

UNIDAD XOCHIMILCO

**División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica**

Informe de Servicio Social

**Una revisión de las variantes genéticas implicadas en el
desarrollo de la hipertensión en población mexicana**

Gerardo Iván García Maya

Matricula: 2173064181

Duración: 4 de Abril del 2022 al 30 de octubre del 2022

Lugar: Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas,
Instituto Nacional de Medicina Genómica y Laboratorio N-103 de
Genética Molecular en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad
Xochimilco

Asesor interno: Dra. *Marisol López López*
Marisol López López

Asesor externo: Dra. Angélica Graciela Martínez Hernández *AGM*

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad cardiovascular de origen multifactorial y poligénico. Es considerada un problema de salud pública por su elevada prevalencia y por su relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Navas et al., 2016). Más aún, con la pandemia de COVID-19 se observó que la HTA también aumenta el riesgo de desarrollar COVID-19 grave (Richardson et al., 2020 y Surma *et al.*, 2020).

La HTA es un problema mundial, ya que se ha reportado que alrededor del 34% de los adultos la padecen (Beaney et al 2020). En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición reportó una prevalencia por diagnóstico previo en adultos mayores de 20 años del 18.4% (15.2 millones de personas), siendo mayor en mujeres (20.9%) que en hombres (15.3%) (ENSANUT, 2018).

El espectro de genes que contribuyen al desarrollo de la HTA es amplio e incluye los involucrados en sistemas metabólicos y homeostáticos (Vosler *et al.*, 2013). Se ha evidenciado la existencia de más de 500 *loci* relacionados con HTA principalmente en poblaciones caucásicas y asiáticas (Luft, 2020). Sin embargo, este conocimiento ha sido poco estudiado en poblaciones con una estructura genética distinta, como la mexicana, la cual además ha demostrado tener variantes propias o enriquecidas (SIGMA, 2014).

Con lo anterior, es de vital importancia determinar si la información que se tiene en la actualidad de las variantes genéticas asociadas a HTA en otras poblaciones es de utilidad para nuestra población y conocer si estas variantes son raras o están enriquecidas. Con estas variantes se construirá, en un futuro, una herramienta de riesgo (*risk score*) que permita identificar a los individuos con riesgo genético a desarrollar HTA, la cual será de gran utilidad para establecer mejores estrategias de prevención y de manejo integral del paciente, con utilidad potencial en otras poblaciones de origen nativo americano como las de Latinoamérica.

Presión arterial

La presión arterial (PA) es la fuerza con la que la sangre se mueve contra las paredes de las arterias y los vasos sanguíneos debido a la contracción del corazón. La PA se expresa en milímetros de mercurio (mmHg) y es de dos tipos, presión sistólica que es la presión máxima que ocurre cuando el corazón se contrae y la presión diastólica, siendo la presión mínima que ocurre cuando el corazón se relaja. La PA promedio para adultos sanos es de 120/80 mmHg y se considera un individuo con HTA cuando presenta valores iguales o superiores a 140/90 mmHg (Thivierge, 2022, PROY-NOM-030-SSA2-2017).

La HTA es una enfermedad multifactorial y poligénica asociada frecuentemente a alteraciones funcionales y/o estructurales de los órganos, como corazón, encéfalo, riñones y vasos sanguíneos (Weschenfelder, 2012). Se correlaciona directamente con el riesgo de accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria, además de otros padecimientos como, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal, hemorragia retiniana y discapacidad visual (WHO 2011).

La alta incidencia de HTA está estrechamente relacionada con la alta prevalencia de factores de riesgo, que pueden clasificarse en modificables (FRM) y no modificables (FRNM). Los FRM están ligados al estilo de vida, y pueden ser modificados por llevar una dieta inadecuada rica en calorías o grasas y pobre en consumo de vegetales y frutas, así como, el consumo excesivo de sal, alcohol y tabaco, el bajo nivel de actividad física y el sobrepeso. Por otra parte, los FRNM son las características estructurales de una persona que no se pueden cambiar, como la edad, antecedentes familiares de HTA, sexo y estructura genética (OMS, Pineda *et al.*, 2016).

Fisiopatología de la HTA

Los mecanismos que conducen al incremento de la HTA son extremadamente complejos e involucran factores neurohormonales, renales, metabólicos y vasculares (Jagadeesh *et al.*, 2015).

El riñón desempeña un papel crucial en el control de la PA, ya que regula la excreción de sodio y agua y la homeostasis del volumen extracelular. En la HTA existe un desequilibrio de la PA debido a un defecto del mecanismo de excreción de sodio (natriuresis) por presión (Nadar *et al.*, 2015).

