

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Marcos-Carbajal P, Allca-Muñoz C, Barbosa-Coelho E, Sandoval-Sandoval J, Salazar-Granara A. Distribución por procedencia y altitud del polimorfismo RS5522 del gen NR3C2 receptor de mineralocorticoide en poblaciones peruanas . Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 24 de junio de 2024 [citado 24 de junio de 2024];17(2). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2024.172.2198](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.172.2198)

Recibido / 16/08/2023

Aceptado / 10/06/2024

Publicación en Línea / 24/06/2024



Distribución por procedencia y altitud del polimorfismo *RS5522* del gen *NR3C2* receptor de mineralocorticoide en poblaciones peruanas

Distribution by provenance and altitude of the *RS5522* polymorphism of the *NR3C2* mineralocorticoid receptor gene in Peruvian populations

Marcos-Carbajal Pool^{1,2,3,a}, Allca-Muñoz Christian^{1,4,b}, Barbosa-Coelho Eduardo^{5,c}, Sandoval-Sandoval José^{6,d}, Salazar-Granara Alberto^{1,2,7,b}

1. Universidad San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR), La Molina, Lima, Perú.
 2. Universidad San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Medicina de Altura (CIMA), La Molina, Lima, Perú.
 3. Universidad Peruana Unión, EP Medicina Humana, Laboratorio de Investigación en Biología Molecular (LIBM), Ñaña, Lima, Perú.
 4. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres (SOCIEM-USMP), La Molina, Lima, Perú.
 5. Universidad de São Paulo, Facultad de Medicina, Laboratorio de Hipertensión experimental e Farmacogenética, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.
 6. Universidad San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Genética y Biología Molecular, La Molina, Lima, Perú.
 7. Sociedad Peruana de Farmacología y Terapéutica Experimental (SOPFARTEX), San Borja, Lima, Perú.
- a. Magister en Biología molecular
 - b. Médico cirujano
 - c. Geólogo
 - d. Biólogo, Doctorado en genética

ORCID:

Pool Marcos Carbajal:

<https://orcid.org/0000-0002-7741-0337>

poolmarcoscarbajal@gmail.com

Alberto Salazar Granara:

<https://orcid.org/0000-0003-1996-3176>

poolmarcoscarbajal@gmail.com

Eduardo Barbosa Coelho:

<https://orcid.org/0000-0003-2107-6904>

eduardo.barboza@ufrgs.br

José Sandoval Sandoval: <https://orcid.org/0000-0003-2673-4937>

Allca Muñoz Christian: <https://orcid.org/0000-0001-7381-5823>

Correspondencia:

Alberto Salazar Granara

asalazarg@usmp.pe, CIMTFAR FMH, USMP. Alameda del Corregidor 1531 La Molina, Lima Perú. Tel 511-3652300 anexo 152

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

P. Marcos, A. Salazar han participado en la concepción y diseño del artículo. Los procedimientos y resultados fueron realizados por P. Marcos, A. Salazar y C. Allca. Los análisis y discusiones fueron realizados por P. Marcos, C. Allca, J. Sandoval, E. Barbosa,

A. Salazar. La redacción del artículo estuvo a P. Marcos, C. Allca, A. Salazar. La revisión crítica la realizó A. Salazar. La versión final estuvo a cargo de P. Marcos, C. Allca, J. Sandoval, E. Barbosa, A. Salazar.

CONFLICTO DE INTERÉS. Los autores declaran no tener conflicto de interés.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres (USMP)

RESUMEN

Objetivo: Determinar la distribución del polimorfismo *RS5522* del gen *NR3C2* receptor de mineralocorticoide según su procedencia y altitud en poblaciones peruanas.

Materiales y métodos: Tras firmar el consentimiento informado, participaron adultos procedentes de Lima (22), Ica-Chincha (14), Lambayeque-San José (16); Puno-Uros (10), Puno-Taquile (6), Puno-Amantani (6), Arequipa-Chivay (10), Arequipa-Cabanaconde (6), Ancash-Parobamba (20), Apurímac-Andahuaylas (10), Apurímac-Abancay (10), Cajamarca-Puentecillos (13), Cajamarca-Ichocan (7), Loreto-Andoas (16), y San Martín-Lamas (22). Se colectó datos epidemiológicos y geográficos, muestra biológica sanguínea y/o por hisopado bucal. La extracción de ADN se realizó mediante técnica estándar. La determinación del polimorfismo *RS5522* fue mediante PCR en tiempo real. Se categorizó variables por procedencia, región geográfica (costa, sierra o selva), y altitud (<2500 msnm o \geq 2500 msnm). Se aplicó la prueba estadística de Hardy Weimberg, y la prueba χ^2 de Pearson, siendo significativo un valor $p < 0.05$ para un IC al 95%. **Resultados:** Se presentó alta frecuencia de la variante *RS5522* del gen *NR3C2* en poblaciones peruanas. Los rangos de distribución en la Costa, Sierra y Selva, respectivamente fueron de 78.57-87.50%, 50.00-93.75%, y 75.00-93.18%. Acorde a la altitud el rango de distribución a <2500 msnm fue de 75.00-93.18%, y \geq 2500 msnm fue de 50.00-93.75%. **Conclusiones:** Se observó una distribución heterogénea de la variante genética entre las sub poblaciones peruanas estudiadas, siendo aparentemente mayor para las ubicadas en la región de la sierra y a \geq 2500 msnm, resaltar que la variante genética estudiada codifica para una proteína con importante rol fisiológico, y también como blanco de fármacos.

