



ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Genética y genómica de la hipertensión arterial: una actualización**

**Julián Ramírez-Bello,<sup>1</sup> Oscar Pérez-Méndez,<sup>2</sup> Silvestre Ramírez-Fuentes,<sup>2</sup> Silvia Carrillo-Sánchez,<sup>2</sup> Gilberto Vargas-Alarcón,<sup>2</sup> José Manuel Fragoso<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica. México, D. F.

<sup>2</sup>Departamento de Biología Molecular. Grupo de Estudio en Genómica y Proteómica de Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Tlalpan, México, D. F.

Recibido el 24 de septiembre de 2010; aceptado el 31 de marzo de 2011.

**PALABRAS CLAVE**

Hipertensión arterial; Genética; Genómica; México.

**Resumen**

La hipertensión arterial es considerada la principal causa de riesgo para el desarrollo de infarto agudo al miocardio, falla cardiaca, arritmia ventricular, nefropatía, ceguera, entre otras. La hipertensión arterial es una enfermedad multifactorial en la que participan factores ambientales, genéticos e intrínsecos como raza y género. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que la prevalencia de la hipertensión se incrementará drásticamente, de modo que en la próxima década será la primera causa de muerte a nivel mundial, debido al elevado número de muertes (17.5 millones) por enfermedades cardiovasculares registradas a nivel mundial. No obstante, los datos publicados en la Encuesta Nacional de la Secretaría de Salud en 2006, señalan aproximadamente 17 millones de hipertensos en población adulta y una prevalencia de 30.8%, cifra que indica que la hipertensión arterial aumentó su morbilidad del año 2000 al 2005. Sin embargo, poco se ha logrado en la comprensión de los mecanismos moleculares y genéticos involucrados en el desarrollo de esta patología y en consecuencia su prevalencia sigue aumentando drásticamente. Con el uso de las nuevas tecnologías para el análisis de las variantes en el genoma, se han identificado algunos genes en diferentes *loci* que confieren susceptibilidad al desarrollo de hipertensión arterial. La finalidad de esta revisión es hacer una comparación entre los diferentes estudios en genética y genómica relacionados con esta patología a nivel mundial y en nuestro país, con la finalidad de identificar genes clave que participen en la susceptibilidad al desarrollo de la hipertensión arterial.

**Correspondencia:** José Manuel Fragoso. Juan Badiano N°1, Tlalpan 14080, México D. F. Teléfono: (525) 5573 2911, ext: 1460. Fax: (525) 5573 0926. Correo electrónico: mfragoso1275@yahoo.com.mx.

**KEYWORDS**

Arterial hypertension; Genetic; Genomic; Mexico.

**Genetic and genomic studies in the hypertension: an actualization****Abstract**

The arterial hypertension is considered to be the main risk factor for myocardial infarction, heart failure, ventricular arrhythmias, kidney failure, blindness and other diseases. Arterial hypertension is a multifactorial disease derived from environmental, genetic, gender and ethnic factors. In recent years, the World Health Organization estimated that approximately 17.5 million of deaths were due to cardiovascular diseases worldwide and that this pathology will become the leading cause of death in the next decade. Data from the National Survey of Mexican Ministry of Health (2006), reported approximately 17 million hypertensive adults, equivalent to a prevalence of 30.8% among Mexican population. As a consequence, hypertension represents the leading cause of morbidity from 2000 to 2005 and is increasing in recent years. However, studies have failed to clearly identify the molecular and genetic mechanisms of this pathology so far. Nevertheless, using the new technologies for analysis of variants in the genome, several genes in different loci that confer susceptibility to develop hypertension have been identified. In this review we compared the different studies in genetics and genomics of the hypertension that have been made worldwide and in Mexico, with the aim of identifying important genes involved in susceptibility to the development of this pathology.

**Introducción**

La hipertensión arterial esencial (HTA, como se abordará en este texto) es una enfermedad multifactorial en la que participan factores ambientales, genéticos e intrínsecos como raza y género en su desarrollo.<sup>1-4</sup> La HTA se define como una elevación de la presión sistólica igual o mayor a 140 mmHg, así como una elevación de la presión arterial diastólica igual o mayor de 90 mmHg. De hecho, un incremento incluso dentro del rango normal de la presión sistólica y diastólica tienen impacto continuo sobre enfermedades cardiovasculares.<sup>5,6</sup> En 2005, la Organización Mundial de la Salud estimó que la mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares fue de aproximadamente 17.5 millones a nivel mundial.<sup>5</sup> En la Encuesta Nacional de Salud 2006 del Instituto Nacional de Salud Pública de México, se documentó la estimación de 17 millones de hipertensos en población adulta, cifra con la que se alcanza la prevalencia de 30.8%, que ubica a la HTA como una de las principales causas de morbi-mortalidad en nuestro país.<sup>7</sup> Así, la HTA es el principal factor de riesgo para el desarrollo de infarto agudo al miocardio, falla cardíaca, arritmia ventricular, nefropatías, ceguera, entre otros serios problemas de salud. Aunque la HTA es una de las enfermedades más comunes a nivel mundial, poco se ha logrado en la comprensión sobre cuál o cuáles son los mecanismos moleculares y genéticos involucrados en su desarrollo. Sin embargo, en las recientes décadas se ha observado que el estilo de vida, sobrepeso, obesidad e inactividad física, en conjunto con otros factores como la ingesta elevada de sal en la dieta, adicción al alcohol, el género, entre otros que contribuyen drásticamente en el aumento de su prevalencia.<sup>5,8-10</sup> No obstante, la HTA involucra otros eventos muy importantes en su fisiopatología, como la disfunción endotelial, el proceso inflamatorio y los factores genéticos.

Se ha estimado que el componente genético es muy importante para su desarrollo, de hecho varios estudios de

heredabilidad muestran que entre 30% a 60% depende del componente genético para que se desarrolle HTA.<sup>1,2-11</sup> Recientemente, con el uso de la tecnología de análisis de variantes genéticas del genoma completo, se han identificado diferentes *loci* que confieren susceptibilidad a desarrollar HTA.

**Objetivo**

Discutir los trabajos de genética y genómica en HTA que se han realizado tanto a nivel mundial como en nuestro país; estos estudios permitirán identificar aquellos genes que participan en la etiopatogenia de esta enfermedad. De esta manera, en el futuro se pretende que la HTA se pueda prevenir y que estas herramientas moleculares nos ayuden a establecer el diagnóstico y pronóstico más certeros, convirtiendo así a la genómica en una herramienta para hacer una medicina más personalizada e individualizada.

**Estrategias genéticas y genómicas en la búsqueda de genes involucrados en la susceptibilidad para desarrollar HTA**

Los estudios en familias han detectado que el componente genético es muy importante en el desarrollo de la HTA; varias publicaciones han puesto en evidencia que los genes juegan un papel principal en su desarrollo; el carácter hereditario llega a exceder 50%.<sup>1,2,11,12</sup> Otros estudios que apoyan estos datos, son los realizados en gemelos concordantes (monocigotos) y discordantes (dicigotos), con quienes se ha mostrado también que el componente genético está fuertemente ligado a la HTA.<sup>13</sup> Se ha calculado que el riesgo relativo ( $\lambda_s$ ) en pares de hermanos afectados es de 3.5 veces mayor riesgo para hipertensión que el  $\lambda_s$  de la enfermedad arterial isquémica ( $\lambda_s = 2$ ).<sup>12</sup> Actualmente, los estudios genéticos se están enfocando a buscar los diferentes genes que pueden participar en la

etiopatología de la HTA, lo cual, en el futuro, podría tener fuertes implicaciones diagnósticas y pronósticas en esta patología multifactorial.

