

Vinícius Magalhães Borges

Investigação genômica da hipertensão essencial em  
populações afro-brasileiras

Genomic investigation of essential hypertension in  
Afro-Brazilian populations

São Paulo

2023

Vinícius Magalhães Borges

Investigação genômica da hipertensão essencial em  
populações afro-brasileiras

Genomic investigation of essential hypertension in  
Afro-Brazilian populations

Tese apresentada ao Instituto de  
Biociências da Universidade de São  
Paulo, para a obtenção de Título de  
Doutor em Ciências, na Área de  
Biologia/Genética.

Orientador(a): Profa. Dra. Regina C.  
Mingroni Netto

Coorientador(a): Profa. Dra. Andrea R. V.  
R. Horimoto

São Paulo

2023

## RESUMO

A Hipertensão Essencial (*Essential Hypertension* - EH) é uma condição caracterizada por pressão arterial alta persistente, sendo um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, causando aproximadamente 9,4 milhões de mortes anualmente. A prevalência da EH varia de acordo com a ancestralidade genética e afeta de forma diferente populações específicas, com 17% nas Américas, 19,2% no Pacífico Ocidental, 23,2% na Europa, 25,1% no Sudeste Asiático, 26,3% no Mediterrâneo Oriental e 27,2% na África. A EH é uma doença multifatorial, ou seja, é determinada por fatores genéticos e influenciada por fatores ambientais.

Embora estime-se que os fatores genéticos contribuam para aproximadamente 30-60% da variação da pressão arterial, apenas uma fração da complexidade genética da hipertensão (como genes candidatos, lócus de suscetibilidade e prevalência desigual nas populações) é conhecida. Em conjunto, estudos com genes candidatos, análise de ligação de genoma completo (*Genome-Wide Linkage Analysis* - GWLA) e estudos de associação de genoma completo baseado em famílias e em população (*Genome-Wide Association Studies* - GWAS) têm sido usados para procurar fatores genéticos que contribuam para o fenótipo, mas parte da herdabilidade dos fenótipos relacionados à pressão arterial ainda não é explicada pelos fatores genéticos conhecidos, principalmente devido a limitações metodológicas.

O principal objetivo deste estudo foi investigar a base genética da EH mapeando regiões de interesse (ROI) e investigando genes e variantes candidatas que influenciam a hipertensão arterial essencial em indivíduos de origem africana de populações parcialmente isoladas de remanescentes de quilombos no Vale do Ribeira (São Paulo - Brasil), que foram previamente caracterizados do ponto de vista clínico, genealógico e genético-populacional.

Foram genotipadas amostras de 431 indivíduos (167 afetados, 261 não afetados e 3 com fenótipo desconhecido) de oito populações de remanescentes de quilombos usando array de SNPs (ThermoFisher Axiom Genome-Wide Human Origins 1 Array) com cerca de 650.000 SNPs. As proporções de ancestralidade global estimadas na amostra foram de 47%, 36% e 16%, respectivamente, para a contribuição ancestral africana, europeia e nativo americana. Utilizamos, adicionalmente, informações genealógicas de 673 indivíduos para construir seis pedigrees, totalizando 1104 indivíduos. A estratégia de mapeamento consistiu em uma abordagem computacional multinível. Os pedigrees foram construídos (GenoPro v.3) a partir de relatos dos participantes e do coeficiente de parentesco (King v.2.2, MORGAN v.3.4

e PBAP v.1). O conjunto de dados de genótipos foi filtrado (King v.2.2 e PBAP v.1) e organizado em três subpainéis de marcadores não sobrepostos (PBAP v.2). Para acomodar a miscigenação inerente dessas populações foram realizados faseamento haplótipico, estimativa de ancestralidade local (SNPFlip v.0.0.6, SHAPEIT2 e RFMIX v.2) e cálculo de frequência alélica por SNP (ADMIXFRQ v.1). Foram realizadas análises de ligação genômica e densa usando os três subpainéis de marcadores (MORGAN v.3.4). Finalmente, realizamos um mapeamento fino usando estudos de associação baseados em famílias (GENESIS v.2.24) com base em dados imputados de população (MINIMAC v.4) e de pedigree (GIGI2), além de investigação de genes e variantes relacionados à EH (com base em bancos de dados públicos).

A estratégia de análise de ligação resultou no mapeamento de 22 regiões de interesse (ROIs) com LOD Score  $\geq 1.45$ , contendo marcadores co-segregantes com o fenótipo. O intervalo de LOD Score considerando todas as ROIs foi 1.45-3.03. Todas estas 22 ROIs contêm 2363 genes. Como parte da primeira estratégia de mapeamento fino, 60 genes foram identificados por meio da investigação de genes relacionados à EH como potenciais candidatos a contribuir para a hipertensão essencial em pedigrees de remanescentes de quilombos. Como parte da segunda estratégia de mapeamento fino, 118 variantes sugestivas ou significativas foram identificadas por meio dos estudos de associação baseados em famílias. Considerando apenas os resultados em comum entre estas estratégias observamos 14 genes — *PHGDH* e *S100A10* (ROI1); *MFN2* (ROI2); *RYS2*, *EDARADD* e *MTR* (ROI3); *SERTAD2* (ROI4); *LPP* (ROI5); *KCNT1* (ROI11); *TENM4* (ROI13); *P2RX1*, *ZZEF1* e *RPA1* (ROI18); *ALPK2* (ROI20) — identificados dentro das regiões mapeadas com evidências fortes e suficientes na literatura atestando sua relação com o fenótipo. Estes genes abrigam 29 SNPs (apontados pelos nossos estudos de associação baseados em famílias) revelando associação sugestiva ou significativa à hipertensão. Outros 46 genes também foram identificados nas regiões mapeadas, porém com menor evidência de relação ao fenótipo uma vez que não foram replicados por nossos estudos de associação baseado em famílias.

Os resultados alcançados neste estudo revelaram, por meio de estratégias complementares — combinando análises de ligação, estudos de associação e investigações *in silico* — regiões genômicas, variantes genéticas e genes candidatos que ajudam a explicar a base genética da hipertensão essencial. Esses genes são responsáveis pela codificação de proteínas que desempenham papéis cruciais na regulação da pressão arterial, incluindo a regulação dos níveis de sódio e potássio e da via da aldosterona, entre outras. Nossos achados revelam genes e variantes com distinto potencial para explicar a etiologia genética da hipertensão essencial observada em populações de remanescentes de quilombos.

## ABSTRACT

Essential Hypertension (EH) is a medical condition characterized by persistent high blood pressure, and it is one of the most significant public health problems globally, causing approximately 9.4 million deaths annually. The prevalence of EH varies according to genetic ancestry and affects differently specific populations, with 17% in the Americas, 19.2% in the Western Pacific, 23.2% in Europe, 25.1% in Southeast Asia, 26.3% in the Eastern Mediterranean, and 27.2% in Africa. EH is a multifactorial disease, that is, it is determined by genetic factors and influenced by environmental factors.

Although genetic factors are estimated to contribute to around 30-60% of the variation in blood pressure, the genetic complexity of hypertension is not yet fully understood due to the limited knowledge of candidate genes, susceptibility loci, and population-specific differences. Various approaches such as candidate gene-based, genome-wide linkage analysis (GWLA), and family- and population-based genome-wide association studies (GWAS) have been used to identify genetic factors contributing to EH, but part of the heritability of blood pressure-related phenotypes is not explained by the genetic factors known so far, mainly due to methodological limitations.

The main objective of this study was to investigate the genetic basis of EH by mapping regions of interest (ROI) and investigate candidate genes and variants influencing the Essential Hypertension in African-derived individuals from partially isolated populations of quilombo remnants in Vale do Ribeira (Sao Paulo - Brazil), which were previously well characterized from the clinical, genealogical and population genetics point of view.

Samples from 431 individuals (167 affected, 261 unaffected and 3 with an unknown phenotype) from eight quilombo remnants populations were genotyped using SNP array with approximately 650,000 SNPs. The global ancestry proportions of these populations were estimated to be 47%, 36%, and 16% for African, European, and Native American ancestries, respectively. In addition, genealogical information from 673 individuals was used to construct six pedigrees comprising a total of 1104 individuals. The mapping strategy consisted of a multi-level computational approach. Pedigrees were constructed (GenoPro v.3) based on interviews and kinship coefficient (King v.2.2, MORGAN v.3.4 and PBAP v.1). The dataset was pruned (King v.2.2 and PBAP v.1) to obtain three non-overlapping markers subpanels (PBAP v.2). Haplotype phasing and local ancestry (SNPflap v.0.0.6, SHAPEIT2 and RFMIX v.2) were performed to obtain SNP allele frequency (ADMIXFRQ v.1) to account for admixture. Genome-wide and dense linkage analyses were performed using the three subpanels of markers

(MORGAN v.3.4). Finally, we performed fine-mapping using family-based association studies (GENESIS v.2.24) based on population (MINIMAC v.4) and pedigree (GIGI2) imputed data, and EH-related genes and variant investigation (relying on publicly available databases).

The linkage analysis strategy resulted in the mapping of 22 ROIs with LOD score  $\geq$  1.45, containing markers co-segregating with the phenotype. The LOD score range was 1.45-3.03 considering all the linked segments and these 22 ROIs encompassed 2363 genes. As our first fine-mapping strategy, we identified 60 EH-related genes as potential candidates to contribute to high blood pressure in quilombo remnants pedigrees. In addition, as our second fine-mapping strategy, we identified 118 suggestive or significant variants through family-based association studies. Considering only the common results between the two strategies, we found that 14 genes — *PHGDH* and *S100A10* (ROI1), *MFN2* (ROI2), *RYR2*, *EDARADD* and *MTR* (ROI3), *SERTAD2* (ROI4), *LPP* (ROI5), *KCNT1* (ROI11), *TENM4* (ROI13), *P2RX1*, *ZZEF1* and *RPA1* (ROI18), and *ALPK2* (ROI20) — were identified within the mapped regions with strong and sufficient evidence in the literature attesting relatedness with the phenotype. These genes harbor 29 SNPs that were either within them or very close, and they were pointed out by family-based association studies as showing suggestive or significant association with hypertension. We also identified 46 other genes within the mapped regions, but with less evidence of relatedness to the phenotype since they were not replicated through family-based association studies.

Overall, the results obtained in this study revealed, through a complementary approach — combining linkage analysis, association studies, and *in silico* investigations — genetic regions, variants and candidate genes that shed light on the genetic basis of essential hypertension. These genes are responsible for encoding proteins that play crucial roles in regulating blood pressure, including the regulation of sodium and potassium levels, and the aldosterone pathway, among others. Our findings reveal genes and variants with distinct potential to explain the genetic etiology of essential hypertension observed in quilombo remnant populations.

## 1. INTRODUÇÃO

Hipertensão Essencial (*Essential Hypertension*, EH), ou simplesmente hipertensão, é uma condição (OMIM: 145500) em que a pressão arterial (*blood pressure*, BP) nas artérias está constantemente elevada. A EH é definida como uma doença crônica não transmissível (DCNT), decorrente de mecanismo multifatorial, ou seja, decorrente de diversos fatores genéticos/epigenéticos, ambientais e sociais. As diretrizes para definição da hipertensão são adaptáveis. A Sociedade Brasileira de Cardiologia/Hipertensão (BARROSO et al., 2021) caracteriza a EH por elevação persistente da pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg (Tabela 1). A American College of Cardiology/American Heart Association considera EH PAS  $\geq 130$  mmHg e PAD  $\geq 80$  mmHg (WHELTON et al., 2018) e a International Society of Hypertension considera PAS  $\geq 140$  mmHg e/ou PAD  $\geq 90$  mmHg (UNGER et al., 2020).

A classificação da pressão arterial é baseada na média de duas ou mais medidas apropriadas, obtidas de duas ou mais leituras em pelo menos duas visitas ao consultório (Tabela 1), para indivíduos com 18 anos ou mais. Quando as pressões arteriais sistólica e diastólica apresentam valores que individualmente as classificam em categorias diferentes (ex.: PAS igual a 140 mmHg e PAD igual a 85 mmHg) utiliza-se a classificação referente ao maior valor para classificar a pressão arterial (BARROSO et al., 2021).

De acordo com o processo fisiopatológico que leva à hipertensão, classifica-se como: hipertensão primária (ou essencial) a qual apresenta uma etiologia incerta, sem causa orgânica evidente e que responde por ~85% dos casos de EH; e hipertensão secundária, gerada como consequência a distúrbios diversos (ex.: doenças renovasculares, diabetes e insuficiência renal, hiperaldosteronismo, coarctação da aorta e pré-eclâmpsia), a qual responde por ~15% dos casos de EH (BEEVERS; LIP; O'BRIEN, 2001; MANSUR; FAVARATO, 2016; BARROSO et al., 2021).

A EH é uma condição médica importante que, por frequentemente estar associada a alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos como o coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos, aumenta o risco de doenças cardiovasculares (DCVs), cerebrais, renais e outras. São as DCVs a principal causa de morte em todo o mundo. Estima-se que 17,9 milhões de pessoas morrem de doenças

cardiovasculares todos os anos, representando 32% de todas as mortes globais. A incidência de DCVs não tem o mesmo padrão entre diferentes grupos étnicos (SANTOS et al., 2013) e nem entre diferentes grupos socioeconômicos, uma vez que mais de 75% das mortes por DCVs ocorrem em países de baixa e média renda (WHO, 2021a).

Tabela 1.1 - Classificação da pressão arterial e hipertensão arterial

Classificação	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	< 120	e	< 80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA Estágio 1	140-159	e/ou	90-99
HA Estágio 2	160-179	e/ou	100-109
HA Estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

Onde PA é "pressão arterial" e HA é "hipertensão arterial". Valores de referência que classificam o comportamento da BP em adultos (+18 anos) por meio de medidas casuais ou de consultório (BARROSO et al., 2021).

## 1.1 HISTÓRICO DO ESTUDO DA PRESSÃO ARTERIAL E DA HIPERTENSÃO

Dados históricos apontam que foi na primeira edição do livro “Princípio da Medicina Interna do Imperador Amarelo” (publicado entre 200-400 AC) que ocorreu a primeira menção documentada do que hoje se conhece como hipertensão. O livro descreve que Huang Di, o Imperador Amarelo da China, falou sobre uma “doença do pulso rígido” aproximadamente 2600–2700 AC, alegando que “se for usado muito sal na alimentação, o pulso enrijece” e sugerindo venessecção (sangria) como tratamento (O’BIEN; FITZGERALD, 1994; FREIS, 1995). Os médicos no antigo Egito (aprox. 1.500 AC) e na Índia (aprox. 150 AC) observaram a relação entre o padrão da frequência cardíaca e alterações no cérebro e coração. O pulso também teve um papel essencial na medicina grega antiga, quando sua relação com doenças e meio ambiente foi discutida por renomados médicos, incluindo Hipócrates (460–370 AC), Erasístrato (304-250 AC) e Galeno (130-210 DC) (WAKERLIN, 1962; FREIS, 1995).

Foi apenas em 1628 com a publicação do livro “*De motu cordis*” (“O movimento do coração”) que o funcionamento do sistema circulatório começou a efetivamente ser elucidado, graças ao trabalho de William Harvey que descreveu o processo pelo qual o sangue flui por meio de artérias e veias, sendo bombeado pelo coração (WAKERLIN,

1962; BOOTH, 1977; O'BRIEN; FITZGERALD, 1994). Os estudos de Stephen Hales foram de longe a contribuição mais significativa do século 18 para a pesquisa da hipertensão. Em 1733, Stephen Hales deu a contribuição mais significativa do século 18 para a pesquisa da hipertensão quando ele publicou o livro "*Statical Essays: Containing Haemostatics*". Nesse livro, Hales apresentou evidência experimental que o movimento do sangue exerce pressão nas paredes dos vasos sanguíneos, que a circulação obedece às leis hidrostáticas e realizou o que hoje é um dos mais conhecidos experimentos na história da biologia, a medição da BP na artéria femoral de um cavalo. Hales não mediu apenas PAS, mas também a pressão pulmonar, a pressão venosa, avaliou o efeito da hemorragia na pressão arterial e calculou o volume sanguíneo (WAKERLIN, 1962; BOOTH, 1977; TSYRLIN; KUZMENKO; PLISS, 2016).

Durante o século 19, o trabalho pioneiro de Richard Bright o levou a crer que o se conhecia como pressão alta era causada por doenças renais, fomentando assim uma corrente essencial de conhecimentos para o estudo da hipertensão (e que se desdobrou no conhecimento sobre a doença renal hipertensiva) (HARLOS; HEIDLAND, 1994). Foi Samuel Wilks quem observou em 1853 que a hipertrofia cardíaca não estava, necessariamente, relacionada com doenças renais e sugeriu que a pressão alta poderia ocorrer em pessoas com rins saudáveis (WAKERLIN, 1962; CAMERON; HICKS, 1996). Coube a Frederick Akbar Mahomed, em 1874, provar a observação de Wilks descrevendo pela primeira vez a hipertensão essencial na ausência de doença renal utilizando-se para tal de um esfigmógrafo, um dispositivo para a medição indireta da BP (ou seja, capaz de medir a contrapressão necessária para interromper o fluxo sanguíneo em uma artéria) inventado por Karl Vierordt em 1855 (FREIS, 1995; CAMERON; HICKS, 1996).

A primeira estimativa direta da BP em humanos só ocorreu em 1856, sendo obtida pelo cirurgião J. Faivre, utilizando-se do quimógrafo de Carl Ludwig, durante uma intervenção de amputação femoral. O médico conectou o manômetro de mercúrio à artéria e obteve um registro direto da BP, encontrando valores de 120 mmHg na artéria femoral e 115 e 120 mmHg na artéria braquial (TSYRLIN; KUZMENKO; PLISS, 2016). Anos depois, em 1896, Scipione Riva-Rocci inventou um manguito inflável que comprimia toda a circunferência do braço e aplicava uma pressão uniforme, o até hoje utilizado esfigmomanômetro. Utilizando-se da invenção de Riva-Rocci e do manômetro com membrana (precursor do estetoscópio) de William Hamilton, Nikolai

Korotkoff descreveu, em 1905, o método auscultatório de determinação das pressões sanguíneas sistólica e diastólica, até hoje o procedimento clínico padrão em todo o mundo (WAKERLIN, 1962). Juntos, a técnica auscultatória de Korotkoff e o esfigmomanômetro de Riva-Rocci formaram a base dos modernos dispositivos de medição da pressão arterial (BOOTH, 1977; O'BRIEN; FITZGERALD, 1994).

A descrição clínica de um tipo de hipertensão com etiologia incerta só surgiu em 1915, quando Clifford Allbutt cunhou o termo "hyperpieses". Face a impopularidade do termo, o mesmo foi substituído pelo "hipertensão essencial" criado por Eberhard Frank, designando assim o que conhecemos hoje como hipertensão arterial essencial, a pressão arterial elevada para a qual nenhuma causa é encontrada (KORNER, 2007).

## 1.2 PREVALÊNCIA

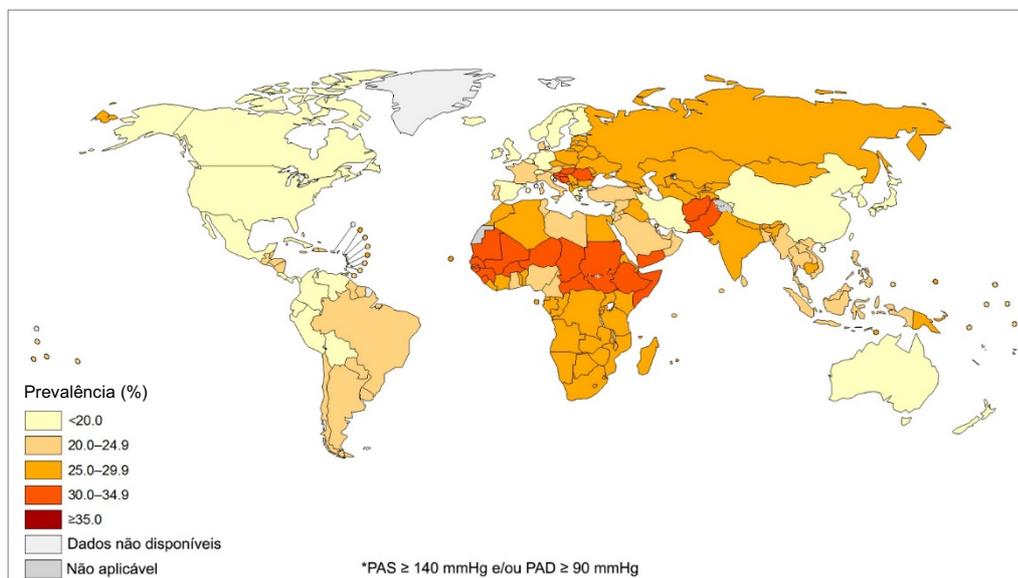
### 1.2.1 Prevalência Global

A prevalência mundial estimada para hipertensão essencial em 2005 foi de 23,8% (respectivamente 25,7% e 21,8% entre homens e mulheres), 23% em 2010 (respectivamente 24,9% e 20,9% entre homens e mulheres) e 22,1% (Figura 1.1) em 2015 (respectivamente 24,1% e 20,1% entre homens e mulheres) (WHO, 2017). Embora o declínio seja notável, a EH ainda é a principal causa de morte prematura em todo o mundo (WHO, 2021b).

O perfil global da EH tem sofrido mudanças nas últimas décadas. Em 2017 foi publicada uma meta-análise de tendência mundial para pressão arterial investigando 1479 estudos publicados entre 1975 e 2015 com 19,1 milhões de participantes de 200 países. O estudo mostrou que em 2015 o número estimado de adultos com EH era de 1,13 bilhões, sendo 597 milhões de homens e 529 milhões de mulheres, indicando um aumento de 90% no número de pessoas com HE, principalmente nos países de baixa e média rendas nesse período de 40 anos. A média global de PAS e PAD para homens foi de 127/78,7 mmHg, enquanto para mulheres as médias foram 122,3/76,7 mmHg. O estudo mostrou que a prevalência de EH diminuiu nos países de alta renda e em alguns de média, enquanto nos países de baixa renda aumentou ou se manteve constante (ZHOU et al., 2017). Estima-se que os fatores implicados nesse incremento estariam ligados aos domínios sociais e ambientais da etiologia da hipertensão, como

o envelhecimento da população e a maior exposição aos outros fatores de risco, como ingestão elevada de sódio e baixa de potássio, além do sedentarismo.

Figura 1.1 – Prevalência global da hipertensão



Adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION (2018).

## 1.2.2 Prevalência no Brasil

No Brasil, a proporção de indivíduos com 18 anos ou mais que referiram diagnóstico de hipertensão essencial em 2013 foi de 21,4%. Já em 2019 esse número subiu para 23,9% (38.1 milhões de pessoas). A comparação por região mostra que o diagnóstico médico de EH, em 2019, foi menor nas regiões Norte (16,8%) e Centro-Oeste (21,9%), e maior na região Sudeste (25,9%). As regiões Sul (24,5%) e Nordeste (23,1%) apresentaram valores próximos (PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE, 2019).