Palabras clave: Polimorfismo Genético, Mineralocorticoide, Altitud, Receptores de Mineralocorticoides, Genotipo, Perú. (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Objective: Determine the distribution of the RS5522 polymorphism of the mineralocorticoid receptor gene NR3C2 according to its origin and altitude in Peruvian populations. **Materials and methods:** After signing the informed consent, adults from Lima (22), Ica-Chincha (14), Lambayeque-San José (16) participated; Puno-Uros (10), Puno-Taquile (6), Puno-Amantani (6), Arequipa-Chivay (10), Arequipa-Cabanaconde (6), Ancash-Parobamba (20), Apurímac-Andahuaylas (10), Apurímac-Abancay (10), Cajamarca-Puentecillos (13), Cajamarca-Ichocan (7), Loreto-Andoas (16), and San Martín-Lamas (22). Epidemiological and geographical data, biological blood sample and/or oral swab were collected. DNA extraction was performed using a standard technique. The determination of the RS5522 polymorphism was by real-time PCR. Variables were categorized by origin, geographic region (coast, mountains or jungle), and altitude (<2500 meters above sea level or ≥ 2500 meters above sea level). The Hardy Weimberg statistical test and Pearson's X² test were applied, with a p value <0.05 being significant for a 95% CI. **Results:** A high frequency of the RS5522 variant of the NR3C2 gene was present in Peruvian populations. The distribution ranges in the Coast, Sierra and Jungle, respectively, were 78.57-87.50%, 50.00-93.75%, and 75.00-93.18%. According to the altitude, the distribution range at <2500 masl was 75.00-93.18%, and ≥ 2500 masl was 50.00-93.75%.

Conclusions: A heterogeneous distribution of the genetic variant was observed among the Peruvian subpopulations studied, apparently being greater for those located in the mountain region and at ≥ 2500 meters above sea level. It should be noted that the genetic variant studied encodes a protein with an important physiological role. and also as a target for drugs.

Keywords: Genetic Polymorphisms, Mineralocorticoids, Altitude, NR3C2 protein, Mineralocorticoids Receptors, Genotype (terms: MESH)

