

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

SIFFERT W

*Genetische Faktoren beim menschlichen Hochdruck -
Therapieansätze*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2002;
6 (Sonderheft 3), 10-11*

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Journal für **Hypertonie**

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal **Journal für Hypertonie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/hypertonie

GENETISCHE FAKTOREN BEIM MENSCHLICHEN HOCHDRUCK – THERAPIEANSÄTZE

ZUSAMMENFASSUNG

Die essentielle Hypertonie ist eine multifaktorielle, polygenetische Erkrankung. Vielfältige Bemühungen sind darauf gerichtet, Hypertonie-assozierte Gene zu entdecken und zu validieren. Dies dient einerseits der individuellen Risikostratifizierung, um beispielsweise Patienten mit hohem Risiko für Linksherzhypertrophie (LVH) oder Schlaganfall einer intensivierten Therapie zuzuführen. Daneben eignen sich solche Genmarker für die pharmakogenetisch begründete, individualisierte Hypertonie-therapie. Der GNB3 C825T-Polymorphismus wurde durch unabhängige Arbeitsgruppen bezüglich seiner Assoziation mit Hypertonie und Folgeerkrankungen validiert. Das 825T-Allel prädisponiert für Adipositas und Hypertonie, und 825T-Allelträger scheinen ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall und LVH aufzuweisen. Daneben ist der Nachweis des C825T-Status therapierelevant. Träger des 825T-Allels zeigen eine deutliche Blutdruckabnahme unter Therapie mit Thiaziddiuretika und zentral wirksamen Antihypertensiva. Weitere pharmakogenetisch relevante Genmarker sind der ACE I/D-Polymorphismus und die α -Adducin 460Trp-Variante. In Zukunft wird die anti-hypertensive Therapie sich nicht nur auf das „Trial and Error“- Prinzip verlassen, sondern mit Hilfe genetischer Marker versuchen, von vornherein die individuell optimale Medikamentenklasse und Dosierung auszuwählen. Dies führt zu verbesserter Therapiecompliance und zu einer optimalen und kostengünstigen Allokation von Ressourcen.

GENETISCHE FAKTOREN BEI HYPERTONIE

Die Suche nach den für die essentielle Hypertonie prädisponierenden Genen wird durch mehrere Bedürfnisse vorangetrieben.

1. Präventive Diagnostik: Die Bestimmung prädiktiver DNA-Marker kann es zukünftig ermöglichen, Risikopatienten frühzeitig zu erfassen. Gegebenenfalls kann durch Implementierung einer gezielten Lebensstiländerung dem Entstehen der Hypertonie entgegengewirkt werden. Daneben können Patienten mit erhöhtem Risiko hypertensiver Folgeschäden frühzeitig erfaßt und intensiviert ärztlich betreut werden.

2. Pharmacogenomics: Das Auffinden pathogenetisch relevanter Genveränderungen ermöglicht die Entwicklung neuer Pharmaka, die kausal zur Therapie der damit verbundenen Hypertonieform geeignet sind.

3. Pharmakogenetik: Die Ansprechraten auf Antihypertensiva sind in der Regel deutlich schlechter, als dies von der Pharma-industrie versprochen wird. In der Regel müssen wir von ca. 40 % Non-Respondern ausgehen. Ursächlich dafür sind u.a. genetische Wirtsfaktoren. Deren gezielte Analyse wird zukünftig eine sog. „individually tailored drug therapy“ erlauben.

Ursprünglich wurde die Suche nach relevanten Genpolymorphismen (single nucleotide polymorphism; SNP) auf Kandidatengene fokussiert, deren Genprodukte bekannterweise an der Blutdruckregulation beteiligt sind. So wurden beispielsweise Varianten im Angiotensinogen-Gen [1] entdeckt, die zu erhöhten Angiotensinogen-Konzentrationen beitragen. Andere Untersucher setzten auf Tiermodelle, was zur Detektion von Varianten im α -Adducin-Gen [2] führte,

die mit einem guten Ansprechen auf Diuretika assoziiert sind.

In unserer Arbeitsgruppe wurden Gene untersucht, die für Komponenten der intrazellulären Signaltransduktion kodieren. Hierbei standen insbesondere Gene im Vordergrund, die für heterotrimeren G-Proteine kodieren. Solche G-Proteine nehmen insofern eine Schlüsselrolle in der Signaltransduktion ein, als alle Rezeptoren im menschlichen Körper solche G-Proteine aktivieren [3]. Sie sind damit der „Flaschenhals“ für die intrazelluläre Signaltransduktion. Insofern ist zu erwarten, daß Genpolymorphismen in G-Proteinen in besonderer Weise die Signaltransduktion verändern. Damit können solche Genveränderungen das Ansprechen auf körpereigene Hormone determinieren. Zudem sind wichtige Auswirkungen auf die Pharmakodynamik zu erwarten, da ein Großteil der heutzutage eingesetzten Pharmaka Agonisten oder Antagonisten an G-Protein-gekoppelten Rezeptoren sind bzw. *in vivo* die Konzentration entsprechender Hormone verändern.

