

ARTÍCULO ORIGINAL

## Análisis del polimorfismo del gen *APOE* en la población de Barranquilla, Colombia

Martha Ruiz<sup>1</sup>, Isis Arias<sup>1</sup>, Gloria Rolón<sup>1</sup>, Enio Hernández<sup>2</sup>, Pilar Garavito<sup>1</sup>, Carlos Silvera-Redondo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Departamento de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Biomedicina Molecular, Departamento de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Colombia

**Lugar donde se realizó la investigación:** Laboratorio de Genética, Departamento de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

**Introducción.** La variabilidad genética del polimorfismo del gen *APOE* se considera un importante factor asociado a la predisposición a las enfermedades que afectan el metabolismo lipídico, a las enfermedades coronarias y a la enfermedad de Alzheimer, entre otras. En este sentido, es útil conocer este factor de riesgo en diferentes poblaciones y grupos étnicos.

**Objetivos.** Analizar el polimorfismo del gen *APOE* y determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de una muestra representativa de la población de Barranquilla, Colombia.

**Materiales y métodos.** Se hizo en Barranquilla un estudio descriptivo y comparativo de 227 individuos no relacionados.

**Resultados.** El alelo  $\epsilon 3$  se presentó con mayor frecuencia (85 %), seguido del alelo  $\epsilon 4$  (13 %) y, con menor frecuencia, el alelo  $\epsilon 2$  (1,8 %). Los genotipos observados fueron los siguientes:  $\epsilon 3/\epsilon 3$  en 71,8 %,  $\epsilon 3/\epsilon 4$  en 24,2 %,  $\epsilon 2/\epsilon 3$  en 2,2 %,  $\epsilon 2/\epsilon 4$  en 1,3 % y  $\epsilon 4/\epsilon 4$  en 0,4 %. El genotipo  $\epsilon 2/\epsilon 2$  no se encontró en este estudio. La muestra representativa de la población estaba en equilibrio de Hardy-Weinberg.

**Conclusiones.** Las frecuencias alélicas  $\epsilon 3$  y el genotipo  $\epsilon 3/\epsilon 3$  encontrados en la población estudiada, fueron similares a lo informado por la literatura científica en países como Brasil, México y Colombia, y en algunos grupos étnicos amerindios colombianos. No se encontró el genotipo  $\epsilon 2/\epsilon 2$ , resultado que coincide con otras poblaciones estudiadas a nivel mundial. La frecuencia del alelo  $\epsilon 4$  y sus genotipos asociados en esta población, podría estar relacionada con la presencia de enfermedades como la hipercolesterolemia, el infarto de miocardio y la enfermedad de Alzheimer.

**Palabras clave:** apolipoproteínas E, polimorfismo genético, población, alelos, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2612>

### *APOE* gene polymorphism analysis in Barranquilla, Colombia

**Introduction:** The genetic variability present in the *APOE* gene polymorphism is considered an important factor associated with predisposition to diseases affecting lipid metabolism, as well as heart diseases and Alzheimer's disease, among others. Understanding it as a risk factor in different populations and ethnic groups is a useful tool.

**Objective:** To analyze the *APOE* gene polymorphism and determine allelic and genotypic frequencies of a representative sample of population from Barranquilla, Colombia.

**Materials and methods:** We performed a descriptive and comparative study. The sample size was 227 unrelated individuals from Barranquilla, Colombia

**Results:** The most frequent allele was the  $\epsilon 3$ , with 85%, followed by the  $\epsilon 4$  allele (13%) and  $\epsilon 2$  (1.8%). The genotypes found were:  $\epsilon 3/\epsilon 3$ : 71.8%,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ : 24.2%,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ : 2.2%,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ : 1.3% and  $\epsilon 4/\epsilon 4$ : 0.4%. The  $\epsilon 2/\epsilon 2$  genotype was not found in this study. The sample exhibited the Hardy-Weinberg equilibrium.

**Conclusion:** The frequency of the  $\epsilon 3$  allele and the  $\epsilon 3/\epsilon 3$  genotype was similar to that reported in the literature in countries like Brazil, Mexico, Colombia, and in some Colombian Amerindian ethnic groups. The  $\epsilon 2/\epsilon 2$  genotype was absent. This result is consistent with those found in other population groups worldwide. The frequency of the  $\epsilon 4$  allele and the genotypes associated in this population could be related to the presence of diseases such as hypercholesterolemia, myocardial infarction and Alzheimer.

