



DIVISIÓN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
POSGRADO EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

“Asociación de variantes genéticas con huellas de selección positiva con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad arterial coronaria en población mexicana”

T E S I S

Que para obtener el grado de maestra en Biología Experimental

P R E S E N T A

Q.F.B. Erika Vanessa Molina Murillo

Matrícula: 2193801653

C O M I T É T U T O R

Codirector interno: Dr. Francisco Javier Alarcón Aguilar

Codirectora externa: Dra. María Teresa Villarreal Molina

Asesora: Dra. Mayra Domínguez Pérez

J U R A D O

Presidente: Dr. Julio César Almanza Pérez

Secretaria: Dra. Mayra Domínguez Pérez

Vocal: Dr. Samuel Canizales Quinteros

Vocal: Dr. Gerardo Blancas Flores

Correo: vanessamolina@xanum.uam.mx correo: evmm28@gmail.com

Iztapalapa, Ciudad de México, 27 de julio de 2022

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Ciudad de México, a 27 de julio de 2022

Comisión Académica del Posgrado en Biología Experimental
Presente

La que suscribe Erika Vanessa Molina Murillo alumna con número de matrícula 2193801653, de la Maestría en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa (UAM-I), manifiesto mi compromiso de mantener de forma confidencial y de no utilizar, divulgar o difundir por ningún medio, en beneficio propio o de terceros, la información, la documentación y datos de toda índole a los que tenga acceso y reciba con motivo al proyecto de investigación **“asociación de variantes genéticas con huellas de selección positiva con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad arterial coronaria en población mexicana”** a desarrollar en la Universidad Autónoma Metropolitana, lo anterior en términos del artículo 6, fracción V, de los Lineamientos para el Acceso a la Información de la Universidad Autónoma Metropolitana. Esta obligación subsistirá incluso después de haber obtenido el grado.

En caso de que contravenga este compromiso, la Universidad se reserva el derecho de ejercer las acciones civiles y penales que procedan y en consecuencia, asumo cualquier responsabilidad por el manejo indebido o sin la previa autorización expresa de la UAM-I de la referida información o resultados, así como por los eventuales perjuicios que pudiese ocasionarse a esta Casa de Estudios.

Erika Vanessa Molina Murillo

Nombre completo y firma autógrafa*

* Firmar con tinta azul

Declaración de originalidad

La que suscribe Erika Vanessa Molina Murillo, alumna del Posgrado de Biología Experimental, de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa y autora de la tesis titulada: **“Asociación de variantes genéticas con huellas de selección positiva con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad arterial coronaria en población mexicana”**,

Declaro que:

1. La tesis o idónea comunicación de resultados que presento ante el honorable jurado para la obtención del grado de Maestra es de mi autoría y original creación, producto del resultado de mi trabajo de investigación personal e individual; el cual cuenta con las correspondientes citas textuales del material bibliográfico utilizado y con el debido otorgamiento de los créditos autorales.
2. En la tesis o idónea comunicación de resultados no he reproducido párrafos completos; ilustraciones, fotografías, diagramas, cuadros y tablas, sin otorgamiento del crédito autoral y fuente correspondiente.
3. En consecuencia, relevo de toda responsabilidad a la Universidad Autónoma Metropolitana de cualquier demanda o reclamación que llegara a formular alguna persona física o moral que se considere con derecho sobre la tesis o idónea comunicación de resultados, respondiendo por la autoría y originalidad de la misma, asumiendo todas las consecuencias económicas y jurídicas si ésta no fuese de mi creación.

La presente declaración de originalidad se firma en la Ciudad de México el 27 de julio de 2022.

Atentamente

Erika Vanessa Molina Murillo

Nombre y firma del alumno

Este documento debe ser firmado con tinta azul y debe anexarse copia en la tesis o idónea comunicación de resultados (tesina, reporte, etc.), el documento original será conservado por el Coordinador del Posgrado.

“El Programa de Maestría en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 001481, en el Nivel Consolidado y cuenta con apoyo del mismo Consejo, clave DAFCYT-2003IMPTNNN0020”

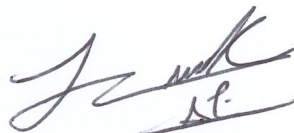
Número de registro de la beca otorgada por CONACYT: 763377

El jurado designado por la Comisión Académica del Posgrado en Biología Experimental de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la Tesis titulada: **“Asociación de variantes genéticas con huellas de selección positiva con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad arterial coronaria”** que presentó la **Q.F.B. Erika Vanessa Molina Murillo** el día 27 de julio del año 2022.

Sinodales

Presidente

Dr. Julio César Almanza Pérez.
Laboratorio de Farmacología.
Departamento de Ciencias de la Salud.
División Ciencias Biológicas y de la Salud. UAM-Iztapalapa.



Firma

Secretaria

Dra. Mayra Domínguez Pérez.
Laboratorio de Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Nacional de Medicina Genómica.



Firma

Vocal

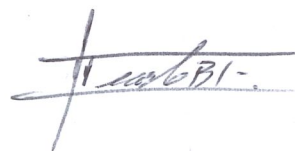
Dr. Samuel Canizales Quinteros.
Unidad Periférica de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Facultad de Química, UNAM en el INMEGEN.



Firma

Vocal

Dr. Gerardo Blancas Flores.
Laboratorio de Farmacología.
Departamento de Ciencias de la Salud.
División Ciencias Biológicas y de la Salud. UAM-Iztapalapa.



Firma

Comité tutor

Codirector Interno:

Dr. Francisco Javier Alarcón Aguilar.

Profesor Investigador Titular C de tiempo completo.

Adscripción: Laboratorio de Farmacología. Departamento de Ciencias de la Salud.
División Ciencias Biológicas y de la Salud. UAM-Iztapalapa.

Email: aaaf@xanum.uam.mx

Codirectora Externa:

Dra. María Teresa Villarreal Molina.

Investigador en Ciencias Médicas E

Adscripción: Laboratorio de Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Nacional de
Medicina Genómica.

Email: mvillareal@inmegen.gob.mx

Asesora:

Dra. Mayra Dominguez Perez

Investigador en Ciencias Médicas C

Adscripción: Laboratorio de Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Nacional de
Medicina Genómica.

Email: mdominguez@inmegen.gob.mx

Agradecimientos

Al **posgrado en biología experimental** por la oportunidad de ser parte de sus estudiantes en una de las mejores universidades del país.

Al **CONAcyT** por haberme otorgado la beca durante la maestría.

A la **Dra. Teresa Villarreal** por darme la oportunidad de ser su alumna y brindarme todas las facilidades en su laboratorio de enfermedades cardiovasculares para poder realizar mi proyecto de investigación sin ningún inconveniente. Gracias por transmitirme sus conocimientos y brindarme su tiempo. También, le agradezco por ser una excelente persona conmigo, brindarme su ayuda en todo momento y estar pendiente de mi salud.

Al **Dr. Francisco Alarcón** por aceptar ser mi director interno y brindarme su apoyo en todo momento durante la maestría. Gracias por sus consejos académicos, sus observaciones, comentarios y enseñanzas para la mejora de mi tesis.

A la **Dra. Mayra Domínguez** por brindarme su apoyo para que mis experimentos fueran un éxito. Le agradezco sus enseñanzas. Gracias por los comentarios para enriquecer el proyecto. Agradezco por su paciencia, su ayuda cada día y por estar pendiente de mi salud.

A los **miembros del jurado**, Dr. Julio Almanza, Dra. Mayra Domínguez, Dr. Samuel Canizales y al Dr. Gerardo Blancas por aceptar formar parte de mi jurado y apoyarme en esta etapa. Agradezco el tomarse el tiempo para revisar mi tesis y brindarme sus comentarios/sugerencias para la mejora de la tesis.

A **Dios** totalmente agradecida por todo lo que me ha permitido vivir, por darme salud, por todas las bendiciones, por las oportunidades que me regala, por la familia y amigos que me ha dado y por poder compartir todo lo malo y bueno con ellos. Por siempre mantenerme con los pies en la tierra, por permitirme dar lo mejor de mí y por siempre ser mi guía.

A **mis padres, Martín y Yuridia**, por animarme y sacarme adelante a pesar de todas las situaciones presentadas, realmente los admiro muchísimo, les agradezco por estar siempre pendiente de mí, por confiar en mí y brindarme su apoyo incondicional para cumplir mis sueños. Son mi motor y todos mis logros van por ustedes. Los amo muchísimo.

A **mis hermanos, Lucero y Martín** por estar en las buenas y malas, por festejar siempre los logros y por siempre contagiarme sus risas con sus locuras. Gracias por siempre ser mis cómplices y estar pendientes siempre. Los amo mucho.

A **Alejandro** por compartir todos sus éxitos, sus conocimientos conmigo, por su amor, cariño, paciencia, constancia y ternura, por sus consejos, por acompañarme en mis días de desvelos y también en mis días de victoria, tanto en las buenas como en las malas.

A la **Dra. Ana Cañas** por despertar en mí el amor por la ciencia, por ser una gran tutora y además mi amiga, sabe que la quiero y aprecio demasiado, siempre estaré agradecida por todo el apoyo que me ha brindado ¡Si se pudo la maestría!

A **Diana** por brindarme su amistad y animarme, por ayudarme en todo proceso académico y personal, incluso cuando me tocó estudiar lejos de casa. Por aconsejarme y compartirme siempre sus experiencias. Sabes que te quiero amiga.

A **Lupin, Dra. Mayra y Alecita** por hacer de mí estancia en el INMEGEN más amena, por brindarme su amistad, por compartir conmigo tantas risas, tantos conocimientos, por todas las comidas juntos, por apoyarme en todo momento. No olvidaré su apoyo en todo momento. Los quiero.

A la **Dra. Leo** le agradezco su paciencia por sus explicaciones y por brindarme sus conocimientos. También agradezco los comentarios para la mejora de mi proyecto.

A **Daniela** por brindarme su amistad desde las inscripciones de la maestría hasta la fecha. Por los dulces y comida compartida. Por aquel trimestre presencial que me ayudaste a que fuera más amena la estancia en la CDMX. Te quiero amiga.

Y, por último, pero no menos importante a mis mascotas, **Manchas, Kira, Bombón, Mica y Gretel**, por acompañarme siempre y estar al pie del cañón cuidándonos. Agradezco por estar en todos los desvelos y por todas las alegrías brindadas con sus travesuras. Mi **Mica**, aunque ya no estas sabes que te llevo en el corazón, fuiste muy primordial en nuestras vidas, iluminaste la pandemia con tu enorme corazoncito y tu hermosa carita, te extrañamos mucho.

Resumen

Los estudios enfocados en la asociación de genoma completo y genes candidatos han identificado más de 163 loci que confieren susceptibilidad a la enfermedad arterial coronaria (EAC) y a desarrollar algunos factores de riesgo cardiovascular (FRC). En las últimas décadas, la identificación de las variantes genéticas que tienen huellas de selección positiva en el genoma humano ha surgido como un método para encontrar variantes que podrían tener relevancia médica en el contexto ambiental actual. El objetivo de este proyecto fue analizar seis variantes genéticas con huellas de selección positiva en un grupo de indígenas de México y su asociación con FRC y EAC, así como su contribución al entendimiento de la arquitectura genética de la EAC y sus factores de riesgo. Para ello, se utilizó una cohorte de 2800 individuos de ambos sexos, mestizos mexicanos del proyecto Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA): 1600 controles y 1200 con diagnóstico de EAC prematura. Se genotificaron en toda la cohorte las seis variantes con huellas de selección (rs2123129, rs4774550, rs13417715, rs1466182, rs10116041 y rs9847307), buscando asociaciones con más de 30 parámetros cardiometabólicos y con la EAC utilizando análisis de modelos lineales generalizados y regresión logística multinomial. Las variantes rs4774550 y rs13417715 se asociaron con un mayor riesgo de EAC (OR = 1.21; IC95% = 1.03 – 1.44, p = 0.023 y OR = 1.41 ; IC95% = 1.11 – 1.80, p = 0.004) y rs9847307 se asoció con menor riesgo de EAC (OR = 0.70; IC95% = 0.55 - 0.88, p = 0.002). Además, todas las variantes se asociaron de manera altamente significativa con mayores niveles séricos de Fosfatasa Alcalina (ALP, por sus siglas en inglés) y

menores niveles de creatinina; excepto rs9847307 que se asoció con menores niveles de ALP y mayores niveles de creatinina ($p < 0.05$). Este estudio representa la primer evidencia de asociación de estas variantes con FRC y EAC, aunque esto debe confirmarse en cohortes independientes. Se puede concluir que la estrategia de búsqueda de variantes con huellas de selección positiva permite identificar nuevas asociaciones genéticas con diferentes fenotipos en muestras de tamaños más pequeños.

Abstract

Genome-wide association and candidate genes studies have identified more than 163 loci that confer susceptibility to coronary artery disease (CAD) and some cardiovascular risk factors (CRF). In the last decades, the identification of genetic variants with positive selection footprints in the human genome has become method to identify variants with potential medical relevance in the current environmental context. The objective of this project was to analyze if six genetic variants showing positive selection footprints in Native Americans from Mexico are associated with various CRF and CAD, in order to better understand the genetic architecture of the CAD and its risk factors. To this effect, a cohort of 2800 Mexican mestizo individuals of both sexes from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) project was analyzed: 1600 controls and 1200 diagnosed with premature CAD. The six variants with selection footprints were genotyped in the entire cohort (rs2123129, rs4774550, rs13417715, rs1466182, rs10116041 y rs9847307), looking for associations with more than 30 cardiometabolic parameters and CAD using generalized linear models and multinomial logistic regression. Variants rs4774550 and rs13417715 were associated with higher risk of CAD (OR = 1.21; IC95% = 1.03 – 1.44, $P = 0.023$ y OR = 1.41; IC95% = 1.11 – 1.80, $P = 0.004$) and rs9847307 was associated with lower risk of CAD (OR = 0.70; IC95% = 0.55 - 0.88, $P = 0.002$). Furthermore, the six variants were significantly associated with higher serum levels of Alkaline Phosphatase (ALP) and lower levels of creatinine, except for rs9847307 which was associated with lower levels of ALP and higher levels of creatinine ($P < 0.05$). Consequently, this study provides for the first time,

evidence of the association of these variants with CRF and CAD, however these associations must be confirmed in independent cohorts. In conclusion this evolutionary strategy allows the identification of new genetic associations with different phenotypes in smaller sample sizes.

Índice

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 SELECCIÓN NATURAL.....	1
1.1.1 <i>Tipos de selección natural</i>	1
1.1.2 <i>Métodos para detectar selección positiva</i>	3
1.1.2.1 F_{st} (Índice de fijación).....	4
1.1.2.2 PBS (Estadístico de la rama poblacional).....	4
1.1.2.3 iHS (Puntaje del haplotipo integrado).....	5
1.2 MEDICINA EVOLUTIVA	5
1.3 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....	6
1.4 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRC).....	8
1.5 ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA (EAC).....	9
1.6 ATEROESCLEROSIS.....	10
II. ANTECEDENTES	13
III. JUSTIFICACIÓN.....	19
IV. HIPÓTESIS.....	20
V. OBJETIVO GENERAL	21
5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	22
6.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO	22
6.1.1 <i>Criterios de inclusión para casos</i>	23
6.1.2 <i>Criterios de exclusión para casos</i>	23
6.1.3 <i>Criterios de inclusión para controles</i>	23
6.1.4 <i>Criterios de exclusión para controles</i>	23
6.2 SELECCIÓN DE VARIANTES.....	23
6.3 ANÁLISIS GENÉTICO	24
6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
VII. RESULTADOS.....	27
7.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN	27
7.2 VARIANTE RS2123129 (<i>LINC00871</i>).....	29
7.3 VARIANTE RS4774550 (CERCA DE <i>SLC28A2</i> Y <i>SLC28A2-AS1</i>).....	31
7.4 VARIANTE RS13417715 (<i>HDAC4</i>).....	35

7.5	VARIANTE RS1466182 (<i>CDYL2</i> Y <i>LINC01227</i>).....	37
7.6	VARIANTE RS10116041 (<i>ADAMTSL1</i>).....	40
7.7	VARIANTE RS9847307 (<i>ADAMTS9</i>).....	42
7.8	RIESGO DE EAC EN LA POBLACIÓN GEA PARA CADA VARIANTE CON SEÑALES DE SELECCIÓN POSITIVA DETECTADAS EN POBLACIÓN INDÍGENA MEXICANA	44
VIII.	DISCUSIÓN.....	47
8.1	VARIANTE RS2123129 (<i>LINC00871</i>).....	48
8.2	VARIANTE RS4774550 (CERCA DE <i>SLC28A2</i> Y <i>SLC28A2-AS1</i>).....	50
8.3	VARIANTE RS13417715 (<i>HDAC4</i>).....	52
8.4	VARIANTE RS1466182 (<i>CDYL2</i> Y <i>LINC01227</i>).....	54
8.5	VARIANTE RS10116041 (<i>ADAMTSL1</i>).....	55
8.6	VARIANTE RS9847307 (<i>ADAMTS9</i>).....	56
8.7	CONSIDERACIONES GENERALES	58
IX.	CONCLUSIÓN	63
X.	PERSPECTIVAS.....	64
XI.	REFERENCIAS.....	65

Índice de figuras

FIG. 1. TIPOS GENERALES DE SELECCIÓN NATURAL EN RASGOS CUANTITATIVOS.....	2
FIG. 2. PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE A NIVEL MUNDIAL EN EL 2000 Y 2019.	7
FIG. 3. PROPORCIÓN DE MUERTES POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES POR CAUSA (2019).	8
FIG. 4. ENFERMEDAD CORONARIA MICROVASCULAR EN ARTERIAS PEQUEÑAS Y ENFERMEDAD CORONARIA OBSTRUCTIVA EN ARTERIAS GRANDES.	10
FIG. 5. ETAPAS EN EL DESARROLLO DE LAS LESIONES ATROSCLERÓTICAS.....	12
FIG. 6. GENES ASIGNADOS A 163 LOCI DE RIESGO DE EAC Y VÍAS FISIOPATOLÓGICAS EN LA ATROSCLEROSIS.	15

Índice de tablas

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE CONTROLES VS CASOS Y MUJERES VS HOMBRES DEL GRUPO CONTROL DE LA POBLACIÓN GEA	27
TABLA 2. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA VARIANTE RS2123129	30
TABLA 3. ASOCIACIÓN DEL RS2123129 CON PARÁMETROS METABÓLICOS EN LA COHORTE DE CONTROLES DEL PROYECTO GEA	31
TABLA 4. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA VARIANTE RS4774550	32
TABLA 5. ASOCIACIÓN DEL RS4774550 CON PARÁMETROS METABÓLICOS EN LA COHORTE DE CONTROLES DEL PROYECTO GEA	35
TABLA 6. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA VARIANTE RS13417715	36
TABLA 7. ASOCIACIÓN DEL RS13417715 CON PARÁMETROS METABÓLICOS EN LA COHORTE DE CONTROLES DEL PROYECTO GEA.....	37
TABLA 8. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA VARIANTE RS1466182	38
TABLA 9. ASOCIACIÓN DEL RS1466182 CON PARÁMETROS METABÓLICOS EN LA COHORTE DE CONTROLES DEL PROYECTO GEA	39
TABLA 10. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA VARIANTE RS10116041	41
TABLA 11. ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE RS10116041 CON PARÁMETROS METABÓLICOS EN LA COHORTE DE CONTROLES DEL PROYECTO GEA	42
TABLA 12. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA VARIANTE RS9847307	43
TABLA 13. ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE RS9847307 CON PARÁMETROS METABÓLICOS EN LA COHORTE DE CONTROLES DEL PROYECTO GEA	44
TABLA 14. RIESGO DE PADECER EAC PARA CADA VARIANTE SELECCIONADA	45
TABLA 15. ASOCIACIÓN DE LAS VARIANTES GENÉTICAS CON LOS FACTORES CARDIOMETABÓLICOS Y EL RIESGO DE EAC	46

I. Introducción

1.1 Selección natural

La selección natural se define como una fuerza evolutiva que promueve que los rasgos característicos de los organismos vivos le permiten adecuarse a su medio ambiente, y con ello tengan mayor probabilidad de reproducirse y de transmitirse a la siguiente generación. Generalmente, este proceso resulta en un incremento de la eficacia biológica de un organismo, que culmina dando paso a la evolución. Para que la selección natural ocurra se requiere que exista variabilidad fenotípica en los organismos de distintas poblaciones (Lewens, 2010). Las mutaciones en los genes son la principal fuente de esta variabilidad, al provocar diferencias en las secuencias que conforman el material genético de los organismos (National Geographic Society, 2019; Osterloff, 2018).

1.1.1 Tipos de selección natural

La variabilidad genética dentro de la población puede cifrar el fenotipo y dar origen a alguno de los tres tipos de selección natural: selección estabilizadora, selección dispersiva y selección direccional (Hamilton, 2009). En la selección estabilizadora hay un equilibrio de las frecuencias, eliminando datos extremos en la población, manteniendo la media poblacional. La selección dispersiva, en contraste, favorece la frecuencia de las variantes extremas, eliminando la media poblacional. La selección direccional, por su parte, favorece el incremento de la frecuencia de una característica. En cualquiera de los tres tipos, la variante que sea favorecida es la

que se dice que se encuentra bajo selección positiva (**Fig. 1**) (Holsinger, 2001; Schaschl & Wallner, 2020).

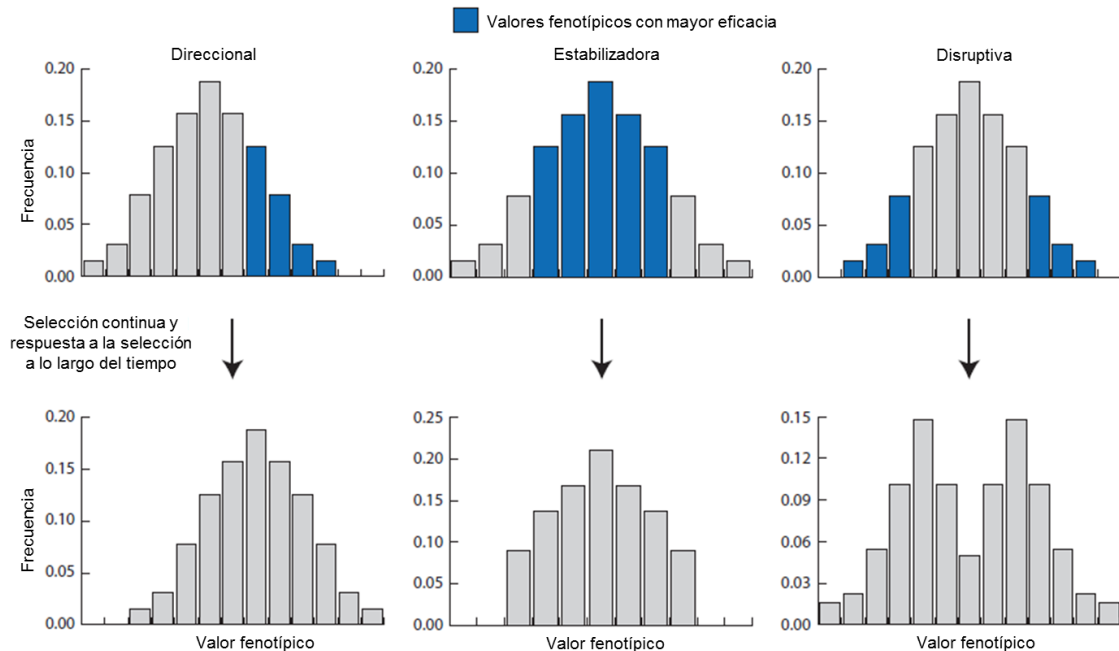


Fig. 1. Tipos generales de selección natural en rasgos cuantitativos. La selección direccional ocurre cuando los valores fenotípicos al inicio o al final de la distribución tienen la eficacia más alta. La selección estabilizadora ocurre cuando los valores de rasgos intermedios tienen la eficacia más alta. La selección disruptiva ocurre cuando los valores de los rasgos en los extremos de la distribución fenotípica tienen la eficacia más alta. Como respuesta a la selección direccional, aumenta o disminuye la media poblacional de fenotipos. Como respuesta a la selección disruptiva o estabilizadora no cambia la media, pero aumenta o disminuye la varianza de la distribución fenotípica. Tomado y traducido de *Population Genetics*, por Matthew B. Hamilton, 2009, Wiley-Blackwell.

