

Ο πολυμορφισμός A1166C του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια: ένας νέος γονιδιακός δείκτης πρόβλεψης;

Μ.Ι. Αποστολοπούλου¹

Α.Ι. Χατζητόλιος¹

Λ.Κ. Φιδάνη²

Χ.Γ. Σαββόπουλος¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν την πρώτη αιτία αναπηρίας και την τρίτη αιτία θανάτου στο Δυτικό κόσμο. Η αρτηριακή υπέρταση έχει αποδειχθεί ως ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου των ΑΕΕ. Τα φάρμακα με δράση στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης αποτελούν συχνή θεραπευτική προσέγγιση στην καθημερινή πρακτική. Η εις βάθος όμως διερεύνηση των πλειότροπων δράσεων των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και των ανταγωνιστών των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II, οδηγεί στην ολοένα ευρύτερη χρήση και αποδοχή τους ως αντιυπερτασικό εκλογής. Η αγγειοτενσίνη II συντίθεται κατά κύριο λόγο στο ενδοθήλιο των αγγείων, όπου ασκεί και τη βασική της δράση. Το μεγαλύτερο μέρος των φυσιολογικών επιδράσεών της εξαρτάται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων τύπου 1 (AT1). Η ενοχοποίηση του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) στην παθοφυσιολογία πλήθους νοσημάτων, αποτέλεσε αφορμή για πληθώρα αντίστοιχων μελετών γενετικής, στην προσπάθεια συσχέτισης πολυμορφισμών γονιδιακών τόπων του συστήματος με την αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος και την πρόκληση βλαβών σε διάφορα όργανα. Προσπάθεια έχει γίνει διεθνώς και για την άμεση σύνδεση γενετικών ποικιλομορφιών του ΣΡΑΑ με την εκδήλωση ΑΕΕ, σε σχέση και με πολυμορφισμούς που επηρεάζουν παράγοντες αγγειακού κινδύνου, όπως ιδιαίτερα η αρτηριακή υπέρταση. Μεταξύ αυτών σημαντικός, αν και από τους λιγότερο μελετημένους, είναι ο πολυμορφισμός AT1R A1166C του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II. Η συσχέτιση του πολυμορφισμού A1166C με τα ισχαιμικά ΑΕΕ επιτείνεται όταν συνυπάρχουν και άλλοι ενοχοποιούμενοι, για την πρόκληση ΑΕΕ, πολυμορφισμοί, όπως ιδιαίτερα του MEA ή κλινικοί παράγοντες αγγειακού κινδύνου. Φαίνεται ότι τα ευρήματα για τον A1166C πολυμορφισμό είναι υποσχόμενα, αν και λόγω των αντιφατικών ευρημάτων ορισμένων μελετών απαιτούνται επιπλέον μελέτες προκειμένου ο πολυμορφισμός αυτός να επιβεβαιωθεί ως δείκτης πρόβλεψης ΑΕΕ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αναστροφή της ηλικιακής πυραμίδας και η συνεχής αναζήτηση βελτίωσης της διάρκειας και ποιότητας ζωής έχουν ανάγει τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε πεδίο εκτεταμένης έρευνας και προόδου. Από τα καρδιαγγειακά νοσήματα ξεχωριστή θέση κατέ-

¹ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

² Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

χουν τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας καθώς είναι η πρώτη αιτία αναπηρίας και η τρίτη αιτία θανάτου στο Δυτικό κόσμο.

Εξάλλου, τα τελευταία χρόνια γίνεται ευρεία συζήτηση για τη θέση της γενετικής στην κατανόηση των αιτιών των καρδιαγγειακών νοσημάτων και την πρόβλεψη και πρόληψη παθήσεων σε σχέση με το γονιδιακό τους υπόστρωμα.

ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II

Η σύγχρονη ιατρική πρακτική έχει αφιερώσει μεγάλο μέρος στην πρόληψη των ασθενειών και κατ' αντιστοιχία την εντόπιση και θεραπεία των παραγόντων κινδύνου. Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) έχει αποδειχθεί ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου των ΑΕΕ και παραμένει από τους πλέον υποθεραπευόμενους. Οι πρόοδοι στην πρόληψη και αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης αποδεικνύονται, για ποικίλους λόγους ανεπαρκείς μέχρι σήμερα καθώς μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών παρουσιάζεται με ικανοποιητική ρύθμιση της πίεσης.

Στην καθημερινή πρακτική τα φάρμακα με δράση στον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης -αλδοστερόνης αποτελούν συχνή θεραπευτική προσέγγιση με πλειότροπες δράσεις, όπως η προστασία της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η ελάττωση του οξειδωτικού stress, η μείωση της μικρολευκωματινουρίας και η νεφροπροστασία, το remodeling του αγγειακού τοιχώματος και της αριστερής κοιλίας και η προστασία μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) αποτελούν θεραπεία αιχμής της αρτηριακής υπέρτασης και αναντικατάστατο φάρμακο στη λευκωματινουρία του διαβητικού, τουλάχιστον, ασθενή. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων τύπου I της αγγειοτενσίνης II μέχρι πρόσφατα είχαν ως μόνη ένδειξη την αντικατάσταση των α-ΜΕΑ σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, η εις βάθος όμως διερεύνηση των πλειότροπων δράσεων και των φαρμάκων αυτών, τείνει στην ολοένα ευρύτερη χρήση και αποδοχή τους ως αντιυπερτασικό εκλογής.

Η αγγειοτενσίνη II συντίθεται κατά κύριο λόγο στο ενδοθήλιο των αγγείων, όπου ασκεί και τη βασική της δράση¹ αλλά βρίσκεται και σε άλλους ιστούς, όπως η μήτρα, ο πλακούντας, η καρδιά, ο εγκέφαλος και ο επινεφριδικός φλοιός².

Το μεγαλύτερο μέρος των φυσιολογικών επι-

δράσεων της αγγειοτενσίνης II εξαρτάται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων τύπου 1 (AT1). Οι υποδοχείς αυτοί ανήκουν στην υπεροικογένεια των G-protein-coupled υποδοχέων και συγκεκριμένα στις Gq πρωτεΐνες.

Οι AT1 υποδοχείς βρίσκονται στους νεφρούς, στα επινεφρίδια, στην καρδιά και στα αγγεία, στο έντερο, στο ήπαρ, στον εγκέφαλο, στη μήτρα, στις ωοθήκες, και στους όρχεις. Είναι υπεύθυνοι για την αγγειοσύσπαση, το οξειδωτικό στρες, την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, την απελευθέρωση της αλδοστερόνης, τη νεφρική επαναπρόσληψη Na και H₂O, τη μείωση της έκκρισης της ρενίνης, την απελευθέρωση της βαζοπρεσίνης, την κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό.

Λόγω των παραπάνω συστηματικών δράσεων γίνεται κατανοητός ο σημαντικός ρόλος της διέγερσης των AT1 υποδοχέων στην παθογένεση νοσημάτων, όπως η αθηροσκλήρυνση, η αρτηριακή υπέρταση, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι νεφροπάθειες, γενικότερα τα καρδιαγγειακά νοσήματα ή και η άνοια, αλλά και άλλων παθήσεων, όπως ενδοκρινικές, ψυχιατρικές (διπολική διαταραχή, σχιζοφρένεια), η νόσος Alzheimer, γαστρεντερολογικά νοσήματα, παθήσεις του δέρματος (ατοπική και μη ατοπική δερματίτιδα, έκζεμα), παθήσεις του αίματος και διάφορες οξείες και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις ακόμη και κακοήθειες^{2,3}.

Η ενοχοποίηση του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) στην παθοφυσιολογία πλήθους νοσημάτων, αποτέλεσε αφορμή για πληθώρα αντίστοιχων μελετών γενετικής, στην προσπάθεια συσχέτισης πολυμορφισμών γονιδιακών τόπων του συστήματος με την αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος και την πρόκληση βλαβών σε διάφορα όργανα.

ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΣΡΑΑ ΜΕ ΑΕΕ

Προσπάθεια έχει γίνει διεθνώς και για την άμεση σύνδεση γενετικών ποικιλομορφιών του ΣΡΑΑ με την εκδήλωση ΑΕΕ, σε σχέση και με πολυμορφισμούς που επηρεάζουν παράγοντες αγγειακού κινδύνου, όπως ιδιαίτερα η αρτηριακή υπέρταση.

Οι μελετηθέντες πολυμορφισμοί αφορούν τόσο το μετατρεπτικό ένζυμο όσο και άλλα στοιχεία του συστήματος, όπως την αλδοστερόνη, το αγγει-

στενσινογόνο, την αγγειοτενσίνη II και τους υποδοχείς τύπου I και τύπου II ή και την καλλικρεΐνη (π.χ. angiotensin converting enzyme (ACE)/Insertion(I)-Deletion(D), angiotensinogen (AGT)/M235T, angiotensin II type 1 receptor (AT₁)/A1166C, type 2 receptor (AT₂)/C3123A).

Από τους προαναφερόμενους, ο πολυμορφισμός insertion/deletion (I/D) του ΜΕΑ είναι ο πιο μελετημένος. Το ΜΕΑ παράγει αγγειοτενσίνη II από την αγγειοτενσίνη I και καταβολίζει δρώντας ως κινινάση τη βραδυκινίνη, επηρεάζοντας έτσι τον αγγειακό τόνο, την ενδοθηλιακή λειτουργία και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών. Επειδή η μέση δραστική συγκέντρωση του ΜΕΑ στους DD είναι περίπου διπλάσια από αυτή που βρίσκεται στους φέροντες το γονότυπο II, ο πολυμορφισμός I/D είναι σοβαρός υποψήφιος ως καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου. Σε σχέση με την εκδήλωση ΑΕΕ βρέθηκε σε μεγάλη μετα-ανάλυση - που περιλάμβανε 2990, κυρίως Λευκούς ασθενείς και 11305 μάρτυρες - ότι ο γονότυπος DD προσδίδει μικρό αλλά σημαντικό κίνδυνο για ισχαιμικό ΑΕΕ (odds ratio 1.21; 95% CI 1.08-1.35). Εξάλλου, η επίδραση του I/D πολυμορφισμού στους διαφόρους τύπους του ισχαιμικού ΑΕΕ και στην αρτηριακή πίεση έχει μελετηθεί σε αρκετές μικρές μελέτες, με ποικίλα όμως αποτελέσματα. Επίσης, το γονίδιο του αγγειοτενσινογόνου (AGT) μελετήθηκε σε αρκετές μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Παρά ταύτα, μια πιθανώς ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι η αναφερόμενη συσχέτιση μεταξύ του απλότυπου ενός γονιδίου προαγωγέα του AGT με βλάβες μικρών εγκεφαλικών αγγείων⁴.

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ AT1R A1166C

Μεταξύ αυτών σημαντικός, αν και από τους λιγότερο μελετημένους, είναι ο πολυμορφισμός AT1R A1166C του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II, ο οποίος θεωρείται ότι οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία-διεγερσιμότητα του υποδοχέα αυτού και άρα σε επίταση της βλαπτικής δράσης της αγγειοτενσίνης II. Ο εν λόγω πολυμορφισμός έχει συσχετισθεί όχι μόνο με την αρτηριακή υπέρταση και τα ΑΕΕ, αλλά και το έμφραγμα μυοκαρδίου, την περιφερική αγγειοπάθεια, τη νεφρική ανεπάρκεια και την εκλαμψία.

Ο πολυμορφισμός αυτός αφορά την αντικατάσταση Α σε C (αδενίνης από κυτοσίνη) στο 1166 νουκλεοτίδιο, στην 3' μη μεταφραζόμενη περιοχή

του mRNA για τον AT1 υποδοχέα στο 3q21-25 χρωμόσωμα, χωρίς αλλαγή της μορφολογίας του υποδοχέα⁵.

