

DETERMINANTELE GENETICE CA ŞI SOLUȚII PERSONALIZATE ÎN MANAGEMENTUL HTA

¹Nadejda SAPOJNIC, ¹Alexandru CARAUS, ¹Vitalie MOSCALU,
¹Valeria DABIJA, ²Mihaela CARAUS.

¹IMSP Institutul de Cardiologie, Chisinau, Moldova

²Spitalul de Recuperare cardiovasculara, Iasi, Romania

e-mail: sapojnic_nadia@yahoo.com

Rezumat

Hipertensiunea arterială (HT) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. În pofida eforturilor comune aplicate de comunitatea medicală globală, HT rămâne a fi rău controlată. Între 5-30% dintre pacienți cu HT în tratament nu vor atinge obiectivele în materie de valori-țintă a TA, condiție definită ca „rezistență la tratament” (HTRT). În dezvoltarea HTRT sunt incriminați un grup heterogen de factori de risc, iar factorii genetici și de mediu ar juca roluri echiimportante. Aprecierea determinantelor genetice individuale ar facilita realizarea unui „profil individual” al acestuia și ar face posibilă alegerea unei terapii individualizate și, deci, optime pentru fiecare bolnav. Această abordare individualizată deschide calea medicinei personalizate. În hipertensiologie, existența acestui profil genetic personalizat reprezintă o

veritabilă sursă de vulnerabilitate genetică individuală pentru fiecare bolnav și constituie în egală măsură un obstacol, dar și o țintă majoră pentru modelarea unor scheme farmacoterapice personalizate în scopul atingerii cât mai eficiente a valorilor țintă a TA

Cuvinte-cheie: hipertensiune rezistentă, heritabilitate, determinante genetice

Summary. Use of genetic determinants to tailor personalizing medicine in essential hypertension

Hypertension is an important global public health issue. Despite all the efforts applied by medical community worldwide, HT remains to be poorly controlled. Prevalence studies of resistant hypertension (HTRT) reported prevalence rates range from 5–30% in patients with treated HT. A heterogeneous group of risk factors are incriminated to play the role in the development of resistance to treatment and genetic determinants could be of peculiar interests. The assessment of “individual genetic profile” would facilitate to tailor an individualized and, therefore, optimal therapy for each patient. This individualized approach opens the way for personalized medicine. In hypertensiology, the existence of this „individualized genetic profile” is a source of true vulnerability for patient but, also, a major target to reach for physician, in order to achieve the best BP control.

Key-words: hypertension, heritability, genetic determinant

Резюме. Использование генетических детерминант для персонализированного подхода при эссенциальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) является важной социально-значимой проблемой современного общества. Несмотря на совместные усилия мирового медицинского сообщества, АГ остается плохо контролируемой. От 5 до 30% пациентов с АГ не достигают целевых показателей относительно уровней АД на лечении, состояние, определяемое как «резистентность к лечению, РАГ». В патогенезе РАГ инкриминируют роль разнородной группы факторов, в том числе и генетических. Определение индивидуальных генетических детерминант позволят создание индивидуального профиля пациента и селекцию индивидуализированной, и, следовательно, и оптимальную терапию для каждого пациента. Этот индивидуальный подход открывает путь для персонализированной медицины. В гипертензиологии существование этого персонализированного генетического профиля представляет собой истинный источник индивидуальной уязвимости для пациента, но также и главной целью для моделирования более персонализированных схем фармакотерапии для достижения наиболее эффективных целевых значений ТА.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, наследственность, генетические детерминанты

