

Estudios sobre las bases genéticas de la hipertensión arterial

Studies about the genetic bases of high blood pressure

Dra. MSc. María Teresa Lemus Valdés^I; Dr. CM José Arcides Castillo Herrera^{II}

^I Centro Municipal de Genética Médica Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.

^{II} Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas Comandante Manuel Fajardo. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Entre las causas determinantes para el incremento de los valores de la presión arterial, se sabe que tanto las de origen genético como las ambientales desempeñan un importante papel, clasificando como una enfermedad multifactorial. Las bases genéticas de la enfermedad están firmemente establecidas y el desarrollo en el campo de la genética molecular ha sido vertiginoso por lo que el avance en el conocimiento de las alteraciones genéticas causantes de la hipertensión arterial resulta de gran importancia.

Se realizó una revisión sobre los diferentes estudios efectuados recientemente en relación con las bases genéticas de la hipertensión arterial. La información aportada por estos análisis en el futuro, resulta muy importante para la selección de pacientes de alto riesgo, puesta en marcha de medidas preventivas adecuadas, así como el desarrollo de nuevos fármacos y terapia individualizada.

Palabras clave: agregación familiar, genes candidatos, segregación, asociaciones alélicas, ligamiento.

ABSTRACT

It is known that among the main causes of the increase in high blood pressure levels, the causes of both genetic origin and environmental origin play an important role, thus classifying it as a multifactor disease. The genetic bases are well established in the disease and the development in the field of molecular genetics has been vertiginous. That is the reason why the advances in the knowledge of the genetic alterations that cause high blood pressure are of paramount importance.

A review about the different studies that were carried out recently in relation to the genetic basis of high blood pressure was made. The information shown for the future in these analyses is of great importance for high-risk patients' selection, the implementation of adequate preventive measures and the development of both new drugs and individualized therapy.

Keywords: Family aggregation, candidate genes, segregation, allelic associations, ligament.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA), constituye un problema de salud pública mundial, (se calcula que 691 millones de personas la padecen), no sólo porque es una causa directa de discapacidad y muerte, sino porque representa el factor de riesgo modificable más importante para la cardiopatía coronaria (primera causa de muerte en el hemisferio occidental), enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía terminal y la enfermedad vascular periférica.¹

Entre las defunciones atribuibles a factores de riesgo cardiovascular, se estima a escala mundial, que la HTA representa el 13 % del total de las defunciones. Se ha estimado que la HTA es responsable del 51 % de los accidentes cerebrovasculares mortales y del 45 % de las muertes por coronariopatías.²

En Cuba la prevalencia es de 30 % en zonas urbanas y 15 % en las rurales, lo que equivale a 2 millones de hipertensos. En La Habana la HTA tiene una tasa de prevalencia de 212.8 por 1000 habitantes, según el Anuario Estadístico de nuestro país del año 2010, ocupando el tercer lugar, antecedida por Matanzas y Holguín.³

La prevención de la HTA es la medida más importante, universal y menos costosa. El perfeccionamiento de la prevención y el control de la presión arterial es un desafío importante para todos los países, lo cual debe constituir una prioridad de las instituciones de salud, la población y los gobiernos.

El paradigma de los «factores ambientales que interactúan con el genoma en el origen de las enfermedades» surgió a mediados del siglo XIX, cuando se observó que ciertos individuos eran más resistentes que otros a las enfermedades infecciosas. Sin embargo, pasaron casi 100 años antes de que los epidemiólogos interesados en la genética y los genetistas interesados en la epidemiología pudieran desarrollar los primeros métodos analíticos para identificar los factores ambientales y genéticos involucrados en los procesos patológicos.⁴

La hipertensión arterial esencial se considera como una enfermedad con patrón hereditario de rasgos complejos (herencia no mendeliana), multifactorial y poligénica que aparece como consecuencia de la interacción entre factores ambientales de riesgo y determinada susceptibilidad genética. Estudios familiares sugieren que el riesgo genético justifica del 30 al 40 % de la variación de la tensión arterial entre individuos. Aunque las bases genéticas de la enfermedad están firmemente establecidas y el desarrollo en el campo de la biología molecular y genética ha sido muy importante, el avance en el conocimiento de las alteraciones genéticas causantes de la HTA ha sido vertiginoso en los últimos años.⁵