Η συσχέτιση του πολυμορφισμού A1166C του γονιδίου του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II με την αρτηριακή υπέρταση αναφέρθηκε για πρώτη φορά σε εργασία που δημοσιεύθηκε το 1994, στην οποία μάλιστα ταυτοποιήθηκαν πέντε πολυμορφισμοί του συγκεκριμένου γονιδίου⁶. Στη συνέχεια και την ίδια χρονιά, αναφέρθηκε συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με το έμφραγμα του μυοκαρδίου σε συνδυασμό και με τον πολυμορφισμό I/D του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης⁷.

Τα επόμενα έτη διενεργήθηκαν διάφορες μελέτες για τη συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με τα ΑΕΕ. Θετικά αποτελέσματα παρουσίασε η πλειοψηφία των μελετών. Η πρώτη χρονολογικά μελέτη που δημοσιεύθηκε ήταν η Ohasama study, το 2000, και σε Ιαπωνικό πληθυσμό⁸. Κατά τη διάρκειά της μελετήθηκαν 134 άτομα, χωρίς ιστορικό σοβαρών καρδιαγγειακών ή νευρολογικών προβλημάτων. Τα άτομα αυτά υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία με υπολογισμό του αριθμού των βοθριωτών (lacunar) εμφράκτων και συσχέτιση των βλαβών αυτών με 4 πολυμορφισμούς, συμπεριλαμβανομένου και του A1166C. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι συγκριτικά με τους ομοζυγώτες (AA) (στο δείγμα δεν υπήρχαν ομοζυγώτες CC), οι ετεροζυγώτες AC είχαν στην ομάδα των 61-70 ετών, περισσότερα βοθριωτά έμφρακτα σε όλη την έκταση του εγκεφάλου, στα βασικά γάγγλια και στο στέλεχος, ενώ στην ομάδα των 51-60 ετών, αφενός αυξημένη συχνότητα βοθριωτών εμφράκτων στα βασικά γάγγλια και αφετέρου περιφερική υπερπυκνότητα (hyperintensity). Εξάλλου, σε Κινέζικη μελέτη του 2001 σε 152 ασθενείς με ΑΕΕ και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αν και δεν αποδείχθηκε ότι ο A1166C αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, ωστόσο διαπιστώθηκε η συμβολή του στην εκδήλωση ΑΕΕ στους διαβητικούς ασθενείς σε συνεργεία με τον πολυμορφισμό ACE I/D⁹. Την επόμενη χρονιά σε μεγάλη Αμερικάνικη μελέτη που δημοσιεύθηκε και διήρκεσε περισσότερο από 8 έτη, σε 800 Αφροαμερικανούς και 1371 Λευκούς με θεραπευόμενη ΑΥ, βρέθηκε ότι στους Λευκούς που έπαθαν ΑΕΕ τα ποσοστά του CC γονότυπου του πολυμορφισμού A1166C ήταν ελαφρώς υψηλότερα¹⁰. Επίσης, σε μεταγενέστερη μελέτη του 2004 σε Μεσογειακό πληθυσμό (Σαρδηνία) σε 215 ασθενείς με θρομβωτικά και

βοθριωτά εγκεφαλικά επεισόδια σε σύγκριση με 236 μάρτυρες, πιστοποιήθηκε ο ρόλος του αλληλόμορφου C1166 AT1 ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου με σαφέστερη επίπτωση στους υπερτασικούς¹¹.

Ασθενής εξάλλου συσχέτιση του πολυμορφισμού με την εγκεφαλική ισχαιμία προέκυψε στα πλαίσια της μελέτης GENIC το 2005, με αυξημένη συχνότητα του 1166C σε ασθενείς με ΑΕΕ έναντι μαρτύρων σε πληθυσμό 459 ζευγών (ασθενών και μαρτύρων) λευκών απόμων¹².