Hipertensiunea arterială (HTA) este unul din factorii majori de risc cardiovasculari și concomitent afecțiunea cardiovasculară cea mai frecventă, fiind întâlnită la circa 25% din populația adultă și la 60% din persoane cu vârsta de peste 60 ani [1]. Estimativ, către 2025 1,5 mlrd de oameni vor fi hipertensivi [2, 3, 4], astfel că afirmația HTA este „necontrolată și cucerește lumea” nu este o hiperbolizare. Conform datelor statistice furnizate de Organizația Mondială a Sănătății (studiul STEPS), circa 40,4% din populația Republicii Moldova suferă de HTA [5, 6]. Relația dintre HTA și riscul cardiovascular a fost demonstrată în ultimii 50 de ani și s-a dovedit că este independentă de alți factori de risc cardiovasculari și continuă pentru toate formele de modificări: cardiace - hipertrofia ventriculară stângă (HVS), disfuncție diastolică (DD) și sistolică a miocardului VS; vasculare - accident vascular cerebral, boală coronariană aterosclerotică, boală vasculară periferică; renale – microalbuminurie, proteinurie, insuficiența renală [1]. HTA sporește riscul de dezvoltare a AVC de 4 ori, în special pentru infarct ischemic decât hemoragic (aproximativ 85% din AVC sunt de tip ischemic, iar 15% - tip hemoragii intracerebrale sau subarahnoidiene [7]), depășind riscul de dezvoltare a IMA (riscul CPI sporește de 2 ori) [8].

Pînă la 1/3 din pacienții hipertensivi, intrați în tratament în desfășurare, nu vor atinge obiectivele în materie de țintă de valori tensionale. Cauzele acestui „eșec farmacoterapic” ar fi numeroase, iar conform taxonomiei HTA aceasta situație este clasată ca „rezistență la tratament antihipertensiv”. Etiologia și determinantele rezistenței la tratament pot fi variate, de la „veritabile” la „pseudo-rezistență”. Hipertensiunea arterială este definită ca rezistentă (HTRT) la tratament atunci când, aplicând strategia terapeutică recomandată, nu se obține reducerea valorilor TAS și TAD de cabinet <140 mm Hg și/sau <90 mm Hg și, respectiv, controlul inadecvat al TA este demonstrat prin MATA sau MDTA la pacienții cu aderență la tratament confirmată [9]. Strategia terapeutică recomandată trebuie să includă măsuri adecvate ale stilului de viață și tratament la doze optime indicate sau cel mai bine tolerate de pacienți, din trei sau mai multe clase antihipertensive, care trebuie să includă un diuretic, tipic un IECA sau un BRA și un BCC [9, 10]. Hipertensiunea pseudo-rezistentă și cauzele secundare de hipertensiune trebuie să fi fost excluse. Studii privind prevalența hipertensiunii rezistente sunt limitate de variația definițiilor utilizate, dar sunt raportate prevalențe între 5-30% la pacienții cu hipertensiune în tratament. În urma aplicării unei definiții stricte și

excluzând cauzele de HTA pseudorezistentă, adevărata prevalență este cel mai probabil <10% în rândul pacienților în tratament. Pacienții cu hipertensiune rezistentă au un risc crescut de afectare de organ țintă mediată de hipertensiune (AOTMH), boală cronică renală și evenimente cardiovasculare premature [9, 10].

Hipertensiunea arterială esențială constituie o patologie multifactorială în realizarea căreia factorii genetici și de mediu joacă un rol echiimportant. Agregarea familială înaltă a HTA documentează prezența unui component genetic important. Factorului ereditar i se atribuie 30% din excesul tensional, în timp ce influențelor de ambianță – celelalte 70% [11, 12, 13]. Un istoric familial pozitiv este o caracteristică frecvent întâlnită la pacienții hipertensivi, cu o rată de transmitere estimată ce variază între 35 și 50% în majoritatea studiilor [9, 10, 12]. Mai multe studii recente au estimat că ponderea eredității (numită *heritabilitate*) în etiologia HTA este cuprinsă între 31 și 68% (14, 15), iar rudele de gradul I ale bolnavilor cu HTA au un risc de trei-patru ori mai mare de a dezvolta boala comparativ cu populația generală. Deci, HTA este o interacțiune maladaptivă între genomul uman și societatea modernă.