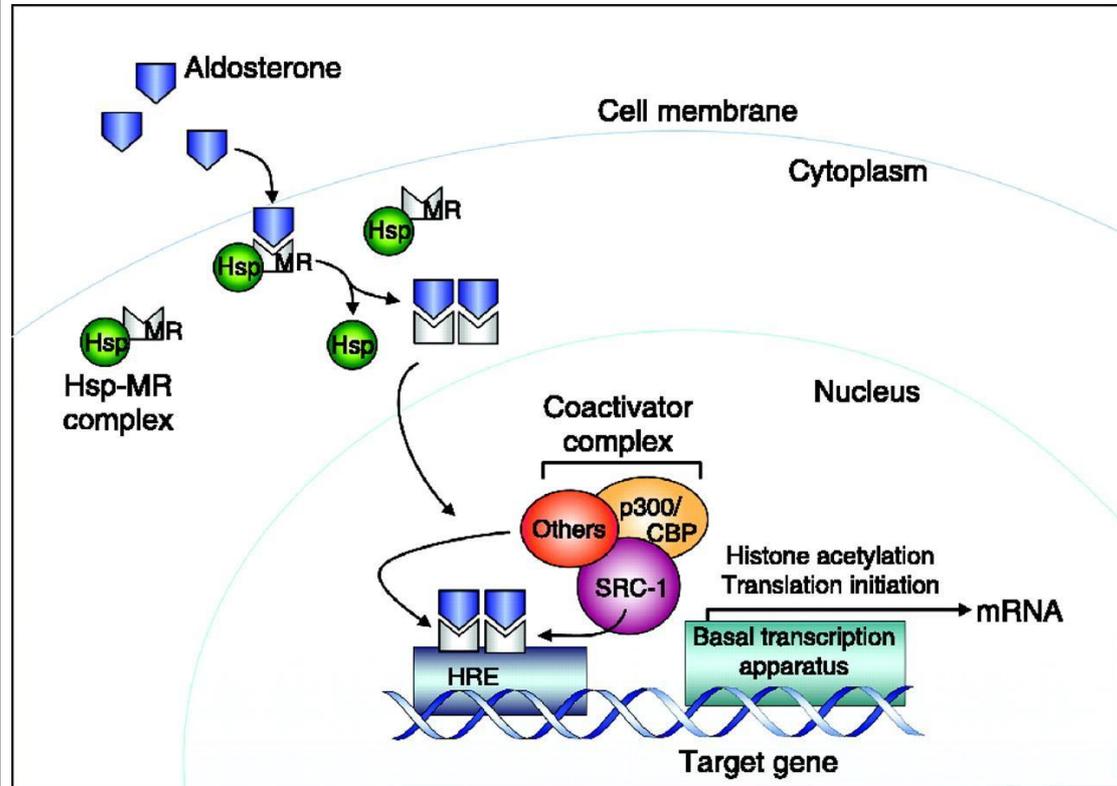
INTRODUCCIÓN

La diversidad global de los genomas humanos ha sido moldeada por una compleja interacción de eventos demográficos y evolutivos, como migraciones, cuellos de botella, mezcla genética, aislamiento de poblaciones, selección natural y deriva genética, que han ocurrido en distintas regiones del mundo y en diferentes momentos históricos, desempeñando un papel fundamental en el descubrimiento de historias demográficas, además de comprender la salud y la enfermedad de estas poblaciones. Estudios poblacionales han demostrado variabilidad en la distribución de la mutación RS5522 entre poblaciones de Europa, Asia y Norteamérica. Es sabido además que el receptor de mineralocorticoide (RM) es un receptor nuclear, cuyo ligando endógeno de acción agonista es la hormona aldosterona (1). La activación del receptor deviene en la regulación de los niveles de sodio en sangre (2,3), asimismo, media la acción de xenobióticos como la espirolactona (4), espleronona (5) y canrenona (6,7) (Figura 1), que son medicamentos antagonistas, y que son empleados en enfermedades cardiovasculares, con gran impacto en la reducción de la mortalidad en insuficiencia cardíaca (8), y porque reducen los valores en sangre del péptido natriurético atrial y cerebral, marcador importante de remodelado cardíaco, por disminución de la aldosterona (9).

El gen NR3C2 (*nuclear receptor subfamily 3 group C member 2*) localizado en el cromosoma 4q31.23 codifica la síntesis del receptor de mineralocorticoide (Figura 2). La secuencia del genoma contiene 13 intrones y 11 exones, los cuales van a contribuir a la

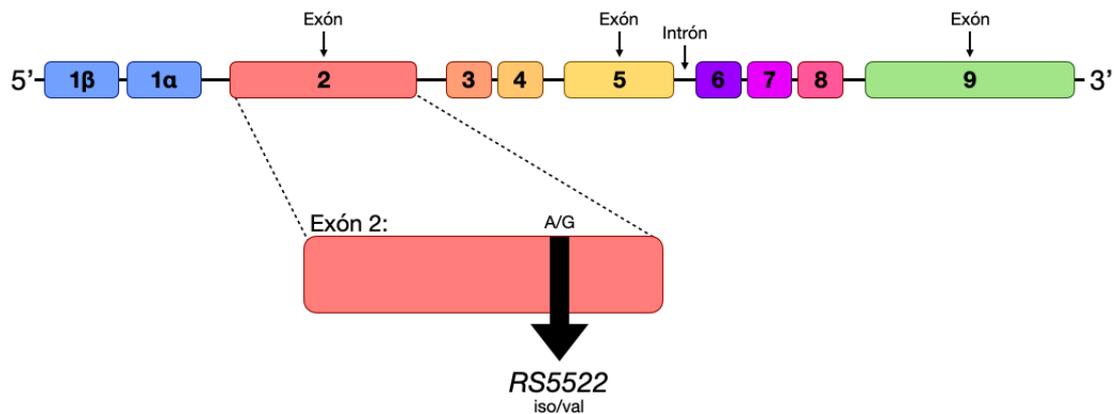
estabilidad del gen y a la codificación de la misma, respectivamente. (3,10).

Figura 1. Receptor de mineralocorticoide y sus funciones



Adaptado de: Journal of Molecular Endocrinology 43, 2; 10.1677/JME-09-0031

Figura 2. Localización del polimorfismo RS5522



El gen *NR3C2* presenta variaciones que influyen en expresión y forma, una de estas es denominada variación con contrasentido y se ubica en exón 2, la cual consiste en la substitución de una base de tipo adenina (A) por una guanina (G), y que repercute en el cambio de un aminoácido isoleucina hacia valina [*iso(A)/val(G)*], por nomenclatura al polimorfismo se le nomina *RS5522*, alelos A y G, genotipos AA, AG, y GG (figura 2) (11-13)

Estudios previos han demostrado la potencial influencia de la variación *RS5522* del gen *NR3C2* en la actividad de los fármacos antagonistas del receptor de mineralocorticoide, y de medicamentos antihipertensivos que actúan en el eje renina-angiotensina-aldosterona (14), asimismo, como polimorfismos presentes en el receptor de mineralocorticoide podrían afectar sobre el desarrollo fisiológico de la excreción urinaria de sodio y potasio. (15)

Además, se ha comprobado una asociación del polimorfismo *RS5522* con niveles elevados de aldosterona, hipertrofia del ventrículo izquierdo, incremento del remodelado cardíaco, aumento de la presión arterial y resistencia vascular, conllevando a la hipertensión arterial. (16)