La selección positiva es el aumento de la frecuencia de un rasgo benéfico a lo largo del tiempo (Sabeti et al., 2006). Analizar variantes genéticas con señales de selección es importante, debido a que las poblaciones están expuestas a entornos cambiantes que promueven desajustes entre el genotipo y el ambiente, conduciendo a cambios entre la salud y la eficacia biológica. Por ejemplo, algunas variantes tienen funciones pleiotrópicas antagónicas, es decir, genotipos que causan efectos opuestos sobre un rasgo. Este fenómeno se observa en

enfermedades cardiovasculares, ya que existen alelos que podrían haber sido seleccionados por aumentar el éxito reproductivo, que a su vez incrementan el riesgo de enfermedades del corazón (Benton et al., 2021). Por ejemplo, variantes en los genes *PDGFD* y *HDAC9* asociadas a CAD en una población mixta de individuos principalmente europeos, del sur y este de Asia, hispanoamericanos y afro americanos y que a la vez han sido identificados con evidencia de selección en poblaciones del proyecto 1000 genomas, también han sido asociadas al éxito reproductivo en la cohorte del estudio Framingham Heart Study. Esto sugiere que estas variantes podrían tener un efecto pleiotrópico en el organismo, pudiendo haber sido seleccionadas por aquel efecto que aumenta la eficacia biológica de la población a pesar de tener también un efecto detrimental sobre dicha eficacia (Byars et al., 2017).

1.1.2 Métodos para detectar selección positiva

Las huellas de selección positiva en poblaciones humanas se identifican a través de dos estrategias generales. En la primera se utilizan datos de divergencia para detectar selección positiva entre especies, mientras que en la segunda se utilizan datos de polimorfismos para detectar selección positiva dentro de una especie. Dentro de los métodos basados en polimorfismos, existen diferentes métodos estadísticos para llevar a cabo tal análisis, como el índice de fijación (F_{st}), el estadístico de rama poblacional (PBS, por sus siglas en inglés) y el puntaje de haplotipo integrado (iHS, por sus siglas en inglés) (Biswas & Akey, 2006; Kelley & Swanson, 2008; Yi et al., 2010).

Estos métodos comparan las frecuencias alélicas dentro de las poblaciones de interés respecto a otras poblaciones que se utilizan como referencia para determinar si alguno de los alelos ha estado bajo proceso de selección.

1.1.2.1 F_{st} (índice de fijación)

El índice de fijación es un ejemplo de los métodos basados en diferencias entre las frecuencias alélicas. Este índice determina la diferencia genética que hay entre poblaciones al medir si la heterocigosidad de una población aumenta o se reduce en comparación con la otra. Entre más cercano sea el valor de F_{st} a 1, mayor es la diferencia entre las frecuencias alélicas entre las dos poblaciones comparadas; es decir, existe mayor diferenciación genética entre las dos poblaciones. Se considera que aquellas variantes con los valores más altos de F_{st} podrían haber estado sometidas a procesos recientes de selección (Fan et al., 2016; Hamilton, 2009).

1.1.2.2 PBS (Estadístico de la rama poblacional)

Este estadístico se calcula utilizando tres poblaciones, una población de referencia con ancestro común con la población de interés y otra población de referencia con el ancestro común más antiguo. El análisis consiste en comparar por pares los índices de fijación de las tres poblaciones para cada variante y así calcular un valor PBS para cada una de ellas. Se ha sugerido que este valor tiene alto poder para detectar selección natural reciente (Fan et al., 2016; Yi et al., 2010).

1.1.2.3 iHS (Puntaje del haplotipo integrado)

Este estadístico se utiliza para detectar polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) individuales con señales de selección. Este puntaje representa el área bajo la curva de la homocigosidad de haplotipo extendido (EHH, por sus siglas en inglés) (Biswas & Akey, 2006). El EHH mide la sobreabundancia de un haplotipo largo que rodea a una variante en específico, lo que sugiere selección positiva (Fan et al., 2016).

En las décadas recientes, estas estrategias, han permitido analizar si algunas de las enfermedades que afectan a las poblaciones humanas actuales son resultado de una incompatibilidad entre las variantes genéticas que las subyacen y el ambiente en el que se desarrolla actualmente el humano moderno. Tal es el caso de la medicina evolutiva que ha surgido como una rama de la medicina que trata de responder este tipo de preguntas.

1.2 Medicina evolutiva

La medicina evolutiva es una disciplina que ayuda a entender, desde un punto de vista genético poblacional, por qué un organismo es afectado por una enfermedad; es decir, si las enfermedades que aquejan a una población son causadas por una incompatibilidad entre el ambiente actual y el ambiente bajo el cual el ser humano evolucionó (Montealegre, 2018). Un ejemplo de esto es la teoría del gen ahorrador, la cual sugiere que existe una mayor susceptibilidad a enfermedades metabólicas y cardiovasculares en la población actual, debido a que se han conservado genotipos que fueron beneficiosos para las poblaciones humanas

antiguas por contribuir a un manejo más eficaz de energía. Este manejo más eficaz podría haber beneficiado a poblaciones ancestrales en periodos largos de hambruna, pero actualmente podrían causar susceptibilidad a obesidad, dislipidemia, diabetes y otras enfermedades metabólicas (Benton et al., 2021).

1.3 Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo heterogéneo de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos que pueden presentarse desde el nacimiento o ser adquiridos, y que han incrementado su frecuencia en la última década (Andersson & Vasan, 2018). La enfermedad isquémica del corazón y el accidente cerebrovascular se encuentran dentro de las 10 principales causas de muertes en el mundo, provocando la muerte de aproximadamente 15 millones de personas en el 2019 (**Fig. 2**) (OMS, 2020).

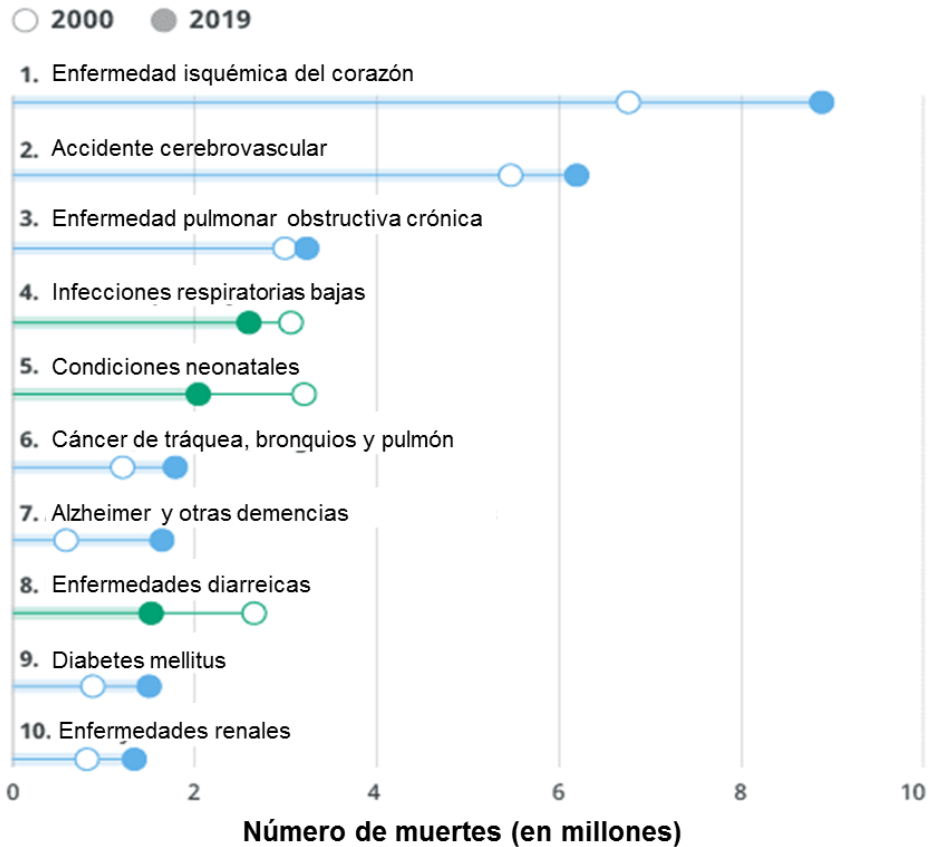


Fig. 2. Principales causas de muerte a nivel mundial en el 2000 y 2019. Tomado y traducido de *The top 10 causes of death*, OMS, 2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death#:~:text=The%20top%20global%20causes%20of,birth%20asphyxia%20and%20birth%20trauma%2C>

La causa de muerte por ECV más común es la enfermedad isquémica del corazón o enfermedad arterial coronaria (EAC), ya que representa cerca del 50% de las muertes por ECV (**Fig. 3**) (Roth et al., 2020). Diversos estudios como el Framingham han encontrado que existen diversos factores que contribuyen al desarrollo de las ECV, conocidos como factores de riesgo cardiovascular (FRC) (Teo & Rafiq, 2021).

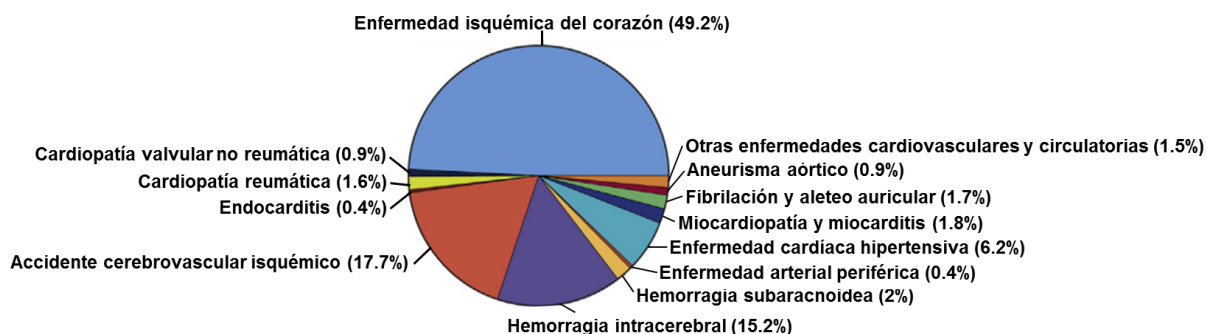


Fig. 3. Proporción de muertes por enfermedades cardiovasculares por causa (2019). Tomado y traducido de *Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019*, Gregory Roth, et al. 2020.

1.4 Factores de riesgo cardiovascular

Los FRC son características biológicas o hábitos que aumentan el riesgo de padecer EAC u otras enfermedades cardiovasculares; por lo tanto, una forma de prevenir este tipo de enfermedades es a través del control de estos FRC, que se clasifican en no modificables y modificables; dentro de este último grupo se encuentran los factores como hipertensión, dislipidemia, obesidad, tabaquismo y el consumo de alcohol, que predisponen a la EAC. En contraste, los factores no modificables son aquellos para los que no existe la posibilidad de un cambio, como la edad, el sexo y factores genéticos (Elizondo, 2020). Por lo tanto, la detección de los FRC permite identificar a los individuos con mayores probabilidades de desarrollar EAC y así implementar estrategias de prevención e intervención. Actualmente existen diversas guías para prevenir estas ECV a través del control de los FRC, por ejemplo, The National Prevention Guidelines, The Canadian Cardiovascular Society Guidelines, The American Heart Association/American College of Cardiology Guidelines y The European Society of Cardiology Guidelines (Teo & Rafiq, 2021).

1.5 Enfermedad Arterial Coronaria

La EAC es el tipo de patología más común de las ECV. En la EAC se ve afectada la estructura y la función del corazón debido a la placa aterosclerótica, que causa una reducción del flujo sanguíneo en las arterias coronarias. Con el tiempo, el progreso de las placas aterogénicas impide que el oxígeno sea transportado de manera adecuada al músculo cardíaco, lo cual puede provocar eventos más graves, como es la angina inestable de pecho, el infarto del miocardio e incluso la muerte súbita. Existen tres tipos principales de EAC: la EAC obstructiva que se presenta cuando la placa ocupa más del 50% del lumen de la arteria, la EAC no obstructiva cuando la placa ocupa menos del 50% del lumen de la arteria, y la EAC microvascular cuando las placas se encuentran en vasos sanguíneos pequeños (**Fig. 4**) (NHLBI, 2019).

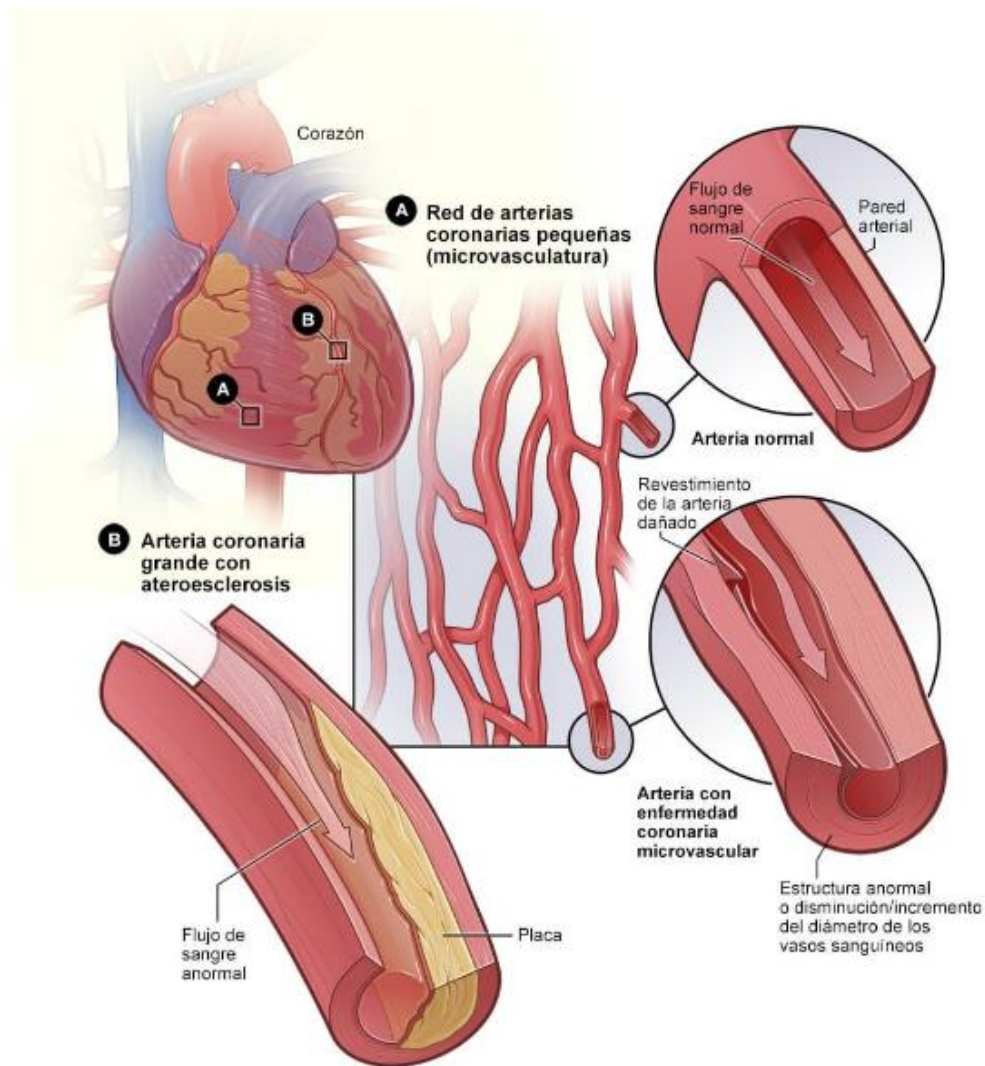


Fig. 4. Enfermedad coronaria microvascular en arterias pequeñas y enfermedad coronaria obstructiva en arterias grandes. Tomado de *Enfermedad coronaria*, NHLBI, 2019, <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/enfermedad-coronaria-0>

1.6 Ateroesclerosis

La causa más frecuente de EAC es la ateroesclerosis, un proceso inflamatorio crónico causado por la formación de una placa de grasa, colesterol, calcio y fibrina (sustancia coagulante) en las arterias coronarias (Texas Heart Institute, 2020). Las arterias tienen 3 capas: la capa íntima de la arteria se encuentra cubierta por una monocapa de células endoteliales que están en contacto directo con la sangre; la

segunda capa llamada media contiene células musculares lisas incrustadas en una compleja matriz extracelular; y la capa más externa se conoce como adventicia la cual contiene mastocitos, terminaciones nerviosas y micro vasos (**Fig. 5a**). La aterosclerosis inicia con la adhesión de leucocitos a la monocapa endotelial, que genera la migración dirigida de los leucocitos al interior de la íntima. Ahí los monocitos maduran a macrófagos y consumen lípidos, transformándose en células espumosas (**Fig. 5b**). Posteriormente ocurre una migración de células musculares lisas de la capa media a la íntima y un aumento en la síntesis de macromoléculas de la matriz extracelular como colágeno, elastina y proteoglicanos. Durante este proceso, los macrófagos y las células musculares lisas pueden morir por apoptosis, liberando lípidos extracelulares que se acumulan en la región central de la placa, formando lo que se conoce como el núcleo lipídico o necrótico (**Fig. 5c**). A medida que avanza el desarrollo de la placa también se forman cristales de colesterol y micro vasos. Con frecuencia ocurre una ruptura de la placa aterosclerótica, lo que causa la formación de un trombo con componentes coagulantes que, en ocasiones, se desprende y conduce a complicaciones como trombosis e infarto (**Fig. 5d**) (Libby et al., 2011). Las causas que originan la EAC son complejas, incluyendo factores genéticos y ambientales, por lo que deben ser abordadas desde distintos puntos de vista (Texas Heart Institute, 2020).

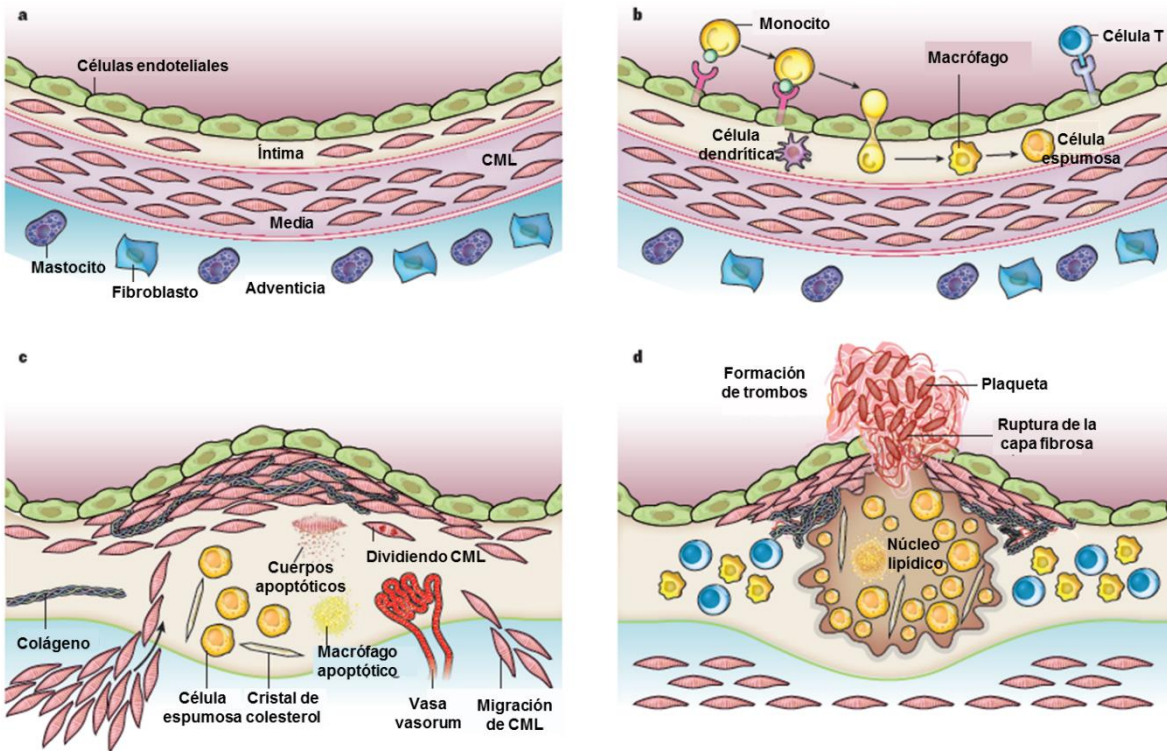


Fig. 5. Etapas en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. Se observa la arteria normal y los cambios celulares que ocurren durante la progresión de la enfermedad a la aterosclerosis y trombosis. CML: Células musculares lisas. Tomado y traducido de *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*, Peter Libby, et al., 2011, Nature.

II. Antecedentes

El desarrollo de nuevas tecnologías, junto con el Proyecto del Genoma Humano, han permitido el uso de distintos enfoques para comprender de las ECV en distintos niveles, tales como el genoma, transcriptoma, epigenoma, proteoma y metaboloma. Sin embargo, aún es necesario identificar las variantes genéticas que contribuyen al desarrollo de respuestas adaptativas o maladaptativas de la pared vascular en individuos que tienen antecedentes de ECV, como la EAC (Musunuru et al., 2017; Pjanic et al., 2016).

