

José Ramón Lanz Luces

***Influência das Variantes Genéticas Funcionais
do Sistema Renina-Angiotensina na Doença
Arterial Coronária.***

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Ciências.**

**Área de concentração: Medicina-Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Krieger.**

São Paulo. 2005

José Ramón Lanz Luces

***Influência das Variantes Genéticas Funcionais
do Sistema Renina-Angiotensina na Doença
Arterial Coronária.***

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Ciências.
Área de concentração: Medicina-Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Krieger.**

São Paulo. 2005

“In the intermediate phase, swiftly developing complexity within the system hides the risk of imminent chaos. But the risk is there.” Michael Crichton’s *The Lost World*

SUMÁRIO:

1	Introdução.....	p 1
1.1	Importância do elemento risco.....	p 5
2.	Estrutura dos genes e localização dos componentes do sistema ‘ Renina-Angiotensina’	p 6
3.	Objetivos Geral e específicos.....	p 8
4.	Pacientes e métodos.....	p 8
4.1.	Características clínicas da população.....	p 9
4.1a	Distribuição da população por faixa etária.....	p10
4.1b	Segundo o tipo de lesão.....	p 13
4.2	Análise de variantes gênicas em amostras de DNA.....	p 15
4.3	Análise Estatística:	p 19
5	Aspectos éticos.....	p 20
6.	Resultados:	p 20
6.1	Distribuição do polimorfismo I/D e M235T nas diferentes etnias.	p 20
6.2	Variantes funcionais do SRA e magnitude das lesões coronárias.....	p 22
7.	Discussão.....	p 31
10.	Conclusões.....	p 35
11.	Anexo A.....	p 36
11.1.	Anexo B.....	p 38
11.2	Anexo C.....	p 54
11.3	Anexo D.....	p 56
12.	Referências bibliográficas.....	p 62

RESUMO:

Um conjunto de evidências sugere que o sistema renina-angiotensina (SRA) está associado à modulação de vários processos envolvidos na gênese da aterosclerose. No presente estudo nós testamos a hipótese de que variantes funcionais do SRA podem influenciar a gravidade das lesões vasculares coronárias em portadores de doença arterial coronária. Seleccionamos prospectivamente 871 pacientes com suspeita de isquemia cardíaca que seriam submetidos ao exame angiográfico diagnóstico pela primeira vez. Dois escores relacionados à gravidade das lesões vasculares coronárias foram desenvolvidos e comparados com um escore existente ou escore de Gensini para testar a associação entre variantes genéticas funcionais do angiotensinogênio e da enzima conversora de angiotensina (ECA) na doença arterial coronária (DAC). As variantes genéticas funcionais do angiotensinogênio e da ECA não possuem associação com fatores de risco clássico para DAC nesta população. Observamos uma relação dose dependente da variante T do angiotensinogênio e os escores de lesão vascular estudados. Consistente com estes achados, o genótipo TT, associado a maiores níveis circulantes de angiotensinogênio, eleva de maneira significativa o risco de lesões tri-arteriais na população estudada. Considerando o escore 2 e de Gensini, relacionado à extensão das lesões, à presença do genótipo TT aumentaram significativamente o risco de um paciente estar no quarto quartil de distribuição, (69 e 58% respectivamente). A inclusão das variantes da ECA no modelo não modificou os resultados. Em conjunto, os dados apresentados sugerem que variantes funcionais do angiotensinogênio estão associadas com a gravidade das lesões vasculares na DAC e que não há influência da variante genética funcional da ECA nestes resultados.

ABSTRACT:

A great body of evidence suggests a link between the renin angiotensin system (RAS) and a variety of processes believed to play a role in the development of atherosclerosis. In the present study, we tested the hypothesis that functional gene variants of angiotensinogen and angiotensin converting enzyme (ACE) influence the degree of vascular lesion in patients with coronary artery disease (CAD). 871 subjects were prospectively selected from a sample of patients submitted for the first time to diagnostic coronary angiographic study for the assessment of cardiac ischemia. Two scores were arbitrarily developed and compared to an existent score or Gensini score to evaluate the degree of vascular lesions and used to test the association between angiotensinogen and ACE gene variants and the magnitude of coronary vascular lesions in patients with coronary artery disease. The gene variants from angiotensinogen and ACE were not associated with any of the classical risk factors for CAD in this population. There is a dose dependent influence of the angiotensinogen T variant in both vascular lesion related scores investigated. Consistent with these findings, the TT angiotensinogen genotype, which is associated with higher circulating levels of the peptide, increases the risk of tri-vessel disease in this population. Considering the score 2 and Gensini's score, related to extension of the vascular lesions, the TT genotype increases the risk of a patient to be in the forth quartile of the distribution, (69 and 58% respectively). Interestingly, inclusion of the ACE gene variants in the analysis does not influence the results. Taken together, these data suggest that angiotensinogen gene variants are associated with the magnitude of indices

related to magnitude of vascular lesions, in contrast to the lack of association of ACE gene variants, in the population of CAD patients studied.