



Revista Portuguesa de
Cardiologia
Portuguese Journal of **Cardiology**
www.revportcardiol.org



ARTIGO ORIGINAL

A variante genética c825t da subunidade $\beta 3$ da proteína G associa-se com a hipertensão arterial numa população portuguesa

Ana Célia Sousa^{a,*}, Roberto Palma dos Reis^b, Andreia Pereira^a, Sofia Borges^a, Sara Gouveia^a, Adelaide Spínola^a, Ana Isabel Freitas^{a,c}, Graça Guerra^{a,c}, Teresa Góis^a, Mariana Rodrigues^a, Eva Henriques^a, Ilídio Ornelas^a, Carolina Freitas^a, Décio Pereira^a, António Brehm^c, Maria Isabel Mendonça^a

^a Unidade de Investigação, Hospital Doutor Nélio Mendonça, Funchal, Portugal

^b Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

^c Laboratório de Genética Humana, Universidade da Madeira, Funchal, Portugal

Recebido a 13 de março de 2017; aceite a 24 de setembro de 2017

PALAVRAS-CHAVE

Estudo caso-controlo;
Hipertensão arterial;
Polimorfismos;
Proteína G;
GN $\beta 3$

Resumo

Introdução: A hipertensão arterial é um problema de Saúde Pública, afeta 25% da população adulta mundial. Fatores genéticos e ambientais contribuem para a sua patogénese. O polimorfismo C825T da subunidade $\beta 3$ da Proteína G (rs5443) favorece a produção de uma variante alternativa, truncada, que facilita a sinalização intracelular, pode interferir na regulação da pressão arterial. Essa variante genética tem sido descrita como um fator de risco para a hipertensão arterial, com resultados controversos.

Objetivo: Avaliar a associação do polimorfismo C825T do gene GN $\beta 3$ com o aparecimento de hipertensão arterial, numa população portuguesa do Arquipélago da Madeira.

Métodos: Com uma amostra de 1641 indivíduos (média de $50,6 \pm 8,1$ anos), fizemos um estudo caso-controlo com 848 indivíduos com hipertensão arterial e 793 controlos, ajustados para o sexo e a idade. Todos os participantes colheram sangue para análises bioquímicas e foram genotipados para o polimorfismo C825T. Foi feita uma regressão logística para ver quais as variáveis que se relacionam com a hipertensão arterial. A análise dos dados foi feita com o software estatístico SPSS, versão 19.0. Usamos como limiar de significância o valor de $p < 0,05$.

Resultados: Encontramos uma associação significativa entre o polimorfismo C825T e o aparecimento de hipertensão arterial (*odds ratio* = 1,275; IC 95% (1,042–1,559); $p = 0,018$) no modelo dominante, após análise multivariada.

Conclusão: O polimorfismo C825T da subunidade $\beta 3$ da Proteína G está associado, de forma significativa e independente, com o aparecimento de hipertensão arterial na nossa população.

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: dep.card@sesaram.pt (A.C. Sousa).

<https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.09.018>

0870-2551/© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

KEYWORDS

Case-control study;
Hypertension;
Polymorphisms;
G protein;
GNB3

The genetic variant C825T of the beta 3 subunit of G protein is associated with hypertension in a Portuguese population

Abstract

Introduction: Hypertension is an important public health problem, affecting about 25% of the adult population worldwide. Genetic and environmental factors contribute to its pathogenesis. The T allele of the C825T polymorphism of the beta 3 subunit of G protein (rs5443) leads to the production of a truncated variant that enhances intracellular signaling and may interfere with the regulation of blood pressure. This genetic variant has been described as a risk factor for hypertension, although study results are controversial.

Objective: The objective of this study was to analyze the association of the C825T polymorphism of the GNB3 gene with the occurrence of hypertension in a Portuguese population from the Madeira archipelago.