**Key words:** Apolipoproteins E; polymorphism, genetic; population; alleles; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2612>

#### Contribución de los autores:

Martha Ruiz, Carlos Silvera, Enio Hernández y Pilar Garavito: diseño del proyecto, consecución de la financiación, análisis de resultados y redacción del artículo

Martha Ruiz, Isis Arias y Gloria Rolón: toma de muestras y realización de los experimentos de laboratorio

La variabilidad genética se asocia con factores de riesgo para la aparición o la protección frente a enfermedades en los individuos y a nivel poblacional. Ciertas enfermedades como las cardiovasculares y las neurodegenerativas, entre otras, constituyen un problema de salud pública. Varios genes se relacionan con el desarrollo de dichas enfermedades, entre los cuales uno de los más estudiados es el *APOE*, reconocido por su importancia en el metabolismo de las lipoproteínas.

En los humanos, este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2), contiene 4 exones, 3 intrones y se ubica junto al grupo de los genes *APOC1* y *APOCII* (1-3). Presenta tres alelos principales:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ , que se transmiten en forma codominante, codifican para tres diferentes isoformas de proteínas llamadas apolipoproteínas E2, E3 y E4, y se diferencian por un cambio de nucleótido C/T en el exón 4 en las posiciones 112 y 158 de la secuencia aminoacídica, donde hay un cambio de arginina o cisteína (4-6). La isoforma *APOE2* presenta residuos de cisteína (TGC) en la posición 112 y 158; la *APOE3* presenta cisteína (TGC) en la posición 112 y arginina (CGC) en la posición 158, en tanto que la *APOE4* presenta arginina (CGC) en las dos posiciones y origina, a su vez, seis genotipos:  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$  y  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (7).

El gen *APOE* codifica la apolipoproteína E, la cual hace parte de una gran variedad de lipoproteínas como los quilomicrones, la lipoproteínas de muy baja densidad, las de baja densidad y las de alta densidad, de gran importancia en el transporte y regulación metabólica lipídica, puesto que actúan de ligando hacia los receptores hepáticos e intervienen en la homeostasis de la glucosa y el colesterol (8,9). Las diferentes isoformas de este gen modifican la estructura proteica y su afinidad por la unión al receptor hepático, lo que afecta el catabolismo lipídico (10) (Mata RM, García LE, Herrera PE. Determinación del genotipo de la apolipoproteína E (*APOE*) en población mexicana para su aplicación en Alzheimer tardío. Memorias, Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica. México, D. F., marzo de 2007;32(Suplemento A). p. 79). La síntesis de la apolipoproteína E se

lleva a cabo principalmente en el hígado, aunque se ha encontrado también en otros tejidos como el riñón, el intestino, el cerebro, los macrófagos, las gónadas y el bazo. Se ha reportado que en el sistema nervioso, principalmente en el cerebro, esta apolipoproteína es sintetizada y secretada por los astrocitos, y que juega un papel principal en el transporte lipídico en el sistema nervioso central y las neuronas (9).

En estudios de diferentes poblaciones se ha demostrado la relación del polimorfismo del gen *APOE* y la variación en los niveles plasmáticos de lípidos y el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades (11). La isoforma más común en la población es la apolipoproteína E3, la cual es funcional y, entre otras características, parece estar relacionada con la longevidad humana (6). La *APOE2* es la isoforma más rara y tiene un papel protector, ya que permite el metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad, pero se relaciona también con la aparición de hiperlipidemia de tipo III, puesto que no favorece el metabolismo de los quilomicrones; la isoforma *APOE4* es el principal factor determinante de las diferencias en el colesterol plasmático en una población y se la considera como factor de riesgo genético asociado también a la enfermedad de Alzheimer (12,13) (Botero LE, Suárez JC, Toro AE, Patiño AJ, Salazar G, Rodríguez JC, *et al.* Genotipo ApoE, diabetes y otras comorbilidades en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Iatreia*. 2010;23(4-S). Memorias del XI Congreso Colombiano de Genética Humana. Medellín, octubre 6-8, 2010).

El objetivo de este trabajo fue conocer las frecuencias alélicas y genotípicas de la población de estudio, analizar su distribución genotípica y comparar los resultados con otras poblaciones relacionadas. El conocimiento de este componente genético puede ser una herramienta de interés médico para identificar factores de predisposición genética a enfermedades, lo que permitiría implementar programas de prevención.