Fiind o afecțiune înalt heterogenă, mai multe studii de asociere la nivelul întregului genom și meta-analizele lor au identificat 120 de loci care sunt asociați cu reglarea TA, dar împreună aceștia explică doar 3,5% din trăsături. Determinantele principale ale TA se intersectează într-o rețea complexă, intricată, de căi fiziologice care asigură prin numeroase mecanisme homeostazia hemodinamica, iar perturbarea oricăreia din aceste căi fiziologice – produsă de factori de mediu și de factori genetici – va avea ca efect creșterea post-sarcinii [14]. Chiar dacă aceste mecanisme reglatoare au fost studiate extensiv în ultimele decenii, rolul tuturor pieselor din aceste interacțiuni complexe rămân a fi în zona gri. Cert este că aceste procese sunt reglate de un spectru larg de molecule codificate de un set de gene, a căror expresie este dirijată de mecanisme genetice sau epigenetice, fiecare dintre ele având un grad propriu și specific de exprimare la nivel de individ. Această „individualitate” eminentă esențială a unui mecanism fiziopatogenetic față de celelalte și condiționează cuantumul propriu de aport în ponderea interacțiunilor complexe, care determină HTA și rezistența acesteia la tratament. Linkajul dintre rezistență veritabilă la tratament și determinatele genetice ar prezenta o inerență logică, dedusă contextual din obiectivele moderne ale managementul pacientului de a individualiza strategiile de tratament, configurând opțiunile existente în dotarea comunității medicale pentru a mari eficiența farmacoterapiei

pentru fiecare individ. Aprecierea determinantelor genetice individuale și de grup ar facilita realizarea unui „profil individual” al acestuia și ar face posibilă alegerea unei terapii optime pentru un anumit bolnav cu stabilirea unui prognostic mai exact.

Factorii de risc incriminați în dezvoltarea rezistenței la tratament al HT (HTRT) includ vârsta avansată, afecțiunile renale cronice, obezitatea, diabetul zaharat și rasa afroamericană (rasa afroamericană este expusă unui risc dublu de afectare) (16). Totuși, contribuția lor în dezvoltarea HTRT s-a dovedit a fi doar parțială, sugerând prezența și a altor factori determinanți. Astfel, studiile recente au sugerat rolul componente genetice în HTRT. Studiul GenHAT / ALLHAT (the Genetics of Hypertension Associated Treatment Study) a evaluat asocierea a 78 gene polimorfe și HTRT, utilizând metode de regresie logistică. După stratificarea după vârstă și alți factori potențiali de confuzie, au fost nominalizate 2 variante alele ale genei AGT (rs699, rs5051) printre non-caucazieni. Astfel, a fost determinată o asociere pozitivă între Met alelele pentru rs699 și G alelele pentru rs5051 și HTRT : OR=1,27 (1,12–1,44), p=0,0001 și OR=1,26 (1,20–1,53), p <0,0001, [19]. De menționat lipsa asocierii acestui polimorfism genetic printre afroamericani.

HTRT reprezintă un fenotip complex și multifactorial care rezidă în efectul combinat al intersectării numeroaselor mecanisme fiziopatogenetice. Hiperaldosteronismul este recunoscut ca fiind cauza cea mai frecventă determinantă a rezistenței la tratament, constituind circa 20% din numărul total de cazuri de HTRT [16, 17]. Chiar și în absența hiperaldosteronismului primar, pacienții cu HTRT demonstrează activitate plasmatică excesivă a aldosteronului și un statut hipervolemie asociat. Activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron (RAAS) ar putea efectua linkajul mecanicistic dintre hiperaldosteronemie și hiperactivarea simpatică. Inflamația vasculară și disfuncția endotelială, consecințe directe ale activării simpatică excesive și hiperaldosteronemiei, ar putea fi implicate în dezvoltarea HTRT.

Ereditatea HTA esențiale a fost mulți ani un subiect de confruntare între două ipoteze (14):

- Platt (1947) a afirmat că HTA este o boală monogenică mendeliană, produsă de o singură mutație, observând o distribuție bimodală a TA;
- Pickering (1959) a demonstrat că TA are un caracter cantitativ, complex, cu o distribuție continuă (gaussiană) și cu determinism poligenic.