A la fecha se han descrito 163 loci de riesgo para EAC identificados a través del Estudio de Asociación del Genoma Completo (GWAS, por sus siglas en inglés). Estos loci participan en diferentes vías fisiopatológicas, por ejemplo, inflamación, metabolismo de lípidos, presión arterial, etc., aunque existen varios genes que están asociados a EAC, pero se desconoce la vía en la que participan (Erdmann et al., 2018) **(Fig. 6)**. Además, se ha reportado que la mayoría de los SNPs pueden estar asociados a la EAC pero no a un FRC conocido. Por ejemplo, en un estudio en el que utilizaron 20 bases de datos individuales se identificaron 62 SNPs de riesgo para EAC, 24 de los cuales (38.7%) estuvieron asociados con un FRC conocido (Webb et al., 2017).

De manera particular, en México se encuentra en desarrollo el Proyecto “Genética de la Enfermedad Aterosclerótica” (GEA), que fue diseñado para identificar variantes genéticas asociadas a la EAC y FRC en población mexicana, con más de 35 artículos publicados. En esta cohorte se han identificado genes de susceptibilidad a la EAC y FRC en nuestra población, tanto con la estrategia del

gen candidato (*ABCA1/R230C*) como más recientemente con GWAS (*SIDT2/V636I*) (Villarreal-Molina et al., 2012; León-Mimila et al., 2021). El gen *ABCA1* codifica una proteína transmembranal altamente polimórfica que promueve el eflujo de colesterol y fosfolípidos a apolipoproteínas HDL, y la variante R230C se asoció significativamente con factores de riesgo de EAC, como hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia y síndrome metabólico, pero a la vez con un menor riesgo de EAC prematura (Villarreal-Molina et al., 2012). En otro estudio de genes candidato se analizaron 4 polimorfismos (rs6925151, rs9371533, rs7756850 y rs9383921) del *RAET1E*, un gen de transcripción temprana de ácido retinoico. Estos polimorfismos se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar EAC y con diferentes factores de riesgo cardiovascular en el grupo con EAC prematura, como la hipertensión arterial (aumenta la presión de las arterias), hipercolesterolemia (niveles altos de colesterol LDL), actividad elevada de la gamma glutamiltransferasa (enzima hepática presente en las membranas celulares de muchos tejidos, incluyendo el corazón, involucrada en la transferencia de aminoácidos para la homeostasis intracelular del estrés oxidativo) y bajos niveles de adiponectina (hormona sintetizada en el tejido adiposo, regula el metabolismo energético); mientras que en el grupo control los polimorfismos se asociaron con hipoalfalipoproteinemia (ausencia de la apolipoproteína A1), reducción del cociente colesterol-LDL/apoB (indica la presencia de partículas de LDL en el contenido de colesterol) y aumento en la actividad de la aspartato aminotransaminasa (enzima que ayuda al hígado a transformar alimento en energía) (Posadas-Sánchez et al., 2018).

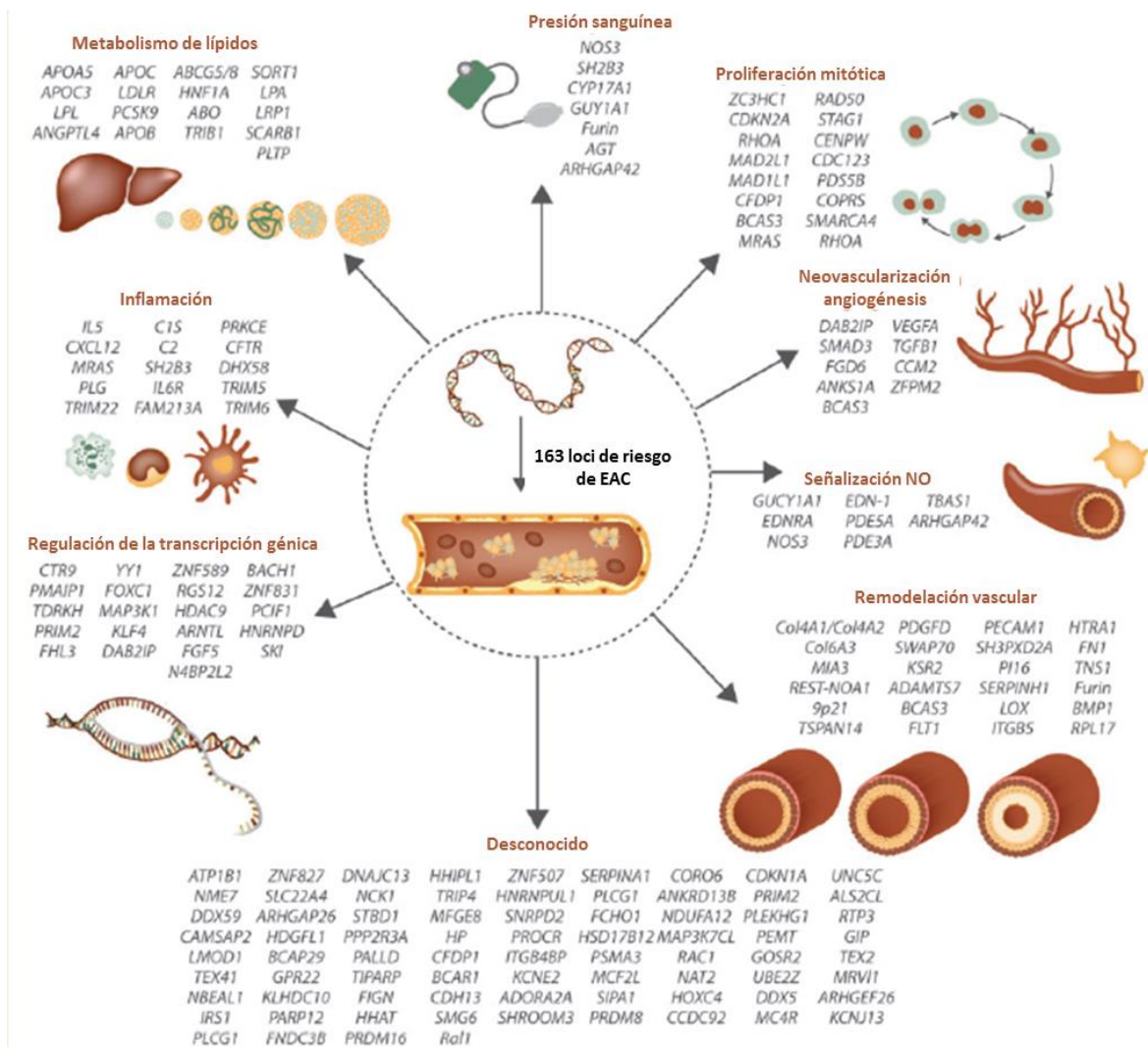


Fig. 6. Genes asignados a 163 loci de riesgo de EAC y vías fisiopatológicas en la aterosclerosis. Tomado y traducido de *A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: The challenges ahead* (p.1248), por Erdmann et al., 2018, Cardiovascular Research.

Sin embargo, las estrategias de genes candidatos o GWAS tienen algunas desventajas, como requerir de conocimiento previo de cuáles son los genes que podrían tener un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (genes candidatos), o bien requerir tamaños de muestra muy grandes y costos muy altos (GWAS) (Sabeti et al., 2006; Zhu & Zhao, 2007). Además, este tipo de estudios se han realizado principalmente en población europea (52.27%), mientras que la

cantidad de latinos en este tipo de estudios son muy escasos (5.12%). Lo cual provoca un avance desigual en la búsqueda de la medicina de precisión para estas poblaciones que tienen un transfondo genético diferente a las que se encuentran en mayor cantidad. Esto ha llevado a que estas poblaciones se encuentren desatendidas en las iniciativas de medicina moderna personalizada, como ha sido enfatizado por algunos autores (Belbin et al., 2018; Sirugo et al., 2019).

Otra alternativa es la búsqueda de señales de selección positiva, que ha tomado fuerza en las últimas décadas ya que elimina las desventajas mencionadas anteriormente y determina el fenotipo al que se asocian las variantes genéticas identificadas con señales de selección (Fan et al., 2016). Por ejemplo en población Europea se analizaron las variantes identificadas con señales de selección positiva en el gen ácido graso desaturasa 1 (*FADS1*) mediante modelos de coalescencia; este gen codifica una proteína que cataliza pasos clave en las vías de biosíntesis de lípidos omega 3 y 6. Este estudio reportó que las variantes del gen *FADS1* pudieron haber sido seleccionadas hace aproximadamente 4,000 años por cambios en la dieta de las poblaciones antiguas de Europa (transición cazador-agricultor) (Mathieson & Mathieson, 2018). En otro estudio realizado en población de Mongolia se detectaron 18 regiones genómicas sujetas a huellas de selección positiva. Un SNP (rs117799927) ubicado en la región intergénica entre la molécula de adhesión celular 2 (*CADM2*) y el miembro de la familia vestigial 3 (*VGLL3*), mostró una fuerte huella de selección y se asoció con la adiposidad en esta población. Además, se reportó que participa en la regulación transcripcional en células de linaje de adipocitos; lo anterior sugiere que la variante rs117799927

fue seleccionada por estar relacionada con la regulación del equilibrio energético (Nakayama et al., 2017).

En otros estudios se ha analizado la asociación de variantes genéticas con huellas de selección positiva con algún FRC o fenotipo cardiaco. Por ejemplo, un estudio identificó regiones genómicas bajo proceso de selección natural en los andinos adaptados a la altitud de los Andes Bolivianos, utilizando el estadístico de selección PBS (Poblational Branch Statistic) en poblaciones nativas americanas de tierras bajas y europeas. En este estudio identificaron variantes con señales fuertes de selección en 3 genes relacionados con función cardiaca (*BRINP3*, *NOS2* y *TBX5*). Posteriormente buscaron asociaciones de estas variantes genéticas con fenotipos analizados en el estudio multiétnico de aterosclerosis (MESA), encontrando que el gen *BRINP3* (ácido retinoico inducible neural específico 3, aumenta la inflamación vascular) se asoció con los niveles sanguíneos de fibrinógeno, mientras que el gen *TBX5* (Factor de transcripción T-Box 5, participa en el desarrollo del corazón) se asoció con niveles de HbA1c y con niveles de insulina en ayuno. En el caso del gen *NOS2* (óxido nítrico sintasa 2, en macrófagos el óxido nítrico media acciones tumoricidas y bactericidas) no se encontró asociación clara con ninguno de los fenotipos estudiados (Crawford et al., 2017).

Utilizando otra estrategia, se buscaron huellas de selección mediante iHS en genes previamente asociados a EAC en 11 poblaciones distintas del proyecto HapMap3, encontrando señales de selección en 76 genes. Seis de estos genes mostraron señales de selección en todas las poblaciones estudiadas (*BCAS3*

(factor de migración celular asociado a microtúbulos, participa en la angiogénesis), *SMG6* (factor de descomposición mediado por RNAm sin sentido, responsable de la replicación y mantenimiento de los extremos cromosómicos), *PDGFD* (factor de crecimiento derivado de plaquetas D, participa en la maduración de los vasos sanguíneos durante la angiogénesis), *KSR2* (supresor de cinasa de Ras 2, reduce la señalización de ERK y reduce la oxidación de glucosa y ácidos grasos), *SMAD3* (miembro de la familia SMAD 3, efecto inhibitorio en la cicatrización de heridas), *HDAC9* (histona desacetilasa 9, parece inhibir la miogénesis esquelética y participar en el desarrollo del corazón)), sugiriendo que sus efectos son pleiotrópicos (Byars et al., 2017). En otro estudio, utilizando datos obtenidos por microarreglos, se encontraron 29 loci genéticos con huellas de selección significativas en población japonesa. Se evaluaron a las variantes identificadas con señales de selección con 14 categorías de fenotipos diferentes, entre los que incluyeron fenotipos de la presión sanguínea, endocardiográficos, metabólicos y bioquímicos, encontrando asociación entre las variantes con señales de selección y el colesterol HDL (Yasumizu et al., 2020).

Recientemente, utilizando F_{st} se identificaron 103 loci con huellas de selección positiva en población indígena de México (Romero-Hidalgo, datos no publicados). En la presente tesis se propone buscar el impacto en la susceptibilidad a factores de riesgo cardiometabólicos o a la EAC de los loci más significativamente diferenciados en población mestiza mexicana participante en la cohorte GEA.

III. Justificación

Las afecciones cardiovasculares en México y en el resto del mundo son la causa número uno de muerte. A nivel mundial 1 de cada 3 personas fallecen por ECV; más del 75% de estos fallecimientos ocurre en países con ingresos bajos y medianos. En el 2015, el sobrepeso y la obesidad contribuyeron con 4 millones de muertes en el mundo (7.1%). El costo de ECV en 2010 fue de \$863 mil millones de dólares y se estima que en el 2030 aumente un 22% (Narro Robles, 2018). En México se estima que las ECV representan el 24% del total de fallecimientos, por lo que representan un problema de salud pública. Además, algunos de los factores de riesgo relacionados a las ECV tienen una alta prevalencia en la población adulta de México, como la hipertensión (22.8%), obesidad (32.1%) y el hábito de fumar (17%) (World Heart Federation, 2017). Sin embargo, estudiar la etiología de la EAC es complejo porque participan factores genéticos y ambientales. Por lo tanto, es necesario abordarlas desde distintos puntos de vista. El componente genético de la EAC se ha estudiado ampliamente en poblaciones caucásicas, identificando más de 160 loci de susceptibilidad, pero los estudios en poblaciones de América Latina son escasos y aún falta mucho por identificar en la arquitectura genética de la EAC en población mexicana. En este proyecto se plantea identificar el fenotipo al que estos factores genéticos con evidencia de selección positiva podrían estar relacionados, proponemos que las variantes de estudios podrían estar asociadas a la presencia de la EAC o a factores de riesgo cardiometabólicos.

IV. Hipótesis

Las variantes genéticas con huellas de selección positiva en población indígena estarán en alta frecuencia en la población mestiza mexicana y se asociarán con EAC, así como con diferentes factores de riesgo cardiovascular en población mestiza mexicana.

V. Objetivo general

Establecer las posibles asociaciones de seis variantes genéticas con huellas de selección positiva previamente identificadas en población indígena, con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad arterial coronaria, para contribuir al entendimiento de la arquitectura genética de la EAC y sus factores de riesgo en la población mestiza mexicana.

5.1 Objetivos específicos

1. Determinar las frecuencias alélicas de 6 variantes genéticas con huellas de selección positiva, más diferenciadas por F_{st} , en casos y controles de la población GEA.
2. Buscar asociaciones de estas variantes genéticas con huellas de selección positiva con enfermedad arterial coronaria en la población mestiza mexicana.
3. Analizar la asociación de estas variantes genéticas con huellas de selección positiva con los factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, dislipidemia e hígado graso entre otras.

VI. Materiales y métodos

6.1 Población de estudio

La población de estudio incluyó participantes del proyecto GEA. Actualmente, la cohorte cuenta con un total de 2800 individuos de ambos sexos, mestizos mexicanos: 1200 participantes con diagnóstico de EAC prematura y 1600 controles sin EAC y sin antecedentes familiares de EAC prematura.

Se cuenta con los datos de las mediciones antropométricas y fisiológicas de los 2800 participantes (IMC, circunferencia de cintura, presión arterial, frecuencia cardíaca), mediciones bioquímicas en suero (perfil de lípidos, glucosa, insulina, modelo de homeostasis para resistencia a la insulina, adiponectina, actividad de paraoxonasa (PON), ácidos grasos libres, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alpha, enzimas hepáticas), y mediciones radiológicas por tomografía axial computarizada (calcio coronario, atenuación hepática para diagnóstico de hígado graso y cuantificación de grasa abdominal visceral y subcutánea). La metodología utilizada se describe en Villarreal-Molina et al. (2012). De todos los participantes se tomaron muestras de sangre para extracción de DNA total con el método *salting out* descrito en Miller et al. (1988).

Todos los participantes fueron informados y firmaron un consentimiento por escrito. El proyecto GEA fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH) (09-646) y el Comité de Ética del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) (CEI 2013/19). El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

6.1.1 Criterios de inclusión para casos

Antecedentes de infarto de miocardio, angioplastia, cirugía de revascularización o estenosis coronaria >50% en la angiografía, diagnosticada antes de los 55 años en hombres y antes de los 65 años en mujeres.

6.1.2 Criterios de exclusión para casos

Pacientes con eventos cardiovasculares agudos 3 meses antes del estudio.

6.1.3 Criterios de inclusión para controles

Individuos aparentemente sanos, asintomáticos, sin antecedentes familiares de EAC prematura, reclutados de donantes de bancos de sangre y a través de folletos publicados en centros de servicio social.

6.1.4 Criterios de exclusión para controles

Individuos con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática, renal, tiroidea u oncológica.

6.2 Selección de Variantes

Las variantes con huellas de selección positiva que se analizaron provinieron de un estudio previo (Romero-Hidalgo, datos no publicados). Dichas variantes fueron detectadas mediante el F_{st} arriba de la percentila 99. En el presente estudio se trabajó con las variantes que presentaron los valores más altos de F_{st} y de significancia estadística. Estas variantes fueron 6 en total, cuatro de las cuales se encuentran en región intrónica: rs2123129 (*LINC00871*), rs13417715 (*HDAC4*), rs10116041 (*ADAMTSL1*) y rs9847307 (*ADAMTS9*); y dos en región intergénica:

rs4774550 (cerca de *SLC28A2* y *SLC28A2-AS1*) y rs1466182 (entre *CDYL2* y *LINC1227*).

6.3 Análisis genético

Se genotipificaron las 6 variantes seleccionadas en todos los participantes del proyecto GEA, utilizando PCR en tiempo real con sondas TaqMan en un termociclador ABI Prism 7900HT (Applied Biosystems, 2014). Se tomaron las 2700 muestras de DNA de los participantes del proyecto GEA del banco de DNA del Laboratorio de Enfermedades Cardiovasculares del Instituto Nacional de Medicina Genómica. El DNA ya estaba purificado, hidratado, cuantificado y almacenado a -20°C. Se diseñó una plantilla para ubicar las muestras de los participantes, un control y un blanco en la placa de reacción de 96 pocillos. Se calculó el número de reacciones que se realizaron por placa para obtener una concentración final de al menos 0.2 µl/ng en un volumen final por pocillo de 5.1 µl. Primero se agitó suavemente el TaqMan 2X Máster Mix y se agregó 2.5 µl a cada pocillo, colocando la placa de reacción sobre un PCR-cooler. Después se le colocó 0.1 µl de sonda y 2.5 µl de DNA. Posteriormente se cubrió la placa con película adhesiva óptica MicroAmp, se selló con un aplicador de película adhesiva MicroAmp y se centrifugó por 2 min a 3000 rpm. Por último, se llevó a cabo la PCR en tiempo real en el termociclador ABI Prism 7900HT. El paso de activación de la enzima inicial fue a una temperatura de 95°C por 10 min; seguido por 40 ciclos de desnaturalización a 95°C por 15 seg, alineación y extensión a 60°C por 1 min, y una extensión final a 60°C por 30 segundos. Una vez terminada la amplificación se realizó la lectura de la placa, registrando las mediciones de las fluorescencias

emitidas de cada pocillo, determinando los alelos correspondientes en cada muestra y los resultados se visualizaron con un gráfico de discriminación alélica.

Una vez que se obtuvieron los genotipos de los participantes para las 6 variantes en estudio, se calcularon sus frecuencias alélicas y el equilibrio de Hardy-Weinberg (HW); este último para ver si la distribución de los genotipos correspondía a la esperada al azar, de acuerdo con la frecuencia alélica en la población. Esta prueba sirve como un control de calidad de la genotipificación. A las variantes que no presentaron equilibrio de HW se les realizó confirmación por secuenciación Sanger, en la cual se secuenció el 10% del total de la población desviada.

6.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS v20. Se buscaron asociaciones de las 6 variantes con enfermedad arterial coronaria y con diferentes parámetros cardiometabólicos. Primero se realizó una comparación de medias utilizando la prueba *t* de Student y ANOVA, para posteriormente probar asociaciones con las variables que salieron significativas por lo menos en uno de los grupos, ya sea por población total, mujeres u hombres. El análisis de asociación se hizo bajo tres modelos de herencia: aditivo, dominante y recesivo, y se seleccionó el valor *P* más significativo: en el modelo aditivo se estudió el efecto de dosis de alelo para observar sobre qué variables podría estar influyendo esta variante. El modelo dominante se refiere a la sumatoria de los genotipos

heterocigoto y homocigoto del alelo seleccionado, mientras que el modelo recesivo se refiere a que los pacientes presenten los dos alelos seleccionados.

Posteriormente, con las variables con diferencias significativas de acuerdo al genotipo fueron analizadas con modelos lineales ajustados por IMC, edad y sexo. Únicamente en el caso de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP) y gamma-glutamil transferasa (GGT) se ajustó también por hígado graso (LHD/Bazo).

Se realizó un análisis de regresión logística multinomial para determinar el riesgo que tienen las variantes en estudio de padecer EAC, comparando frecuencias alélicas de casos vs controles. El modelo fue ajustado por IMC, edad y sexo. También fue analizado por los tres modelos de herencia ya mencionados, eligiéndose el valor P más significativo.

VII. Resultados

7.1 Características generales de la población

Las características antropométricas y bioquímicas de la población GEA se describen en la tabla 1. Participaron un total de 1600 controles y 1200 casos. Con un total de 813 mujeres y 787 hombres para el grupo de controles. Todos los parámetros del grupo casos como fue esperado fueron significativamente mayores comparado al grupo de controles, excepto por los parámetros, ALP, CT, C-HDL, C-LDL, ApoA, ApoB y ApoA/ApoB que fueron significativamente mayores en el grupo control. También observamos diferencias de género, las mujeres presentan significativamente niveles más bajos de CC, PAS, PAD, ALT, AST, GGT, TG, ApoB, ApoA/ApoB, glucosa, creatinina y ácido úrico y sus niveles más altos son de ALP, CT, C-HDL y ApoA comparando con el grupo de hombres **Tabla 1**.