Το 2006 Ουγγρική μελέτη ασχολήθηκε με τη παρουσία του πολυμορφισμού AT1R 1166C και τη συνεργική συσχέτισή του με κλινικούς παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ. Μελετήθηκαν 308 ασθενείς σε σύγκριση με 272 μάρτυρες. Από τα αποτελέσματα βρέθηκε μεν ότι μόνος ο πολυμορφισμός δεν ήταν παράγοντας κινδύνου, σε υπερτασικούς καπνιστές όμως, συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ (ισχαιμικό έμφρακτο τόσο μικρών όσο και μεγάλων αγγείων), πιθανώς μέσω βλαπτικής επίδρασης της αγγειοτενσίνης II στην καρδιοαναπνευστική λειτουργία¹³. Από τους ίδιους ερευνητές, βρέθηκε ότι η συνύπαρξη του πολυμορφισμού AT1R 1166C με τον ACE D/D συσχετίζεται με την εκδήλωση ισχαιμικών εμφρακτων, ιδίως των μικρών αγγείων-βοθριωτών ΑΕΕ, πιθανώς λόγω γενετικής αλληλεπίδρασης που αυξάνει τη βλαπτική επίδραση του ΣΡΑΑ στα αγγεία¹⁴.

Αντίθετα με τα ευρήματα των παραπάνω μελετών, η συσχέτιση του πολυμορφισμού AT1R 1166C με τα ΑΕΕ δεν επιβεβαιώθηκε από όλες τις μελέτες. Η πρώτη χρονολογικά μελέτη που δημοσιεύτηκε ήταν το 1998 στα πλαίσια της PEGASE study σε 453 άντρες και 326 γυναίκες από τη Γαλλία. Σε αυτή μελετήθηκε το ποσοστό του πολυμορφισμού σε άτομα των οποίων οι γονείς είχαν προσβληθεί από ΑΕΕ πριν ή μετά τα 65 έτη. Το αποτέλεσμα ήταν ότι τα άτομα των οποίων οι γονείς είχαν πάθει ΑΕΕ πριν τα 65 έτη, παρουσίαζαν το C1166 σε μικρότερο ποσοστό από τα υπόλοιπα¹⁵. Έτσι, σε Ευρωπαϊκή μελέτη του 2002, σε 60 ασθενείς με μη θεραπευόμενη ιδιοπαθή υπέρταση, χωρίς κλινική ένδειξη βλάβης οργάνου-στόχου, όπου μελετήθηκε η συσχέτιση του πολυμορφισμού A1166C με τη λευκοεγκεφαλοπάθεια (white matter lesions), δεν αποδείχθηκε συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με τις εγκεφαλικές ισχαιμικές βλάβες¹⁶. Επίσης σε μελέτη το 2003 σε Ιαπωνικό πληθυσμό 129 ασθενών με ΑΕΕ και 27 μαρτύρων δεν βρέθηκε

συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με ΑΕΕ¹⁷. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι σε εργασία του 2005¹⁸, σε 93 υπερτασικούς βρέθηκε ότι οι βοθριωτές σιωπηρές βλάβες της λευκής ουσίας (lacunar silent white matter lesions) σε ασθενείς με τον CC αλληλόμορφο, ήταν αντίθετα με το αναμενόμενο, μικρότερες σε έκταση από ότι σε ασθενείς με τον AC αλληλόμορφο.

