



**GOVERNO DE  
PORTUGAL**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Instituto Nacional de Saúde  
Doutor Ricardo Jorge



Dia Mundial da Saúde 2013 – sessão Hipertensão Arterial, 11 de Abril

# **Doenças genéticas da hipertensão: o papel dos rins na retenção de sais**

**Peter Jordan**

**Departamento de Genética Humana,  
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge,  
Lisboa**

# **Hipertensão Arterial**

---

## **Fatores de risco**

- alimentação (sal, gordura animal)**
- consumo de álcool e tabaco**
- falta de atividade física**

**estilo  
de vida**

**(causa principal em 80% dos casos, segundo a OMS)**

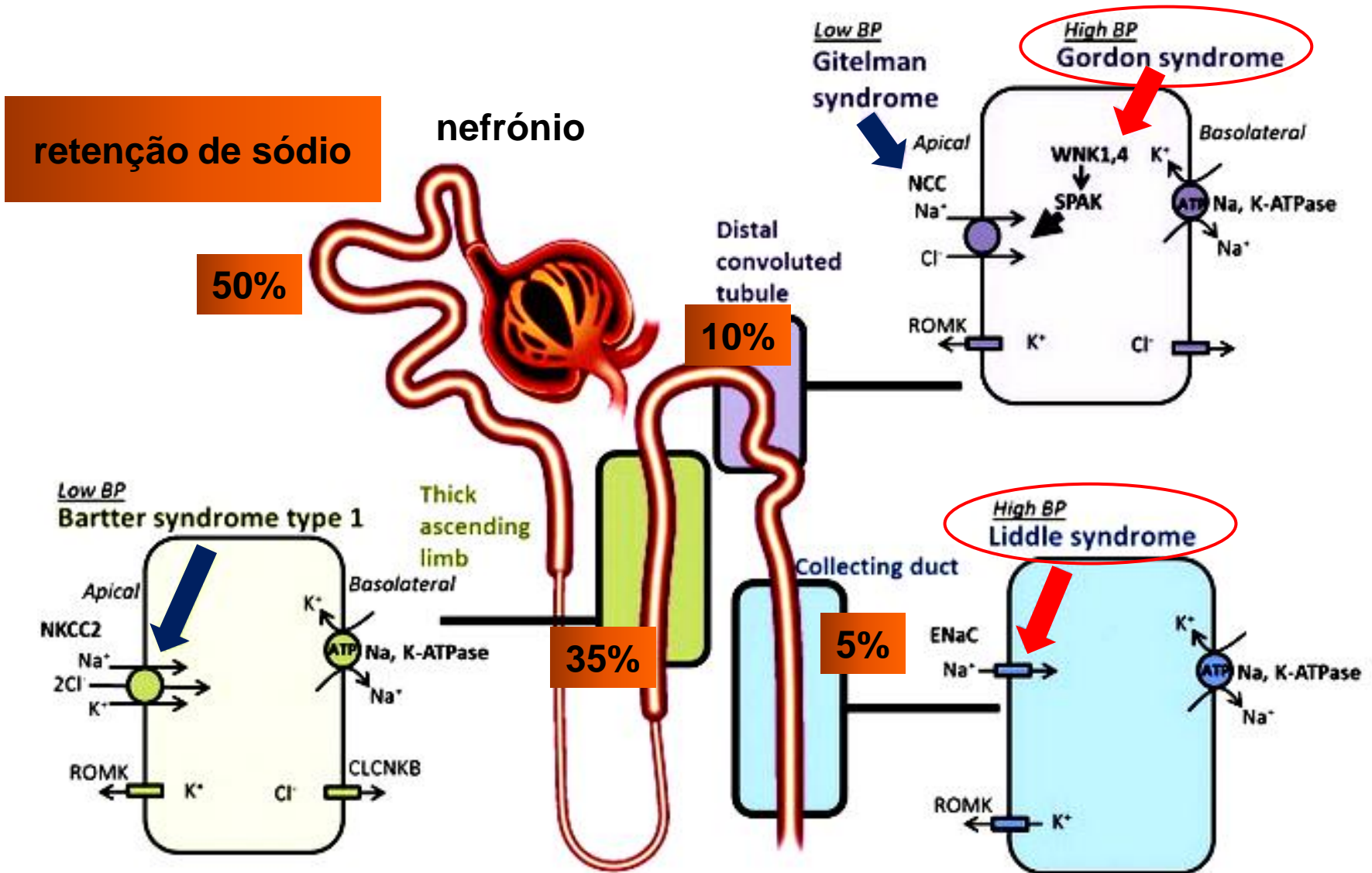
**predisposição genética ?**

## Existem formas familiares da hipertensão arterial ...

<i><b>Doença rara</b></i>	<i><b>Gene mutado</b></i>	<i><b>Fenótipos da doença</b></i>
<b>Síndrome de Liddle</b>	ENaC- canal epitelial de sódio	<b>Hipertensão</b> Absorção excessiva de sódio no nefrônio distal
<b>Pseudohipoaldosteronism do tipo I (PHA-1)</b>	ENaC- canal epitelial de sódio	<b>Hipotensão</b> desperdício renal de sais e ausência de resposta à aldosterona
