

Young-Ae Lee, Norbert Hübner, Detlev Ganten*

Genetik des Bluthochdrucks

Einführung

Bluthochdruck ist eine Volkskrankheit, die in den westlichen Industrienationen mit einer Prävalenz von bis zu 30% (9) eine Hauptursache kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität darstellt. Beim Bluthochdruck handelt es sich um ein vielschichtiges Geschehen. Mehrere unterschiedliche Organe, wie das Blutgefäßsystem, das Herz und die Niere sind an der Regulation des Blutdrucks beteiligt. Zudem üben bestimmte Regionen des Gehirns Einfluß auf die Höhe des Blutdrucks im Organismus aus. Störungen können sich in all diesen Teilsystemen ergeben. Bei nur etwa fünf Prozent aller Bluthochdruckpatienten lassen sich Fehlfunktionen der Niere, Blutgefäßveränderungen oder hormonelle Störungen als Ursache für das Leiden verantwortlich machen. Bei allen anderen Patienten sind die Ursachen der Erkrankung unbekannt. Vieles spricht jedoch dafür, daß erbliche Faktoren an der Entstehung dieser Herz-Kreislauf-Krankheit beteiligt sind. (12, 13)

Die Untersuchung genetischer Ursachen des Bluthochdrucks zielt darauf ab, solche Genorte (*Genotyp*) zu identifizieren, die regelmäßig mit einem bestimmten Merkmal (*Phänotyp*) auftreten. Die genetische Information ist in der Abfolge der vier DNS-Bausteine (Nukleotide) kodiert. Unterscheiden sich zwei Individuen in der Nukleotidsequenz an einem Chromosomenabschnitt, so kann dieser *Polymorphismus* als genetischer Marker zur Unterscheidung dieser Individuen herangezogen werden. Zu dieser *Genotypisierung* werden Restriktionslängenpolymorphismen (*RFLP*), *Variable Number Tandem Repeats (VNTR)* oder Mikrosatelliten verwendet.

* Vortrag, gehalten von D. Ganten vor dem Plenum der Leibniz-Sozietät am 16. November 1995

Komplexe genetische Erkrankungen

Die genetische Untersuchung der Bluthochdruckerkrankung wird durch verschiedene Umstände erschwert: Im Gegensatz zu monogenetischen Erkrankungen, wie z.B. der Mukoviszidose, bei der die Mutation eines einzelnen Genortes zu schwerwiegender Funktionsstörung des Genprodukts und somit zur Erkrankung führt, handelt es sich beim Bluthochdruck um eine *polygenetische* Erkrankung, an deren Entstehung mehrere Gene beteiligt sind. Krankheitsmerkmale können entweder als diskrete Merkmale (z.B. Herzinfarkt) oder als *kontinuierliche* Merkmale klassifiziert werden. Da der Blutdruck ein kontinuierliches Merkmal darstellt und innerhalb einer Bevölkerung normal verteilt ist, sind die Grenzen zwischen gesund und krank fließend. Die Diagnose Bluthochdruckkrankheit ist definiert als ein Grenzwert von 90 mm Hg diastolisch und 140 mm Hg systolisch. Die Unterscheidung zwischen „gesund“ und „krank“ ist damit jedoch auf einem arbiträren Niveau festgelegt, daß weitere klinische Parameter wie Alter, Geschlecht, Organbeteiligung, Zeitverlauf und andere Gesichtspunkte einbezogen werden müssen.

Da zusätzlich Umweltfaktoren den Blutdruck und die Entwicklung einer Hypertonie beeinflussen, spricht man man von *multifaktorieller* Pathogenese. Der Blutdruck ist ein sogenannter *komplexer Phänotyp*, der aus vielschichtigen Interaktionen zwischen blutdrucksteigernden und blutdrucksenkenden Genorten untereinander (*epistatisch*), sowie mit Umweltvariablen (*ökogenetisch*) resultiert. Solche komplexen Interaktionen werden beispielhaft durch Beobachtungen an Patienten deutlich, deren Blutdruck unterschiedlich stark von verschiedenen Umweltfaktoren, wie diätetischer Kochsalzbelastung, beeinflußt wird. Die genetische Analyse wird zusätzlich dadurch erschwert, daß die Bluthochdruckkrankheit kein homogenes Krankheitsbild, sondern eine *heterogene* Gruppe von Krankheiten darstellt, d.h., daß in verschiedenen Familien unterschiedliche Teilmengen an blutdruckrelevanten Genotypen zum gleichen Phänotyp Bluthochdruck führen.

