

V souladu s Guytonovou prací bylo cílem našeho výzkumu prozkoumat ve třech evropských populacích, zda jsou vlastnosti velkých tepen spojeny s ledvinným sodným hospodařením, jež samotné je ovlivněno zevními a genetickými vlivy. Před započítím genetických analýz jsme studovali rodinnou agregaci a děditelnost tepenných vlastností. Ve všech našich analýzách jsme zohlednili vliv příbuznosti mezi účastníky, stejně jako vliv významných proměnných.

V první práci jsem porovnávali vlastnosti tepen a krevní tlak (TK) mezi normotenzními potomky dvou normotenzních rodičů (OFF/NT) a normotenzními potomky, kteří měli alespoň jednoho hypertenzního rodiče (OFF/HT). Pulzní tlak (PPp) jsem měřili jak konvenčně, tak pomocí 24-h monitorace TK. Centrální (CAIx) a periferní (PAIx) augmentační index, centrální pulzní tlak (PPc) a rychlost pulzové vlny (aPWV) jsme měřili přístrojem SphygmoCor. V porovnání s OFF/NT (n=59; věk 16 až 34 let), měli OFF/HT (n=174; 17 až 40 let) vyšší ( $0,14 < P < 0,0007$ ) konvenční TK, měřený jak konvenčně (121/75 vs. 114/71 mm Hg a 46 vs. 42 mm Hg) tak 24-h monitorací TK (118/70 vs. 114/67 mm Hg a 48 vs. 47 mm Hg). OFF/HT v porovnání s OFF/NT, měli také vyšší ( $0,05 < P < 0,0008$ ) PPc (28 vs. 26 mm Hg), PAIx (54,7% vs. 44,9%), CAIx (108,8% vs. 99,8%), a aPWV (7,4 vs. 6,6 m/sec). Nicméně pro CAIx, PAIx a aPWV rozdíly mezi potomky vymizely po komplexní adjustaci zahrnující střední arteriální tlak a věk.

V populačním vzorku založeném na rodinách, skládající se z 204 rodičů (průměrný věk 51,7 let) a 290 potomků (29,4 let), jsme zkoumali děditelnost a rodinnou agregaci PPp, CAIx, PAIx a aPWV. Fenotypickou korelaci mezi těmito parametry jsme rozdělili na sdílenou genetickou a environmentální komponentu. Nalezli jsme významnou děditelnost pro PPp, CAIx, PAIx a střední arteriální tlak v rozmezí od 0,37 do 0,41 ( $P \leq 0,0001$ ). Korelační koeficient mezi rodiči a potomky byl významný pro všechny tepenné indexy ( $r \geq 0,12$ ;  $P \leq 0,02$ ) s výjimkou PPc ( $P=0,90$ ). Korelace mezi sourozenci byla významná pro CAIx ( $r=0,22$ ;  $P=0,001$ ). Genetické korelace mezi aPWV a ostatními tepennými indexy byly významné ( $\rho_G \geq 0,29$ ,  $P < 0,0001$ ). Korespondující environmentální korelace byly významné pouze pro PPp ( $\rho_E=0,10$ ,  $P=0,03$ ).

Ve vlámské populaci jsme sonograficky měřili průměr, poddajnost (CC) a roztažnost (DC) karotické, brachiální a femorální tepny. V multivariátní analýze 1069 neléčených jedinců (průměrný věk 41,6 let), CC a DC femorální tepny vzrůstala s vyšší frakční reabsorpcí sodíku v distálním tubulu (RNadist) měřeného pomocí clearance endogenního lithia. Rozdíly spojené se změnou o 1-SD RNadist byly 51,7 mm<sup>2</sup>/kPa  $\square$  10<sup>-3</sup> ( $P=0,0002$ ) a 0,56  $\square$  10<sup>-3</sup>/kPa ( $P=0,004$ ) pro femorální CC a DC. U žen stejně jako u mužů, vzestup o 1-SD frakční proximální reabsorpce sodíku (RNaprox) byl spojen s menším průměrem femorální a brachiální tepny čítajícím 111,6  $\square$  m ( $P=0,003$ ) a 52,5  $\square$  m ( $P=0,016$ ). Nenalezli jsme konzistentní spojitost mezi elastickou karotickou tepnou a ledvinným sodným hospodařením.