Studiul sindroamelor monogenice rare ce afectează TA a permis identificarea unor mutații cu efecte

majorare în mai mult de 20 de gene (7) ce produc modificări în:

- excreția renală de sodiu și/sau potasiu (de exemplu, sindroamele Bartter și Gitelman, sindromul Gordon sau sindromul Liddle)
- sinteza steroizilor/aldosteronului (de exemplu, deficiența în 17 α -hidroxilază sau hiperaldosteronismul familial)
- sistemul simpatic (de exemplu, paragangliomale).

Considerând factorii genetici și clinici în optimizarea tratamentului farmacoterapic, vom putea înregistra beneficii suplimentare, comparativ cu strategia mai veche „trial and error approach”. În pofida eforturilor comune de a puncta asupra determinantelor genetice ale HTRT, nici una din dovezile acumulate nu pot fi aplicate pe larg în activitatea clinică cotidiană, pe motivul absenței unor baze de date extensive, posibilității reproducerii datelor la nivel de populație, arhitectura genetică complexă dar și prezența multiplelor variante genetice. Realizarea cu succes a câtorva proiecte internaționale, (Human Genome Project, the International HapMap Project, the 1000 Genomes) va permite catalogarea variațiilor genetice umane, inclusiv vor stabili variantele genetice în HTRT și astfel vor furniza comunității medicale un vast spectru de informații, care vor stabili bazele genetice ale afecțiunii și manifestarea lor fenotipică. În plus, disponibilitatea unor platforme genetice avansate, la un cost mai accesibil, face posibilă utilizarea tehnicilor de scanare a genomului uman (în engleză „genome wide association studies” – GWAS) pentru elucidarea conexiunii dintre variabilitatea genetică și HTRT. Analiza GWAS (de ex-răspunsul predictibil la un tip de medicație) se bazează pe principiul identificării principalelor alele de susceptibilitate, comune pentru o anumită boală, și care pot fi întâlnite la toți bolnavii cu aceeași afecțiune, dar care nu vor fi detașate în grupul de control. În pofida unei fezabilități superioare în aplicarea analizei GWAS în domeniul farmacogenomicii HT și descoperirea unor noi loci determinate ale răspunsului tensional, aplicabilitatea lor în HTRT rămâne a fi însă una limitată, determinate de prezența unei game mari de medicamente disponibile. Una din soluții ar fi crearea unei cohorte de pacienți cu HTRT dar și cu HT bine controlată (non-HTRT), urmate de GWAS analiza, evaluând efectele variantelor genetice asupra HTRT independent de clasa de agenți farmacoterapici administrați.

În perioada 2008–2011, au fost realizate, pe populații largi și cu origini etnice diferite, șapte studii GWAS care au scanat întregul pentru TA și/sau HTA (14, 18). Au fost identificate 41 de variante structurale ce interesează un singur nucleotid („single nucleotide polymorphism” – SNP), asociate semnificativ cu TA

și/sau HTA. În regiunile cromozomiale/locii definite prin aceste „semnale”, identificarea unor gene cauzale s-a dovedit a fi dificilă; numai câteva gene (NPPA, NOS3, UMOD) sunt asociate clar cu un anumit SNP, situat în secvența unei gene; majoritatea SNPs se află în regiuni bogate în gene și atunci s-a luat în calcul „gena cea mai apropiată”; alteori, SNPs pot implica „secvențe reglatoare” (situsuri de fixare a unor factori de transcripție sau molecule de microARN) pentru gene de risc care se află mai la distanță și care urmează a fi identificate.

Analiza locilor identificați prin GWAS pentru TA și/sau HTA relevă câteva elemente surprinzătoare (1, 7, 14):