A finales de la década de los 70 del siglo pasado, la escuela Pickering, sostuvo que la presión arterial tenía una distribución continua, donde múltiples genes y múltiples factores ambientales determinaban el nivel de presión arterial de cada individuo, al igual que la determinación de la estatura y la inteligencia siendo un modo de herencia multifactorial, y que la «hipertensión esencial» no es más que el extremo superior de la distribución. Según este punto de vista de la persona con hipertensión arterial esencial es aquel que pasa a heredar un conjunto de genes que determinan la hipertensión y también está expuesto a factores exógenos.⁶

En tanto Platt y sus seguidores fueron de la opinión de que la hipertensión esencial es un simple rasgo autosómico dominante. McDonough defendió la idea de que fuera un modo de herencia monogénico. Otros como McKusick y Kurtz plantearon otros modos de herencia para la hipertensión

arterial.⁷⁻¹⁰

Swales examinó la controversia Platt-Pickering como un episodio de la historia médica reciente, considerando que el punto de vista de Pickering parecía ser más consistente con las observaciones posteriores. Por lo que Pickering fue considerado el defensor de los principios de la hipótesis multifactorial.¹¹

La epidemiología genética se ocupa de controlar y prevenir las enfermedades. Su medio es la identificación de la función que cumplen los factores genéticos, en interacción con factores ambientales, en el origen de las enfermedades en los seres humanos.¹²

Se conocen algunas raras formas mendelianas de la enfermedad, en las cuales la mutación en un único gen causa la enfermedad (Hiperaldosteronismo que responde a los glucocorticoides, síndrome de Liddle's, exceso aparente de mineralocorticoides e hipertensión autosómica dominante con braquidactilia).¹³

Hay que considerar que en el control de la presión arterial intervienen múltiples sistemas, por lo que variaciones en los múltiples genes expresados en dichos sistemas podrían contribuir a la hipertensión arterial. El análisis de los genes posiblemente implicados en la herencia de la enfermedad (genes candidatos) se ha abordado fundamentalmente desde varias estrategias diferentes.^{14, 15}

Estas estrategias de investigación tratan de demostrar la existencia de interacciones entre los factores genéticos y los factores ambientales entre estos estudios tenemos: estudios de gen-gen, estudios gen-ambiente y estudios gen-genoma (estudios de técnicas estadísticas complejas), para ello se realizan los estudios en gemelos, estudios de agregación familiar, estudio de genes candidatos, análisis complejo de segregación, estudios de asociaciones alélicas, análisis de ligamiento y análisis de alelos compartidos.^{16, 17}

Estudios de gemelos

Clásicamente, el método de estudio en gemelos se ha utilizado para determinar si los factores genéticos desempeñan un papel en el origen de cierta enfermedad. Consiste en comparar la diferencia de concordancia entre gemelos idénticos o monocigóticos (MC) y gemelos fraternales o dicigóticos (DC). Los gemelos MC comparten 100% de su material genético, mientras que los DC comparten, en promedio, 50% de sus genes. Si se estudia una serie de gemelos y se encuentra que los MC son concordantes con mayor frecuencia (por ejemplo, ambos tienen la enfermedad) que los DC, puede concluirse que los factores genéticos están por lo menos parcialmente involucrados en el origen de dicha enfermedad. Es importante subrayar, sin embargo, que puede haber diferencias genéticas entre gemelos MC. Estos pueden, por ejemplo, diferir en su repertorio de anticuerpos y receptores de células T, en el número de moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial, en mutaciones somáticas en general, y en el patrón de inactivación del cromosoma X en el caso de pares femeninos. Es bien conocido, además, que los gemelos MC pueden diferenciarse de los DC como consecuencia de factores ambientales.

En estudios de gemelos suele efectuarse uno de dos cálculos de acuerdo al mecanismo de selección de los gemelos: 1) *tasa de concordancia por pares*, que describe la proporción de pares de gemelos en los cuales ambos miembros están afectados, y 2) *tasa de concordancia del caso índice*, determinada por la proporción de individuos afectados entre los cogemelos de los que fueron seleccionados como caso índice. Si bien la tasa de concordancia por pares es el método más sencillo para determinar si los genes ejercen un efecto en determinado fenotipo, ella no mide la magnitud de tal efecto. Para ello es preferible usar la tasa de concordancia del caso índice.