### Materiales y métodos

Se hizo un estudio descriptivo y comparativo de 227 individuos representativos de Barranquilla, todos ellos voluntarios no relacionados y similares en cuanto a la constitución fenotípica mestiza. El cálculo de la muestra se obtuvo por el promedio de la prevalencia del alelo más común a nivel mundial, el  $\epsilon 3$  (82 %), con un nivel de confianza de 95 % y 5 % de precisión. Los parámetros de inclusión fueron los siguientes: individuos entre

#### Correspondencia:

Carlos Silvera, Departamento de Medicina, Universidad del Norte, kilómetro 5 vía Puerto Colombia, Barranquilla, Colombia  
Teléfono: 350 9509, extensión 4285  
csilvera@uninorte.edu.co

Recibido: 21/11/14; aceptado: 22/07/15

los 18 y los 60 años de edad pertenecientes a la población de Barranquilla que firmaran el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte. Como parámetros de exclusión se tuvieron en cuenta enfermedades como la hipertensión, la diabetes, la hipercolesterolemia, la enfermedad de Alzheimer, así como la falta de claridad sobre si había antecedente de dichas enfermedades.

### Genotipificación del gen APOE

De todos los pacientes se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre periférica en tubo vacutainer con EDTA. El ADN genómico se obtuvo mediante el kit comercial UltraClean™ Blood DNA Isolation Kit® (Mo Bio Laboratories, Inc.).

Para la determinación de los diferentes alelos se amplificó una región del exón 4 del gen APOE que contiene los sitios polimórficos 112 y 158 y es donde ocurren las sustituciones de nucleótidos que dan origen a las diferentes isoformas del APOE, mediante los iniciadores específicos F4 5´-ACAGATTTCGCCCGGCCTGGTACAC-3´ hacia adelante y F6 5´-TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA-3´ hacia atrás (Invitrogen Life Technologies, USA), descritos por Hixson y Vernier (14).

La amplificación se hizo en el equipo ICycler® (BioRad), bajo las siguientes condiciones: una desnaturalización inicial a 95 °C durante 3 minutos, seguida de 30 ciclos con una desnaturalización a 95 °C durante 45 segundos, una hibridación a 62 °C durante 30 segundos, una extensión a 72 °C durante 30 segundos y una elongación final a 72 °C durante 7 minutos. Se procedió entonces a la digestión de las muestras con cinco unidades de la endonucleasa de restricción HhaI (Gibco-BRL, Rockville, MD, USA) durante 16 horas a 37 °C. Los fragmentos obtenidos se separaron por electroforesis en gel de poli(acrilamida) al 8 % durante 4 horas a 60 voltios, y se observaron los diferentes patrones de bandas característicos de cada genotipo de acuerdo con lo reportado por Hixson, et al. (14).

### Análisis estadístico

El análisis de las frecuencias alélicas y genotípicas se hizo mediante conteo directo. Posteriormente, se utilizó la prueba de ji al cuadrado para verificar si las frecuencias observadas de los genotipos guardaban concordancia con las esperadas bajo la hipótesis de Hardy-Weinberg y el test de desequilibrio de ligamiento con el programa estadístico Arlequín, versión 3,1.

## Resultados

Los resultados obtenidos demostraron la presencia del polimorfismo estudiado en el gen APOE de la población estudiada en Barranquilla, con base en las muestras de 227 individuos: 123 mujeres y 104 hombres.

Las frecuencias alélicas relativas de los alelos  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$  fueron 1,8, 85 y 13 %, respectivamente. Los genotipos encontrados fueron los siguientes:  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (71,8 %),  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (24,2 %),  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (2,2 %),  $\epsilon 2/\epsilon 4$  (1,3 %) y  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (0,4 %), y no se reportó el genotipo  $\epsilon 2/\epsilon 2$  (cuadro 1).

Las frecuencias encontradas concordaron con las esperadas según la ley de Hardy-Weinberg:  $p=0,13893$  para la posición 112 y  $p=1,000$  para la posición 158 del gen APOE. Por otra parte, los resultados analizados mediante el desequilibrio de ligamiento mostraron una segregación independiente de  $\chi^2=0,53317$  ( $p=-0,46528$ ;  $p>0,05$ ).

## Discusión

### Frecuencias alélicas del gen APOE en Barranquilla y otras poblaciones

Los resultados obtenidos en esta investigación demostraron la presencia del polimorfismo estudiado en la población objeto en Barranquilla, en la que el alelo más frecuente fue el  $\epsilon 3$  (85 %), seguido del alelo  $\epsilon 4$  (13 %) y del  $\epsilon 2$  (1,8 %).