Untersuchungen an Tiermodellen

Anhaltspunkte für gezielte genetische Untersuchungen werden in Modellsystemen wie Zellkulturen oder Versuchstieren gewonnen. In der Hypertonieforschung hat sich die Ratte als Modellorganismus bewährt, weil sie dem Menschen in einer Vielzahl biochemischer Eigenschaften

ähneln, die für die Regulation des Blutdrucks von Bedeutung sind. Aufgrund der kurzen Generationsdauer und der einfachen Zucht- und Haltingsbedingungen, die eine weitgehende Kontrolle der Umwelteinflüsse ermöglichen, sind Ratten auch für genetische Studien gut geeignet. Allele, die zu hohem Blutdruck führen, wurden durch Inzucht (selektive Bruder-Schwester-Verpaarung von Tieren mit erhöhtem Blutdruck) in einem Tierstamm genetisch identischer Individuen fixiert. So wurden mehrere genetisch hypertensive Rattenstämme etabliert, die entweder spontan (z.B. spontan hypertensive Ratte, SHR (29)) oder nach diätetischer Belastung mit Kochsalz (z.B. Dahl-salzsensitive Ratte) Bluthochdruck entwickeln. Die einzelnen Abkömmlinge solcher Stämme entwickeln unterschiedliche Folgeerkrankungen, wie Hirnschlag (z.B. *SHRSP, stroke prone spontaneously hypertensive rat*) und Arteriosklerose, die in weiteren ingezüchteten Unterstämmen genetisch fixiert worden sind. Diese verschiedenen Modellorganismen für unterschiedliche Formen von erblichem Bluthochdruck und seinen Folgeerkrankungen sind nun Untersuchungen auf bestimmte Erbmerkmale zugänglich.

Die Verbindung klassischer genetischer Strategien mit molekularbiologischen Methoden ermöglicht es, blutdruckbestimmende Genorte zu identifizieren (14, 17). Ein quantitatives Merkmal wie der Blutdruck läßt sich in einzelne ihn bestimmende Genorte, die sogenannten *quantitative trait loci* (=QTL), aufschlüsseln. Größere chromosomale Abschnitte, die einen QTL enthalten, können durch sogenannte Kopplungs- oder Kosegregationsanalysen identifiziert werden.

Kosegregationsstudien

Für eine Kosegregationsanalyse werden zwei ingezüchtete Tierstämme verwendet, die sich im Phänotyp von Interesse unterscheiden. Zur Untersuchung des Bluthochdrucks werden also ein hypertensiver und ein normotensiver Rattenstamm verwendet.

Während der meiotischen Rekombination wird zwischen homologen väterlichen und mütterlichen Chromosomen genetisches Material ausgetauscht. Bei ingezüchteten Tieren werden hierbei identische Allele ausgetauscht, weil sie an allen Genorten homozygot sind. Bei der Verkreuzung eines ingezüchteten hypertensiven Tieres mit einem ingezüchteten normotensiven Tier, entsteht eine F₁-Generation, die an allen Genorten heterozygot ist. Während der Meiose in einem F₁-Tier wird das genetische

Material von hypertensivem und normotensivem Elternteil zufällig durchmischt und durch Verkreuzung von F_1 -Tieren untereinander (Bruder-Schwester-Verpaarung) an die resultierende, segregierende F_2 -Generation vererbt. Allele eines Genortes, die einem *QTL* entsprechen oder sehr nahe benachbart liegen, bleiben mit dem Phänotyp Bluthochdruck assoziiert, während ungekoppelte Genorte unabhängig vom Blutdruck segregieren und keine statistische Assoziation ihrer Allele mit dem Blutdruck aufweisen. Da es sich bei der Hypertonie um ein quantitatives, polygenetisch determiniertes Merkmal handelt, ist für eine solche Analyse eine große Anzahl informativer Rekombinationen erforderlich. Im Tiermodell sind Studien an ingezüchteten Stämmen und die Züchtung hinreichend großer F_2 -Generationen (100-250 Tiere) möglich.

Kandidatengene

Kandidatengene kodieren für Genprodukte, deren Beteiligung an der Blutdruckregulation oder an der Pathogenese der Hypertonie aufgrund biochemischer und physiologischer Daten anzunehmen ist. Diese umfassen verschiedene Regelkreise endokriner Systeme (z. B. Renin-Angiotensin-System), des Nervensystems, der Niere (z. B. Ionenkanäle) und des Herz-Kreislauf-Systems (z.B. ANP, Endotheline). Diese Strategie setzt Vorkenntnisse über entsprechende Pathomechanismen voraus. Da nur etwa 5000 der geschätzten Gesamtzahl von etwa 100000 Genen des Säugeriergenoms bekannt sind, ist davon auszugehen, daß nur ein geringer Bruchteil der blutdruckregulierenden Gene bislang identifiziert und somit solchen Untersuchungen zugänglich ist. Das Renin-Angiotensin-System trägt durch die Regulierung der Elektrolyt- und Wasserhomöostase sowie des Gefäßtonus wesentlich zur Blutdruckregulation bei. Daher stellen alle Komponenten dieses Systems Kandidatengene für die Hypertonie dar. Positive Kopplungsergebnisse für den Renin- (30) und den ACE-Genort (14, 17) im Rattenmodell haben zu systematischen Untersuchungen des Renin-Angiotensin-Systems im Menschen Anlaß gegeben.