Evidencias considerables, como resultado de estudios de gemelos, sustentan la hipótesis del aporte de los genes al origen de la hipertensión arterial. Sin embargo, los estimados de heredabilidad varían desde un 15% en algunas poblaciones hasta un 70% en otras. Estas diferencias reflejan las disparidades de las poblaciones estudiadas (por ejemplo, afroamericanos contra caucásicos), así

como la influencia de factores ambientales interactuando con los genes que intervienen en la génesis de la hipertensión.^{18,19}

Agregación familiar

El estudio de agregación familiar es un método eficiente y poco costoso y consiste en la observación de la prevalencia de cierta enfermedad en familiares de los casos y de los controles permitiendo determinar la existencia de una agregación familiar. Dicha agregación existe cuando los familiares de los individuos afectados corren un mayor riesgo de padecer la enfermedad que los familiares de individuos no afectados.²⁰

Una elevada agregación familiar no prueba la existencia de un mecanismo genético en el origen de la enfermedad, así como una baja recurrencia tampoco excluye la posibilidad de que dicho mecanismo exista; pero si la agregación es establecida, sirve de premisa para otros estudios con el fin de conocer sus causas, el modo de herencia de la enfermedad y los genes responsables del componente genético en la etiología de la enfermedad.

Entre los modelos para el análisis de la agregación se encuentran: el análisis del modelo multifactorial que se diseña con el objetivo de estimar la correlación de riesgo entre parientes pero este modelo no distingue lo genético de lo ambiental y la estimación de heredabilidad puede ser sobrevaluada, especialmente cuando existen factores ambientales que influyen de manera importante sobre el riesgo entre parientes. Otros de los modelos es el lineal multifactorial también es aplicable a fenotipos que constituyen variables continuas, tales como las concentraciones de lípidos o glucosa en sangre, la tensión arterial y los valores hormonales.^{21, 22}

LA ESTRATEGIA DE LOS GENES CANDIDATOS

Tiene como objetivo fundamental analizar directamente los genes que codifican proteínas (enzimas, receptores) pertenecientes a las vías fisiopatológicas que intervienen en el control de la presión arterial. En ese contexto, más de 100 genes candidatos, que pertenecen al sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), a transportadores iónicos, a sistemas vasomotores y al sistema nervioso adrenérgico, entre otros, han sido objeto de análisis más o menos exhaustivos.²³ ([tabla 1](#))

Genes del SRAA

El conjunto genético de esta cascada enzimática ha sido clonado y localizado: se trata de los genes del angiotensinógeno (cromosoma 1q42.2), de la renina (1p36.12), de la enzima convertidora de la angiotensina I (17q12) y del receptor tipo 1 de la angiotensina II (3q21-25). ([Fig. 1](#))

Se han aislado marcadores genéticos polimorfos situados sobre esos diferentes locus, lo que permitió el análisis de relaciones genéticas entre familias con elevada incidencia de hipertensión arterial.

Se han determinado polimorfismos cercanos de una secuencia potenciadora del gen humano de la renina, que podrían tener algún efecto sobre la transcripción del gen y explicar, en parte, las similitudes familiares observadas en la concentración de renina plasmática.¹³

El polimorfismo M235T se asocia con elevación plasmática del 10 al 20 % en la concentración de angiotensinógeno. Un metaanálisis que evaluó a 27 906 individuos identificados para el polimorfismo M235T, demostró que el exceso de riesgo de hipertensión arterial era del 27 % para un homocigótico TT y del 8 % para un heterocigótico MT, en comparación con un homocigótico MM. Los individuos portadores del haplotipo que combina varios polimorfismos en el promotor y en la parte codificadora podrían, de esta manera, presentar elevación crónica del nivel de angiotensinógeno, lo que permitiría desencadenar un nivel de actividad más elevado del conjunto del SRAA, conduciendo, a largo plazo, al aumento de la presión arterial.^{24, 25, 26, 27}