### Alelo $\epsilon 3$

Como se ha reportado, el alelo  $\epsilon 3$  es el más frecuente a nivel mundial. En el grupo Xavante de Brasil se encontró una frecuencia muy alta (98 %) e, igualmente, en la población mestiza de Perú (93,9 %); en Costa Rica y Corea la frecuencia fue de 91 %, en tanto que valores similares a los de la población estudiada (85 %) se han reportado en población de Bogotá (85,2 %), así como en México (89,4 %) y Hungría (83,8 %), entre otros (11,15) (Mata RM, García LE, Herrera PE. Determinación del genotipo de la apolipoproteína E (APOE) en población mexicana para su aplicación en

**Cuadro 1.** Distribución de frecuencias alélicas y genotípicas del gen APOE en la población estudiada de Barranquilla

Alelos	n (%)	Genotipos	n (%)
$\epsilon 2$	4 (1,8)	$\epsilon 3/\epsilon 4$	55 (24,2)
$\epsilon 3$	193 (85)	$\epsilon 3/\epsilon 3$	163 (71,8)
$\epsilon 4$	30 (13)	$\epsilon 2/\epsilon 3$	5 (2,2)
		$\epsilon 2/\epsilon 4$	3 (1,3)
		$\epsilon 4/\epsilon 4$	1 (0,4)

Alzheimer tardío. Memorias, Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica. México, D. F., marzo de 2007;32 (Suplemento A). p.79). El alelo  $\epsilon 3$  es considerado como el alelo salvaje en la mayoría de las poblaciones a nivel mundial y juega un papel fundamental en el metabolismo, puesto que interviene en la homeostasis lipídica. En este sentido, en la medida en que una población tenga una frecuencia elevada de este alelo, los riesgos de enfermedades que afecten el perfil lipídico serán menores.

### **Alelo $\epsilon 2$**

Diversos estudios poblacionales reportan una frecuencia baja de este alelo. En este estudio en Barranquilla, se reportó una frecuencia de 1,8 %, la cual es similar a la encontrada en Brasil (2 %) y algo menor que la de Perú (1,1 %); no se ha reportado en países como Ecuador, en los nativos de Australia ni en poblaciones indígenas de Venezuela (15-18). Por el contrario, se han encontrado frecuencias elevadas en Sudáfrica (Wentworth: 19 %), Uganda (15 %), Dinamarca (12,7 %), y en comunidades negras del Cauca y del Chocó en Colombia (20 %) (19), lo cual difiere totalmente de lo reportado en la literatura científica en general.

El alelo  $\epsilon 2$  juega un papel protector frente a la disminución de las lipoproteínas de baja densidad y se asocia con la aparición de la hiperlipidemia de tipo III, puesto que la apolipoproteína codificada por este alelo no se une con facilidad al receptor hepático, lo que afecta el metabolismo de los quilomicrones asociados con enfermedades metabólicas. En este estudio su frecuencia fue baja, lo que de alguna forma afecta a la población por su papel en la disminución de las lipoproteínas de baja densidad.

### **Alelo $\epsilon 4$**

El alelo  $\epsilon 4$  se ha reportado en mayor frecuencia en Brasil (waiwai, 47 %), Ecuador (28 %), Nigeria (25 %), Sudáfrica (27 %), Australia (26 %), y en las poblaciones de los nukak (37,5 %) y los coreguaje (41 %), en Colombia. Por otro lado, en Perú (5 %) y en poblaciones asiáticas de la India (0 %), Corea (5 %) e Irán (5 %), se ha registrado una baja frecuencia de este alelo en comparación con las poblaciones africana y europea.

En estudios en Groenlandia se ha reportado una frecuencia de 22,9 % para este alelo, porcentaje alto comparado con otras poblaciones como la de Finlandia, Japón y la de los amerindios, entre

otros (19). Se cree que la población de los waiwai en Brasil, de los pigmeos y los khoisan en África, y de los coreguaje y los nukak en Colombia, presentan las frecuencias más altas del alelo  $\epsilon 4$  observadas en el mundo (47, 40,7, 37, 41 y 37 %, respectivamente) (20-22).

La presencia del alelo  $\epsilon 4$  se considera un factor de riesgo genético para la aparición de enfermedades cardiovasculares, como el infarto de miocardio, y de la enfermedad de Alzheimer (23-25), por lo que su estudio puede servir de tamización inicial en los programas de prevención de las hiperlipidemias y de la enfermedad de Alzheimer cuando su frecuencia sea muy significativa en las poblaciones estudiadas.