<b>Síndrome de Gitelman</b>	NCC- co-transportador Na/Cl	<b>Hipotensão</b> hipocalciúria, alcalose hipokalémica, hipomagnesemia,
<b>Síndrome de Bartter tipo I</b>	NKCC2- co-transportador	
<b>Síndrome de Bartter tipo II</b>	ROMK1- canal de potássio	<b>Hiper calciúria</b> , desperdício renal de sais, alcalose hipokalémica
<b>Síndrome de Gordon (ou PHA-2)</b>	<b>WNK4, WNK1</b> (reguladores de ROMK e NCC)	<b>Hipertensão</b> , hiperkaliúria, acidose hiperclorémica
<b>Síndrome de Bartter tipo III</b>	ClC-Kb- canal de cloreto	<b>Hiper calciúria</b> , desperdício renal de sais, alcalose hipokalémica
<b>Doença de Dent</b>	CLC-5- canal de cloreto	Formação de <b>pedras renais</b> , proteinúria

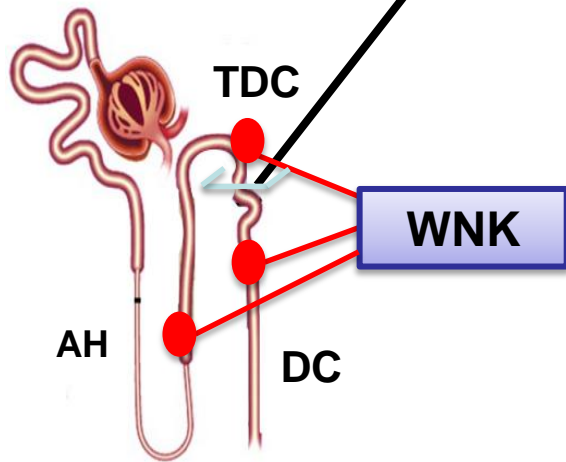
**... e realçam a influência da reabsorção renal de sódio sobre a regulação da TA**

# Doenças genéticas da pressão arterial

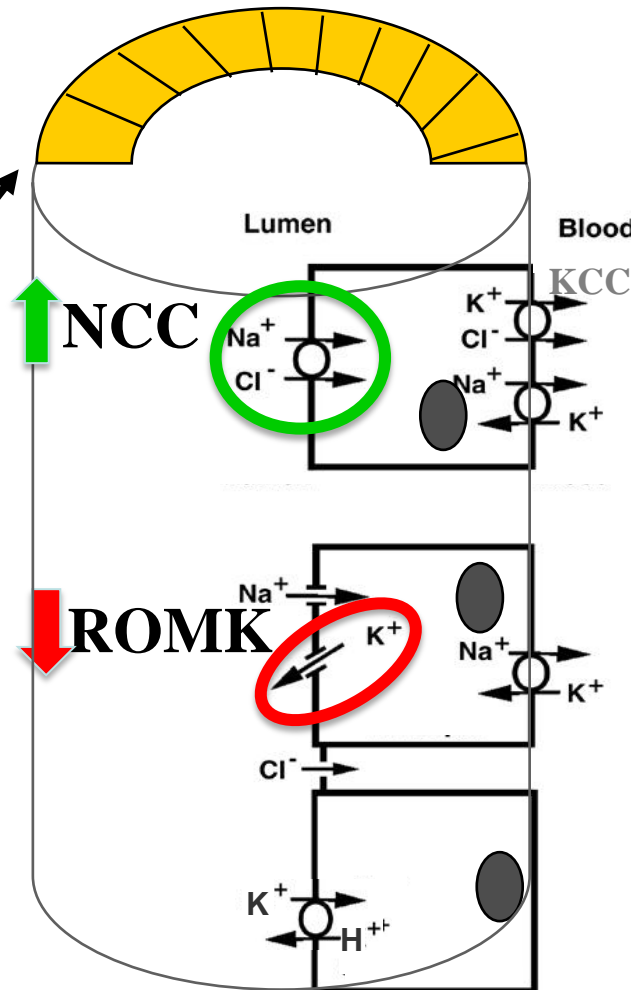


# Mutações nos genes *WNK* causam hipertensão familiar

Mutações associadas à Síndrome de Gordon:  
*WNK1*  
*WNK4*



TDC= ~10% da ressorção renal de sódio



→ Aumento da retenção de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Na}^+$   
→ hipertensão