El sistema renina-angiotensina (SRA) es un regulador clave de la presión arterial y la homeostasis de líquidos. Existe evidencia de que la SRA está involucrada en la HTA primaria, así como en el daño vascular, cardíaco y renal asociado con la HTA. En la actualidad, existe suficiente evidencia, para respaldar un papel importante del RAS en la fisiopatología de la HTA, ya que promueve la vasoconstricción de las arteriolas renales y sistémicas, la estimulación de la reabsorción de sodio en los túbulos renales y la liberación de aldosterona de las glándulas suprarrenales. Además, tanto Ang II como la aldosterona son también hormonas pleiotrópicas capaces de inducir efectos inflamatorios, proliferativos, profibróticos y oxidativos en el sistema cardiovascular, contribuyendo así a la aterosclerosis y daño a órganos por HTA (Jagadeesh *et al.*, 2015).

Otro factor importante a considerar en la fisiopatología de la HTA es el óxido nítrico (NO) el cual es producido por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). El NO se difunde hacia las células musculares lisas subyacentes del vaso provocando la dilatación del vaso. Otra forma en que el NO puede afectar la PA es a través de su interacción con el sistema renina-angiotensina. De hecho, se ha encontrado que el óxido nítrico inhibe la liberación de renina de las células glomerulares y, por lo tanto, reduce la actividad del sistema renina-angiotensina I (Rajendran *et al.*, 2013).

Hipertensión y genómica

Existen varios tipos de variantes genéticas en el genoma humano, de los cuales los más frecuentes son las variantes de un solo nucleótido (SNV). Las SNV, son un tipo de variante genética en el genoma humano que implica un cambio en un solo nucleótido en el ADN. (van Esch *et al.* 2009).

El acceso a las nuevas tecnologías genómicas han permitido profundizar en los mecanismos involucrados en la HTA y se ha mostrado la existencia de más de 500 loci genéticos asociados con esta entidad (Luft, 2020).

Entre los SNV que se han encontrado están las variantes de gen *ACE*. La proteína ACE es una carboxipeptidasa unida a la membrana que se puede encontrar en muchos tejidos, incluidos vasos sanguíneos, corazón, riñones, hígado y cerebro. La función más importante es degradar Ang II (y, en mucha menor medida, Ang I) al heptapéptido Ang 1–7, que ha demostrado tener propiedades vasodilatadoras, natriuréticas y antifibróticas (Patel, 2014) y se ha observado en mestizos mexicanos una asociación de las variantes rs2048683 y rs4240157 (Lozano-Gonzalez *et al.*,2020).

Por otro lado, los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) son proteínas de 21 a 30 kDa que pertenecen a una familia de inhibidores específicos que regulan la actividad proteolítica de todas las metaloproteinasas (MMP) y se ha demostrado que SNVs implicados en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis y la alteración de la placa de ateroma (Armstrong *et al.* 2007; Horne *et al.* 2007, Rodríguez-Pérez *et al.*, 2014).

Un estudio realizado en pacientes mestizos mexicanos mostró una asociación de los SNV rs5749511 en *TIMP3* y rs4789932, rs7501477 en *TIMP2* con el desarrollo de HTA. (Rodríguez-Pérez *et al.*, 2014). Otro estudio realizado en *NOS3*, mostró que portadores de la variante rs1799983 induce una disminución de la proteína NOS3 en portadores homocigotos (TT) y tiene una asociación con el desarrollo de HTA (OR=10,2; IC95%, 1,51-68,8; p=0,025) mientras que portadores heterocigotos GT se encuentran en mayor frecuencia en los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad coronaria (García-González *et al.*,2015).

Otro gen implicado es el *NO*, la *NO* sintasa endotelial (eNOS) es la enzima que genera *NO* en los vasos sanguíneos y regula la función vascular, además de desempeñar un papel protector sobre las células endoteliales y que se ha observado

que tres SNVs, y sus haplotipos que están asociados con HTA son: rs2070744, rs1799983 y rs1801133 (Coral-Vázquez *et al.*, 2013).

El gen *ADRA1A* que se encuentra en el cromosoma 8q21.2 y su variante rs1048101, el cual provoca un cambio de timidina en lugar de citosina, también está asociado con hipertensión y control autónomo del corazón en población Mexicana (Hernández-Pacheco *et al.*, 2014).

Otro gen asociado con HTA es el metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*). Particularmente, el alelo T de la variante rs1801133 genera una enzima termolábil con actividad reducida y los portadores homocigotos TT se ha asociado con un nivel de homocisteína plasmática moderadamente elevado. La hiperhomocisteinemia induce lesión oxidativa de las células endoteliales vasculares, constricción arteriolar, disfunción renal y aumento de la reabsorción de sodio, por lo que se ha identificado que se encuentra asociada con HTA. Estudios de metanálisis sugieren que la variante C677T de *MTHFR* está asociada con un mayor riesgo de hipertensión, en poblaciones asiáticas y blancas y la variante rs13306560 de *MTHFR* puede ser parte del proceso de hipertensión observado en poblaciones mestizas de mexicanos (Pérez-Razo *et al.*, 2015).