### **Frecuencia genotípica del gen *APOE* en Barranquilla y otras poblaciones**

El genotipo más frecuentemente reportado en este estudio fue el  $\epsilon 3/\epsilon 3$ , presente en 163 individuos (71,8 %), seguido de los genotipos  $\epsilon 3/\epsilon 4$  en 24,2 %,  $\epsilon 2/\epsilon 3$  en 5 %,  $\epsilon 2/\epsilon 4$  en 1,3 % y  $\epsilon 4/\epsilon 4$  en 0,4 %. El genotipo  $\epsilon 2/\epsilon 2$  no se encontró en la población del estudio. En otros países como México, en donde los genotipos encontrados fueron el  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (80,5 %), el  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (12,5 %) (es decir, la mitad de la frecuencia obtenida en este estudio), el  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (5,0 %), el  $\epsilon 2/\epsilon 4$  (1,4 %), y el  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (0,4 %), no se encontró el genotipo  $\epsilon 2/\epsilon 2$ , así como tampoco en Ecuador (cayapas), Australia, (nativos), Brasil (xavante), San Basilio, Bogotá, o en las poblaciones embera, tule, yuco, coreguaje, nuquí y nukak (17,18). En estudios llevados a cabo en Colombia, Arango, *et al.*, (26) reportaron en el área urbana de Medellín, Colombia, los genotipos  $\epsilon 2/\epsilon 2$  (0,2 %),  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (6,8 %),  $\epsilon 2/\epsilon 4$  (0,6 %),  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (85,0 %),  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (7,2 %) y  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (0,3 %). Asimismo, en escolares de Quindío, Colombia, se encontraron los genotipos  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (90,8 %),  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (3,2 %) y  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (5,6 %) (13). Como se ha reportado en diversas poblaciones suramericanas, no se encontraron los genotipos homocigotos para  $\epsilon 4/\epsilon 4$  y  $\epsilon 2/\epsilon 2$  (18,21). Por otra parte, en un estudio en Bogotá se reportaron los genotipos  $\epsilon 2/\epsilon 2$  (0,7 %),  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (8,2 %),  $\epsilon 2/\epsilon 4$  (1,4 %),  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (74,0 %),  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (14,9 %) y  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (0,7 %), con las siguientes frecuencias alélicas:  $\epsilon 2$  (5,5 %),  $\epsilon 3$  (85,6 %) y  $\epsilon 4$  (8,9 %) (27).

Por último, en una población del Valle del Cauca conformada por 140 individuos sanos, se encontraron las siguientes frecuencias genotípicas:  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (70,7 %),  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (21,4 %),  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (5,7 %),  $\epsilon 2/\epsilon 4$  (0,7 %),  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (1,4 %),  $\epsilon 2/\epsilon 4$  (0 %), con las siguientes frecuencias alélicas:  $\epsilon 2$  (3,2 %),  $\epsilon 3$

(84,3 %) y  $\epsilon 4$  (12,5 %) (Rivera-Franco N, Perdomo V, Barreto G. Análisis de polimorfismos asociados al gen de apolipoproteína E y su distribución en poblaciones del suroccidente y centro colombiano. Revista Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas. 2012;24(Supl.1):73. Memorias, XLVII Congreso Nacional de Ciencias Biológicas, Cali, octubre de 2012).

En la población de diferentes países se ha encontrado diversidad genotípica, pero también, algunas similitudes importantes. Svobodova, et al., (28) estudiaron las frecuencias genotípicas y alélicas en la población de Mongolia y reportaron los siguientes genotipos:  $\epsilon 2/\epsilon 2$  (0 %),  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (5,7 %),  $\epsilon 2/\epsilon 4$  (1,7 %),  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (65,3 %),  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (25,4 %) y  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (1,9 %), con las siguientes frecuencias alélicas:  $\epsilon 2$  (3,7 %),  $\epsilon 3$  (80,8 %) y  $\epsilon 4$  (15,5 %). Asimismo, en Hungría se reportaron los genotipos  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (65,2 %),  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (15,9 %),  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (15,2 %),  $\epsilon 2/\epsilon 2$  (2,3 %),  $\epsilon 2/\epsilon 4$  (1,0 %) y  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (0,4 %), con las siguientes frecuencias alélicas:  $\epsilon 2$  (10,4 %),  $\epsilon 3$  (80,7 %) y  $\epsilon 4$  (8,7 %). Estos resultados reflejan la diversidad alélica y genotípica de diferentes poblaciones, pero también, la conservación de cierto grado de similitud en aquellas relacionadas ancestralmente (17,18,27) (Rivera-Franco N, Perdomo V, Barreto G. Análisis de polimorfismos asociados al gen de apolipoproteína E y su distribución en poblaciones del suroccidente y centro colombiano. Revista Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas. 2012;24 (Supl.1):73. Memorias, XLVII Congreso Nacional de Ciencias Biológicas, Cali, octubre de 2012).