Im Rahmen der Untersuchung von Kandidatengenen sind bislang drei Gene, Angiotensinogen, Renin und das SA-Gen, in den Heidelberger Rattenstämmen der SHRSP_{HD} und WKY_{HD} auf Kosegregation mit dem Blutdruck vor und nach diätetischer Kochsalzbelastung überprüft worden. Die Analyse ergab in unseren Untersuchungen keine Kosegregation eines Restriktionslängenpolymorphismus (*RFLP*) für das Renin-Gen mit den Blutdruckwerten (26). Eine andere Kosegregationsanalyse in einer F_2 -Ge-

neration, die aus der Verkreuzung der hypertensiven Dahl-salzsensitiven mit der normotensiven Dahl-salzresistenten Ratte hervorgegangen war (30), zeigte hingegen einen kodominanten Effekt des Dahl-sensitiven Renin-Allels mit dem Blutdruck. Eine dritte Kreuzung zwischen dem hypertensiven SHR-Stamm und normotensiven Lewis-Ratten zeigte ebenfalls eine Assoziation des Markers mit dem Blutdruck (22). Diese augenscheinlich widersprüchlichen Ergebnisse widerspiegeln die Komplexität und Heterogenität des Blutdrucks. Die diskrepanten Befunde können dadurch erklärt werden, daß in verschiedenen ingezüchteten hypertensiven und normotensiven Rattenstämmen verschiedene Teilmengen hypertensiv, bzw. hypotensiv wirksamer *QTLs* genetisch fixiert sind.

Kosegregationsanalysen eines SA-Gen-Polymorphismus (25) zeigten in Übereinstimmung mit anderen Studien (31) eine Kopplung dieses Genorts mit Bluthochdruck. Dagegen kosegregierte in unserer Kreuzung von SHRSP_{HD} und WKY_{HD} das SHRSP_{HD}-Allel des Angiotensinogen-Gens nicht mit dem Blutdruck (15).

Intervallkartierung

Bei der Intervallkartierung benutzt man eine möglichst große Zahl polymorpher Marker, deren Entfernung voneinander und von potentiellen *QTLs* aufgrund der Rekombinationshäufigkeit in einer segregierenden F₂-Generation berechnet wird. Die Wahrscheinlichkeit, daß eine berechnete Entfernung zweier Marker tatsächlich *Linkage* statt einer zufälligen Assoziation darstellt, wird als LOD-Wert (*logarithm of the odds*) ausgedrückt, wobei bei einem LOD-Wert von >3 *Linkage* angenommen wird.

Dieselbe Kohorte von F₂-Tieren, die zur Analyse der oben beschriebenen Kandidatengene benutzt wurde, wurde mit etwa 200 Mikro- und Minisatelliten genotypisiert. So wurden drei Genorte identifiziert, die mit erhöhtem Blutdruck gekoppelt sind. Eine 20-30 cM große Region auf Chromosom 10 (BP/SP-1), die sowohl mit dem systolischen, als auch dem diastolischen Blutdruck gekoppelt, und für 20% der Blutdruckvarianz verantwortlich ist, wies die höchsten LOD-Werte auf. Diese Region enthält neben dem Genort für das Wachstumshormon auch den des Angiotensin-Konversionsenzym (ACE-Locus). Ein weiterer Genort auf Chromosom 18 zeigte Kopplung zum basalen Blutdruck (LOD=3.2), sowie eine tendentielle Kopplung mit dem salzinduzierten Blutdruck (LOD=2,64). Kandidatengene innerhalb dieser Region wurden bislang

nicht identifiziert. Schließlich wurde eine dritte Region auf dem X-Chromosom identifiziert, die mit dem basalen systolischen Blutdruck gekoppelt und in den weiblichen Tieren für etwa 65% der Gesamtvarianz des Blutdrucks verantwortlich war (14, 17).