En otro estudio en una población mexicana sugieren que el alelo S del gen hemo oxigenasa-1 (*HMOX1*) está asociado con niveles elevados de presión arterial sistólica y diastólica, independientemente del estado del síndrome metabólico. Un estudio previo también reportó una asociación entre la variante no patogénica (-413T/A) y el incremento de la expresión de *HMOX1* con la hipertensión en mujeres japonesas. Sin embargo, el papel exacto de *HMOX1* en la HTA puede ser modulado por factores ambientales y genéticos adicionales. Por otro lado, se encontró que el alelo 609T de *NQO1* se asociaba con hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL-c solo en el grupo de individuos que padecían de síndrome metabólico (Martínez-Hernández, 2015).

Estudios recientes han demostrado que un receptor de adiponectina (receptor de cadherina T) que se expresa en las células del músculo liso endotelial y vascular,

está involucrado en diferentes enfermedades, tales como, la enfermedad de las arterias coronarias (EAC), la reestenosis, el síndrome metabólico, así como en diabetes tipo 2 (DT2) e hipertensión (Takeuchi *et al.*, 2007) sugiriendo que la T-cadherina juega un papel importante en la angiogénesis y la remodelación vascular (Lee *et al.*, 2013).

El gen *TRPV1* codifica para una proteína vanilloide de tipo 1 (TRPV1) y se ha mostrado, que este gen está relacionado con cáncer gástrico (López *et al.*, 2003), síndrome metabólico, resistencia a la insulina, obesidad e HTA en población Mexicana (Panchal *et al.*, 2018).

Objetivo general

Identificar variantes genéticas implicadas en el desarrollo de hipertensión en la población mexicana

Objetivos específicos

- Creación de un catálogo de variantes genéticas asociadas a HTA en la población mexicana.
- Conocer la frecuencia de estas variantes en la población mexicana y determinar si son variantes raras o enriquecidas en nuestra población.
- Comparar las frecuencias de las variantes con otras poblaciones

Metodología utilizada

Se realizó una búsqueda intencionada en bases de datos públicas con el fin de identificar las variantes asociadas a HTA en la población mexicana y poblaciones relacionadas. Cada una de estas variantes fueron buscadas en la base de datos gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org>) y 1000 genomes (<https://www.internationalgenome.org>) para conocer su frecuencia en la población latina y, de aquellas que se cuenta la información, también en la población mexicana

(tabla 1). Posteriormente, se identificaron las variantes presentes en la población amerindia que estuvieran enriquecidas en nuestra población en comparación con las otras poblaciones.

Resultados y discusión

Se identificaron un total de 105 SNV, en 50 genes previamente asociados con la HTA en la población mexicana. De estas variantes, 99 se encontraron en los autosomas, mientras que las otras 6 se localizaron en el cromosoma X. Se calcularon las frecuencias alélicas de estas SNVs en cuatro poblaciones: la población de ascendencia mexicana en Los Ángeles (AMA), cuyos datos se utilizaron para representar a la población mexicana, la población latina mestiza americana (Latina), la población europea no finlandesa (ENF) y la población africana-afroamericana (Africana) (véase la Tabla 1).

Tabla 1. Variantes genéticas asociadas a HTA en población mexicana.

Gen	rs	Alelo de riesgo	Frecuencia Alélica			
			AMA	Latina	ENF	Africana
ACE	rs4344	A	0.617	0.5485	0.4764	0.4058
	rs4335	A	0.617	0.5806	0.4806	0.7562
	rs4353	G	0.609	0.5519	0.48	0.3925
	rs4362	C	0.609	0.5987	0.4764	0.5834
	rs4363	A	0.609	0.593	0.474	0.5839
ACE2	rs2285666	T	0.365	0.3942	0.2001	0.2214
	rs2074192	T	0.417	0.3791	0.4541	0.3193
	rs4240157	T	0.792	0.7626	0.6461	0.4555
	rs2048683	G	0.833	0.7954	0.6324	0.7698
ADIPOQ	rs822396	A	0.859	0.8314	0.7935	0.7891
ADRA1A	rs11573185	A	0.609	0.5914	0.549	0.2357