### **Polimorfismo del gen APOE y enfermedad**

El estudio del gen APOE ha demostrado definitivamente un acentuado polimorfismo entre poblaciones, variabilidad genética que se refleja en la predisposición a ciertas enfermedades.

En los estudios de Torres, et al., (29) se reportó que los niveles de triglicéridos presentaban una tendencia al aumento ( $p < 0,05$ ) en los individuos con el genotipo  $\epsilon 3/\epsilon 4$  ( $172,1 \pm 16,9$ ), en comparación con quienes presentaban el genotipo  $\epsilon 2/\epsilon 3$  ( $148,7 \pm 32,1$ ). Por otro lado, en la población de Cali se reportó una correlación negativa entre los niveles de triglicéridos y el genotipo APOE, pero sí hubo significación estadística en la relación entre el genotipo  $\epsilon 2/\epsilon 3$  y el nivel de colesterol, en comparación con los genotipos  $\epsilon 3/\epsilon 3$  y  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (Rivera-Franco N, Perdomo V, Barreto G. Análisis de polimorfismos asociados al gen de

apolipoproteína E y su distribución en poblaciones del suroccidente y centro colombiano. Revista Asociación Colombiana de Ciencias Biológicas. 2012;24(Supl.1):73. Memorias, XLVII Congreso Nacional de Ciencias Biológicas, Cali, octubre de 2012). En otros estudios se ha observado un incremento del colesterol total, de las lipoproteínas de baja densidad y de los triglicéridos, asociado a los genotipos del gen APOE, en particular en aquellos con el alelo  $\epsilon 4$  (29,30) (Mosquera M, Aguilar C, Pradilla A. Genotipo APOE y asociación con el perfil lipídico en sujetos de 18 a 39 años. Colombia Médica. 2008;39(Supl.2):1. Resúmenes, V Congreso Internacional y VIII Congreso Colombiano de Genética Humana, Cali, septiembre 6 y 7, 2007).

En forma similar, en algunos estudios en Brasil se ha reportado que el alelo  $\epsilon 4$  se asociaba en mayor medida con la elevación del colesterol total en la población estudiada (31). Asimismo, en una población de Croacia se determinó que el gen APOE estaba involucrado en la aparición de la obesidad, especialmente el alelo  $\epsilon 2$ , datos que contradicen los de otros estudios (32).

Con respecto a las enfermedades metabólicas, los estudios genéticos han reportado que los individuos con el genotipo  $\epsilon 3/\epsilon 4$  presentan un incremento de los niveles de lipoproteínas de baja densidad, y que la presencia del alelo  $\epsilon 4$  probablemente predispone a la aparición de enfermedades de las arteriales coronarias (33).

En cuanto a la enfermedad de Alzheimer, en algunos estudios se ha reportado que no existe una diferencia significativa entre casos y controles en cuanto a la presencia del alelo  $\epsilon 3$ , pero que sí hay significación estadística para los alelos  $\epsilon 2$  y  $\epsilon 4$ . Asimismo, los genotipos  $\epsilon 3/\epsilon 4$  y  $\epsilon 4/\epsilon 4$  se han relacionado con la aparición de la enfermedad de Alzheimer (34,35). En otros estudios no se ha encontrado una asociación entre los genotipos de este gen y las funciones cognitivas, lo cual podría abrir un nuevo campo de investigación (36).

Se puede considerar, entonces, que el polimorfismo del gen APOE es un importante biomarcador de la vulnerabilidad o de la protección frente a ciertas enfermedades relacionadas.

En el presente estudio se demostró que las frecuencias alélicas de  $\epsilon 3$  y del genotipo  $\epsilon 3/\epsilon 3$  en la población estudiada, eran similares a las informadas en otros estudios efectuados en Brasil, México y Colombia. Al igual que lo reportado en

otras poblaciones, el genotipo  $\epsilon 2/\epsilon 2$  no se encontró en la población estudiada en Barranquilla. Por último, los alelos y los genotipos encontrados, principalmente el alelo  $\epsilon 4$  y el genotipo  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , podrían estar relacionados con la presencia de ciertas enfermedades como la hipercolesterolemia, el infarto del miocardio y la enfermedad de Alzheimer, como quedó evidenciado en la literatura científica revisada.