Aunque son pocos los estudios, el polimorfismo *RS5522* del gen *NR3C2* presenta diferencias en la distribución de frecuencias según procedencia regional, así en pobladores italianos se observa 86.3% para el genotipo AA, y 13.7% para AG, en chinos 73.0% AA, 24.1% GG y 2.9% AG (17). En Sudamérica, se ha reportado el polimorfismo *RS5522* en poblaciones de Brasil (18), Chile (19), Colombia y Puerto Rico (12), La única referencia de alguna frecuencia del polimorfismo *RS5522* en población peruana, corresponde a un grupo de 85 sujetos de Lima, con resultados de 0.53 % para el genotipo AA, 0.36% GA y 0.11% GG. (20)

La población peruana es catalogada una etnia nativo americana, acorde a estudios de ancestralidad, estos estudios incluyeron muestras representativas de varios lugares del Perú, revelando que el mayor acervo genético corresponde a un 80 % de nativo americano (19,21), hecho que podría influir en resultados de otros marcadores genéticos relacionados a proteínas funcionales como el receptor de mineralocorticoide.

Por otra parte, la población peruana presenta aspectos como la presencia de altitud y todos los fenómenos físicos que ello representa (hipoxia, radiación, frío, otros), fenómenos que influyen también en la epigenética, asimismo, geográficamente se divide por regiones costa, sierra y selva, variables que podrían influir en la distribución de marcadores biológicos, como se ha reportado en otros estudios. (22)

Este estudio se centró en determinar la frecuencia del polimorfismo *RS5522 del gen NR3C2*, en pobladores peruanos procedentes de diferentes regiones ubicadas a nivel del mar y en altitud.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Declaración de ética:

El presente estudio se realizó bajo los estrictos parámetros y recomendaciones del comité de ética para su desarrollo con personas. Todos los participantes del estudio entendieron la realización del proyecto de investigación y firmaron el consentimiento informado para la extracción de muestra biológica ya sea por hisopado bucal o muestra sanguínea para fines de la investigación. El licenciamiento del protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de San Martín de Porres con el código 744-2016-CIEI-CCM.

Población:

En el presente estudio de tipo transversal, comparativo, se determinó la distribución de la frecuencia del marcador *RS5522* ubicado en el gen *NR3C2* en una población de 188

voluntarios de las diferentes regiones etnográficas que presenta el Perú, con la recolección de la información entre los meses de marzo 2008 y febrero del 2012. Se obtuvo una distribución de la Costa: Lima-Lima (n=22), Ica-Chincha (n=14), Lambayeque-San José (n=16); de los Andes: Puno-Uros (n=10), Puno-Taquile (n=6), Puno-Amantani (n=6), Arequipa-Chivay (n=10), Arequipa-Cabanaconde (n=6), Ancash-Parobamba (n=20), Apurímac-Andahuaylas (n=10), Apurímac-Abancay (n=10), Cajamarca-Puentecillos (n=13), Cajamarca-Ichocan (n=7); y de la Amazonia: Loreto-Andoas (n=16), San Martín-Lamas (n=22). De la misma forma se distribuyó la población estudiada por el nivel de altitud de origen, correspondiente a voluntarios provenientes de las alturas >2500 msnm y voluntarios <2500 msnm. Además, no se realizó una distribución por sexo ni por edad porque no se consideró pertinente para el presente estudio; sin embargo, se consideraron a los pobladores nativos, aquellos que presentaron tres o más generaciones del lugar de origen.

Análisis de polimorfismo:

La extracción de ADN de las muestras obtenidas por hisopado bucal y/o muestra sanguínea se realizó en el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres en Perú, por medio de la técnica estándar salting-out. Después de la extracción, las muestras de ADN se dividieron en alícuotas (100 ng/ μ L) en tampón Tris EDTA al 10% y se almacenaron a -20 °C hasta su uso en una PCR en tiempo real adecuada. La determinación del marcador RS5522 se realizó en la Facultad de Medicina de Riberão Preto de la Universidad de São Paulo en Brasil, mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), empleando el método estandarizado por la empresa Applied Biosystem (*TaqMan SNP Genotyping assay*), utilizando la metodología Taqman en el equipo LightCycler 480 – Thermocycler real-time (Roche, Germany), un sistema de cebador y dos sondas de hidrólisis fueron utilizados – FAM (465–510 nm)/VIC (533–580 nm). Las condiciones de termociclaje se dieron a: 95 °C durante 10 min; seguido de 40 ciclos de 95°C durante 10 segundos y 60°C durante 60 segundos. Los primers usados fueron: Forward, 5'-GATTGACAGTTGGTCCGGC-3' y Reverse 5'-TTAGTCAGCTCAGGCTTGC-3'. (23)

Los resultados se categorizaron como genotipo homocigoto (GG, AA) y heterocigoto (GA) mientras que los alelos estuvieron clasificados como “wild type” G (wt) y “mutant type A” (mt).

Análisis de información:

Las variables cualitativas fueron clasificadas por las tres regiones que presenta el territorio peruano: Costa, Andes y Amazonas. Asimismo, se analizó la variable cualitativa altitud con respecto al nivel del mar, ya sea para el lugar de nacimiento o residencia, siendo estas: altura >2500 msnm. y niveles bajos < 2500 msnm.

