

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO EL HOMBRE Y SU AMBIENTE
LICENCIATURA EN BIOLOGÍA

INFORME FINAL DE SERVICIO SOCIAL POR ACTIVIDADES
VINCULADAS CON LA PROFESIÓN

*“Análisis de asociación de los SNPs rs5182 (AGTR1) y rs5051
(AGT) con hipertensión arterial en adultos mexicanos”.*

PRESENTA:



Verónica Castañeda Carranza

Matricula: 2183069483

ASESOR INTERNO:



Dra. María Judith Castellanos Moguel

Laboratorio de Micología

Departamento El Hombre y su Ambiente

No, económico 28248

ASESOR EXTERNO:



Dr. Rafael Velázquez Cruz

Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad donde intervienen factores genéticos y ambientales, esta patología afecta a más del 30% de los mexicanos (Kunes y Zicha, 2009) y actualmente es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo (Zhou *et al.*, 2021). La OMS define a la HTA como una “presión arterial sistólica igual o superior a 140 mmHg y / o una presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg”, también resalta que los niveles normales de presión arterial sistólica y diastólica (120/80 mmHg) son importantes para el funcionamiento adecuado de órganos vitales como el corazón, el cerebro, los riñones y el bienestar en general (WHO, 2013).

Existen factores de riesgo para HTA, los modificables (como la obesidad, sedentarismo, tabaquismo y dislipidemia) y los no modificables (edad, sexo y antecedentes heredofamiliares) (Weschenfelder *et al.*, 2012; Villareal *et al.*, 2020). La HTA en sus inicios es asintomática, o bien, produce síntomas inespecíficos que difícilmente el paciente los asocia a la enfermedad (Rosas *et al.*, 2004). Sin embargo se ha encontrado una relación clínica de HTA primaria con otras patologías (como diabetes, aterosclerosis e hiperlipidemia, todas ellas componentes del síndrome metabólico) y se ha observado que los genes que intervienen en estas patologías también están implicados en la HTA (Fonte *et al.*, 2008). Por el momento se han identificado unos 150 loci cromosómicos que contienen genes directa o indirectamente relacionados con la HTA. Estos genes codifican proteínas que influyen en cualquiera de los factores fisiopatológicos determinantes de HTA: contractibilidad miocárdica, volemia y resistencia vascular (Quiroga, 2010).

Los genes candidatos más importantes en relación con la HTA son los que se encuentran relacionados al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Además ciertas variantes (polimorfismos) de estos genes se encuentran con mayor frecuencia en la población hipertensa, por eso son considerados alelos de riesgo (Quiroga, 2010). En el presente proyecto se abordará la asociación de dos polimorfismos, el AGTR1 y AGT con la HTA en población adulta mexicana. De acuerdo con Iniesta (2005) los SNP son cambios de una única base, por lo que a éstos se les llama polimorfismos de un único nucleótido (*single nucleotide polymorphism* [SNP]).

La angiotensina II interactúa con dos tipos de receptores de la superficie celular, tipo 1 y tipo 2, codificados por los genes AGTR1 y AGTR2, de los cuales el primero es el más importante, ya que su expresión aumentada induce hipertrofia del miocardio e HTA (Quiroga, 2010). Por otro lado se ha observado un nivel más alto del angiotensinógeno (AGT) en pacientes hipertensos que en los sujetos normotensos (Ramírez *et al.*, 2011). En el gen del angiotensinógeno se conocen muchas variantes, pero fundamentalmente dos han sido asociadas con la hipertensión arterial: aquellas que presentan un cambio de metionina a treonina (M/T) en los codones 174 y 235. Por lo tanto, los individuos que portan estos alelos poseen un riesgo relativo 40% mayor de sufrir hipertensión que aquellos que no los portan (Favela, 2010).

De esta manera, mediante un estudio de cohorte se examinó dicha asociación, el proceso consistió en cuatro etapas: 1) búsqueda y revisión de literatura, 2) identificación y selección de vías de señalización en las que están involucrados los genes, 3) identificación y selección de las SNVs y posteriormente la genotipificación, se usó TaqMan SNP Genotyping (Applied Biosystems, Massachusetts, MA, EE. UU.). En un sistema de PCR en tiempo-Real QuantStudio 7 Flex Real-Time PCR (Applied Biosystems, Massachusetts, MA, EE. UU.). La asignación de los genotipos de las variantes genéticas se realizó mediante el software SDS versión 2.2.1. Posteriormente se realizó un análisis descriptivo y finalmente un reporte integral sobre la asociación entre estos factores genéticos asociados con el desarrollo de HTA.