<i>AGT</i>	rs4762	A	0.133	0.1244	0.1249	0.06252
	rs5051	T	0.688	0.6785	0.439	0.8455
	rs699	G	0.695	0.7186	0.4221	0.8408
	rs2493132	C	0.633	0.5851	0.3138	0.5085
	rs5050	G	0.203	0.1967	0.1745	0.148
	rs4762	A	0.133	0.1244	0.1249	0.06252
	rs5046	A	0.055	0.0908	0.1204	0.1222
	rs5049	T	0.078	0.1078	0.1209	0.2671
	rs7079	T	0.125	0.1675	0.3189	0.1077
<i>AKT1</i>	rs1130214	A	0.195	0.2205	0.2966	0.3647
	rs10141867	A	0.195	0.1972	0.2831	0.3111
	rs33925946	T	0.195	0.2075	0.2869	0.2824
<i>APLN</i>	rs3761581	C	0.052	0.0639	0.01739	0.2731
	rs56204867	G	0.042	0.06004	0.01608	0.2693
<i>APLNR</i>	rs7119375	G	0.742	0.7441	0.7262	0.8513
	rs10501367	C	0.734	0.7347	0.7258	0.7077
<i>APOA5</i>	rs3135506	C	0.102	0.1527	0.06371	0.06179
<i>APOB</i>	rs1042031	T	0.164	0.1229	0.1821	0.1537
<i>BCAT1</i>	rs12321766	G	0.484	0.5271	0.5345	0.5254
	rs7961152	C	0.672	0.6407	0.5247	0.698
<i>CABCOCO1</i>	rs1530440	C	0.719	0.2258	0.1828	0.05759
<i>CASZ1</i>	rs880315	C	0.484	0.5142	0.3688	0.1745
<i>CCDC170</i>	rs9479055	A	0.508	0.5392	0.5996	0.2036
<i>CDH13</i>	rs11646213	T	0.422	0.4882	0.605	0.2473
	rs11646411	G	0.055	0.06738	0.07775	0.07775
	rs6563943	A	0.336	0.3924	0.3613	0.7952
	rs3096277	C	0.797	0.74	0.771	0.6669
	rs3784990	G	0.867	0.8499	0.707	0.6057
	rs254340	G	0.844	0.8455	0.784	0.9251

<i>COL22A1</i>	rs6997709	T	0.211	0.1781	0.3026	0.1702
<i>COMT</i>	rs7756850	C	0.492	0.4634	0.3966	0.3448
<i>EDN1</i>	rs1800541	G	0.109	0.1158	0.1825	0.3902
	rs5369	G	0.938	0.9312	0.8807	0.8559
	rs1800469	G	0.602	0.5495	0.6911	0.7748
<i>ESR1</i>	rs3020404	C	0.406	0.3573	0.2923	0.05838
<i>FABP2</i>	rs1799883	C	0.719	0.7334	0.7284	0.7682
<i>GSTP1</i>	rs243865	T	0.211	0.2229	0.2457	0.0628
<i>IL1B</i>	rs3811058	C	0.188	0.165	0.07186	0.05365
<i>IL1F10</i>	rs1799983	G	0.805	0.8152	0.6767	0.89
<i>IL1RN</i>	rs419598	C	0.367	0.3209	0.2742	0.06687
	rs315952	C	0.234	0.2367	0.2973	0.434
	rs315951	G	0.234	0.2347	0.3299	0.4186
	rs16944	G	0.469	0.4338	0.6577	0.4557
<i>LDLR</i>	rs5925	C	0.539	0.5282	0.436	0.1949
<i>LIPC</i>	rs1800588	T	0.508	0.5615	0.2141	0.5083
<i>LPL</i>	rs320	G	0.219	0.2506	0.2692	0.3178
	rs328	G	0.062	0.05534	0.1004	0.07068
<i>LYPLAL1-AS1</i>	rs4846303	T	0.453	0.4929	0.2981	0.2567
<i>MMP12</i>	rs4680	A	0.398	0.4046	0.5198	0.3109
<i>MMP2-AS1</i>	rs243864	G	0.211	0.2222	0.247	0.06287
	rs11568819	A	0.031	0.03919	0.05966	0.05317
<i>MMP7</i>	rs11568818	C	0.328	0.3253	0.427	0.4525
	rs2276109	C	0.086	0.06604	0.1325	0.01986
<i>MTHFR</i>	rs1801133	A	0.469	0.5019	0.338	0.1087
	rs13306560	T	0.016	0.02607	0.0464	0.01286
<i>MTTP</i>	rs1800591	T	0.195	0.1887	0.2561	0.2754
<i>MYBPC1</i>	rs11110912	C	0.914	0.1132	0.174	0.06967
<i>NONE?</i>	rs1937506	A	0.344	0.3103	0.2695	0.1899