### Agradecimientos

A los grupos técnicos y de investigación del Laboratorio de Genética y Biología de la Universidad del Norte y de la Universidad Cooperativa de Colombia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### Financiación

Universidad del Norte y Universidad Cooperativa de Colombia.

### Referencias

1. Scott J, Knott TJ, Shaw DJ, Brook JD. Localization of genes encoding apolipoprotein C1, CII, and E to the p13->cen region of human chromosome 19. *Hum Genet.* 1985;71:144-6.
2. Das HK, McPherson J, Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL. Isolation, characterization and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *J Biol Chem.* 1985;260:6240-7.
3. Paik YK, Chang DJ, Reardon CA, Davies GE, Mahley RW, Taylor JM. Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82:3445-9.
4. Hatters DM, Peters-Libeu CA, Weisgraber KH. Apolipoprotein E structure: Insights into function. *Trends Biochem Sci.* 2006;31:445-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2006.06.008>
5. Henry JB. *El laboratorio en el diagnóstico clínico.* Madrid: Marban; 2005.
6. Feng J, Xiang L, Wan G, Qi K, Sun L, Huang Z, et al. Is *APOE*  $\epsilon 3$  a favourable factor for the longevity: An association study in the Chinese population. *J Genet.* 2011;90:343-7.
7. Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN. Expanding the association between the *APOE* gene and the risk of Alzheimer's disease: Possible roles for *APOE* promoter polymorphisms and alterations in *APOE* transcription. *J Neurochem.* 2003;84:1215-36. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01615.x>
8. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: Apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res.* 1984;25:1277-94.
9. Greenow K, Pearce NJ, Ramji DP. The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl).* 2005;83:329-42.
10. Anoop S, Misra A, Meena K, Luthra K. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular and coronary heart diseases. *Indian J Med Res.* 2010;132:363-78.
11. Gregorio ML, Pinhel MA, Sado CL, Longo GS, Oliveira FN, Amorim GS, et al. Impact of genetic variants of apolipoprotein E on lipid profile in patients with Parkinson's disease. *Biomed Res Int.* 2013;2013:641515. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/641515>
12. Fei M, Jianhua W. Apolipoprotein  $\epsilon 4$ -allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A meta-analysis of prospective studies. *J Mol Neurosci.* 2013;50:257-63. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-012-9934-y>
13. Loango N, Gallego ML, Restrepo B, Landázuri P. Diferencias de sexo, edad y lípidos plasmáticos asociadas al polimorfismo de la apolipoproteína E en un grupo de escolares de Quindío, Colombia. *Biomédica.* 2009;29:382-91. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v29i3.10>
14. Hixson JM, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with Hha I. *J Lipid Res.* 1990;31:545-8.
15. Callas N, Poveda E, Baracaldo C, Hernández P, Castillo C, Guerra M. Genetic polymorphism of the E apolipoprotein in school age children: Comparison with levels of plasma lipids and apolipoproteins. *Biomédica.* 2007;27:526-36. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v27i4.171>
16. Marca V, Acosta O, Cornejo-Olivas M, Ortega O, Huerta D, Mazzetti P. Polimorfismo genético de la apolipoproteína E en una población peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2011;28:589-94.
17. Singh PP, Singh M, Mastana SS. *APOE* distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann Hum Biol.* 2006;33:279-308. <http://dx.doi.org/10.1080/03014460600594513>
18. Fernández-Mestre MT, Yehirobi C, Montagnani S, Balbas O, Layrissa Z. Genetic variability of apolipoprotein E in different populations from Venezuela. *Dis Markers.* 2005;21:15-9. <http://dx.doi.org/10.1155/2005/625182>
19. Jaramillo-Correa JP1, Keyeux G, Ruiz-García M, Rodas C, Bernal J. Population genetic analysis of the genes *APOE*, *APOB* (3' VNTR) and *ACE* in some black and Amerindian communities from Colombia. *Hum Hered.* 2001;52:14-33. <http://dx.doi.org/10.1159/000053351>
20. De Knijff P, Johansen LG, Rosseneu M, Frants RR, Jespersen J, Havekes LM. Lipoprotein profile of a Greenland Inuit population: Influence of anthropometric variables, ApoE and A4 polymorphism, and lifestyle. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:1371-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.12.12.1371>
21. Demarchi DA, Salzano FM, Altuna ME, Fiegenbaum M, Hill K, Hurtado AM, et al. *APOE* polymorphism distribution among native Americans and related populations. *Ann Hum Biol.* 2005;32:351-65. <http://dx.doi.org/10.1080/03014460500097237>
22. Ojeda-Granados C, Panduro A, Ramos-López O, Román S. Construyendo una dieta correcta con base en el genoma latino. *Rev Endocrinol Nutr.* 2013;21:84-92.
23. Lars B. Apolipoproteína E: ¿un candidato importante para la interacción entre genes y nutrientes? Department