A proporção de mulheres que referiram EH (26,4%) foi muito superior aos homens (21,1%), em 2019 (Figura 1.2). A proporção de pessoas que referiram este diagnóstico aumentou com a idade: enquanto entre as pessoas de 18 a 29 anos esta proporção era de apenas 2,8%, entre a população com 75 anos ou mais de idade a proporção foi de 62,1%. Em função da cor da pele (termo usado na coleta dos dados), 25,8% das pessoas (18 anos ou mais) autodeclaradas pretas referiram diagnóstico de EH. Esse número observado foi menor entre pessoas autodeclaradas brancas (24,4%) e entre pessoas autodeclaradas Pardas (22,9%) (Figura 1.2) (PESQUISA

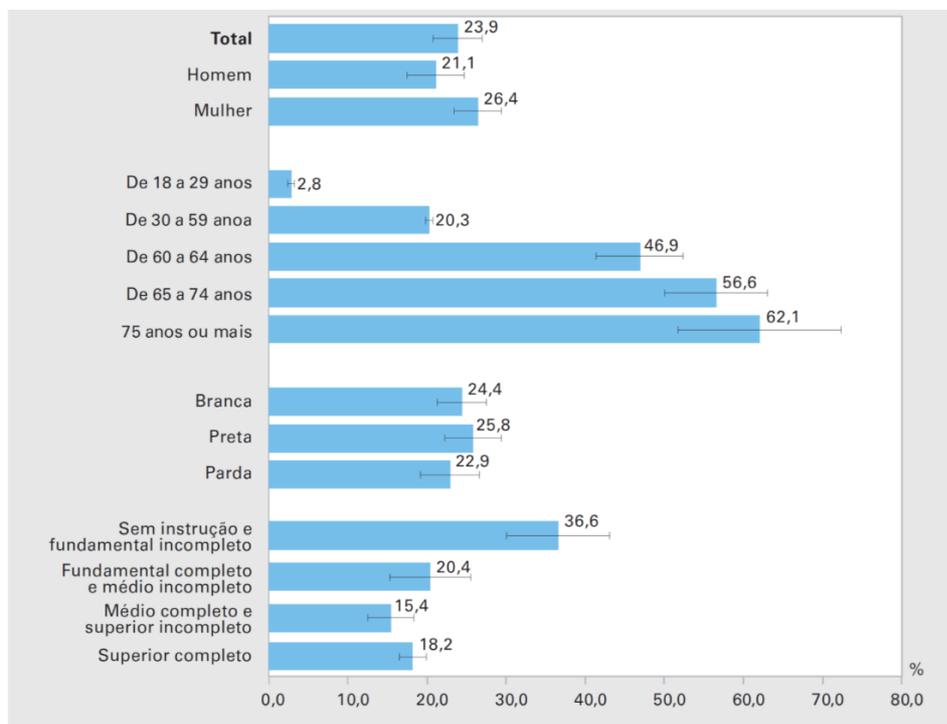
NACIONAL DE SAÚDE, 2019). Mesmo considerando dados ajustados para fatores socioeconômicos e demográficos (como escolaridade e idade), a população autodeclarada negra/parda manteve uma maior prevalência para EH (MALTA; DE MOURA; BERNAL, 2015).

As diferenças na ancestralidade são evidentes quando se observa a prevalência da EH na população urbana brasileira, onde há um risco 39% maior para brasileiros autodeclarados negros desenvolverem EH do que para os autodeclarados brancos (SANTOS et al., 2013).

Quanto ao nível educacional, 36,6% das pessoas sem instrução ou com fundamental incompleto referiram diagnóstico de EH em 2019. Esta proporção é reduzida com o aumento do nível de escolaridade (PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE, 2019). A associação entre nível de escolaridade e BP representa uma redução de 13% no risco cardiovascular para cada aumento no nível educacional, sugerindo um efeito protetor (SANTOS et al., 2013).

No que diz respeito às populações de remanescentes de quilombos, a prevalência média da EH foi de 32,8%, considerando dados de 140 populações localizadas em 24 estados (BORGES & KIMURA, 2023).

Figura 1.2 – Perfil da população brasileira com diagnóstico para hipertensão essencial



Proporção de indivíduos de 18 anos ou mais que referiram diagnóstico médico de hipertensão essencial, segundo sexo, grupos de idade, nível de instrução e cor da pele, com intervalo de confiança de 95% (PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE, 2019).

### 1.3 FISIOLOGIA DA REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A regulação da BP é uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo, dependendo das ações integradas dos sistemas cardiovasculares, renal, neural e endócrino. Um incontável número de mecanismos fisiológicos estão envolvidos na manutenção da pressão sanguínea e é o descontrole destes mecanismos que pode acarretar no desenvolvimento da hipertensão essencial (BEEVERS; LIP; O'BRIEN, 2001).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) é, provavelmente, o mais importante dos sistemas endócrinos que afetam o controle da pressão arterial. A renina é secretada pelo aparelho justaglomerular do rim em resposta à redução do fluxo glomerular e/ou em resposta à redução da concentração de sal. Também é liberada em resposta por estímulo do sistema nervoso simpático. A renina age convertendo angiotensinogênio em angiotensina I, que é convertida em angiotensina II nos pulmões pela enzima conversora da angiotensina (ECA) (BEEVERS; LIP; O'BRIEN, 2001; SEIDEL; SCHOLL, 2017). A angiotensina II regula a pressão arterial por meio do estímulo à contração dos músculos lisos em artérias e veias e ainda estimula a liberação da aldosterona pela glândula adrenal, levando à retenção de sal nos túbulos renais (PATEL et al., 2017). A aldosterona é um hormônio esteroide liberado do córtex adrenal que estimula a retenção de sódio e a excreção de potássio pelos rins. Como o sódio é o principal íon que determina a quantidade de líquido nos vasos sanguíneos por osmose, a aldosterona aumenta a retenção de líquido e, indiretamente, a pressão arterial (BEEVERS; LIP; O'BRIEN, 2001).

Em resposta a mudanças agudas na pressão sanguínea, o corpo responde por meio dos barorreceptores localizados nos vasos sanguíneos (GHITANI; CHESLER, 2019). Os barorreceptores das zonas receptoras de pressão alta detectam alterações na pressão arterial e agem enviando sinais para a medula do tronco encefálico, especificamente para a medula rostral ventrolateral (RVLM). A medula, por meio do sistema nervoso autônomo (SNA), ajusta a pressão arterial média alterando tanto a força e a velocidade das contrações do coração, quanto a resistência vascular sistêmica. Os barorreceptores arteriais mais importantes estão localizados nos seios carotídeos esquerdo e direito, e no arco aórtico. Já os barorreceptores nas zonas receptoras de pressão baixa, principalmente nas veias cavas e pulmonares e nos

átrios, resultam em *feedback* regulando a secreção do hormônio antidiurético (ADH/vasopressina), renina e aldosterona (THRASHER, 1994; STAUSS, 2002).

Existem outros vários mecanismos secundários que agem na regulação da BP (FREIS, 1960; BEEVERS; LIP; O'BRIEN, 2001; FOËX; SEAR, 2004), como:

- a) os estímulos gerados pelo sistema nervoso simpático (SNS), capazes de causar constrição e dilatação arteriolar, que são importantes na mediação de mudanças de curto prazo na pressão arterial em resposta ao estresse e exercícios físicos (NARDONE; INCOGNITO; MILLAR, 2018; BULAS et al., 2019);
- b) as células endoteliais vasculares, que desempenham um papel fundamental na regulação cardiovascular produzindo vários agentes vasoativos locais potentes, incluindo o óxido nítrico (molécula vasodilatadora) e a endotelina (peptídeo vasoconstritor) (MUKOHDA; MIZUNO; OZAKI, 2020);
- c) os metabólitos do ácido araquidônico, capazes de alterar a pressão arterial por meio de efeitos diretos no tônus do músculo liso vascular e por interação com o RAAS, o SNA e vias humorais (RAHMAN; WRIGHT; DOUGLAS, 1997; ZHANG et al., 2008);
- d) o peptídeo natriurético atrial (ANP), secretado por células musculares cardíacas atriais, e responsável por natriurese, diurese e uma redução modesta da pressão arterial, enquanto diminui a renina e a aldosterona plasmáticas (LANG; UNGER; GANTEN, 1987; ŠPIRANEC SPES et al., 2020);
- e) o sistema caliceína-cinina (KKS), atuante como um sistema contrarregulador de sistemas hormonais vasopressores, pelo qual caliceínas utilizam o cininogênio como substrato para formar a bradicinina, que é o principal peptídeo ativo do KKS e um potente vasodilatador (CAMPBELL, 2001; GU et al., 2012; HAMID et al., 2020);
- f) o óxido nítrico (NO), que medeia a vasodilatação produzida pela acetilcolina, bradicinina, nitroprussiato de sódio e nitratos (HERMANN; FLAMMER; LÜSCHER, 2006);
- g) o sódio, que por meio do mecanismo de troca sódio-cálcio, causa um aumento no cálcio intracelular no músculo liso vascular, resultando em aumento do tônus vascular (CHMIELEWSKI; CARMODY, 2017; GRILLO et al., 2019).

## 1.4 FATORES DE RISCO

O risco para a EH está relacionado a fatores ligados a três domínios: genético-biológico, ambiental e social (CAREY et al., 2018; BARROSO et al., 2021).

Estima-se que os fatores genéticos contribuam para aproximadamente 30~60% da variação da BP (TIMBERLAKE; O'CONNOR; PARMER, 2001; MENNI et al., 2013; MORGADO et al., 2015; NIIRANEN et al., 2017; ARNETT; CLAAS, 2018), os quais serão amplamente discutidos ao longo deste trabalho. O risco para EH aumenta com a idade, uma vez que com o envelhecimento a PAS torna-se um problema significativo, resultante do enrijecimento progressivo e da perda de complacência das grandes artérias. Em torno de 65% dos indivíduos acima dos 60 anos apresentam EH (MENNI et al., 2013; SINGH; KUMAR; MAHALINGAM, 2017). Em faixas etárias mais jovens, a BP é mais elevada entre homens, mas ao longo dos anos a elevação da pressão se apresenta maior nas mulheres. Assim, a partir dos 60 anos, a BP entre as mulheres costuma ser mais elevada e a prevalência de HE, maior. Em ambos os sexos a frequência de EH aumenta com a idade, alcançando 61,5% e 68,0% na faixa etária de 65 anos ou mais, em homens e mulheres, respectivamente (BARROSO et al., 2021).

A ancestralidade genética tem grande impacto no risco para desenvolver hipertensão, especialmente para populações afrodescendentes. De forma global, os afrodescendentes relatam BP mais alta começando na infância, bem como uma maior incidência e prevalência de hipertensão ao longo da vida, em relação a outras populações em todo o mundo (CALHOUN et al., 2002; AGYEMANG; BHOPAL, 2003; FLACK; FERDINAND; NASSER, 2003; CARSON et al., 2011; MURTHY et al., 2013; LACKLAND, 2014; ORTEGA; SEDKI; NAYER, 2015; YOON; CARROLL; FRYAR, 2015; CHOR et al., 2015; LARIFLA et al., 2015; MOZAFFARIAN et al., 2016; MARDEN et al., 2016; JONES et al., 2017; MILLS; STEFANESCU; HE, 2020).

No âmbito dos fatores considerados ambientais, o risco para EH é também influenciado pela qualidade dos hábitos alimentares, especialmente pelo consumo de sal (SAMADIAN; DALILI; JAMALIAN, 2016; MENTE et al., 2018; MILL et al., 2019), mas também pelo consumo de álcool (ROERECKE et al., 2017) — há uma maior prevalência de EH entre aqueles que ingerem o equivalente a 30g de álcool/dia. Outros fatores de influência são sobrepeso, tabagismo e sedentarismo, fatores que

convergem e estão associados também à renda da população (ARNETT; CLAAS, 2018; CAREY et al., 2018). Fatores como renda, educação, emprego e acesso a sistemas de saúde constituem os fatores de risco ditos sociais. A prevalência da hipertensão padronizada por idade foi maior em países de baixa e média renda (31,5%) do que em países de alta renda (28,5%) em todo o mundo. Aproximadamente três quartos dos indivíduos com hipertensão vivem em países de baixa e média renda. A prevalência de hipertensão diminuiu 26% em países de alta renda, mas aumentou 7,7% em países de baixa e média renda entre 2000 e 2010 (MILLS et al., 2016).

## 1.5 GENÉTICA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL ESSENCIAL

Os primeiros *insights* sobre a herdabilidade da EH derivaram de investigações de famílias, sobretudo com gêmeos, no início do século 20, servindo como base para pesquisadores demonstrarem que a variação da BP é uma característica hereditária em diferentes populações (GRIM et al., 1990). Este tipo de estudo é baseado no fato de que gêmeos monozigóticos compartilham todos os genes enquanto gêmeos dizigóticos compartilham "em média" metade de seus genes, tal como irmãos. Os fatores (de confusão) ambientais são minimizados nesses estudos porque os gêmeos geralmente são expostos a ambientes semelhantes (LUFT, 2001). Os estudos familiares/gêmeos revelaram uma herdabilidade na população global estimada entre 15~60% (PADMANABHAN; CAULFIELD; DOMINICZAK, 2015; ZHENG; RAO; SHI, 2015).

Enquanto no passado se acreditava que a hipertensão arterial essencial era uma doença causada por um único gene de herança autossômica dominante (PLATT, 1947), atualmente a condição é reconhecida como decorrente de mecanismo multifatorial (HOTTENGA et al., 2005; LEVY et al., 2007; PADMANABHAN; CAULFIELD; DOMINICZAK, 2015). A EH é, atualmente, considerada uma doença de manifestação tardia e com um fenótipo tipicamente heterogêneo, na qual a contribuição dos fatores genéticos tem sido atribuída à ação de inúmeras variantes genéticas comumente com efeitos pequenos, além de variantes ocasionais de grande efeito (8x maior) raras (SURENDRAN et al., 2020). A pressão arterial exhibe atualmente uma distribuição quase normal na população em geral, sugerindo assim que a BP seja determinada pelo acúmulo dos efeitos de vários fatores de influência de pequena

escala. Nesse contexto, uma infinidade de genes apresentando um efeito de tamanho pequeno (~1 mmHg) parece contribuir para o desenvolvimento da EH (SEIDEL; SCHOLL, 2017).

Embora uma série de síndromes monogênicas de hipertensão tenham sido identificadas — como a síndrome de Liddle (OMIM: 177200), hiperplasia adrenal congênita (OMIM: 201910), síndrome de Gordon (OMIM: 145260) e hiperaldoosteronismo primário (OMIM: 103900) — tais síndromes são extremamente raras e, portanto, não afetam significativamente a distribuição normal da pressão arterial na população (SEIDEL; SCHOLL, 2017; RAINA et al., 2019). No entanto, a magnitude do efeito das variantes monogênicas sobre a pressão arterial é maior em comparação com as variantes poligênicas (LIP; PADMANABHAN, 2020).

Muito do progresso na descoberta de genes relacionados a EH e a regulação da BP (como *AGT*, *ACE*, *ADD1*, *CYP11B2* e *NOS3*), sobretudo durante o final do século XX, se deve a abordagem voltada para a avaliação genes candidatos. Por meio dessa estratégia são conduzidos estudos de associação focados na associação entre variantes genéticas em genes de interesse pré-identificados (frequentemente por análises de ligação) (KWON; GOATE, 2000).

*AGT*, o gene do angiotensinogênio, está localizado na região 1q42.2, e foi o primeiro gene associado a EH, especificamente com as variantes M235T (ENST00000366667.4:c.803T>C(p.Met268Thr); rs699) e T174M (ENST00000366667.4:c.620C>T(p.Thr207Met); rs4762) (JEUNEMAITRE et al., 1992). A proteína codificada por esse gene, o pré-angiotensinogênio, é expressa no fígado e clivada pela enzima renina em resposta à redução da pressão arterial. O produto resultante, a angiotensina I, é então clivado pela enzima de conversão da angiotensina (ACE) para gerar a enzima fisiologicamente ativa angiotensina II (O'LEARY et al., 2016). Uma metanálise de 69 estudos de associação com 27.906 indivíduos concluiu que o genótipo homocigoto TT em rs699 conferia risco 31% maior para hipertensão ( $P=0,001$ ), enquanto aqueles com o genótipo heterocigoto MT tinham risco 11% maior ( $P=0,03$ ) (STAESSEN et al., 1999). Atualmente, os principais SNPs conhecidos em *AGT* associados a EH, ou à regulação da BP, são: rs2004776, rs2478539, rs2493134 e rs699 (BUNIELLO et al., 2019).

O gene *ACE* codifica a enzima de conversão da angiotensina (ECA) e está localizado na região 17q23.3. Além de aumentar a produção de angiotensina II,

também é responsável pela degradação da bradicinina, substância vasodilatadora e natriurética. Vários polimorfismos estão presentes no gene *ACE*, sendo o mais proeminente a inserção ou deleção (I/D) de elemento Alu de 287pb no íntron 16 desse gene (O'DONNELL et al., 1998). Os portadores do genótipo D/D têm uma concentração de ECA duas vezes maior em comparação com os portadores do genótipo I/I, enquanto os indivíduos com genótipo I/D têm concentração plasmática de ECA intermediária ou moderada (HENSKENS et al., 2003). O alelo D mostrou relação estatisticamente significativa com a hipertensão em diferentes populações (SOUALMIA, 2012). Atualmente, os principais SNPs conhecidos em *ACE* associados a EH, ou à regulação da BP, são: rs4308 e rs4291 (BUNIELLO et al., 2019).

O gene *ADD1* codifica a proteína Alpha-adducin e é mapeado na localização cromossômica 4p16.3. Duas mutações missense G460W (NM\_001354761.2:c.1378G>T(p.Gly460Trp); rs4961) e S586C (NM\_001354761.2:c.1943C>G (p.Ser648Cys); rs4963) no gene humano  $\alpha$ -aducina (*ADD1*) foram achadas associadas com EH (CUSI et al., 1997). Em um estudo com idosos, a substituição 460W aumentou em aproximadamente 50% a 70% o risco em populações europeias, apresentando *odds ratio* de 4.2. Nenhum efeito foi observado em afro-americanos (PROVINCE et al., 2000). Os efeitos do gene *ADD1* na pressão arterial parecem interagir fortemente com outros genes. O aumento da pressão arterial, após uma carga de sal, foi muito maior em portadores da variante *ADD1* 460W que também tinham o genótipo D/D para o gene *ACE* do que naqueles com o genótipo I/I para o gene *ACE* (BARLASSINA et al., 2000; STAESSEN et al., 2001). Atualmente, os principais SNPs conhecidos em *ADD1* associados a EH, ou à regulação da BP são: rs3733215 e rs9992013 (FISHILEVICH et al., 2017).

O gene *CYP11B2* está localizado na região 8q24.3 e codifica a enzima aldosterona sintase, uma enzima chave nas etapas finais da biossíntese de aldosterona (HILGERS; SCHMIDT, 2005). Dentre os polimorfismos deste gene, a substituição na região promotora -344C>T (NC\_000008.11:g.142918184C>T; rs1799998) é o mais bem avaliado. Este polimorfismo aumenta a proporção entre a aldosterona e a renina em hipertensos essenciais ou diminui a produção de aldosterona, levando à perda de sódio e diminuição da excreção de potássio (GU et al., 2004; MATSUBARA et al., 2004). Atualmente, os principais SNPs conhecidos em

*CYP11B2* associados a EH, ou a regulação da BP, são: rs12679242, rs6418, rs62524579 e rs1799998 (BUNIELLO et al., 2019).

A enzima óxido nítrico sintase é codificada pelo gene *NOS3* e sintetiza o óxido nítrico, um potente vasodilatador produzido pelas células endoteliais. Este gene está localizado na região 7q36.1. Algumas polimorfismos investigados neste gene quanto à associação com hipertensão são: uma substituição G894T (NM\_000603.5:c.894T>A(p.Glu298Asp); rs1799983) no éxon 7, uma repetição de 27bp no íntron 4 e uma substituição -786T>C (NM\_000603.5:c.-51-762T>C; rs2070744) na região promotora (CASAS et al., 2006). Diferentes estudos têm mostrado associação significativa de diversos polimorfismos neste gene com a EH (SHOJI et al., 2000; JÁCHYMOVÁ et al., 2001). Atualmente os principais SNPs conhecidos em *NOS3* associados a EH, ou a regulação da BP, são: rs3918226, rs891511 e rs1799983 (BUNIELLO et al., 2019).

Apesar do esforço considerável por 30 anos, só nos últimos 15 anos foi obtido um progresso substancial na identificação de variantes genéticas robustas associadas com a BP e com a EH. A perspectiva de compreensão da EH como uma condição de mecanismo multifatorial, aliada ao desenvolvimento de novas tecnologias, impulsionou os estudos de associação genômica em larga escala (*Genome-Wide Association Study* - GWAS) em coortes grandes (comumente maior que 100.000 casos) sob a hipótese “variante comum - doença comum” (VC-DC). De acordo com essa hipótese, variantes comuns com efeitos de tamanhos pequeno e moderado são a base genética de doenças comuns (LANDER, 1996; REICH; LANDER, 2001). Esta hipótese se baseia em evidências de que entre 18.000 e 150.000 anos atrás a população humana experimentou uma expansão rápida com *bottlenecks* (efeitos de gargalo), dispersando um número pequeno de indivíduos a partir da África por todo o mundo (CHAKRAVARTI, 1999; HENN; CAVALLI-SFORZA; FELDMAN, 2012; MCCLELLAN; LEHNER; KING, 2017; NIELSEN et al., 2017). Estes eventos resultaram em um efeito fundador em série o qual ampliou a deriva genética, e esta por sua vez pode ter ocasionado perda de alelos raros, aumento das frequências de outros alelos e redução da heterozigose (DEGIORGIO; JAKOBSSON; ROSENBERG, 2009; DESHPANDE et al., 2009; ASHRAF; LAWSON, 2021). No entanto, a hipótese da “variante comum doença comum” tem sido motivo de debate.

Os GWAS identificaram centenas de variantes genéticas associadas a doenças humanas complexas e forneceram informações valiosas sobre sua arquitetura genética, contudo, a maioria destas variantes explicam apenas uma pequena fração da variância genética (MANOLIO et al., 2009). Muitas explicações para essa “herdabilidade perdida” pelos estudos de GWAS foram sugeridas, como: a existência de um número grande de variantes de efeito menor ainda a serem encontradas; a suspeita de que existem um grande número de variantes mais raras (possivelmente com efeitos maiores) e pouco detectadas pelas estratégias de genotipagem (que se concentram em variantes presentes em 5% ou mais da população); o fato de que variantes estruturais são mal capturadas por estratégias existentes; o baixo poder estatístico para detectar interações gene-gene e a aplicação de abordagens inadequadas que falham em considerar a interação genotípica, ambiental e epigenética na origem das doenças (MANOLIO et al., 2009; SEIDEL; SCHOLL, 2017). A melhor explicação direta (e consensual) é que grande parte da variação hereditária deriva de variantes com frequências que são muito baixas ou com magnitudes de efeito que são muito pequenas para estudos atuais serem capazes de detectar (SIMONS et al., 2018).