La frecuencia del polimorfismo RS5522 del gen NR3C2 se presentan como valores absolutos y valores relativos de los genotipos y alelos. Para demostrar la constancia de los genotipos y alelos según origen de poblaciones, se aplicó la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg, estableciendo equilibrio para un valor $p > 0.05$ y un intervalo de confianza de 95%. Para el análisis comparativo entre regiones, poblaciones, y altitud, se aplicó la prueba de Chi cuadrado de Pearson (X^2), delimitando significancia para un valor $p < 0.05$, y con un intervalo de confianza al 95%.

RESULTADOS:

La frecuencia del genotipo RS5522 del polimorfismo NR3C2 calculado bajo la fórmula de equilibrio de Hardy Weinberg ($p > 0.05$) determinó una distribución constante entre las

regiones de la Costa ($X^2=1.38$) y Amazonas ($X^2=2.49$), sin embargo, para la región de los Andes ($X^2=0.01$) los valores no se encontraron en equilibrio lo que sugiere que podría existir algún factor que esté afectando la distribución genética en esta área específica. Es importante investigar más a fondo las posibles causas de esta falta de equilibrio en la región de los Andes, ya que esto podría tener implicaciones en la salud y bienestar de la población local.

Se observó que en las tres regiones el alelo que predominó fue “A” con una frecuencia en la costa en el rango de 78.57 – 87.50 %, siendo Lambayeque la que presentó la más alta frecuencia. En la sierra en el rango de 50 - 93.75% siendo Puno con mayor frecuencia. En la selva en el rango de 75 - 93.18%, mostrando a San Martín con el valor más alto. (Tabla 1).

Tabla 1: Frecuencia del polimorfismo RS5522 del gen NR3C2 en poblaciones peruanas según regiones y procedencia

Polimorfismo	Genotipos						Alelos			
	GG		GA		AA		G(wt)		A(mt)	
Región (Población)	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Costa	3	5.77	13	25	36	69.23	19	18.27	85	81.73
Lima (Lima)	1	4.55	7	31.82	14	63.64	9	22.5	35	79.55
Ica (Chincha)	1	7.14	4	28.57	9	64.29	6	21.43	22	78.57
Lambayeque (San José)	1	6.25	2	12.5	13	81.25	4	12.5	28	87.5
Sierra	5	5.21	33	34.38	58	60.42	42	21.88	150	78.13
Puno (Uros)	0	0	1	12.5	7	87.5	1	6.25	15	93.75
Puno (Taquile)	0	0	2	33.33	4	66.67	2	16.67	10	83.33
Puno (Amantani)	0	0	2	33.33	4	66.67	2	16.67	10	83.33
Arequipa (Chivay)	0	0	2	20	8	80	2	10	18	90
Arequipa (Cabanaconde)	0	0	3	50	3	50	2	16.67	10	83.33
Ancash (Parobamba)	0	0	9	45	11	55	9	22.5	31	77.5
Apurímac (Andahuaylas)	2	20	3	30	5	50	7	35	13	65
Apurímac (Abancay)	2	20	6	60	2	20	10	50	10	50
Cajamarca (Puentecillos)	0	0	3	23.08	10	76.92	3	11.54	23	88.46
Cajamarca (Ichocan)	1	14.29	2	28.57	4	57.14	4	28.57	10	71.43
Selva	2	5.26	7	18.42	29	76.32	11	14.47	65	85.53
Loreto (Andoas)	2	12.5	4	25	10	62.5	8	25	24	75
San Martín (Lamas)	0	0	3	13.64	19	86.36	3	6.82	41	93.18
Todas las poblaciones	10	5.38	53	28.49	123	66.13	72	19.35	300	80.65

Prueba de Equilibrio de Hardy-Weimberg $p < 0.05$, para los genotipos entre las regiones, e intra-poblaciones por regiones. Prueba X^2 de Pearson para un valor $p > 0.05$: entre las regiones Costa, Sierra y Selva, e intra poblaciones de la costa. Prueba X^2 de Pearson para un valor $p < 0.05$: intra poblaciones de la sierra, e intra poblaciones de la selva.

De la misma forma, la frecuencia del genotipo *RS5522* del polimorfismo *NR3C2* se observó en las diferentes regiones, considerando la altitud con referencia a nivel del mar, considerando la fórmula de equilibrio de Hardy Weinberg ($p > 0.05$) determina una distribución constante. Con respecto a la variación entre altitud, a niveles < 2500 msnm. ($X^2 = 2.97$) se encontró en equilibrio de Hardy Weinberg, sin embargo, una altitud > 2500 msnm. ($X^2 = 0.01$) demostró no encontrarse en equilibrio. Con respecto a la altitud la variante genotípica de C/C presentó menor frecuencia en niveles de altura por encima de 2500 (57.83%), comparado con una altura a nivel del mar (72.82%). Se mostró un patrón similar con respecto a frecuencia de variación alélica para niveles de altura por encima de 2500 (76.51%) comparado con una altura a nivel del mar (83.98%). En adición, la localidad de Puno (Uros) y San Martín (Lamas) presentaron una mayor frecuencia de la variante genotípica con respecto a las demás localidades estudiadas (Tabla 2).