Tabla 1. Características generales de controles vs casos y mujeres vs hombres del grupo control de la población GEA

		Controles n= 1600	Casos n=1200	p	Controles		p
					Mujeres n= 813	Hombres n= 787	
Edad	Media	53.2575	54.1751	0.00083	53.4292	53.0800	0.45612
	DE	9.35258	8.14759		8.90198	9.79886	
CC	Media	101.0845	138.7164	<0.00001	91.6633	98.2210	<0.0001
	DE	248.0262	629.5375		11.7030	10.3713	
IMC	Media	28.49064	28.90333	0.00772	28.6554	28.3206	0.3173
	DE	4.369002	4.330535		4.80712	3.86100	
PAS	Media	117.2707	118.7479	0.03644	113.7931	120.8589	<0.00001
	DE	17.52657	18.59425		17.66506	16.64803	
PAD	Media	72.26516	72.10673	0.55152	69.81096	74.79733	<0.00001
	DE	9.448565	9.842493		8.619704	9.602032	
ALT	Media	28.85592	29.69672	0.10097	26.31789	31.46246	<0.00001
	DE	18.50366	17.92880		18.42266	18.23379	

		Controles n= 1600	Casos n=1200	p	Controles		p
					Mujeres n= 813	Hombres n= 787	
AST	Media	27.49866	27.97383	0.04609	26.74142	28.27635	0.00006
	DE	11.72391	10.95255		12.29999	11.05522	
ALP	Media	83.62015	81.38910	0.00278	87.00479	80.14849	<0.00001
	DE	27.49123	26.51423		30.96440	22.90534	
GGT	Media	37.72396	44.57189	<0.00001	31.29182	44.33062	<0.00001
	DE	37.24782	43.59176		34.86577	38.46277	
LHD/Bazo	Media	1.041805	1.068389	0.00136	1.056101	1.026870	0.25517
	DE	0.254581	0.290015		0.264922	0.242584	
CT	Media	192.9461	166.0090	<0.00001	195.3277	190.4857	0.00983
	DE	37.52779	47.35192		37.33322	37.59316	
C-HDL	Media	46.01864	38.81132	<0.00001	50.33812	41.55058	<0.00001
	DE	13.43156	10.54502		14.05270	11.12045	
C-LDL	Media	118.1099	95.73240	<0.00001	118.3362	117.8747	0.63915
	DE	31.79550	38.89346		31.85416	31.75309	
TG	Media	176.0384	188.2499	0.000012	158.2908	194.3730	<0.00001
	DE	142.1425	118.1437		83.19109	182.4596	
ApoA	Media	137.8518	121.3252	<0.00001	146.5037	128.9425	<0.00001
	DE	35.87489	26.67040		37.07317	32.27999	
ApoB	Media	96.57680	87.73863	<0.00001	94.74120	98.46701	0.00956
	DE	28.01986	30.34399		27.96846	27.96501	
ApoA/ApoB	Media	0.7311	0.7176	0.253	0.681505	0.799294	<0.00001
	DE	0.2774	0.2834		0.263751	0.267695	
Glucosa	Media	99.01337	112.12976	<0.00001	97.18745	100.8996	0.00210
	DE	33.30968	44.10627		32.74523	33.80021	
HOMA	Media	4.97951	6.64538	<0.00001	4.815578	5.147528	0.77816
	DE	6.30845	5.72292		3.301927	8.330985	
Insulina	Media	19.76039	23.88775	<0.00001	19.78301	19.73720	0.23917
	DE	12.50636	16.08973		10.69186	14.13338	
Creatinina	Media	0.977	0.9700	0.548	0.739224	0.978814	<0.00001
	DE	0.2853	0.2385		0.143681	0.254040	
Ác. Úrico	Media	5.616616	6.403591	<0.00001	4.900109	6.353411	<0.00001
	DE	1.513748	1.558566		1.215901	1.434674	

Todas las comparaciones se analizaron con Prueba t de Student para muestras independientes. DE: Desviación estándar; CC: Circunferencia de cintura; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato amino transferasa; ALP: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; LHD/BAZO: Relación para ver hígado graso; CT: Colesterol Total; C-HDL: Colesterol HDL; C-LDL: Colesterol LDL; TG: Triglicéridos; ApoA: apolipoproteína A; ApoB: apolipoproteína B; ApoA/ApoB: índice de apolipoproteína A/B; HOMA: índice de resistencia a la insulina.

7.2 Variante rs2123129 (LINC00871)

Para esta variante se genotipificaron 1527 individuos del grupo de control. El alelo bajo selección positiva en esta variante fue el alelo A, cuya frecuencia fue de 70.35%, y se encontraba en equilibrio de HW ($p = 0.4547$). Los resultados de la prueba ANOVA mostraron que individuos con el alelo bajo selección presentaron niveles significativamente mayores de valor HOMA ($P = 0.004$), así como de niveles séricos de insulina ($p = 0.003$), fósforo ([P]) ($p = 0.018$), AST ($p = 0.008$), ALT ($p = 0.001$), ALP ($p = 0.001$) y GGT ($p = 0.004$), y menores niveles de colesterol de alta densidad (HDL) y creatinina ($p < 0.05$). Una vez realizada la estratificación por sexo, se observó que en hombres con el alelo "A" los niveles de AST, ALT, ALP y GGT fueron significativamente mayores ($p < 0.05$), mientras que las mujeres con este alelo presentaron mayores valores de HOMA, y niveles de insulina, [P], GFR, y menores niveles de HDL y creatinina ($p < 0.05$). En ambos sexos se mantiene la tendencia que se observó en población total. Todas las diferencias reportadas se observaron bajo el modelo aditivo, mientras que las diferencias en HOMA y niveles de insulina se observaron bajo el modelo recesivo. **(Tabla 2).**

Posteriormente, se realizó el análisis de modelos lineales generalizados para buscar la asociación y calcular el tamaño del efecto de esta variante sobre las variables analizadas, el cual es representado por el valor β . Se reportan solamente aquellas variables que tuvieron valores β significativos en población total y estratificado por sexo. Además, todas las variables significativas fueron analizadas bajo sus respectivos modelos de herencia.

Tabla 2. Comparación de medias de la variante rs2123129

rs2123129										
Variable	Genotipo	Población general			Mujeres			Hombres		
		Media 0=750 1=649 2=128	DE	p	Media 0=383 1=332 2=62	DE	p	Media 0=367 1=316 2=66	DE	p
ALT	AA	30.225541	19.295843	0.001458	27.350265	18.924028	0.074196	33.227901	19.248528	0.009409
	AC	28.221719	18.697233		25.940854	19.257916		30.619551	17.806745	
	CC	25.551181	15.900838		22.934426	13.642909		27.969697	17.491070	
AST	AA	28.390811	12.207480	0.008074	27.475397	11.968032	0.114758	29.346685	12.397058	0.042888
	AC	27.037812	11.883658		26.383232	13.569993		27.725962	9.778383	
	CC	25.850394	9.636306		25.327869	8.973519		26.333333	10.255705	
ALP	AA	86.326798	31.428680	0.001080	89.880267	37.302533	0.075221	82.616269	23.277884	0.012283
	AC	81.787483	23.943488		84.827554	23.991171		78.591510	23.510348	
	CC	78.891419	22.270907		82.500356	25.329622		75.610567	18.668557	
GGT	AA	40.796866	42.658956	0.004104	34.101333	44.018292	0.148568	47.790808	40.072055	0.010603
	AC	35.390282	32.032554		29.296636	23.922692		41.797428	37.765757	
	CC	33.590551	31.077822		26.885246	18.446407		39.787879	38.430963	
HDL	AA	44.890710	12.669239	0.015672	48.433272	13.699768	0.000627	41.183151	10.273915	0.680482
	AC	46.473251	13.600817		51.337808	13.802674		41.346994	11.329665	
	CC	48.629063	15.662780		54.648226	15.381152		42.974697	13.794196	
HOMA**	AA	4.516158	2.855614	0.004711	4.505335	2.574800	0.024050	4.527722	3.132174	0.083314
	AC	4.155632	2.518401		4.098260	2.445276		4.217878	2.598724	
	CC	4.138277	2.440909		4.110146	2.326251		4.164468	2.563074	
Insulina**	AA	20.030229	11.287183	0.003202	20.148480	10.331073	0.020041	19.903889	12.242294	0.065910
	AC	18.489143	9.966937		18.358594	9.529701		18.630781	10.437323	
	CC	18.274594	9.396248		18.703914	8.920667		17.874883	9.879327	
Creatinina	AA	0.840824	0.195266	0.010142	0.724222	0.138360	0.016544	0.963241	0.169788	0.182817
	AC	0.862022	0.267400		0.742691	0.147651		0.987492	0.305264	
	CC	0.912047	0.317143		0.775246	0.134779		1.038485	0.380009	
GFR	AA	100.2333	8.198626	0.161397	100.8715	8.490160	0.028366	99.561583	7.835774	0.964004
	AC	99.81012	10.11755		99.98323	7.833949		99.627556	12.077758	
	CC	98.79015	7.767798		98.05258	8.405599		99.483030	7.111961	
[P]	AA	3.557218	0.569198	0.018186	3.719597	0.513189	0.041699	3.386582	0.575877	0.310457
	AC	3.492551	0.510392		3.644224	0.487229		3.336518	0.486768	
	CC	3.429597	0.532290		3.571639	0.513894		3.292063	0.517161	

La comparación de las medias se analizó bajo un modelo aditivo, excepto los marcados con **, que fueron analizados bajo un modelo recesivo para el alelo A. Para el análisis de HOMA e insulina se incluyeron individuos sin diabetes. HDL: colesterol de alta densidad; HOMA: índice de resistencia a la insulina; [P]: concentración de fosforo; GFR: filtración glomerular; AST: aspartato aminotransferasas; ALT: alanina aminotransferasas; ALP: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; DE: desviación estándar.

Los resultados indicaron que la variante rs2123129 en la población total está asociada con mayores niveles de ALP ($\beta = 0.0184$, $p = 0.00030$), [P] ($\beta = 0.0075$, $p = 0.0036$), AST ($\beta = 0.0155$, $p = 0.0068$), ALT ($\beta = 0.0251$, $p = 0.0018$), GGT ($\beta = 0.0289$, $p = 0.0072$) e insulina ($\beta = 0.0232$, $p = 0.0351$) y a menores niveles de C-HDL ($\beta = -0.0123$, $p = 0.0065$) y creatinina ($\beta = -0.0102$, $p = 0.0043$). Estratificado por sexo, se asoció significativamente a mayores niveles de ALP ($\beta = 0.0175$, $p = 0.0160$), [P] ($\beta = 0.0093$, $p = 0.0072$), GFR ($\beta = 0.0037$, $p = 0.0188$), AST ($\beta =$

0.0170, $p = 0.0404$) y ALT ($\beta = 0.0249$, $p = 0.0325$) y a menores niveles de C-HDL ($\beta = -0.0239$, $p = 0.0035$) y creatinina ($\beta = -0.0124$, $p = 0.087$) en mujeres. En hombres solo se observó asociación a mayores niveles de ALP ($\beta = 0.0205$, $p = 0.0030$), ALT ($\beta = 0.0255$, $p = 0.0199$) y GGT ($\beta = 0.0316$, $p = 0.0364$) (Tabla 3).

Tabla 3. Asociación del rs2123129 con parámetros metabólicos en la cohorte de controles del proyecto GEA

Variable	rs2123129											
	Población general				Mujeres			Hombres				
	β	IC95%		p	β	IC95%		p	β	IC95%		p
	Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior		
ALT	0.0251	0.0092	0.0409	0.00189	0.0249	0.0020	0.0478	0.03257	0.02552	0.0040	0.0470	0.0199
AST	0.0155	0.0042	0.0267	0.00684	0.0170	0.0007	0.0334	0.04046	0.01436	0.0008	0.0296	0.0650
ALP	0.0184	0.0084	0.0285	0.00030	0.0175	0.0032	0.0318	0.01606	0.02055	0.0069	0.0341	0.0030
GGT	0.0289	0.0078	0.0500	0.00725	0.0264	0.0033	0.0562	0.08210	0.03161	0.0019	0.0612	0.0364
HDL	-0.0123	-0.0212	-0.0034	0.00652	-0.0239	-0.0371	-0.0108	0.00035	-0.00051	-0.0124	0.0113	0.9321
HOMA**	0.0233	-0.0001	0.0467	0.050982	0.0273	-0.0051	0.0597	0.09883	0.01770	-0.0159	0.0513	0.3026
Insulina**	0.0232	0.0016	0.0449	0.03519	0.0264	-0.0032	0.0561	0.08108	0.01850	-0.0128	0.0498	0.2472
Creatinina	-0.0102	-0.0172	-0.0032	0.00431	-0.0124	-0.0216	-0.0031	0.00872	-0.00802	-0.0185	0.0025	0.1362
GFR	0.0015	-0.0007	0.0039	0.17877	0.0037	0.0006	0.00686	0.01888	0.00059	-0.0040	0.0028	0.7358
[P]	0.0075	0.0024	0.0125	0.00362	0.0093	0.0025	0.0161	0.00722	0.00575	-0.0017	0.0132	0.1314

Todas las asociaciones se analizaron con modelos lineales generalizado bajo un modelo aditivo, excepto las marcadas con **, que fueron bajo modelo recesivo. Para Insulina y HOMA se incluyeron individuos sin diabetes. Las variables fueron ajustadas por IMC, edad y sexo. Además, para ALP, AST, ALT y GGT se ajustó por hígado graso. HDL: colesterol de alta densidad; HOMA: índice de resistencia a la insulina; [P]: concentración de fosforo; GFR: filtración glomerular; AST: aspartato aminotransferasas; ALT: alanina aminotransferasas; ALP: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

7.3 Variante rs4774550 (cerca de SLC28A2 y SLC28A2-AS1)

Para la variante rs4774550 se genotiparon 1486 individuos del grupo control. El alelo bajo selección positiva en esta variante corresponde al alelo C, su frecuencia alélica fue de 66.55%, se encontró en equilibrio de HW ($p = 0.3064$). En población general observamos que los individuos con el alelo C tuvieron mayores niveles de ALP, mayor actividad de la paraoxonasa (PON) ($p < 0.05$) y menores niveles de la concentración de calcio ([Ca]) ($p = 0.0442$); todas las variables fueron comparadas mediante la prueba de ANOVA bajo un modelo de herencia aditivo. Por otro lado,

los individuos con el alelo C presentaron niveles significativamente mayores de ApoA/ApoB, ALT, AST, TG y mayor GFR ($p < 0.05$) bajo un modelo de herencia dominante; así como mayores niveles de apoA ($p = 0.0009$) y menores niveles de creatinina y ácido úrico ($p = 0.0011$, $p = 0.0008$, respectivamente) bajo un modelo recesivo. Al estratificar por sexo, el análisis mostró que las mujeres con el alelo C tuvieron significativamente mayores niveles de ApoB, ApoA, ApoA/ApoB, AST y mayor GFR ($p < 0.05$) y menores niveles de creatinina y ácido úrico ($p < 0.05$). Los hombres con este alelo presentaron significativamente mayor actividad de la PON y mayores niveles de ALT, AST, ALP, TG y GFR ($p < 0.05$) (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de medias de la variante rs4774550

rs4774550										
Variable	Genotipo	Población general			Mujeres			Hombres		
		Media 0=667 1=644 2=175	DE	p	Media 0=355 1=305 2=90	DE	p	Media 0=199 1=380 2=197	DE	p
ALT	CC	29.06358	18.84119	P_{add} 0.03411	26.66524	19.66615	P_{add} 0.34369	31.79675	17.48883	P_{add} 0.08297
	CT	29.22413	19.11039	P_{Dom} 0.00935	26.52823	18.89118	P_{Dom} 0.18098	31.63204	19.01067	P_{Dom} 0.02025
	TT	24.92058	13.28590	P_{Rec} 0.36294	22.94886	12.44433	P_{Rec} 0.30822	27.03658	13.89950	P_{Rec} 0.42250
AST	CC	27.67056	12.12271	P_{add} 0.00562	26.90854	12.99661	P_{add} 0.07957	28.53896	10.99963	P_{add} 0.05826
	CT	27.73558	11.77274	P_{Dom} 0.00129	27.29235	12.86238	P_{Dom} 0.02697	28.13145	10.71026	P_{Dom} 0.02054
	TT	24.76764	7.895903	P_{Rec} 0.35328	23.97159	7.646995	P_{Rec} 0.70262	25.62195	8.114368	P_{Rec} 0.21211
ALP	CC	85.19593	24.03439	P_{add} 0.00335	87.43572	24.85633	P_{add} 0.05881	82.65072	22.83927	P_{add} 0.04668
	CT	83.17044	32.25606	P_{Dom} 0.01430	88.25786	39.71552	P_{Dom} 0.02085	78.62647	22.81024	P_{Dom} 0.24020
	TT	78.87345	22.19848	P_{Rec} 0.00275	80.02362	21.17813	P_{Rec} 0.17922	77.63912	23.31126	P_{Rec} 0.00751
LHD/Bazo	CC	1.042162	0.255438	P_{add} 0.37802	1.040976	0.272573	P_{add} 0.11219	1.043533	0.234523	P_{add} 0.11654
	CT	1.039358	0.259463	P_{Dom} 0.16312	1.072255	0.269963	P_{Dom} 0.24059	1.009771	0.246322	P_{Dom} 0.45906
	TT	1.068710	0.243583	P_{Rec} 0.62185	1.084230	0.232855	P_{Rec} 0.04190	1.051638	0.255243	P_{Rec} 0.10619
TG	CC	168.2361	82.8707	P_{add} 0.00129	151.033	68.7893	P_{add} 0.08988	187.8323	92.73695	P_{add} 0.00185
	CT	172.6139	89.5647	P_{Dom} 0.00032	161.258	75.7603	P_{Dom} 0.11548	182.9182	99.46053	P_{Dom} 0.00063
	TT	145.2057	60.3833	P_{Rec} 0.55236	144.988	64.9025	P_{Rec} 0.37871	145.4409	55.46149	P_{Rec} 0.04994

rs4774550										
Variable	Genotipo	Población general			Mujeres			Hombres		
		Media 0=667 1=644 2=175	DE	p	Media 0=355 1=305 2=90	DE	p	Media 0=199 1=380 2=197	DE	p
[Ca]	CC	9.670858	0.476506	P_{add} 0.04424	9.653467	0.487338	P_{add} 0.12499	9.690822	0.463754	P_{add} 0.36028
	CT	9.693740	0.636178		9.655464	0.770401		P_{Dom} 0.06346	9.727289	
	TT	9.780355	0.588426	P_{Rec} 0.04841	9.791839	0.692841	P_{Rec} 0.14735	9.768171	0.456273	P_{Rec} 0.21958
PON	CC	267.6453	157.7530	P_{add} 0.00018	270.7138	164.2357	P_{add} 0.05121	264.0967	150.1077	P_{add} 0.00187
	CT	259.0837	160.7657		268.5071	158.3817		P_{Dom} 0.01487	250.5636	
	TT	218.4811	155.2160	P_{Rec} 0.01136	235.7696	167.1909	P_{Rec} 0.32634	199.1452	139.1817	P_{Rec} 0.01320

Todas las comparaciones de medias mediante ANOVA de un factor se analizaron bajo modelo aditivo (**P_{add}**) modelo dominante (**P_{Dom}**) y modelo recesivo (**P_{Rec}**) para el alelo C. ApoB: apolipoproteína B; ApoA: apolipoproteína A; ApoA/ApoB: índice de apolipoproteína A/B; ALT: alanina aminotransferasas; AST: aspartato aminotransferasas; [Ca]: concentración de calcio; ALP: fosfatasa alcalina; TG: triglicéridos; PON: actividad de la paraoxonasa; GFR: filtración glomerular; LHD/BAZO: Relación para ver hígado grasos; DE: desviación estándar.

Posteriormente, mediante el modelo lineal generalizado, buscamos la asociación de la variante con los parámetros metabólicos de las variables que mostraron diferencias significativas anteriormente con sus respectivos modelos de herencia. Se encontró que en población general la variante rs4774550 está asociada a mayor actividad de la PON ($\beta = 0.0495$, $p = 0.0002$), mayores niveles de ALP ($\beta = 0.0162$, $p = 0.0009$), TG ($\beta = 0.0587$, $p = 0.0001$), AST ($\beta = 0.0117$, $p = 0.0330$), GFR ($\beta = 0.0055$, $p = 0.0223$), ApoA ($\beta = 0.0158$, $p = 0.0027$) y ApoA/ApoB ($\beta = 0.0260$, $p = 0.0458$), y a menores niveles de [Ca] ($\beta = -0.0021$, $p = 0.0131$), creatinina ($\beta = -0.0093$, $p = 0.0068$) y ácido úrico ($\beta = -0.0144$, $p = 0.0077$). Al estratificar por sexo, en las mujeres el alelo C se asoció con mayores niveles de ALP, GFR, ApoA, ApoB, y ApoA/ApoB ($p < 0.05$) y menores niveles de creatinina, ácido úrico y relación LHD/Bazo ($p < 0.05$). En cambio, en los hombres este alelo

se asoció con mayor actividad de la PON y con mayores niveles de ALP, TG, AST ($p < 0.05$) (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación del rs4774550 con parámetros metabólicos en la cohorte de controles del proyecto GEA

Variable	rs4774550											
	Población general				Mujeres				Hombres			
	β	IC95%		p	β	IC95%		p	β	IC95%		p
	Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior		
ALT	0.0312	-0.001	0.0637	P_{Dom} 0.05880	0.02435	-0.0217	0.0704	P_{Dom} 0.30041	0.04055	0.00442	0.08554	P_{Dom} 0.0772
AST	0.0117	0.0009	0.0225	P_{add} 0.03306	0.00755	-0.007	0.0230	P_{add} 0.33950	0.01569	0.00086	0.03053	P_{add} 0.0380
ALP	0.0162	0.0066	0.0259	P_{add} 0.00091	0.01396	0.0004	0.0275	P_{add} 0.04331	0.01725	0.00396	0.03054	P_{add} 0.0109
LHD/BAZO	-0.005	-0.016	0.0044	P_{add} 0.26425	-0.0159	0.0315	0.0003	P_{add} 0.04522	0.00468	-0.0088	0.01826	P_{add} 0.4986
TG	0.0587	0.0282	0.0891	P_{Dom} 0.00015	0.03311	-0.006	0.0728	P_{Dom} 0.10206	0.08799	0.04191	0.13408	P_{Dom} 0.0001
ApoA	0.0158	0.0054	0.0262	P_{Rec} 0.00277	0.01719	0.0025	0.0318	P_{Rec} 0.02123	0.01379	-0.0009	0.02851	P_{Rec} 0.0661
ApoB	0.0208	-0.000	0.0417	P_{Dom} 0.05097	0.04479	0.01542	0.07415	P_{Dom} 0.00279	-0.0034	-0.0330	0.02614	P_{Dom} 0.8199
ApoA/apoB	0.0260	0.0004	0.0515	P_{Dom} 0.04582	0.04695	0.01035	0.08356	P_{Dom} 0.01192	0.00579	-0.0296	0.04125	P_{Dom} 0.7487
Creatinina	-0.009	-0.016	-0.0025	P_{add} 0.00685	-0.0143	-0.0231	-0.0055	P_{add} 0.00133	-0.0039	-0.0143	0.0064	P_{add} 0.4543
GFR	0.0055	0.0007	0.0102	P_{Dom} 0.02234	0.00700	0.0006	0.0133	P_{Dom} 0.02984	0.00411	-0.0029	0.01121	P_{Dom} 0.2559
[Ca]	-0.002	-0.003	-0.0004	P_{add} 0.01313	-0.0023	-0.0048	0.00009	P_{add} 0.05960	-0.0021	-0.0044	0.00019	P_{add} 0.0727
Ácido Úrico	-0.014	-0.025	-0.0038	P_{Rec} 0.00774	-0.0202	-0.0353	-0.0051	P_{Rec} 0.00859	-0.0093	-0.0241	0.00548	P_{Rec} 0.2172
PON	0.0495	0.0227	0.0763	P_{add} 0.00029	0.03524	-0.0012	0.0717	P_{add} 0.05845	0.06583	0.0264	0.10523	P_{add} 0.0010

Valor P calculado con transformación de log. Se analizaron las asociaciones con parámetros metabólicos mediante un modelo lineal generalizado bajo, las variables fueron ajustadas por IMC, edad y sexo. Además, para ALP, AST y ALT se ajustó por hígado graso y se analizaron bajo un modelo aditivo (P_{add}); modelo dominante (P_{Dom}) y modelo recesivo (P_{Rec}). ApoB: apolipoproteína B; ApoA: apolipoproteína A; ApoA/ApoB: índice de apolipoproteína A/B; ALT: alanina aminotransferasas; AST: aspartato aminotransferasas; [Ca]: concentración de calcio; ALP: fosfatasa alcalina; TG: triglicéridos; PON; actividad de la paraoxonasa; GFR: filtración glomerular; LHD/BAZO: Relación para ver hígado graso.