→ Diminuição da secreção de  $\text{K}^+$   
→ hiperkalémia

# **Doença genética e Prevenção primária da HTA?**

---

**Na população geral possam existir  
variantes destes genes  
que conferem  
uma predisposição genética para  
a hipertensão arterial**

Variação genética

- na quantidade de canal produzida,
- na eficiência do transporte iônico

# Sequênciação do genoma humano

- Listagem dos ~22000 genes codificantes
- Somos 99.9% iguais
- diferenças = polimorfismos

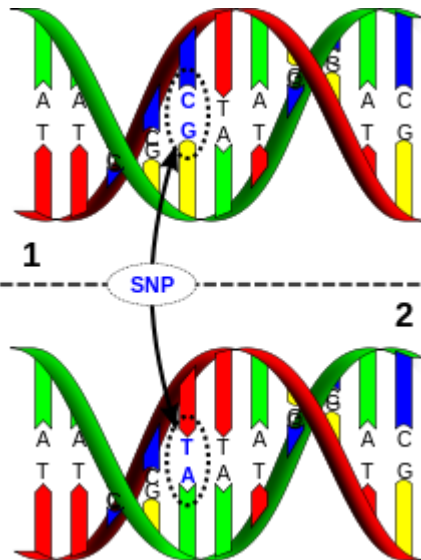


## Varição genética individual:

- 90% são trocas em nucleótidos únicos (SNPs)
- previsão de 30 milhões SNPs na população humana
- estimado que ~1% afeta fenótipos
- modelo 'doença comum – variante génica comum'