Genes implicados en los transportadores iónicos

Se debe a un grupo japonés el trabajo detallado sobre la aducina y su potencial papel en la hipertensión arterial. Varios estudios en humanos concuerdan en mostrar relación entre el gen de la aducina y la elevación de la presión arterial, aun si su efecto es débil a nivel poblacional. Se trata, en particular, del polimorfismo G460W, que parece ser más frecuente en los hipertensos que en los normotensos y que podría predisponer a una sensibilidad particular a la sal y a la hipertensión (cromosoma 4p16.3 y cromosoma 7q22.1).²⁸ (Fig. 2)

La técnica de análisis complejo de segregación es útil para determinar si cierto fenotipo (representado por una variable continua o discreta) tiene un patrón de transmisión mendeliano en un grupo de genealogías. El algoritmo utilizado por el análisis complejo de segregación, provee una estimación probabilística de varios factores genéticos: probabilidades de transmisión, frecuencias genéticas y parámetros de penetrancia, para los modelos mendelianos; heredabilidad, promedios muestrales y varianzas, para los modelos poligénicos; y ambos tipos de parámetros para lo que se denomina el modelo mixto. La principal limitación de este método es su sensibilidad frente al mecanismo de selección de los individuos. Si la selección está sesgada, los resultados tienden a ser no confiables, además los estudios de segregación son largos y costosos.²⁹

Estudios de asociación por ligamiento

Varias son las regiones del cromosoma 1 en que se han encontrado asociaciones: en la región 1q32 se encontró una asociación entre el gen de la renina y la hipertensión arterial, también en la región 1p36.3-p36.2-2 se mapeo el receptor del factor de necrosis tumoral 1(TNFRSF1B) el que se ha relacionado con el síndrome metabólico y por tanto con la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial y también se encontró el receptor del factor de necrosis tumoral 2 TNFR2 asociado con la hipertensión arterial, con la hipercolesterolemia y con el receptor del plasma soluble (sTNF-R2), encontró asociación entre el asp919 a Glu (D919G) polimorfismo del gen MTR en el cromosoma 1q43 y el efecto antihipertensivo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) En el 2004, se encontró una asociación entre la variante 8590C del gen CYP4A11 en el cromosoma 1p33 y la hipertensión esencial en los individuos blancos. Gainer localizó la asociación en el cromosoma 1q23 asociación genómica la cual demostró un pico de vinculación replicado para la regulación de la presión arterial, homóloga a loci de ratón, que contiene al menos 3 genes asociados con niveles de presión arterial en muestras múltiples: ATP1B1, RGS5, y SELE, concluyendo que existe una relación entre cada uno de estos genes y la regulación de la presión arterial.³⁰⁻³⁴ (Fig. 3)

En el cromosoma 5, en la región 5q15, encontraron el gen de la ALAP (ERAP1), identificando un polimorfismo lys528 a arg (K528R), que mostró una asociación con la hipertensión esencial.³⁵

Como parte de los estudios de asociación, llevó a cabo la cartografía del genoma exploratorio utilizando una mezcla de marcadores de microsatélites, entre individuos afro-americanos de EE.UU., de Nigeria y europeo-americanos, se genotiparon un conjunto de 269 marcadores de microsatélites en los 3 grupos en el mismo laboratorio. La distribución del marcador específico para los individuos de ascendencia africana, basada en el análisis de múltiples puntos, fue desplazada hacia arriba, en los casos de hipertensión en comparación con los controles normotensos, en consonancia con la vinculación con los genes que confieren la susceptibilidad. Este cambio se debió principalmente a un pequeño número de loci, incluyendo 5 marcadores en el cromosoma 6q adyacentes y 2 en el cromosoma 21q, llegando a la conclusión de que las regiones del cromosoma 6q24 y 21q21 pueden contener genes que influyen en el riesgo de hipertensión en los afroamericanos.³⁶

Otros estudios relacionaron la distribución de la presión arterial en 48 familias taiwanesas con diabetes mellitus no insulino-dependientes y llevó a cabo análisis de ligamiento con loci candidatos a la resistencia a la insulina, el metabolismo lipídico y el control de la presión arterial. Obteniendo pruebas significativas para la vinculación de la presión arterial sistólica, pero no la presión arterial diastólica, a una región genética cerca de la lipoproteína lipasa en el locus 8p22.³⁷