	rs2820037	T	0.148	0.152	0.1477	0.3581
	rs1361831	C	0.25	0.3243	0.4367	0.1669
	rs13209747	T	0.258	0.3203	0.4379	0.1554
<i>NOS3</i>	rs2070744	T	0.727	0.7358	0.6252	0.8493
	rs1800783	T	0.711	0.7192	0.6291	0.5734
	rs1799983	G	0.805	0.8152	0.6767	0.89
	rs3087459	C	0.109	0.1038	0.1821	0.2473
<i>NR2F2-AS1</i>	rs11632637	C	0.547	0.5495	0.6958	0.2183
	rs7182413	A	0.695	0.6872	0.6844	0.4986
	rs2398162	G	0.367	0.357	0.2682	0.08555
<i>PHACTR1</i>	rs9349379	G	0.367	0.3582	0.4253	0.07842
	rs1695	G	0.562	0.5175	0.3327	0.4477
<i>PLA2G5</i>	rs2148911	A	0.141	0.1179	0.05205	0.02445
	rs11573191	A	0.141	0.1229	0.1786	0.1697
	rs2227631	G	0.664	0.6259	0.4196	0.7342
<i>PPIAP55</i>	rs4291	A	0.75	0.7155	0.6244	0.6581
<i>RAET1E</i>	rs9371533	A	0.531	0.5171	0.4092	0.8086
	rs9383921	T	0.492	0.4765	0.3995	0.1994
<i>SOCS3</i>	rs4969168	G	0.766	0.7759	0.8694	0.3901
	rs7221341	C	0.75	0.7441	0.6413	0.6022
	rs9914220	T	0.125	0.1486	0.05845	0.3035
<i>TENM4</i>	rs478993	A	0.352	0.3747	0.2121	0.6219
<i>TGFB1</i>	rs1800470	A	0.547	0.4776	0.6061	0.5769
	rs1048101	G	0.516	0.5009	0.4466	0.7588
<i>TIMP2</i>	rs7501477	T	0.078	0.09574	0.1118	0.2715
	rs8080623	A	0.938	0.954	0.9365	0.6262
	rs8179090	G	0	0.002358	0.002918	0.02227
	rs8179091	G	0.562	0.5024	0.6273	0.7242
	rs8179093	T	0.562	0.5036	0.6264	0.7233

	rs8179096	A	0.062	0.03005	0.05889	0.1469
<i>TIMP3</i>	rs5749511	T	0.031	0.026	0.055	0.049
<i>TRIM56</i>	rs2026458	T	0.43	0.4033	0.4585	0.08207
<i>TRPV1</i>	rs222749	A	0.156	0.1177	0.05046	0.009989
	rs224534	A	0.414	0.3989	0.3577	0.0741
<i>ZNF652</i>	rs16948048	G	0.234	0.2175	0.3866	0.3903
<i>ZSCAN25</i>	rs776746	C	0.766	0.2085	0.071	0.702

En este estudio, se encontró 105 SNV asociadas con la hipertensión arterial (HTA) en la población AMA. Se realizó una comparación de las frecuencia alélicas de la población AMA y se clasificó en 3 rangos, donde las frecuencias >5% son frecuencias enriquecidas, aquellas con una frecuencia de entre 1%-4.9% se clasificaron como variantes raras y las SNVs con una frecuencia < 1% fueron consideradas como muy raras en la población AMA. De las 105 SNV, 100 están enriquecidas, 4 son raras y 1 es muy rara.

Las 100 SNV enriquecidas en la población AMA destacan tres variantes: rs11110912, rs776746 y rs1530440. Estas variantes presentaron una de las frecuencia alélicas más elevada en la población AMA en comparación con otras poblaciones analizadas en este estudio. En particular, la variante rs11110912 con una frecuencia alélica (FA) del 0.914 en la población AMA, mientras que en las poblaciones Latina, ENF y Africana presenta una frecuencia alélica de 0.113, 0.174 y 0.070, respectivamente. La variante rs776746 presenta una FA de 0.766 en la población AMA, y en las poblaciones Latina, ENF y Africana presentaron una FA de 0.209, 0.071 y 0.702, respectivamente. Por último, la variante rs1530440 con una FA de 0.719 en la población AMA, y en las poblaciones Latina, ENF y Africana cuenta con una frecuencia alélica de 0.226, 0.183 y 0.058, respectivamente.

El estudio de Galaviz-Hernández, et. al., reporta que la frecuencia del alelo CYP3A5*3 (rs776746) es mayor en grupos indígenas con menor ascendencia amerindia, mientras que el alelo CYP3A5*1 disminuye el riesgo de HTA en mujeres

indígenas mexicanas. La expresión de *CYP3A5* depende de polimorfismos que varían en frecuencia en diferentes poblaciones y afecta la metabolización de fármacos y compuestos endógenos. Se encontró la frecuencia más alta de *CYP3A5*3* en grupos con baja ascendencia amerindia y la frecuencia más alta de *CYP3A5*1* en grupos con alta ascendencia amerindia, similar a lo reportado en otros estudios (Galaviz-Hernández, et.al.,2020).