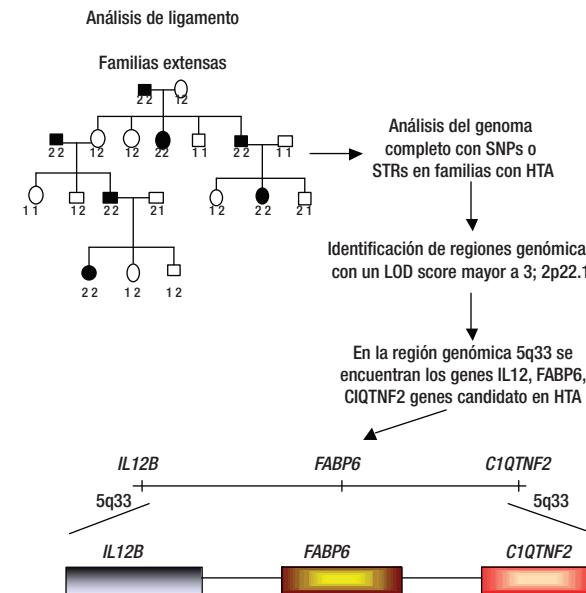
Existen dos estrategias principales para identificar genes de susceptibilidad a HTA en humanos: a) los análisis de ligamiento y, b) los análisis de asociación. Ambas estrategias han sido ampliamente usadas con el objetivo de identificar a los genes que causan HTA.<sup>14</sup> Estas estrategias no son mutuamente excluyentes y cada una presenta ventajas y desventajas.

### Análisis de ligamiento

El ligamiento genético se refiere a la co-segregación de marcadores genéticos con el fenotipo de la enfermedad, por ejemplo HTA en familias con múltiples miembros afectados.<sup>14</sup> De esta manera, se puede analizar la co-segregación de marcadores genéticos ampliamente distribuidos sobre todo el genoma, tales como los repeticiones cortas en tandem (*Short tandem repetitive: STRs*) y los polimorfismos de un sólo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms: SNPs*) con HTA; finalmente, se identifican los *loci* que contienen marcadores genéticos que son cosegregados junto con la HTA en diferentes familias (Figura 1).<sup>14,15</sup> En los últimos años, en los análisis clásicos de escaneo del ligamiento del genoma completo (*Genome-wide linkage scan: GWLS*) se utilizaban marcadores genéticos tipo STRs, los cuales tienen la característica de ser muy informativos; sin embargo, su distribución dentro del genoma no es tan amplia como los SNPs (se ha calculado que existen entre 10 y 20 millones), hasta hoy no hay estudios de ligamiento con este tipo de polimorfismos en HTA.<sup>16-18</sup>

Una de las principales ventajas que presentan los análisis de ligamiento en HTA es el análisis con variantes comunes en el genoma completo; esto nos da en primer lugar la identificación de diferentes *loci* involucrados en HTA en todo el genoma, en segundo lugar, nos sirve para realizar un mapeo genético más detallado con polimorfismos más comunes. Entre las principales desventajas que presenta esta estrategia, está su bajo poder estadístico, debido a la dificultad que implica obtener a un gran número de familias, entre 200 o 300 y con múltiples casos afectados con HTA. Además, la HTA es una enfermedad multifactorial en la que participan varios genes de susceptibilidad de baja penetrancia. A diferencia de las enfermedades monogénicas, en las que un solo gen es el responsable del desarrollo de la patología debido a su alta penetrancia, en las enfermedades multifactoriales hay múltiples genes de baja penetrancia y no hay un patrón de herencia bien definido. Por lo anterior, en las enfermedades complejas como la HTA los estudios de ligamiento han tenido poco éxito para definir cuáles son los genes involucrados en su fisiopatología.<sup>19,20</sup>

Los GWLS han identificado varias regiones genómicas con un *LOD score* (logaritmo con base en diez de las probabilidades) mayor a tres (este valor se toma como evidencia de ligamiento y se dice que el *locus* tiene un ligamiento de 1000 veces a uno respecto a la enfermedad) que están involucradas con HTA, estas incluyen a los siguientes *loci*: 1q42, 2p22.1, 5q33.3, 6q23, 15q25.1, y 17q12-21 entre otros (Tabla 1).<sup>14,21-23</sup> Una vez confirmado el ligamiento, la búsqueda del o de los genes candidato debe



**Figura 1. Análisis de ligamiento.** En este diseño se emplean a varias familias con múltiples afectados con HTA y la identificación de regiones genómicas se realiza mediante SNPs o STRs. Algunas regiones ligadas a HTA son la 2p22.1, 5q33, entre otras. Los genes IL12B, FABP6 y C1QTNF2 son ejemplos de genes candidato a estudiarse a HTA. Diseño de figura por autores.

iniciarse, en general las regiones ligadas a enfermedades comunes como la HTA son grandes, a veces se tiene que buscar un solo gen en 20 a 30 millones de pb, en esta densidad de nucleótidos comúnmente puede haber más de 500 genes.<sup>15</sup> Entonces ¿cómo se pueden buscar genes en una región tan grande? Inicialmente se busca en diversas bases de datos cuales genes están ubicados en la región de ligamiento y cuál de ellos es un buen gen candidato (gen que codifica una proteína que por su función biológica puede estar relacionado con la enfermedad);<sup>24</sup> por ejemplo, la primera región de ligamiento involucrada con HTA fue la 1q42, aquí se identificó un marcador *río abajo* del gen de angiotensinógeno (AGT), que desempeña un papel fundamental en la regulación de la presión arterial a través del sistema renina angiotensina y que se ha asociado con HTA.<sup>21</sup> Otra región ligada a HTA es la 5q33.3, en esta región hay una gran cantidad de genes, sin embargo, cuatro de ellos son fuertes candidatos a ser analizados con polimorfismos más comunes como los SNPs, estos genes son *IL12B* y *IL17B* (ambos involucrados en eventos inflamatorios), *ADAM19* (metaloproteasa involucrada en la adhesión celular y transducción de señales) y *FABP6* (la cual tiene un papel importante en la unión a ácidos grasos).

### Análisis de asociación

Este tipo de estudio se divide comúnmente en casos y controles, y los basados en familias, en el primero los casos son individuos no relacionados afectados con HTA y controles son individuos sanos no relacionados que no tienen

**Tabla 1.** Regiones genómicas ligadas a HTA con un LOD-score mayor a tres.

Región Genómica	Gen	Función	Referencia
1q42	AGT	Regula la presión sanguínea	[21]
2p22.1	CALM2	Regula enzima a través del calcio	[22]
	NCX1	Intercambia sodio-potasio	[22]
5q33.3	ADRA1	Regula proliferación celular	[22]
	ADRB1	Relajación del músculo liso	[22]
6p23	PLN	Regulador de calcio (involucrado en paro cardíaco)	[22]
	ESR	Factor de transcripción de varios genes	[22]
15q25.1	ANPEP	Convertasa de angiotensina	[22]
17q12-21	MED1	Regulador de la transcripción génica	[23]

Abreviaturas: AGT; angiotensinógeno, CALM2; calmodulina, NCX1; intercambiador de sodio-potasio, ADRA1; receptor alfa adrenérgico-1, ADRB1; receptor beta adrenérgico B1, PLN; fosfolamban, ESR; receptor de estrógenos, ANPEP; aminopeptidasa, MED1; proteína que interacciona con el receptor de esteroides.