Rutherford y colaboradores en el 2007 identificaron un locus, en el cromosoma 11q24.1, en asociación con las variaciones de presión arterial en mexicano-americanos. Ellos presentaron los resultados de mapeo fino del cromosoma 11 con el uso de SNP asociado con el análisis de los genes candidatos identificados. Los resultados mostraron que el uso de datos longitudinales de la presión arterial para calcular la tasa de cambio en la presión arterial a través del tiempo, proporciona más información que las mediciones de una sola vez, ya que revelan las tendencias fisiológicas en los temas que una sola medición en tiempo nunca pudo capturar.³⁸

Frossard y Lestringant llevaron a cabo estudios de asociación en un locus ubicado en el cromosoma 12q para el gen (PLA2A; 172,410) con asociaciones positivas entre un sitio de dimorfismo TaqI ubicado en el primer intrón de este gen y la hipertensión arterial en tres poblaciones muestradas. Los resultados indicaron que existe un locus de rasgos cuantitativos implicado en la determinación de la susceptibilidad genética de un individuo, a la hipertensión y puede estar presente hasta 30 cm del gen PLA2A.³⁹

En el 2003 se realizó un análisis de todo el genoma de 10 cm en 243 pares de hermanos escandinavos con hipertensión primaria de temprana aparición. Después del mapeo fino de los loci, la vinculación significativa se obtuvo en el cromosoma 14p, el más cercano al marcador D14S288 y además el estudio, sugirió que el cromosoma 18 puede tener un papel en la hipertensión.⁴⁰

Rutherford y colaboradores en 2004 encontraron que hubo intercambio significativo en exceso, del alelo marcador D18S61. El activador de la adenilato ciclase polipéptido-1 gen (ADCYAP1) que está implicado en la vasodilatación y se asigna a la misma región (18p11) como el marcador D18S59. La prueba de un marcador microsatélite en la región no traducida 3-flor de la ADCYAP1 en correspondencia entre hipertensos y normotensos mostró su posible asociación con la hipertensión.⁴¹

Estudios de asociación por genómica comparativa

Al realizar una búsqueda sistemática en las regiones cromosómicas que contienen genes que regulan la presión arterial, Xu analizó la totalidad del genoma autosómico con 367 marcadores polimórficos, siendo considerado uno de los más potentes de su clase. Aunque hay regiones que lograron un nivel de 5 % de significación genómica, máximo LOD fueron superiores a 2,0 para las regiones de los cromosomas 3, 11, 15, 16 y 17. ⁴² (Fig. 4)

El estado actual del conocimiento sobre los factores genéticos en la HTA se puede considerar satisfactorio, aunque existen muchos trabajos con resultados contradictorios sobre un número ilimitado de genes candidatos. Algunos de los polimorfismos de estos genes están localizados en intrones y no tienen expresión a nivel de la síntesis proteica, y otros si codifican proteínas diferentes, pero en general no se determinan fenotipos intermedios importantes en la patogenia de la HTA. Serían necesarios estudios a mayor escala aprovechando la reciente disponibilidad de nuevas tecnologías y el conocimiento del genoma humano. La información aportada por estos análisis en el futuro podría ser importante para la selección de pacientes de alto riesgo, puesta en marcha de medidas preventivas adecuadas, así como el desarrollo de nuevos fármacos y terapia individualizada.^{43, 44, 45}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Danaei G. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5,4 million participants, *Lancet*. 2011; 377:568-577.
2. Alfonzo Guerra JP. Hipertensión arterial en la atención primaria de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas;2010
3. Anuario Estadístico de Salud en Cuba.2010. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/anuario> . Consultado: Enero 12, 2012.