7.4 Variante rs13417715 (HDAC4)

Se genotiparon 1471 individuos del grupo control para la variante rs13417715. El alelo bajo selección positiva fue el alelo T, con frecuencia alélica de 59.35%, sin estar en equilibrio de HW ($p = 0.0042$). En un análisis de comparaciones de

medias por ANOVA con un modelo de herencia aditivo se observó que individuos con el alelo T presentaron mayor actividad de la PON y niveles de ALP, TG y [P] ($p < 0.05$) y menores niveles de creatinina y ácido úrico ($p = 0.0021$ y $p = 0.00447$, respectivamente) en población general. Al estratificar por sexo, las mujeres con este alelo únicamente presentaron niveles significativamente menores de creatinina ($p = 0.0375$) y mayores niveles de TG ($p = 0.0442$); mientras que los hombres con el alelo T tuvieron menores niveles de creatinina ($p = 0.0098$) y ácido úrico ($p = 0.0101$) y mayores niveles de ALP ($p = 0.0132$), TG ($p = 0.0047$) y actividad de la PON ($p = 0.0123$) (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de medias de la variante rs13417715

rs13417715										
Variable	Genotipo	Población general			Mujeres			Hombres		
		Media 0=270 1=657 2=544	DE	p	Media 0=128 1=341 2=286	DE	p	Media 0=142 1=316 2=258	DE	p
ALP	TT	85.2162	23.6504	0.019543	87.39285	24.66953	0.625983	82.82036	22.27780	0.013236
	CT	83.1092	30.1773		87.08704	35.22620		78.82450	22.85432	
	CC	81.6047	29.9054		86.69173	34.78432		77.03006	23.93114	
TG	TT	173.380	82.7926	0.026391	155.2150	66.99847	0.044295	193.8350	93.56127	0.004731
	CT	166.980	86.0440		161.7747	78.32956		172.5313	93.37974	
	CC	160.172	82.7127		143.8210	67.57930		175.3398	92.29415	
Creatinina	TT	0.82540	0.18877	0.002119	0.720246	0.136162	0.037525	0.941163	0.170091	0.009876
	CT	0.87091	0.28752		0.742976	0.148853		1.009132	0.333807	
	CC	0.87673	0.20629		0.756400	0.146785		0.985725	0.191585	
Ácido Úrico	TT	5.50355	1.49933	0.044758	4.900729	1.228133	0.993513	6.167132	1.492526	0.010114
	CT	5.60681	1.52340		4.903601	1.258887		6.366559	1.417218	
	CC	5.79695	1.49901		4.912480	1.156737		6.598116	1.313717	
[P]	TT	3.54200	0.52322	0.034114	3.675504	0.509489	0.172928	3.394143	0.498813	0.248773
	CT	3.53195	0.51171		3.699184	0.499206		3.352816	0.462596	
	CC	3.45662	0.65046		3.598770	0.504260		3.329118	0.736823	
PON	TT	269.927	158.881	0.014839	269.3995	161.6577	0.536055	270.5091	156.0923	0.012362
	CT	258.717	157.029		267.4291	158.5882		248.9842	154.9639	
	CC	236.630	163.845		257.9293	178.2792		216.9947	147.3007	

Se realizó ANOVA bajo un modelo aditivo. El alelo seleccionado fue el T. ALP: fosfatasa alcalina; TG: triglicéridos; PON: actividad de la paraoxonasa; [P]: concentración de fósforo y DE: desviación estándar.

Las variables que mostraron diferencias significativas fueron analizadas mediante modelos lineales generalizados bajo el modelo de herencia aditivo. Los resultados indicaron que, en la población total, el alelo T se asocia a mayores niveles de ALP ($\beta = 0.0122$, $p = 0.0080$), TG ($\beta = 0.0197$, $p = 0.0045$) y la actividad de la PON ($\beta =$

0.0347, $p = 0.0068$); y a menores niveles de creatinina ($\beta = -0.0101$, $p = 0.0018$) y ácido úrico ($\beta = -0.0089$, $p = 0.0178$). Se observó en el análisis por sexo que en las mujeres, este alelo se se asoció a menores niveles de creatinina ($\beta = -0.0103$, $p = 0.0173$). En los hombres se observó el mismo patrón que la población total; el alelo T se asoció a mayores niveles de ALP, TG y a una mayor actividad de la PON ($p < 0.05$) y a menores niveles de creatinina y ácido úrico ($p < 0.05$) (**Tabla 7**).

Tabla 7. Asociación del rs13417715 con parámetros metabólicos en la cohorte de controles del proyecto GEA

Variable	rs13417715											
	Población general				Mujeres			Hombres				
	β	IC95%		p	β	IC95%		p	β	IC95%		p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
ALP	0.0122	0.0031	0.02124	0.00800	0.00701	-0.0059	0.01995	0.28841	0.01643	0.00424	0.02863	0.0082
TG	0.0197	0.0061	0.03346	0.00458	0.01145	-0.0066	0.02959	0.21621	0.02951	0.00907	0.04994	0.0046
Creatinina	-0.0101	-0.0165	-0.0037	0.00189	-0.0103	-0.0188	-0.0018	0.01737	-0.0100	-0.0196	-0.0003	0.0413
Ácido Úrico	-0.0089	-0.0164	-0.0015	0.01782	-0.0025	-0.0131	0.00803	0.63530	-0.0158	-0.0261	-0.0055	0.0025
[P]	0.0046	-0.00002	0.00923	0.05109	0.00359	-0.0026	0.00985	0.26012	0.00574	-0.0010	0.01255	0.0978
PON	0.0347	0.0095	0.05995	0.00683	0.01717	-0.0181	0.05246	0.34004	0.05326	0.01730	0.08922	0.0036

Valor P calculado con transformación de log. Las asociaciones fueron analizadas mediante modelo lineal generalizado bajo un modelo de herencia aditivo, las variables fueron ajustadas por IMC, edad y sexo. Además, ALP se ajustó por hígado graso. El alelo seleccionado fue el T. ALP: fosfatasa alcalina; TG: triglicéridos; PON; actividad la paraoxonasa y [P]: concentración de fósforo.

7.5 Variante rs1466182 (CDYL2 y LINC01227)

En la variante rs1466182, el alelo de interés corresponde al alelo C, en este caso se genotificaron 1563 individuos pertenecientes al grupo de controles. La frecuencia alélica fue de 49.95%, sin estar en equilibrio de HW ($p = 0.035782$). Al realizar un análisis de ANOVA bajo el modelo de herencia aditivo, se observó que en población total los individuos con el alelo C tuvieron mayores niveles de ALT ($p = 0.0351$), AST ($p = 0.0312$), ALP ($p = 0.0001$), TG ($p = 0.0058$) y la actividad de la PON ($p = 0.0208$), y menores niveles de creatinina ($p = 0.0225$), [Ca] ($p = 0.0330$) y proteína C reactiva (PCR) ($p = 0.0493$). Posteriormente, se estratificó por sexo y

se observó que las mujeres con el alelo C tuvieron mayores niveles de AST ($p = 0.0070$), ALP ($p = 0.0031$), y GFR ($p = 0.0304$) y menores niveles de creatinina ($p = 0.0128$). En hombres con el alelo C, tuvieron mayores niveles de ALP ($p = 0.0030$), TG ($p = 0.0280$) y mayor actividad de la PON ($p = 0.0003$), y menores niveles de [Ca] ($p = 0.0276$) y presión arterial sistólica (Pas) ($p = 0.0402$) (Tabla 8).

Tabla 8. Comparación de medias de la variante rs1466182

rs1466182										
Variable	Genotipo	Población general			Mujeres			Hombres		
		Media 0=412 1=740 2=411	DE	p	Media 0=214 1=361 2=216	DE	p	Media 0=198 1=379 2=195	DE	p
ALT	CC	30.34313	20.68970	0.035195	28.57009	22.31848	0.053696	32.29896	18.59141	0.190714
	TC	28.82984	17.79835		25.62676	16.62761		31.88655	18.35499	
	TT	27.79289	17.95371		25.51895	17.46675		30.22842	18.19154	
AST	CC	28.90196	14.08329	0.031252	29.02336	15.41002	0.007026	28.76804	12.49591	0.654317
	TC	27.27083	11.24137		25.97154	11.09660		28.51075	11.25336	
	TT	26.73161	10.08296		25.96445	10.69050		27.55329	9.346147	
ALP	CC	87.62252	30.59442	0.000195	92.73452	36.15619	0.003155	81.98351	21.68424	0.003076
	TC	83.52219	27.84508		85.34037	31.20956		81.78711	24.11790	
	TT	80.28146	23.54959		84.43908	24.64184		75.84947	21.51793	
TG	CC	177.1063	84.98536	0.005848	161.7725	71.94665	0.111055	194.1000	94.74472	0.028034
	TC	166.4711	82.00703		156.2949	71.67377		176.2380	89.84384	
	TT	161.7997	85.24205		150.1537	74.10419		174.5153	94.50244	
Creatinina	CC	0.830931	0.203667	0.022566	0.715767	0.137485	0.012829	0.959223	0.188323	0.519665
	TC	0.864248	0.249891		0.739492	0.136723		0.983288	0.274329	
	TT	0.871225	0.250328		0.758199	0.157890		0.992284	0.273737	
GFR	CC	100.1336	8.263454	0.161764	100.5571	8.30083	0.030465	99.65937	8.217080	0.935227
	TC	100.0660	7.934970		100.7612	7.81866		99.39716	7.998891	
	TT	99.34660	11.14822		99.04649	8.50096		99.66641	13.42249	
[Ca]	CC	9.648388	0.482446	0.033076	9.653654	0.504783	0.358696	9.642593	0.457873	0.027647
	TC	9.709665	0.628437		9.662120	0.760227		9.754755	0.467209	
	TT	9.727322	0.499200		9.726905	0.508168		9.727766	0.490753	
PON	CC	272.1178	150.7260	0.020862	263.2239	155.6323	0.940041	282.0810	144.8084	0.000322
	TC	252.9006	160.7733		267.4112	163.2145		238.9591	157.3628	
	TT	252.8574	164.6787		266.0688	169.9502		238.1781	157.7903	
Pas	CC	116.7992	16.91692	0.306116	114.6898	18.68019	0.741252	119.1358	14.41016	0.040281
	TC	116.8750	16.85913		113.3531	16.88508		120.2295	16.15611	
	TT	118.6435	19.37952		114.1784	18.29472		123.4469	19.40893	
Proteína C Reactiva	CC	2.510352	5.401150	0.049355	3.144270	7.224442	0.100586	1.807814	1.689636	0.216356
	TC	2.936736	5.584193		3.273711	3.542304		2.615936	6.985228	
	TT	3.109139	8.552533		4.125648	11.60470		2.015621	2.233864	

Todas las comparaciones de medias se analizaron bajo un modelo aditivo. El alelo seleccionado es el C. ALT: alanina aminotransferasas; AST: aspartato aminotransferasas; ALP: fosfatasa alcalina; TG: triglicéridos; GFR: filtración glomerular; [Ca]: concentración de calcio; PON; actividad de la paraoxonasa; Pas: presión arterial sistólica.

Se estudiaron a las variables que tuvieron significancia estadística bajo un modelo de herencia aditivo mediante modelos lineales generalizados. Los resultados

indicaron que la variante rs1466182 en población total se asocia a mayores niveles de ALT ($\beta = 0.01734$, $p = 0.0135$), AST ($\beta = 0.01311$, $p = 0.0084$), ALP ($\beta = -0.01820$, $p = 0.000041$), TG ($\beta = 0.02101$, $p = 0.00172$), actividad de la PON ($\beta = 0.02878$, $p = 0.020533$); y a menores niveles de creatinina ($\beta = -0.0077$, $p = 0.01296$), [Ca] ($\beta = -0.0017$, $p = 0.026180$) y PCR ($\beta = -0.0339$, $p = 0.012236$). Por otro lado, se observaron significativamente mayores niveles de AST ($\beta = 0.01900$, $p = 0.00702$), ALP ($\beta = 0.01916$, $p = 0.00192$), TG ($\beta = 0.01822$, $p = -0.03644$), y menores niveles de creatinina ($\beta = -0.0109$, $p = 0.00677$) y PCR ($\beta = -0.0499$, $p = 0.00861$), en mujeres con el alelo C. En el caso de los hombres, el alelo C se asoció a mayores niveles de ALP ($\beta = 0.017779$, $p = 0.0038$), TG ($\beta = 0.02521$, $p = 0.0136$), a mayor actividad de la PON ($\beta = 0.05899$, $p = 0.0012$) y a menores niveles de la Pas ($\beta = -0.0060$, $p = 0.0233$) (Tabla 9).

Tabla 9. Asociación del rs1466182 con parámetros metabólicos en la cohorte de controles del proyecto GEA

Variable	rs1466182											
	Población general				Mujeres				Hombres			
	β	IC95%		p	β	IC95%		p	β	IC95%		p
	Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior		
ALT	0.01734	0.00358	0.03110	0.013510	0.01887	-0.0006	0.03835	0.05771	0.01727	-0.0018	0.03641	0.0770
AST	0.01311	0.00335	0.02286	0.008423	0.01900	0.00518	0.03282	0.00702	0.00733	-0.0062	0.02093	0.2905
ALP	0.01820	0.00950	0.02689	0.000041	0.01916	0.00705	0.03127	0.00192	0.017779	0.00570	0.02984	0.0038
TG	0.02101	0.00786	0.03415	0.001728	0.01822	0.00115	0.03529	0.03644	0.025217	0.00517	0.04526	0.0136
Creatinina	-0.0077	-0.0138	-0.0016	0.012960	-0.0109	-0.0189	-0.0030	0.00677	-0.0041	-0.0135	0.00517	0.3818
GFR	0.00060	-0.0014	0.00262	0.55328	0.00145	-0.0012	0.00411	0.28508	-0.00031	-0.0033	0.00272	0.8395
[Ca]	-0.0017	-0.0032	-0.0002	0.026180	-0.0014	-0.0036	0.00084	0.22001	-0.0019	-0.0040	0.00008	0.0597
PON	0.02878	0.00443	0.05313	0.020533	0.00218	-0.0309	0.03528	0.89714	0.05899	0.02326	0.09472	0.0012
Pas	-0.0019	-0.0057	0.00185	0.314570	0.00212	-0.0033	0.00759	0.44642	-0.0060	-0.0113	-0.0008	0.0233
Proteína C Reactiva	-0.0339	-0.0605	-0.0073	0.012236	-0.0499	-0.0871	-0.0126	0.00861	-0.01841	-0.0561	0.01935	0.3393

Valor P calculado con transformación de log. Modelo aditivo ajustado por sexo, edad e índice de masa corporal. ALT: alanina aminotransferasas; AST: aspartato aminotransferasas; ALP: fosfatasa alcalina; TG: triglicéridos; GFR: filtración glomerular; [Ca]: Concentración de calcio; PON; actividad de la paraoxonasa; Pas: Presión arterial sistólica

7.6 Variante rs10116041 (*ADAMTSL1*)

1570 individuos pertenecientes al grupo de controles se genotipificaron para la variante rs10116041. La frecuencia del alelo de interés (G) fue de 60.55%, con una desviación altamente significativa del equilibrio de HW ($p = 0.000017$). En el análisis de comparaciones de medias usando modelo aditivo para evaluar el efecto de dosis de alelo, se encontró en población total mayores niveles de ALT, AST, ALP, GGT Y TG y menores niveles de creatinina de manera significativa ($p < 0.05$) en los individuos con el alelo G. Al estratificar por sexo, en el caso de las mujeres con el alelo bajo selección tuvieron mayor índice HOMA, mayores niveles de ALP, GGT, TG, insulina, CC e IMC, y menores los niveles de creatinina ($p < 0.05$). En el caso de los hombres con el alelo G, presentaron mayores niveles de ALP, TG y TSH ($p < 0.005$) (**Tabla 10**).

En la población total el alelo G se asoció a mayores niveles de AST ($\beta = 0.0143$, $p = 0.00382$), ALP ($\beta = 0.0233$, $p = 0.0000$), GGT ($\beta = 0.0197$, $p = 0.0346$) y TG ($\beta = 0.0233$, $p = 0.00048$) y a menores niveles de creatinina ($\beta = -0.0077$, $p = 0.01239$). Se observó que hay significativamente mayores niveles de AST, ALP, GGT, TG e IMC ($p < 0.05$) en mujeres con el alelo bajo selección, mientras que los hombres con este alelo presentaron mayores niveles de ALP y TG, y menores niveles de CC ($p < 0.05$) (**Tabla 11**).

Tabla 10. Comparación de medias de la variante rs10116041

rs10116041										
Variable	Modelo Aditivo	Población general			Mujeres			Hombres		
		Media 0=617 1=668 2=285	DE	p	Media 0=318 1=333 2=141	DE	p	Media 0=299 1=335 2=144	DE	p
ALT	GG	30.13262	20.53628	0.04645	27.80476	21.47814	0.13197	32.61830	19.20687	0.24223
	AG	28.79059	17.73875		26.16533	17.01469		31.36066	18.07903	
	AA	26.65089	15.99830		23.76857	14.55395		29.51276	16.88283	
AST	GG	28.63754	13.50067	0.0087	27.97746	14.24190	0.05645	29.34237	12.64755	0.12054
	AG	27.16434	10.55814		26.42883	11.29085		27.88438	9.75128	
	AA	26.05053	10.25096		24.99071	9.948746		27.10283	10.47164	
ALP	GG	87.22107	27.52210	0.000001	90.09696	30.53424	0.00319	84.15021	23.55734	0.00012
	AG	82.32154	25.96218		86.46430	28.51813		78.27831	22.51608	
	AA	78.86386	30.76283		81.63416	37.62202		76.11321	21.72791	
GGT	GG	39.19423	36.05756	0.04956	32.39616	29.50319	0.03403	46.43163	40.74594	0.45167
	AG	37.92530	41.18751		32.28307	43.27510		43.46525	38.29227	
	AA	34.32258	29.35756		26.34532	20.26409		42.24285	34.48529	
TG	GG	173.91775	84.660577	0.000987	160.60601	73.24306	0.032307	188.03355	93.355303	0.022130
	AG	168.38853	86.319770		156.84909	75.19866		179.96284	94.905497	
	AA	153.54464	73.314228		143.76928	62.24090		163.32000	81.989026	
HOMA	GG	4.502547	2.926184	0.328007	4.630568	2.874486	0.031413	4.366876	2.979724	0.711423
	AG	4.154241	2.238536		4.119006	2.210794		4.189974	2.269681	
	AA	4.258105	2.961606		3.931226	2.040987		4.605056	3.674732	
Insulina	GG	19.800423	11.324687	0.437294	20.534824	11.22461	0.040101	19.022134	11.400503	0.590408
	AG	18.561750	9.064291		18.592786	8.846966		18.530276	9.295080	
	AA	19.096451	11.837938		17.849016	8.311545		20.420483	14.608174	
Creatinina	GG	0.834868	0.198784	0.01171	0.718439	0.13589	0.00286	0.959218	0.179140	0.12173
	AG	0.873096	0.277926		0.758716	0.15174		0.985753	0.324374	
	AA	0.871281	0.214644		0.735857	0.13544		1.005745	0.193340	
CC	GG	95.05186	11.03307	0.51049	92.73584	11.53427	0.02150	97.51505	9.914321	0.28577
	AG	95.17327	11.47028		91.81445	11.48966		98.51197	10.44472	
	AA	94.43204	12.60391		89.67517	12.33804		99.12237	11.04050	
IMC	GG	28.668727	4.318907	0.16576	29.07434	4.82533	0.03657	28.23733	3.664303	0.93584
	AG	28.541908	4.329313		28.71631	4.74215		28.36906	3.876517	
	AA	28.152446	4.561293		27.92881	4.92581		28.37142	4.179422	
TSH	GG	3.264150	2.342475	0.138883	3.342427	2.332793	0.211463	3.181031	2.353873	0.015806
	AG	3.701298	6.030924		4.504081	8.179272		2.910828	2.271981	
	AA	4.128836	5.791962		4.828603	7.420307		3.444173	3.433476	

Todas las comparaciones de medias se analizaron bajo un modelo aditivo. El alelo seleccionado es el G. ALT: alanina aminotransferasas; AST: aspartato aminotransferasas; ALP: fosfatasa alcalina; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; TG: triglicéridos; HOMA: índice de resistencia a la insulina; CC: circunferencia de cintura; IMC: Índice de Masa Corporal; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Tabla 11. Asociación de la variante rs10116041 con parámetros metabólicos en la cohorte de controles del proyecto GEA

Variable	rs10116041											
	Población general				Mujeres				Hombres			
	β	IC95%		p	β	IC95%		p	β	IC95%		p
	Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior		
ALT	0.0107	-0.0030	0.024	0.12643	0.018	-0.0011	0.03852	0.06538	0.0026	-0.0161	0.02152	0.7798
AST	0.0143	0.0046	0.024	0.00382	0.018	0.00407	0.03220	0.01146	0.0100	-0.0032	0.02338	0.1389
ALP	0.0233	0.0147	0.032	0.00000	0.021	0.00912	0.03369	0.00063	0.0244	0.0126	0.03623	0.0000
GGT	0.0197	0.0014	0.038	0.03466	0.030	0.0044	0.055	0.02167	0.0084	-0.0174	0.03431	0.5235
TG	0.0233	0.0102	0.0364	0.00048	0.0190	0.0017	0.0363	0.03104	0.0278	0.0081	0.04758	0.0055
HOMA	0.0056	-0.010	0.02157	0.48678	0.018	-0.0033	0.0405	0.09642	-0.0054	-0.0284	0.01750	0.6413
Insulina	0.0028	-0.011	0.017	0.70509	0.016	-0.0040	0.0361	0.11743	-0.0082	-0.0296	0.01316	0.4506
Creatinina	-0.0077	-0.0138	-0.0016	0.01239	-0.007	-0.0152	0.0009	0.08164	-0.0085	-0.0177	0.00062	0.0678
Pas	0.0014	-0.0023	0.005	0.44830	0.004	-0.0014	0.0096	0.14655	-0.0014	-0.0066	0.00368	0.5728
CC	-0.0001	-0.0018	0.001	0.81711	0.001	-0.0006	0.0045	0.14460	-0.0021	-0.0041	-0.0000	0.0410
IMC	0.0037	-0.0006	0.008	0.09511	0.008	0.0018	0.0153	0.01224	-0.0016	-0.0072	0.0039	0.5710
TSH	-0.0155	-0.0414	0.01036	0.23980	-0.039	-0.0802	0.0019	0.06209	0.0079	-0.0233	0.03914	0.6200