La SNV rs1530440 ha sido objeto de investigación en el estudio de asociación genómica llevado a cabo por Newton et al. En este estudio reportaron una disminución de la PA asociada a esta variante (OR =0.95). Esta SNV se encuentra en la región intrónica de la posición 10q21, donde hay tres genes cercanos: *ARID5B*, *TMEM26*, *RTKN2* y *RHOBTB1*. Entre ellos, *ARID5B* es un gen que codifica para una proteína que pertenece a la familia de factores de transcripción que contienen un dominio interactivo rico en AT (ARID). Este gen está altamente expresado en el tejido cardiovascular y se ha relacionado con la diferenciación de células musculares lisas. Además, la familia Rho de GTPasas, que incluye *RTKN2* y *RHOBTB1*, es una proteína que convierte guanina trifosfato en guanina difosfato y puede estar involucrada en la modulación de la hipertensión sensible a la sal (Newton et. al., 2009)

Un estudio previo ha mostrado que la variante rs11110912 se relaciona con un aumento en el riesgo de desarrollar HTA. Es importante destacar que esta SNV es poco común en otras poblaciones, por lo que se ha estudiado muy poco sobre cómo podría afectar la presión arterial y cuál es su importancia clínica. Además, se necesita conocer mejor su distribución en diferentes poblaciones para determinar su relevancia en términos de salud pública(Wang et. al., 2019).

Cuatro SNV fueron raras en la población de AMA. Estas variantes son: rs13306560, rs5749511, rs11568819 y rs56204867 y al compararlas con las otras poblaciones se observó una frecuencia muy similar. Un estudio realizado por Perez-Razo et. al. encontró que la rs13306560 estaba asociada con la HTA en adultos, pero no en

niños. Además, observó que el alelo A de esta SNV , así como la metilación in vitro de secuencias CpG, redujeron la actividad promotora de la región reguladora del gen *MTHFR*. Estos hallazgos sugieren que este polimorfismo podría estar involucrado en el desarrollo de la hipertensión esencial en poblaciones mestizas mexicanas.

De las otras tres variantes raras (rs5749511, rs11568819 y rs56204867) , se sabe que tienen una frecuencia baja en todas las poblaciones, incluyendo la población mexicana de AMA. Sin embargo, a diferencia de rs13306560, estas variantes no han sido estudiadas en profundidad, por lo que es necesario realizar más estudios para profundizar en su función en la población mexicana y en otras poblaciones. Es posible que estas variantes tengan una mayor relevancia en otros grupos étnicos o que puedan tener un efecto conjunto con otras variantes en la población mexicana. En cualquier caso, se requiere más investigación para determinar el papel exacto de estas variantes en la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares.

Conclusión

Este estudio señala la importancia de realizar estudios genómicos en cada población ya que como se mencionó anteriormente, algunas variantes pueden ser frecuentes en unas poblaciones y raras en la mexicana o viceversa . Al encontrar una mayor frecuencia de las variantes rs11110912, rs776746 y rs1530440 en la población de ascendencia mexicana en Los Ángeles en comparación con otras poblaciones, se sugiere que estas variantes pueden ser factores importantes de riesgo para la HTA en esta población.

Al tener en cuenta estos hallazgos, se pueden desarrollar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas y personalizadas para la población de ascendencia mexicana en Los Ángeles y, potencialmente, en otras poblaciones similares. Además, estos resultados subrayan la importancia de incluir la diversidad étnica y genética en los estudios de investigación médica para garantizar que las intervenciones sean eficaces y seguras para todas las poblaciones.

Recomendaciones

Es recomendable realizar futuros estudios para profundizar en el conocimiento de estas SNV y su relación con el desarrollo de la HTA en la población de AMA. En particular, se necesitan investigaciones adicionales para determinar cómo estas SNV interactúan con otros factores de riesgo, como la edad, el estilo de vida y los factores ambientales. Además, estos estudios podrían explorar cómo se pueden utilizar estas SNV para predecir y prevenir la HTA en esta población específica. La identificación temprana de la predisposición genética a la HTA en la población de AMA podría permitir un tratamiento y un manejo más efectivo de la enfermedad, lo que a su vez podría mejorar los resultados clínicos.