Características generales

a) Lugar de realización del Servicio Social

Se realizó en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), ubicado en Periférico Sur 4809, Colonia Arenal Tepepan, Tlalpan, Ciudad de México. Dentro de las instalaciones del Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo ubicado en el tercer piso, el cual se encuentra desde el 2017 a cargo del Dr. Rafael Velázquez Cruz. El laboratorio se enfoca en el estudio de los mecanismos genéticos y epigenéticos relacionados con las enfermedades del metabolismo óseo y del metabolismo mineral, en particular la osteoporosis. Las líneas de investigación comprenden proyectos sobre la identificación de marcadores genéticos de riesgo de osteoporosis, caracterización de la composición del microbiota intestinal, la búsqueda de biomarcadores del remodelado óseo para el diagnóstico de la osteoporosis y la identificación de micro ARNs involucrados en la diferenciación de monocitos a osteoclastos.

b) Marco Institucional. Misión y Visión de la institución

El INMEGEN es una institución de atención médica, enseñanza e investigación científica perteneciente a la Secretaría de Salud de México cuya especialidad es la medicina genómica. Su misión es contribuir a la salud de la población de México, mediante la investigación, la formación de recursos humanos, así como la vinculación con el sector productivo para acelerar el acceso a bienes y servicios innovadores que elevan los niveles en la calidad de vida de los mexicanos e impulsen una cultura de prevención que ayude a disminuir los costos en salud. Todo esto regido por investigación de punta para desarrollar nuevas tecnologías enfocadas en la detección oportuna de las enfermedades más frecuentes en México.

La misión del INMEGEN es contribuir a la salud de la población de México, mediante la investigación, la formación de recursos humanos, así como la vinculación con el sector productivo para acelerar el acceso a bienes y servicios innovadores que elevan los niveles en la calidad de vida de los mexicanos e impulsen una cultura de prevención que ayude a

disminuir los costos en salud. Todo esto regido por investigación de punta para desarrollar nuevas tecnologías enfocadas en la detección oportuna de las enfermedades más frecuentes en México.

La visión del INMEGEN es que este instituto sea el referente nacional e internacional de investigación, desarrollo de políticas públicas e innovación en la salud preventiva. Sentando precedente de cómo la investigación en genómica puede tener un impacto directo en la toma de decisiones que cambien el panorama de las enfermedades que más afectan a México.

c) Objetivo

Realizar un análisis de la asociación de los SNP's (AGTR1 y AGT) con la hipertensión arterial en adultos mexicanos.

Descripción de las actividades desarrolladas

Entre las actividades desempeñadas, se hizo un entrenamiento en el manejo de micropipetas, el cual consistió en conocer las diferentes medidas y su manejo adecuado para posteriormente realizar procedimientos científicos con micropipetas de diferentes medidas.

Extracción del ADN. Este procedimiento consistió en el apoyo de toma de muestra sanguínea en el Instituto Nacional de Rehabilitación para posteriormente realizar la extracción de material genético mediante un protocolo de extracción con el Kit Purigen de Qiagen.

Extracción de ADN (microbiota): Se apoyó en la extracción del ADN de microbiota en muestras fecales con su respectivo protocolo de extracción (Kit Power Feccal Pro).

La cuantificación de muestras y diluciones se realizó una vez extraído el material genético se hicieron diluciones a 100 ng/μl y a 5 ng/μl. Posteriormente mediante el equipo NanoDrop 3000 Thermo Scientific se cuantificaron los ácidos nucleicos puestos anteriormente en criotubos y se documentó en la bitácora del laboratorio.

Se prepararon Mastermix y se llenaron microplacas de 96 pocillos (5 μl de Mastermix por pocillo) con diferentes muestras para PCR multiplex. Se llevó a cabo la genotipificación, el laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo, cuenta con el equipo QuantStudio 7 Flex Real-Time PCR (Applied Biosystems, Massachusetts, MA, EE. UU.) y el software SDS versión 2.2.1 los cuales permitieron realizar este último procedimiento.

Apoyo mediante el Software de visualización 3D- DXA: se midió la densidad mineral ósea (DMO) de huesos de caderas, fémur, costillas y húmero de diferentes pacientes.

