–1075.
16. Ferrara L.A., Guida L., Mangini F.P., Celentano A., Niano G.D. Structural and functional cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to ACE-gene polymorphism. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17: 441–443.
17. Ohishi M., Fujii K., Minamoto T. i wsp. A potent genetic risk factor for restenosis. *Nat. Genet.* 1993; 5: 324–325.
18. Navis G., van der Kleij F.G.H., de Zeeuw D., de Jong P.E. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and renal disease. *J. Mol. Med.* 1999; 77: 781–791.
19. Stavroulakis G.A., Makris T.K., Krespi P.G. i wsp. Predicting response to chronic Antihypertensive treatment with fosi-

- nopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2000; 14: 427–432.
20. Li X., Du Y., Du Y., Huang X. Correlation of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with effect of antihypertensive therapy by angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2003; 8: 25–30.
21. Ohmichi N., Iwai N., Uchida Y., Shichiri G., Nakamura Y., Kinoshita M. Relationship between the response to the angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril and the angiotensin-converting enzyme genotype. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 951–955.
22. Hingorani A.D., Jia H., Stevens P.A., Hopper R., Dickerson J.E.C., Brown M.J. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1602–1609.
23. Dudley Ch., Keavney B., Casadei B., Conway J., Bird R., Ratcliffe P. Prediction of patient response to antihypertensive drugs using genetic polymorphism: investigation of renin-angiotensin system genes. *J. Hypertens.* 1996; 14: 259–262.
24. Kurland L., Melhus H., Karlsson J. i wsp. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type I antagonist treatment in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1783–1787.
25. Svetkey L.P., Moore T.J., Simons-Morton D.G. i wsp. Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1949–1956.
26. Hiraga H., Oshima T., Watanabe M. i wsp. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 569–572.
27. Giner V., Poch E., Bragulat E. i wsp. Renin-angiotensin system genetic polymorphism and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 512–517.
28. Kojima S., Inenaga T., Matsuoka H. i wsp. The association between salt sensitivity of blood pressure and some polymorphic factors. *J. Hypertens.* 1994; 12: 797–801.
29. Gruchała M., Cieciewicz D., Sobiczewski W. i wsp. Brak związku polimorfizmu genu receptora angiotensyny II typu I (AT1) z nadcisnieniem tetniczym i chorobą wieńcową u pacjentów poniżej 50 roku życia. *Nadcisnienie Tetnicze* 1997; 1: 111–116.
30. Bonnardeaux A., Davis E., Jeunemaitre X. i wsp. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 63–69.
31. Rolfs A., Weber-Rolfs I., Regitz-Zagrosek V., Kallisch H., Riedel K., Fleck E. Genetic polymorphism of the angiotensin II type I (AT1) receptor gene. *Eur. Heart J.* 1994; 15 (supl. D): 108–112.
32. Miller J.A., Thai K., Scholey J.W. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int.* 1999; 56: 2173–2180.
33. Jeunemaitre X. Genetic polymorphisms in the rennin-angiotensin system. *Therapie* 1998; 53: 271–277.
34. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V. i wsp. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169–180.
35. Kurland L., Liljedahl U., Karlsson J. i wsp. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 8–13.
36. Hunt S.C., Geleijnse J.M., Wu L.L., Witteman J.C.M., Williams R.R., Grobbee D.E. Enhanced blood pressure response to mild sodium reduction in subjects with the 235T variant of the angiotensinogen gene. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 469–466.
37. Taymans S.E., Pack S., Pak E., Torpy D.J., Zhuang Z., Stratakis C.A. Human CYP11B2 (aldosterone synthase) maps to chromosome 8q24.3. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1033–1036.
38. Brand E., Schorr U., Ringel J., Beige J., Distler A., Sharma A.M. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism in Caucasians from the Berlin Salt-Sensitivity Trial (BeSST). *J. Hypertens.* 1999; 17: 1563–1567.
39. Staessen J.A., Wang J.-G., Brand E. i wsp. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1349–1358.
40. Rossi E., Regolisti G., Perazzoli F., Negro A., Davoli S., Nicoli D. i wsp. -344C/T polymorphism of CYP11B2 gene in Italian patients with idiopathic low rennin hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 934–941.
41. Tsukada K., Ishimitsu T., Teranishi M. i wsp. Positive association of CYP11B2 gene polymorphism with genetic predisposition to essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 789–793.