Συνοπτικά τα ευρήματα όλων των μελετών με θετική ή αρνητική συσχέτιση του AT1R 1166C με τα ΑΕΕ φαίνονται στον πίνακα 1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Είναι προφανές από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας το ενδιαφέρον που έχει προκαλέσει στη σύγχρονη έρευνα η πιθανή σχέση των ΑΕΕ με πολυμορφισμούς του ΣΡΑΑ, που προκαλούν είτε αυξημένη δραστηριότητα των ουσιών συστήματος είτε αυξημένη ευαισθησία των υποδοχέων τους, με αποτέλεσμα την πρόκληση αγγειακής βλάβης. Μεταξύ των πολυμορφισμών που πρόσφατα διερευνώνται, με πιθανά μέχρι στιγμής αποτελέσματα, περιλαμβάνεται ο πολυμορφισμός A1166C του υποδοχέα AT1 της αγγειοτενσίνης II, που έχει συσχετιστεί με ισχαιμικές εγκεφαλικές βλάβες σε μελέτες με ικανό αριθμό ασθενών, με ποικιλία χαρακτηριστικών από πλευράς αγγειακής νόσου (διαβητικοί, υπερτασικοί, καπνιστές) και μάλιστα από διαφορετικές εθνότητες, ενώ εξάλλου οι μελέτες που δεν αποδεικνύουν σύνδεσή του με τα ΑΕΕ είναι λιγότερες και σε μικρότερα πληθυσμιακά δείγματα. Έτσι η Genic study, η Ohasama study, η Pegase study και άλλες μελέτες σε Ευρωπαϊκούς, Αμερικάνικους και Κινέζικους πληθυσμούς διαπίστωσαν ότι η σχέση του πολυμορφισμού A1166C με τα ΑΕΕ εμφανίζεται πλέον ως αρκετά πιθανή και συνδεδεμένη κυρίως με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αν και παραμένει αμφιλεγόμενο κατά πόσον η εν λόγω σχέση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, λόγω της εξαφάνισης της συσχέτισης που παρατηρήθηκε σε ορισμένες περιπτώσεις, όταν υπήρξε προσαρμογή ως προς τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου.

Γενικά, φαίνεται ότι η συσχέτιση του πολυμορφισμού A1166C με τα ισχαιμικά ΑΕΕ επιτείνεται όταν συνυπάρχουν και άλλοι ενοχοποιούμενοι, για την πρόκληση ΑΕΕ, πολυμορφισμοί, όπως ιδιαίτερα του ΜΕΑ ή κλινικοί παράγοντες αγγειακού κινδύνου. Συμπερασματικά, τα ευρήματα για τον A1166C πολυμορφισμό είναι υποσχόμενα, αν και

Πίνακας 1. Συνοπτικά τα ευρήματα όλων των μελετών με θετική ή αρνητική συσχέτιση του AT1R 1166C με τα ΑΕΕ

Μελέτη	Χρονολογία	Πληθυσμός	Συσχέτιση με ΑΕΕ	Συσχέτιση με άλλους πολυμορφισμούς	Συσχέτιση με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου
Ohasama study	2000	Ιάπωνες	Θετική	–	–
Zhang X. et al.	2001	Κινέζοι	Θετική	ACE I/D	Σακχαρώδη Διαβήτη
Hindorff LA et al.	2002	Αφροαμερικανοί & Λευκοί Αμερικανοί	Θετική (σε Λευκούς με θεραπευόμενη ΑΥ)	–	Αρτηριακή Υπέρταση
Rubattu S. et al.	2004	Σαρδήνιοι	Θετική	–	Αρτηριακή Υπέρταση
Benner D. et al. (Genic study)	2005	Γάλλοι	Θετική (ασθενώς)	–	–
Szolnoki et al.	2006	Ούγγροι	Θετική (σε υπερτασικούς καπνιστές)	–	Αρτηριακή Υπέρταση & Κάπνισμα
Szolnoki et al.	2006	Ούγγροι	Θετική	ACE I/D	–
PEGASE Study	1998	Γάλλοι	Αρνητική	–	–
Sierra C. et al.	2002	Ισπανοί	Αρνητική	–	–
Mizuno T. et al.	2003	Ιάπωνες	Αρνητική	–	–
Heskens L. et al.	2005	Ολλανδοί	Αρνητική	–	–

λόγω των αντιφατικών ευρημάτων ορισμένων μελετών απαιτούνται επιπλέον μελέτες προκειμένου ο πολυμορφισμός αυτός να επιβεβαιωθεί ως δείκτης πρόβλεψης ΑΕΕ.

SUMMARY

Apostolopoulou M.I., Hatzitolios A.I., Fidani L.K., Savopoulos C.G. A1166C polymorphism of the Angiotensin II type-1 receptor in stroke: a new genetic predictive factor? Arterial Hypertension 2007; 16: 180-185.