Genetische Untersuchungen am Menschen

Wichtige Erkenntnisse über die Pathogenese des Bluthochdrucks können durch die Untersuchung seltener monogenetischer Formen der Hypertonie (23, 32) gewonnen werden. So konnte als Ursache des dominant erblichen glukokortikoid-sensitiven Hyperaldosteronismus, der bei den Betroffenen schon im Jugendalter zu ausgeprägtem Bluthochdruck führt, ein Defekt im Aldosteronsynthesegen identifiziert werden. Aldosteron ist ein Nebennierenrindenhormon, das durch die Erhöhung der Natriumrückresorption in den distalen Tubuli der Niere zur Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und zur Blutdruckerhöhung führt. Bei den betroffenen Familien wurde eine Genduplikation beobachtet, bei der der kodierenden Sequenz der Aldosteronsynthese die regulatorische Sequenz des 11 β -Hydroxylases vorgeschaltet ist, so daß sie unter die Kontrolle des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) gerät. Die Untersuchung solcher seltener monogenetischer Formen der Hypertonie ermöglicht die Entwicklung neuer Ansätze für die klinische Therapie.

Da jedoch in der großen Mehrheit der Krankheitsfälle mehrere Gene in unterschiedlichen Kombinationen untereinander an der Entstehung des Bluthochdrucks beteiligt sind, sind im Gegensatz zu monogenetischen Erkrankungen Studien an einzelnen Familien nicht erfolgversprechend. Hierfür ist die Untersuchung sehr großer Kohorten nicht-verwandter Individuen in Fall-Kontrollstudien (*Assoziationsstudien*) oder verwandter Individuen in Geschwisterpaaranalysen erforderlich. Angesichts der großen Populationen ist derzeit nur die Untersuchung von Kandidatengenen möglich. Hierbei werden zwischen den Fall- und Kontrollpopulationen die Allelfrequenzen solcher Gene miteinander verglichen, von denen aufgrund von physiologischen und biochemischen Daten anzunehmen ist, daß sie an der Blutdruckregulation beteiligt sind.

In Geschwisterpaaranalysen und Assoziationsstudien in zwei verschiedenen Populationen aus Frankreich und den U.S.A. wurde eine signifikante Kopplung bestimmter Allele des Genorts für Angiotensinogen und der Hypertonie beschrieben (19). Durch vergleichende Sequenzierung des

Angiotensinogen-Gens mehrerer Individuen wurde eine Mutation, die M235T-Variante des Angiotensinogen-Proteins, identifiziert, die mit signifikant höheren Angiotensinogen-Plasmaspiegeln assoziiert war. Bei näherer Untersuchung korrelieren diese Daten jedoch nicht: Während die Kopplung des Blutdrucks mit dem Genotyp nur bei Männern gefunden wurde, war die Assoziation der Angiotensinogen-Plasmaspiegel mit der M235T-Mutation bei Frauen wesentlich stärker als bei Männern. Insgesamt schwächt die eingehendere Betrachtung dieser Studie die Hypothese, daß die M235T-Mutation bei Frauen und Männern zu erhöhten Angiotensinogen-Plasmaspiegeln und erhöhtem Blutdruck führt. Unabhängige Studien in anderen Populationen in Japan (6) und den U.S.A. (11) schrieben dem Angiotensinogen-Genort ebenfalls eine pathogenetische Rolle in der menschlichen Bluthochdruckerkrankung zu. Bislang wurde jedoch noch kein überzeugender Pathomechanismus für die Beteiligung der M235-Variante des Angiotensinogen-Genorts beim Bluthochdruck formuliert. Weiterführende Studien sind nötig, um zu klären, ob die M235T-Mutation lediglich einen Marker für eine weitere bisher unbekannt Mutation darstellt, mit der sie in *Linkage*-Disequilibrium steht (24). Studien über eine mögliche Assoziation des Angiotensinogen-Gens in der Präeklampsie (1, 36) liefern keine weiteren Hinweise auf eine Rolle der M235T-Mutation in der Pathogenese der primären Hypertonie, da diese beiden Krankheitsbilder als eigenständige Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie aufgefaßt werden. Epidemiologische Daten belegen, daß eine Präeklampsie während der ersten Schwangerschaft nicht mit einem erhöhten Risiko an einer primären Hypertonie zu erkranken verbunden ist. Auch im Tierexperiment zeigten Kosegregationsstudien mit der spontan hypertensiven Ratte (SHRSP) keine Kopplung des Angiotensinogen-Genorts mit erhöhtem Blutdruck (15).