Esse tipo de raciocínio fomentou o surgimento de hipóteses alternativas, como “variante rara - doença comum” (VR-DC), a qual hipotetiza que se uma doença com causas genéticas é comum na população (uma prevalência maior que 1–5%), então as causas genéticas — variantes genéticas ou alelos da doença — não serão necessariamente comuns na população, conforme sugerido pela hipótese VC-DC, mas será composta por uma multiplicidade de alelos de risco, cada um dos quais individualmente raros na população (PRITCHARD, 2001). A hipótese VR-DC afirma que doenças poligênicas comuns podem refletir a convergência de múltiplas e raras variações no mesmo gene (heterogeneidade alélica) ou múltiplos genes (heterogeneidade de locus). Dado um número suficientemente grande de alelos da doença que podem estar envolvidos, mutações individualmente raras podem se acumular na população e ser responsáveis por uma proporção significativa de um distúrbio comum. Essa variação pode ser transmitida de geração em geração ou ocorrer como mutações *de novo* (SIMINO; RAO; FREEDMAN, 2012; EL-FISHAWY, 2013). Com a disponibilidade tecnológica para realizar o sequenciamento completo do exoma (*Whole Exome Sequencing* - WES) e o sequenciamento completo do

genoma (*Whole Genome Sequencing* - WGS), a hipótese VR-DC recebeu atenção renovada na busca por variantes raras (BASSON; SIMINO; RAO, 2012; YU et al., 2016).

A disponibilidade e a redução de custos de GWAS, WES e WGS nas últimas décadas resultaram em uma explosão incomparável de descobertas na genética da regulação da BP e hipertensão. Os estudos de GWAS, ao expandir a lista de variantes genéticas comuns associadas com a BP e a hipertensão, também permitiram a descobertas de novas vias de regulação da BP que predizem uma nova era de desenvolvimento de novas drogas, reorientação e melhor classificação dos quadros da hipertensão (PADMANABHAN; CAULFIELD; DOMINICZAK, 2015). A complexidade genética da hipertensão é revelada pela vasta quantidade de genes candidatos, lócus de susceptibilidade descritos e pela prevalência desigual nas populações (SEIDEL; SCHOLL, 2017). No geral, o efeito coletivo dos mais de 1000 lócus implicados na regulação da pressão sanguínea (CHOI et al., 2009; LEVY et al., 2009; NEWTON-CHEH et al., 2009; WAIN et al., 2012; LIU et al., 2016; CABRERA et al., 2019) e revelados por GWAS explicam apenas uma pequena porção da variância genética (2-5,7%) (PADMANABHAN; CAULFIELD; DOMINICZAK, 2015; HOFFMANN et al., 2017; SEIDEL; SCHOLL, 2017; CABRERA et al., 2019), revelando que ainda há muito mais a ser descoberto.

Os estudos por meio de GWAS e análises de ligação realizados recentemente têm identificado um número expressivo de variantes comuns associadas à variação da pressão arterial e à hipertensão. Contudo, as relações causais são difíceis de estabelecer devido à complexidade de tamanhos de efeito. A descoberta de tais relações seria essencial para fazer uso clínico desses achados e validar proteínas e vias como novos alvos de drogas. Incorporar a esse tipo de estudo análises de interação gênica e de fatores ambientais, bem como investigar populações não-europeias, ou isoladas (que podem apresentar uma frequência maior de certos alelos raros de grande efeito ou ainda variantes comuns população-específica) podem contribuir para o sucesso da descoberta de novos lócus ligados à variação da pressão arterial.

## 1.6 ESTRATÉGIAS DE ESTUDOS GENÉTICOS DA EH

Identificar genes causadores de doenças é um passo importante na compreensão, diagnóstico e eventual tratamento de uma doença genética. Quando a localização de um gene causador de doença é identificada, muitas vezes é possível fornecer um prognóstico mais preciso para pessoas em risco de uma doença genética. A sequência de DNA que compõe o gene pode ser analisada e seu RNA e/ou produto proteico podem ser estudados. Em muitos casos, o primeiro passo dessa abordagem é o mapeamento genético.

O estudo de doenças multifatoriais compreende várias etapas, incluindo a determinação da herdabilidade da doença, análise de segregação para determinar o modelo genético, aplicação de estratégias de mapeamento (como a análise de ligação ou os estudos de associação) para identificar os locos genéticos subjacentes à doença, mapeamento fino para determinar as variantes causais e a replicação e a análise funcional para confirmar as descobertas iniciais (PYERITZ; GRODY, 2018). Os projetos *HapMap* e *1000 Genomes* — que pesquisaram a variação genética em um conjunto amplo e diversificado de populações humanas — levaram a avanços tecnológicos na identificação e genotipagem de marcadores polimórficos de DNA de diversos tipos graças ao custo acessível e ao alto-rendimento (“*high-throughput*”) das técnicas de sequenciamento atuais, possibilitando uma infinidade de estudos para muitas doenças comuns. Atualmente, os SNPs (*Single-Nucleotide Polymorphisms*) — o tipo mais frequente de polimorfismo genético, dado que existem mais de 10 milhões de SNPs espalhados pelo genoma humano (ALTSHULER et al., 2010) — são os marcadores genéticos mais utilizados. Na maioria das vezes esses SNPs estão situados dentro ou próximos a genes candidatos selecionados para estudo. Estudos genéticos de diferentes tipos, realizados em membros de uma mesma família ou em indivíduos não aparentados e empregando diferentes métodos de análise (estudos populacionais e baseados em família) são realizados para determinar se existe relação entre a presença de um alelo de determinado polimorfismo e caracteres relacionados à hipertensão.

Dentre as abordagens comumente aplicadas na busca por fatores genéticos relacionados a hipertensão, duas amplamente utilizadas são: (1) análise de ligação de genoma completo (*Genome-Wide Linkage Analysis - GWLA*) (WU et al., 2003;

GUO et al., 2012; ZHANG et al., 2012; DONG et al., 2013; OTT et al., 2015; ZHOU et al., 2017); (2) estudos de associação de genoma completo (*Genome-Wide Association Analysis* - GWAS) (LEVY et al., 2009; NEWTON-CHEH et al., 2009; WANG et al., 2011a; WAIN et al., 2012; STEWART et al., 2014; ZHENG; RAO; SHI, 2015; FOWDAR et al., 2017; AZAM; AZIZAN, 2018; WANG; WANG, 2018; RHODES et al., 2019).

### 1.6.1 Análises de Ligação

As análises de ligação baseiam-se no conceito de ligação genética, que se descreve como a tendência de alelos em dois locos distintos, localizados muito próximos numa mesma região cromossômica, não sofrerem recombinação entre si e, portanto, serem transmitidos em conjunto na meiose. Quando dois locos estão ligados, combinações específicas de alelos nestes loci serão transmitidas juntas dentro das famílias porque eles estão localizados próximos no mesmo cromossomo — embora combinações específicas de alelos transmitidos juntos podem variar de uma família para outra. Desse modo, indivíduos afetados que apresentem um certo genótipo no conhecido locus do marcador genético apresentam maior probabilidade de apresentar um dado genótipo no suposto locus da doença. A ocorrência, ou não, de ligação, é dependente da frequência de recombinação entre dois locos.

O termo frequência de recombinação, geralmente simbolizado por  $r$  (ou ainda,  $\theta$ ), refere-se à proporção de gametas recombinantes produzidos por heterozigotos duplos, exemplo: O genótipo AB/ab produz gametas AB, ab, Ab e aB nas proporções 0,38, 0,38, 0,12 e 0,12, respectivamente. Então, a frequência de recombinação entre os genes é  $\theta = 0,12 + 0,12 = 0,24$ . A recombinação entre locos depende da presença deles no mesmo cromossomo e, se estiverem no mesmo cromossomo, a frequência da recombinação depende da distância física entre eles. Para genes em cromossomos diferentes, a frequência de recombinação é descrita como  $\theta = 0,5$ , porque os quatro tipos gaméticos possíveis são produzidos na mesma frequência. Para genes no mesmo cromossomo, a frequência de recombinação depende das suas distâncias, porque cada cromossomo se alinha lado a lado com o seu homólogo na meiose e pode sofrer quebra e reunião, resultando na troca de partes entre os cromossomos homólogos pareados, em um processo comumente denominado de permutação. Quanto mais próximos dois locos estão, é menos provável que essa quebra e essa união aconteçam em uma região entre os locos; quanto mais longe os

lócus estão, é mais provável que um evento como esse aconteça. A menor frequência de recombinação possível é  $\theta = 0$ , o que implicaria que os dois lócus estão tão próximos que a permutação nunca ocorre entre eles. A maior frequência de recombinação possível é  $\theta = 0,5$ , a qual é encontrada quando os lócus estão muito distantes no mesmo cromossomo ou, como observado anteriormente, quando eles estão em cromossomos diferentes. Lócus para os quais a frequência de recombinação é menor do que 0,5 devem estar necessariamente no mesmo cromossomo, sendo esses genes considerados ligados (HARTL, D.L; CLARK, 2010).

O objetivo final desta análise é estimar o valor de  $\theta$  entre marcadores individuais e o lócus da doença (análise do tipo dois pontos) ou estimar a posição do lócus da doença em relação a um conjunto de marcadores onde a localização de cada marcador é conhecida (análise do tipo multiponto ou de múltiplos pontos). A melhor estimativa de  $\theta$ , ou a melhor estimativa da posição do lócus da doença é aquela que reflete o LOD score máximo (TEARE; BARRETT, 2011).

Ao cobrir todo o genoma humano usando marcadores uniformemente espaçados em todos os cromossomos e considerando a transmissão de um segmento cromossômico de uma geração para a outra em uma genealogia, é possível encontrar os marcadores ligados a um determinado traço de interesse. Os estudos de ligação genômica são executados nos dias de hoje em larga escala (GWLA), usando sub-painéis de marcadores informativos selecionados a partir de painéis de marcadores altamente densos que podem ser avaliados nas matrizes modernas de genotipagem. Os métodos estatísticos de análise de ligação podem ser divididos em duas classes: paramétrica (baseada em um modelo genético) e não paramétrica (quando nenhuma pressuposição é feita quanto ao modelo genético do traço).

Os métodos paramétricos partem da premissa de um modelo genético específico subjacente a característica e a evidência estatística (métrica) a favor da ligação com o lócus do marcador é resumida pelo valor máximo do LOD score (*logarithm of the odds*). O LOD score é o logaritmo da razão de verossimilhança obtido ao se observar uma genealogia e seu respectivo conjunto de dados genéticos  $t$ , sob uma hipótese alternativa (de ligação) em relação à hipótese nula (de nenhuma ligação entre a doença e os lócus marcadores) ( $H_0: \theta = \frac{1}{2}$ ) (PYERITZ; GRODY, 2018). Tradicionalmente, um LOD score  $> 3$  é considerado uma indicação de ligação significativa e indica que as chances de os lócus estarem vinculados são 1.000 vezes maiores do que as chances de não estarem (NYHOLT, 2000).

Essa abordagem tem sido notavelmente bem-sucedida na identificação de genes de doenças com transmissão Mendeliana. Para calcular essa probabilidade nas famílias, é preciso especificar o modelo genético e definir um conjunto de parâmetros, como o padrão de herança do fenótipo, a penetrância dos genótipos e a frequência alélica dos marcadores e característica. A especificação incorreta de qualquer uma dessas premissas pode afetar a acurácia ou o poder estatístico da análise, e pode resultar em uma estimativa inconsistente. Assim, o modelo usado em análises de ligação paramétricas deve se aproximar adequadamente da complexidade da doença/característica investigada (PYERITZ; GRODY, 2018). Quando os parâmetros são corretamente definidos, a análise baseada em modelo tem maior poder estatístico do que a análise não baseada em modelo.

O mecanismo genético subjacente a uma doença complexa geralmente é desconhecido e, por vezes, difícil de especificar os parâmetros genéticos corretos, como padrão de herança, frequência de alelo da doença e penetrância. Nessas circunstâncias, a análise não-paramétrica — aquela que não exige parâmetros — é geralmente a preferida. A estratégia clássica para realizar essa análise se baseia no método Haseman-Elston de regressão, por meio do qual se comparam os alelos compartilhados por identidade por descendência (IBD) e a similaridade fenotípica, entre pares de irmãos (MEI; WANG, 2016). A ideia aqui é, se o locus de susceptibilidade à doença e o locus do marcador genético estão co-segregando em uma família, pares de familiares que são concordantes para a doença — ou seja, ambos afetados ou ambos não afetados — devem compartilhar mais alelos idênticos por descendência (IBD) do que a média de alelos compartilhados entre pares de familiares quaisquer com o mesmo grau de parentesco. Da mesma forma, pares de familiares discordantes — um afetado e um não afetado — devem compartilhar menos alelos IBD do que a média entre pares de familiares com o mesmo grau de parentesco, tanto para o locus da doença quanto para o locus do marcador ligado ao locus da doença (PYERITZ; GRODY, 2018).

As análises de ligação — baseadas e não-baseadas em modelos genéticos — sofrem grande influência de dois fatores complicadores, o desequilíbrio de ligação (ou correlação entre os marcadores) e as frequências alélicas. A maioria dos *softwares* para análises de ligação de múltiplos pontos pressupõe equilíbrio de ligação (*Linkage Equilibrium* - LE) entre os marcadores que estão sendo estudados. A suposição é apropriada para o estudo de marcadores espaçados com distâncias entre marcadores

excedendo alguns Centimorgans — como é o caso de STRs — porque o equilíbrio de ligação é esperado nesses intervalos para quase todas as populações. No entanto, com os avanços recentes na tecnologia de genotipagem *high-throughput*, marcadores como os SNPs estão disponíveis em alta densidade, ocorrendo desequilíbrio de ligação (*Linkage Disequilibrium* - LD) entre eles (HUANG; SHETE; AMOS, 2004).

SNPs estão frequentemente em LD e a violação da suposição de LE para marcadores densos pode levar a resultados de análise de ligação incorretos (HUANG; SHETE; AMOS, 2004; SIEH et al., 2007). Por exemplo, vários estudos recentes baseados em abordagens não-paramétricas de múltiplos pontos apontaram estimativas de ligação fortemente infladas (valores altos de LOD score) quando LE foi equivocadamente assumido entre marcadores fortemente ligados (HUANG; SHETE; AMOS, 2004; SCHAID et al., 2004; BOYLES et al., 2005). Para acomodar o LD é desejável, portanto, incluir amostras de fundadores da genealogia de forma a especificar as frequências de haplótipos que refletem o LD na população e é imprescindível avaliar e filtrar excluindo os SNPs que excedem os limites de desequilíbrio (ABECASIS; WIGGINTON, 2005; LEVINSON; HOLMANS, 2005; WEBB; SELICK; HOULSTON, 2005; SIEH et al., 2007; CHO; DUPUIS, 2009).

O segundo fator complicador destas análises diz respeito às frequências alélicas dos marcadores utilizados, especialmente nos casos em que não são conhecidos os genótipos de todos os indivíduos, o que é frequentemente o caso dos membros familiares fundadores (OTT, 1992; SIEH et al., 2007). Nos casos em que são conhecidos os genótipos de todos os indivíduos de uma família, as frequências alélicas são menos impactantes. Ao realizar análise de ligação para investigar uma característica quantitativa amostrada aleatoriamente com informações parentais ausentes, o LOD score aumenta à medida que as frequências alélicas dos marcadores são incorretamente especificadas, mesmo quando o modelo genético correto para a característica é usado na análise (MANDAL et al., 2006). O aparente aumento no LOD score é devido, pelo menos em parte, a um aumento nas taxas de erro Tipo I. A especificação equivocada das frequências alélicas é o principal artefato em análises de ligação, especialmente em se tratando de populações miscigenadas (OTT, 1992).

Estas observações levaram à recomendação de que as frequências alélicas dos marcadores deveriam ser estimadas a partir dos indivíduos da amostra (KNAPP; SEUCHTER; BAUR, 1993), assim não mais sendo utilizadas frequências alélicas iguais para todos os marcadores, como aplicado em estudos prévios. Embora o uso

de frequências alélicas amostra-específicas possa ser considerado um progresso, em um contexto de populações miscigenadas não resolve o problema, uma vez que estas frequências são obtidas através da média entre todos os indivíduos, sendo, portanto, imprecisa (NAFIKOV et al., 2018). A questão da especificação incorreta da frequência alélica é mais desafiadora quando populações recentemente miscigenadas são usadas, como é o caso das famílias de remanescentes de quilombos, alvo desse estudo. Nestas populações, as proporções de ancestralidade variam entre indivíduos (BRYC et al., 2010; KIMURA et al., 2016) e o uso de frequências alélicas que representem uma média para a população estudada pode impactar negativamente no resultado das análises de ligação (NAFIKOV et al., 2018).

Populações ancestrais colaboram de forma desigual para a composição haplotípica de populações miscigenadas. Para estas populações é imprescindível, então, que as frequências alélicas sejam calculadas a partir de estimativas acuradas de ancestralidade ponderadas pelas suas populações ancestrais.

A estratégia baseada em inferências de ancestralidade local (estimadas para cada segmento ancestral) demonstra ser a mais apropriada para especificar frequências alélicas de marcadores a partir de um painel apropriado de amostras de referência (BROWNING et al., 2016; MARTIN et al., 2018; NAFIKOV et al., 2018). Esse modelo usa as informações com relação às proporções de ancestralidade para qualquer variante particular em uma família (WANG et al., 2011b; NAFIKOV et al., 2018). O uso de modelos que aplicam médias não leva em consideração as mudanças frequentes na ancestralidade de segmentos cromossômicos em indivíduos de uma população miscigenada. Como resultado, as proporções de ancestralidade fornecidas por esses modelos de miscigenação não são tão precisas quanto aquelas fornecidas pelo modelo de ancestralidade local (NAFIKOV et al., 2018).

Na maioria das vezes as trocas de ancestralidade ocorrem nos limites de uma região de ligação, sem nenhuma troca substancial no meio da região (NAFIKOV et al., 2018) — o que se justifica pela organização do genoma humano em extensos blocos de LD que são compartilhados entre diferentes populações (GABRIEL et al., 2002), nos quais os pontos de quebra (*hotspots*) ocorrem comumente apenas entre os blocos. A ausência de troca de ancestralidade dentro das regiões de ligação assegura a predominância de uma ancestralidade específica, cujo haplótipo pode ser responsável por direcionar o sinal de ligação. O uso do modelo de ancestralidade local para o cálculo das frequências alélicas tem poder de definir com mais acurácia os

haplótipos co-segregando com o fenótipo de doença. De outro modo, a especificação incorreta de proporções de miscigenação no nível de variante leva a frequências alélicas de marcadores incorretas que poderiam definir um haplótipo inexistente fora de uma região de ligação real. Esta situação pode levar a sinais de ligação falso-positivos se o haplótipo inexistente, por acaso, segregar com um fenótipo de doença (NAFIKOV et al., 2018).

### **1.6.2 Estudos de Associação**

Associação é um termo estatístico aplicado a observações populacionais que descreve a co-ocorrência entre duas características — como alelos e fenótipos — onde as duas características ocorrem juntas com mais frequência do que seria esperado por acaso, isoladamente. O desequilíbrio de ligação (LD) é um dos casos da associação pelo qual há correlação não aleatória de alelos específicos em locos ligados, como observado entre um alelo marcador específico e um alelo que predispõe a uma doença em uma população. O LD entre os locos diminui ao longo do tempo como resultado da recombinação (REICH; LANDER, 2001).

O GWAS é uma abordagem de estudo de associação que compreende a genotipagem de milhares — frequentemente milhões — de SNPs em todo o genoma de muitos indivíduos para encontrar associação de marcadores com uma doença ou característica (PYERITZ; GRODY, 2018). Nos estudos de associação com desenho clássico, é comparada a frequência alélica de cada SNP dos participantes afetados (casos), com a frequência alélica dos mesmos SNPs em uma amostra de pessoas não afetadas (controles), sendo as amostras dos casos e controles não aparentadas. Os estudos caso-controle são analisados usando um método de tabela de contingência ou regressão logística. Para um conjunto de casos e controles, uma tabela de contingência resume o número de indivíduos dentro de cada grupo genotípico para um único SNP bialélico (LEWIS; KNIGHT, 2012). A estratégia aqui é procurar um desvio da hipótese nula de que não há associação entre o fenótipo e o genótipo. Os testes estatísticos populares nesse método são o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (DE; BUSH; MOORE, 2014).

Já os estudos de associação quantitativos investigam características de distribuição contínua que podem ser medidas — como os níveis de colesterol, por

exemplo. Neste desenho de estudo avalia-se se a frequência de um SNP ou alelo está associada a uma certa quantidade de variação na característica quantitativa que está sendo estudada (LEWIS; KNIGHT, 2012).

Se o SNP apresenta uma associação estatisticamente significativa com o fenótipo, então o SNP pode estar localizado muito perto ou dentro de um gene ou elemento regulador que contribui para a suscetibilidade à condição. O próprio SNP pode causar a susceptibilidade elevada à doença (associação direta), ou como mais comumente ocorre, pode estar em LD com uma variante próxima que está relacionada biologicamente com a causa da doença (associação indireta). Uma associação direta é detectada quando um SNP que foi genotipado diretamente no estudo é causativo. Esse SNP também é conhecido como SNP funcional ou variante causal (DE; BUSH; MOORE, 2014). Uma associação indireta é uma associação positiva em que o SNP de interesse não foi genotipado diretamente no GWAS, mas se encontra em LD com um SNP genotipado (HIRSCHHORN; DALY, 2005). A depender da quantidade de marcadores utilizados no teste, cada SNP genotipado pode estar localizado a poucas kilobases do próximo (3kb de distância em casos de *arrays* com 1 milhão de SNPs), tornando muito provável que o SNP esteja localizado próximo a uma variante causadora de doença.

Os GWAS tem sido especialmente úteis na identificação de variantes de frequência comum (frequência do alelo menor > 5%) que contribuem para doenças comuns, como diabetes, câncer, e doenças cardíacas. Isso se deve ao fato dessas doenças serem normalmente causadas por vários loci de efeito pequeno, além de, é claro, fatores não-genéticos. Uma vantagem do GWAS é que nenhuma premissa sobre a biologia da condição é necessária (*hypothesis-free*) para escolher quais genes investigar: todas as variantes disponíveis são testadas.