Im Gen *GNB3*, das für die G β 3-Untereinheit heterotrimerer G-Protein kodiert, existiert ein häufiger C825T-Polymorphismus [4] und weitere SNPs [5], die zum alternativen Spleißen des Gens beitragen. Das 825T-Allel ist die ancestrale Form des Gens, die besonders häufig bei Schwarzen und Ostasiaten ausgeprägt ist [6]. Das 825T-Allel ist in der Regel mit einer gesteigerten Signaltransduktion, insbesondere mit einem verstärkten Ansprechen auf Hormone, assoziiert. Zur Pathogenese der Hypertonie trägt möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Adipositas bei [6, 7]. Daneben findet man bei 825T-Allelträgern eine gesteigerte Reagibilität von Koronararterien [8] und eine verstärkte Vasokonstriktion der Hautgefäße nach Stimulation mit Noradrenalin, Endothelin und Angiotensin [9]. Untersuchungen aus den USA belegen, daß der 825T-Träger-

status mit einem erhöhten Apoplexrisiko assoziiert ist [10].

Derzeit werden vielfältige Untersuchungen dazu angestellt, ob sich der C825T-Polymorphismus auch als pharmakogenetischer Marker eignet. Studienergebnisse von Turner et al. legen nahe, daß der homozygote 825T-Allelstatus ein starker unabhängiger Prädiktor für die Blutdrucksenkung unter Therapie mit Thiazid-diuretika ist [11]. Dieser Effekt wird sowohl bei schwarzen, als auch bei weißen Amerikanern beobachtet. Die verstärkte Ansprechbarkeit auf Endothelin legt die Vermutung nahe, daß 825T-Allelträger gut auf Endothelin-Antagonisten ansprechen. Ein solcher Trend wurde in der Tat beobachtet [9]. Daneben findet man bei 825T-Allelträgern eine verstärkte Blutdrucksenkung und Suppression der Plasmakonzentration von Noradrenalin unter Therapie mit Clonidin [12].

Die bisherigen Studienergebnisse sind insofern ermutigend, als sie die Hypothese unterstützen, daß der GNB3 C825T-Polymorphismus zukünftig für die Risikostratifizierung bei Hypertonie und für eine optimierte Arzneimitteltherapie relevant sein kann und damit, neben anderen genetischen Markern, routinemäßig bestimmt werden wird.

Literatur:

1. Inoue I, Nakajima T, Williams CS, Quackenbush J, Puryear R, Powers M, Cheng T, Ludwig EH, Sharma AM, Hata A, Jeunemaitre X, Lalouel JM. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest* 1997; 99: 1786–97.
2. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, Glorioso N, Lanzani C, Manunta P, Righetti M, Rivera R, Stella P, Troffa C, Zagato L, Bianchi G. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 1353–7.
3. Farfel Z, Bourne HR, Iiri T. The expanding spectrum of G protein diseases. *N Engl J Med* 1999; 340: 1012–20.
4. Siffert W, Rosskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, Sharma AM, Ritz E, Wichmann HE, Jakobs KH, Horsthemke B. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998; 18: 45–8.
5. Rosskopf D, Manthey I, Siffert W. Identification and ethnic distribution of major haplotypes in the gene GNB3 encoding the G-protein beta3 subunit. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 209–20.
6. Siffert W, Forster P, Jöckel KH, Mvere DA, Brinkmann B, Naber C, Crookes R, Du PH, Epplen JT, Fridey J, Freedman BI, Müller N, Stolke D, Sharma AM, al Moutaery K, Grosse-Wilde H, Buerbaum B, Ehrlich T, Ahmad HR, Horsthemke B, Du Toit ED, Tiliikainen A, Ge J, Wang Y, Rosskopf D. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1921–30.
7. Gutersohn A, Naber C, Müller N, Erbel R, Siffert W. G protein beta3 subunit 825 TT genotype and post-pregnancy weight retention. *Lancet* 2000; 355: 1240–1.
8. Baumgart D, Naber C, Haude M, Oldenburg O, Erbel R, Heusch G, Siffert W. G Protein beta3 subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on alpha(2)-adrenoceptor activation. *Circ Res* 1999; 85: 965–9.
9. Wenzel RR, Siffert W, Bruck H, Philipp T, Schäfers RF. Enhanced vasoconstriction to endothelin-1, angiotensin II and noradrenaline in carriers of the GNB3 825T allele in the skin microcirculation. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 489–95.
10. Morrison AC, Doris PA, Folsom AR, Nieto FJ, Boerwinkle E. G-Protein beta3 subunit and alpha-adducin polymorphisms and risk of subclinical and clinical stroke. *Stroke* 2001; 32: 822–9.
11. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. C825T polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001; 37: 739–43.
12. Mitchell A, Dammer S, Nürnberger J, Wenzel RR, Siffert W, Philipp T, Schäfers RF. Increased haemodynamic response to clonidine in subjects carrying the 825T-allele of the G protein beta3 subunit. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 365: R113 (abstract).

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Winfried Siffert
Institut für Pharmakologie,
Universitätsklinikum Essen
D-45147 Essen, Hufelandstr. 55
E-mail: Winfried.siffert@uni-essen.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere
zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)