Weitere Kandidatengene, wie das SA-Gen, der Angiotensin-II Rezeptor und die endotheliale Isoform der Stickoxyd-Synthase wurden, meist in Assoziationsstudien mit kleinen Patientenzahlen, als Kandidatengene für Bluthochdruck untersucht (28, 3, 4). In einer Studie war das SA-Gen nicht mit dem Blutdruck gekoppelt (28), während die Analyse eines *RFLP* in einer anderen Population eine Assoziation ergab (16). Der Angiotensin II Rezeptor war nur in einer Assoziationstudie, nicht jedoch in einer Geschwisterpaaranalyse mit dem Blutdruck gekoppelt. Weiterführende Studien sind zur Aufklärung dieser Diskrepanzen erforderlich. Die Untersuchung eines Polymorphismus der endothelialen Stickoxyd-Synthase zeigte weder in Assoziationsstudien, noch in Geschwister-

paaranalysen Kopplung mit dem Blutdruck. Negative Resultate können jedoch einen pathogenetischen Effekt eines gegebenen Genortes innerhalb bestimmter Subgruppen der untersuchten Bevölkerung nicht ausschließen. Im allgemeinen ist zu berücksichtigen, daß in allen genetischen Studien, die bisher zur Analyse der humanen Hypertonie durchgeführt wurden, die Anzahl der untersuchten Individuen (von weniger als 100 nicht verwandten Individuen bis hin zu etwas über 200 Geschwisterpaaren), bei weitem nicht ausreicht, um über die Beteiligung einzelner Gene an der Pathogenese der Hypertonie zu urteilen. In Anbetracht der Heterogenität der Erkrankung ist die Untersuchung erheblich größerer Kollektive erforderlich.

Eine interessante Parallele zwischen Mensch und Tiermodell zeigten genetische Untersuchungen des Adducin-Gens. Im Tiermodell der Milan hypertensiven Ratte (MHS) war zunächst eine Kosegregation zweier Mutationen in der α -Untereinheit und der β -Untereinheit des Adducingens, die auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert sind, mit Bluthochdruck entdeckt worden (2). Eine Assoziationsstudie an einer menschlichen Population implizierte ebenfalls die α -Untereinheit des Adducingens mittels eines nahe benachbarten genetischen Markers in 190 hypertensiven Patienten und 126 Kontrollen (5). Dieses Beispiel zeigt, daß tierexperimentelle Ergebnisse wichtige Hinweise auf gestörte Regelsysteme im Menschen liefern können, deren pathogenetische Bedeutung bislang unbekannt und daher auch Kandidatengenuntersuchungen an menschlichen Populationen unzugänglich waren.

Weitere molekulargenetische Methoden

Bei der genetischen Analyse des Bluthochdrucks folgt der Identifizierung eines erblichen Krankheitsfaktors die Untersuchung des entsprechenden Gens und seines Genprodukts auf ihre Wirkungen im lebenden Organismus.

Die transgene Technik bietet neue Perspektiven zur Erforschung komplexer polygener Erkrankungen wie der Hypertonie. Durch eine Mikroinjektion kann ein artfremdes Gen in das Erbgut befruchteter Eizellen eingeschleust und seine Wirkung auf den resultierenden Gesamtorganismus untersucht werden (18). Das obengenannte Renin-Angiotensin-System konstituiert eine enzymatische Kaskade in der durch Renin vom Vorläufermolekül Angiotensinogen Angiotensin I abgespaltet, das durch das

Angiotensinkonversionsenzym (ACE) in das Effektorpeptid Angiotensin II umgewandelt wird. Da Renin in dieser Reaktionskaskade den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt katalysiert, wurde es als Kandidaten für die Hypertonie untersucht. Durch die Einführung des Maus-Renins wurde ein *transgener* Rattenstamm TGR(mREN)27 etabliert (27). Die Anwesenheit des Transgens hat eine fulminante Hypertonie zur Folge, die bei homozygoten stärker als bei heterozygoten Tieren ausgeprägt, und die mit einer erhöhten Mortalität infolge zerebrovaskulärer Insulte assoziiert war. Während die Reninaktivität im Plasma und in der Niere, dem Hauptsyntheseort des Renins, supprimiert war, war die Expression des Maus-Transgens in den extrarenalen Geweben stark erhöht. Dies wies darauf hin, daß der Bluthochdruck in diesem transgenen Rattenmodell nicht auf eine Beteiligung des zirkulierenden Renin-Angiotensin-Systems, sondern auf eine Aktivierung lokaler gewebsständiger Renin-Angiotensin-Systeme zurückzuführen war.