Do mesmo modo que as análises de ligação, os estudos de associação estão sujeitos a fatores complicadores que podem produzir associações espúrias entre uma doença e um fator de risco genético potencial se não forem levados em conta nos modelos de análise estatística. Um exemplo é a estratificação populacional.

Verifica-se estratificação populacional quando os casos e controles apresentam frequências alélicas e genotípicas distintas atribuídas à diversidade genética das amostras, independente do *status* da condição que está sendo analisada (WANG et al., 2014). A principal causa de estratificação populacional está, portanto, relacionada

à ancestralidade genética. Para que a estratificação da população ocorra, as subpopulações subjacentes devem diferir na frequência alélica do SNP e estar representadas em diferentes proporções nos grupos de caso e controle (LEWIS; KNIGHT, 2012). Algumas doenças são mais comuns em certos grupos populacionais e as frequências dos alelos também podem diferir entre esses grupos por causa de suas histórias evolutivas. Detectar e controlar a estratificação da população é importante, particularmente em GWAS, porque mesmo diferenças sutis entre casos e controles podem levar a associações espúrias. Vários métodos estão disponíveis para detectar e corrigir a estratificação da população, incluindo o controle genômico, o teste de Cochran/Mantel-Haenszel, o teste de desequilíbrio de transmissão (LEWIS; KNIGHT, 2012), além dos métodos de associação estruturada e a regressão logística (DADD; WEALE; LEWIS, 2009), mas é a análise de componentes principais (PCA) o método padrão.

A PCA usa decomposição espectral (*eigenvalue*) para transformar um número de variáveis correlacionadas em um número menor de variáveis não correlacionadas, que são chamados de componentes principais (PCs) com uma perda mínima de informações (BYUN et al., 2017). Através da PCA é possível agrupar indivíduos por ancestralidade e obter os PCs, que podem então ser usados como efeitos fixos nos modelos de regressão (logística ou linear) (PRICE et al., 2006; DE; BUSH; MOORE, 2014).

Existe uma etapa especial na execução do GWAS que permite que SNPs extras sejam analisados em relação aos SNPs originalmente genotipados. Este aumento na cobertura de marcadores é alcançado pelo processo de imputação, uma abordagem estatística que usa a correlação de estruturas (genótipos) entre SNPs para inferir o genótipo de SNPs não diretamente investigados (UITTERLINDEN, 2016). A imputação facilita a execução de metanálises e permite aumentar a cobertura genômica (ULLAH et al., 2019). Este “palpite” fundamenta-se na organização do genoma humano em extensos blocos de LD (>22kb para populações africanas e afro-americanas, e >44kb para populações europeias e asiáticas) que são compartilhados entre diferentes populações. Dentro de cada bloco, um número muito pequeno de haplótipos comuns (três a cinco) normalmente captura 90% de todos os cromossomos em cada população (GABRIEL et al., 2002). Assim, conhecendo as inter-relações entre os SNPs dentro destes blocos haplotípicos em diferentes populações é possível

consultar grandes bancos de dados (como o HapMap e 1000Genomes), e inferir os genótipos de SNPs adjacentes (UITTERLINDEN, 2016). Esses bancos de dados de referência contêm muito mais SNPs do que as matrizes de genotipagem. Este processo permite que um número limitado de SNPs genotipados na amostra em estudo — 500.000 SNPs por exemplo —, seja utilizado para inferir os genótipos de milhões de outros SNPs. Existem duas diferentes estratégias para realizar imputação, uma baseada em famílias, que busca imputar variantes raras que segregam mais frequentemente dentro de pedigrees, e a baseada em populações, que busca imputar variantes comuns a diferentes populações (ULLAH et al., 2019).

Não é necessário coletar dados familiares para detectar associações em populações — embora esses dados possam ser úteis —, mas existem estratégias específicas que fazem uso desses dados familiares. Os métodos de estudo de associação baseados em famílias procuram avaliar se determinados alelos são transmitidos aos afetados em frequências diferentes às esperadas pela segregação mendeliana, o que poderia sugerir associação real entre alelos ou genótipos com a susceptibilidade ao distúrbio. É possível avaliar, por exemplo, apenas o probando e seus pais biológicos, que constituem um “trio”, o que controla o viés da estratificação populacional, uma vez que a comparação de genótipos e alelos é feita dentro de cada núcleo familiar. Nessas análises, o que se avalia são os alelos que foram transmitidos para os afetados em comparação com os alelos não transmitidos, por métodos, como por exemplo, os denominados Teste de Desequilíbrio de Transmissão (TDT) e Risco Relativo do Haplótipo (HRR). Estudos de associação baseados em famílias que permitem a inclusão de famílias maiores e com genealogias mais complexas têm a vantagem de que, se a transmissão é avaliada dentro de uma mesma família, os indivíduos em geral têm a mesma ancestralidade e os efeitos de estratificação seriam evitados. Dessa maneira, as diferenças de *background* genéticos das amostras podem ser quantificadas e, na ausência de diferença significativa, o estudo pode ser validado (PRITCHARD; ROSENBERG, 1999).

### 1.6.3 Abordagem Combinada

As estratégias analíticas baseadas em *pedigree* e as baseadas em população apresentam pontos fortes e fracos que as tornam complementares, permitindo o uso combinado de ambas as estratégias para melhorar o mapeamento genético (ROEDER et al., 2006; DAW et al., 2009; HENDRICKS; ZHU; DUPUIS, 2009; MARCHANI et al., 2009).

As estratégias baseadas em *pedigree* empregam métodos de análise de ligação que se baseiam em aspectos de modelagem do processo meiótico. As análises de ligação — como detalhado anteriormente — dependem apenas da transmissão de genes dentro de famílias e, portanto, são relativamente robustas frente a estrutura populacional e heterogeneidade alélica em loci de características (como doenças). Estratégias baseadas em *pedigree* não enfrentam problemas de testes múltiplos. Os pontos fracos incluem aquisição de amostra, demandas computacionais e baixo poder para detectar variantes comuns (MARCHANI et al., 2009).

Por outro lado, as estratégias baseadas em população, como os estudos de associação, usam dados que refletem os efeitos dos eventos meióticos que ocorrem ao longo de muitas gerações. As vantagens dessa estratégia incluem relativa facilidade de aquisição de amostra, simplicidade computacional e maior poder na presença de um pequeno número de alelos de característica de alta frequência, especialmente para alelos com pequenos efeitos. A especificidade resultante da correlação em nível de população entre alelos de marcadores específicos e o fenótipo de característica requer uma alta densidade de marcadores (com espaçamento curto entre eles), o que pode levar a um problema grave de testes múltiplos para estudos de todo o genoma. As estratégias baseadas em população são vulneráveis à heterogeneidade alélica, estrutura populacional e amostral e baixo poder para detectar associações com alelos de características raras (MARCHANI et al., 2009).

A análise de ligação não leva em conta a associação frequentemente vista entre alelos da doença e marcadores próximos, enquanto o estudo de associação (usando dados familiares) pode explicar a estrutura familiar, mas não faz uso das informações de localização que os eventos meióticos fornecem (DAW et al., 2009).

Limitar as análises a regiões candidatas do genoma reduz a necessidade de testes múltiplos a um custo de reduzir a abrangência/cobertura da análise (ROEDER et al., 2006; MARCHANI et al., 2009). Ainda, aplicar estratégias baseadas em população a amostras de famílias evita estratificação populacional (HENDRICKS; ZHU; DUPUIS, 2009).

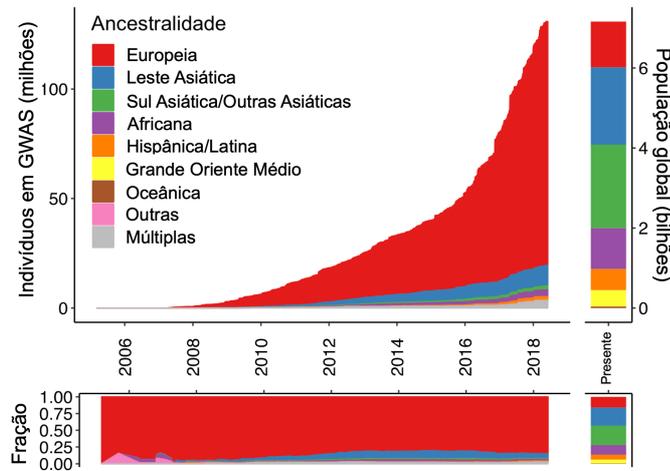
Esta abordagem combinada compõe a base deste trabalho. Os detalhes serão apresentados na metodologia, a seguir.

## 1.7 REPRESENTATIVIDADE EM ESTUDOS GENÔMICOS

Historicamente os estudos de genética humana, particularmente os GWAS, concentraram-se fortemente nas populações europeias, com indivíduos miscigenados raramente representados, muito embora iniciativas importantes tenham surgido nas últimas décadas, como o *Hispanic Community Health Study/Study of Latinos* (HCHS/SOL) (SOFER et al., 2016, 2017; SACCONI et al., 2018), o *Population Architecture Using Genomics and Epidemiology* (PAGE) (CARLSON et al., 2013) e o *All of Us Research Program* (CHANDLER et al., 2021; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2023).

Em 2009, 96% dos participantes de GWAS em todo o mundo apresentavam ancestralidade europeia (NEED; GOLDSTEIN, 2009), 81% em 2016 (POPEJOY; FULLERTON, 2016) e 78% em 2018 (SIRUGO; WILLIAMS; TISHKOFF, 2019). Embora a participação majoritária de indivíduos com ancestralidade europeia tenha reduzido nos últimos anos, a participação de pessoas com ancestralidade africana, latina, hispânica e indígena nos GWAS quase não mudou (Figura 1.3). Efetivamente, a redução da hegemonia europeia é o resultado de mais estudos sendo feitos na Ásia sobre populações de ascendência asiática. Considerando a ancestralidade dos indivíduos incluídos nos GWAS feitos até 2018, 78% são europeus, 10% são asiáticos, 2% são africanos, 1% são hispânicos e todos os outros grupos populacionais representam <1% do GWAS (POPEJOY; FULLERTON, 2016; BUNIELLO et al., 2019).

Figura 1.3 – Ancestralidade de participantes de GWAS



Comparação entre ancestralidades presentes em estudos de GWAS e a proporção das ancestralidades da população global. Dados cumulativos entre 2006 e 2018, conforme relatado pelo GWAS Catalogue (BUNIELLO et al., 2019) (figura adaptada de MARTIN et al., 2017).

Estudos de sequenciamento de genoma de populações globais, como o Projeto 1000 Genomas (*Project 1000 Genomes*) (AUTON et al., 2015), mostraram que, apesar da observação de que 96-99% das variantes presentes no genoma de um único indivíduo serem variantes comuns — aquelas com MAF > 5% —, a maioria da variação genômica é rara — aquelas com MAF < 0.5% — e população-específica (POPEJOY; FULLERTON, 2016). Essas variantes população-específicas impactam significativamente diversas características, como diabetes (CARLSON et al., 2013), metabolismo de drogas (DALY, 2010), fibrose cística (PADOA et al., 1999), anemia falciforme (WARE et al., 2017) e hipertensão essencial (LACKLAND, 2014).

A sub-representação de populações diversas em estudos genômicos prejudica a capacidade de compreender totalmente a arquitetura genética das doenças humanas e agrava as desigualdades na saúde. A falta de diversidade nos estudos genômicos humanos significa que a capacidade de traduzir a pesquisa genética em prática clínica, ou política de saúde pública, pode ser perigosamente incompleta ou equivocada (BENTLEY; CALLIER; ROTIMI, 2017; MARTIN et al., 2019; SIRUGO; WILLIAMS; TISHKOFF, 2019; BEN-EGHAN et al., 2020).

Essa sub-representação é um problema para a interpretação clínica das variantes detectadas em sequenciamentos completos do genoma (*Whole Genome Sequencing* - WGS). Isso ocorre porque um critério importante para avaliar variantes causais putativas é verificar sua frequência entre diferentes populações. Portanto, se os bancos de dados não contam com dados suficientes de populações

geograficamente diversas, pode-se inferir equivocadamente que uma variante benigna é patogênica (SIRUGO; WILLIAMS; TISHKOFF, 2019). Por exemplo, uma das principais bases de dados de exomas e genomas completos, o *GnomAD* (*Genome Aggregation Database*) (KARCZEWSKI et al., 2020), conta no momento com 60% de sequências de indivíduos europeus e menos de 10% de sequências de indivíduos de indivíduos africanos.

Os escores de risco poligênico (*Polygenic Risk Scores* - PRS) representam o risco hereditário de desenvolver uma determinada doença. PRS são obtidos calculando o tamanho do efeito de milhares de variantes genéticas em uma amostra, combinando-os e aplicando-os aos perfis genéticos de outros indivíduos para prever o risco de doenças complexas. Embora estejam sendo utilizados para doenças poligênicas, como doença arterial coronariana (8% da população) e diabetes tipo 2 (3,4% da população) (KHERA et al., 2018), pelas razões discutidas acima, os PRS não têm se revelado como transferíveis entre populações diversas. O problema é que grande parte das amostras utilizadas para calcular PRS são europeias, o que faz com que esses escores sejam mais precisos quando aplicados em indivíduos com essa ancestralidade do que quando aplicados a indivíduos com outras ancestralidades (MARTIN et al., 2019).

As associações genéticas também podem não ser transferíveis entre populações e diversos fatores podem influenciar na capacidade de replicá-las. As diferenças no LD entre as populações com diferentes ancestralidades influenciam o quanto bem as variantes causais são capturadas por tag SNPs identificados em uma única população, o que significa que os marcadores em LD com variantes de risco em europeus podem não estar em LD em outras populações, justamente porque os padrões de LD refletem diferentes histórias demográficas que variam globalmente. A ocorrência de variantes população-específicas (com tamanho de efeito igualmente específico), frequências alélicas heterogêneas (produto de deriva genética, seleção local ou ambos), epistasia (que pode ser diferente em populações com diferentes origens) e interações gene-ambiente (que variam entre as populações) são outros fatores (BENTLEY; CALLIER; ROTIMI, 2017; MARTIN et al., 2019; SIRUGO; WILLIAMS; TISHKOFF, 2019).

Até que sejam capazes de conduzir estudos genéticos amplos em cada grande população ancestral e miscigenada em todo o mundo, os geneticistas continuarão perdendo informações importantes sobre a biologia das doenças. Não será possível

saber quantas das milhares de associações detectadas entre variantes e doenças, e entre variantes e respostas a drogas, observadas em populações de ancestrais europeus, se replicam em outros grupos. Muitas oportunidades serão perdidas para descobrir novas associações com características e doenças em outras populações (POPEJOY; FULLERTON, 2016).

## 1.8 A ORIGEM DOS REMANESCENTES DE QUILOMBOS

A atual população Brasileira é uma das populações geneticamente mais heterogêneas do mundo, sendo resultante de um processo de miscigenação intenso e complexo que começou em 1500 entre indivíduos oriundos de Portugal e nativo americanos, e continuou mais tarde, com a chegada da população africana oriunda de várias regiões subaarianas (SALZANO; BORTOLINI, 2005; SALZANO; SANS, 2014). Esses grupos passaram por processos demográficos específicos ao longo da história do Brasil. Sua movimentação, dispersão e interação com as populações nativo americanas não eram homogêneas em todo o vasto território brasileiro, tornando a demografia de cada região única (GONTIJO et al., 2018). Houve, ainda, eventos migratórios posteriores de diferentes partes do mundo, especialmente do Oriente Médio e do Leste Asiático entre o final do século 19 e início do século 20 (MOYSÉS et al., 2017).

Cerca de 40% de todos os africanos que foram escravizados e trazidos à força para as Américas (3,6-10 milhões de pessoas) chegaram ao Brasil (MILLER, 1988). No Brasil, escravos africanos e afrodescendentes muitas vezes resistiram ao cativeiro e à exploração. Uma das formas mais significativas de resistência foi a constituição dos quilombos (AMORIM et al., 2011), comunidades geralmente localizadas a uma distância considerável dos centros urbanos, as quais serviram como uma estratégia de resistência à escravidão durante a época colonial (REIS & GOMES, 1996). Apesar de serem consideradas comunidades isoladas, os quilombos sempre mantiveram vínculos comerciais e sociais com as populações do entorno, resultando na evidente miscigenação ocorrida desde sua fundação (AMORIM et al., 2011).

Historicamente, quilombos eram “comunidades formadas pelos Negros escravos, que fugiram do trabalho forçado e resistiram à recaptura por parte das forças escravocratas” (CARVALHO; DORIA; OLIVEIRA JR, 1996). Os quilombos deram origem a populações nos dias de hoje chamadas de remanescentes de quilombos.

Atualmente, o conceito que se aplica para descrever os remanescentes de quilombos é “toda comunidade negra rural que agrupe descendentes de escravos vivendo da cultura de subsistência e onde as manifestações culturais têm forte vínculo com o passado” (OLIVEIRA JR et al., 1998). Esses remanescentes caracterizam-se como populações de ancestralidade majoritariamente africana (BORTOLINI et al., 1999) e que vivem atualmente em áreas outrora ocupadas por Negros fugidos e alforriados (Angeli, 2008).

Atualmente 3563 comunidades de remanescentes de quilombos são reconhecidas pela Fundação Cultural Palmares em todos os estados brasileiros, exceto Acre e Roraima. Destas, 2898 comunidades estão oficialmente certificadas (dados de maio de 2023). Outras 232 estão em processo de certificação. No estado de São Paulo são 56 comunidades reconhecidas, sendo 52 certificadas, dentre as quais 37 se localizam na região que abriga a maior parte dos remanescentes de quilombos paulistas, o Vale do Ribeira (FUNDAÇÃO CULTURAL PALMARES, 2021).

O Vale do Ribeira está localizado no sul do estado de São Paulo (Figura 1.4a) e no norte do estado do Paraná, abrangendo a Bacia Hidrográfica do Rio Ribeira de Iguape e o Complexo Estuarino Lagunar de Iguape-Cananéia-Paranaguá. Sua área inclui integralmente 31 municípios (9 paranaenses e 22 paulistas), além de outros parcialmente inseridos (QUILOMBOS DO RIBEIRA, 2011). Concentram-se aí os maiores remanescentes da Mata Atlântica do país (mais de 2,1 milhões de hectares), sendo cerca de 60% de sua área recoberta por vegetação natural, abrangida por legislação que estabelece diversos graus de restrição de uso (OLIVEIRA JR et al., 1998), transformando-a na maior área contínua desse importante ecossistema em todo o país (QUILOMBOS DO RIBEIRA, 2011). O relevo é predominantemente montanhoso, o clima é quente e úmido e o vale ocupa 10% do território do Estado de São Paulo (OLIVEIRA JR et al., 1998).

As primeiras referências à ocupação humana no vale do rio Ribeira remontam ao período pré-colombiano (OLIVEIRA JR et al., 1998). A região funcionava como passagem para os ameríndios que desciam, no inverno, do planalto para o litoral em busca de pesca, sendo habitada permanentemente por contingentes pouco numerosos (PETRONE, 1966 apud ANDRADE et al., 2000). No século XVI, as bandeiras de mineração iniciaram suas expedições partindo do litoral sul de São Paulo — a primeira expedição partiu de Cananéia — para o interior do Vale do Ribeira, estabelecendo os primeiros povoados na região — Ivaporunduva, Xiririca (atualmente

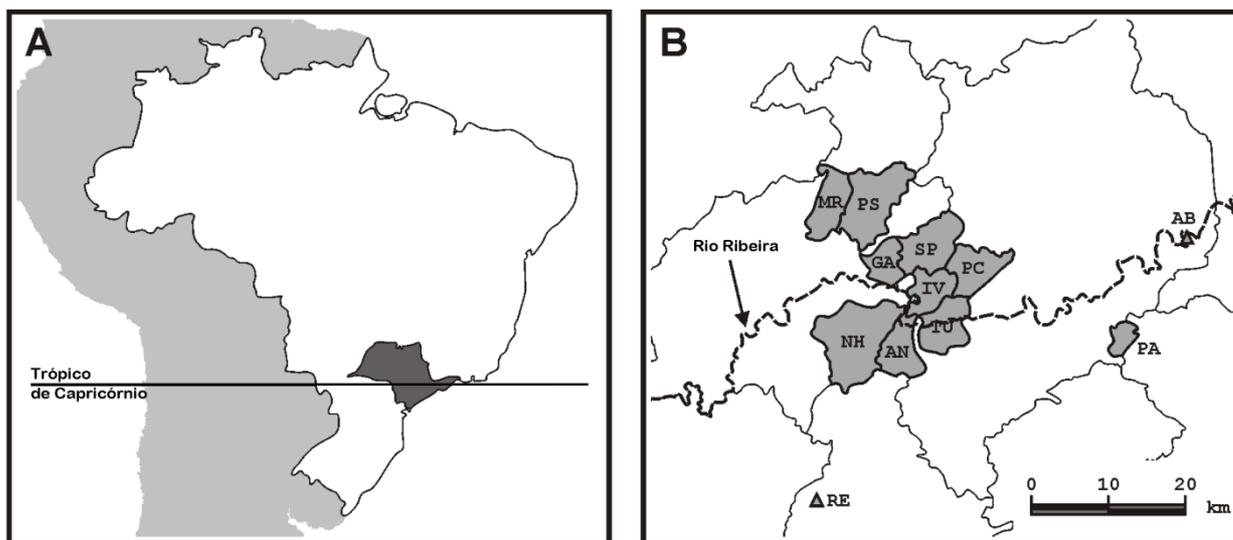
Eldorado), Iporanga, Apiaí e Paranapanema (KRUG, 1939 apud ANDRADE et al., 2000). A mineração do ouro representou o primeiro ciclo econômico do Vale à medida que o rio Ribeira se tornava o caminho natural para o interior, partindo-se, principalmente de Iguape, em percursos atravessados em canoas ao longo de 15 ou mais dias de viagem (CARRIL, 1995 apud OLIVEIRA JR et al., 1998). A fixação dos povoados acompanhou a atividade de bateação e caracterizou-se pela presença de roças de subsistência, localizadas marginalmente ao rio. O Vale do Ribeira recebeu, desde o século XVI, muitos africanos que foram trazidos como mão de obra ligada à mineração. À medida que o ciclo da atividade se encerrava na região e o foco mudava para Minas Gerais, os indivíduos eram abandonados pelos senhores e passaram a se dedicar a atividades agrícolas como o cultivo de arroz, café, fumo, mandioca e cana, formando os quilombos (ANDRADE; PEREIRA; ANDRADE, 2000).