## Genome-w

- Estudos
- Abordagem

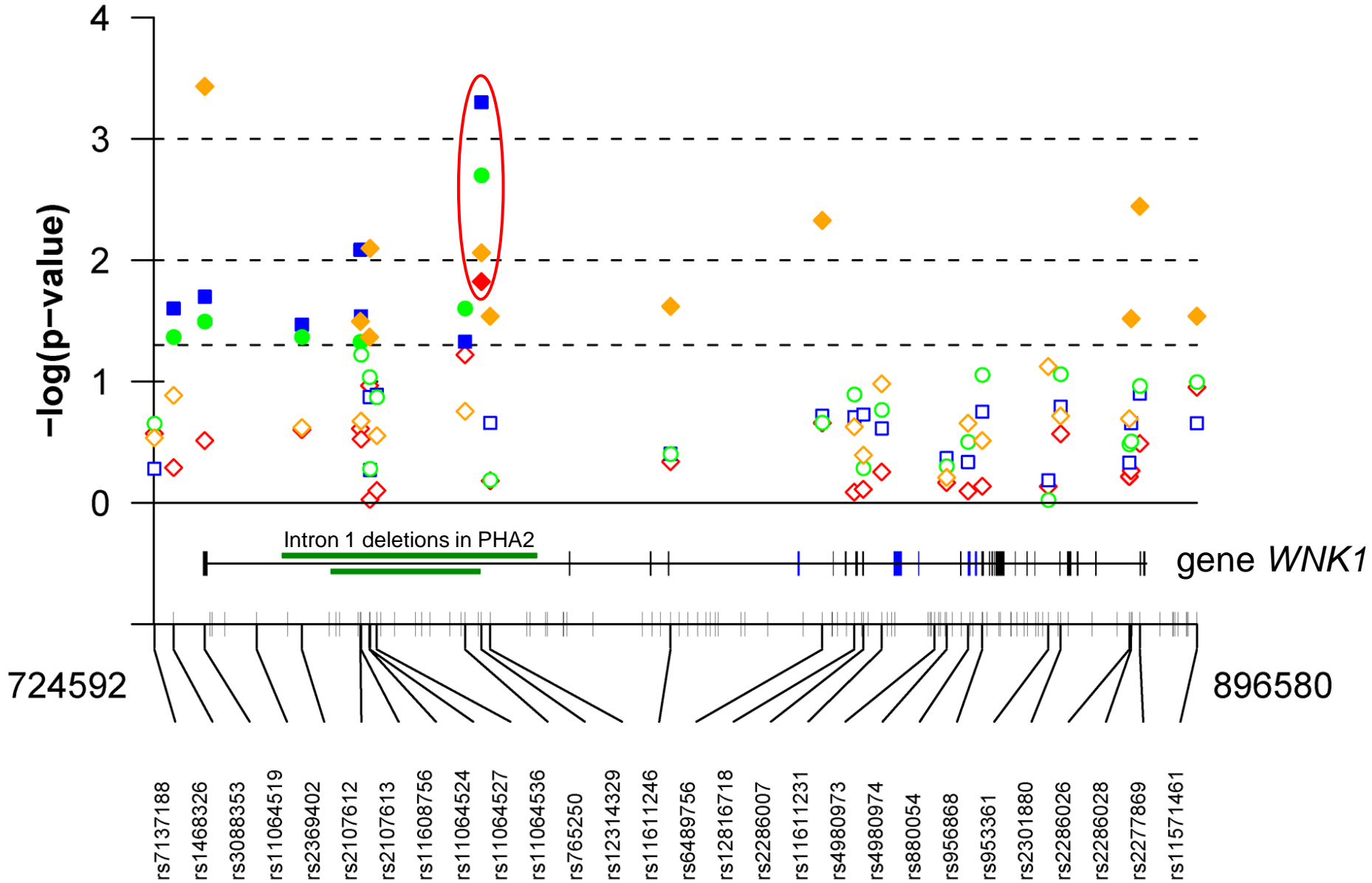


## udies (GWAS)

s doentes e saudáveis; n>10 000)  
(ed') sem seleção de genes candidatos

# Polimorfismos WNK1 e tensão arterial

## WNK1



## **Conclusão do estudo sobre variantes do gene *WNK1***

(Newhouse et al (2009). PLoS ONE 4: e5003.)

“In the combined meta-analysis, we confirmed association between SNP rs765250 and Systolic Blood Pressure (SBP) and carriers of rs765250 allele [A] were associated with an overall increase in BP equivalent to ~2.0 mm Hg.”

(TA 120/80 → 122/82 mm Hg)

## **Conclusão de GWAS para o cálculo de um fator de risco genético:**

Variantes génicas comuns  
têm um efeito fenotípico reduzido;  
a predisposição resulta do efeito cumulativo de  
um conjunto de variantes génicas

# Genética da hipertensão

## Mutações muito raras

(< 1/100 000)

causam formas familiares e monogénicas de hipertensão

**Efeito fisiológico significativo**

Escapam aos GWAS

## Variante raras

(1/1000 – 1/100)

conferem predisposição à hipertensão em casos raros

**Efeito fisiológico mensurável**

Escapam aos GWAS

## Variante génicas comuns

(1/100 – 1/20)