antecedentes de HTA, los segundos, involucran a familias, específicamente tríos: progenitores y afectado.<sup>14,15</sup> El objetivo de este diseño de estudio es comparar frecuencias alélicas y genotípicas de la variante estudiada, y entonces observar si existe una diferencia estadística entre los grupos.<sup>14,15</sup> Si la variante es más común en los casos que en los controles, decimos que la variante está asociada con susceptibilidad; si es más común en controles que en individuos afectados, entonces confiere protección. En el caso de los estudios de asociación basados en familias, se emplea un método que se denomina análisis de desequilibrio de transmisión (*transmission disequilibrium test*: TDT), el cual compara la frecuencia con la que los padres heterocigotos transmiten un alelo específico de un marcador genético, por ejemplo tipo SNP al hijo afectado; si la frecuencia del alelo transmitido muestra significancia estadística, se dice que está asociado con la enfermedad.<sup>14,15</sup> La gran mayoría de estudios de asociación están realizados en casos y controles, debido a la relativa facilidad que conlleva a reclutar a individuos no relacionados con HTA e individuos sanos sin antecedentes familiares de HTA; sin embargo, para los casos sólo se deben colectar a aquellos que cumplen con criterios clínicos específicos para HTA, mientras que los controles deben ser los adecuados, ya que una gran parte de ellos están mal evaluados, aquí no sólo se debe realizar un cuestionario con historia de antecedentes hereditarios de la enfermedad, deben además existir otros datos clínicos y de laboratorio. Una mala inclusión y estratificación de casos y controles en el estudio puede resultar en falsas asociaciones o descartar a genes que si pueden tener un efecto en la enfermedad. Así, cuando existe evidencia de una región genómica ligada a HTA, lo que sigue es investigar cuáles

genes son candidatos a estudiar en esta región mediante un diseño de casos y controles. La elección, de uno o varios SNPs en el gen candidato se pueden hacer de acuerdo a su funcionalidad de la variante dentro del gen.

Actualmente se han desarrollado nuevas metodologías de asociación, denominadas estudios de asociación amplios del genoma o estudio de asociación del genoma completo (GWAS).<sup>25,26</sup> Mediante microarreglos de *Affymetrix* o *Illumina* se pueden analizar hasta más de un millón de SNPs;<sup>25-27</sup> el parámetro principal es el desequilibrio de ligamiento (*linkage disequilibrium*: LD), el cual se refiere a una asociación no azarosa de alelos en dos o más *loci* con la enfermedad.<sup>25,28</sup> Estos mismos micro-arreglos permiten además analizar a otro tipo de polimorfismos en el genoma denominados variantes en el número de copias (*copy number variants*: CNVs), los cuales son segmentos de DNA que tienen un tamaño igual o mayor a 1 kb e incluyen inserciones, delecciones o duplicaciones.<sup>27,29,30</sup> Recientemente, los estudios realizados por Tuzun y colaboradores, identificaron 241 CNVs cuando compararon dos genomas de humano.<sup>31</sup> Este tipo de variantes no han dado los resultados esperados debido a el tamaño de sondas que identifican a los CNVs.<sup>29,32</sup> Sólo algunos CNVs han sido asociados a glomerulonefritis y artritis reumatoide. Sin embargo, estos CNVs han sido detectados mediante gen candidato y no por GWAS.<sup>33,34</sup> Hasta ahora, no se han señalado CNVs asociados a HTA.

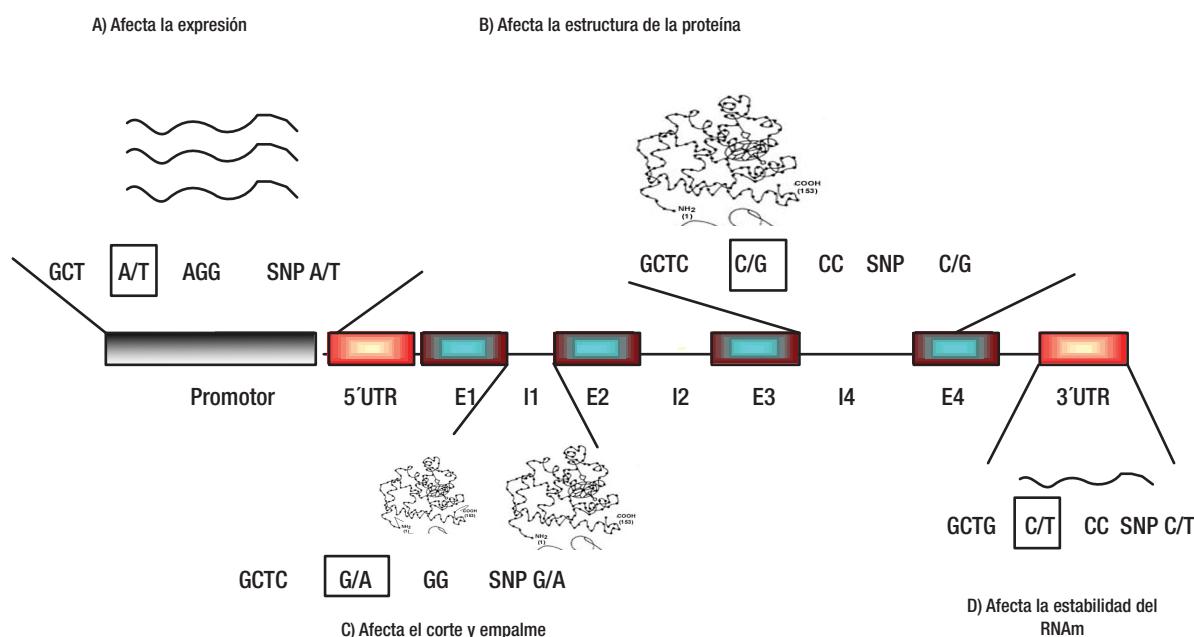
### Causas de asociación de los SNPs

Los estudios de asociación pueden presentar un efecto directo (por su localización dentro del gen puede tener un efecto en el fenotipo de la enfermedad) o indirecto (desequilibrio de ligamiento o estratificación poblacional) entre el SNP analizado y la HTA.

1. *Efecto directo del SNP.* El SNP puede ser el involucrado directo en conferir susceptibilidad o protección a HTA, debido a que puede tener un papel biológico fundamental en la regulación del gen, síntesis de la proteína, regulación de la maduración, por corte y empalme o en la estabilidad del RNAm (**Figura 2**).<sup>35-39</sup>

2. *Desequilibrio de ligamiento.* Algunas veces se asocia un alelo con la enfermedad; sin embargo, es usual que este alelo no sea uno de los involucrados en susceptibilidad o protección sino que una variante cercana o lejana ubicada en el mismo cromosoma sea la verdadera variante involucrada con la susceptibilidad (**Figura 3**). Este tipo de asociación se debe a LD y se puede presentar tanto en estudios de casos y controles como en los basados en familias.

3. *Falsas asociaciones debido a estratificación poblacional.* En ocasiones, las asociaciones encontradas entre un marcador genético y la enfermedad se deben a estratificación poblacional (sub-grupos de individuos con carga ancestral europea, amerindia o africana y que se presentan en diferente proporción en casos y controles, esto ocasiona en algunas veces que las asociaciones encontradas no sean reales). Mediante el análisis de un grupo de marcadores informativos de historia ancestral en casos y controles, se evita este fenómeno (**Figura 4**).



**Figura 2.** Efecto funcional de los SNPs. Los SNPs se dividen en regulatorios y codificantes (SNPs sinónimos; no cambian aminoácidos, y SNPs no sinónimos; cambian aminoácidos). Los SNPs regulatorios pueden afectar los niveles de expresión, el corte y empalme, la traducción y estabilidad del mensajero (A, C y D). Pocos SNPs codificantes sinónimos pueden afectar a un fenotipo, mientras que los SNPs no sinónimos pueden afectar la actividad y función de la proteína (B). UTR; región no traducida, E; Exón, I; Intrón. Diseño de la figura por autores.