En general, los resultados de estos estudios podrían tener implicaciones importantes para la atención médica y la prevención de la HTA en la población Mexicana. Sería valioso para la comunidad científica y médica continuar investigando estas variantes genéticas en esta población, y para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas para abordar la HTA y mejorar la salud cardiovascular de esta población.

Bibliografía

Armstrong, C., Abilleira, S., Sitzer, M., Markus, H. S., & Bevan, S. (2007). Polymorphisms in MMP family and TIMP genes and carotid artery intima-media thickness. *Stroke*, 38(11), 2895-2899.

Beaney, T., Schutte, A. E., Stergiou, G. S., Borghi, C., Burger, D., *et al* (2020). May Measurement Month 2019: The Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension* 76(2), 333–341.

Coral-Vázquez, R. M., Romero Arauz, J. F., Canizales-Quinteros, S., Coronel, A., Valencia Villalvazo, E. Y., *et al.* (2013). Analysis of polymorphisms and haplotypes in genes associated with vascular tone, hypertension and oxidative stress in Mexican-Mestizo women with severe preeclampsia. *Clinical biochemistry*, 46(7-8), 627–632.

Devaney, J. M., Gordish-Dressman, H., Harmon, B. T., Bradbury, M. K., Devaney, S. A., Hoffman, E. P., & Gordon, P. M. (2011). AKT1 polymorphisms are associated with risk for metabolic syndrome. *Human genetics*, 129, 129–139.

Galaviz-Hernández, C., Lazalde-Ramos, B. P., Lares-Assef, I., *et al.* (2020). Influence of Genetic Admixture Components on CYP3A5*3 Allele-Associated Hypertension in Amerindian Populations From Northwest Mexico. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 638.

García-González, I., Solís-Cárdenas, A. de J., Flores-Ocampo, J. A., Alejos-Mex, R., Herrera-Sánchez, L. F., & González-Herrera, L. J. (2015). Polimorfismos G894T del gen NOS3 y G1958A del gen MTHFD1 y riesgo de cardiopatía isquémica en Yucatán, México. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 27(2), 64–73.

Hernández-Pacheco, G., González-Hermosillo, A., Murata, C., Yescas, P., Espínola-Zavaleta, N., *et al.* (2014). Arg347Cys polymorphism of α 1a-adrenergic receptor in vasovagal syncope. Case-control study in a Mexican population. *Autonomic Neuroscience*, 183, 66–71.

Horne, B. D., Camp, N. J., Carlquist, J. F., Muhlestein, J. B., Kolek, M. J., Nicholas, Z. P., *et al.* (2007). Multiple-polymorphism associations of 7 matrix metalloproteinase and tissue inhibitor metalloproteinase genes with myocardial infarction and angiographic coronary artery disease. *American heart journal*, 153(3), 368-374..

Huang, R., Deng, L., Shen, A., *et al.* (2013). Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 genes polymorphism with isolated systolic hypertension in Chinese Han population. *International Journal of Medical Sciences*, 10(7), 840-847.

Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2018). Recuperado de <http://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>

Jagadeesh, G., Balakumar, P., & Maung-U, K. (2015). Pathophysiology of Heart Failure. En G. Jagadeesh, P. Balakumar, & K. Maung-U (Eds.), *Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease* (pp. 37-55).

Lee, J. H., Shin, D. J., Park, S., Kang, S. M., Jang, Y., & Lee, S. H. (2013). Association between CDH13 Variants and Cardiometabolic and Vascular Phenotypes in a Korean Population. *Yonsei Medical Journal*, 54(6), 1305-1312.

López-Carrillo, L., López-Cervantes, M., Robles-Díaz, G., Ramírez-Espitia, A., Mohar-Betancourt, *et al.* (2003). Capsaicin consumption, *Helicobacter pylori* positivity and gastric cancer in Mexico. *International journal of cancer*, 106(2), 277–282.

Lozano-Gonzalez, K., Padilla-Rodríguez, E., Taxis, T., Gutiérrez, M. N., Rodríguez-Dorantes, M., *et al.* (2020). Allele Frequency of ACE2 Intron Variants and Its Association with Blood Pressure. *DNA and cell biology*, 39(11), 2095–2101.

Luft, F. C. (2020). *Molecular genetics of human hypertension. Current Opinion in Cardiology*, 35(3), 249–257.

Martínez-Hernández, A., Córdova, E. J., Rosillo-Salazar, O., García-Ortíz, H., Contreras-Cubas, C., *et al.* (2015). Association of HMOX1 and NQO1 Polymorphisms with Metabolic Syndrome Components. *PloS one*, 10(5), e0123313.