- of Medicine, University of California. Fecha de consulta: 23 de marzo de 2005. Disponible en: <http://www.siicsalud.com/dato/dat042/05222000.htm>.
24. **Berkinbayev S, Rysuly M, Mussayev A, Blum K, Baitasova N, Mussagaliyeva A, et al.** Apolipoprotein gene polymorphisms (APOB, APOC111, APOE) in the development of coronary heart disease in ethnic groups of Kazakhstan. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2014;5:216. <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7412.100021610.4172/2157-7412.1000216>
  25. **Yin Y-W, Sun Q-Q, Zhang B-B, Hu A-M, Liu H-L, Wang Q, et al.** Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of coronary artery disease in Chinese population: Evidence from a meta-analysis of 40 studies. *PLoS One.* 2013;8:e66924. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066924>
  26. **Arango VJ, Valencia A, Páez A, Montoya N, Palacio C, Arbeláez MP, et al.** Prevalencia de variantes en el gen de la apolipoproteína E (APOE) en adultos de la población general del área urbana de Medellín (Antioquia). *Rev Colomb Psiquiat.* 2014;43:80-6.
  27. **Forero DA, Pinzón J, Arboleda GH, Yunis JJ, Álvarez C, Cataño N, et al.** Analysis of common polymorphisms in angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E genes and human longevity in Colombia. *Arch Med Res.* 2006;37:890-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.04.001>
  28. **Svobodova H, Kucera F, Stulc T, Vrablik M, Amartuvshin B, Altannavch TS, et al.** Apolipoprotein E gene polymorphism in the Mongolian population. *Folia Biol (Praha).* 2007;53:138-42.
  29. **Torres AL, Guerra-Muñoz M, Segre A, Wagner J, Alvarado M.** Modulación de los niveles de lípidos y lipoproteínas por el polimorfismo de la apolipoproteína E en individuos sanos de Bogotá D.C. *NOVA.* 2005;3:31-6.
  30. **Celaya J, Rodríguez A, Michelle P, Arends A.** Estudios de polimorfismos del gen (*APOE*) de la apolipoproteína-E (ApoE) y su relación con niveles elevados de colesterol total, lipoproteínas y triglicéridos séricos en niños de edad escolar. *Soc Med Quir Hosp Emerg Pérez de León.* 2007;38(Supl.1):9-26.
  31. **Alvim RO, Freitas SR, Ferreira NE, Santos PC, Cunha RS, Mill JG, et al.** APOE polymorphism is associated with lipid profile, but not with arterial stiffness in the general population. *Lipids Health Dis.* 2010;9:128. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-9-128>
  32. **Zeljko HM, Skaric-Juric T, Narancic NS, Tomas Z, Baresic A, Salihovic MP, et al.** E2 allele of the apolipoprotein E gene polymorphism is predictive for obesity status in Roma minority population of Croatia. *Lipids Health Dis.* 2011;10:9. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-10-9>.
  33. **Heidari MH, Foruzannia, Emami M.** Apolipoprotein E gene polymorphism in Iranian coronary atherosclerosis patients candidate for coronary artery bypass graft. *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16:841-4.
  34. **Castañeda M.** Análisis de polimorfismos en los genes *ADAM10, BACE1, NCSTN* y *APOE* en pacientes con enfermedad de Alzheimer de tipo esporádico en Antioquia (2011-2013). Tesis de Maestría. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2013.
  35. **Liu M, Bian C, Zhang J, Wen F.** Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4:4383. <http://dx.doi.org/10.1038/srep04383>
  36. **Yasen AL, Raber J, Miller JK, Piper BJ.** Sex, but not apolipoprotein E polymorphism, differences in spatial performance in young adults. *Arch Sex Behav.* 2015;44:2219-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s10508-015-0497-1>