### Estudios de asociación en HTA en genes candidatos: ejemplo del sistema de regulación de la presión sanguínea renina-angiotensina

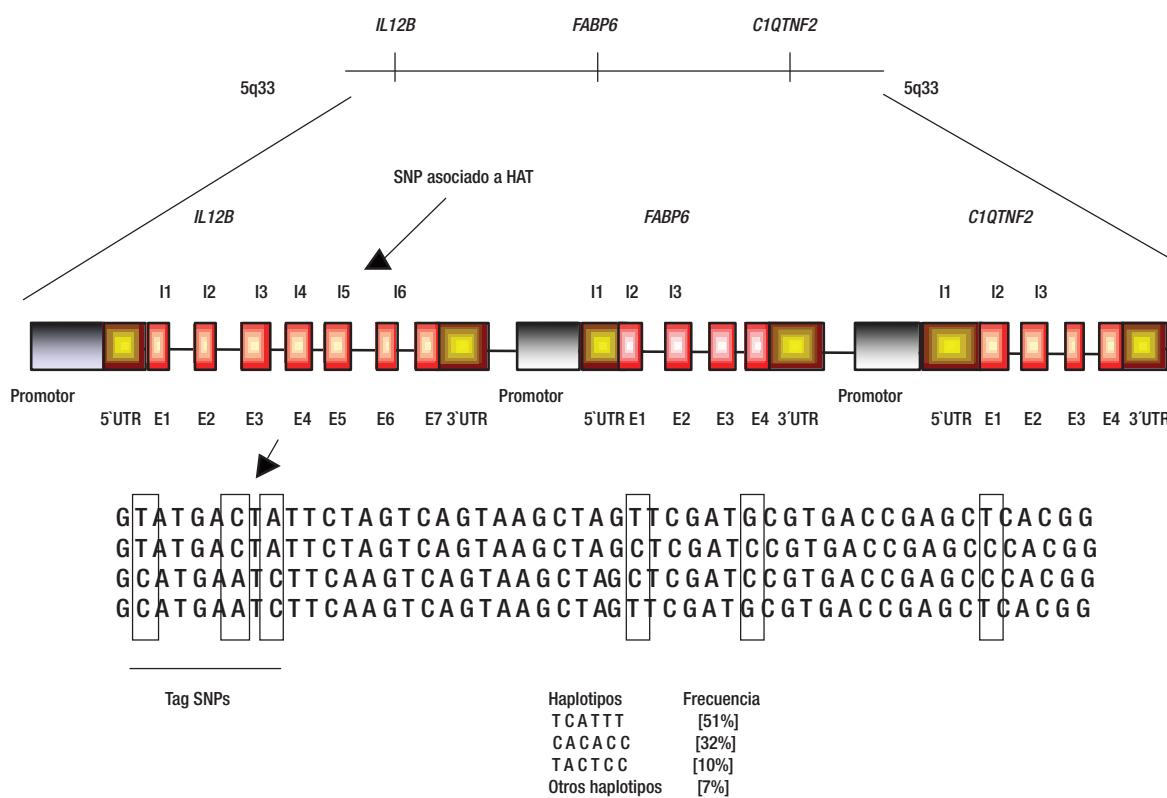
Hasta 2009, los informes sobre SNPs en genes candidatos analizados en HTA fueron pocos.<sup>40-53</sup> Sin embargo, a mediados de 2010, la cantidad de publicaciones en HTA u otras enfermedades las que se manifiesta HTA, se ha incrementado drásticamente.<sup>54-68</sup> Algunos genes que son excelentes candidatos, porque codifican a proteínas que regulan la presión sanguínea y que participan en el sistema renina-angiotensina, son precisamente la enzima convertidora de angiotensina (*Angiotensin-converting enzyme*: *ACE*), angiotensinógeno (*angiotensinogen*: *AGT*) y el receptor 1 de angiotensina II (*angiotensin II type 1 receptor*).<sup>14,21,40-49</sup> Aunque existe una gran cantidad de estudios en estos genes, es importante mencionar que no han sido replicados en las diferentes poblaciones de estudio, debido a un sin número de variables, que incluyen tamaño de muestra pequeña, origen étnico, estratificación poblacional, etcétera (Tabla 2).<sup>41-43,45-47,57,64,66</sup>

De hecho, en tres meta-análisis se evidenció que el genotipo 235T/T del gen *AGT* confiere susceptibilidad a HTA, un último análisis mostró que esta misma variante confiere protección a HTA. Estos resultados controversiales muestran que estos polimorfismos aún deben de estudiarse en otras poblaciones.<sup>42,43,45,47</sup> Una publicación reciente documentó variantes diferentes a la M235T en el gen *AGT* que muestran asociación con HTA, de hecho un meta-análisis demuestra que la variante T174M y dos

variantes ubicadas en la región promotora G-217A y A-20C se asociaron con riesgo a HTA.<sup>51</sup> De esta manera, parece que la combinación de los diferentes alelos puede explicar el riesgo a desarrollar HTA, más que sea debido a un sólo SNP en este gen.

### Otros genes asociados a HTA

Una publicación reciente, con un tamaño de muestra de 1700 casos y 1700 controles, mostró que un tag SNP (SNP-etageta) en el gen *WNK1* está asociado con riesgo a presión sanguínea elevada; este mismo resultado fue apoyado cuando se amplió la muestra a 14 451 pertenecientes a seis diferentes poblaciones (Tabla 2); éste y otros informes apoyan la evidencia de que este gen es sumamente importante en el desarrollo de la HTA, de hecho cuando el mismo sufre de algunas mutaciones, causa pseudo-hipoaldosteronismo, una rara enfermedad mendeliana que se caracteriza por presentar HTA e hipercalemia.<sup>48,49</sup> Otros genes que se han asociado con HTA son los que codifican para el óxido nítrico sintasa endotelial (*endothelial nitric oxide synthase*: *eNOS*), factor de necrosis tumoral-alfa (*tumour necrosis factor-alpha*: *TNF- $\alpha$* ), interleucina-6 (*interleukine-6*: *IL-6*), entre otros;<sup>53,57,64-66</sup> por ejemplo, se ha observado que un SNP ubicado en la subunidad B3 de la proteína G (825C/T) y uno en el gen que codifica al receptor 2 de quimiocinas (190G/A) han sido asociados con susceptibilidad en varones en población Japonesa, mientras que la variante -238G/A de *TNF- $\alpha$*  se ha asociado en mujeres.<sup>46</sup>



**Figura 3.** Efecto funcional de los SNPs. Los SNPs se dividen en regulatorios y codificantes (SNPs sinónimos; no cambian aminoácidos, y SNPs no sinónimos; cambian aminoácidos). Los SNPs regulatorios pueden afectar los niveles de expresión, el corte y empalme, la traducción y estabilidad del mensajero (A, C y D). Pocos SNPs codificantes sinónimos pueden afectar a un fenotipo, mientras que los SNPs no sinónimos pueden afectar la actividad y función de la proteína (B). UTR; región no traducida, E; Exón, I; Intrón. Diseño de la figura por autores.