42. Tsujita Y., Iwai N., Katsuya T. i wsp. Lack of association between genetic polymorphism of CYP11B2 and hypertension in Japanese: the Suita Study. *Hypertens. Res.* 2001; 24: 105–109.
43. Kurland L., Melhus H., Karlsson J. i wsp. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344C/T polymorphism is related to anti-hypertensive response: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 389–393.
44. Ortlepp J.R., Hanrath P., Mevissen V., Kiel G., Borggrefe M., Hoffmann R. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 445: 151–152.
45. Hasimu B., Nakayama T., Mizutani Y. i wsp. Haplotype analysis of the human renin gene and essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 308–312.
46. Soubrier F., Jeunemaitre X., Rigat B., Houot A.-M., Cambien F., Corvol P. Similar frequencies of renin gene restriction fragment length polymorphisms in hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension* 1990; 16: 712–717.
47. Nafilan A.J., Williams R., Burt D. i wsp. A lack of genetic linkage of renin gene restriction fragment length polymorphisms with human hypertension. *Hypertension* 1989; 14: 614–618.
48. Bianchi G., Tripodi G., Casari G. i wsp. Two point mutations within the adducin gene are involved in blood pressure variation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994; 91: 3999–4003.
49. Cusi D., Barlassina C., Azzani T. i wsp. Polymorphisms of α -adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 1353–1357.
50. Kamitani A., Wong Z.Y., Fraser R. i wsp. Human alpha-adducin gene, blood pressure and sodium metabolism. *Hypertension* 1998; 32: 138–143.
51. Wang W.Y., Adams D.J., Glenn C.L., Morris B.J. The Gly460Trp variant of alpha-adducin is not associated with hypertension in white Anglo-Australians. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 632–636.
52. Sugimoto K., Hozawa A., Katsuya T. i wsp. alpha-Adducin Gly460Trp polymorphism is associated with low renin hypertension in younger subjects in the Ohasama study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1779–1784.

53. Ciechanowicz A., Widecka K., Drozd R., Adler G., Cyrylowski L., Czekalski S. Lack of association between Gly460Trp polymorphism of alpha-adducin gene and salt sensitivity of blood pressure in Polish hypertensives. *Kidney Blood Press Res.* 2001; 24: 201–206.
54. Beeks E., Kessels A.G., Kroon A.A., van der Klauw M.M., de Leeuw P.W. Genetic predisposition to salt-sensitivity: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1243–1249.
55. Sciarrone M.T., Stella P., Barlassina C. i wsp. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension* 2003; 41: 398–403.
56. Cusi D., Barlassina C., Taglietti M.V. Genetics of human arterial hypertension. *J. Nephrol.* 2003; 16: 609–615.
57. Sofowora G.G., Dishy V., Muszkat M. i wsp. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73: 366–371.
58. Johnson J.A., Zineh I., Puckett B.J., McGorray S.P., Yarandi H.N., Pauly D.F. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74: 44–52.
59. Liu J., Liu Z.Q., Tan Z.R. i wsp. Gly389Arg polymorphism of beta1-adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74: 372–379.
60. O'Shaughnessy K.M., Fu B., Dickerson C., Thurston D., Brown M.J. The gain-of-function G389R variant of the β 1-adrenoceptor does not influence blood pressure or heart rate response to β -blockade in hypertensive subjects. *Clin. Sci.* 2000; 99: 233–238.
61. Jia H., Hingorani A.D., Sharma P. i wsp. Association of the G_{α} gene with essential hypertension and response to β -blockade. *Hypertension* 1999; 34: 8–14.
62. Siffert W. G-protein beta3 subunit 825T allele and hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2003; 5: 47–53.
63. Siffert W., Roskopf D., Erbel R. Genetic polymorphism of the G-protein beta3 subunit, obesity and essential hypertension. *Herz* 2000; 25: 26–33.
64. Benjafeld A.V., Jeyasingam C.L., Nyholt D.R., Griffiths L.R., Morris B.J. G-protein beta3 subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 1094–1097.
65. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B., Boerwinkle E. C825T polymorphism of the G protein β_3 -subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001; 37: 739–743.
66. Arnett D.K., Boerwinkle E., Davis B.R., Eckfeldt J., Ford C.E., Black H. Pharmacogenetic approaches to hypertension therapy: design and rationale for the Genetics of Hypertension Associated Treatment (GenHAT) study. *Pharmacogenomics J.* 2002; 2: 309–317.