Atualmente, as condições de vida das comunidades do Vale se equiparam as outras comunidades de remanescentes de quilombos espalhadas pelo Brasil. Tratam-se de populações que, mesmo tendo sido alvo de políticas públicas a partir de 2003, especialmente com a implantação do Programa Brasil Quilombola, ainda sofrem com o pouco acesso à água encanada, ausência de esgotamento sanitário e coleta de lixo, e insuficiente cobertura dos serviços de saúde, sobretudo das unidades básicas a esses grupos (BRASIL., 2012). Reconhecidamente, as comunidades quilombolas do Brasil se encontram vulnerabilizadas em suas condições de vida e saúde (ARAÚJO et al., 2020), sendo afetadas simultaneamente por doenças resultantes da sua falta de acesso a serviços básicos (SILVA, 2007; FREITAS et al., 2011; AMORIM et al., 2013; OLIVEIRA; CALDEIRA, 2016) e por doenças frequentes do mundo ocidental e moderno, como a hipertensão e a obesidade (ANGELI et al., 2011; KIMURA et al., 2012; BEZERRA et al., 2013; PAULI et al., 2019; SANTOS et al., 2019).

Dentre as comunidades da porção paulista do Vale do Ribeira, 12 delas (Figura 1.4b) — Abobral, André Lopes, Ivaporunduva, Galvão, Maria Rosa, Nhunguara, Pedro Cubas, Pilões, Poça, Reginaldo, São Pedro e Sapatu — estão em estudo pelo grupo de pesquisa coordenado pela Profa. Dra. Regina Celia Mingroni Netto desde o ano de 2000. O foco destas investigações foram aspectos populacionais e evolutivos, como ancestralidade (COTRIM et al., 2004; KIMURA et al., 2016; NUNES et al., 2020), endocruzamento (LEMES et al., 2015, 2018), demografia e seleção natural (NUNES et al., 2016a, 2016b), bem como a ocorrência de doenças Mendelianas e multifatoriais, anemia falciforme (AURICCHIO et al., 2007), síndrome do X frágil (ANGELI, 2003;

ANGELI et al., 2005), diabetes (YEH et al., 2008), obesidade (ANGELI, 2008; ANGELI et al., 2011) e hipertensão (KIMURA et al., 2010; KIMURA, 2012; PEREIRA et al., 2014). Oito dessas populações foram selecionadas para a condução desse estudo.

Figura 1.4 – Localização do estado de São Paulo e das comunidades remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira - SP



Localização de: A) Estado de São Paulo (cinza) dentro do território brasileiro na América do Sul; B) Localização das comunidades de remanescentes de quilombos, onde: Abobral (AB); André Lopes (AN); Galvão (GA); Ivaporanduva (IV); Maria Rosa (MR); Nhunguara (NH); Poça (PA); Pedro Cubas (PC); Pilões (PS); Reginaldo (RE); São Pedro (SP) e Sapatu (TU) (adaptado de LEMES et al., 2018).

## 1.9 OS REMANESCENTES DE QUILOMBOS COMO MODELO PARA ESTUDO DAS BASES GENÉTICAS DA HIPERTENSÃO ESSENCIAL

A probabilidade de detecção de fatores genéticos predisponentes genuínos a doenças multifatoriais pode ser drasticamente reduzida devido aos vários fatores ambientais. Esses vieses podem resultar em heterogeneidade clínico-biológica (MARTEAU et al., 2005) que culminam geralmente em heterogeneidade estatística e perda de poder estatístico (PEREIRA et al., 2009, 2011).

Dessa maneira, uma estratégia recomendável para evitar esses efeitos é a utilização de populações menos heterogêneas, tais como populações semi-isoladas, como é o caso dos remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira - SP. A lógica dessa estratégia é investigar indivíduos que compartilham um *background* genético semelhante (devido ao efeito do fundador) e compartilham a influência de fatores ambientais relativamente homogêneos (estilo de vida, hábitos alimentares e habitat natural). Populações isoladas e semi-isoladas foram frequentemente fundadas por um

pequeno número de indivíduos, em um período de isolamento genético, influenciadas pela deriva genética, e contando com expansões populacionais quase que totalmente devidas ao crescimento populacional e menos a eventos de migração. Eles têm coeficientes de parentesco muitas vezes maiores do que aqueles observados em populações usadas em estudos de associação, características que amplificam a relação sinal-ruído, aumentando assim o poder estatístico (HEUTINK; OOSTRA, 2002; KHAIROVA et al., 2009).

A contribuição ancestral africana na composição da população brasileira é imensa. A coorte Estudo SABE (a qual inclui descendentes de imigrantes de diferentes continentes e indivíduos de vários estados brasileiros) foi investigada por WGS, revelando uma contribuição africana de 17,8% (além de 72,6% de contribuição europeia, 6,7% de contribuição nativo americana e 2,8% de contribuição asiática) (NASLAVSKY et al., 2022). Por sua vez, uma revisão de 51 trabalhos (compreendendo 81 populações em 19 estados brasileiros) permitiu estimar em 19,6% a contribuição africana (assim como 68,1% a contribuição europeia e 11,6% a contribuição nativo americana) (SOUZA et al., 2019). Assim, investigações extensivas das bases genéticas relacionadas à hipertensão em indivíduos de ancestralidade africana são altamente relevantes. Dessa maneira, o presente estudo se concentra nas populações remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira, localizadas nas imediações dos municípios de Eldorado, Iporanga e Barra do Turvo.

Os remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira são populações miscigenadas e as 12 comunidades estudadas pela equipe apresentam um significativo fluxo gênico, ou ancestral comum recente, com pouco tempo de diferenciação entre elas (LEMES et al., 2015). A ancestralidade foi estimada em 44% de contribuição africana, 40% europeia e 16% nativo americana, não havendo diferenças significativas na composição ancestral, ou proporção, entre cada comunidade individualmente (NUNES et al., 2019). De acordo com o estudo de Tang et al., (2005), de um modo geral, populações geneticamente miscigenadas podem ser objeto de estudos de associação, do tipo caso-controle, sem artefatos significativos, desde que os indivíduos tenham a mesma origem geográfica, o que é o caso destes remanescentes de quilombos.

Os remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira são um modelo muito interessante para o estudo da hipertensão: (1) apresentam uma alta prevalência de EH — sendo 42,2% entre mulheres e 42,4% entre homens (KIMURA, 2010); (2) estão

bem caracterizadas clinicamente, com informações fenotípicas e antropométricas que viabilizam análises de ligação e estudos de associação baseados em família; (3) são populações semi-isoladas com maior homogeneidade de formação étnica, genética e ambiental quando comparadas às populações de grandes cidades, o que torna os quilombos um modelo menos influenciado por fatores de confusão; (4) são populações relativamente pequenas, o que torna a investigação viável.

## 2. GENERAL CONSIDERATIONS

It is important to highlight that the SNPs associated with the EH phenotype identified in this study were genotyped using genomic arrays and are therefore frequent variants. Many of these variants are located in non-coding or intergenic regions and have no known functional impact. Although these SNPs are not expected to affect the phenotype directly, several of these variants are in linkage disequilibrium with variants of more significant impact (411 coding tag SNPs within proteins of which 355 are missense;  $r^2 > 0.8$ ), some of which may be rarer and have not been genotyped. This type of variants will be investigated in the near future through next generation sequencing.

In order to investigate these variants, the next steps of this investigation will involve the use of Whole Genome Sequencing (WGS) and Whole Exome Sequencing (WES) data from samples of individuals within the six pedigrees. WGS and WES will enable the investigation of coding and non-coding variants within all ROIs, with a focus on rare variants that may have a higher impact on gene functioning. To optimize this process, we will prioritize high-priority and intermediate ROIs in our filtering of variants detected after WES and WGS and address the low-priority ROIs later.

The study presented some limitations that are important to acknowledge. One of them is that the fine-mapping strategy used in the study was biased towards genes that had been previously related to blood pressure regulation due to previous literature. This does not exclude the possibility of genes within the ROIs, never implicated in EH, containing rare or novel variants that, may be relevant to the origin of hypertension in the case of the quilombo remnants populations. WES and WGS are key tools to also clarify this.

In conclusion, this study presented a unique multi-level computational approach that combined mapping strategies to deal with family data, which provided reliable results. By using genome-wide linkage analyses adjusted for admixture, association studies as the primary fine-mapping strategy, and limiting analyses to candidate genomic regions, the study took advantage of meiotic information provided by pedigrees while simultaneously reducing the need for multiple tests and avoiding population stratification. Therefore, the ROIs identified in this study are credible and provide valuable insights into the genetic basis of essential hypertension in the quilombo remnants populations.

Our study has demonstrated that blood pressure and hypertension in the quilombo remnants population are likely influenced by multiple genes, possibly in a polygenic or oligogenic mechanism of inheritance. We have identified several loci across different chromosomes that contain genes and variants involved in the development of hypertension. Additionally, we have identified genomic regions of interest that have not previously been associated with EH and will be important targets for future research.

Furthermore, our study has the potential to shed light on important genomic regions, genes, and variants that are specific to African-derived populations. By focusing on this population, we have provided insights into the genetic factors that contribute to hypertension in a group that has been often underrepresented in genetic studies and databases.

## REFERENCES

- ABECASIS, G. R.; WIGGINTON, J. E. Handling marker-marker linkage disequilibrium: Pedigree analysis with clustered markers. **American Journal of Human Genetics**, v. 77, n. 5, p. 754–767, 2005.
- ACKERMANN, D. et al. CYP17A1 enzyme activity is linked to ambulatory blood pressure in a family-based population study. **American Journal of Hypertension**, v. 29, n. 4, p. 484–493, 2016.
- ADZHUBEI, I. A. et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. **Nature Methods**, v. 7, n. 4, p. 248–249, 2010.
- AGAPITE, J. et al. Alliance of Genome Resources Portal: Unified model organism research platform. **Nucleic Acids Research**, v. 48, n. D1, p. D650–D658, 2020.
- AGYEMANG, C.; BHOPAL, R. Is the blood pressure of people from African origin adults in the UK higher or lower than that in European origin white people? A review of cross-sectional data. **Journal of Human Hypertension**, v. 17, n. 8, p. 523–534, 2003.
- ALTSHULER, D. M. et al. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. **Nature**, v. 467, n. 7311, p. 52–58, 2010.
- AMORIM, C. E. G. et al. Migration in Afro-Brazilian rural communities: Crossing demographic and genetic data. **Human Biology**, v. 83, n. 4, p. 509–521, 2011.
- AMORIM, M. M. et al. Avaliação Das Condições Habitacionais E De Saúde Da Comunidade Quilombola Boqueirão , Bahia , Brasil Evaluation of Housing and Health Conditions of Boqueirão Afro Descendant Community , State of Bahia , Brazil. **Biosci. J.**, v. 29, n. 4, p. 1049–1057, 2013.
- ANDRADE, T.; PEREIRA, C. A. C.; ANDRADE, M. R. de O. Negros do Ribeira: Reconhecimento Étnico e Conquista do Território. p. 199, 2000.
- ANGELI, C. B. **Variabilidade genética em populações afro-brasileiras: estudo dos locos DXS548, FRAXAC1 e D1S80.** 2003. Universidade de São Paulo, 2003.
- ANGELI, C. B. et al. AGG interspersion patterns in the CGG repeat of the FMR1 gene and linked DXS548/FRAXAC1 haplotypes in Brazilian populations. **American Journal of Medical Genetics**, v. 132 A, n. 2, p. 210–214, 2005.
- ANGELI, C. B. **Susceptibilidade Genética e Outros Fatores de Risco Associados ao Sobrepeso e à Obesidade em Populações Afro-descendentes do Vale do Ribeira-SP.** 2008. 2008.
- ANGELI, C. B. et al. Multilocus analyses of seven candidate genes suggest interacting pathways for obesity-related traits in Brazilian Populations. **Obesity**, v. 19, n. 6, p. 1244–1251, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2010.325>>.
- ANTHONY, E. G. et al. Association of phosphodiesterase 4 polymorphism (rs702553) with blood pressure in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Genomics Study. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 23, n. 8, p. 442–444, 2013.

APPLIED BIOSYSTEMS. Axiom Analysis Suite 5.1 User Guide. n. 703307, p. 33, 2020. Disponível em: <<https://www.thermofisher.com/us/en/home/life-science/microarray-analysis/microarray-analysis-instruments-software-services/microarray-analysis-software/axiom-analysis-suite.html>>.

ARAÚJO, R. L. M. de S. et al. Condições De Vida, Saúde E Morbidade De Comunidades Quilombolas Do Semiárido Baiano, Brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 43, n. 1, p. 226–246, 2020.

ARNETT, D. K.; CLAAS, S. A. Omics of blood pressure and hypertension. **Circulation Research**, v. 122, n. 10, p. 1409–1419, 2018.

ARORA, P. et al. Atrial natriuretic peptide is negatively regulated by microRNA-425. **Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 8, p. 3378–3382, 2013.

ASHRAF, B.; LAWSON, D. J. Genetic drift from the out-of-Africa bottleneck leads to biased estimation of genetic architecture and selection. **European Journal of Human Genetics**, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41431-021-00873-2>>.

ATCHISON, D. K. et al. Hypertension induces glomerulosclerosis in phospholipase C- $\epsilon$ 1 deficiency. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 318, n. 5, p. F1177–F1187, 2020.

AURICCHIO, M. T. B. D. M. et al. Frequency and origins of hemoglobin S mutation in African-derived Brazilian populations. **Human Biology**, v. 79, n. 6, p. 667–677, 2007.

AUTON, A. et al. A global reference for human genetic variation. **Nature**, v. 526, n. 7571, p. 68–74, 2015.

AZAM, A. B.; AZIZAN, E. A. B. Brief Overview of a Decade of Genome-Wide Association Studies on Primary Hypertension. **International Journal of Endocrinology**, v. 2018, 2018.

BAE, Y. et al. Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in essential hypertension in Koreans. **Journal of Human Hypertension**, v. 21, n. 2, p. 159–166, 2007.

BARBALIC, M. et al. Kininogen gene (KNG) variation has a consistent effect on aldosterone response to antihypertensive drug therapy: The GERA study. **Physiological Genomics**, v. 39, n. 1, p. 56–60, 2009.

BARLASSINA, C. et al. Synergistic effect of  $\alpha$ -adducin and ACE genes causes blood pressure changes with body sodium and volume expansion. **Kidney International**, v. 57, n. 3, p. 1083–1090, 2000.

BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20201238%0Ahttps://abccardiol.org/article/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020/>>.

BASSON, J.; SIMINO, J.; RAO, D. C. Between candidate genes and whole genomes: Time for alternative approaches in blood pressure genetics. **Current Hypertension Reports**, v. 14, n. 1, p. 46–61, 2012.

BEAINI, S. et al. VEGF-C attenuates renal damage in salt-sensitive hypertension. **Journal of**

- Cellular Physiology**, v. 234, n. 6, p. 9616–9630, 2019.
- BEAVO, J. A. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Functional implications of multiple isoforms. **Physiological Reviews**, v. 75, n. 4, p. 725–748, 1995.
- BEEVERS, G.; LIP, G. Y. H.; O'BRIEN, E. The pathophysiology of hypertension. **British Medical Journal**, v. 322, n. 7291, p. 912–916, 2001.
- BELL, J. T. et al. Two-dimensional genome-scan identifies novel epistatic loci for essential hypertension. **Human Molecular Genetics**, v. 15, n. 8, p. 1365–1374, 2006.
- BEN-EGHAN, C. et al. Don't ignore genetic data from minority populations. **Nature**, v. 585, 2020.
- BENJAFIELD, A. V.; WANG, X. L.; MORRIS, B. J. Tumor necrosis factor receptor 2 gene (TNFRSF1B) in genetic basis of coronary artery disease. **Journal of Molecular Medicine**, v. 79, n. 2, p. 109–115, 2001.
- BENTLEY, A. R.; CALLIER, S.; ROTIMI, C. N. Diversity and inclusion in genomic research: why the uneven progress? **Journal of Community Genetics**, v. 8, n. 4, p. 255–266, 2017.
- BEZERRA, V. M. et al. Comunidades quilombolas de Vitória da Conquista, Bahia, Brasil: Hipertensão arterial e fatores associados. **Cadernos de Saude Publica**, v. 29, n. 9, p. 1889–1902, 2013.
- BHAT, A. et al. Phosphodiesterase-4 enzyme as a therapeutic target in neurological disorders. **Pharmacological Research**, v. 160, p. 105078, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105078>>.
- BISWAS, N. et al. Polymorphisms at the F12 and KLKB1 loci have significant trait association with activation of the renin-angiotensin system. **BMC Medical Genetics**, v. 17, n. 1, p. 1–11, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12881-016-0283-5>>.
- BOOTH, J. A Short History of Blood Pressure Measurement. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 70, n. 11, p. 793–799, 1977.
- BORNA, S. et al. Transmembrane adaptor protein WBP1L regulates CXCR4 signalling and murine haematopoiesis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 2, p. 1980–1992, 2020.
- BORTOLINI, M. C. et al. Evolutionary relationships between black South American and African populations. **Human biology; an international record of research**, v. 67, n. 4, p. 547–559, 1995.
- BORTOLINI, M. C. et al. African-derived South American populations: A history of symmetrical and asymmetrical matings according to sex revealed by Bi- and uni-parental genetic markers. **American Journal of Human Biology**, v. 11, n. 4, p. 551–563, 1999.
- BOYER, H. G. et al. Dysregulation of Aldosterone Secretion in Mast Cell-Deficient Mice. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, v. 70, n. 6, p. 1256–1263, 2017.
- BOYLES, A. L. et al. Linkage Disequilibrium Inflates Type I Error Rates in Multipoint Linkage Analysis when Parental Genotypes Are Missing. **Hum Hered.**, v. 59, n. 4, p. 220–227, 2005.

BRASIL. **Programa Brasil Quilombola: diagnóstico de ações realizadas**. Disponível em: <<https://www.mdh.gov.br/biblioteca/%0Aigualdade-racial/diagnostico-de-acoes-realizadas-programa-brasil-A7ode-2012-1.pdf>>.

BROWNING, S. R. et al. Local ancestry inference in a large US-based Hispanic/Latino study: Hispanic community health study/study of Latinos (HCHS/SOL). **G3: Genes, Genomes, Genetics**, v. 6, n. 6, p. 1525–1534, 2016.

BRYC, K. et al. Genome-wide patterns of population structure and admixture among Hispanic/Latino populations. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. SUPPL. 2, p. 8954–8961, 2010.

BRYC, K. et al. The genetic ancestry of african americans, latinos, and european Americans across the United States. **American Journal of Human Genetics**, v. 96, n. 1, p. 37–53, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.11.010>>.

BULAS, J. et al. Central systolic blood pressure increases with aortic stiffness. **Bratislava Medical Journal**, v. 120, n. 12, p. 894–898, 2019.

BULKA, C. M. et al. Changes in blood pressure associated with lead, manganese, and selenium in a Bangladeshi cohort. **Environmental Pollution**, v. 248, p. 28–35, 2019.

BUNIELLO, A. et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D1005–D1012, 2019.

BURTON, P. R. et al. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. **Nature**, v. 447, n. 7145, p. 661–678, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature05911>>.

BYUN, J. et al. Ancestry inference using principal component analysis and spatial analysis: A distance-based analysis to account for population substructure. **BMC Genomics**, v. 18, n. 1, p. 1–12, 2017.

CABRERA, C. P. et al. Over 1000 genetic loci influencing blood pressure with multiple systems and tissues implicated. **Human Molecular Genetics**, v. 28, n. R2, p. R151–R161, 2019.

CALHOUN, D. A. et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. **Hypertension**, v. 40, n. 6, p. 892–896, 2002.

CAMERON, J. S.; HICKS, J. Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. **Kidney International**, v. 49, n. 5, p. 1488–1506, 1996. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.209>>.

CAMP, N. J. et al. Genome-wide multipoint parametric linkage analysis of pulse pressure in large, extended Utah pedigrees. **Hypertension**, v. 42, n. 3, p. 322–328, 2003.

CAMPBELL, D. J. Kallikrein–kinin system in humans. n. June, p. 1060–1065, 2001.

CANNONE, V. et al. Atrial natriuretic peptide genetic variant rs5065 and risk for cardiovascular disease in the general community: A 9-year follow-up study. **Hypertension**, v. 62, n. 5, p. 860–865, 2013.

CAREY, R. M. et al. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 72, n. 11, p. 1278–1293, 2018.

CARIO-TOUMANIANTZ, C. et al. RhoA guanine exchange factor expression profile in arteries: Evidence for a Rho kinase-dependent negative feedback in angiotensin ii-dependent hypertension. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 302, n. 9, p. 1394–1404, 2012.

CARLSON, C. S. et al. Generalization and Dilution of Association Results from European GWAS in Populations of Non-European Ancestry: The PAGE Study. **PLoS Biology**, v. 11, n. 9, 2013.

CARSON, A. P. et al. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: The multi-ethnic study of atherosclerosis. **Hypertension**, v. 57, n. 6, p. 1101–1107, 2011.

CARVALHO, J. J. de; DORIA, S. Z.; OLIVEIRA JR, A. N. de. **O quilombo do Rio das Rãs-histórias tradições e lutas**. [s.l: s.n.]

CASAS, J. P. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: A HuGE review. **American Journal of Epidemiology**, v. 164, n. 10, p. 921–935, 2006.

CAULFIELD, M. et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. **Lancet**, v. 361, n. 9375, p. 2118–2123, 2003.

CHAKRAVARTI, A. Population genetics-making sense out of sequence. **Nature Genetics**, v. 21, n. 1S, p. 60, 1999.

CHANDLER, P. D. et al. Hypertension prevalence in the All of Us Research Program among groups traditionally underrepresented in medical research. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

CHANG, C. C. et al. Second-generation PLINK: Rising to the challenge of larger and richer datasets. **GigaScience**, v. 4, n. 1, p. 1–16, 2015.

CHAUVET, C. et al.  $\alpha$ -Kinase 2 is a novel candidate gene for inherited hypertension in Dahl rats. **Journal of Hypertension**, v. 29, n. 7, p. 1320–1326, 2011.

CHEN, H. I. et al. Characterization of the WW domain of human Yes-associated protein and its polyproline-containing ligands. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 27, p. 17070–17077, 1997. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.272.27.17070>>.

CHEN, J. et al. Heritability and genome-wide association study of blood pressure in Chinese adult twins. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v. 9, n. 11, p. 1–17, 2021a.

CHEN, K. et al. Distributive characteristics of the CYP2C9 and AGTR1 genetic polymorphisms in Han Chinese hypertensive patients: a retrospective study. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 21, n. 1, p. 1–6, 2021b. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12872-021-01895-w>>.

CHEUNG, C. Y. K.; THOMPSON, E. A.; WIJSMAN, E. M. GIGI: An approach to effective imputation of dense genotypes on large pedigrees. **American Journal of Human Genetics**, v. 92, n. 4, p. 504–516, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.02.011>>.

CHIBA, M. et al. Associations of metabolic factors, especially serum retinolbinding protein 4 (RBP4), with blood pressure in Japanese - the Tanno and Sobetsu study. **Endocrine Journal**, v. 57, n. 9, p. 811–817, 2010.