### Estudios de asociación del genoma completo en HTA

Actualmente, en países desarrollados se han implementado los GWAS mediante micro arreglos de SNPs, estos ensayos sirven para identificar genes asociados a HTA a través del estudio de variantes comunes distribuidas en todo el genoma. Los primeros dos GWAS fueron realizados en 2007 por *The Framingham Heart Study* (FHS) y por el *Wellcome Trust Case Control Consortium* (WTCCC); sin embargo, la ausencia de asociaciones significativas (los valores *p* no fueron estadísticamente significativos; *p* <5x10<sup>-8</sup>, valor mínimo necesario para realizar múltiples correcciones) en estos estudios, ocasionó grandes cuestionamientos acerca de la utilidad de esta metodología en la HTA.<sup>69-71</sup> El principal problema presentado en el primer estudio fue la incorrecta selección de los controles, ya que no se tomaron los parámetros adecuados en la evaluación de la presión sanguínea que se encuentra comúnmente en individuos aparentemente sanos, este grupo de controles además fue común para siete enfermedades comunes. En el segundo estudio, el análisis se realizó mediante el micro arreglo 100 K, que tiene poca cobertura en el

genoma debido a que el chip incluye aproximadamente 100 000 SNPs y no 300 000 como el que utilizó el WTCCC. Un problema común de ambos estudios, fue la no replicación de asociación del gen *WNK1*, en el cual previamente se había identificado que una sola mutación producía pseudo-hipoaldosteronismo.<sup>48,49,52</sup> El problema radicó en que ambos micro arreglos carecieron de Tag SNPs que cubrieran la región del gen *WNK1*, además, otro problema que presentan los GWAS es la no detección de SNPs con una frecuencia mayor a 5%, de manera que no detectan SNP con frecuencias bajas,<sup>72</sup> y en algunas ocasiones estas variantes participan en el desarrollo de las enfermedades. A pesar de los resultados nada alentadores, en el primer estudio algunos SNPs ubicados en los genes *ADAMTS3*, *CDH13*, *CCL20*, *WDR69* mostraron un valor cercano a la asociación con presión sistólica y diastólica. Mientras, que en el segundo GWAS no se identificaron SNPs en genes previamente asociados con HTA y tampoco se identificaron nuevos SNPs asociados con esta patología.<sup>11,69-72</sup> Otros 10 GWAS posteriores, no mostraron asociación entre *WNK1* y HTA, pero sí identificaron SNPs asociados en los siguientes genes: *CDH13*, *STK39*, *LOC344371*, *RASGRP3*, *IMPG1*, *PMS1*, *SLC24A4*, *YWHA7*, *IPO7*, entre otros (Figura 5).<sup>73-82</sup>

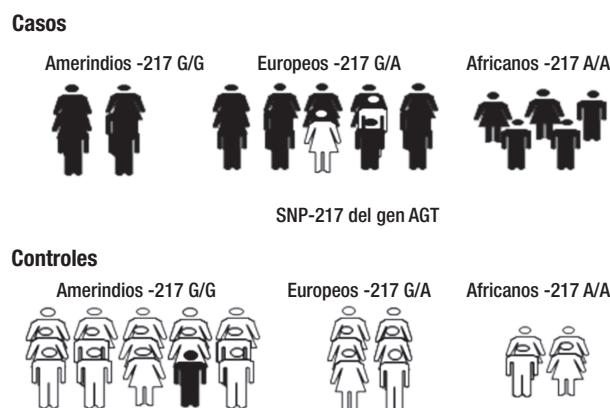


Figura 4. Asociación por estratificación poblacional. Si se comparan las frecuencias alélicas y genotípicas del SNP-217 del gen AGT en los diferentes subgrupos poblacionales que representan a los casos y controles habrá una asociación, debido a que el principal subgrupo que representa a los casos tiene el genotipo G/A (europeos), mientras que el que representa al grupo de los sanos es G/G (americanos). Esta asociación se debe a estratificación poblacional; es decir, un subgrupo con un genotípico determinado está sobre-representado en los casos, es necesario hacer un análisis con AIMs para eliminar esta falsa asociación. Diseño de figura por autores.

Recientemente, Newton y colaboradores, así como Levy y colaboradores, publicaron dos GWAS con resultados muy robustos, basados principalmente en el gran número de muestras que analizaron (por arriba de 30 mil individuos) y a los valores de  $p$  obtenidos ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ).<sup>81,82</sup> Newton y colaboradores, identificaron a ocho *loci* asociados con presión sistólica o diastólica que comprenden a los genes que se enlistan en la Tabla 3. Algunos genes fuertemente asociados a HTA son *CYP17A1*, *CYP1A2*, *FGF5*, *SH2B3*.<sup>81</sup> Por otro lado, Levy y colaboradores identificaron cuatro genes que se asociaron fuertemente a presión sistólica, *ATP2B1*, *CYP17A1*, *PLEKHA7* y *SH2B3* y seis genes asociados con presión diastólica, *SH2B3*, *CSK-ULK3*, *ULK4*, *ATP2B1*, *CACNB2*, *TBX3-TBX5* y uno para hipertensión, *ATP2B1*.<sup>82</sup>

De las variantes encontradas asociadas con HTA, sólo dos genes se comparten en ambos estudios, *CYP17A1* y *SH2B3*. El gen *CYP17A1* codifica para una enzima del citocromo P450, que puede regular el tono vascular periférico y la presión sanguínea.<sup>83</sup> Este gen ha sido asociado con una forma rara de hipertensión que se hereda de manera mendeliana. Por lo anterior, los SNPs del mismo se convierten en candidatos para futuros estudios de casos y controles. Por otro lado, el gen *SH2B3* codifica para una proteína adaptadora de linfocitos; este SNP que resultó asociado a presión diastólica, se encuentra en el exón tres y cambia al aminoácido arginina por triptófano (R262W) en la proteína. Este gen se expresa en células precursoras

hematopoyéticas y en células endoteliales.<sup>84</sup> Ratones knockout para *SH2B3* muestran disminución en los progenitores hematopoyéticos, sugiriendo que el alelo de menor frecuencia (*Minor allele frequency: MAF*) resulte en la pérdida de la función de *SH2B3*.<sup>85</sup> Se ha observado que en respuesta a estímulos inflamatorios, *SH2B3* regula negativamente la transducción de señales en células endoteliales, un tipo celular que juega un papel fundamental en la regulación de la presión sanguínea y aterosclerosis. Un tercer gen que se asoció fuertemente a esta patología fue *FGF5*, este gen codifica a una proteína involucrada en la proliferación y crecimiento de diversos tipos celulares incluyendo a cardiomocitos, éste además se ha asociado a angiogénesis.<sup>86</sup> Cabe aclarar que estos genes identificados mediante GWAS han sido replicados en diversas poblaciones.<sup>87-89</sup>

### Estudios genéticos en enfermedades cardiovasculares en México

En nuestro país, no hay datos de que señalen estudios genéticos y genómicos en esta enfermedad tan prevalente y de consecuencias mortales. Sin embargo, algunos estudios realizados en el Instituto Nacional de Cardiología han arrojado una serie de datos de asociación entre polimorfismos y diversas enfermedades cardiovasculares que incluyen a la enfermedad arterial coronaria, cardiopatía dilatada idiopática, cardiopatía reumática inactiva. Algunos genes analizados y que han mostrado que juegan un papel importante en el desarrollo de estas patologías son *HLA-DR*, *HLA-DQ*, *TNF- $\alpha$* , entre otros.<sup>90</sup> Por otro lado, la variante del tipo inserción/deleción en el gen *ACE* se asoció a presión sanguínea sistólica<sup>91</sup> en mexicanoamericanos.

Por otro lado, se analizaron tres polimorfismos que incluyen al -786T/C, Glu298Asp y un repetido en tandem de número variable (*Variable number tandem repeat: VNTRs*) de 27 pb ubicado en el intrón 4 del gen óxido nítrico sintasa endotelial, aunque el análisis no reflejó una asociación con HTA o presión sanguínea sistólica o diastólica, las variantes -786T/C y el VNTR se asociaron con niveles de triglicéridos y albúmina-creatinina, respectivamente.<sup>92</sup> Uno de estos polimorfismos, el Glu298Asp fue también analizado en población mexicana con infarto del miocardio (IAM) con elevación ST, y se encontró una asociación entre el polimorfismo y la enfermedad.<sup>93</sup> Por otro lado, se analizó el SNP 677C/T del gen *MTHFR* que codifica a la 5-10 metilen-tetrahidrofolato reductasa en individuos con IAM con elevación ST y no se encontró asociación entre casos y controles.<sup>94</sup> Por otra parte, Meaney (datos no publicados) investigaron un polimorfismo inserción/deleción ubicada en el intrón 16 del gen *ACE* en THA sin encontrar ninguna asociación entre el polimorfismo y la enfermedad.<sup>95</sup>

### Perspectivas en el tratamiento clínico y la funcionalidad biológica de los SNPs en HTA

Los GWAS y de genes candidato en HTA han dado evidencia acerca de polimorfismos asociados a esta patología; sin embargo, es necesario realizar estudios de replicación en las diferentes poblaciones, incluyendo a la nuestra para saber si éstos causan susceptibilidad. Es bien conocido que



Tabla 2. Ejemplos de genes asociados a HTA en diferentes poblaciones.