4. López Farré A. Un mapa genético humano, arma contra la hipertensión. *Clinical Genetics*. 2007;48(2):115-118.
5. Turnpenny P, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 13 ed; Elsevier, USA. 2007 .
6. Pickering G. Normotension and hypertension: the mysterious viability of the false. *Am. J. Med.* 1978; 65: 561-563.
7. Platt R. Heredity in hypertension. *Lancet*. 1963;281: 899-904.
8. McDonough JR, Garrison GE, Hames CG. Blood pressure and hypertensive disease among Negroes and whites. A study in Evans County, Georgia. *Ann. Intern. Med.* 1964; 61: 208-228.
9. McKusick VA. Genetics and the nature of essential hypertension. *Circulation*. 1960; 22: 857-863.
10. Kurtz T W, Spence MA. Genetics of essential hypertension. *Am. J. Med.* 1993; 94: 77-84.
11. Swales JD. Platt versus Pickering: An Episode in Recent Medical History. London: Keynes Press (pub.) 1985.
12. Chern T H, Chiang F T. Molecular Genetic Study of Hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2004;20(4):129-38.
13. Giacche M, Vuagnat A, Hunt SC, Hopkins PN, Fisher ND, Azizi M, Corvol P, Williams GH, Jeunemaitre X. Aldosterone stimulation by angiotensin II: influence of gender, plasma renin, and familial resemblance. *Hypertension*. 2000;35 (7):710_16.
14. Kotchen TA, Kotchen JM, Grim CE, George V, Kaldunski ML, Cowley AW, Hamet P, Chelius TH. Genetic determinants of hypertension: identification of candidate phenotypes. *Hypertension*. 2000;36:7-13.
15. Tregouet DA, Ducimetiere P, Tiret L. Testing association between candidate-gene markers and phenotype in related individuals, by use of estimating equations. *Am J Hum Genet*. 1997;61:189_199.
16. Diego F. Wyszynski. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión. *Rev Panam Salud Publica*. 1998;3:33-41.
17. Dempfle A, Scherag A, Hein R, Beckmann L, Chang-Claude J and Schafer H. Gene_environment interactions for complex traits: definitions, methodological requirements and challenges. *European Journal of Human Genetics*. 2008;16:1164-72.
18. Poulsen P, Beck AV, Nielsen H. The influence of zygosity status on blood pressure and on lipid profiles in male and female twins. *J Hypertension*. 2002;20(4): 645-9.
19. Sneider H, Hayward C, Perks U, Kelly R, Kelly P, Spector T. Heritability of Central Systolic Pressure Argumentation. A Twins Study. *Hypertension*. 2000;35:574-9.
20. King MC, Lee GM, Spinner NB, Thomson G, Wrensch MR. Genetic epidemiology. *Am Rev Public Health*. 1984;5:152-159.
21. Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y, Hori Y, Yatsuy H, Tamakoshi K, Tamakoshi A and Ohno Y. Familial aggregation and coaggregation of history of hypertension and stroke. *Journal of Human Hypertension*. 2005;19(5):119-125.
22. Mettlin C, Corghan I, Natarajan N, Lane W. The association of age and familial risk in a case-control study of breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1990;131:973-986.