Se realizó una búsqueda bibliográfica para apoyar en el área de proteómica. Se elaboró una lista de biomarcadores y proteínas para elaborar una investigación sobre artículos relacionados a las enfermedades del metabolismo óseo y retinopatía.

Descripción del vínculo de las actividades desarrolladas con los objetivos de formación del plan de estudios.

El plan de estudios de la Licenciatura en Biología de la Universidad Autónoma Metropolitana menciona entre varios aspectos que uno de los objetivos es el manejo de actitud crítica, científica, creativa e interdisciplinaria, mediante la identificación y estudio de problemas relacionados con procesos biológicos fundamentales que rigen las interacciones de los seres vivos y su medio ambiente, enfatizando el proceso salud enfermedad enmarcado dentro del contexto social vigente. Esto fue incluido durante la realización del servicio social, ya que se basa en un estudio epidemiológico genético, que este se centra en el estudio de los determinantes genéticos de la enfermedad, así como en el estudio del efecto conjunto entre los genes y los determinantes no genéticos (factores ambientales).

Asimismo, durante este periodo donde se realizaron actividades relacionadas a la licenciatura, se integraron conocimientos aprendidos en diferentes módulos, dentro de estos fueron incluidos el segundo y tercer trimestre de la licenciatura (Procesos Celulares Fundamentales y Energía y consumo de Sustancias Fundamentales), ya que en el momento de hacer las extracciones de material genético (ADN) se tuvieron que utilizar conocimientos sobre los genes, las proteínas y los ácidos nucleicos para el manejo y la conservación de estos. De igual modo para la elaboración de las PCR se emplearon conocimientos sobre el dogma central de la biología molecular y la replicación del ADN, ya que en esta técnica participan proteínas para sintetizar dos nuevas hebras de ADN a partir de otra hebra que funciona como molde.

Por último se cumplió con los objetivos del plan de estudios retomando conocimientos del cuarto trimestre (Plagas y enfermedades de un recurso natural), durante el apoyo en la búsqueda bibliográfica de biomarcadores ya que gracias a eso se estudiaron principales factores genéticos que permiten la manifestación de una enfermedad, en este caso relacionadas al metabolismo óseo y retinopatía.

Referencias

- Favela Gámez, R. (2010). Evaluación de polimorfismos genéticos asociados a hipertensión arterial.
- Fonte Medina, N., Paz Paula, E., Sanabria Negrín, J. G., Martínez Medina, J. R., & Bencomo Fonte, L. M. (2008). Hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y obesidad fundamentales componentes del síndrome metabólico. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 12(1), 142-150.
- Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*, 19, 333-341.
- Kunes, J. y Zicha, J. (2009). La interacción de factores genéticos y ambientales en la etiología de la hipertensión. *Investigación fisiológica*, 58 (Suplemento 2), S33-S41.

- Quiroga de Michelena, M. I. (2010). Hipertensión arterial: aspectos genéticos. In *Anales de la Facultad de Medicina* (71) 4, pp. 231-235. UNMSM. Facultad de Medicina.
- Ramírez-Bello, J., Pérez-Méndez, O., Ramírez-Fuentes, S., Carrillo-Sánchez, S., Vargas-Alarcón, G., & Fragoso, J. M. (2011). Genética y genómica de la hipertensión arterial: una actualización. *Archivos de cardiología de México*, 81(3), 240-250.
- Villarreal-Ríos, E., Camacho-Álvarez, I. A., Vargas-Daza, E. R., Galicia-Rodríguez, L., Martínez-González, L., & Escorcía Reyes, V. (2020). Antecedente heredofamiliar de hipertensión (padre-madre), factor de riesgo para familia hipertensa (hijos). *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 13(1), 15-21.
- Weschenfelder Magrini, D., & Gue Martini, J. (2012). Hipertensión arterial: principales factores de riesgo modificables en la estrategia salud de la familia. *Enfermería Global*, 11(26), 344-353.
- World Health Organization. (2013). *A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013* (No. WHO/DCO/WHD/2013.2). World Health Organization.
- Zhou, B., Carrillo-Larco, RM, Danaei, G., Riley, LM, Paciorek, CJ, Stevens, GA, ... & Breckenkamp, J. (2021). Tendencias mundiales en la prevalencia de la hipertensión y el progreso en el tratamiento y control de 1990 a 2019: un análisis combinado de 1201 estudios representativos de la población con 104 millones de participantes. *The Lancet*, 398 (10304), 957-980.