- numai două dintre genele asociate cu HTA multifactorială sunt implicate și în sindroamele monogenice cu modificări ale TA: CYP17A1 în deficiența de 17 α -hidroxilază și NOS3 în HTA indusă de sarcină;
- majoritatea locilor nu au conexiuni evidente cu căi patogenice cunoscute de a fi implicate în HTA; excepție fac: gena CYP17A1 – ce participă la sinteza steroizilor, inclusiv a aldosteronului; genele NPPA, NPPB și NRP3 (pentru peptidele natriuretice și receptorul lor) sau gena AGT, pentru angiotensinogen – implicate în echilibrul electrolitic renal; gena EDN3 ce codifică o endotelină – care are funcții vasculare. Restul locilor asociați cu HTA participă la alte căi patogenice, fie necunoscute, fie nou identificate;
- unii loci asociați cu TA și/sau HTA sunt înlănțuiți puternic și cu alte boli comune, de exemplu, boala cronică renală, boala coronariană, anevrismele intracraniene, schizofrenia ș.a., fapt ce impune cu necesitate efectuarea unor studii funcționale pentru a stabili rolul genelor asociate; una din explicațiile posibile ar fi implicarea lor în relee patogenice comune unor boli diferite.

În ciuda complexității bolii și dificultăților tehnice, în perioada „pregenomica” au fost identificate câteva variante genetice ce conferă susceptibilitate la HTA (14, 16, 17), în special ale genelor ce codifică diferite componente ale sistemului renină-angiotensină, canale ionice sau enzime ce participă la sinteza aldosteronului:

- gena ADD1 (a-aducină, senzor al modificărilor presiunii hidrostatice, situată pe cromozomul 4p16)
- gena AGT pentru angiotensinogen, situată pe cromozomul 1q42-q43
- gena REN pentru renină, situată pe cromozomul 1q32

- gena ACE pentru enzima de conversie a angiotensinei, situată pe cromozomul 17q23
- gena AT1R pentru receptorul angiotensinei, situată pe cromozomul 3q21
- gena GJA5 pentru conexina 40, din structurile joncționale ale celulelor endoteliale din arteriola eferentă și aparatul juxtaglomerular
- gena SCNN1B pentru subunitatea b a canalului de sodiu non-voltaj dependent tip 1, situată pe cromozomul 16p13-p12
- gena CYP11B2 pentru aldosteron-sintetază, situată pe cromozomul 8q21.

Determinantele genetice în echilibrul hidrosalin.

Canalele epiteliale de sodiu

• R563Q SNP, rs80311498 sunt două variante genetice ale canalelor epiteliale de sodiu (ENAC), cu pondere prioritară printre afro-americi și se asociază cu formele de HT tip hiporenină. Aceasta formă de HT a fost „sensibilă” la administrarea de amilorid [19, 20]. Astfel, un studiu efectuat asupra a 22 pacienți, purtători de gene alele R563Q, a demonstrat reducerea TA în mediu cu 36/17 mmHg de la valoarea medie inițială de 172/99 mmHg ($p < 0,001$) [20, 21]. Acest studiu exemplifică elocvent argumentarea selecției unui agent farmacoterapic specific anumitui tip de HTRT în baza genotipul pacientului.

Aldosterone Synthase (Cytochrome P45011B2, CYP11B2)

• Aldosterone synthase (Cytochrome P45011B2, CYP11B2) joacă un rol crucial în biosinteza aldosteronului și inducerea HTRT. Un studiu care a inclus 62 pacienți cu HTRT, a notat asocierea polimorfismului genei CYP11B2 (variante TT) cu niveluri sporite de aldosteron plasmatic, comparativ cu purtătorii de genă sălbatică (wilde-type C allele). Pacienții purtători de TT genotip, tratați cu antagoniștii receptorilor de aldosteron (MRA), au demonstrat o creștere semnificativă a activității aldosteronului seric, comparativ cu cei care manifestau genotipurile CT sau CC. Autorii studiului au concluzionat că pacienții cu fenotip TT homozigoți ar fi mai susceptibili pentru fenomenul de hiperaldosteronemie, care e caracterizat prin majorarea activității plasmatice a aldosteronului după expunerea pacientului la MRA [22]. Aceste date ar sugera că tratamentul cu MRA ar fi de evitat la hipertensivii homozigoți purtători de varianta (TT) a CYP11B2.