conferem predisposição à hipertensão na população

**Efeito fisiológico ténue**

## Avanços esperados no futuro

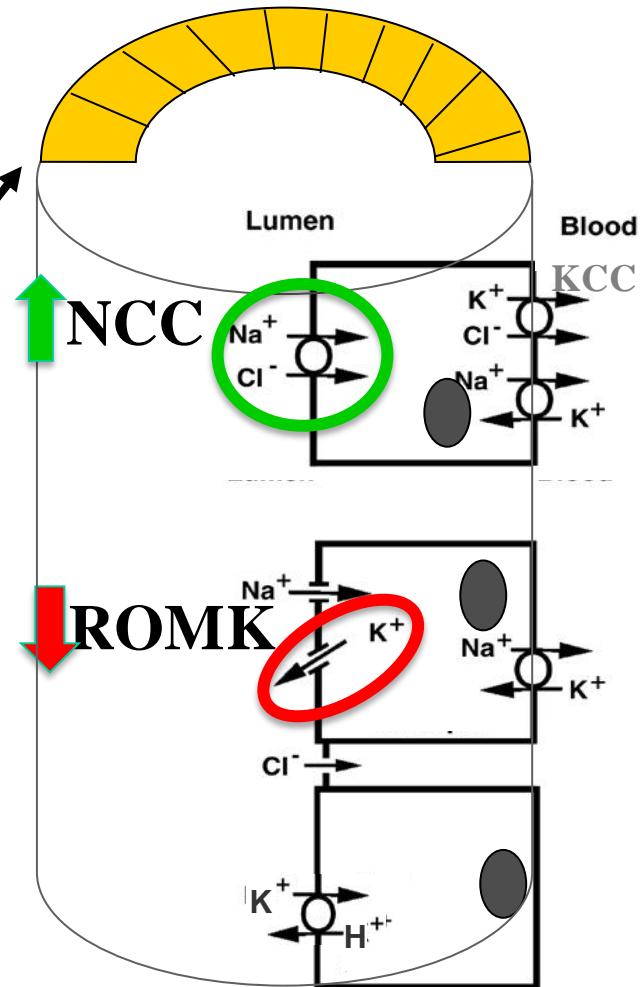
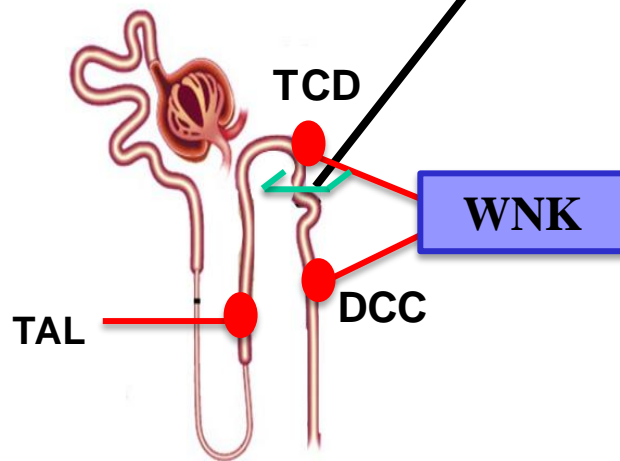
Sequenciação sistemática do genoma ou de genes candidatos com as técnicas da próxima geração ('deep sequencing')

# Estudo sobre variantes de *WNK4* no INSA

Mutações associadas à  
Síndrome de Gordon:

*WNK1*

*WNK4*



# Estudo sobre variantes de *WNK4* no INSA

Dez variantes genéticas encontradas em 4,3 % das amostras,  
 (população: 448 hipertensos - 512 normotensos, 372 DMO baixa - 381 DMO normal)  
 (Mendes et al. (2011) Mol Genet Metab 102, 465–469 )

Exão/Intrão	Nucleótido	Proteína	SNP	Frequência	
IVS6	c.1477(-13)A>G	n. a.	rs61754357	6/601	1.0%
7	c.1523G>A	R508H	rs5599715	1/601	0.2%
7	c.1524 T>C	R508R	rs55879206	2/601	0.3%
7	c.1598T>C	L533P	não designada	1/601	0.2%

	Amostra	Grupo de doentes	Exão/intrão	Nucleótido	Proteína	Frequência
<b>7</b>	420	Controlo normal	<b>Ex 17</b>	c.3610C>T	<b>R1204C</b>	<b>9/960</b>
7	150	Osteoporose + Hipertensão				
7	317	Osteoporose + Hipertensão				
	699	Osteoporose + Hipertensão				
7	70	Osteoporose + Hipertensão				
	104	DMO baixa				
IVS16	606	Osteoporose				
	2	Osteoporose				
<b>17</b>	514	Osteoporose				

# Estudo sobre variantes de *WNK4* no INSA

Dez variante  
(população:  
(Mendes et al.