Tabla 2: Frecuencia del polimorfismo *NR3C2* del gen *NR3C2* en poblaciones peruanas en presencia de la Altitud

Polimorfismo	Genotipos						Alelos			
	GG		GA		AA		G(wt)		A(mt)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Altitud < 2500 msnm	5	4.9	23	22.3	75	72.8	33	16	173	84
Lima	1	4.5	7	31.8	14	63.6	9	22.5	35	79.5
Ica (Chincha)	1	7.1	4	28.6	9	64.3	6	21.4	22	78.6
Lambayeque (San Jose)	1	6.3	2	12.5	13	81.3	4	12.5	28	87.5
Loreto (Andoas)	2	12.5	4	25	10	62.5	8	25	24	75
Cajamarca (Puentecillos)	0	0	3	23.1	10	76.9	3	11.5	23	88.5
San Martín (Lamas)	0	0	3	13.6	19	86.4	3	6.8	41	93.2
Altitud ≥ 2500 msnm	5	6	30	36.1	48	57.8	39	23.5	127	76.5
Puno (Uros)	0	0	1	12.5	7	87.5	1	6.3	15	93.8
Puno (Taquile)	0	0	2	33.3	4	66.7	2	16.7	10	83.3
Puno (Amantani)	0	0	2	33.3	4	66.7	2	16.7	10	83.3
Arequipa (Chivay)	0	0	2	20	8	80	2	10	18	90
Arequipa (Cabanacode)	0	0	3	50	3	50	2	16.7	10	83.3
Ancash (Parobamba)	0	0	9	45	11	55	9	22.5	31	77.5
Apurímac (Andahuaylas)	2	20	3	30	5	50	7	35	13	65
Apurímac (Abancay)	2	20	6	60	2	20	10	50	10	50
Cajamarca (Ichocan)	1	14.3	2	28.6	4	57.1	4	28.6	10	71.4
Todas las poblaciones	10	5.4	53	28.5	123	66.1	72	19.4	300	80.6

Prueba de Equilibrio de Hardy-Weinberg $p < 0.05$, para los genotipos según altitud < 2500 msnm. Prueba de Equilibrio de Hardy Weinberg $p > 0.05$, para los genotipos según altitud ≥ 2500 msnm. Prueba X^2 de Pearson para un valor $p > 0.05$, entre altitud < 2500 msnm y altitud ≥ 2500 msnm, e inter poblaciones según altitud.

Es importante mencionar que dentro de las posibles causas de esta falta de equilibrio en la región de los Andes es posible que la epigenética y factores alimenticios de la zona pueda influir y tener implicaciones en la salud y bienestar de la población local. Es posible también que factores como la migración, la endogamia o la selección natural estén contribuyendo a esta discrepancia en la distribución genética.

En el presente estudio, las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo RS5522 de las poblaciones peruanas también se compararon con otras poblaciones de países de América, Europa, Asia y África. Este análisis estadístico mostró diferencias significativas ($p < 0.0001$) cuando las muestras peruanas se compararon con Colombia (Medellín), Puerto Rico (Puerto Rico), México (California), España (Iberia), EEUU (Ascendencia africana en el Suroeste USA), Nigeria (Yoruba), China (Beijing) y Japón (Tokyo) (Tabla 3).

Tabla 3: Comparación de la distribución del polimorfismo NR3C2 (RS5522) del gen NR3C2 en diferentes poblaciones del mundo.

Polimorfismo	Genotipos						Alelos			
	GG		GA		AA		G (wt)		A (mt)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Perú (este estudio) 186	10	5.37	53	29.28	123	67.95	72	19.35	300	80.65
Colombia (Medellín) 94*	1	1.06	17	18.08	76	80.85	19	10.1	169	89.89
Puerto Rico (Puerto Rico) 104	2	1.92	28	26.92	74	71.15	32	15.38	176	84.61
México (California) 64	1	1.56	18	28.12	45	70.31	20	14.06	108	84.37
España (Iberia) 107*	1	0.93	16	14.95	90	84.11	18	8.41	196	91.58
Estados Unidos (Ascendencia africana en el Suroeste USA) 61*	2	3.27	2	3.27	57	93.44	6	4.91	116	95.08
Nigeria (Yoruba in Ibadan) 108*	1	0.92	16	14.81	91	84.25	18	8.33	198	91.66
China (Beijing) 103	3	2.91	25	24.27	75	72.81	31	15.04	175	84.95
Japón (Tokyo) 104	8	7.69	29	27.88	67	64.42	45	21.63	163	78.36

El balance de las distribuciones de genotipos en todas las muestras fue concordante con lo que se esperaba bajo la hipótesis de Hardy-Weinberg. Equilibrio ($p > 0.05$). La comparación entre poblaciones acorde a la prueba de Chi cuadrado de Pearson resulto en un valor $p < 0.05$, frente a * Colombia (Medellín), España (Iberia), África (Suroeste USA), y Nigeria (Yoruba). <https://www.snpedia.com/index.php/Rs5522>