• Cytochrome P450, Familia 4, Subfamilia A, Polypeptide 11, CYP4A11

Enzima *CYP4A11* convertește acidul arachidonic la 20-hydroxyecosatetraenoic acid (20-HETE), care este cunoscut factor de inducere a natriurezei prin inhibiția ENAC. Variațiile genetice care diminuează

expresia *CYP4A11* pot promova HTRT hipervolemică, determinate de retenția de apă și sodiu rezultată din activarea ENAC. Laffer et al. au venit cu intenția de a evalua efectele variantei genetice a *CYP4A11*, rs3890011, ca răspuns la medicația cu amilorid și spironolactonă [23]. În studiu au fost înrolați 83 pacienți, descendenți afroamericani. Criteriu de excludere a fost creșterea activității plasmatice a reninei > 2 ng/mL/h. Pacienții purtători de variantă homozigotă (CC) pentru rs3890011 nu au atins ținta de TA sub tratament cu spironolactone ($+6,8 \pm 7,9 / +4,8 \pm 8,6$ mmHg), în timp ce tratamentul cu amilorid a determinat reducerea TA ($-6,3 \pm 7,3 / -3,2 \pm 4$ mmHg, $p < 0,01 / < 0,05$). Pacienții cu GG și GC genotipuri au avut un răspuns similar la tratament cu spironolactone și amilorid ($-9,8 \pm 9,4 / -6,3 \pm 6,5$, $-10,6 \pm 8,2 / -5,9 \pm 6,4$, respectiv, $p = 0,41 / 0,43$). Aceste rezultate sugerează că pacienții homozigoți pentru această genă vor demonstra activitate sporită a ENAC și, deci, vor fi reponsivi la amilorid, dar nu și la spironolactone.

Variabilitatea răspunsului la restricția salină și tratament diuretic determinată de profilul genetic.

Unul din mecanismele determinante ale rezistenței la farmacoterapie în HTRT, este suprasolicitarea prin volum, iar tratamentul diuretic este considerat a fi un element esențial în managementul pacientului rezistent la tratament. Ingestia sporită de sare este un factor important de contribuție în apariția rezistenței la tratament, iar restricția alimentară de sare până la 1,1 g/zi a condiționat reducerea valorilor de TA medie/24h cu 23/9 mmHg [21]. Diferențele în răspunsul la restricția salină și tratament diuretic au condiționat supoziția unei variabilități genetice în expresia mecanismelor reglatoare a echilibrului hidro-salin, inclusiv reabsorbția renală de Natriu.

• α -Adducin

α -Adducin este o structură proteică, parte integrală a citoscheletului celular cu implicații directe în mecanismele de reglare a reabsorbției sodiului la nivelul tubului contort distal al glomerulului renal. Gena codificatoare a aducinelor, ADD1, este situată pe cromozomul 4p16. O variantă non-sinonimă SNP (Gly460Trp) în ADD1 determină creșterea activității Na^+/K^+ ATPase și astfel, mărește reabsorbția de sodiu. Purtătorii acestei variante genetice asociază mai frecvent HT hiperosmolară și manifestă o reducere mai exprimată a TA sub tratament cu hidrocilorotiazidă (-15 mmHg) administrat timp de 2 luni, comparativ cu purtătorii variantei sălbatice ai ADD1 (-7.4 mmHg, $P = 0.001$) [21].

• Guanine Nucleotide-Binding Protein β -Polypeptide 3 (GNB3)

Prin similitudine cu ADD1, genei GNB3 i-a

fost incriminată culpabilitatea în dezvoltarea HT sodiu-sensibilă și răspunsului pozitiv la tratament cu diuretice tiazidice. Prezența alelei C825T a fost asociată cu niveluri mai reduse de renină plasmatică și prerenină, un raport aldosteron/renină mai înalt și TAD mai elevată [21].

- **Neural Precursor Cell Expressed Developmentally Down-Regulated 4-Like (NEDD4L)**

Gena *NEDD4L* codifică ubiquitin ligaza cu rol de inhibiție ENAC, cauzând reabsorbție excesivă de sodiu [21, 24]. Polimorfismul pentru gena rs4149601 G>A determină răspuns diferit la tratament cu diltiazem. Astfel, în studiul NORDIL (The NORDIC Diltiazem study), purtătorii de gena alelă G au fost „mai” responderi la tratament cu diuretice tiazide și beta – blocante comparativ cu medicația cu diltiazem.