23. Asmar G-R, Xinvitti J. Génétique et Hypertension Artérielle Essentielle: Gènes Candidats ou Criblage du Génome Entier? Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux. 2003;11:1089-95.
24. Fisher N, Hurwitz, Xavier Jeunemaitre, Paul N. Hopkins, NormanK. Hollenberg and Gordon H. Williams. Familial Aggregation of Low-Renin Hypertension. Hypertension. 2002;39;914-918.
25. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucleic Acids Res. 1992;20:1433-41.
26. Wang JH, Lin CM, Wang LS, et al. Association between molecular variants of the angiotensinogen gene and hypertension in Amis tribes of eastern Taiwan. J Formos Med Assoc. 2002;101:183-8.
27. White PC, Slutsker L. Haplotype analysis of CYP11B2. Endocr Res. 1995;21:437-442.
28. Kato N, Sugiyama T, Nabika T. Lack of association between the- adducin locus and essential hypertension in the Japanese population. Hypertension. 1998;31:730-3.
29. Morton NE, MacLean CJ. Analysis of family resemblance. III. Complex segregation analysis of quantitative traits. Am J Hum Genet. 2008;26:489-503.
30. Chiang F.-T, Hsu K.-L, Tseng C.-D, Lo H.-M, Chern T.-H, Tseng Y.-Z. Association of the renin gene polymorphism with essential hypertension in a Chinese population. Clin. Genet. 1997;51: 370-374.
31. Glenn C L, Wang W Y S, Benjafield A V, Morris B J. Linkage and association of tumor necrosis factor receptor 2 locus with hypertension, hypercholesterolemia and plasma shed receptor. Hum. Molec. Genet. 2000. 9: 1943-49.
32. Zhang Y, Zhang M, Niu T, Xu X, Zhu G, Huo Y, et. al. D919G polymorphism of methionine synthase gene is associated with blood pressure response to benazepril in Chinese hypertensive patients. J. Hum. Genet. 2004; 49: 296-301.
33. Gainer JV, Bellamine A, Dawson EP, Womble K E, Grant SW, Wang Y, Cupples LA, Guo C-Y, Demissie S, O'Donnell CJ, Brown NJ, Waterman MR, Capdevila JH. Functional variant of CYP4A11 20-hydroxyeicosatetraenoic acid synthase is associated with essential hypertension. Circulation. 2005;111: 63-69.
34. Chang Y-P C, Liu X, Kim J D O, Ikeda M A, Layton M R, Weder A B, Cooper R S, Kardia S L R, Rao D C, Hunt SC, Luke A, Boerwinkle E, Chakravarti A. Multiple genes for essential-hypertension susceptibility on chromosome 1q. Am. J. Hum. Genet. 2007; 80: 253-264.
35. Yamamoto N, Nakayama J, Yamakawa-Kobayashi K, Hamaguchi H, Miyazaki R, Arinami T. Identification of 33 polymorphisms in the adipocyte-derived leucine aminopeptidase (ALAP) gene and possible association with hypertension. Hum. Mutat. 2002; 19: 251-257.
36. Zhu X, Luke A, Cooper R S, Quertermous T, Hanis C, Mosley T, Gu C C, Tang H, Rao D C, Risch N, Weder A. Admixture mapping for hypertension loci with genome-scan markers. Nature Genet. 2005; 37: 177-181.
37. Wu D-A, Bu X, Warden C H, Shen D D C, Jeng C.-Y, Sheu W H H, Fuh M M T, Katsuya T, Dzau V J, Reaven G M, Lusis AJ, Rotter J I, Chen Y-D I. Quantitative trait locus mapping of human blood pressure to a genetic region at or near the lipoprotein lipase gene locus on chromosome 8p22. J. Clin. Invest. 1996;97: 2111-2118.
38. Rutherford S, Cai G, Lopez-Alvarenga J C, Kent J W, Voruganti V S, Proffitt J M, et. al. A chromosome 11q quantitative-trait locus influences change of blood-pressure measurements over

time in Mexican Americans of the San Antonio Family Heart Study. Am. J. Hum. Genet. 2007; 81: 744-755.

39. Frossard P M, Lestringant GG. Association between a dimorphic site on chromosome 12 and clinical diagnosis of hypertension in three independent populations. Clin. Genet. 1995; 48: 284-287.

40. von Wowern F, Bengtsson K, Lindgren C M, Orho-Melander M, Fyhrquist F, Lindblad U, et. al. A genome wide scan for early onset primary hypertension in Scandinavians. Hum. Molec. Genet. 2003;12: 2077-2081.

41. Rutherford S, Johnson M P, Griffiths LR. Sibpair studies implicate chromosome 18 in essential hypertension. Am. J. Med. 2004. Genet. 126A: 241-247.

42. Xu X, Rogus J J, Terwedow H A, Yang J, Wang Z, Chen C, et. al. Z. An extreme-sib-pair genome scan for genes regulating blood pressure. Am. J. Hum. Genet. 1999; 64: 1694-1701.

43. Wong ZYH, Stebbing M, Ellis JA..Genetic linkage of α and β subunits of epithelial sodium channel to systolic blood pressure. Lancet 1999;353:1222-5.

44. He X, Zhu DL, Chu SL, et al. α -Adducin and essential hypertension in China.Clin and Exper Hypertens.2001;23:579-89.

45. Hilbert P, Lindpaintner K, Beckmann JS. Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood-pressure regulation in hereditary hypertensive rats.Nature.2008;353:521-9.

Recibido: 3/03/2012

Aprobado: 18/03/2012

Dra. MSc. María Teresa Lemus Valdés.

Centro Municipal de Genética Médica Plaza de la Revolución. Teléfono: 881-2149. Email: gamar@infomed.sld.cu