Las variables fueron ajustadas por IMC, edad y sexo. Además, para ALP, AST, ALT y GGT se ajustó por hígado graso. Son bajo un modelo aditivo; Para HOMA e insulina se incluyeron individuos sin diabetes. El alelo seleccionado fue G. ALT: alanina aminotransferasas; AST: aspartato aminotransferasas; ALP: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; TG: triglicéridos; HOMA: índice de resistencia a la insulina; Pas: presión arterial sistólica; CC: circunferencia de cintura; IMC: índice de masa corporal; TSH: hormona estimulante de la tiroides; IC: Intervalo de Confianza

7.7 Variante rs9847307 (ADAMTS9)

Finalmente, respecto a la variante rs9847307, la población genotipificada fue de 1560 individuos pertenecientes al grupo de controles. La variante de interés corresponde al alelo A, cuya frecuencia alélica fue de 46.35% sin estar en equilibrio de HW ($p = 0.000038$). Individuos de población total, con el alelo A tuvieron significativamente mayores niveles de creatinina, ácido úrico y [Ca] ($p < 0.05$), y menor GFR, menor índice de LHD/Bazo, y la actividad de la PON ($p < 0.05$). Estratificando por sexo, en mujeres con el alelo A presentaron mayores niveles de LDL, ApoB, creatinina y [Ca] ($p < 0.05$), y menores niveles de GFR y menor resistencia a la insulina en tejido adiposo (RITA) ($p < 0.05$). En el caso de los hombres con el alelo bajo selección tuvieron mayores niveles de creatinina ($p <$

0.05) y menor actividad de la PON, menor índice HOMA, RITA y menores niveles de ALP, insulina y GFR ($p < 0.05$) (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación de medias de la variante rs9847307

rs9847307										
Variable	Modelo Aditivo	Población general			Mujeres			Hombres		
		Media 0=488 1=694 2=376	DE	p	Media 0=240 1=365 2=183	DE	p	Media 0=248 1=329 2=192	DE	p
ALP	AA	82.598805	34.07477	0.071503	89.454264	42.326363	0.185353	76.136107	22.057298	0.013779
	TA	82.946753	23.60842		84.640754	23.913024		81.074986	23.160087	
	TT	85.386190	27.58206		88.901751	30.910749		81.957078	23.454042	
LDH/Bazo	AA	1.020182	0.268475	0.038574	1.027772	0.275845	0.118399	1.012715	0.261551	0.340544
	TA	1.055712	0.254109		1.075228	0.269773		1.033988	0.233964	
	TT	1.036373	0.243172		1.049565	0.248492		1.023403	0.237634	
LDL	AA	121.37504	31.56580	0.059313	123.337246	30.142362	0.026080	119.495037	32.840867	0.778613
	TA	117.25371	31.53086		116.957852	31.576422		117.585994	31.524977	
	TT	116.69057	31.99746		116.359633	33.581421		117.012146	30.444543	
ApoB	AA	97.705405	28.64344	0.167779	97.661111	29.147125	0.034497	97.747368	28.235018	0.895442
	TA	94.809663	27.68886		91.634078	26.964084		98.307692	28.093936	
	TT	97.509434	27.96077		96.168776	28.244637		98.833333	27.672724	
HOMA	AA	4.073699	2.491752	0.139541	4.196153	2.459587	0.276717	3.955752	2.524279	0.026213
	TA	4.407340	2.749391		4.213276	2.559135		4.633029	2.944034	
	TT	4.364060	2.680583		4.442423	2.384437		4.287980	2.943612	
Insulina	AA	18.190520	9.830584	0.160054	18.958298	9.595392	0.280493	17.451004	10.025717	0.029362
	TA	19.497487	10.747492		18.869772	10.118273		20.227497	11.411389	
	TT	19.411351	10.756450		19.841686	9.528401		18.993551	11.836013	
Creatinina	AA	0.873877	0.202795	0.009521	0.749396	0.129739	0.010994	0.991875	0.188681	0.030468
	TA	0.862038	0.225587		0.745028	0.140913		0.991327	0.231095	
	TT	0.837583	0.279101		0.717353	0.151181		0.955826	0.322542	
GFR	AA	98.737453	11.17126	0.000768	98.994780	8.105979	0.03979	98.492251	13.476689	0.017508
	TA	99.818605	7.847733		100.295111	7.522754		99.284206	8.175655	
	TT	100.77968	8.529305		101.045672	9.033977		100.52024	8.016652	
Ac. úrico	AA	5.760241	1.483515	0.048458	5.051813	1.259097	0.153787	6.431771	1.365311	0.106297
	TA	5.606422	1.516542		4.885615	1.223902		6.402870	1.407566	
	TT	5.530326	1.532116		4.820912	1.190998		6.225144	1.512307	
[Ca]	AA	9.735531	0.528258	0.022574	9.758146	0.573471	0.023520	9.714233	0.482392	0.341138
	TA	9.723437	0.506534		9.704872	0.540567		9.743549	0.466879	
	TT	9.628941	0.646959		9.572839	0.779885		9.685042	0.473656	
PON	AA	241.57712	157.3210	0.003974	255.907035	162.60017	0.545630	227.57289	151.13555	0.001063
	TA	253.84643	160.1655		267.667965	164.35890		238.20628	154.06130	
	TT	274.11686	156.1882		269.257522	157.93761		278.85266	154.65267	
RITA	AA	10.936667	8.086053	0.116728	12.435476	7.554399	0.030082	9.537778	8.332537	0.033140
	TA	11.894404	11.006378		12.250120	7.977459		11.525389	13.45018	
	TT	11.924518	8.490212		13.909913	8.975675		10.014202	7.533747	

Todas las comparaciones de medias se analizaron bajo un modelo aditivo. El alelo seleccionado es el A. ALP: fosfatasa alcalina; LDH/Bazo: Relación para ver hígado graso; LDL: lipoproteína de baja densidad; ApoB: apolipoproteína B; HOMA: índice de resistencia a la insulina; GFR: filtración glomerular; [Ca]: concentración de calcio; PON: actividad de la paraoxonasa; RITA: resistencia a la insulina en tejido adiposo.

La variante rs9847307 se asoció a un menor índice HOMA ($\beta = -0.0156$ $p = 0.0488$), menor actividad de la PON ($\beta = -0.0389$ $p = 0.00126$), menores niveles séricos de ALP ($\beta = -0.0107$, $p = 0.01410$), filtrado glomerular (GFR) ($\beta = -0.0026$,

p = 0.00936) y RITA ($\beta = -0.0221$ p = 0.01258), y a mayores niveles de LDL ($\beta = 0.008$, p = 0.04136), creatinina ($\beta = 0.00987$, p = 0.01410), ácido úrico, ($\beta = 0.00929$, p = 0.00894) y [Ca] ($\beta = 0.00198$, p = 0.01050) bajo el modelo aditivo. Se estratificó por sexo, observándose asociación a mayores niveles de C-LDL ($\beta = 0.00077$, p = 0.03617), creatinina ($\beta = 0.00254$, p = 0.00980) y [Ca] ($\beta = 0.00067$, p = 0.01092) en mujeres, mientras que en hombres se asoció a menores niveles de ALP ($\beta = -0.01478$, p = 0.0121), GFR ($\beta = -0.00350$, p = 0.0173), menor actividad de la PON ($\beta = -0.06026$, p = 0.0004), y mayores niveles de creatinina ($\beta = -0.00918$, p = 0.0423) y ácido úrico ($\beta = -0.01036$, p = 0.0331) (Tabla 13).

Tabla 13. Asociación de la variante rs9847307 con parámetros metabólicos en la cohorte de controles del proyecto GEA

Variable	rs9847307											
	Población general				Mujeres			Hombres				
	β	IC95%		p	β	IC95%		p	β	IC95%		p
	Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior		
ALP	-0.0107	-0.0193	-0.00216	0.01410	-0.0072	-0.0195	0.00505	0.24794	-0.01478	-0.0263	-0.0032	0.0121
LDH/Bazo	-0.0080	-0.0172	0.00115	0.08662	-0.0096	-0.0236	0.00448	0.18168	-0.00653	-0.0182	0.00521	0.2757
LDL	0.00840	0.00032	0.01647	0.04136	0.01201	0.00077	0.02325	0.03617	0.00440	-0.0070	0.01583	0.4507
ApoB	-0.0013	-0.0101	0.00755	0.77337	-0.0003	-0.0129	0.01220	0.95095	-0.00253	-0.0148	0.00980	0.6875
HOMA	-0.0156	-0.0313	-0.00007	0.04888	-0.0123	-0.0344	0.00978	0.27447	-0.01814	-0.0400	0.00379	0.1050
Insulina	-0.0138	-0.0282	0.00057	0.05989	-0.0089	-0.0291	0.01133	0.38842	-0.01794	-0.0383	0.00249	0.0852
Creatinina	0.00987	0.00390	0.01584	0.00119	0.01053	0.00254	0.01853	0.00980	0.00918	0.00031	0.01804	0.0423
GFR	-0.0026	-0.0045	-0.00064	0.00936	-0.0016	-0.0043	0.00102	0.22495	-0.00350	-0.0063	-0.0006	0.0173
Ac. Úrico	0.00929	0.00232	0.01627	0.00894	0.00777	-0.0023	0.01785	0.13082	0.01036	0.00082	0.01990	0.0331
Calcio	0.00198	0.00046	0.00350	0.01050	0.00294	0.00067	0.00521	0.01092	0.00097	-0.0010	0.00295	0.3374
Act. PON	-0.0389	-0.0626	-0.01527	0.00126	-0.0175	-0.0507	0.01572	0.30194	-0.06026	-0.0939	-0.0266	0.0004
RITA	-0.0221	-0.0395	-0.00474	0.01258	-0.0287	-0.0525	-0.0049	0.01806	-0.01649	-0.0415	0.00860	0.1978

Las variables fueron ajustadas por IMC, edad y sexo. Además, ALP se ajustó por hígado graso. Fueron anallizados bajo un modelo aditivo; Para HOMA e insulina se incluyeron individuos sin diabetes. El alelo seleccionado fue A. ALP: fosfatasa alcalina; LDH/Bazo: Relación para ver hígado graso; LDL: lipoproteína de baja densidad; ApoB: apolipoproteína B; HOMA: índice de resistencia a la insulina; GFR: filtración glomerular; [Ca]: concentración de calcio; PON: actividad de la paraoxonasa; RITA: resistencia a la insulina en tejido adiposo; IC: Intervalo de Confianza.

7.8 Riesgo de EAC en la población GEA para cada variante con señales de selección positiva detectadas en población indígena mexicana

Para evaluar el riesgo de padecer EAC para cada variante en estudio, se determinó mediante el análisis de regresión logística multinomial. El análisis

reportó que dos de estas variantes (rs4774550 y rs13417715), aumentan el riesgo de padecer EAC. La variante rs4774550 aumenta significativamente 1.21 veces el riesgo de EAC ($p = 0.0236$), y la variante rs13417715 aumenta significativamente 1.41 veces más el riesgo de EAC ($p = 0.0049$). Interesantemente, la variante rs9847307 se asoció significativamente a un menor riesgo de EAC (OR = 0.70; IC95% =0.55 - 0.88, $p= 0.0025$) (**Tabla 14**).

Tabla 14. Riesgo de padecer EAC para cada variante seleccionada

Cromosoma (GRCh38)	Gen	rs ID	Frecuencia Alélica			RM (95% IC)	p
			AS	Controles (n=1600)	Casos (n=1200)		
14:46491717	LINC00871	rs2123129	A	70.35	71.25	1.14(0.84-1.56)	P _{add} 0.410465
15:45250114	cerca de SLC28A2 y SLC28A2-AS1	rs4774550	C	66.55	68.15	1.21 (1.03-1.44)	P _{Rec} 0.023614
2:239363988	HDAC4	rs13417715	T	59.35	62.8	1.41 (1.11 - 1.80)	P _{add} 0.004988
16:80583716	entre CDYL2 y LINC1227	rs1466182	C	49.95	52.25	1.22 (0.97 - 1.53)	P _{add} 0.081638
9:18263298	ADAMTSL1	rs10116041	G	60.55	61.7	1.13 (0.89-1.44)	P _{add} 0.329475
3:64540037	ADAMTS9	rs9847307	A	46.35	42	0.70 (0.55 - 0.88)	P _{add} 0.002599

Asociación de casos vs controles para ver el riesgo de EAC ajustado por IMC, edad y sexo. El valor P fue calculado mediante el análisis de regresión logística multinomial. AS: alelo seleccionado; RM: Razón de Momios; IC: Intervalo de confianza; P_{add}: modelo aditivo; P_{Rec}: modelo recesivo

En la siguiente tabla se muestra un resumen de los resultados presentados anteriormente, donde podemos observar cómo se comporta cada una de las variantes con huella de selección positiva sobre cada uno de los fenotipos tanto en población general y estratificado por sexo. Los cambios más significativos en población general fueron ALP en tres variantes (rs2123129, rs1466182 y rs10116041), creatinina (rs13417715 y rs9847307) y TG (rs4774550) (**Tabla 15**).

Tabla 15. Asociación de las variantes genéticas con los factores cardiometabólicos y el riesgo de EAC

Efecto de las variantes sobre los fenotipos						
Variantes	rs2123129	rs4774550	rs13417715	rs1466182	rs10116041	rs9847307
Gen	<i>LINC00871</i>	<i>Cerca de SLC28A2 Y SLC28A2-AS1</i>	<i>HDAC4</i>	<i>Entre CDYL2 y LINC01227</i>	<i>ADAMTSL1</i>	<i>ADAMTS9</i>
Cromosoma	14	15	2	16	9	3
Región	Intrónica	Intergénica	Intrónica	Intergénica	Intrónica	Intrónica
ALT	↑ ↑ ↑			↑		
AST	↑ ↑	↑ ↑		↑ ↑	↑ ↑	
ALP	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↓ ↓
GGT	↑ ↑				↑ ↑	
LHD/Bazo		↓				
HDL	↓ ↓					
LDL						↑ ↑
TG		↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	
ApoA		↑ ↑				
ApoB		↑				
ApoA/ApoB		↑ ↑				
HOMA						↓
Insulina	↑					
RITA						↓ ↓
Creatinina	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓	↓ ↓	↓	↑ ↑ ↑
GFR	↑	↑ ↑				↓ ↓ ↓
Ac. Úrico		↓ ↓	↓ ↓			↑ ↑
[P]	↑ ↑					
[Ca]		↓		↓		↑ ↑
PON		↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑		↓ ↓
Pas				↓		
PCR				↓ ↓		
CC					↓	
IMC					↑	
R-EAC		↑	↑			↓

Flecha negra: población general; Flecha rosa: mujeres; Flecha celeste: hombres; ↑: mayores niveles/mayor riesgo; ↓: menores niveles/menor riesgo; ALT: alanina aminotransferasas; AST: aspartato aminotransferasas; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; ALP: fosfatasa alcalina; LHD/Bazo: Relación para ver hígado graso; HDL: colesterol de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; TG: Triglicéridos; ApoA: apolipoproteína A; ApoB: apolipoproteína B; ApoA/ApoB: índice de apolipoproteína A/B; HOMA: índice de resistencia a la insulina; RITA: resistencia a la insulina en tejido adiposo; GFR: filtración glomerular; [P]: concentración de fósforo; [Ca]: concentración de calcio; PON: actividad de la paraoxonasa; Pas: Presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; CC: Circunferencia de cintura; IMC: índice de masa corporal; R-EAC: riesgo de enfermedad arterial coronaria.

VIII. Discusión

Está claro que los rasgos humanos modernos son el resultado de fuerzas evolutivas pasadas que han dado forma a la variación hereditaria, pero aún no sabemos cómo la selección natural ha actuado sobre ellos y ha dejado su huella en el genoma (Byars et al., 2017; Kelley & Swanson, 2008). Para que la selección natural actúe, es necesaria la presencia de un fenotipo que modifique la eficacia biológica de una población y que además este fenotipo sea heredable, es decir, se encuentre asociado a un componente genético (Hamilton, 2009). En los últimos años se ha disparado el uso de escaneos de todo el genoma para encontrar regiones con cambios adaptativos o firmas de selección positiva en el genoma humano. Sin embargo, estas herramientas actuales pueden no ser apropiadas para detectar y validar cambios más pequeños en la variación adaptativa, limitando así nuestra comprensión de cómo actúa la selección natural en enfermedades y rasgos comunes (Byars et al., 2017).

En la presente tesis, nuestro objetivo fue identificar las asociaciones de 6 variantes genéticas con huellas de selección positiva previamente identificadas en población indígena (Romero S, datos sin publicar), con factores de riesgo cardiovascular y la EAC. La estrategia de buscar asociaciones de variantes genéticas con huellas de selección positiva con fenotipos tiene la ventaja de limitar el análisis a sitios con alta probabilidad de estar asociados a un fenotipo importante que apoye la existencia de variación funcional para la enfermedad. Además, este método elimina las desventajas que tienen otros métodos, como el de genes candidatos (Zhu & Zhao, 2007) y los estudios de GWAS (Sabeti et al., 2006), los cuales, al no

tener conocimiento previo de cuáles son los genes candidatos en una población muy grande, generan costos muy altos (Sabeti et al., 2006; Zhu & Zhao, 2007).

Inicialmente se realizó el control de calidad de los datos, las seis variantes fueron analizadas utilizando un programa disponible en internet (<https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>, consultado en mayo, 2021) para ver si se encontraban o no equilibrio de HW en la población de estudio. En total, 4 de 6 de las variantes estudiadas no se encontraron en equilibrio de HW en la población reclutada como control (rs13417715, rs1466182, rs10116041 y rs9847307), sin embargo, se descartó que el desvío en el equilibrio fuera causado por errores en la genotipificación mediante la corroboración del genotipo por secuenciación de Sanger. Se encontró el 100% de concordancia entre las muestras genotipificadas y las muestras secuenciadas, además se compararon las distribuciones alélicas reportadas en las poblaciones actuales de 1000 genomas con las de nuestros resultados, manteniendo una distribución similar. Esto sugiere que el desvío en el equilibrio de HW se debe a otros factores no relacionados a errores en la genotipificación. Determinar la causa del desequilibrio está más allá del objetivo de este estudio, sin embargo, es importante no descartar los resultados que se obtienen en variantes sin equilibrio de HW (Graffelman et al., 2017).

8.1 Variante rs2123129 (*LINC00871*)

El gen *LINC00871* es un RNA largo no codificante en el cromosoma 14. Existen pocos datos sobre su función y las rutas en las que participa. Sin embargo, de

acuerdo con la plataforma de GTEx (<https://gtexportal.org/home/gene/LINC00871>) la expresión de este gen es ubicua, pero es mayor en riñón, piel y testículos.

Este gen contiene variantes en las que se ha reportado evidencia de selección positiva. Tal es el caso de rs140736443, que fue una de las 10 variantes asociadas a procesos relacionados con la fertilidad más diferenciadas en población nativa americana (Cheng et al., 2021); y la variante intrónica rs2415984, previamente asociada al comportamiento reproductivo humano en población con ancestría europea. Además, distintas variantes en el gen *LINC00871* se han asociado a una amplia gama de fenotipos, como complicaciones postoperatorias cardíacas (rs188623516), mayor longevidad en mujeres en población china y estadounidense (rs60210535) y al síndrome de pinzamiento del hombro en población del Reino Unido (rs555376144) (Kim et al., 2021; Westphal et al., 2019; Zeng et al., 2018).

En este estudio, la variante rs2123129 se asoció con niveles séricos significativamente mayores de ALP, [P], AST, ALT, GGT e insulina, y a niveles significativamente menores de C-HDL y creatinina. Al estratificar por sexo, se asoció un aumento significativo de ALP, [P], GFR, AST y ALT y a una disminución significativa en C-HDL y creatinina en mujeres, mientras que en los hombres solo se asoció a un aumento significativo en los valores de ALP, ALT y GGT. Sin embargo, esta variante no se asoció a enfermedad arterial coronaria. Nuestro estudio podría representar la primera evidencia de asociación de esta variante a fenotipos cardiometabólicos, ya que a la fecha no existen reportes de asociación de rs2123129 a ninguno de estos fenotipos

(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=LINC00871> consultado en enero, 2022).

No obstante, se requieren estudios adicionales para determinar el impacto que tiene esta variante intrónica en la funcionalidad del gen y cómo este, a su vez, podría estar afectando los niveles de enzimas hepáticas, insulina, GFR, [P], C-HDL y creatinina encontrados en nuestro estudio. Es interesante que esta variante también se asoció con niveles de creatinina, ya que la creatinina elevada es un indicador de una posible disfunción renal (Kumar et al., 2019). Esto podría tener sentido si tomamos en cuenta que el gen *LINC00871* se transcribe principalmente en la corteza del riñón. Además, aunque la función de este gen aún no es del todo clara, se ha sugerido que podrían participar en la regulación epigenética de genes blanco-específicos (Ransohoff et al., 2018).

8.2 Variante rs4774550 (cerca de *SLC28A2* y *SLC28A2-AS1*)

Este polimorfismo se encuentra en el cromosoma 15, cerca de dos genes: el *SLC28A2* o miembro 2 de la familia 28 de transportadores de soluto, y el gen *SLC28A2-AS1*, que es un RNA antisentido 1 que forma parte de los RNA largos no codificantes, sobre el cual existe muy poca información. No hay estudios previos que indiquen evidencia de selección de estos genes o de esta variante.

El gen *SLC28A2* se expresa altamente en intestino delgado, esófago y estómago (<https://gtexportal.org/home/gene/SLC28A2%20> consultado en febrero, 2022).

Además, de acuerdo con la plataforma del GeneCards, algunas vías en las que participa esta familia de genes son el transporte de glucosa y otros azúcares, de

sales biliares y ácidos orgánicos, iones metálicos, vitaminas, nucleósidos y moléculas relacionadas. En estudios recientes se ha reportado al gen *SLC28A2* como un transportador del medicamento ribavirina, indicado para infección por virus de hepatitis C, y hoy en día se investiga para tratamiento de COVID-19 (Takahashi et al., 2020).