**Exão/Int**

**IVS6**

**7**

**7**

**7**

**7**

**7**

**7**

**7**

**IVS16**

**17**

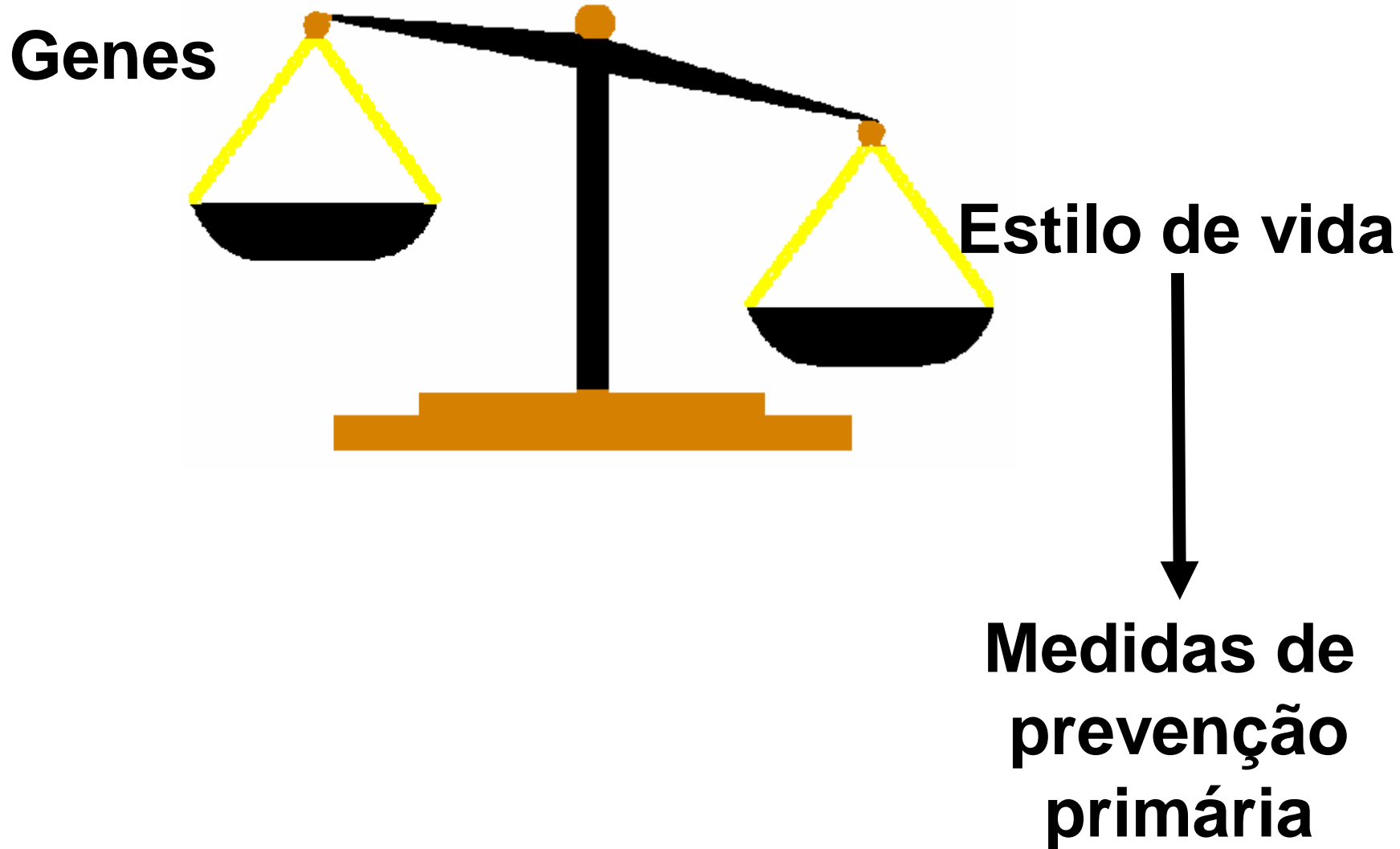
Amostra	Grupo de doentes	Exão/intrão	Nucleótido	Proteína	Frequência
201	Controlo normal	Ex 7	c.1641C>T	A547A	15/601
261	Controlo normal				
D4	Controlo normal				
D45	Controlo normal				
D109	Controlo normal				
1MF	Hipertensão essencial				
7MF	Hipertensão essencial				
47MF	Hipertensão essencial				
66MF	Hipertensão essencial				
273	Hipertensão essencial				
67G	Hipertensão gestacional				
92G	Hipertensão gestacional				
172	DMO baixa + Hipertensão				
182	DMO baixa + Hipertensão				
25	Osteoporose				

699	Osteoporose + Hipertensão	Ex 17	c.3610C>T	R1204C	9/960
70	Osteoporose + Hipertensão				
104	DMO baixa				
606	Osteoporose				
2	Osteoporose				
514	Osteoporose				

# **Resultados do estudo sobre *WNK4* no INSA**

- 1) Variantes genéticas do gene *WNK4* são raras na população Portuguesa estudada**
- 2) Não se verificou nenhuma associação entre variantes do gene *WNK4* e o fenótipo de hipertensão essencial na população estudada**
- 3) Foi identificada uma variante rara possivelmente associada à osteoporose**

# Fatores de risco para a hipertensão



# Agradecimentos

Instituto Nacional de Saúde

Ana Isabel Mendes, Sónia Matos, Inês Sousa

Faculdade de Medicina de Lisboa, Laboratório de Genética

Joana Ferreira, Prof. Dr. Manuel Bicho

Hospital de Santa Maria, Serviço de Endocrinologia

Dra Ana Paula Barbosa, Prof. Dr. Mário Rui Mascarenhas