Martínez-Rodríguez, Nancy; Posadas-Romero, Carlos; Villarreal-Molina, Teresa; Vallejo, Maite; Del-Valle-Mondragón, Leonardo; *et al.* (2013). Single Nucleotide Polymorphisms of the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gene Are Associated with Essential Hypertension and Increased ACE Enzyme Levels in Mexican Individuals. *PLoS ONE*, 8(5), e65700

Nadar, S., & Lip, G. Y. H. (Eds.). (2015). *Hypertension* (2nd ed.). Oxford, UK: Oxford Cardiology Library.

Navas Santos, L., Nolasco Monterroso, C., Carmona Moriel, C. E., López Zamorano, M. D., & García González, M. (2016). Relación entre la ingesta de sal y la presión arterial en pacientes hipertensos. *Enfermería Nefrológica*, 19(1), 20-28.

Newton-Cheh, C., Johnson, T., Gateva, V., Tobin, M. D., Bochud, M., *et al.* (2009). Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nature genetics*, 41(6), 666–676.

Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017. (2017). Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. México: Secretaría de Salud.

Panchal, S. K., Bliss, E., & Brown, L. (2018). Capsaicin in Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 10(5), 630.

Patel, S. K., Velkoska, E., Freeman, M., Wai, B., Lancefield, T. F., & Burrell, L. M. (2014). From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Frontiers in physiology*, 5, 227.

Pérez-Razo, J. C., Cano-Martínez, L. J., Vargas Alarcón, G., Canizales-Quinteros, S., Martínez-Rodríguez, N., *et al.* (2015). Functional Polymorphism rs13306560 of the MTHFR Gene Is Associated With Essential Hypertension in a Mexican-Mestizo Population. *CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation: Cardiovascular Genetics*, 8(4), 603–609. doi:10.1161/circgenetics.114.0 *et al.*

Pineda P., Jorge Armando, Arias Moncada, Leydis, Linares Despaigne, Manuel de Jesús, *et al.* (2016). Factores de riesgo aterogénico de hipertensión arterial en el anciano. *MEDISAN et al.*

PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. México: Secretaría de Salud; 2017.

Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., & Nishigaki, I. (2013). The vascular endothelium and human diseases. *International journal of biological sciences*, 9(10), 1057–1069.

Richardson, S., Hirsch, J.S., Narasimhan, M., Crawford, J.M., McGinn, T., *et al.* (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052–2059.

Ríos-González, B. E., Ibarra-Cortés, B., Ramírez-López, G., Sánchez-Corona, J., & Magaña-Torres, M. T. (2014). Association of polymorphisms of genes involved in lipid metabolism with blood pressure and lipid values in Mexican hypertensive individuals. *Disease Markers*, 2014, 9 pages.

Rodríguez-Pérez, J.M., Martínez-Rodríguez, N., Vargas-Alarcón, G., Vallejo, M., Monroy-Muñoz, I.E., et al. (2014). TIMP2 gene polymorphisms are associated with hypertension in patients with myocardial infarction. *Journal of genetics*, 93(2), 517–522.

SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. (2014). Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a Latino population. *JAMA*, 311(22), 2305-2314.

SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. (2014). Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*, 506(7486), 97-101.

Surma, S., Romańczyk, M., & Łabuzek, K. (2020). Coronavirus SARS-Cov-2 and arterial hypertension - facts and myths. *Pol Merkur Lekarski*, 48(285), 195-198.

Thivierge, B.M.E. (2022). Blood pressure. *Salem Press Encyclopedia of Science*.

Van Esch, A.A., Lamberts, M.P., te Morsche, R.H., et al. (2009). Polymorphisms in gene encoding TRPV1-receptor involved in pain perception are unrelated to chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterology*, 9, 97.

Vargas-Alarcon, G., Martinez-Rodriguez, N., Velazquez-Cruz, R., Perez-Mendez, O., Posadas-Sanchez, R., et al. (2016). The T>A (rs11646213) gene polymorphism of cadherin-13 (CDH13) gene is associated with decreased risk of developing hypertension in Mexican population. *Immunobiology*, S0171298516303655.

Vosler, M., & Weber, S. (2013). *Arterial Hypertension*. Nova Science Publishers, Inc.

Wang, T., Liu, C., Jia, L., & Ding, J. (2019). The association between apelin polymorphisms and hypertension in China: A meta-analysis. *Journal of the Renin-angiotensin-aldosterone System : JRAAS*, 20(1), 1470320319827204.

Weschenfelder, D., & Gue, J. (2012). Hipertensión arterial: principales factores de riesgo modificables en la estrategia de salud de la familia. *Enfermería global*, 26, 344-353.

World Health Organization. (2011). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. World Health Organization.

Zhang, L., Liu, R., Wang, Z., Culver, D. A., & Wu, R. (2012). Modeling haplotype-haplotype interactions in case-control genetic association studies. *Frontiers in Genetics*, 3, 2.