Gene implicate în reglementarea funcției endoteliale.

Rolul inflamației vasculare și disfuncției endoteliale în dezvoltarea HTRT au catalizat derularea numeroaselor cercetări asupra polimorfismului genetic, implicat în mecanismele reglării ale TA. Oxidul nitric (NO) a servit ca obiectiv major pentru cercetările în genomica hipertensiologiei, datorită rolului pe care îl deține în homeostazia hemodinamică. NO mediază vasodilatația prin intermediul factorului de relaxare endotelială derivate de endoteliu (EDRF), iar depleția de NO are implicări în patogeneza HT. NO este sintetizat prin intermediul NO syntazei (NOS), care deține 3 isoforme: NOS neuronală (nNOS), NOS inductibilă (iNOS) și NOS endotelială (eNOS). Activarea iNOS determină interacționarea NO generat prin această cale cu radicalii superoxizi, cu formarea peoxinitriților, cu rol major în disfuncția endotelială și inflamația vasculară. NO exercită efectele sale vasodilatatoare prin stimularea guanil ciclazei, care convertește GTP la cGMP, determinând relaxarea celulei musculare netede și vasodilatație. cGMP este clivat de către o enzimă specifică, fosfodiesteraza type-5 (PDE5), care poate fi inhibată de către inhibitorii de PDE5, condiționând acumularea cGMP și relaxare celulei musculare netede. Polimorfismul genei codificatoare de eNOS afectează sinteza de NO și disponibilitatea acestuia. Administrarea PDE5 inhibitorilor determină un efect variabil în funcție de subiect, iar aceste diferențe ar putea fi explicate prin polimorfismul genei codificatoare pentru eNOS. Studiile efectuate au vizat expresia de eNOS și sensibilitatea acesteia la administrarea PDE5 inhibitori, iar diferențele în răspuns permit cuantificarea aportului diverselor aloforme în vasodilatație. Polimorfismul pentru gena T786C este asociat cu o rată de transcripție mai redusă și, respectiv, cu o concentrație mai redusă de NO.

Concluzie

Descoperirea multitudinii de variații structurale ale genomului uman și care determină individualitatea genetică a fiecărei persoane, a condiționat posibilitatea de a adapta și optimiza terapia la profilul genetic al pacientului, ajustând-o la necesitățile sale. Corelarea unor variante structurale specifice ale genomului uman cu eficiența unor intervenții terapeutice deschide calea medicinei personalizate. Medicația personalizată poate fi definită prin sintagma „*medicamentul potrivit pentru pacientul potrivit, la momentul optim și în doza adecvată*”. În hipertensiologie, existența acestui profil genetic personalizat reprezintă o veritabilă sursă de vulnerabilitate genetică individuală pentru fiecare bolnav și constituie în egală măsură un obstacol, dar și o țintă majoră pentru modelarea unor scheme farmacoterapice mai personalizate în scopul atingerii cât mai eficiente a valorilor țintă a TA. Farmacogenetica focusează asupra studierii variantelor genetice care ar sta la baza variabilității răspunsului la tratament, cu stabilirea obiectivului de a personaliza tratamentul farmacologic în funcție de individualitatea fiecărui pacient. Cercetările de farmacogenomică efectuate până în prezent sunt promițătoare, justificând un optimism temperat în realizarea terapiei personalizate.