Otras variantes intrónicas de este gen (rs2413769 y rs16941238) se han asociado previamente con niveles de séricos de ácido úrico en población China ($\beta = -10.28$, $P = 0.0120$, $\beta = -13.84$, $P = 0.0041$, respectivamente) (Z. Zhou et al., 2019). Lo anterior concuerda con nuestros resultados, en donde se identificó que la variante rs4774550 estuvo asociada con menores niveles séricos de ácido úrico, tanto en población general como en las mujeres. De manera interesante, en nuestra población esta variante también se asoció a menores niveles séricos de calcio, creatinina y mayores niveles séricos de ALP, TG, AST, ApoA y ApoA/ApoB, así como a menor actividad de paraoxonasa en suero, lo cual no ha sido reportado previamente. Esto sugiere que esta variante podría asociarse a fenotipos metabólicos más favorables en la depuración de ácido úrico y creatinina en la sangre, pero a la vez a mayor riesgo cardiometabólicos al asociarse a mayores concentraciones de algunos lípidos en la sangre, y a un mayor riesgo de EAC (OR = 1.21 (1.03-1.44), $P = 0.023614$). Es importante replicar estas asociaciones en cohortes independientes, ya que podrían sentar las bases para que se realicen futuros estudios enfocados en determinar los mecanismos por los cuales se dan estas asociaciones, y a entender el mecanismo por el cual esta variante pudo haber sufrido selección positiva.

8.3 Variante rs13417715 (*HDAC4*)

El gen *HDAC4* codifica para la deacetilasa 4 de histonas, la cual tiene la capacidad de modificar la estructura de la cromatina al eliminar el grupo acetil de las histonas, produciendo un estado de silenciamiento transcripcional de genes. Por lo tanto, tiene un importante papel en la regulación transcripcional y progresión del ciclo celular (Seto & Yoshida, 2014). De acuerdo con la base de datos Kegg, la proteína codificada por este gen participa en el desarrollo cardiovascular (Kanehisa, 2000; Kanehisa et al., 2021) Esto ocurre a través de la unión de *HDAC4* al factor enhancer de miocitos 2 (Mef2, por sus siglas en inglés). Mef2 es un importante factor de transcripción que se une al DNA en la diferenciación del músculo y, cuando es inhibido por *HDAC4*, se bloquea esta diferenciación, permitiendo la activación de un factor de transcripción de la familia Kruppel (Klf2), el cual está relacionado a la diferenciación del músculo cardíaco (Ruijter et al., 2003). La variante intrónica rs13417715 mostró evidencia de selección en población mexicana. Hasta donde es de nuestro conocimiento, no hay estudios en poblaciones humanas que hayan detectado a la variante rs13417715 o alguna otra variante dentro del gen *HDAC4* con evidencia de selección natural. Por lo tanto, este es el primer estudio que reporta evidencia de selección para esta variante.

El gen *HDAC4* ha sido asociado al desarrollo de aterosclerosis. Durante el desarrollo de la aterosclerosis las células musculares lisas migran al subendotelio en donde secretan colágeno para formar la capa fibrosa. En este sentido *HDAC4* tiene la capacidad de promover la proliferación y migración de las células

musculares lisas. Este gen también ha sido involucrado en la calcificación y en la respuesta inflamatoria de las células musculares lisas (Chen et al., 2020).

Además, se ha reportado que este gen se encuentra altamente expresado en el miocardio y ahí juega un papel importante en la regulación de la expresión génica, participando en la progresión, diferenciación y apoptosis del ciclo celular del miocardio (Kertai et al., 2015). Mediante estudios realizados con miRNAs, se ha reportado que el estrés oxidante por H₂O₂ (peróxido de hidrogeno) u Ox-LDL (del inglés Oxidized low-density lipoprotein) aumenta la expresión de miRNA-200b3p, que inhibe al gen *HDAC4*, lo cual a su vez reduce la actividad de la vía apoptótica (Li et al., 2020; F. Zhang et al., 2021). También se han reportado variantes en regiones no codificantes de este gen asociadas a fenotipos cardiovasculares, como por ejemplo la variante intrónica rs10200850 se asoció a infarto al miocardio postoperatorio y niveles de creatinin-cinasa fracción MB (Kertai et al., 2015). Al momento, no se han publicado estudios que asocien a rs13417715 con algún fenotipo. Sin embargo, en nuestro estudio se encontró asociada a un mayor riesgo de padecer EAC (OR = 1.41 (1.11-1.80), *P* = 0.004988). Esta variante también se asoció a mayores niveles séricos de ALP, TG y mayor actividad de la PON, a menores niveles séricos de creatinina y ácido úrico.

Aunque desconocemos el mecanismo de selección de esta variante, se reportó que el gen *HDAC4* participa en la inhibición del ciclo de vida del virus VIH (Smith et al., 2010; Weeks & Avkiran, 2015). Por lo tanto, se puede especular que variantes que incrementan la función de *HDAC4* podrían estar involucradas en mecanismos de protección contra algunos virus. Sin embargo, se requieren de

estudios adicionales que permitan determinar el mecanismo por el cual está variante en región intrónica podría afectar la funcionalidad del gen *HDAC4*.

8.4 Variante rs1466182 (*CDYL2* y *LINC01227*)

La variante rs1466182 se encuentra en una región reguladora entre el gen *CDYL2* y *LINC01227* en el cromosoma 16. Ambos genes son reguladores transcripcionales, *CDYL2* es codificante de la proteína parecida al cromodominio Y 2 que se expresa principalmente en el cerebro y testículos, mientras que *LINC01227* codifica un RNA largo no codificante y se expresa principalmente en testículos.

De manera interesante, se encontró recientemente que una variante en el gen *LINC01227* (rs2316155) y la variante rs1466182, presentaron evidencia de selección positiva usando el logaritmo de la razón de probabilidad en favor de la selección positiva (LLRS > 15, por sus siglas en inglés) y el puntaje de depleción dependiente de la anotación combinada (CADD > 10, por sus siglas en inglés). Reportan específicamente que rs1466182 mostró selección positiva en población con ascendencia nativa americana, en congruencia con nuestros resultados (Cheng et al., 2021).

Se ha reportado previamente que *CDYL2* se ha asociado a un incremento de ALP (Chen et al., 2021). Además, las proteínas CDY, que son las codificadas por *CDYL2*, son primordiales para la espermatogénesis y desarrollo cerebral (Dong et al., 2020). En población coreana, se reportó que la variante intrónica rs16953946 del gen *CDYL2* es de riesgo para la enfermedad inflamatoria del

intestino (Yang et al., 2016). Por otro lado, estudios funcionales han mostrado que la isoforma AK098656 de *LINC01227* se expresa principalmente en células del músculo liso vascular, que este lncRNA aumenta la proliferación y migración de estas células, incrementa los niveles de proteínas de la matriz extracelular, y se encontraron mayores niveles plasmáticos de *LINC01227* en pacientes con hipertensión arterial (Jin et al., 2018). Respecto a la variante rs1466182 con evidencia de selección en este estudio, no se han reportado estudios de asociación previos. Así, nuestro trabajo representa el primer estudio en el que se asocia esta variante a algún fenotipo, en concreto a mayores niveles de ALT, AST, ALP, TG, mayor actividad de la PON y a menores niveles séricos de creatinina, [Ca] y PCR. De manera interesante, la asociación de esta variante con el aumento de ALP coincide con lo reportado previamente.

Así, estas variantes podrían tener características pleiotrópicas antagónicas y, por lo tanto, tener un impacto negativo en los factores de riesgo cardiovascular, como se observó en este estudio. Sin embargo, se requieren de estudios adicionales que permitan determinar el papel de la región regulatoria en la que se encuentra esta variante.

8.5 Variante rs10116041 (*ADAMTSL1*)

La variante rs10116041 se localiza en un intrón del gen *ADAMTSL1*. Este gen codifica para la proteína 1 parecida a ADAMTS; contiene dominios presentes en la proteína ADAMTS, pero carece de los dominios metaloproteinasas y el parecido a desintegrina. Uno de los principales tejidos en los que se expresa *ADAMTSL1* es

la aorta. Hasta el momento no existen estudios previos donde se reporten variantes en *ADAMTSL1* con evidencia de selección.

ADAMTSL1 participa en la progresión y desarrollo de tumores y en el lupus eritematoso sistémico (Mead & Apte, 2018; X. Zhang et al., 2021). La regulación negativa a nivel de RNAm de *ADAMTSL1* se ha asociado con la presencia de aneurisma aórtico (Vorkapic et al., 2017). También se ha reportado una variante exónica c.124T>C, p. (Trp42Arg) en este gen que causa modificaciones postraduccionales en un motivo C-manosilación de la proteína que codifica y que ha sido asociada a glaucoma (Hendee et al., 2017). Por lo tanto, los resultados de este estudio de la variante rs10116041 representa la primer evidencia de asociación del gen *ADAMTSL1* con factores de riesgo cardiometabólico (aumento de los niveles séricos de AST, ALP, GGT, TG e IMC). Se requieren de estudios que permitan determinar el mecanismo mediante el cual este gen podría estar participando en el incremento de factores de riesgo cardiovascular.

8.6 Variante rs9847307 (ADAMTS9)

El gen *ADAMTS9* codifica para un miembro de la familia ADAMTS, los cuales han sido implicados en diferentes procesos como la escisión de proteoglicanos de unión a hialuronano en la vasculatura, el control del desarrollo de órganos y la inhibición de la angiogénesis. De manera interesante, se ha reportado en la plataforma de Gtex que, dentro de los 10 principales tejidos en los que se expresa este gen, se encuentra el tejido adiposo, arterias coronarias y aorta. Previamente no existen reportes de alguna variante dentro de *ADAMTS9* con evidencia de

selección, pero si se ha asociado a diferentes fenotipos. Por ejemplo, la expresión de *ADAMTS9* se ha asociado al aumento de riesgo cardiovascular en pacientes con hiperparatiroidismo primario (Karakose et al., 2018). También se ha reportado una variante intrónica (rs4607103) de *ADAMTS9* asociada a la resistencia a la insulina debido a una alta expresión de este gen en músculo esquelético, comprometiendo la señalización de la integrina por la proteólisis de la matriz extracelular (Graae et al., 2019). Por último, el aumento de los niveles de *ADAMTS9* en plasma ha sido asociado a EAC (OR = 1.548 (1.409 - 1.701) P < 0.001) (Wei et al., 2021).

Respecto a la variante intrónica de interés (rs9847307) no se encontraron evidencia de selección bajo el método de análisis de poblaciones cruzadas con el puntaje de homocigosidad del haplotipo extendido y la razón de verosimilitud compuesta (XP-EHH, XP-CLR, respectivamente, por sus siglas en inglés) en poblaciones bolivianas y totonacas del continente americano (Watkins et al., 2012). Sin embargo, hasta el momento esta variante no ha sido asociada previamente a un fenotipo, por lo que nuestros resultados representan el primero de ellos para esta variante con señales de selección positiva, ya que en la cohorte GEA se asoció a un efecto protector contra la EAC. De igual manera, la variante rs9847307 se asoció a menores niveles séricos de ALP, HOMA, GFR, RITA y menor actividad de la PON y a mayores niveles de LDL, creatinina, ácido úrico, y [Ca]. Dado el antecedente de que un aumento en los niveles plasmáticos de *ADAMTS9* produce un aumento de riesgo a EAC, el efecto protector encontrado en este estudio para la variante rs9847307 podría estar relacionado a que esta

variante produce una reducción en la concentración en plasma de *ADAMTS9*. Sin embargo, es necesario hacer estudios funcionales sobre la variante para poder comprobar esta hipótesis.

8.7 Consideraciones generales

Cabe recalcar que estas variantes con huellas de selección positiva se encuentran ubicadas en distintos genes y en distintos cromosomas. De manera muy interesante, todas las variantes mostraron asociaciones con parámetros cardiometabólicos, presentando un patrón similar, excepto la variante rs9847307 que presenta algunas asociaciones inversas. Resalta el hecho de que todas las variantes genéticas estudiadas se asociaron a los niveles séricos de ALP y creatinina de manera significativa. Además, se identificó que las variantes rs2123129, rs4774550, rs13417715, rs1466182 y rs10116041 se asociaron significativamente a niveles séricos de enzimas hepáticas, TG, creatinina, ac. úrico y a otros parámetros, como la actividad de la PON.

Llama la atención que 5 de las 6 variantes seleccionadas mostraron asociación altamente significativa a mayores niveles séricos de ALP; únicamente rs9847307 se asoció a menores niveles de ALP. La ALP tiene diferentes isoenzimas que pueden ser o no tejido específicas (intestinal, placentaria y células germinales, hueso, hígado riñón) y participa en la calcificación vascular y de huesos, en la remodelación cardiovascular, es un marcador de procesos inflamatorios y biomarcador renal (Haarhaus et al., 2017). En nuestro estudio no fue posible distinguir las diferentes isoformas, por lo que se requieren estudios adicionales

para ver si las variantes se asocian a los niveles de ALP de algún tejido en específico.

También de manera interesante, la variante rs9847307 asociada a la disminución del riesgo cardiovascular, se asoció a mayores niveles de creatinina, mientras que las variantes asociadas al incremento de riesgo de EAC (rs4774550 y rs13417715) se asociaron a menores niveles de este mismo parámetro. Aunque niveles elevados de creatinina son un indicador de enfermedad crónica del riñón, (Ammirati, 2020; Delanaye et al., 2017), ninguno de los participantes presentaba insuficiencia renal, por lo que no podemos decir que el mayor riesgo de EAC sea causado por este mecanismo. Los niveles de creatinina también pueden ser influenciados por la masa muscular, la dieta y la ingesta de medicamentos (Pasala & Carmody, 2017), y el alelo también podría tener un efecto pleiotrópico en otros parámetros.

Respecto a las enzimas hepáticas, los niveles elevados de ALT, AST y GGT son un factor de riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares, como aterosclerosis, infarto al miocardio, isquemia cerebrovascular (Abdou et al., 2009; Choi et al., 2018). Además, los mayores niveles de GGT se asocian de manera más importante a la ECV y su mortalidad, que ALT y AST. En el presente estudio se observó que solo la variante rs2123129 se asoció a mayores niveles de estas tres enzimas, pero sin aumentar significativamente el riesgo de EAC, mientras que de las dos variantes asociadas a mayor riesgo de EAC, solo la variante rs4774550 se asoció a AST y ALP.

Otro parámetro que se analizó fue el ácido úrico, al cual estuvieron asociadas las variantes rs4774550, rs13417715 (menores niveles) y rs9847307 (mayores niveles). El ácido úrico se ha reportado en población GEA como un marcador del síndrome metabólico (Macias-Kauffer et al., 2019). También se ha descrito que mayores niveles de ácido úrico correlacionan con muchos otros factores de riesgo cardiovascular, como dislipidemias, hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad del hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico. Además, se ha sugerido que podría relacionarse a un incremento de estrés oxidativo y a la potencialización de vasoconstricción (Feig et al., 2008; Maloberti et al., 2020; Ndrepepa, 2018).

En lo que se refiere a niveles séricos de lípidos, cuatro de las variantes se asociaron a mayores niveles de TG. El aumento de TG y otros parámetros lipídicos como C-LDL, colesterol total, y disminución de C-HDL, son factores de riesgo cardiovascular bien establecidos (Deprince et al., 2020; Kopin & Lowenstein, 2017). Sin embargo, este análisis no lo realizamos tomando en cuenta el estado del hígado de los participantes, lo cual podría ser relevante, dado que se ha reportado que padecimientos como el hígado graso se acompaña de elevación de lípidos (Heeren & Scheja, 2021).

Otro de los parámetros que destacaron fue la actividad de la PON, encargada de evitar que las LDL sean oxidadas, lo que sugiere que puede actuar como un agente cardioprotector en la aterosclerosis y ECV (Chistiakov et al., 2017; Soran et al., 2009). Además, los reportes de la literatura mencionan que los niveles bajos de la PON están asociados con la enfermedad arterial carotídea y coronaria, extensión de la estenosis coronaria y puede ser un indicador inflamatorio para la

gravedad de la aterosclerosis (Kotur-Stevuljević et al., 2020; C. Zhou et al., 2013). Sin embargo, en nuestro estudio la actividad de la PON fue significativamente más alta en individuos con las variantes rs4774550 y rs13417715, aunque estas variantes se asociaron a un mayor riesgo cardiovascular. Por otro lado, aunque rs9847307 se asoció a mayor actividad de la PON, se asoció también a un mayor riesgo cardiovascular. Debe tomarse en cuenta que hay otros factores que afectan la actividad de la PON, como el sexo, la edad, el estilo de vida y otras variantes genéticas (Soran et al., 2009). Estas asociaciones también pueden deberse a efectos pleiotrópicos de las variantes.

Por otra parte, determinar la funcionalidad de los SNPs y qué factores ambientales pudieron haber llevado a la selección de estas variantes, escapa del objetivo del presente trabajo. Sin embargo, de acuerdo con la literatura, hay 3 posibles hipótesis por las cuales pueden ser seleccionadas variantes que se asocian a fenotipos detrimentales. La primera es la hipótesis del genotipo ahorrador (Neel, 1962), que propone que las variantes alélicas que favorecían el manejo más eficaz de la energía serían favorables en tiempos de hambruna o escasez de alimentos, pero en la actualidad, bajo un ambiente de abundancia, favorecerían la obesidad, dislipidemia y otros trastornos metabólicos. La siguiente hipótesis menciona que estas variantes podrían encontrarse en alto desequilibrio de ligamiento con otras variantes que pueden tener un efecto benéfico; por el cual estas variantes fueron identificadas con señales de selección (Zanetti et al., 2015). Por último, la selección natural no es un proceso que genera perfección en las poblaciones en las que ocurre. Así, si una variante aumenta las probabilidades de reproducción de

un individuo, podría ser favorecida por la selección, aunque a su vez genere un fenotipo que reduce su esperanza de vida, lo que se conoce como efecto pleiotrópico antagónico. Esto ha sido reportado anteriormente, en donde variantes que promueven una mejora en la fertilidad humana, se asocian a su vez a EAC (Byars et al., 2017). Sin embargo, se requiere de estudios adicionales que podrían ser llevados a cabo más adelante para poder determinar lo anterior, o la asociación de estas variantes a otros fenotipos no estudiados en la cohorte GEA. También se pueden realizar estudios funcionales que permitan entender el mecanismo por el cual podrían estar impactando estas variantes con evidencia de selección a la expresión de su mismo gen o de otros genes.

IX. Conclusión

- Las variantes rs4774550 y rs13417715 se asociaron con mayor riesgo, mientras la variante rs9847307 se asoció significativamente con un menor riesgo de EAC en la cohorte GEA.
- Las variantes rs2123129, rs1466182 y rs10116041 no están asociadas con EAC pero si están asociadas con algunos factores cardiometabólicos.
- Este estudio representa la primer evidencia de asociación de las variantes rs2123129, rs4774550, rs13417715, rs1466182, rs10116041 y rs9847307 con factores de riesgo cardiometabolico y/o EAC, en población mexicana.
- Trabajar con la estrategia de búsqueda de variantes con huellas de selección positiva es una alternativa viable para buscar variantes asociadas a diferentes fenotipos en muestras de tamaños más pequeños.

X. Perspectivas

- Ampliar el tamaño de la muestra de estudio y genotipificar otros SNPs con huellas de selección positiva para ver si en población mestiza mexicana se mantiene el patrón de los parámetros metabólicos.
- Replicar las asociaciones encontradas en cohortes independientes.
- Evaluar por qué cuatro de estas variantes con huellas de selección positiva no se encuentran en equilibrio de HW.
- Buscar las consecuencias funcionales de las variantes en la expresión de diferentes genes.

XI. Referencias

Abdou, A. S., Magour, G. M., & Mahmoud, M. M. (2009). Evaluation of some markers of subclinical atherosclerosis in Egyptian young adult males with abdominal obesity. *British Journal of Biomedical Science*, 66(3), 143–147. <https://doi.org/10.1080/09674845.2009.11730261>

Ammirati, A. L. (2020). Chronic Kidney Disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(suppl 1), s03–s09. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>

Andersson, C., & Vasan, R. S. (2018). Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nature Reviews. Cardiology*, 15(4), 230–240. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.154>

Applied Biosystems. (2014). *TaqMan SNP Genotyping Assays*. http://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/TaqMan_SNP_Genotyping_Assays_man.pdf

Belbin, G. M., Nieves-Colón, M. A., Kenny, E. E., Moreno-Estrada, A., & Gignoux, C. R. (2018). Genetic diversity in populations across Latin America: Implications for population and medical genetic studies. *Current Opinion in Genetics & Development*, 53, 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.07.006>

Benton, M. L., Abraham, A., LaBella, A. L., Abbot, P., Rokas, A., & Capra, J. A. (2021). The influence of evolutionary history on human health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 22(5), 269–283. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00305-9>

Biswas, S., & Akey, J. M. (2006). Genomic insights into positive selection. *Trends in Genetics: TIG*, 22(8), 437–446. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2006.06.005>

Byars, S. G., Huang, Q. Q., Gray, L.-A., Bakshi, A., Ripatti, S., Abraham, G., Stearns, S. C., & Inouye, M. (2017). Genetic loci associated with coronary artery disease harbor evidence of selection and antagonistic pleiotropy. *PLoS Genetics*, *13*(6), e1006328. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006328>

Chen, V. L., Du, X., Chen, Y., Kuppa, A., Handelman, S. K., Vohnoutka, R. B., Peyser, P. A., Palmer, N. D., Bielak, L. F., Halligan, B., & Speliotes, E. K. (2021). Genome-wide association study of serum liver enzymes implicates diverse metabolic and liver pathology. *Nature Communications*, *12*, 816. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20870-1>

Chen, X., He, Y., Fu, W., Sahebkar, A., Tan, Y., Xu, S., & Li, H. (2020). Histone Deacetylases (HDACs) and Atherosclerosis: A Mechanistic and Pharmacological Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *8*, 581015. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.581015>

Cheng, J. Y., Stern, A. J., Racimo, F., & Nielsen, R. (2021). Detecting Selection in Multiple Populations by Modeling Ancestral Admixture Components. *Molecular Biology and Evolution*, *39*(1), msab294. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab294>

Chistiakov, D. A., Melnichenko, A. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2017). Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie*, *132*, 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.10.010>

Choi, K. M., Han, K., Park, S., Chung, H. S., Kim, N. H., Yoo, H. J., Seo, J.-A., Kim, S. G., Kim, N. H., Baik, S. H., Park, Y. G., & Kim, S. M. (2018). Implication of liver enzymes on incident cardiovascular diseases and mortality: A nationwide

population-based cohort study. *Scientific Reports*, 8(1), 3764.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-19700-8>

Crawford, J. E., Amaru, R., Song, J., Julian, C. G., Racimo, F., Cheng, J. Y., Guo, X., Yao, J., Ambale-Venkatesh, B., Lima, J. A., Rotter, J. I., Stehlik, J., Moore, L. G., Prchal, J. T., & Nielsen, R. (2017). Natural Selection on Genes Related to Cardiovascular Health in High-Altitude Adapted Andeans. *American Journal of Human Genetics*, 101(5), 752–767. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.09.023>

Delanaye, P., Cavalier, E., & Pottel, H. (2017). Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*, 136(4), 302–308. <https://doi.org/10.1159/000469669>

Deprince, A., Haas, J. T., & Staels, B. (2020). Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Molecular Metabolism*, 42, 101092. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101092>

Dong, C., Liu, Y., Lyu, T.-J., Beldar, S., Lamb, K. N., Tempel, W., Li, Y., Li, Z., James, L. I., Qin, S., Wang, Y., & Min, J. (2020). Structural Basis for the Binding Selectivity of Human CDY Chromodomains. *Cell Chemical Biology*, 27(7), 827-838.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.05.007>

Elizondo, D. C. (2020). FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 4(1), ág. 22-25. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v4i1.108>

Erdmann, J., Kessler, T., Munoz Venegas, L., & Schunkert, H. (2018). A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: The challenges

ahead. *Cardiovascular Research*, 114(9), 1241–1257.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvy084>

Fan, S., Hansen, M. E. B., Lo, Y., & Tishkoff, S. A. (2016). Going global by adapting local: A review of recent human adaptation. *Science (New York, N.Y.)*, 354(6308), 54–59. <https://doi.org/10.1126/science.aaf5098>

Feig, D. I., Kang, D.-H., & Johnson, R. J. (2008). Uric Acid and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*, 359(17), 1811–1821.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra0800885>

Graae, A.-S., Grarup, N., Ribel-Madsen, R., Lystbæk, S. H., Boesgaard, T., Staiger, H., Fritsche, A., Wellner, N., Sulek, K., Kjolby, M., Backe, M. B., Chubanava, S., Prats, C., Serup, A. K., Birk, J. B., Dubail, J., Gillberg, L., Vienberg, S. G., Nykjær, A., ... Holst, B. (2019). ADAMTS9 Regulates Skeletal Muscle Insulin Sensitivity Through Extracellular Matrix Alterations. *Diabetes*, 68(3), 502–514.
<https://doi.org/10.2337/db18-0418>

Graffelman, J., Jain, D., & Weir, B. (2017). A genome-wide study of Hardy-Weinberg equilibrium with next generation sequence data. *Human Genetics*, 136(6), 727–741. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1786-7>

Haarhaus, M., Brandenburg, V., Kalantar-Zadeh, K., Stenvinkel, P., & Magnusson, P. (2017). Alkaline phosphatase: A novel treatment target for cardiovascular disease in CKD. *Nature Reviews. Nephrology*, 13(7), 429–442.
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.60>

Hamilton, M. B. (2009). *Population genetics*. Wiley-Blackwell.