Gen	Polimorfismo	Función	Diseño de estudio	OR	p	Población	Replicación	Referencia
WNK1	Varios SNPs	Regula la presión sanguínea	Casos y controles	0.6	4.8X-8	Reino Unido	Varias poblaciones	[48,49,52]
GNB3	825CT	Tono del músculo liso	Casos y controles	1.6	0.007	Japonesa	Turquesa	[46]
CCR2	190GA	Leucocitosis	Casos y controles	1.9	0.008	Japonesa	Aún no estudiada	[46]
AT1R	A1166C	Regula la presión sanguínea	Casos y controles	1.43	0.009	Franceses	Finlandeses	[57]
AGT	235MT	Regula la presión sanguínea	Casos y controles	ND	< 0.01	Utha y Francia	Varias poblaciones	[21, 42, 43, 45]
ACE	I/D	Regula la presión sanguínea	Casos y controles	ND	<0.01	Australia	México-americanos	[40, 41]

Abreviaturas: ND; no determinado, WNK1; proteín-cinasa deficiente de lisina 1, GNB3; polipéptido beta 3, proteína G, CCR2; receptor 2 de quimocina, AT1R; receptor tipo 1 de angiotensina II, AGT; angiotensinógeno, ACE; enzima convertidora de angiotensina.

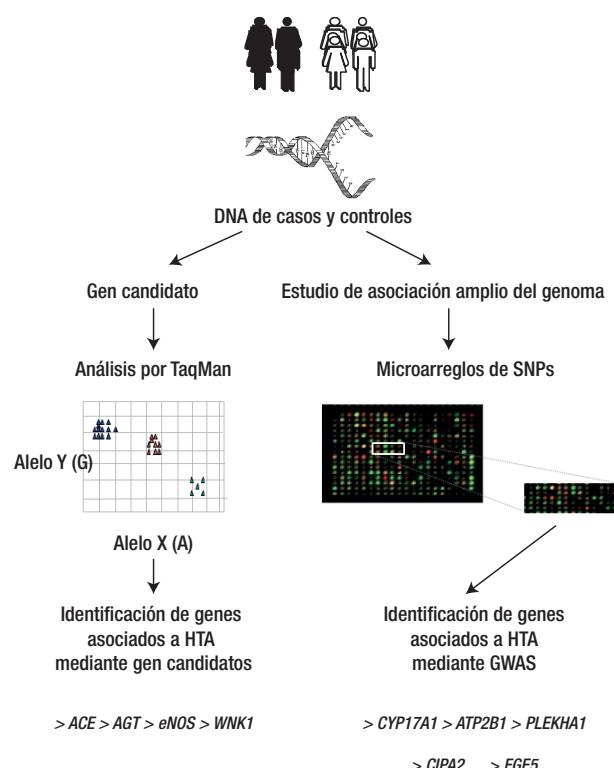
Tabla 3. Genes encontrados asociados a HTA mediante GWAS con mayor significancia estadística.

Gen	Polimorfismo	Función	HTA	PSS	PSD	p	Población	Referencia
CYP17A1	rs11191548	Involucrado en retención de sal e HTA		✓		7X10-24	Varias poblaciones	[81,82,87]
CYP1A2	rs1378942	Efectos en la regulación renal			✓	1X10-23	Varias poblaciones	[81,82]
FGF5	rs16998073	Proliferación de miocitos cardiacos			✓	1X10-21	Varias poblaciones	[81,82,87,88]
SH2B3	rs653178	Regulación negativa de la inflamación		✓	✓	3X10-18	Varias poblaciones	[81,82]
MTHFR	rs17367504	Eventos procoagulantes y daño endotelial		✓		2X10-13	Varias poblaciones	[81,82,87]
ATP2B1	rs2681492	Regulador del bombeo de calcio	✓	✓	✓	3X10-11	Varias poblaciones	[81,82,87,89]
CSK-ULK3	rs6495122	Proliferación celular del músculo liso			✓	1.8X10-10	Varias poblaciones	[81,82,87]
ULK4	rs9815354	Función desconocida en HTA			✓	2.5X10-9	Varias poblaciones	[81,82]
PLEKHA7	rs3831815	Función desconocida en HTA		✓		1.9X-09	Varias poblaciones	[81,82]
c10orf107	rs1530440	Función desconocida en HTA			✓	1X10-9	Varias poblaciones	[81,82]
ZNF652	rs16948048	Regula transcripción de genes			✓	5X10-9	Varias poblaciones	[81,82,88]
PLCD3	rs12946454	Regula en tono del músculo liso vascular		✓		1X10-8	Varias poblaciones	[81,82]
CACNB2	rs11014166	Canal de calcio	✓		✓	1.2X10-8	Varias poblaciones	[81,82]
TBX3-TBX5	rs2384550	Involucrado en malformaciones cardiacas			✓	3.8X10-8	Varias poblaciones	[81,82]

Abreviaturas: HTA; hipertensión arterial, PSS; presión sanguínea sistólica, PSD; presión sanguínea diastólica, CYP17A1; citocromo P450 17A1, CYP1A2; citocromo P450 1A2, SH2B3; proteína adaptadora 3 SH2B, MTHFR; metilentetrahidrofolato reductasa, ATP2B1; ATPasa transportadora de calcio 1, CSK; tirosin-quinasa c-src, ULK4; rein-treonin-cinasa 4, PLEKHA7; proteína 7 que contiene un dominio PH, c10orf107; proteína hipotética 107, ZNF652; dedo de zinc 652, CACNB2; subunidad 2 del canal de calcio, TBX5; factor de transcripción 5 de la caja , FGF5; factor de crecimiento 5 de fibroblastos.

entre las poblaciones existe una gran heterogeneidad genética, esto trae la posibilidad que SNPs asociados en esta patología en poblaciones caucásicas no se repliquen en hispanas, africanas u otras. Se debe además evaluar la correlación entre genotipos y el aspecto clínico y de tratamiento, por ejemplo, comúnmente la inserción/deleción ubicado en el intrón 15 de ACE se ha asociado a HTA en diversas poblaciones, algunos fármacos han sido evaluados tomando en cuenta a este polimorfismo; sin embargo, los resultados no correlacionan entre variante y respuesta al tratamiento.<sup>96</sup> Entonces, es posible que estas variantes asociadas estén en LD con otra variante que

causa susceptibilidad y que aún no han sido identificadas. Recientemente, en este mismo gen ACE se analizó el efecto de tres polimorfismos ubicados en el promotor y se observó que estos alteran los niveles de expresión, esto correlacionó con respuesta al tratamiento a inhibidores de ACE y B-bloqueadores.<sup>97</sup> Por otro lado, es necesario evaluar el efecto funcional de los SNPs ubicados en los intrones, exones, promotores, 5' y 3' UTRs, enhancer, etcétera, en los diversos genes asociados a esta patología, de esta manera podremos determinar la relevancia biológica dentro de una célula, tejido u organismo entero y ver su efecto en el fenotipo hipertenso.



