

**THE GENETIC ANALYSIS OF MENDELIAN FORM OF HUMAN
HYPERTENSION AMONG THAI HYPERTENSIVES**



**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (BIOCHEMISTRY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2010**

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

THE GENETIC ANALYSIS OF MENDELIAN FORM OF HUMAN HYPERTENSION AMONG THAI HYPERTENSIVES

AREE JAMEEKORNRAK 4936480 SIBC/M

M.Sc. (BIOCHEMISTRY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: WERANUJ ROUBSANTHISUK M.D,
CHANIN LIMWONGSE M.D., WANNA THONGNOPPAKHUN Ph.D.

ABSTRACT

Certain Mendelian disorders have been found to be a cause of hypertension (HT). A growing number of hypertensive subjects with clinical phenotype compatible with genetic disorders; including glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA) caused by *CYP11B1/CYP11B2* chimeric gene, Liddle's syndrome caused by mutations in *SCNN1B* and *SCNN1G* genes, a syndrome of apparent mineralocorticoid excess (SAME) caused by mutations in *HSD11B2*, and HT exacerbated in pregnancy caused by mutations in *NR3C2* gene have been found in Siriraj Hospital. These mutated genes lead to increased sodium reabsorption, volume expansion, and HT.

The aims of this study were 1) to screen for the mutations in hypertensive causing genes, which are the *CYP11B1/CYP11B2* chimeric gene, *SCNN1B*, *SCNN1G*, *HSD11B2*, and *NR3C2* genes, and 2) to optimize methods for mutation detection in hypertensive causing genes.

A total of 225 hypertensive subjects were recruited in this study. The subjects were classified into 3 groups: 1) 93 cases with low plasma renin activity (PRA) and high serum aldosterone were screened for GRA by multiplex long polymerase chain reaction (PCR); 2) 101 cases with low PRA and low serum aldosterone were screened for Liddle's syndrome and SAME; and 3) 50 cases with HT at age of onset less than 25 years old, HT exacerbated during pregnancy, or a history of heart failure were screened for HT exacerbated in pregnancy. Denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) was utilized for the identification of mutation in groups 2 and 3.

Only two mutations in exon 13 of *SCNN1G* gene causing Liddle's syndrome were identified. The study in the other hypertensive causing genes did not show any mutations. The novel nonsense mutation, W572X, was identified in one subject and a previously reported missense mutation, L609F, was found in another subject. Both mutations were found in heterozygous form.

Certain genetic disorders causing HT can be found among Thai hypertensives. The identification of GRA, SAME, and HT exacerbated in pregnancy cases in the Thai population may be possible if studied in a larger group of subjects. The two mutations of *SCNN1G* gene found here provide useful information for the clinician in giving specific treatment, genetic counseling, and pre-symptomatic diagnosis in the siblings of the probands.

KEY WORDS: MENDELIAN / HYPERTENSION / GENETIC DISORDERS /
MULTIPLEX LONG PCR / DHPLC

93 pages

การศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรมของภาวะความดันโลหิตสูงในประเทศไทย

THE GENETIC ANALYSIS OF MENDELIAN FORM OF HUMAN HYPERTENSION AMONG THAI HYPERTENSIVES

อารีย์ จามิกรักษ์ 4936480 SIBC / M

วท.ม. (ชีวเคมี)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: วีรณัฐ รอบสันติสุข พ.บ., ชรินทร์ ถิมวงศ์ พ.บ., วรณา ทองนพคุณ ปร.ด.

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคทางพันธุกรรมเป็นสาเหตุส่วนหนึ่งของการเกิดภาวะความดันโลหิตสูง คณะผู้วิจัยพบผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีลักษณะทางคลินิกสอดคล้องกับโรคทางพันธุกรรมของภาวะความดันโลหิตสูงในโรงพยาบาลศิริราชเพิ่มมากขึ้น ซึ่งโรคดังกล่าว ได้แก่ โรค glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA) สาเหตุเกิดจากยีนดุกผสมระหว่างยีน *CYP11B1* และ *CYP11B2* โรค Liddle's syndrome เกิดจากการกลายพันธุ์ในยีน *SCNN1B* และ *SCNN1G* โรค syndrome of apparent mineralocorticoid excess (SAME) เกิดจากการกลายพันธุ์ในยีน *HSD11B2* และ โรค hypertension (HT) exacerbated in pregnancy เกิดจากการกลายพันธุ์ในยีน *NR3C2* ซึ่งการกลายพันธุ์ในยีนเหล่านี้มีผลทำให้การสังเคราะห์หรือการทำงานของ mineralocorticoid hormone ผิดปกติไป ทำให้อัตราการดูดซึมโซเดียมกลับเข้าสู่ร่างกายผ่านทางท่อไตส่วนปลายมากขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง

วัตถุประสงค์: การศึกษานี้มีจุดมุ่งหมาย เพื่อ 1) คัดกรองหาความผิดปกติทางพันธุกรรมในยีนที่เป็นสาเหตุของภาวะความดันโลหิตสูง คือ ยีนดุกผสมระหว่าง *CYP11B1* และ *CYP11B2* ยีน *SCNN1B*, *SCNN1G*, *HSD11B2* และ *NR3C2* 2) หาวิธีการที่เหมาะสมสำหรับการตรวจวิเคราะห์หาความผิดปกติของยีนที่เป็นสาเหตุของภาวะความดันโลหิตสูง

วิธีการ: ศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในโรงพยาบาลศิริราชจำนวน 225 คน โดยจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม:

1) ผู้ป่วยที่มีระดับเรนินในเลือดต่ำและอัลโดสเตอโรนในเลือดสูงจำนวน 93 ราย จะนำไปคัดกรองโรค GRA โดยวิธี multiplex long polymerase chain reaction (PCR) 2) ผู้ป่วยที่มีระดับเรนินและอัลโดสเตอโรนในเลือดต่ำจำนวน 101 ราย จะนำไปคัดกรองโรค Liddle's syndrome และ SAME และ 3) ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 25 ปี มีภาวะความดันโลหิตสูงในระหว่างตั้งครรภ์ หรือมีประวัติหัวใจล้มเหลวจำนวน 50 ราย จะถูกนำไปคัดกรองโรค HT exacerbated in pregnancy โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 และ 3 จะถูกนำไปตรวจหาการกลายพันธุ์โดยวิธี denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC)

ผลการศึกษา: พบการกลายพันธุ์ใน exon 13 ของยีน *SCNN1G* ที่อาจเป็นสาเหตุของ Liddle's syndrome เพียงยีนเดียว โดยไม่พบการกลายพันธุ์ในยีนอื่นที่ศึกษา การกลายพันธุ์ที่พบคือ nonsense mutation (W572X) พบในผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์ชนิดใหม่ที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน และการกลายพันธุ์ชนิด missense mutation (L609F) พบในผู้ป่วยอีก 1 ราย ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์ชนิดที่เคยมีรายงานแล้ว โดยการกลายพันธุ์ทั้ง 2 ชนิด เป็นแบบ heterozygous form

สรุป: คณะผู้วิจัยได้ตรวจพบโรคทางพันธุกรรมที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยไทย อาจตรวจพบผู้ป่วยโรค GRA, SAME และ HT exacerbated in pregnancy ในประเทศไทยได้หากศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีขนาดใหญ่กว่านี้ การตรวจพบการกลายพันธุ์ในยีน *SCNN1G* ทั้ง 2 ชนิดในการศึกษานี้เป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ในการให้การรักษาที่จำเพาะ ให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม และให้การวินิจฉัยโรคก่อนมีอาการในครอบครัวของผู้ป่วยต่อไป