Heeren, J., & Scheja, L. (2021). Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Molecular Metabolism*, *50*, 101238. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101238>

Hendee, K., Wang, L. W., Reis, L. M., Rice, G. M., Apte, S. S., & Semina, E. V. (2017). Identification and functional analysis of an ADAMTSL1 variant associated with a complex phenotype including congenital glaucoma, craniofacial and other systemic features in a three generation human pedigree. *Human mutation*, *38*(11), 1485–1490. <https://doi.org/10.1002/humu.23299>

Holsinger, K. E. (2001). Natural Selection*. En *Encyclopedia of Genetics* (pp. 1291–1297). Elsevier. <https://doi.org/10.1006/rwgn.2001.1161>

Jin, L., Lin, X., Yang, L., Fan, X., Wang, W., Li, S., Li, J., Liu, X., Bao, M., Cui, X., Yang, J., Cui, Q., Geng, B., & Cai, J. (2018). AK098656, a Novel Vascular Smooth Muscle Cell-Dominant Long Noncoding RNA, Promotes Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *71*(2), 262–272. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09651>

Kanehisa, M. (2000). KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Research*, *28*(1), 27–30. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.27>

Kanehisa, M., Furumichi, M., Sato, Y., Ishiguro-Watanabe, M., & Tanabe, M. (2021). KEGG: Integrating viruses and cellular organisms. *Nucleic Acids Research*, *49*(D1), D545–D551. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa970>

Karakose, M., Caliskan, M., Arslan, M. S., Demirci, T., Karakose, S., Tatal, E., & Cakal, E. (2018). Association of ADAMTS4 and ADAMTS9 levels with

cardiovascular risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine Research*, 43(1), 15–20. <https://doi.org/10.1080/07435800.2017.1368543>

Kelley, J. L., & Swanson, W. J. (2008). Positive selection in the human genome: From genome scans to biological significance. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 9, 143–160. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164411>

Kertai, M. D., Li, Y.-J., Li, Y.-W., Ji, Y., Alexander, J., Newman, M. F., Smith, P. K., Joseph, D., Mathew, J. P., Podgoreanu, M. V., & for the Duke Perioperative Genetics and Safety Outcomes (PEGASUS) Investigative Team. (2015). Genome-wide association study of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *BMJ Open*, 5(5), e006920–e006920. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006920>

Kim, S. K., Nguyen, C., Jones, K. B., & Tashjian, R. Z. (2021). A genome-wide association study for shoulder impingement and rotator cuff disease. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 30(9), 2134–2145. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2020.11.025>

Kopin, L., & Lowenstein, C. J. (2017). Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*, 167(11), ITC81. <https://doi.org/10.7326/AITC201712050>

Kotur-Stevuljević, J., Vekić, J., Stefanović, A., Zeljković, A., Ninić, A., Ivanišević, J., Miljković, M., Sopić, M., Munjas, J., Mihajlović, M., Spasić, S., Jelić-Ivanović, Z., & Spasojević-Kalimanovska, V. (2020). Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related

diseases. *BioFactors* (Oxford, England), 46(2), 193–205.
<https://doi.org/10.1002/biof.1549>

Kumar, U., Garimella, P. S., & Wettersten, N. (2019). Cardiorenal syndrome-Pathophysiology. *Cardiology clinics*, 37(3), 251–265.
<https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.04.001>

León-Mimila, P., Villamil-Ramírez, H., Macías-Kauffer, L. R., Jacobo-Albavera, L., López-Contreras, B. E., Posadas-Sánchez, R., Posadas-Romero, C., Romero-Hidalgo, S., Morán-Ramos, S., Domínguez-Pérez, M., Olivares-Arevalo, M., López-Montoya, P., Nieto-Guerra, R., Acuña-Alonzo, V., Macín-Pérez, G., Barquera-Lozano, R., Del-Río-Navarro, B. E., González-González, I., Campos-Pérez, F., ... Canizales-Quinteros, S. (2021). Genome-Wide Association Study Identifies a Functional SIDT2 Variant Associated With HDL-C (High-Density Lipoprotein Cholesterol) Levels and Premature Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 41(9), 2494–2508.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315391>

Lewens, T. (2010). Natural selection then and now. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 85(4), 829–835. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2010.00128.x>

Li, L., Fu, W., Gong, X., Chen, Z., Tang, L., Yang, D., Liao, Q., Xia, X., Wu, H., Liu, C., Tian, M., Zeng, A., Zhou, L., Jose, P. A., Chen, K., Wang, W. E., & Zeng, C. (2020). The role of G protein-coupled receptor kinase 4 in cardiomyocyte injury

after myocardial infarction. *European Heart Journal*, 42(14), 1415–1430.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa878>

Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473(7347), 317–325.
<https://doi.org/10.1038/nature10146>

Macias-Kauffer, L. R., Villamil-Ramírez, H., León-Mimila, P., Jacobo-Albavera, L., Posadas-Romero, C., Posadas-Sánchez, R., López-Contreras, B. E., Morán-Ramos, S., Romero-Hidalgo, S., Acuña-Alonzo, V., del-Río-Navarro, B. E., Bortolini, M.-C., Gallo, C., Bedoya, G., Rothhammer, F., González-Jose, R., Ruiz-Linares, A., Stephens, C. R., Velazquez-Cruz, R., ... Canizales-Quinteros, S. (2019). Genetic contributors to serum uric acid levels in Mexicans and their effect on premature coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 279, 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.107>

Maloberti, A., Giannattasio, C., Bombelli, M., Desideri, G., Cicero, A. F. G., Muiesan, M. L., Rosei, E. A., Salvetti, M., Ungar, A., Rivasi, G., Pontremoli, R., Viazzi, F., Facchetti, R., Ferri, C., Bernardino, B., Galletti, F., D'Elia, L., Palatini, P., Casiglia, E., ... Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). (2020). Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 27(2), 121–128.
<https://doi.org/10.1007/s40292-020-00368-z>

Mathieson, S., & Mathieson, I. (2018). FADS1 and the Timing of Human Adaptation to Agriculture. *Molecular Biology and Evolution*, 35(12), 2957–2970. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy180>

Mead, T. J., & Apte, S. S. (2018). ADAMTS proteins in human disorders. *Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology*, 71–72, 225–239. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.06.002>

Miller, S. A., Dykes, D. D., & Polesky, H. F. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, 16(3), 1215.

Montealegre, C. de C. (2018). Patología/defensa en medicina evolutiva. *Acta Médica Costarricense*, 60(1), 4–6.

Musunuru, K., Ingelsson, E., Fornage, M., Liu, P., Murphy, A. M., Newby, L. K., Newton-Cheh, C., Perez, M. V., Voora, D., Woo, D., & American Heart Association Committee on Molecular Determinants of Cardiovascular Health of the Council on Functional Genomics and Translational Biology and Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. (2017). The Expressed Genome in Cardiovascular Diseases and Stroke: Refinement, Diagnosis, and Prediction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation. Cardiovascular Genetics*, 10(4), e000037. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000037>

- Nakayama, K., Ohashi, J., Watanabe, K., Munkhtulga, L., & Iwamoto, S. (2017). Evidence for Very Recent Positive Selection in Mongolians. *Molecular Biology and Evolution*, 34(8), 1936–1946. <https://doi.org/10.1093/molbev/msx138>
- Narro Robles, J. R. (2018). *Enfermedades no transmisibles situación y propuestas de acción: Una perspectiva desde la experiencia de México*. Secretaria de Salud.
- National Geographic Society. (2019, octubre 24). *Natural Selection*. National Geographic Society. <http://www.nationalgeographic.org/encyclopedia/natural-selection/>
- Ndrepepa, G. (2018). Uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*, 484, 150–163. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.046>
- Neel, J. V. (1962). Diabetes Mellitus: A “Thrifty” Genotype Rendered Detrimental by “Progress”? *American Journal of Human Genetics*, 14(4), 353–362.
- NHLBI. (2019). *Enfermedad coronaria | NHLBI, NIH*. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/enfermedad-coronaria-0>
- OMS. (2020). *Las 10 principales causas de defunción*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Osterloff, E. (2018). *What is natural selection? | Natural History Museum*. <https://www.nhm.ac.uk/discover/what-is-natural-selection.html>
- Pasala, S., & Carmody, J. B. (2017). How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Archives of Disease in Childhood - Education & Practice Edition*, 102(1), 37–43. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311062>

Pjanic, M., Miller, C. L., Wirka, R., Kim, J. B., DiRenzo, D. M., & Quertermous, T. (2016). Genetics and Genomics of Coronary Artery Disease. *Current cardiology reports*, 18(10), 102. <https://doi.org/10.1007/s11886-016-0777-y>

Posadas-Sánchez, R., Roque-Ramírez, B., Rodríguez-Pérez, J. M., Pérez-Hernández, N., Fragoso, J. M., Villarreal-Molina, T., Coral-Vázquez, R., Tejero-Barrera, M. E., Posadas-Romero, C., & Vargas-Alarcón, G. (2018). Raet1e Polymorphisms Are Associated with Increased Risk of Developing Premature Coronary Artery Disease and with Some Cardiometabolic Parameters: The GEA Mexican Study. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1847696. <https://doi.org/10.1155/2018/1847696>

Ransohoff, J. D., Wei, Y., & Khavari, P. A. (2018). The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(3), 143–157. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.104>

Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>

Ruijter, A. J. M. de, Gennip, A. H. van, Caron, H. N., Kemp, S., & Kuilenburg, A. B. P. van. (2003). Histone deacetylases (HDACs): Characterization of the classical

HDAC family. *Biochemical Journal*, 370(3), 737–749.
<https://doi.org/10.1042/bj20021321>

Sabeti, P. C., Schaffner, S. F., Fry, B., Lohmueller, J., Varilly, P., Shamovsky, O., Palma, A., Mikkelsen, T. S., Altshuler, D., & Lander, E. S. (2006). Positive natural selection in the human lineage. *Science (New York, N.Y.)*, 312(5780), 1614–1620.
<https://doi.org/10.1126/science.1124309>

Schaschl, H., & Wallner, B. (2020). Population-specific, recent positive directional selection suggests adaptation of human male reproductive genes to different environmental conditions. *BMC Evolutionary Biology*, 20(1), 27.
<https://doi.org/10.1186/s12862-019-1575-0>

Seto, E., & Yoshida, M. (2014). Erasers of Histone Acetylation: The Histone Deacetylase Enzymes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(4), a018713–a018713. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018713>

Sirugo, G., Williams, S. M., & Tishkoff, S. A. (2019). The Missing Diversity in Human Genetic Studies. *Cell*, 177(1), 26–31.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.048>

Smith, J. A., Yeung, J., Kao, G. D., & Daniel, R. (2010). A role for the histone deacetylase HDAC4 in the life-cycle of HIV-1-based vectors. *Virology Journal*, 7(1), 237. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-237>

Soran, H., Younis, N. N., Charlton-Menys, V., & Durrington, P. (2009). Variation in paraoxonase-1 activity and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, 20(4), 265–274. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e32832ec141>

Teo, K. K., & Rafiq, T. (2021). Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *The Canadian Journal of Cardiology*, 37(5), 733–743. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.009>

Texas Heart Institute. (2020). *Factores de riesgo cardiovascular*. Texas Heart Institute. <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/factores-de-riesgo-cardiovascular/>

Villarreal-Molina, T., Posadas-Romero, C., Romero-Hidalgo, S., Antúnez-Argüelles, E., Bautista-Grande, A., Vargas-Alarcón, G., Kimura-Hayama, E., Canizales-Quinteros, S., Juárez-Rojas, J. G., Posadas-Sánchez, R., Cardoso-Saldaña, G., Medina-Urrutia, A., González-Salazar, M. del C., Martínez-Alvarado, R., Jorge-Galarza, E., & Carnevale, A. (2012). The ABCA1 Gene R230C Variant Is Associated with Decreased Risk of Premature Coronary Artery Disease: The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study. *PLoS ONE*, 7(11), e49285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049285>

Vorkapic, E., Folkesson, M., Magnell, K., Bohlooly-Y, M., Länne, T., & Wågsäter, D. (2017). ADAMTS-1 in abdominal aortic aneurysm. *PLoS ONE*, 12(6), e0178729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178729>

Watkins, W. S., Xing, J., Huff, C., Witherspoon, D. J., Zhang, Y., Perego, U. A., Woodward, S. R., & Jorde, L. B. (2012). Genetic analysis of ancestry, admixture and selection in Bolivian and Totonac populations of the New World. *BMC Genetics*, 13, 39. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-13-39>

Webb, T. R., Erdmann, J., Stirrups, K. E., Stitzel, N. O., Masca, N. G. D., Jansen, H., Kanoni, S., Nelson, C. P., Ferrario, P. G., König, I. R., Eicher, J. D., Johnson, A. D., Hamby, S. E., Betsholtz, C., Ruusalepp, A., Franzén, O., Schadt, E. E., Björkegren, J. L. M., Weeke, P. E., ... Kathiresan, S. (2017). Systematic Evaluation of Pleiotropy Identifies 6 Further Loci Associated With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *69*(7), 823–836. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.056>

Weeks, K. L., & Avkiran, M. (2015). Roles and post-translational regulation of cardiac class IIa histone deacetylase isoforms: Cardiac class IIa histone deacetylase isoforms. *The Journal of Physiology*, *593*(8), 1785–1797. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.282442>

Wei, M., Pan, H., & Guo, K. (2021). Association Between Plasma ADAMTS-9 Levels and Severity of Coronary Artery Disease. *Angiology*, *72*(4), 371–380. <https://doi.org/10.1177/0003319720979238>

Westphal, S., Stoppe, C., Gruenewald, M., Bein, B., Renner, J., Cremer, J., Coburn, M., Schaelte, G., Boening, A., Niemann, B., Kletzin, F., Roesner, J., Strouhal, U., Reyher, C., Laufenberg-Feldmann, R., Ferner, M., Brandes, I. F., Bauer, M., Kortgen, A., ... RIPHeart-Study Collaborators. (2019). Genome-wide association study of myocardial infarction, atrial fibrillation, acute stroke, acute kidney injury and delirium after cardiac surgery—A sub-analysis of the RIPHeart-Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, *19*(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1002-x>

World Heart Federation. (2017). *Factsheet: Enfermedades Cardiovasculares en México*. [https://world-heart-federation.org/wp-](https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2017/05/Cardiovascular_diseases_in_Mexico__Spanish_.pdf)

[content/uploads/2017/05/Cardiovascular_diseases_in_Mexico__Spanish_.pdf](https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2017/05/Cardiovascular_diseases_in_Mexico__Spanish_.pdf)

Yang, S.-K., Hong, M., Oh, H., Low, H.-Q., Jung, S., Ahn, S., Kim, Y., Baek, J., Lee, C. H., Kim, E., Kim, K. M., Ye, B. D., Kim, K.-J., Park, S. H., Lee, H.-S., Lee, I., Shin, H. D., Han, B., McGovern, D. P. B., ... Song, K. (2016). Identification of Loci at 1q21 and 16q23 That Affect Susceptibility to Inflammatory Bowel Disease in Koreans. *Gastroenterology*, 151(6), 1096-1099.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.025>

Yasumizu, Y., Sakaue, S., Konuma, T., Suzuki, K., Matsuda, K., Murakami, Y., Kubo, M., Palamara, P. F., Kamatani, Y., & Okada, Y. (2020). Genome-Wide Natural Selection Signatures Are Linked to Genetic Risk of Modern Phenotypes in the Japanese Population. *Molecular Biology and Evolution*, 37(5), 1306–1316. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa005>

Yi, X., Liang, Y., Huerta-Sanchez, E., Jin, X., Cuo, Z. X. P., Pool, J. E., Xu, X., Jiang, H., Vinckenbosch, N., Korneliussen, T. S., Zheng, H., Liu, T., He, W., Li, K., Luo, R., Nie, X., Wu, H., Zhao, M., Cao, H., ... Wang, J. (2010). Sequencing of 50 Human Exomes Reveals Adaptation to High Altitude. *Science*, 329(5987), 75–78. <https://doi.org/10.1126/science.1190371>

Zanetti, D., Carreras-Torres, R., Esteban, E., Via, M., & Moral, P. (2015). Potential Signals of Natural Selection in the Top Risk Loci for Coronary Artery Disease: 9p21

and 10q11. *PLoS ONE*, 10(8), e0134840.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134840>

Zeng, Y., Nie, C., Min, J., Chen, H., Liu, X., Ye, R., Chen, Z., Bai, C., Xie, E., Yin, Z., Lv, Y., Lu, J., Li, J., Ni, T., Bolund, L., Land, K. C., Yashin, A., O'Rand, A. M., Sun, L., ... Vaupel, J. (2018). Sex Differences in Genetic Associations With Longevity. *JAMA Network Open*, 1(4), e181670.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1670>

Zhang, F., Cheng, N., Du, J., Zhang, H., & Zhang, C. (2021). MicroRNA-200b-3p promotes endothelial cell apoptosis by targeting HDAC4 in atherosclerosis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21, 172. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01980-0>

Zhang, X., Yang, W., Chen, K., Zheng, T., Guo, Z., Peng, Y., & Yang, Z. (2021). The potential prognostic values of the ADAMTS-like protein family: An integrative pan-cancer analysis. *Annals of Translational Medicine*, 9(20), 1562.
<https://doi.org/10.21037/atm-21-4946>

Zhou, C., Cao, J., Shang, L., Tong, C., Hu, H., Wang, H., Fan, D., & Yu, H. (2013). Reduced Paraoxonase 1 Activity as a Marker for Severe Coronary Artery Disease. *Disease markers*, 35(2), 97–103. <https://doi.org/10.1155/2013/816189>

Zhou, Z., Li, Z., Wang, C., Li, X., Cheng, X., Li, C., & Shi, Y. (2019). Common variants in the SLC28A2 gene are associated with serum uric acid level and hyperuricemia and gout in Han Chinese. *Hereditas*, 156, 4.
<https://doi.org/10.1186/s41065-018-0078-0>

Zhu, M., & Zhao, S. (2007). Candidate Gene Identification Approach: Progress and Challenges. *International Journal of Biological Sciences*, 420–427.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.3.420>



AMGH
ASOCIACIÓN MEXICANA
DE GENÉTICA HUMANA

LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE GENÉTICA HUMANA A.C.
Otorga la presente

CONSTANCIA

Al trabajo libre

Variantes en los genes linc00871 y slc28a2 con huellas de selección positiva se asocian con enfermedad arterial coronaria y parámetros cardiometabólicos en población mexicana presentado en modalidad Virtual en el XLVI Congreso Nacional de Genética Humana, modalidad híbrida, el 10 de noviembre de 2021.

Autor(es): Erika Vanessa Molina Murillo. Sandra Romero Hidalgo. Mayra Domínguez Pérez. Leonor Jacobo Albavera. José Guadalupe Guevara Chávez. Rosalinda Posadas Sánchez. Gilberto Vargas Alarcón. Sandra Rosas Madrigal. Alessandra Carnevale . María Teresa Villarreal Molina

Folio: 21AR2YI9RU9HPBU1BRJG

Dr. José Elías García Ortiz
Presidente



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO


No. 00243

Matrícula: 2193801653

Asociación de variantes genéticas con huellas de selección positiva con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad arterial coronaria en población mexicana

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas del día 27 del mes de julio del año 2022 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

- DR. JULIO CESAR ALMANZA PEREZ
- DR. SAMUEL CANIZALES QUINTEROS
- DR. GERARDO BLANCAS FLORES
- DRA. MAYRA DOMINGUEZ PEREZ



ERIKA VANESSA MOLINA MURILLO
ALUMNA

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

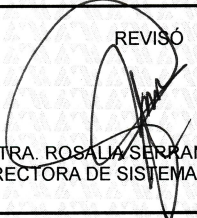
MAESTRA EN BIOLOGIA EXPERIMENTAL

DE: ERIKA VANESSA MOLINA MURILLO

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

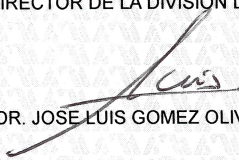
REVISÓ



MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBS



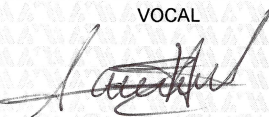
DR. JOSE LUIS GOMEZ OLIVARES

PRESIDENTE



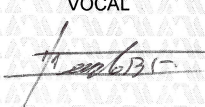
DR. JULIO CESAR ALMANZA PEREZ

VOCAL



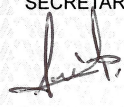
DR. SAMUEL CANIZALES QUINTEROS

VOCAL



DR. GERARDO BLANCAS FLORES

SECRETARIA



DRA. MAYRA DOMINGUEZ PEREZ