Stroke is the first leading cause of handicap and the third cause of death in Western societies. Its major risk factor has proven to be arterial hypertension. The drugs acting on the rennin- angiotensin- aldosterone system are a common therapeutic approach in every day medical practice. The in depth study of the pleiotropic actions of the angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin type 1 receptor blocquers drives to their wider use as first choice anti-hypertensive drug. Angiotensin II is mainly synthesized and acts at the vascular endothelium. The major part of its normal functions depends on the activation of the type 1 receptors. The implication of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the pathophysiology of number of diseases caused number of respective genetic studies and in the attempt to correlate genetic polymorphisms of the system with its in-

creased activity and the cause of damage in different organs. In international studies it has been attempted to directly connect genetic factors and polymorphisms of the RAAS to the stroke and especially with polymorphisms correlated to arterial hypertension. Among these polymorphisms but not largely studied is the angiotensin II type 1 receptor A1166C. The results from the existing studies are promising, even though the findings are controversial and more studies are needed for its confirmation as predictive factor of stroke.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dzau V. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular Disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
2. Das UN. Is angiotensin-II an endogenous pro-inflammatory molecule? *Med Sci Monit* 2005; 11(5): RA155-16.
3. Das UN. Angiotensin-II behaves as an endogenous pro-inflammatory molecule. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 472-6.
4. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. *The Lancet Neurology* 2007; 6 (2): 149-161.
5. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 415-72.
6. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24(1): 63-9.
7. Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O, et al. Synergistic effects

- of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. *Lancet* 1994; 344: 910-3.
8. *Takami S, Imai Y, Katsuya T, et al.* Gene polymorphism of the renin-angiotensin system associates with risk for lacunar infarction. The Ohasama study. *Am J Hypertens* 2000; 13(2): 121-7.
 9. *Zhang X, Wang D, Xu L, Ma Y, Zhang S.* Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and type 2 diabetics with stroke in China. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2001; 18(6): 462-6.
 10. *Hindorff LA, Heckbert SR, Tracy R, et al.* Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms in the cardiovascular health study: relation to blood pressure, ethnicity, and cardiovascular events. *Am J Hypertens* 2002; 15(12): 1050-6.
 11. *Rubattu S, Di Angelantonio E, Stanzione R, et al.* Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of ischemic stroke: a role of the A1166C/AT1 gene variant. *J Hypertens* 2004; 22(11): 2129-34.
 12. *Benner D, Labreuche J, Poirier O, Cambien F, Amarenco P.* On behalf of the GENIC Investigators. Renin-Angiotensin-Aldosterone system in brain infarction and vascular death. *Ann Neurol* 2005; 58: 131-138.
 13. *Szolnoki Z, Havasi V, Talian, et al.* Angiotensin II type-1 receptor A1166C polymorphism is associated with increased risk of ischemic stroke in hypertensive smokers. *J Mol Neurosci* 2006; 28(3): 285-90.
 14. *Szolnoki Z, Maasz A, Magyari L, et al.* Coexistence of angiotensin II type-1 receptor A1166C and angiotensin-converting enzyme D/D polymorphism suggests susceptibility for small-vessel-associated ischemic stroke. *Neuromolecular Med* 2006; 8(3): 353-60.
 15. *Tiret L, Blanc H, Ruidavets JB, et al.* Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study. *Projet d'Etude des Genes de l'Hypertension Arterielle Severe a moderee Essentielle.* *J Hypertens* 1998; 16(1): 37-44.
 16. *Sierra C, Coca A, Gomez-Agelats E, Poch E, Sobrino J, de la Sierra A.* Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and cerebral white matter lesions in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39 [part 2]: 343-347.
 17. *Mizuno T, Makino M, Fujiwara Y, et al.* Renin-angiotensin system gene polymorphism in Japanese stroke patients. *International Congress Series* 2003; 1252: Pages 83-90.
 18. *Henskens LHG, Kroon AA, van Boxtel MPJ, Hofman PAM, de Leeuw P.W.* Associations of the angiotensin II type 1 Receptor A1166C and the Endothelial NO Synthase G894T gene polymorphisms with silent subcortical white matter lesions in essential hypertension. *Stroke* 2005; 36: 1869-1873.