CHMIELEWSKI, J.; CARMODY, J. B. Dietary sodium, dietary potassium, and systolic blood pressure in US adolescents. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 19, n. 9, p. 904–909, 2017.

CHO, K.; DUPUIS, J. Handling linkage disequilibrium in qualitative trait linkage analysis using dense SNPs: A two-step strategy. **BMC Genetics**, v. 10, n. Ld, p. 1–8, 2009.

CHOI, J. R.; JEON, M.; KOH, S. B. Association between serotonin 2A receptor (HTR2A) genetic variations and risk of hypertension in a community-based cohort study. **BMC Medical Genetics**, v. 21, n. 1, p. 1–8, 2020.

CHOI, M. et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106(45), p. 19096–19101, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861545/>>.

CHOR, D. et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: Results of the ELSA-Brasil study. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1–14, 2015.

CHRISTOFFELS, V. M. et al. T-Box Transcription Factor Tbx2 Represses Differentiation and Formation of the Cardiac Chambers. **Developmental Dynamics**, v. 229, n. 4, p. 763–770, 2004.

COTRIM, N. H. et al. Polymorphic Alu insertions in six Brazilian African-derived populations. **American Journal of Human Biology**, v. 16, n. 3, p. 264–277, 2004.

CUSI, D. et al. Polymorphisms of  $\alpha$ -adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. **Lancet**, v. 349, n. 9062, p. 1353–1357, 1997.

DA SILVA, A. A. et al. Melanocortin-4 Receptors and Sympathetic Nervous System Activation in Hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 21, n. 6, 2019.

DADD, T.; WEALE, M. E.; LEWIS, C. M. A critical evaluation of genomic control methods for genetic association studies. **Genetic Epidemiology**, v. 33, n. 4, p. 290–298, 2009.

DALY, A. K. Genome-wide association studies in pharmacogenomics. **Nature Reviews Genetics**, v. 11, n. 4, p. 241–246, 2010.

DAW, E. W. et al. A framework for analyzing both linkage and association: an analysis of Genetic Analysis Workshop 16 simulated data. **BMC Proceedings**, v. 3, n. S7, 2009.

DE BAAIJ, J. H. F.; HOENDEROP, J. G. J.; BINDELS, R. J. M. Magnesium in man: Implications for health and disease. **Physiological Reviews**, v. 95, n. 1, p. 1–46, 2015.

DE MIGUEL, C. et al. Uncoupling Protein 2 Increases Blood Pressure in DJ-1 Knockout Mice. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 9, p. 1–16, 2019.

DE, R.; BUSH, W. S.; MOORE, J. H. Bioinformatics challenges in genome-wide association studies (Gwas). **Methods in Molecular Biology**, v. 1168, p. 63–81, 2014.

- DE SOUZA, A. M. et al. A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. **Genetics and Molecular Biology**, v. 42, n. 3, p. 495–508, 2019.
- DEGIORGIO, M.; JAKOBSSON, M.; ROSENBERG, N. A. Explaining worldwide patterns of human genetic variation using a coalescent-based serial founder model of migration outward from Africa. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 38, p. 16057–16062, 2009.
- DELA JUSTINA, V. et al. COVID-19 and hypertension: Is there a role for dsRNA and activation of Toll-like receptor 3? **Vascular Pharmacology**, v. 140, n. January, 2021.
- DESHPANDE, O. et al. A serial founder effect model for human settlement out of Africa. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 276, n. 1655, p. 291–300, 2009.
- DEVLIN, B.; ROEDER, K. Genomic control for association studies. **Biometrics**, v. 55, n. 4, p. 997–1004, 1999.
- DIRIX, L. Y.; RUTSAERT, R. Arterial hypertension induced by vascular endothelial growth factor interfering agents: mechanisms. v. 4, n. 4, p. 159–167, 2018.
- DO CARMO, J. M. et al. Role of the brain melanocortins in blood pressure regulation. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 10, p. 2508–2514, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.03.003>>.
- DONG, Y. et al. Genome-wide scan for hypertension linkage to chromosome 12q23.1 - q23.3 in a Chinese family. **The Indian journal of medical research**, v. 137, n. 5, p. 935–941, 2013.
- DONNELLY, K. P. The probability that related individuals share some section of genome identical by descent. **Theoretical Population Biology**, v. 23, n. 1, p. 34–63, 1983.
- DREISBACH, A. W. et al. The prevalence of CYP2C8, 2C9, 2J2, and soluble epoxide hydrolase polymorphisms in African Americans with hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 18, n. 10, p. 1276–1281, 2005.
- EGUCHI, T. et al. Possible association of tumor necrosis factor receptor 2 gene polymorphism with severe hypertension using the extreme discordant phenotype design. **Hypertension Research**, v. 32, n. 9, p. 775–779, 2009.
- EHRET, G. B. et al. Replication of the Wellcome Trust genome-wide association study of essential hypertension. **European journal of human genetics**, v. 16, n. 12, p. 1507–1511, 2008.
- EHRET, G. B. et al. Genetic Variants in Novel Pathways Influence Blood Pressure and Cardiovascular Disease Risk. v. 478, n. 7367, p. 103–109, 2012.
- EL-FISHAWY, P. **Common Disease-Rare Variant Hypothesis**. [s.l.: s.n.]
- ERCU, M. et al. Phosphodiesterase 3A and Arterial Hypertension. **Circulation**, v. 142, n. 2, p. 133–149, 2020.
- EVANGELOU, E. et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. **Nature Genetics**, v. 50, n. 10, p. 1412–1425, 2018.

- FACEMIRE, C. S. et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. **Hypertension**, v. 54, n. 3, p. 652–658, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>>.
- FAN, T. et al. Phosphodiesterase 4D promotes angiotensin II-induced hypertension in mice via smooth muscle cell contraction. **Communications Biology**, v. 5, n. 1, p. 1–12, 2022.
- FAN, W. et al. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: A systematic and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 7, n. February, p. 1–11, 2017.
- FERNÁNDEZ-REAL, J. M. et al. Polymorphism of the tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor 2 gene is associated with obesity, leptin levels, and insulin resistance in young subjects and diet-treated type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 23, n. 6, p. 831–837, 2000.
- FISHILEVICH, S. et al. GeneHancer: Genome-wide integration of enhancers and target genes in GeneCards. **Database**, v. 2017, p. 1–17, 2017.
- FLACK, J. M.; FERDINAND, K. C.; NASSER, S. A. Epidemiology of hypertension and cardiovascular disease in African Americans. **Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)**, v. 5, n. 1 Suppl 1, p. 5–11, 2003.
- FOËX, P.; SEAR, J. W. Hypertension: Pathophysiology and treatment. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain**, v. 4, n. 3, p. 71–75, 2004.
- FOWDAR, J. Y. et al. **A genome-wide association study of essential hypertension in an Australian population using a DNA pooling approach** *Molecular Genetics and Genomics*, 2017. .
- FRANCO, M. et al. Physiopathological implications of P2x1 and P2x7 receptors in regulation of glomerular hemodynamics in angiotensin II-induced hypertension. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 313, n. 1, p. F9–F19, 2017.
- FREIS, E. D. Hemodynamics of Hypertension. **Physiological Reviews**, v. 40 (1), p. 27–54, 1960.
- FREIS, E. D. Historical Development of Antihypertensive Treatment. In: LARAGH, J. H. & BRENNER, B. M. (Ed.). **Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management**. Raven ed. [s.l.: s.n.]p. 2741–2751.
- FREITAS, D. A. et al. Saúde e comunidades quilombolas: uma revisão da literatura - Health and quilombolas communities. **Revista CEFAC**, v. 13, n. 5, p. 937–943, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rcefac/v13n5/151-10.pdf>>.
- FRISANCHO, A. **Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status**. [s.l.] University of Michigan Press, 1990.
- FUNDAÇÃO CULTURAL PALMARES. **Comunidades certificadas**. Disponível em: <[http://www.palmares.gov.br/?page\\_id=37551](http://www.palmares.gov.br/?page_id=37551)>. Acesso em: 12 jul. 2021.
- GABRIEL, S. B. et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. **Science**, v. 296, n. 5576, p. 2225–2229, 2002.
- GAMIL, S. et al. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in

Sudanese patients: A case control study. **BMC Medical Genetics**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 2017.

GERMAN, C. A. et al. Ordered multinomial regression for genetic association analysis of ordinal phenotypes at Biobank scale. **Genetic Epidemiology**, v. 44, n. 3, p. 248–260, 2020.

GEURTS, J. M. W. et al. Identification of TNFRSF1B as a novel modifier gene in familial combined hyperlipidemia. **Human Molecular Genetics**, v. 9, n. 14, p. 2067–2074, 2000.

GHITANI, N.; CHESLER, A. T. The anatomy of the baroreceptor reflex. **Cell Reports**, v. 29, n. 8, p. 2121–2122, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.031>>.

GIRI, A. et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. **Nature Genetics**, v. 51, n. 1, p. 51–62, 2019.

GLENN, C. L. et al. Linkage and association of tumor necrosis factor receptor 2 locus with hypertension, hypercholesterolemia and plasma shed receptor. **Human Molecular Genetics**, v. 9, n. 13, p. 1943–1949, 2000.

GOGARTEN, S. M. et al. GWAS Tools: An R/Bioconductor package for quality control and analysis of genome-wide association studies. **Bioinformatics**, v. 28, n. 24, p. 3329–3331, 2012.

GONG, M. et al. Genome-wide linkage reveals a locus for human essential (primary) hypertension on chromosome 12p. **Human Molecular Genetics**, v. 12, n. 11, p. 1273–1277, 2003.

GONTIJO, C. C. et al. Brazilian quilombos: A repository of Amerindian alleles. **American Journal of Human Biology**, v. 26, n. 2, p. 142–150, 2014.

GONTIJO, C. C. et al. Ancestry analysis in rural Brazilian populations of African descent. **Forensic Science International: Genetics**, v. 36, p. 160–166, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fsigen.2018.06.018>>.

GOODMAN, S. J. et al. EHMT1 pathogenic variants and 9q34.3 microdeletions share altered DNA methylation patterns in patients with Kleeftstra syndrome. **Journal of Translational Genetics and Genomics**, p. 144–158, 2020.

GORDIENKO, D. et al. Impaired P2X signalling pathways in renal microvascular myocytes in genetic hypertension. **Cardiovascular Research**, v. 105, n. 2, p. 131–142, 2015.

GOUVEIA, M. H. et al. Trans-ethnic meta-analysis identifies new loci associated with longitudinal blood pressure traits. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-83450-3>>.

GREENFIELD, J. R. Melanocortin Signalling and the Regulation of Blood Pressure in Human Obesity. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 23, n. 2, p. 186–193, 2011.

GRILLO, A. et al. Sodium intake and hypertension. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 1–16, 2019.

GRIM, C. E. et al. Blood pressure in blacks: Twin studies in barbados. **Hypertension**, v. 15, n. 6, p. 803–809, 1990.

GU, D. et al. Haplotypic analyses of the aldosterone synthase gene CYP11B2 associated with stage-2 hypertension in northern Han Chinese. **Clinical Genetics**, v. 66, n. 5, p. 409–416,

2004.

GU, D. et al. Association of  $\alpha$ 1A adrenergic receptor gene variants on chromosome 8p21 with human stage 2 hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 24, n. 6, p. 1049–1056, 2006.

GU, D. et al. The role of the kallikrein-kinin system genes in the salt sensitivity of blood pressure. **American Journal of Epidemiology**, v. 176, n. SUPPL. 7, p. 72–80, 2012.

GUAN, R. et al. rbm47, a novel RNA binding protein, regulates zebrafish head development. **Developmental Dynamics**, v. 242, n. 12, p. 1395–1404, 2013.

GUO, Y. et al. A Genome-Wide Linkage and Association Scan Reveals Novel Loci for Hypertension and Blood Pressure Traits. **PLoS ONE**, v. 7, n. 2, 2012.

GUO, Y. et al. Genome-Wide Linkage Analysis of Large Multiple Multigenerational Families Identifies Novel Genetic Loci for Coronary Artery Disease. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–11, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-05381-2>>.

GUO, Y. et al. A genome-wide cross-phenotype meta-analysis of the association of blood pressure with migraine. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2020.

GUPTA, R. M. et al. A Genetic Variant Associated with Five Vascular Diseases Is a Distal Regulator of Endothelin-1 Gene Expression. **Cell**, v. 170, n. 3, p. 522–533.e15, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.049>>.

HALLBERG, P. et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. **Journal of Hypertension**, v. 20, n. 10, p. 2089–2093, 2002.

HAMID, S. et al. Role of kinins in hypertension and heart failure. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 11, p. 1–25, 2020.

HARLOS, J.; HEIDLAND, A. Hypertension as cause and consequence of renal disease in the 19th century. **American Journal of Nephrology**, v. 14, n. 4–6, p. 436–442, 1994.

HARTL, D.L; CLARK, A. G. **Princípios de Genética de Populações.pdf**, 2010. .

HENDRICKS, A. E.; ZHU, Y.; DUPUIS, J. Genome-wide association and linkage analysis of quantitative traits: comparison of likelihood-ratio test and conditional score statistic. **BMC Proceedings**, v. 3, n. S7, p. 2–7, 2009.

HENN, B. M.; CAVALLI-SFORZA, L. L.; FELDMAN, M. W. The great human expansion. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 44, p. 17758–17764, 2012.

HENSKENS, L. H. et al. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: First results of the Hippocrates study. **Journal of Hypertension**, v. 21, n. 1, p. 81–86, 2003.

HERMAN, L. L. et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). In: [s.l: s.n.]

HERMANN, M.; FLAMMER, A.; LÜSCHER, T. F. Nitric oxide in hypertension. **Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)**, v. 8, n. 12 Suppl 4, p. 17–29, 2006.

HERNANDEZ, D. R. et al. c-Kit deficiency impairs nitric oxide signaling in smooth muscle cells.

**Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 518, n. 2, p. 227–232, 2019.

HEUTINK, P.; OOSTRA, B. A. Gene finding in genetically isolated populations. **Human Molecular Genetics**, v. 11, n. 20, p. 2507–2515, 2002.

HILDEBRANDT, M. A. T. et al. Hypertension Susceptibility Loci are Associated with Anthracycline-related Cardiotoxicity in Long-term Childhood Cancer Survivors. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–7, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-09517-2>>.

HILGERS, K. F.; SCHMIDT, B. M. W. Gene variants of aldosterone synthase and hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 23, n. 11, p. 1957–1959, 2005.

HIRSCHHORN, J. N.; DALY, M. J. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, n. 2, p. 95–108, 2005.

HOFFMANN, T. J. et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. **Nature Genetics**, v. 49, n. 1, p. 54–64, 2017.

HOFSTEEN, P. et al. ALPK2 Promotes Cardiogenesis in Zebrafish and Human Pluripotent Stem Cells. **iScience**, v. 2, p. 88–100, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.03.010>>.

HOOPER, C. L.; DASH, P. R.; BOATENG, S. Y. Lipoma preferred partner is a mechanosensitive protein regulated by nitric oxide in the heart. **FEBS Open Bio**, v. 2, p. 135–144, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fob.2012.05.005>>.

HORIMOTO, A. et al. **Tips and tricks for genome-wide linkage analysis in large pedigrees in the next generation sequencing era.** [s.l: s.n.].

HOTTENGA, J.-J. et al. Heritability and stability of resting blood pressure. **Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies**, v. 8, n. 5, p. 499–508, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16212839>>.

HOWE, K. L. et al. Ensembl 2021. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. D1, p. D884–D891, 2021.

HUAN, T. et al. A Meta-analysis of Gene Expression Signatures of Blood Pressure and Hypertension. **PLoS Genetics**, v. 11, n. 3, p. 1–29, 2015.

HUANG, Q.; SHETE, S.; AMOS, C. I. Ignoring linkage disequilibrium among tightly linked markers induces false-positive evidence of linkage for affected sib pair analysis. **American Journal of Human Genetics**, v. 75, n. 6, p. 1106–1112, 2004.

HUANG, Y. et al. Genetic and environmental effects on gene expression signatures of blood pressure: A transcriptome-wide twin study. **Hypertension**, v. 71, n. 3, p. 457–464, 2018.

IGUCHI, M. et al. Relationship Between VEGF-C Levels and All-cause Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. **European Cardiology Review**, v. 13, n. 2, p. 129, 2018.

INIESTA, R. et al. Gene variants at loci related to blood pressure account for variation in response to antihypertensive drugs between black and white individuals: Genomic precision medicine may dispense with ethnicity. **Hypertension**, v. 74, n. 3, p. 614–622, 2019.

- INSCHO, E. W. et al. P2X1 receptor-mediated vasoconstriction of afferent arterioles in angiotensin II-infused hypertensive rats fed a high-salt diet. **Hypertension**, v. 57, n. 4, p. 780–787, 2011.
- JÁCHYMOVÁ, M. et al. Association of the Glu298Asp polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension resistant to conventional therapy. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 284, n. 2, p. 426–430, 2001.
- JAFFE, A. B.; HALL, A. Rho GTPases: Biochemistry and biology. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v. 21, p. 247–269, 2005.
- JEONG, H. et al. Identifying interactions between dietary sodium, potassium, sodium–potassium ratios, and fgf5 rs16998073 variants and their associated risk for hypertension in Korean adults. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 1–14, 2020.
- JEUNEMAITRE, X. et al. Molecular basis of human hypertension: Role of angiotensinogen. **Cell**, v. 71, n. 1, p. 169–180, 1992.
- JIN, F. et al. Association of mitofusin 2 methylation and essential hypertension: a case-control study in a Chinese population. **Hypertension Research**, v. 41, n. 8, p. 605–613, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41440-018-0057-x>>.
- JONES, E. S. et al. High frequency of variants of candidate genes in black Africans with low renin-resistant hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 30, n. 5, p. 478–483, 2017.
- JORDHEIM, L. P. Expanding the clinical relevance of the 5'-nucleotidase cN-II/NT5C2. **Purinergic Signalling**, v. 14, n. 4, p. 321–329, 2018.
- KAMIDE, K. et al. Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study. **Pharmacogenomics**, v. 14, n. 14, p. 1709–21, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24192120>>.
- KANDALAM, V. et al. Lack of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 leads to exacerbated left ventricular dysfunction and adverse extracellular matrix remodeling in response to biomechanical stress. **Circulation**, v. 124, n. 19, p. 2094–2105, 2011.
- KARCZEWSKI, K. J. et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. **Nature**, v. 581, n. 7809, p. 434–443, 2020.
- KAUR, H. et al. Replication of European hypertension associations in a case-control study of 9,534 African Americans. **PLoS ONE**, v. 16, n. 11 November, p. 1–20, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0259962>>.
- KEHDY, F. S. G. et al. Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the pattern of deleterious mutations. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 28, p. 8696–8701, 2015.
- KHAIROVA, R. A. et al. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 12, n. 4, p. 561–578, 2009.

- KHERA, A. V. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. **Nature Genetics**, v. 50, n. 9, p. 1219–1224, 2018.
- KICHAEV, G. et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. **American Journal of Human Genetics**, v. 104, n. 1, p. 65–75, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.008>>.
- KIM, G. E. et al. Human Slack Potassium Channel Mutations Increase Positive Cooperativity between Individual Channels. **Cell Reports**, v. 9, n. 5, p. 1661–1672, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2014.11.015>>.
- KIMURA, L. **Fatores genéticos associados à hipertensão essencial em populações remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira - São Paulo**. 2010. Universidade de São Paulo, 2010.
- KIMURA, L. et al. Multilocus family-based association analysis of seven candidate polymorphisms with essential hypertension in an African-derived semi-isolated Brazilian population. **International Journal of Hypertension**, v. 2012, 2012.
- KIMURA, L. et al. Genomic ancestry of rural African-derived populations from Southeastern Brazil. **American Journal of Human Biology**, v. 25, n. 1, p. 35–41, 2013.
- KIMURA, L. et al. Inferring paternal history of rural African-derived Brazilian populations from Y chromosomes. **American Journal of Human Biology**, n. April 2016, p. 1–11, 2016.
- KINSELLA, R. J. et al. Ensembl BioMarts: A hub for data retrieval across taxonomic space. **Database**, v. 2011, p. 1–9, 2011.
- KISHI, T. et al. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v. 55, n. 2, p. 291–297, 2010.
- KNAPP, M.; SEUCHTER, S. A.; BAUR, M. P. The effect of misspecifying allele frequencies in incompletely typed families. **Genetic Epidemiology**, v. 10, n. 6, p. 413–418, 1993.
- KOIVUKOSKI, L. et al. Meta-analysis of genome-wide scans for hypertension and blood pressure in Caucasians shows evidence of susceptibility regions on chromosomes 2 and 3. **Human Molecular Genetics**, v. 13, n. 19, p. 2325–2332, 2004.
- KOPANOS, C. et al. VarSome: the human genomic variant search engine. **Bioinformatics**, v. 35, n. 11, p. 1978–1980, 2019.
- KORNER, P. I. **Essential Hypertension and Its Causes: Neural and Non-Neural Mechanisms**. 1. ed. [s.l.] Oxford University Press, 2007.
- KOSTIS, W. J. et al. Relationships between selected gene polymorphisms and blood pressure sensitivity to weight loss in elderly persons with hypertension. **Hypertension**, v. 61, n. 4, p. 857–863, 2013.
- KRAUS, B. J. et al. Novel role for retinol-binding protein 4 in the regulation of blood pressure. **FASEB Journal**, v. 29, n. 8, p. 3133–3140, 2015.