DISCUSIÓN:

Este estudio revela que en el Perú existe una alta frecuencia de la variante RS5522 del gen NR3C2, el cual, además, presenta diferencias en base a la región geográfica y los niveles de altitud, factores que podrían estar comportándose como modificadores en las distribuciones observadas, situación semejante se observó en poblaciones peruanas en las que exploraron polimorfismos en los genes CYP2C9, NAT2, MBL y HLA (24,25,26), esto posiblemente evidencia la particularidad genética y genómica de los peruanos, que podría estar alcanzando sub diferenciación acorde a la región de procedencia, o a exposición a altitud y los fenómenos anexos a esta, de esta forma, lo demostrado por estudios de ancestralidad en poblaciones peruanas, en que los peruanos presentan un acervo genético de etnia nativa americana de 80 % (19), se estaría también reflejando en los estudios de

genes funcionales como en la presente investigación.

En contraste, un estudio de la población peruana reveló que existe mixtura por descendencia europea, africana y asiática (31), acorde a las migraciones y poblamiento en regiones de la costa y la sierra, ubicadas por debajo de los 2500 msnm, evento que posiblemente afectaría la distribución de la variante genética *RS5522* del gen *NR3C2* en las poblaciones peruanas del presente estudio.

Otra posibilidad de las diferencias encontradas en la distribución de la variante *RS5522* del gen *NR3C2* en las poblaciones peruanas del presente estudio, podrían radicar en la influencia del medio ambiente sobre el genoma, por acción de agresores mutagénicos (ej. xenobióticos, patógenos, radiación, hipoxia, etc.), o por fenómenos de presión selectiva a lo largo de la evolución. (27,28,29)

En la comparación de los resultados globales de este estudio, frente a otras poblaciones, se observó diferencias en la distribución genotípica AA, siendo de menor frecuencia para este estudio, frente a poblaciones de Colombia (Medellín), España (Iberia), EEUU (Ascendencia africana en el Suroeste USA), y Nigeria (Yoruba) (30), estos resultados, además de refrendar la variabilidad entre las poblaciones, podría también significar la posibilidad de que otras variantes en el mismo gen podrían revelarse como principales marcadores, que afecten la funcionalidad de la proteína que codifican.

Aunque no fue el foco de la presente investigación evaluar alguna relación de la variante estudiada con aspectos de la salud, es importante colocar en contexto la funcionalidad del gen estudiado, que presenta antecedentes de relación con la variabilidad de la respuesta a fármacos antihipertensivos (2,4), y en la patogénesis de afecciones cardiovasculares (5,6,7), eventos que, con la base de estos resultados, deberían explorarse en el futuro.

Una de las limitaciones importantes de la presente investigación, es que no se pueden extrapolar los valores obtenidos para todo el territorio peruano, puesto que se necesitaría evaluar y ampliar aún más la muestra en diferentes regiones, ciudades y una mejor clasificación del nivel de altura.

Los hallazgos de este estudio permitirán la implementación de la medicina de precisión en el Perú.

AGRADECIMIENTOS:

A las poblaciones que participaron en la investigación, y a las autoridades de las instituciones que desarrollaron la investigación por el apoyo y licencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. McCurley A, Jaffe IZ. Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):256–265.
2. Rogerson FM, Fuller PJ. Mineralocorticoid action. *Steroids*. 2000; 65:61–73
3. Genetics Home Reference [sede web]. USA: National Library of Medicine; 2011 [acceso 03 abril de 2020]. N3RC2 gene. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/NR3C2#location>
4. Izawa H, Murohara T, Nagata K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Circulation*. 2005;112(19):2940–2945.
5. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11–21.
6. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT - New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1690–1692.
7. Derosa G, Maffioli P, Scelsi L, et al. Canrenone on cardiovascular mortality in congestive heart failure: CanrenOne eFFects on cardiovascular mortality in patiEnts with congEstIve hearT failure: The COFFEE-IT study. *Pharmacol Res*. 2019;141:46–52.
8. Iqbal J, Parviz Y, Pitt B, Newell-Price J, Al-Mohammad A, Zannad F. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):143–150.
9. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1228–1233.
10. NR3C2 nuclear receptor subfamily 3 group C member 2 [*Homo sapiens* (human)] [internet]. USA: National Library of Medicine; 2019 [acceso 03 abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4306#reference-sequences>
11. National Center for Biotechnology Information [internet]. USA: National Library of Medicine; July 9, 2019 [acceso abril 03 de 2020]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5522#cli-nical_significance
12. Bogdan R, Williamson DE, Hariri AR. Mineralocorticoid receptor Iso/Val (rs5522) genotype moderates the association between previous childhood emotional neglect and amygdala reactivity. *Am J Psychiatry*. 2012;169(5):515–522.
13. Bogdan R, Perlis RH, Fagerness J, Pizzagalli DA. The impact of mineralocorticoid receptor ISO/VAL genotype (rs5522) and stress on reward learning. *Genes Brain Behav*. 2010;9(6):658–667.
14. Cavallari LH, Groo VL, Viana MA, Dai Y, Patel SR, Stamos TD. Association of aldosterone concentration and mineralocorticoid receptor genotype with potassium response to spironolactone in patients with heart failure. *Pharmacotherapy*. 2010;30(1):1–9.
15. Dalila N, Brockmüller J, Tzvetkov MV, Schirmer M, Haubrock M, Vormfelde SV. Impact of mineralocorticoid receptor polymorphisms on urinary electrolyte excretion with and without diuretic drugs. *Pharmacogenomics*. 2015;16(2):115–127.
16. Ritter AM, Fontana V, Faria AP, et al. Association of Mineralocorticoid Receptor Polymorphism I180V With Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2016;29(2):245–250.
17. SNPedia. [internet]. USA: National Center for Biotechnology Information; 2018 [acceso 03 abril de 2020]. Disponible en: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs5522>