**Figura 5. Análisis de asociación casos y controles.** La identificación de genes asociación a HTA (ACE, AGT, eNOS, WNK1, entre otros) se ha realizado principalmente mediante gen candidato y con la técnica de TaqMan, mientras que los GWAS realizados con microarreglos han identificado a genes como CYP17A1 y 2, FGF5, SHB3, entre otros. Diseño de figura por autores.

## Conclusión

A pesar de que en las últimas décadas se han identificado variantes genéticas asociadas con la HTA, estos estudios han sido poco replicados en las diferentes poblaciones debido a diversos problemas, que incluyen el planteamiento del problema, tamaño de muestra, bajo poder estadístico, estrategia de estudio, estructura de población, etc. Aún así se ha hecho un gran esfuerzo para identificar las variantes genéticas que están implicadas en la etiología de la HTA y de las enfermedades cardiovasculares. Recientemente se ha desarrollado una estrategia nueva que incluye estudiar ampliamente o completamente el genoma mediante micro arreglos de SNPs. Desafortunadamente este tipo de tecnología no se ha aplicado en la mayoría de países en vías de desarrollo debido a su elevado costo y al número de muestras que se requieren para obtener datos contundentes. Es importante hacer notar que los estudios de GWAS son relativamente nuevos en las enfermedades multifactoriales, donde se incluye a la HTA. Sin embargo, este tipo de análisis nos muestra un panorama general acerca de las variantes en el genoma asociadas con ciertas características, como la presión sistólica o diastólica altas o HTA. Es importante mencionar que aunque parece que estamos en una etapa donde estos estudios

de GWAS parecen resolver todo, no es así debido a que también presentan varios inconvenientes como bajo desequilibrio de ligamiento en varias regiones del genoma, además de no capturar SNPs con una frecuencia menor a 5%, y en algunas ocasiones estas variantes sí participan en el desarrollo de la enfermedad. Así, la completa identificación de los factores genéticos de riesgo en HTA tendrá en un futuro no muy lejano un gran potencial en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, tratamiento y predicción de la enfermedad.

## Referencias

1. Vargas-Alarcón G. Physiopathogenesis of hypertension. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:157-160.
2. Mongeau JG. Heredity and blood pressure. *Semin Nephrol* 1989;9:208-216.
3. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, et al. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002;53:688-708.
4. Luft FC. Hypertension as a complex genetic trait. *Semin Nephrol* 2002;22:115-126.
5. The World Health Organization. The World Health Report 2002- Reducing Risks, Promoting Healthy Life. WHO, 2002.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
7. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
8. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-1888.
9. Titze J, Ritz E. Salt and its effect on blood pressure and target organ damage: new pieces in an old puzzle. *J Nephrol* 2009;22:177-189.
10. Mark AL, Correia M, Morgan DA, et al. Obesity-Induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999;33:537-541.
11. Rafiq S, Anand S, Roberts R. Genome-wide association studies of hypertension: Have they been fruitful? *J Cardiovasc Transl Res* 2010;3:189-196.
12. O'Shaughnessy KM. The genetics of essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:5-11.
13. McIlhenny ML, Shaffer JW, Hines EA Jr. The heritability of blood pressure. An investigation of 200 twin pairs using the cold pressure test. *J Hopkins Med J* 1975;136:57-74.
14. Ruppert V, Maisch B. Genetic of human hypertension. *Herz* 2003;28:655-662.
15. Mathew C. Science, medicine, and the future: Postgenomic technologies; hunting the genes for common disorders. *BMJ* 2001;322:1031-1034.
16. Litt M, Luty JA. A hypervariable microsatellite revealed by in vitro amplification of a dinucleotide repeat within the cardiac muscle actin gene. *Am J Hum Genet* 1989;44:397-401.
17. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000;405:847-856.
18. Ronaghi M, Langaa T. Single nucleotide polymorphism: discovery, detection and analysis. *Personalized Medicine* 2005;2:111-125.
19. Mayeux R. Mapping the new frontier: complex genetic disorders. *J Clin Invest* 2005;115:1404-1407.
20. Elahi E, Kumm J, Ronaghi M. Global genetic analysis. *J Biochem Mol Biol* 2004;37:11-27.
21. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YY, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71:169-180.

22. Krushkal J, Ferrell R, Mockrin SC. Genome-wide linkage analysis of systolic blood pressure using highly discordant sibling. *Circulation* 1999;99:1407-1410.
23. Ledy D, DeStefano AL, Larson MG, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17: genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2000;36:477-483.
24. Daly AK. Candidate gene case-control studies. *Pharmacogenomics* 2003;4:127-139.
25. McCarthy MI, Abecasis GA, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9:356-69.
26. Shi J, Wang Y, Huang W. Development and application of genotyping technologies. *Sci China C Life Sci* 2009;52:17-23.
27. Kirov G, Nicolov I, Georgieva L, et al. Pooled DNA genotyping of Affymetrix SNP genotyping arrays. *BMC Genomics* 2006;7:27.
28. Morton NE. Linkage disequilibrium maps and association mapping. *J Clin Invest* 2005;115:1425-1430.
29. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006;444:444-454.
30. Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, et al. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet* 2004;36:949-951.
31. Tuzum E, Sharp AJ, Bailey JA, et al. Fine-scale structural variation of the human genome. *Nat Genet* 2005;37:727-732.
32. Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet* 2006;7:85-97.
33. McKinney C, Mirrman ME, Chapman PT, et al. Evidence for an influence of chemokine ligand 3-like 1 (CCL3L1) gene copy number on susceptibility to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:409-413.
34. Aitman TJ, Dong R, Vyse TJ, et al. Copy number polymorphism in Fcgr3 predisposes to glomeronephritis in rats and humans. *Nature* 2006;439:851-855.
35. Baca V, Orozco L. La genética de las enfermedades complejas en: La frontera: Genética Molecular de la enfermedad. Ed. Instituto Politécnico Nacional. 2004;pp:77-91.
36. De Gobbi M, Viprakasit V, Hughes JR, et al. A regulatory SNP causes a human genetic disease by creating a new transcriptional promoter. *Science* 2006;312:1215-1217.
37. Knight JC. Functional implications of genetic variation in non-coding DNA for disease susceptibility and gene regulatory. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:493-501.
38. Knight JC. Regulatory polymorphisms underlying complex disease traits. *J Mol Med* 2005;83:97-109.
39. Hunt R, Sauna ZE, Ambudkar SV, et al. Silent (Synonymous) SNPs: Should We Care About Them? *Methods Mol Biol* 2009;578:23-39.
40. Zee RY, Lou YK, Griffiths LR, et al. Association of a polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:9-15.
41. Thammem F, Voruganti VS, He X, et al. Genetic variants in the renin-angiotensin system genes are associated with cardiovascular-renal-related risk factors in Mexican Americans. *Hum Genet* 2008;124:557-559.
42. Kunz R, Kreutz R, Beige J, et al. Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites: A systematic review and methodological appraisal. *Hypertension* 1997;30:1331-1337.
43. Lalouel JM, Rodwasser A. Genetic susceptibility to essential hypertension: insight from angiotensinogen. *Hypertension* 2007;49:597-603.
44. Thiel B, Weder AB. Genes for essential hypertension: hype, help, or hope? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000;2:187-193.
45. Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1269-1275.
46. Izawa H, Yamada Y, Okada T, et al. Prediction of genetic risk for hypertension. *Hypertension* 2003;41:1035-1040.
47. Mondry A, Loh M, Liu P, et al. Polymorphisms of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC Nephrol* 2005;6:1.
48. Newhouse SJ, Wallace C, Dobson R, et al. Haplotypes of the WNK1 gene associate with blood pressure variation in a severely hypertensive population from the British genetics of hypertension study. *Hum Mol Genet* 2005;14:1805-1814.
49. Tobin MD, Releigh SM, Newhouse S, et al. Association of WNK1 gene polymorphism and haplotypes with ambulatory blood pressure in the general population. *Circulation* 2005;112:3423-3429.
50. Deng AY. Genetic basis of polygenic hypertension. *Hum Mol Genet* 2007;2:195-202.
51. Pereira TV, Nunes AC, Rudnicki M, et al. Meta-analysis of association of 4 angiotensinogen polymorphisms with essential hypertension: a role beyond M235T? *Hypertension* 2008;51:778-783.
52. Newhouse S, Farrall M, Wallace C, et al. Polymorphisms in the WNK1 Gene are Associated with Blood Pressure Variation and Urinary Potassium Excretion. *Plos One* 2009;4:e5003.
53. Niu W, Qi Y, Qian Y, et al. The relationship between apolipoprotein E  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4 polymorphism and hypertension: a meta-analysis of six studies comprising 1812 cases and 1762 controls. *Hypertens Res* 2009;32:1060-1066.
54. Ying CQ, Wang YH, Wu ZH, et al. Association of the renin gene polymorphisms and the haplotypes with essential hypertension in the Mongolian population. *Clin Exp Hypertens* 2010;32:293-300.
55. Niu W, Wu S, Zhang Y, et al. Validation of genetic association in apelin-AGTRL1 system with hypertension in a larger Han Chinese population. *J Hypertens* 2010;28:1854-1861.
56. Ong KL, Li M, Tso AW, et al. Association of genetic variants in the adiponectin gene with adiponectin level and hypertension in Hong Kong Chinese. *Eur J Endocrinol* 2010;163:251-257.
57. Wang JL, Xue Li, Hao PP, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010;11:127-135.
58. Li N, Luo W, Zhang J, et al. Association of genetic variations in the FURIN gene with hypertension. *BMC Med Genet* 2010;11:124.
59. Niu W, Qi Y, Gao P, et al. A meta-analysis of the bradykinin B2 receptor gene -58C/T polymorphism with hypertension. *Clin Chim Acta* 2010;411:324-328.
60. Niu WQ, Zhang Y, Ji KD, et al. Lack of association between  $\alpha$ -adducin G460W polymorphism and hypertension: evidence from a case-control study and a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2010;24:467-474.
61. Coto E, Tavira B, Marín R, et al. Functional polymorphism in the CYP3A4, CYP3A5, and CYP21A2 genes in the risk for hypertension in pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;397:576-579.
62. Niu WQ, Qi Y. Meta-based association of the lipoprotein lipase gene S447X variant with hypertension and blood pressure variation. *J Hum Hypertens* 2010 Online.
63. Palmirota R, Ferroni P, Ludovici G, et al. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension. *Clin Biochem* 2010 Online.
64. Niu W, Qi Y, Gao P, et al. Association between angiotensin converting enzyme G2350A polymorphism and hypertension risk: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosteron Syst* 2010 Online.
65. Souza-Costa DC, Belo VA, Silva PS, et al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. *Int J Obes (London)* 2011;35:387-92.
66. Niu W, Qi Y. Association of angiotensin II type 1 receptor gene +1166A>C polymorphism with hypertension risk: evidence from a meta-analysis of 16474 subjects. *Hypertens Res* 2010 Online.
67. Nielsen SJ, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, et al. Tyrosine hydroxylase polymorphism (C-824T) and hypertension: a population-based study. *Am J Hypertens* 2010;23:1306-11.
68. Wang B, Zhang G, Ouyang J, et al. Association of DNA polymorphism within the CYP11B2/CYP11B1 locus and postoperative hypertension risk in the patients with aldosteron-producing adenomas. *Urology* 2010;76:1018.e1-7.