Während man bei der Mikroinjektion zur Erzeugung eines transgenen Tieres die Anzahl der fremden Genkopien und den Insertionsort im Rattengenom nicht steuern kann, lassen sich bei der *homologen Rekombination* gezielt bestimmte Gene gegen mutierte Kopien austauschen (33). Durch die Einschleusung definierter genetischer Veränderungen können Krankheitsmodelle etabliert werden und die Wirkung dieser Mutationen auf den Gesamtorganismus untersucht werden. Eine Weiterentwicklung dieser Technologie ist die sogenannte *konditionale Genaktivierung*. Gene werden dabei nicht nur an einer bestimmten Stelle auf einem Chromosom eingebaut, sondern zusätzlich mit regulatorischen Sequenzen (*Promoter*) versehen, die es ermöglichen, die Herstellung eines bestimmten Genprodukts beispielsweise durch Verabreichung spezieller Substanzen an- und abzuschalten (21). Solche Steuerungssequenzen können auch bewirken, daß das nachgeschaltete Gen nur in einem speziellen Organ aktiviert wird (10)

Auch die sogenannte *Antisense-Technik* (8, 20, 35) ermöglicht gezielte funktionelle Studien an Genen. Sie führt zur Blockierung der Proteinsynthese. Die in der DNA-Sequenz kodierte Information über die Aminosäuresequenz eines Proteins, wird zunächst in eine mRNA *transkribiert*, die ihrerseits dem Proteinsyntheseapparat als Vorlage dient. Werden nun kurze DNA-Fragmente (*antisense oligodeoxynucleotides*) in die Zelle eingeschleust, die sich komplementär zur mRNA verhalten, lagern sie sich an die mRNA an und verhindern so die Übersetzung der mRNA in das Protein. Die Einführung von Antisense-DNA gegen Angiotensinogen führt

in Leberzellen *in vitro* (7) zur Reduktion der Angiotensinogen-Biosynthese. Am lebenden Tier führt die Verabreichung des Angiotensinogen Antisense-Konstrukts zur vorübergehenden Senkung der Angiotensinogen- und Angiotensin II-Spiegel und des Blutdrucks (34). Auch das Renin-Angiotensin-Systems des Gehirns ist mit diesem Verfahren untersucht worden. So führt in spontanhypertensiven Ratten die intraventrikuläre Injektion eines Angiotensinogen-Oligonukleotids in Mengen, die systemisch verabreicht keine Wirkung auf den Blutdruck zeigen, zur Senkung des Blutdrucks auf normotensive Werte (37).

Zusammenfassung

Der Bluthochdruck ist eine komplexe genetische Erkrankung, an deren Ausprägung mehrere genetische und exogene Determinanten in unterschiedlichem Ausmaß und in unterschiedlichen Kombinationen der einzelnen Determinanten untereinander beteiligt sind. In Anbetracht dieser Komplexität werden Tiermodelle auch in der Zukunft bei der Erforschung dieser Erkrankung eine wichtige Rolle spielen, weil sie eine vereinfachte Betrachtung des komplexen Phänotyps Hypertonie erlauben.

Mit den genannten Analysen verbindet sich ein gemeinsames Ziel: Bei der Behandlung von Bluthochdruck direkt an den jeweiligen Ursachen ansetzen zu können. Ein Beispiel für eine Therapie, die aufgrund genetischer Erkenntnisse entwickelt wurde, ist die oben beschriebene Fehlregulation der Aldosteronproduktion. Seit der Entdeckung des chimären-Gens, das durch DNA-Umlagerung unter die Kontrolle eines Streßhormons geraten ist, werden den Betroffenen Substanzen verabreicht, die gezielt die Wirkung dieses Hormons drosseln. Die Lebenserwartung der betroffenen Patienten steigt dadurch erheblich. Die internationalen Forschungsbemühnen zielen jedoch nicht nur darauf ab, maßgeschneidert Medikamente zu entwickeln. Sie werden auch Aufschluß darüber geben, wie sich das Risiko, an Bluthochdruck und seinen gefährlichen Folgen zu erkranken, möglicherweise durch die eigene Lebensweise verringern läßt.

Abstract

Blood pressure is a multifactorial genetic trait that results from complex interactions between different genes and between genetic loci and environmental factors. Genetic approaches provide new insight into the understanding of biological mechanisms underlying blood pressure regulation and hypertension. Genetic studies of hypertension in humans are currently limited to the investigation of candidate genes. So far, the angiotensinogen gene is the only locus that has been implicated in the pathogenesis of human hypertension in association as well as sib-pair analysis. Due to the complexity of this trait the genetic study in humans requires large patient and family cohorts. Experimental crosses derived from inbred rat strains offer an ideal setting for the genetic dissection of hypertension. Cosegregation studies investigating candidate genes have been carried out for a number of genes. Moreover, systematic mapping of quantitative trait loci involved in blood pressure regulation has recently become possible in genetically hypertensive rat models. The physiologic role of genes this identified can may be studied *in vivo* by inducing targeted modifications in the genome of animals models.