Ve stejné vlámské populaci čítající 1126 jedinců (průměrný věk 43,8 let) jsme zkoumali zda vlastnosti tepen mohou souviset s geny kódujícími ADD1 (Gly460Trp), ADD2 (C1797T) a ADD3 (A386G). V single-gene analýze byl průměr brachiální tepny o 0,15 mm ( $P=0,0022$ ) větší, a brachiální CC a DC byly o 0,017 mm<sup>2</sup>/kPa ( $P=0,0029$ ) a 1,55 10<sup>-3</sup>/kPa ( $P=0,013$ ) nižší u ADD3 AA než ADD3 GG homozygotů s aditivním účinkem alely G. V multiple-gene analýze, asociace mezi průměrem a DC brachiální tepny a ADD3 G alelou byla přítomna pouze u ADD1 GlyGly homozygotů. Jiné asociace mezi tepennými vlastnostmi sledovaných tří tepen a ADD1 nebo ADD2 polymorfismy nebyly významné. Nenašli jsem důkaz pro populační stratifikaci ( $0,07 \leq P \leq 0,96$ ). Přenos mutované ADD3 G alely byl spojen s menším průměrem

brachiální tepny u 342 informativních potomků ( $-0,12 \pm 0,04$  mm;  $P=0,0085$ ) a u 209 potomků, kteří byli homozygotní pro ADD1 Gly ( $-0,14 \pm 0,06$  mm;  $P=0,018$ ). Nakonec jsme u 1064 vlámských jedinců (průměrný věk 43,6 let) hodnotili efekt genů pro ADD1 (Gly460Trp), AGT (C-532T a G-6A) a AT1R (A1166C). U nositelů ADD1 Trp alely, ale ne u homozygotů pro ADD1 Gly ( $P$  hodnota pro interakci  $\leq 0,014$ ), CC femorální tepny byla významně vyšší (0,74 vs. 0,65 mm<sup>2</sup>/kPa;  $P=0,020$ ) u nositelů AT1R C alely než u AT1R AA homozygotů, s podobným trendem pro DC femorální tepny (11,3 vs. 10,2 10<sup>-3</sup>/kPa;  $P=0,055$ ). Family-based analýza potvrdila tyto výsledky. Průměr brachiální tepny (4,35 vs. 4,18 mm) a plasmatická reninová aktivita (PRA, 0,23 vs. 0,14 ng/ml/h) byly vyšší ( $P \leq 0,005$ ) u homozygotů pro AGT CG haplotyp v porovnání s ostatními jedinci, zatímco opak byl pravdou pro DC brachiální tepny (12,4 vs. 14,4 10<sup>-3</sup>/kPa;  $P=0,011$ ). Nenašli jsme žádnou interakci mezi AGT a jinými geny v souvislosti se sledovanými fenotypy.

Závěrem lze říci, že v této doktorské práci jsme prokázali významnou rodinnou agregaci a významnou děditelnost tepenných vlastností. Dále jsme ukázali, že vyšší RNadist byla spojena s vyšší femorální CC a DC, a že vyšší RNaprox byla spojena s menším průměrem muskulárních tepen. Tato pozorování opravňovala naše další analýzy genů zapojených v ledvinném sodném hospodaření. U ADD1 GlyGly homozygotů, byly vlastnosti brachiální tepny spojeny s ADD3 (A386G) polymorfismem. Dále, ADD1 a AT1R společně ovlivňovali elastické vlastnosti femorální tepny. Mimo to jsme našli single-gene efekt haplotypů v promotoru AGT na vlastnosti brachiální tepny a PRA. Naše výsledky tedy naznačují, že geneticky determinované ledvinné sodné hospodaření ovlivňuje vlastnosti tepen, nebo naopak že společná genetická dráha může ovlivňovat jak tepenné tak ledvinné funkce.