Methods: A case-control study was performed with 1641 Caucasian individuals (mean age 50.6±8.1 years), 848 with hypertension and 793 controls. Blood was collected from all participants for biochemical and genetic analysis, including genotyping of the C825T polymorphism. Logistic regression analysis was performed to determine which variables were significantly associated with the onset of hypertension. Statistical analyses were performed using IBM SPSS version 19.0 and p-values <0.05 were considered statistically significant.

Results: In our study, there was a significant association between the C825T polymorphism of the GNB3 gene and the occurrence of hypertension (odds ratio 1.275; 95% confidence interval 1.042-1.559; p=0.018) in the dominant model, after multivariate analysis.

Conclusion: We conclude that the C825T polymorphism of the beta 3 subunit of G protein is significantly and independently associated with the occurrence of hypertension in the study population.

© 2018 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Introdução

A hipertensão arterial (HTA) é um problema importante de saúde pública, afeta cerca de 25% da população adulta mundial¹. É um fator de risco de doença cardiovascular e de progressão para insuficiência renal, independentemente de outros fatores de risco vascular^{2,3}. Na população adulta portuguesa, a sua prevalência global é de 42% (44,4% nos homens e 40,2% nas mulheres)⁴.

Nas últimas décadas, muitos estudos têm sido feitos no sentido de esclarecer qual o contributo genético no desenvolvimento da HTA. Sabe-se que de 20-40% da variação da pressão arterial é determinada geneticamente^{5,6}. No entanto, a genética molecular da HTA ainda permanece pouco esclarecida.

As proteínas G e seus recetores têm um papel crucial na sobrevivência celular. Essas proteínas fazem parte de uma superfamília de proteínas que, no estado inativo, encontram-se acopladas a recetores da membrana celular. Quando ativadas, por estímulos adequados, graças a propriedades funcionais e estruturais, migram pelo citosol e ativam múltiplos efetores, como sejam enzimas, canais iónicos, hormonas, neurotransmissores e fatores autócrinos e parácrinos⁷, consumam a transmissão de sinais. Esse é um processo de ativação dos eventos intracelulares por estímulos externos.

A transdução de estímulos externos em sinais intracelulares é comprovadamente um dos fatores de grande importância para a perpetuação das características viáveis

na escala evolutiva. Tendo em vista o seu papel abrangente, a deficiência da expressão ou formas alteradas dessas importantes proteínas podem levar a distúrbios metabólicos globais ou restritos⁸.

As proteínas G têm uma estrutura heterotrimérica, composta por três subunidades denominadas alfa (α), beta (β) e gama (γ), codificadas por genes distintos. A subunidade alfa (α) é a mais característica de cada proteína G e é essa subunidade que interage com o recetor, liga-se ao GTP e regula os sistemas efetores⁹. As subunidades β e γ estão associadas por ligações não covalentes e, quando se encontram ligadas à subunidade α , configuram o estado inativo da Proteína G¹⁰. Os dímeros β e γ , para além de servir para ancorar a subunidade α , também têm influência em processos celulares específicos^{11,12} e podem modular a atividade de determinados efetores¹³. Devido ao seu papel crucial na função de muitos tipos de células, as anormalidades genéticas nas subunidades das proteínas G têm o potencial de estar envolvidas na etiologia de uma vasta gama de situações clínicas.

O gene que codifica a subunidade β_3 da Proteína G está localizado no cromossoma 12p13. O polimorfismo da subunidade β_3 da Proteína G (C825T) rs5443 situa-se no exão 10 do gene GNB3, onde há uma substituição da citosina (C) pela timidina (T) no nucleótido 825. O alelo 825T está associado com a ocorrência dum *splicing* alternativo dentro do exão 9, no qual os nucleótidos 498-620 são eliminados^{14,15}. Como resultado, os aminoácidos 167 a 197 estão ausentes na proteína codificada (designada G β_3 -s). Essa variante

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7535865>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7535865>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)