Literatur

- 1 Arngrimsson, R., Walker, J.J., Soubrier, F., Kotelevtsev, Y.V., Geirson, R.T., Björnsson, S., and Connor, M. Angiotensinogen: a candidate gene involved in pre-eclampsia. *Nature Genetics* 4, 114-5 (1993)
- 2 Bianchi, G., Grazia, T., Casari, G., Salardi, S., Barber, B.R., Garcia, R., Leoni, F., Toriella, L., Cusi, D., Ferrandi, M., Pinna, L.A., Baralle, F.E., and Ferrari, P. Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation. *Proc Nat Acad Sci U S A* 91, 3999-4003 (1994)
- 3 Bonnardeaux, A., Davies, E., Jeunemaitre, X., Clauser, E., Tired, L., Cambien, F., Corvol, P., and Soubrier, F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension* 24, 63-9 (1994)
- 4 Bonnardeaux, A., Nadau, S., Charru, A., Jeunemaitre, X., Corvol, P., and Soubrier, F. Lack of evidence for linkage of the endothelial cell nitric oxide synthase gene to essential hypertension. *Circulation* 91, 96-102 (1995)
- 5 Caseri, G., Barlassina, C., Cusi, D., Zagato, L., Muirhead, R., Righetti, M., Nembri, P., Amar, K., Gatti, M., Macciardi, F., Binelli, G., and Bianchi, G. Association of the alpha-Adducin Locus With Essential Hypertension. *Hypertension* 25, 320-6 (1995)
- 6 Caulfield, M., Lavender, P., Farrall, M., Munroe, P., Lawson, M., Turner, P., and Clark, A.J.A. Linkage of angiotensinogen gene to human essential hypertension. *N Engl J Med* 330, 1629-33 (1994)
- 7 Clouston, W.M., Lloyd, C.J., Richards, R.I. Inducible anti-sense RNA for angiotensinogen in stably transformed hepatoma cell lines. *J-Mol-Endocrinol* 4(2), 107-17 (1990)
- 8 Cooney, M., Czernuszewicz, G., Postel, E.H., Flint, S.J., Hogan, M.E. Site-specific oligonucleotide binding represses transcription of the human c-myc gene in vitro. *Science* 241(4864): 456-9 (1988)
- 9 Dannenberg, A.L., Drizd, T., Horan, M.J., Haynes, S.G., and Leaverton, P.E. Progress in the battle against hypertension. Changes in blood pressure levels in the United States from 1960 to 1980. *Hypertension* 10, 226-33 (1987)
- 10 Gu, H., Marth, J.D., Orban, P.C., Mossmann, H., Rajewsky, K. Deletion of a DNA polymerase beta gene segment in T cells using cell type-specific gene targeting. *Science* 265, 103-6 (1994)
- 11 Hata, A., Namikawa, C., Sasaki, M., Sato, K., Nakamura, T., Tamura, K., and Lalouel, J.M. Angiotensinogen is a risk factor for essential hypertension in Japan. *J Clin Invest* 93, 1285-7 (1994)
- 12 Havlik, R.J., Garrison, R.J., Feinleb, M., Kannel, W.B., Castelli, W.B., and McNamara, P.M. Blood pressure aggregation in families. *Am J Epidemiol* 110, 304-12 (1979)