- KUANG, D. et al. SOCS3 Gene Polymorphism and Hypertension Susceptibility in Chinese Population: A Two-Center Case-Control Study. **BioMed Research International**, v. 2021, 2021.
- KWON, J. M.; GOATE, A. M. The candidate gene approach. **Alcohol Research and Health**, v. 24, n. 3, p. 164–168, 2000.
- LACKLAND, D. T. Racial differences in hypertension: Implications for high blood pressure management. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 348, n. 2, p. 135–138, 2014.
- LANDER, E. S. The new genomics: Global views of biology. **Science**, v. 274, n. 5287, p. 536–539, 1996.
- LANDRUM, M. J. et al. ClinVar: Improving access to variant interpretations and supporting evidence. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. D1, p. D1062–D1067, 2018.
- LANG, R. E.; UNGER, T.; GANTEN, D. **Atrial natriuretic peptide: A new factor in blood pressure control** *Journal of Hypertension*, 1987. .
- LARIFLA, L. et al. Influence of Genetic Risk Factors on Coronary Heart Disease Occurrence in Afro-Caribbeans. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 32, p. 1–8, 2015.
- LEMES, R. B. et al. Estimation of inbreeding and substructure levels in African-derived Brazilian quilombo populations. **Human Biology**, v. 86, n. 4, p. 276–288, 2015.
- LEMES, R. B. et al. Inbreeding estimates in human populations: Applying new approaches to an admixed Brazilian isolate. **PLoS ONE**, v. 13, n. 4, p. 1–14, 2018.
- LEONARD, A. M. et al. Increased Salt-Sensitivity in Endothelial Nitric Oxide Synthase-Knockout Mice. **American Journal of Hypertension**, v. 19, n. 12, p. 1264–1269, 2006.
- LEVINSON, D. F.; HOLMANS, P. The effect of linkage disequilibrium on linkage analysis of incomplete pedigrees. **BMC Genetics**, v. 6, n. SUPPL.1, p. 1–5, 2005.
- LEVY, D. et al. Framingham Heart Study 100K Project: Genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. **BMC Medical Genetics**, v. 8, n. SUPPL. 1, p. 1–11, 2007.
- LEVY, D. et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. **Nat Genet.**, v. 41, n. 6, p. 677–687, 2009.
- LEWIS, C. M.; KNIGHT, J. Introduction to genetic association studies. **Cold Spring Harbor Protocols**, v. 7, n. 3, p. 297–306, 2012.
- LI, A. et al. Hypotension due to Kir6.1 gain-of-function in vascular smooth muscle. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 4, p. 1–13, 2013.
- LI, C. et al. Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Long-Term Average Blood Pressure in East Asians. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 10, n. 2, p. 1–8, 2017.
- LI, J. Z. et al. 2008\_Li\_World wide human relationships.pdf. v. 25, n. February, p. 1100–1105, 2008.
- LI, M. X. et al. Evaluating the effective numbers of independent tests and significant p-value thresholds in commercial genotyping arrays and public imputation reference datasets. **Human Genetics**, v. 131, n. 5, p. 747–756, 2012.

- LI, P. et al. Sodium-activated potassium channels moderate excitability in vascular smooth muscle. **Journal of Physiology**, v. 597, n. 20, p. 5093–5108, 2019.
- LI, Z. et al. Bivariate genome-wide association study (GWAS) of body mass index and blood pressure phenotypes in northern Chinese twins. **PLoS ONE**, v. 16, n. 2 February, p. 1–15, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246436>>.
- LIANG, J. et al. Single-trait and multi-trait genome-wide association analyses identify novel loci for blood pressure in African-ancestry populations. **PLoS Genetics**, v. 13, n. 5, 2017.
- LIJNEN, P. J.; PETROV, V. V.; FAGARD, R. H. Association between transforming growth factor- $\beta$  and hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 16, n. 7, p. 604–611, 2003.
- LINDGREN, I. M. et al. Down-regulation of MEIS1 promotes the maturation of oxidative phosphorylation in perinatal cardiomyocytes. **FASEB Journal**, v. 33, n. 6, p. 7417–7426, 2019.
- LIP, S.; PADMANABHAN, S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. **The Canadian journal of cardiology**, v. 36, n. 5, p. 694–705, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.001>>.
- LIU, C. et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci A. **Nat Genet.**, v. 176, n. 1, p. 100–106, 2016.
- LIU, X. et al. Cytoglobin regulates blood pressure and vascular tone through nitric oxide metabolism in the vascular wall. **Nature Communications**, v. 8, 2017.
- LIU, X. et al. Associations between polymorphisms of the CXCL12 and CNNM2 gene and hypertension risk: A case-control study. **Gene**, v. 675, n. April, p. 185–190, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.06.107>>.
- LIU, Z. et al. Admixture mapping identifies genetic regions associated with blood pressure phenotypes in African Americans. **PLoS ONE**, v. 15, n. 4, p. 1–14, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0232048>>.
- LOIRAND, G. et al. Rho exchange factors in the cardiovascular system. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 8, n. 2, p. 174–180, 2008.
- LOIRAND, G.; GUÉRIN, P.; PACAUD, P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. **Circulation Research**, v. 98, n. 3, p. 322–334, 2006.
- LU, X. et al. Common variation in KLKB1 and essential hypertension risk: Tagging-SNP haplotype analysis in a case-control study. **Human Genetics**, v. 121, n. 3–4, p. 327–335, 2007.
- LU, X. et al. Genome-wide association study in Chinese identifies novel loci for blood pressure and hypertension. **Human Molecular Genetics**, v. 24, n. 3, p. 865–874, 2015.
- LUFT, F. C. Twins in Cardiovascular Genetic Research. **Hypertension**, v. 37, p. 350–356, 2001.
- MA, S. et al. Transgenic overexpression of uncoupling protein 2 attenuates salt-induced vascular dysfunction by inhibition of oxidative stress. **American Journal of Hypertension**, v. 27, n. 3, p. 345–354, 2014.
- MAASS, P. G. et al. PDE3A mutations cause autosomal dominant hypertension with

- brachydactyly. **Nature Genetics**, v. 47, n. 6, p. 647–653, 2015.
- MABHIDA, S. E. et al. Hypertension in african populations: Review and computational insights. **Genes**, v. 12, n. 4, p. 1–23, 2021.
- MACIEL, L. G. L. et al. Afro-derived Amazonian populations: Inferring continental ancestry and population substructure. **Human Biology**, v. 83, n. 5, p. 627–636, 2011.
- MALTA, D. C.; DE MOURA, L.; BERNAL, R. T. I. Differentials in risk factors for chronic non-communicable diseases from the race/color standpoint. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 20, n. 3, p. 713–726, 2015.
- MANDAL, D. M. et al. Allele frequency misspecification: Effect on power and Type I error of model-dependent linkage analysis of quantitative traits under random ascertainment. **BMC Genetics**, v. 7, p. 1–6, 2006.
- MANOLIO, T. A. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. **Nature**, v. 461, n. 7265, p. 747–753, 2009.
- MANSUR, A. de P.; FAVARATO, D. Mortality due to cardiovascular diseases in women and men in the five Brazilian regions, 1980-2012. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 2, p. 137–146, 2016.
- MAPLES, B. K. et al. RFMix: A discriminative modeling approach for rapid and robust local-ancestry inference. **American Journal of Human Genetics**, v. 93, n. 2, p. 278–288, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.06.020>>.
- MARCHANI, E. E. et al. Combining information from linkage and association methods. **Genetic Epidemiology**, v. 33, n. SUPPL. 1, p. 1–10, 2009.
- MARDEN, J. R. et al. African Ancestry, Social Factors, and Hypertension among Non-Hispanic Blacks in the Health and Retirement Study. **Biodemography and Social Biology**, v. 62, n. 1, p. 19–35, 2016.
- MARTEAU, J. B. et al. Genetic determinants of blood pressure regulation. **Journal of Hypertension**, v. 23, n. 12, p. 2127–2143, 2005.
- MARTIN, A. R. et al. Human Demographic History Impacts Genetic Risk Prediction across Diverse Populations. **American Journal of Human Genetics**, v. 100, n. 4, p. 635–649, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.03.004>>.
- MARTIN, A. R. et al. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. **Nature Genetics**, v. 51, n. 4, p. 584–591, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41588-019-0379-x>>.
- MARTIN, E. R. et al. Properties of Global and Local Ancestry Adjustments in Genetic Association Tests in Admixed Populations. **Genet Epidemiol.**, v. 42, n. 2, p. 214–229, 2018.
- MATISE, T. C. et al. A second-generation combined linkage-physical map of the human genome. **Genome Research**, v. 17, n. 12, p. 1783–1786, 2007.
- MATSUBARA, M. et al. CYP11B2 polymorphisms and home blood pressure in a population-based cohort in Japanese: The Ohasama study. **Hypertension Research**, v. 27, n. 1, p. 1–6, 2004.

- MATSUKI, K. et al. The Role of Transforming Growth Factor b1 in the Regulation of Blood Pressure. **Current Hypertension Reviews**, v. 10, n. 4, p. 223–238, 2015.
- MCARDLE, P. F. et al. Homozygosity by descent mapping of blood pressure in the Old Order Amish: Evidence for sex specific genetic architecture. **BMC Genetics**, v. 8, p. 1–9, 2007.
- MCCLELLAN, J. M.; LEHNER, T.; KING, M. C. Gene Discovery for Complex Traits: Lessons from Africa. **Cell**, v. 171, n. 2, p. 261–264, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.037>>.
- MCLAREN, W. et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. **Genome Biology**, v. 17, n. 1, p. 1–14, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>>.
- MEHAFFEY, E.; MAJID, D. S. A. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , kidney function, and hypertension. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 313, n. 4, p. F1005–F1008, 2017.
- MEI, B.; WANG, Z. An efficient method to handle the ‘large p, small n’ problem for genomewide association studies using Haseman–Elston regression. **Journal of Genetics**, v. 95, n. 4, p. 847–852, 2016.
- MENNI, C. et al. Heritability analyses show visit-to-visit blood pressure variability reflects different pathological phenotypes in younger and older adults: Evidence from UK twins. **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 12, p. 2356–2361, 2013.
- MENTE, A. et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. **The Lancet**, v. 392, n. 10146, p. 496–506, 2018. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31376-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31376-X)>.
- MILL, J. G. et al. Estimation of salt intake in the Brazilian population: Results from the 2013 national health survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. Supl 2, 2019.
- MILLER, J. C. **Way of Death: Merchant Capitalism and the Angolan Slave Trade 1730-1830**. [s.l.: s.n.]
- MILLER, W. L.; AUCHUS, R. J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. **Endocrine Reviews**, v. 32, n. 1, p. 81–151, 2011.
- MILLS, K. T. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. **Circulation**, v. 134, n. 6, p. 441–450, 2016.
- MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The global epidemiology of hypertension. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 4, p. 223–237, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>>.
- MIYAMOTO, Y. et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T→C mutation associated with coronary spastic angina. **Human Molecular Genetics**, v. 9, n. 18, p. 2629–2637, 2000.
- MORGADO, J. et al. Programming of Essential Hypertension: What Pediatric Cardiologists Need to Know. **Pediatric Cardiology**, v. 36, n. 7, p. 1327–1337, 2015.
- MOSKAU, S. et al. The methionine synthase polymorphism c.2756A>G (D919G) influences diastolic blood pressure. **Journal of Human Hypertension**, v. 21, n. 5, p. 418–420, 2007.

MOYSÉS, C. B. et al. Population data of the 21 autosomal STRs included in the GlobalFiler® kits in population samples from five Brazilian regions. **Forensic Science International: Genetics**, v. 26, n. 16, p. e28–e30, 2017.

MOZAFFARIAN, D. et al. **Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association**. [s.l.: s.n.].v. 133

MUKOHDA, M.; MIZUNO, R.; OZAKI, H. Increased Blood Pressure Causes Lymphatic Endothelial Dysfunction via Oxidative Stress in Spontaneously Hypertensive Rats. **Hypertension**, p. 598–606, 2020.

MUNROE, P. B. et al. Increased support for linkage of a novel locus on chromosome 5q13 for essential hypertension in the British Genetics of Hypertension Study. **Hypertension**, v. 48, n. 1, p. 105–111, 2006.

MURTHY, G. V. S. et al. Prevalence and risk factors for hypertension and association with ethnicity in Nigeria: Results from a national survey. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 24, n. 9, p. 344–350, 2013.

NACHAT, R. et al. KazrinE is a desmosome-associated liprin that colocalises with acetylated microtubules. **Journal of Cell Science**, v. 122, n. 22, p. 4035–4041, 2009.

NAFIKOV, R. A. et al. Analysis of Pedigree Data in Populations with Multiple Ancestries: Strategies for Dealing with Admixture in Caribbean Hispanic Families from the ADSP. **Genet Epidemiol.**, v. 42, n. 6, p. 500–515, 2018.

NAGASE, M.; ANDO, K. Salt sensitivity of blood pressure in patients with 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. **American Journal of Hypertension**, v. 7, n. 11, p. 1005–1011, 1994.

NAGATOMO, T. et al. Functions of 5-HT 2A receptor and its antagonists in the cardiovascular system. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 104, n. 1, p. 59–81, 2004.

NAHAR, T. **ROLE OF THE LIM-DOMAIN PROTEINS LPP AND ZYXIN IN HYPERTENSION-INDUCED CARDIOVASCULAR REMODELING**. 2017. University of Heidelberg, 2017. Disponível em: <<http://www.ub.uni-heidelberg.de/archiv/23649>>.

NAKAYAMA, T. et al. Functional deletion mutation of the 5'-flanking region of type A human natriuretic peptide receptor gene and its association with essential hypertension and left ventricular hypertrophy in the Japanese. **Circulation Research**, v. 86, n. 8, p. 841–845, 2000.

NANDAKUMAR, P. et al. Analysis of putative cis-regulatory elements regulating blood pressure variation. **Human Molecular Genetics**, v. 29, n. 11, p. 1922–1932, 2020.

NARDONE, M.; INCOGNITO, A. V.; MILLAR, P. J. Evidence for pressure-independent sympathetic modulation of central pulse wave velocity. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 3, p. 1–8, 2018.

NASLAVSKY, M. S. et al. Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from São Paulo, Brazil. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, 2022.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **National Center for Biotechnology Information**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **All of Us Research Hub**. Disponível em:

<<https://www.researchallofus.org>>.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (U.S.). Board of Regents. Long range plan/report of the Board of Regents [Internet], U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, January 1987. Available from: <https://collections.nlm.nih.gov/ext/dw/101646837/PDF/101646837.pdf>.

NATO, A. Q. et al. PBAP: A pipeline for file processing and quality control of pedigree data with dense genetic markers. **Bioinformatics**, v. 31, n. 23, p. 3790–3798, 2015.

NEED, A. C.; GOLDSTEIN, D. B. Next generation disparities in human genomics: concerns and remedies. **Trends in Genetics**, v. 25, n. 11, p. 489–494, 2009.

NEWTON-CHEH, C. et al. Eight blood pressure loci identified by genome-wide association study of 34,433 people of European ancestry. **Nature genetics**, v. 41, n. 6, p. 666–676, 2009.

NIELSEN, R. et al. Tracing the peopling of the world through genomics. **Nature**, v. 541, n. 7637, p. 302–310, 2017.

NIIRANEN, T. J. et al. Risk for hypertension crosses generations in the community: A multi-generational cohort study. **European Heart Journal**, v. 38, n. 29, p. 2300–2308, 2017.

NUNES, K. et al. Population variation of HLA genes in rural communities in Brazil, the Quilombos from the Vale do Ribeira, São Paulo – Brazil. **Human Immunology**, v. 77, n. 6, p. 447–448, 2016a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2016.04.007>>.

NUNES, K. et al. HLA imputation in an admixed population: An assessment of the 1000 Genomes data as a training set. **Human Immunology**, v. 77, n. 3, p. 307–312, 2016b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2015.11.004>>.

NUNES, K. et al. **The demographic history of Afro-descendants in the Vale do Ribeira region (São Paulo, Brazil), revealed by genomic data**, 2019. .

NUNES, K. et al. How Ancestry Influences the Chances of Finding Unrelated Donors: An Investigation in Admixed Brazilians. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. November, p. 1–14, 2020.

NYHOLT, D. R. All LODs are not created equal. **American Journal of Human Genetics**, v. 67, n. 2, p. 282–288, 2000.

O'BRIEN, E.; FITZGERALD, D. The history of blood pressure measurement. **Journal of Human Hypertension**, v. 8, n. 2, p. 73–84, 1994.

O'DONNELL, C. J. et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 97, n. 18, p. 1766–1772, 1998.

O'LEARY, N. A. et al. Reference sequence (RefSeq) database at NCBI: Current status, taxonomic expansion, and functional annotation. **Nucleic Acids Research**, v. 44, n. D1, p. D733–D745, 2016.

OKUR, V. et al. Pulmonary hypertension in patients with 9q34.3 microdeletion-associated Kleefstra syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, v. 176, n. 8, p. 1773–1777, 2018.

- OLIVEIRA-PAULA, G. H. et al. Gene–Gene Interactions Among PRKCA, NOS3 and BDKRB2 Polymorphisms Affect the Antihypertensive Effects of Enalapril. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 120, n. 3, p. 284–291, 2017.
- OLIVEIRA JR, A. N. et al. **Laudo antropológico: Comunidades Negras de Ivaporunduva, Sao Pedro, Pedro Cubas, Sapatu, Nhunguara, Andre Lopes, Maria Rosa e Piloes.** [s.l.: s.n.].
- OLIVEIRA, S. K. M.; CALDEIRA, A. P. Fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis em quilombolas do norte de Minas Gerais. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 420–427, 2016.
- ORG, E. et al. Genome-wide scan identifies CDH13 as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European populations. **Human Molecular Genetics**, v. 18, n. 12, p. 2288–2296, 2009.
- ORTEGA, L. M.; SEDKI, E.; NAYER, A. Hypertension in the African American population: A succinct look at its epidemiology, pathogenesis, and therapy. **Nefrologia**, v. 35, n. 2, p. 139–145, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.05.014>>.
- OTT, J. Strategies for characterizing highly polymorphic markers in human gene mapping. **American Journal of Human Genetics**, v. 51, n. 2, p. 283–290, 1992.
- OTT, J. et al. Genetic linkage analysis in the age of whole-genome sequencing. **Nat Rev Genet.**, v. 16, n. 5, p. 275–284, 2015.
- PADMANABHAN, S.; CAULFIELD, M.; DOMINICZAK, A. F. Genetic and Molecular Aspects of Hypertension. **Circulation Research**, v. 116, n. 6, p. 937–959, 2015.
- PADOA, C. et al. Cystic fibrosis carrier frequencies in populations of African origin. **Journal of Medical Genetics**, v. 36, n. 1, p. 41–44, 1999.
- PARK, J.-W. et al. Genome-Wide Association Analyses on Blood Pressure Using Three Different Phenotype Definitions. **Genomics & Informatics**, v. 8, n. 3, p. 108–115, 2010.
- PARK, Y. M. et al. Interaction between single nucleotide polymorphism and urinary sodium, potassium, and sodium-potassium ratio on the risk of hypertension in Korean adults. **Nutrients**, v. 9, n. 3, 2017.
- PATEL, S. et al. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 94, p. 317–325, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>>.
- PAULI, S. et al. Self-reported prevalence of hypertension and associated factors in quilombola communities in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 24, n. 9, p. 3293–3303, 2019.
- PEARSON, P. J. et al. Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: Protective role of magnesium infusion after cardiac operations. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 65, n. 4 SUPPL., p. 967–972, 1998.
- PENA, S. D. J. et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. **PLoS ONE**, v. 6, n. 2, 2011.

- PEREIRA, T. V. et al. Discovery properties of genome-wide association signals from cumulatively combined data sets. **American Journal of Epidemiology**, v. 170, n. 10, p. 1197–1206, 2009.
- PEREIRA, T. V. et al. Strategies for genetic model specification in the screening of genome-wide meta-analysis signals for further replication. **International Journal of Epidemiology**, v. 40, n. 2, p. 457–469, 2011.
- PEREIRA, T. V. et al. Multivariate meta-analysis of the association of G-protein beta 3 gene (GNB3) haplotypes with cardiovascular phenotypes. **Molecular Biology Reports**, v. 41, n. 5, p. 3113–3125, 2014.
- PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE. **Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal**. [s.l.: s.n.]
- PLATT, R. Heredity in hypertension. **The Quarterly journal of medicine**, v. 16, n. 64, p. 311, 1947.
- POPEJOY, A. B.; FULLERTON, S. M. Genomics is failing on diversity. **Nature**, v. 538, n. 7624, p. 161–164, 2016.
- PRICE, A. L. et al. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. **Nature Genetics**, v. 38, n. 8, p. 904–909, 2006.
- PRITCHARD, J. K. Are rare variants responsible for susceptibility to complex diseases? **American Journal of Human Genetics**, v. 69, n. 1, p. 124–137, 2001.
- PRITCHARD, J. K.; ROSENBERG, N. A. Use of Unlinked Genetic Markers to Detect Population Stratification in Association Studies. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 65, p. 220–228, 1999.
- PROVINCE, M. A. et al. Association between the  $\alpha$ -adducin gene and hypertension in the HyperGEN study. **American Journal of Hypertension**, v. 13, n. 6 II SUPPL., p. 710–718, 2000.
- PUIG, O. et al. Transcriptome profiling and network analysis of genetically hypertensive mice identifies potential pharmacological targets of hypertension. **Physiological Genomics**, v. 42 A, n. 1, p. 24–32, 2010.
- PUSHPAKUMAR, S. et al. Angiotensin-II Induced Hypertension and Renovascular Remodeling in TIMP2 Knockout Mice. **Journal of Hypertension**, v. 71, n. 2, p. 233–236, 2013.
- PYERITZ, R. E.; GRODY, W. W. Emery and rimoin's principles and practice of medical genetics and genomics: Foundations. In: PYERITZ, R. E.; KORF., B. R.; GRODY, W. W. (Ed.). **Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics: Foundations**. 7th. ed. [s.l.] Academic Press, 2018. p. 1–507.
- QUILOMBOS DO RIBEIRA. **Vale do Ribeira**. Disponível em: <<https://www.quilombosdoribeira.org.br/vale-do-ribeira>>. Acesso em: 13 jul. 2021.
- RAHMAN, M.; WRIGHT, J. T.; DOUGLAS, J. G. The role of the cytochrome P450-dependent metabolites of arachidonic acid in blood pressure regulation and renal function. A review. **American Journal of Hypertension**, v. 10, n. 3, p. 356–365, 1997.
- RAINA, R. et al. Overview of monogenic or Mendelian forms of hypertension. **Frontiers in**

**Pediatrics**, v. 7, n. JULY, p. 1–13, 2019.

RAPPAPORT, N. et al. MalaCards: An integrated compendium for diseases and their annotation. **Database**, v. 2013, p. 1–14, 2013.

REICH, D. E.; LANDER, E. S. On the allelic spectrum of human disease. **Trends in Genetics**, v. 17, n. 9, p. 502–510, 2001.

REIS, J. J.; GOMES, F. dos S. Liberdade por um fio: história dos quilombos no Brasil. In: **Introdução: Uma história de liberdade**. São Paulo: Cia das Letras, 1996. p. 9–25.

RENTZSCH, P. et al. CADD-Splice—improving genome-wide variant effect prediction using deep learning-derived splice scores. **Genome Medicine**, v. 13, n. 1, p. 1–12, 2021.

RHODES, C. J. et al. Genetic determinants of risk in pulmonary arterial hypertension: international genome-wide association studies and meta-analysis. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 7, n. 3, p. 227–238, 2019.

RICHARD, M. A. et al. DNA Methylation Analysis Identifies Loci for Blood Pressure Regulation. **American Journal of Human Genetics**, v. 101, n. 6, p. 888–902, 2017.

RIGAT, B. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. **Journal of Clinical Investigation**, v. 86, n. 4, p. 1343–1346, 1990.

RODRIGUEZ-PEREZ, J. M. et al. TIMP2 gene polymorphisms are associated with hypertension in patients with myocardial infarction. **Journal of Genetics**, v. 93, n. 2, p. 517–522, 2014.