18. Muñoz-Brauning Carlos R, Carvajal Cristián A, Mosso Lorena M, Valdivia Gonzalo, Fardella Carlos E. Asociación de la región microsatélite AGAT del gen receptor de mineralocorticoides con los niveles de actividad renina en hipertensos esenciales. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2005 Dic [citado 2020 Abr 03]; 133(12):1415-1423. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005001200002&lng=es.
19. Sandoval JR, Salazar-Granara A, Acosta O, et al. Tracing the genomic ancestry of Peruvians reveals a major legacy of pre-Columbian ancestors. *J Hum Genet.* 2013;58(9):627–634.
20. GRCh37. RS5522. [internet]. UK: European Molecular Biology Laboratory European Bioinformatics Institute; 2019 [acceso 03 abril de 2020]. Disponible en: http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?r=4:149356975-149357975;v=rs5522;vdb=variation;vf=511944154
21. Galanter JM, Fernandez-Lopez JC, Gignoux CR, et al. Development of a panel of genome-wide ancestry informative markers to study admixture throughout the Americas. *PLoS Genet.* 2012;8(3):e1002554.
22. Valencia Ayala E, Marcos Carbajal P, Coelho EB, Sandoval JS, Salazar Granara A. Geographic distribution of the 3435C>T polymorphism of the MDR1 gene in Peruvian populations. *Drug Metab Pers Ther.* 2019;34(3):j/dmdi.2019.34.issue-3/dmpt-2018-0041/dmpt-2018-0041.xml. Published 2019 Jul 19.
23. Li, J., & Xu, Z. (2022). NR3C2 suppresses the proliferation, migration, invasion and angiogenesis of colon cancer cells by inhibiting the AKT/ERK signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 25(4), 1-8.
24. Salazar-Granara Alberto, Youn-Ho Kim, Figueroa-Tataje Javier, Quijano Zapata Fernando, Ore-Chávez Daniel, Sandoval-Sandoval José. Frecuencia del polimorfismo 282 C>T del gen N-Acetiltransferasa (NAT2) en poblaciones peruanas e implicancias en la salud. *Horiz. Med.* [Internet]. 2016 Ene [citado 2024 Abr 19]; 16(1): 20-31. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2016000100004&lng=es
25. Salazar Granara A, Sandoval Sandoval J, Mendizábal Arbocco R, Kikushima Tukiuda F, Madsen H, Garred P, Fujita Alarcón R. Variantes del gen Mannose Binding Lectin (MBL) en pobladores amazónicos de Andoas-Loreto y su posible implicancia en la salud. *Horiz Med* [Internet]. 29 de junio de 2006 [citado 19 de abril de 2024];6(1):13-9. Disponible en: <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/221>
26. Valencia Ayala E, Chevarría Arriaga M, Coelho EB, Sandoval JS, Granara AS. Metabolizer phenotype prediction in different Peruvian ethnic groups through *CYP2C9* polymorphisms. *Drug Metab Pers Ther.* 2021 Mar 18. doi: 10.1515/dmpt-2020-0146. Epub ahead of print. PMID: 33735946.
27. Fitz-James MH, Cavalli G. Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Nat Rev Genet.* 2022 Jun;23(6):325-341. doi: 10.1038/s41576-021-00438-5. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34983971.
28. Bigham AW. Genetics of human origin and evolution: high-altitude adaptations. *Curr Opin Genet Dev.* 2016 Dec;41:8-13. doi: 10.1016/j.gde.2016.06.018. Epub 2016 Aug 6. PMID: 27501156; PMCID: PMC5161537.
29. Song W, Shi Y, Wang W, Pan W, Qian W, Yu S, Zhao M, Lin GN. A selection pressure landscape for 870 human polygenic traits. *Nat Hum Behav.* 2021 Dec;5(12):1731-1743. doi: 10.1038/s41562-021-01231-4. Epub 2021 Nov 15. PMID:

- 34782732.
30. rs5522 - SNPedia [Internet]. www.snpedia.com. [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/Rs5522>
 31. Ruiz-Linares A, Adhikari K, Acuña-Alonzo V, et al. Admixture in Latin America: geographic structure, phenotypic diversity and self-perception of ancestry based on 7,342 individuals. *PLoS Genet*. 2014;10(9):e1004572. Published 2014 Sep 25.