69. O'Shaughnessy KM. Dissecting complex traits: recent advances in hypertension genomics. *Genome Med* 2009;1:43.
70. Levy D, Larson M, Benjamin E, et al. Framingham heart study 100K project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. *BMC Med Genet* 2007;8:53.
71. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-678.
72. Ehret GB. Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010;12:17-25.
73. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331-1336.
74. Kato N, Miyata T, Tabara Y, et al. High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese National Project. *Hum Mol Genet* 2008;17:617-627.
75. Sabatti C, Service SK, Hartikainen AL, et al. Genome-wide association analysis of metabolic traits in a birth cohort from a founder population. *Nat Genet* 2009;41:35-46.
76. Wang Y, O'Connell JR, McArdle PF, et al. From the cover: whole-genome association study identifies STK39 as a hypertension susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:226-231.
77. Org E, Eyheramend S, Peeter J, et al. Genome-wide scan identifies CDH13 as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European population. *Hum Mol Genet* 2009;18:2288-2296.
78. Yang HC, Liang YJ, Wu YL, et al. Genome-wide association study of young-onset hypertension in the Han Chinese population of Taiwan. *Plos One* 2009;4:55459.
79. Cho YS, Go MJ, Kim YJ, et al. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing quantitative traits. *Nat Genet* 2009;41:527-534.
80. Adeyemo A, Gerry N, Chen G, et al. A genome-wide association study of hypertension and blood pressure in african americans. *Plos One* 2009;5:e1000564.
81. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 2009;41:666-76.
82. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 2009;41:677-687.
83. Nebert DW, Dalton TP. The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2006;6:947-960
84. Fitau J, Boulday G, Coulon F, et al. The adaptor molecule Link negatively regulates tumor necrosis factor-alpha-dependent VCAM-1 expression in endothelial cells through inhibition of the ERK1 and -2 pathways. *J Biol Chem* 2006;281:20148-20159.
85. Velazquez L, Cheng AM, Fleming HE, et al. Cytokine signaling and hematopoietic homeostasis are disrupted in Link-deficient mice. *J Exp Med* 2002;195:1599-1611.
86. Vatner SF. FGF induces hypertrophy and angiogenesis in hypercontracting myocardium. *Circ Res* 2005;96:705-707.
87. Takeuchi F, Isono M, Katsuya T, et al. Blood pressure and hypertension are associated with 7 loci in the Japanese population. *Circulation* 2010;121:2302-2309.
88. Niu W, Zhang Y, Ji K, et al. Confirmation of top polymorphism in hypertension genome wide association study among Han Chinese. *Clin Chim Acta* 2010;411:1491-1495.
89. Tabara Y, Kohara K, Kita Y, et al. Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: the Japanese Millennium Genome Project. *Hypertension* 2010;56:973-980.
90. Vargas-Alarcón G. Polimorfismos genéticos en enfermedades cardiovasculares. La experiencia en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. *Arch Cardiol Mex* 2007;77:88-93.
91. Thammem F, Voruganti VS, He X, et al. Genetic variants in the renin-angiotensin system genes are associated with cardiovascular-renal-related risk factors in Mexican Americans. *Hum Genet* 2008;124:557-559.
92. Nath SD, He X, Voruganti VS, et al. The 27-bp repeat polymorphism in intron 4 (27 bp-VNTR) of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with albumin to creatinine ratio in Mexican Americans. *Mol Cell Biochem* 2009;331:201-205.
93. Isordia-Salas I, Leaños-Miranda A, Borrayo-Sánchez G. The Glu-298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with premature ST elevation myocardial infarction in Mexican population. *Clin Chim Acta* 2010;411:78.
94. Isordia-Salas I, Trejo-Aguilar A, Valadés-Mejía MG, et al. C677T polymorphism of 5, 10 MTHFR gene in young Mexican subjects with ST-elevation myocardial infarction. *Arch Med Res* 2010;41:246-250.
95. Meaney E. Molecular aspect of systemic arterial hypertension. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:170-175.
96. Turner ST, Shawartz GL, Chapman AB, et al. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertens* 2001;19:1-11.
97. Johnson AD, Gong Y, Wang D, et al. Promoter polymorphisms in ACE (angiotensin I-converting enzyme) associated with clinical outcomes in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:36-44.