ROEDER, K. et al. Using linkage genome scans to improve power of association in genome scans. **American Journal of Human Genetics**, v. 78, n. 2, p. 243–252, 2006.

ROERECKE, M. et al. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Public Health**, v. 2, n. 2, p. e108–e120, 2017. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30003-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30003-8)>.

ROSTAND, S. G. et al. Renal Insufficiency in Treated Essential Hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 320, n. 11, p. 684–688, 1989.

SAAD, M.; WIJSMAN, E. M. Combining family- and population-based imputation data for association analysis of rare and common variants in large pedigrees. **Genetic Epidemiology**, v. 38, n. 7, p. 579–590, 2014.

SACCONI, N. L. et al. Genome-wide association study of heavy smoking and daily/nondaily smoking in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). **Nicotine and Tobacco Research**, v. 20, n. 4, p. 448–457, 2018.

SAFRAN, M. et al. The GeneCards Suite. **Practical Guide to Life Science Databases**, p. 27–56, 2021.

SAKAUE, S. et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. **Nature Genetics**, v. 53, n. 10, p. 1415–1424, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>>.

- SALOUM DE NEVES MANTA, F. et al. Revisiting the Genetic Ancestry of Brazilians Using Autosomal AIM-Indels. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, p. 1–11, 2013.
- SALVI, E. et al. Genome-Wide and Gene-Based Meta-Analyses Identify Novel Loci Influencing Blood Pressure Response to Hydrochlorothiazide. **Hypertension**, v. 69, n. 1, p. 51–59, 2017.
- SALZANO, F. M.; BORTOLINI, M. C. **The Evolution and Genetics of Latin American Populations**. [s.l.] Cambridge University Press, 2005.
- SALZANO, F. M.; FREIRE-MAIA, N. **Populações brasileiras; aspectos demográficos, genéticos e antropológicos**. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1967.
- SALZANO, F. M.; FREIRE-MAIA, N. **Problems in human biology; a study of Brazilian populations**. Detroit,: Wayne State University Press, 1970.
- SALZANO, F. M.; SANS, M. Interethnic admixture and the evolution of Latin American populations. **Genetics and Molecular Biology**, v. 37, n. 1 SUPPL. 1, p. 151–170, 2014.
- SAMADIAN, F.; DALILI, N.; JAMALIAN, A. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 10, n. 5, p. 237–263, 2016.
- SAMBANDAM, N. et al. Cardiac lipoprotein lipase in the spontaneously hypertensive rat. **Cardiovascular Research**, v. 33, n. 2, p. 460–468, 1997.
- SANTOS, D. M. S. et al. Prevalence of systemic arterial hypertension in quilombola communities, state of Sergipe, Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 3, p. 383–390, 2019.
- SANTOS, H. C. et al. Self-declared ethnicity associated with risk factors of cardiovascular diseases in an urban sample of the Brazilian population: The role of educational status in the association. **International Journal of Cardiology**, v. 168, n. 3, p. 2973–2975, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.04.115>>.
- SATAKE, K. et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. **Magnesium Research**, v. 17, n. 1, p. 20–27, 2004.
- SATO, N. et al. A haplotype in the human Sur2 gene is associated with essential hypertension. **Journal of Human Hypertension**, v. 20, n. 1, p. 87–90, 2006.
- SATTAR, Z. et al. The S100 Protein Family as Players and Therapeutic Targets in Pulmonary Diseases. **Pulmonary Medicine**, v. 2021, 2021.
- SCHAID, D. J. et al. Comparison of Microsatellites Versus Single-Nucleotide Polymorphisms in a Genome Linkage Screen for Prostate Cancer–Susceptibility Loci. **American journal of human genetics**, v. 75, n. 6, p. 948–965, 2004.
- SCHIFFRIN, E. L. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 6 II, p. 83–89, 2001.
- SCHIFFRIN, E. L. Does endothelin-1 raise or lower blood pressure in humans. **Nephron**, v. 139, n. 1, p. 47–50, 2018.
- SCHWARZ, J. M. et al. Mutationtaster2: Mutation prediction for the deep-sequencing age. **Nature Methods**, v. 11, n. 4, p. 361–362, 2014.

- SEIDEL, E.; SCHOLL, U. I. Genetic mechanisms of human hypertension and their implications for blood pressure physiology. **Physiological Genomics**, v. 49, n. 11, p. 630–652, 2017.
- SHERRY, S. T.; WARD, M.; SIROTKIN, K. dbSNP - database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation. **Genome Research**, v. 9, n. 8, p. 677–679, 1999.
- SHI, G. et al. Genetic Effect on Blood Pressure is Modulated by Age: The HyperGEN Study. **Hypertension**, v. 53, n. 1, p. 35–41, 2009.
- SHI, J. et al. Association between ApoE polymorphism and hypertension: A meta-analysis of 28 studies including 5898 cases and 7518 controls. **Gene**, v. 675, p. 197–207, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.06.097>>.
- SHIN, D.-J. et al. Genetic Variants with Essential Hypertension in Koreans. **Yonsei Medical Journal**, v. 53, n. 6, p. 1113, 2012.
- SHOJI, M. et al. Positive association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with hypertension in northern Japan. **Life Sciences**, v. 66, n. 26, p. 2557–2562, 2000.
- SIEH, W. et al. Accounting for linkage disequilibrium among markers in linkage analysis: Impact of haplotype frequency estimation and molecular haplotypes for a gene in a candidate region for Alzheimer's disease. **Human Heredity**, v. 63, n. 1, p. 26–34, 2007.
- SILVA, J. A. N. da. Condições sanitárias e de saúde em Caiana dos Crioulos, uma comunidade Quilombola do Estado da Paraíba. **Saúde e Sociedade**, v. 16, n. 2, p. 111–124, 2007.
- SIMINO, J.; RAO, D. C.; FREEDMAN, B. I. Novel findings and future directions on the genetics of hypertension. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 21, n. 5, p. 500–507, 2012.
- SIMONS, Y. B. et al. A population genetic interpretation of GWAS findings for human quantitative traits. **PLoS Biology**, v. 16, n. 3, p. 1–20, 2018.
- SINGH, R. K.; KUMAR, P.; MAHALINGAM, K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. **Comptes Rendus Biologies**, v. 340, n. 2, p. 87–108, 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1631069116301895>>.
- SINGH, M. V. et al. Angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy are differentially mediated by TLR3- and TLR4-dependent pathways. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 316, n. 5, p. H1027–H1038, 2019.
- SIRUGO, G.; WILLIAMS, S. M.; TISHKOFF, S. A. The Missing Diversity in Human Genetic Studies. **Cell**, v. 177, n. 1, p. 26–31, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.048>>.
- SÖBER, S. et al. Targeting 160 candidate genes for blood pressure regulation with a genome-wide genotyping array. **PLoS ONE**, v. 4, n. 6, 2009.
- SOFER, T. et al. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies with Correlated Individuals: Application to the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). **Genetic Epidemiology**, v. 40, n. 6, p. 492–501, 2016.

- SOFER, T. et al. Genome-Wide Association Study of Blood Pressure Traits by Hispanic/Latino Background: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–12, 2017.
- SOLLIS, E. et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. **Nucleic acids research**, v. 51, n. D1, p. D977–D985, 2023.
- SOUALMIA, H. Candidate Genes in Hypertension. **Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension**, n. May, 2012.
- ŠPIRANEC SPES, K. et al. Heart-microcirculation connection: Effects of ANP (atrial natriuretic peptide) on pericytes participate in the acute and chronic regulation of arterial blood pressure. **Hypertension**, p. 1637–1648, 2020.
- STAESSEN, J. A. et al. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. **Journal of Hypertension**, v. 17, n. 1, p. 9–17, 1999.
- STAESSEN, J. A. et al. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. **Journal of Hypertension**, v. 19, n. 8, p. 1349–1358, 2001.
- STAUSS, H. M. Baroreceptor reflex function. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 283, n. 2 52-2, p. 284–286, 2002.
- STELZER, G. et al. VarElect: The phenotype-based variation prioritizer of the GeneCards Suite. **BMC Genomics**, v. 17, n. Suppl 2, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12864-016-2722-2>>.
- STEWART, W. C. L. et al. Next-generation linkage and association methods applied to hypertension: A multifaceted approach to the analysis of sequence data. **BMC Proceedings**, v. 8, n. Suppl 1, p. S111, 2014. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1753-6561/8/S1/S111>>.
- STOUMPOS, S. et al. The association between apolipoprotein e gene polymorphisms and essential hypertension: A meta-analysis of 45 studies including 13 940 cases and 16 364 controls. **Journal of Human Hypertension**, v. 27, n. 4, p. 245–255, 2013.
- SUNG, Y. J. et al. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. **American Journal of Human Genetics**, v. 102, n. 3, p. 375–400, 2018.
- SURENDRAN, P. et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. **Nature Genetics**, v. 48, n. 10, p. 1151–1161, 2016.
- SURENDRAN, P. et al. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals. **Nature Genetics**, v. 52, n. 12, p. 1314–1332, 2020.
- SUTHANTHIRAN, M. et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 hyperexpression in African-American hypertensives: A novel mediator of hypertension and/or target organ damage. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 7, p. 3479–3484, 2000.

- SYME, C. et al. Epigenetic Loci of Blood Pressure. **Circulation. Genomic and precision medicine**, v. 12, n. 1, p. e002341, 2019.
- TAKEUCHI, F. et al. Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 2018.
- TANG, H. et al. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. **American Journal of Human Genetics**, v. 76, n. 2, p. 268–275, 2005.
- TEARE, M. D.; BARRETT, J. H. Genetic linkage studies. **An Introduction to Genetic Epidemiology**, p. 39–59, 2011.
- THOMPSON, E. The structure of genetic linkage data: From LIPED to 1M SNPs. **Human Heredity**, v. 71, n. 2, p. 86–96, 2011.
- THRASHER, T. N. Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: Low-pressure versus high-pressure receptors. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 15, n. 2, p. 157–196, 1994.
- TIAN, X. Y. et al. Uncoupling protein 2 in cardiovascular health and disease. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. AUG, p. 1–13, 2018.
- TIMBERLAKE, D. S.; O'CONNOR, D. T.; PARMER, R. J. Molecular genetics of essential hypertension: Recent results and emerging strategies. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 10, n. 1, p. 71–79, 2001.
- TOKA, O. et al. Clinical effects of phosphodiesterase 3A mutations in inherited hypertension with brachydactyly. **Hypertension**, v. 66, n. 4, p. 800–808, 2015.
- TRAGANTE, V. et al. Gene-centric meta-analysis in 87,736 individuals of European ancestry identifies multiple blood-pressure-related loci. **American Journal of Human Genetics**, v. 94, n. 3, p. 349–360, 6 mar. 2014.
- TREMBLAY, M.; BRISSON, D.; GAUDET, D. Association between a polymorphic poly-T repeat sequence in the promoter of the somatostatin gene and hypertension. **Hypertension Research**, v. 39, n. 6, p. 467–474, 2016.
- TSYRLIN, V. A.; KUZMENKO, N. V.; PLISS, M. G. The history of blood pressure measurement: from hales to our days. **Arterial Hypertension (Russian Federation)**, v. 22, n. 2, p. 144–152, 2016.
- TURNER, S. T. et al. Genomic association analysis of common variants influencing antihypertensive response to hydrochlorothiazide. **Hypertension**, v. 62, n. 2, p. 391–397, 2013.
- TWEEDIE, S. et al. Genenames.org: The HGNC and VGNC resources in 2021. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. D1, p. D939–D946, 2021.
- TZVEOVA, R. et al. Gender-Specific Effect of CYP2C8\*3 on the Risk of Essential Hypertension in Bulgarian Patients. **Biochemical Genetics**, v. 53, n. 11–12, p. 319–333, 2015.
- UITTERLINDEN, A. G. An Introduction to Genome-Wide Association Studies: GWAS for Dummies. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 34, n. 4, p. 196–204, 2016.

- ULLAH, E. et al. Comparison and assessment of family- and population-based genotype imputation methods in large pedigrees. **Genome Research**, v. 29, n. 1, p. 125–134, 2019.
- UNGER, T. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. **Hypertension**, v. 75, n. 6, p. 1334–1357, 2020.
- VAN WOUDEBERG, M. et al. CYP17A1 and Blood Pressure Reactivity to Stress in Adolescence. **International Journal of Hypertension**, v. 2015, 2015.
- VANDEPOELE, K. et al. A novel gene family NBPF: Intricate structure generated by gene duplications during primate evolution. **Molecular Biology and Evolution**, v. 22, n. 11, p. 2265–2274, 2005.
- VASER, R. et al. SIFT missense predictions for genomes. **Nature Protocols**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nprot.2015-123>>.
- VISHNOLIA, K. K. et al. Studies in Zebrafish Demonstrate That CNNM2 and NT5C2 Are Most Likely the Causal Genes at the Blood Pressure-Associated Locus on Human Chromosome 10q24.32. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 7, n. September, p. 1–14, 2020.
- WAIN, L. et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. **Nature genetics**, v. 43, n. 10, p. 1005–1011, 2012.
- WAKERLIN, G. E. From Bright toward light: the story of hypertension research. **Circulation research**, v. 11, n. 1, p. 131–136, 1962.
- WALLACE, C. et al. Linkage Analysis Using Co-Phenotypes in the BRIGHT Study. v. 79, n. August, p. 323–331, 2006.
- WALTERS, A. S.; RYE, D. B. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. **Sleep**, v. 32, n. 5, p. 589–597, 2009.
- WANG, C. et al. Ancestry estimation and control of population stratification for sequence-based association studies. **Nature Genetics**, v. 46, n. 4, p. 409–415, 2014.
- WANG, H. et al. Phospholipase C  $\epsilon$  modulates  $\beta$ -adrenergic receptor-dependent cardiac contraction and inhibits cardiac hypertrophy. **Circulation Research**, v. 97, n. 12, p. 1305–1313, 2005.
- WANG, Q. et al. Correlation of cardiomyocyte apoptosis with duration of hypertension, severity of hypertension and caspase-3 expression in hypertensive rats. **Experimental and Therapeutic Medicine**, n. 1, p. 2741–2745, 2019.
- WANG, X. et al. Beyond genome-wide association studies: New strategies for identifying genetic determinants of hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 13, n. 6, p. 442–451, 2011a.
- WANG, X. et al. Adjustment for local ancestry in genetic association analysis of admixed populations. **Bioinformatics**, v. 27, n. 5, p. 670–677, 2011b.
- WANG, X. F. et al. Gender-specific association of MSA2756G with hypertension in patients attending a health facility in Ningxia Province, China. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 9, p. 1995–1999, 2016.

WANG, Y.; WANG, J.-G. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases. **Pulse**, v. 6, n. 3–4, p. 169–186, 2018.

WANG, Z. et al. HSG/Mfn2 gene polymorphism and essential hypertension: A case-control association study in Chinese. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 18, n. 1, p. 24–31, 2011c.

WARE, R. E. et al. Sickle cell disease. **The Lancet**, v. 390, n. 10091, p. 311–323, 2017.

WARREN, H. R. et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. **Nature Genetics**, v. 49, n. 3, p. 403–415, 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28135244>%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5972004>.

WEBB, E. L.; SELICK, G. S.; HOULSTON, R. S. SNPLINK: Multipoint linkage analysis of densely distributed SNP data incorporating automated linkage disequilibrium removal. **Bioinformatics**, v. 21, n. 13, p. 3060–3061, 2005.

WHELTON, P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 19, p. e127–e248, 2018.

WHO. **Raised blood pressure**. Disponível em: <[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/raised-blood-pressure-\(sbp=140-or-dbp=90\)-\(age-standardized-estimate\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/raised-blood-pressure-(sbp=140-or-dbp=90)-(age-standardized-estimate))>.

WHO. **Cardiovascular diseases**. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>. Acesso em: 12 jul. 2021a.

WHO. **Hypertension**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>>. Acesso em: 2 jun. 2021b.

WIJSMAN, E. M.; ROTHSTEIN, J. H.; THOMPSON, E. A. Multipoint linkage analysis with many multiallelic or dense diallelic markers: Markov chain-Monte Carlo provides practical approaches for genome scans on general pedigrees. **American Journal of Human Genetics**, v. 79, n. 5, p. 846–858, 2006.

WILLIAMS, R. R. et al. Familial Dyslipidemic Hypertension. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 259, n. 24, p. 3579–3586, 1988.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevalence of raised blood pressure**. Disponível em: <[https://www.who.int/images/default-source/maps/global\\_bloodpressureprevalence\\_2015\\_bothsexes.png?sfvrsn=65e7d3d3\\_0](https://www.who.int/images/default-source/maps/global_bloodpressureprevalence_2015_bothsexes.png?sfvrsn=65e7d3d3_0)>. Acesso em: 20 jul. 2021.

WU, D. A. et al. Quantitative trait locus mapping of human blood pressure to a genetic region at or near the lipoprotein lipase gene locus on chromosome 8p22. **Journal of Clinical Investigation**, v. 97, n. 9, p. 2111–2118, 1996.

- WU, Z. et al. Genome-wide linkage disequilibrium mapping of hypertension in Japan. **Hypertension Research**, v. 26, n. 7, p. 533–540, 2003.
- XU, J. W. et al. Quantitative Serum Proteomic Analysis of Essential Hypertension Using iTRAQ Technique. **BioMed Research International**, v. 2017, 2017.
- YAMADA, Y. et al. Identification of 13 novel susceptibility loci for early-onset myocardial infarction, hypertension, or chronic kidney disease. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 42, n. 5, p. 2415–2436, 2018.
- YAMAMOTO, M. et al. Interaction between serotonin 2A receptor and endothelin-1 variants in association with hypertension in Japanese. **Hypertension Research**, v. 29, n. 4, p. 227–232, 2006.
- YAN, S. M. et al. Reduced Expression of ZDHHC2 Is Associated with Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis in Gastric Adenocarcinoma. **PLoS ONE**, v. 8, n. 2, 2013.
- YANG, W. et al. Lipoprotein lipase gene is in linkage with blood pressure phenotypes in Chinese pedigrees. **Human Genetics**, v. 115, n. 1, p. 8–12, 2004.
- YANG, W. J. et al. Evidence for linkage and association of the markers near the LPL gene with hypertension in Chinese families. **Journal of medical genetics**, v. 40, n. 5, p. 1–5, 2003. Disponível em: <<http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/40/5/e57>>.
- YATSU, K. et al. High-resolution mapping for essential hypertension using microsatellite markers. **Hypertension**, v. 49, n. 3, p. 446–452, 2007.
- YEH, E. et al. Association of polymorphisms at the ADIPOR1 regulatory region with type 2 diabetes and body mass index in a Brazilian population with European or African ancestry. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41, n. 6, p. 468–472, 2008.
- YIN, T. et al. GW25-e0500 Association between the SOCS 3 gene polymorphisms and essential hypertension of Uygur Xinjiang population. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 64, n. 16\ Supplement, p. C28–C28, 2014.
- YOON, S. S. S.; CARROLL, M. D.; FRYAR, C. D. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011-2014. **NCHS data brief**, n. 220, p. 1–8, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26633197>>.
- YU, B. et al. Rare Exome Sequence Variants in CLCN6 Reduce Blood Pressure Levels and Hypertension Risk. **Circ Cardiovasc Genet**, v. 9, n. 1, p. 64–70, 2016.
- YU, B. N. et al. CYP2C9 allele variants in Chinese hypertension patients and healthy controls. **Clinica Chimica Acta**, v. 348, n. 1–2, p. 57–61, 2004.
- YU, H. et al. Genomic structure of the human plasma prekallikrein gene, identification of allelic variants, and analysis in end-stage renal disease. **Genomics**, v. 69, n. 2, p. 225–234, 2000.
- YU, Y. et al. ZZEF1 is a Histone Reader and Transcriptional Coregulator of Krüppel-Like Factors: ZZEF1 is a Histone H3 Reader. **Journal of Molecular Biology**, v. 433, n. 2, 2021.
- ZELLER, T. et al. Transcriptome-wide analysis identifies novel associations with blood pressure. **Hypertension**, v. 70, n. 4, p. 743–750, 2017.

- ZHANG, C. et al. Genetic associations with hypertension: Meta-analyses of six candidate genetic variants. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 17, n. 10, p. 736–742, 2013.
- ZHANG, D. et al. Genome-wide linkage and association scans for pulse pressure in Chinese twins. **Hypertension Research**, v. 35, n. 11, p. 1051–1057, 2012.
- ZHANG, H. et al. Detection of Putative Functional Single Nucleotide Polymorphisms in Blood Pressure Loci and Validation of Association Between Single Nucleotide Polymorphism in WBP1L and Hypertension in the Chinese Han Population. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 73, n. 1, p. 48–55, 2019.
- ZHANG, Y. et al. D919G polymorphism of methionine synthase gene is associated with blood pressure response to benzepiril in Chinese hypertensive patients. **Journal of Human Genetics**, v. 49, n. 6, p. 296–301, 2004.
- ZHANG, Y. et al. Arachidonic acid metabolism in glucocorticoid-induced hypertension. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 35, n. 5–6, p. 557–562, 2008.
- ZHANG, Z. Y. et al. Ambulatory blood pressure in relation to plasma and urinary manganese. **Hypertension**, p. 1133–1139, 2020.
- ZHAO, W. et al. Gender-specific association between the kininogen 1 gene variants and essential hypertension in Chinese Han population. **Journal of Hypertension**, v. 27, n. 3, p. 484–490, 2009.
- ZHENG, J.; RAO, D. C.; SHI, G. An update on genome-wide association studies of hypertension. **Applied Informatics**, v. 2, n. 1, p. 10, 2015. Disponível em: <<http://www.applied-informatics-j.com/content/2/1/10>>.
- ZHENG, X. et al. Association of SLC34A2 variation and sodium-lithium countertransport activity in humans and baboons. **American Journal of Hypertension**, v. 22, n. 3, p. 288–293, 2009.
- ZHONG, H. L. et al. Relationship between stem cell factor/c-kit expression in peripheral blood and blood pressure. **Journal of Human Hypertension**, v. 24, n. 3, p. 220–225, 2010.
- ZHOU, B. et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. **The Lancet**, v. 389, n. 10064, p. 37–55, 2017.
- ZHOU, Y.; WU, Q. Corin in natriuretic peptide processing and hypertension topical collection on mediators, mechanisms, and pathways in tissue injury. **Current Hypertension Reports**, v. 16, n. 2, p. 1–7, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>>.
- ZHU, H. et al. Common variants at somatostatin are significantly associated with hypertension incidence in smoking and drinking populations. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 12, n. 3, p. 230–237.e12, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.12.009>>.
- ZINTZARAS, E. et al. Genome-wide scans meta-analysis for pulse pressure. **Hypertension**, v. 50, n. 3, p. 557–564, 2007.

ZWEIER, J. L.; ILANGOVAN, G. Regulation of nitric oxide metabolism and vascular tone by cytoglobin. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 32, n. 16, p. 1172–1187, 2020.