- 13 Higgins, M.W., Keller, J.B., Metzner, H.L., Moore, F.E., and Ostrander, L.D. Studies of blood pressure in Tecumseh, Michigan. II. Antecedents in childhood of high blood pressure in young adults. *Hypertension* 2 (suppl 1), I-117-23 (1980)
- 14 Hilbert, P., Lindpaintner, K., Beckmann, J.S., Serikawa, T., Soubrier, F., Dubay, C., Cartwright, P., DeGouyon, B., Julier, C., Takahasi, S., Vincent, M., Ganten, D., Georges, M., and Lathrop, G.M. Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood-pressure regulation in hereditary hypertensive rats. *Nature* 353, 521-9 (1991)
- 15 Hübner, N., Kreuz, R., Takahashi, S., Ganten, D., and Lindpaintner, K. Unlike human hypertension, blood pressure in a hereditary hypertensive rat strain shows no linkage to the angiotensinogen locus. *Hypertension* 23, 797-801 (1994)
- 16 Iwai, N., Ohmichi, N., Hanai, K., Nakamura, Y., and Kinoshita, M. Human SA gene locus as a candidate locus for essential hypertension. *Hypertension* 23, 375-80 (1994)
- 17 Jacob, H.J., Lindpaintner, K., Lincoln, S.E., Kusumi, K., Bunker, R.K., Mao, Y.-P., Ganten, D., Dzau, V.J., and Lander, E.S. Genetic mapping of a gene causing hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Cell* 67, 213-24 (1991)
- 18 Jaenisch, R. Transgenic animals. *Science* 240, 1468-74 (1988)
- 19 Jeunemaitre, X., Soubrier, F., Kotelevtsev, Y.V., Lifton, R.P., Williams, C.S., Charru, A., Hunt, S.C., Hopkins, P.N., Williams, R.R., Lalouel, J., and Corvoi, P. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71, 169-80 (1992)
- 20 Kitajima, I., Shinohara, T., Bilakovics, J., Brown, D.A., Xu, X., Nerenberg, M. Ablation of transplanted HTLV-I Tax-transformed tumors in mice by antisense inhibition of NF-kappa B. *Science* 258(5089), 1792-5 (1992)
- 21 Kuhn, R., Schwenk, F., Aguet, M., Rajewsky, K. Inducible gene targeting in mice. *Science*; 269, 1427-9 (1995)
- 22 Kurtz, T.W., Simonet, L., Kabra, P.M., Wolfe, S., Chan, L., and Hjelle, B.L. Cosegregation of the renin allele of the spontaneously hypertensive rat with an increase in blood pressure. *J Clin Invest* 85, 1328-32 (1990)
- 23 Lifton, R.P., Duhy, R.G., Powers, M., Rich, G.M., Cook, S., Ulick, S., and Lalouel, J.-M. A chimaeric 11b-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 355, 262-5 (1992)
- 24 Lindpaintner, K. Genes, hypertension, and cardiac hypertrophy [editorial; comment]. *N Engl J Med* 330, 1678-9 (1994)
- 25 Lindpaintner, K., Hilbert, P., Ganten, D., Nadal-Ginard, B., Inagami, T., and Iwai, N. Molecular genetics of the SA-gene: cosegregation with hypertension and mapping to rat chromosome 1. *J Hypertens* 11, 19-23 (1993)

- 26 Lindpaintner, K., Takahashi, S., and Ganten, D. Structural alterations of the renin gene in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: examination of genotype-phenotype correlations. *J Hypertens* 8, 763-73 (1990)
- 27 Mullins, J.J., Peters, J., Ganten, D. Fulminant hypertension in transgenic rats harbouring the mouse Renin-2 gene. *Nature* 344:541-544 (1990)
- 28 Nabika, T., Bonnardeaux, A., James, M., Julier, C., Jeunemaitre, X., Corvol, P., Lathrop, G.M., and Soubrier, F. Evaluation of the SA Locus in Human Hypertension. *Hypertension* 25, 6-13 (1995)
- 29 Okamoto, K., Aoki, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 27, 282-93 (1963)
- 30 Rapp, J.P., Wang, S.M., and Dene, H. A genetic polymorphism in the renin gene of Dahl rat cosegregates with blood pressure. *Science* 243, 542-4 (1989)
- 31 Samani, N.J., Lodwick, D., Vincent, M., Dubay, C., Kaiser, M.A., Kelly, M.P., Lo, M., Harris, J., Sassard, J., Lathrop, G.M., and Swales, J.D. A gene differentially expressed in the kidney of spontaneously hypertensive rat cosegregates with increased blood pressure. *J Clin Invest* 92, 1099-103 (1993)
- 32 Shimkets, R.A., Warnock, D.G., Bositis, C.M., Nelson-Williams, C., Hansson, J.H., Schambelan, M., Gill, J.R., Ulick, S., Milora, R.V., Findling, J.W., Canessa, C.M., Rossier, B.C., and Lifton, R.P. Liddle's Syndrome: Heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 79, 407-14 (1994)
- 33 Thomas, K.R., Folger, K.R., Capecchi, M.R. High frequency targeting of genes to specific sites in the mammalian genome. *Cell* 44(3): 419-28 (1986)
- 34 Tomita, N., Morishita, R., Higaki, J., Aoki, M., Nakamura, Y., Mikami, H., Fukamizu, A., Murakami, K., Kaneda, Y., Ogihara, T. Transient decrease in high blood pressure by in vivo transfer of antisense oligodeoxynucleotides against rat angiotensinogen. *Hypertension* 26(1) 131-6 (1995)
- 35 Wagner, R.W. Gene inhibition using antisense oligodeoxynucleotides. *Nature*; 372(6504), 333-5 (1994)
- 36 Ward, K., Hata, A., Jeunemaitre, X., Helin, C., Nelson, L., Namikawa, C., Farrington, P.F., Ogasawara, M., Suzumori, K., Tomoda, S., Berrebi, S., Sasaki, M., Corvol, P., Lifton, R.P., and Lalouel, J.M. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nature Genetics* 4, 59-61 (1993)
- 37 Wielbo, D., Sernia, C., Gyurko, R., Phillips, M.I. Antisense inhibition of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 25(3), 314-9 (1995)