Bibliografie:

1. Kumar J. Epidemiology of hypertension. In: Clinical Queries: Nephrology, 2013, vol. 2, nr. 2, p. 56–61.
2. Bromfield S., Muntner P. High Blood Pressure: The Leading Global Burden of Disease Risk Factor and the Need for Worldwide Prevention Programs. In: Curr Hypertens Rep, 2013, vol.15, nr.3, p. 134–136.
3. Hedner T., Kjeldsen S., Narkiewicz K. State of global health - hypertension burden and control. In: Blood Press, 2012, vol. 21, supl 1, p.1-2.
4. Zanchetti A. Predictive, mechanistic, and therapeutic studies on hypertension and cardiovascular morbidity and mortality. In: J Hypertens, 2014, vol.32, p.1549-1550.
5. Popovici M. ș.a. Prevalența HTA și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a R.M. În: Curierul Medical, 2005, vol. 4, p. 5-10.
6. World Health Organization – *Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profile, Republic of Moldova, 2014*; http://www.who.int/nmh/countries/mda_en.pdf (vizitat 15.07.2015).
7. Novo S., Lunette M., Evola S. Role of ARBS in the blood hypertension therapy and prevention of cardiovascular events. În: Curr Drug Targets, 2009, vol.10, nr. 1, p. 20-25.
8. Roger V. et al. Heart disease and stroke statistics -2012 update: a report from the American Heart Association. In: Circulation, 2012, vol.125, nr.1, p.200-220.
9. Ghidul ESC/ESH 2018 pentru managementul hi-

pertensiunii arteriale. Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Societății Europene de Hipertensiune (ESH). *Romanian Journal of Cardiology* | Vol. 28, No. 4, 2018.

10. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

11. Dahlberg J., Melander O. Genetic variation in NEDD4L, salt sensitivity, and hypertension: human NEDD4L rs4149601 G allele generates evolutionary new isoform I with C2 domain. In: *J Hypertens*, 2014, vol.32, p.1905-1906.

12. Sapojnici N. “Efectele antihipertensive și cardioprotectoare ale eprosartanului și ramiprilului”; 2016. C.Z.U:615.224+616.12-008.331.1.

13. Taal H. Et al. Genome-wide profiling of blood pressure in adults and children. In: *Hypertension*, 2012, vol. 59, p.241-248.

14. Covic M. Genomica hipertensiunii arteriale – o nouă cale pentru descifrarea patogeniei moleculare a bolii. *Viața Medicală*, 2012, nr. 24.

15. Padmanabhan S, Newton-Cheh C, Dominiczak AF. Genetic basis of blood pressure and hypertension. *Trends Genet*. 2012 Aug;28(8):397-408

16. Amy I. Lynch et al. Genetic and Adverse Health Outcome Associations with Treatment Resistant Hypertension in GenHAT. *Clinical Study | Open Access*.

Volume 2013 | Article ID 578578 | 10 pages | <https://doi.org/10.1155/2013/578578>

17. Covic M. Genomica bolilor comune ale adultului – o nouă cale pentru optimizarea prevenției și tratamentului lor. *Viața Medicală*, 2012, nr. 24

18. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med*. 2011 Nov 7;17(11):1402-9.

19. Jones ESW, Owen EP, Rayner BL. The association of the R563Q genotype of the ENaC with phenotypic variation in Southern Africa. *Am J Hypertens*. 2012; 25(12):1286–91. [PubMed: 22895453].

20. Nihal El Rouby, Rhonda M. Cooper-DeHoff. Genetics of Resistant Hypertension: a Novel Pharmacogenomics Phenotype. *Curr Hypertens Rep*. 2015 September; 17(9): 583. doi:10.1007/s11906-015-0583-8.

21. Ubaid-Girioli S, de Souza LA, Yugar-Toledo JC, Cláudio Martins L, Ferreira-Melo S, Rizzi Coelho O, et al. Aldosterone excess or escape: treating resistant hypertension. *J Clin Hypertens*. 2009;11(5):245–52.

22. Laffer CL, Elijevich F, Eckert GJ, Tu W, Pratt JH, Brown NJ. Genetic variation in CYP4A11 and blood pressure response to mineralocorticoid receptor antagonism or ENaC inhibition: an exploratory pilot study in African Americans. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(7):475–80. A recent research evaluating the effect of variants in CYP4A11 on the effectiveness of spironolactone and amiloride.

23. Dahlberg J, Nilsson LO, von Wöhrn F, Melander O. Polymorphism in NEDD4L is associated with increased salt sensitivity, reduced levels of P-renin and increased levels of Nt-proANP. *PLoS One*. 2007;2(5):e432.