



## Artículo original

# Frecuencia de polimorfismos comunes en el gen *Caveolin 1 (CAVI)* en adultos con niveles elevados de triglicéridos séricos en la costa caribe colombiana.

Frequency of common polymorphisms in *Caveolin 1 (CAVI)* gene in adults with high serum triglycerides from Colombian Caribbean Coast.

Gustavo Jose Mora-García<sup>1</sup>, Maria Stephany Ruiz-Díaz<sup>1</sup>, Doris Esther Gomez-Camargo<sup>1</sup>, Claudio Jaime Gomez-Alegría<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Doctorado en Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>2</sup> Grupo de Investigación UNIMOL. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Gustavo Jose Mora-García, Maria Stephany Ruiz-Díaz, Doris Esther Gomez-Camargo, Claudio Jaime Gomez-Alegría. Frequency of common polymorphisms in *Caveolin 1 (CAVI)* gene in adults with high serum triglycerides from Colombian Caribbean Coast. *Colomb Med (Cali)*. 2017; 48(4): 167-73.

© 2017 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

### Historia:

Recibido: 27 octubre 2016  
Revisado: 12 septiembre 2017  
Aceptado: 25 septiembre 2017

### Palabras clave:

Hipertrigliceridemia, caveolina 1, polimorfismo de nucleótido único, región del Caribe, Colombia, enfermedades metabólicas

### Keywords:

Hypertriglyceridemia, Caveolin 1, Single Nucleotide Polymorphism, Caribbean Region, Colombia, Metabolic diseases

### Resumen

**Introducción:** En humanos, el gen *Caveolina 1 (CAVI)* ha sido asociado con resistencia a la insulina, síndrome metabólico e hipertensión. Además, ha sido relacionado con hipertrigliceridemia en roedores, sin embargo existe poca evidencia de esta relación en humanos.

**Objetivo:** Describir la frecuencia de variaciones comunes del gen *CAVI* en adultos con hipertrigliceridemia.

**Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles con adultos del Caribe Colombiano. Fue usada una muestra de sangre venosa periférica para medir las concentraciones séricas de triglicéridos, glucosa, colesterol total y colesterol HDL. Fueron genotipificados seis Polimorfismos de Nucleótido Simple (SNP) en *CAVI* (rs926198, rs3779512, rs10270569, rs11773845, rs7804372 y rs1049337). Las frecuencias alélicas y genotípicas se determinaron por conteo directo y se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg. Los grupos de casos y controles se compararon con pruebas de hipótesis nula.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 220 casos y 220 controles. Para rs3779512 se encontró un exceso de homocigotos en el grupo de casos (40.4% (GG), 41.3% (GT) y 18.1% (TT); Fis= 0.13, p= 0.03). Fue encontrado otro exceso de homocigotos en el grupo de casos al analizar el rs7804372 (59.5% (TT), 32.3% (TA) y 8.2% (AA); Fis= 0.12, p= 0.04). En rs1049337, los casos también tuvieron un exceso en la frecuencia de homocigotos (52.7% (CC), 35.0% (CT) y 12.3% (TT); Fis= 0.16, p= 0.01). Finalmente, hubo diferencias en la distribución genotípica del rs1049337 entre los grupos de casos y controles (p <0.05).

**Conclusión:** Se encontró una elevada frecuencia de homocigotos en los sujetos con hipertrigliceridemia. Estos hallazgos sugieren que los alelos menores de los SNPs rs3779512, rs7804372 y rs1049337 podrían estar asociados con trigliceridemia elevada.

### Abstract

**Background:** *Caveolin 1* gene (*CAVI*) has been associated with insulin resistance, metabolic syndrome and hypertension in humans. Also, it has been related to high serum triglycerides in rodents, however there is little evidence of this relation in humans.

**Aim:** To describe frequencies of common variations in *CAVI* in adults with high serum triglycerides.

**Methods:** A case-control study was carried out with adults from Colombian Caribbean Coast. A whole blood sample was employed to measure serum concentrations of triglycerides, glucose, total cholesterol and HDLc. Six common Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in *CAVI* were genotyped (rs926198, rs3779512, rs10270569, rs11773845, rs7804372 and rs1049337). Allelic and genotypic frequencies were determined by direct count and Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) was assessed. Case and control groups were compared with null-hypothesis tests.

**Results:** A total of 220 cases and 220 controls were included. For rs3779512 an excess in homozygotes frequency was found within case group (40.4% (GG), 41.3% (GT) and 18.1% (TT); Fis=0.13, p= 0.03). Another homozygotes excess among case group was found in rs7804372 (59.5% (TT), 32.3% (TA) and 8.2% (AA); Fis= 0.12, p= 0.04). In rs1049337, cases also showed an excess in homozygotes frequency (52.7% (CC), 35.0% (CT) and 12.3% (TT); Fis= 0.16, p= 0.01). Finally, for rs1049337 there were differences in genotype distribution between case and control groups (p <0.05).

**Conclusion:** An increased frequency of homozygote genotypes was found in subjects with high serum triglycerides. These findings suggest that minor alleles for SNPs rs3779512, rs7804372 and rs1049337 might be associated to higher risk of hypertriglyceridemia.

### Autor de correspondencia

Gustavo Jose Mora Garcia. Dirección: Cra 6 # 36-100. Código Postal 130001, Cartagena de Indias, Colombia. E-mail: gmorag@unicartagena.edu.co

## Introducción

El gen *Caveolina 1* (*CAVI*) tiene una longitud de 36.4 Kb y se localiza en el cromosoma 7 (7q31.1), conformado por tres segmentos exónicos separados por dos intrones, el cual codifica para una proteína integral de membrana de 22 KDa<sup>1-3</sup>. Estos tres exones están comprendidos por 30, 165 y 342 pb, mientras que los intrones representa más del 95% de la longitud total de *CAVI* y continen más de 500 Polimorfismos de Nucleótido Simple (SNP, por las siglas en inglés para *Single Nucleotide Polymorphism*)<sup>1,4</sup>.

La proteína CAVEOLINA-1 es indispensable para la formación de la caveola en la membrana plasmática de muchos tipos celulares, sin embargo en humanos, roedores y otros animales la mayor cantidad de esta proteína se expresa en el tejido adiposo, sugiriendo que la CAVEOLINA-1 y las caveolas están involucradas en la homeostasis energética<sup>5,6</sup>. Además, en estudios in vitro se ha demostrado que la expresión de CAVEOLINA-1 se incrementa significativamente durante la adipogénesis, y también se ha observado que la presencia de esta proteína es necesaria para la proliferación y diferenciación de los preadipocitos<sup>7,8</sup>.

En adipocitos, la CAVEOLINA-1 ha sido directamente relacionada directamente con el receptor de insulina como un facilitador de las fosforilación intrínseca<sup>9-11</sup>, y ha sido asociada con la estabilidad del Transportador de Glucosa 4 (GLUT4)<sup>7,12</sup>. Adicionalmente, la CAVEOLINA-1 y las caveolas están estrechamente implicadas en el metabolismo de triglicéridos a través de su asociación con la formación y mantenimiento de los cuerpos lipídicos, y además se sospecha que los dominios caveolares en la membrana celular son sitios de entrada para ácidos grasos y síntesis de triglicéridos<sup>13-15</sup>.

Modelos animales con roedores han demostrado que la caveolina-1 es crucial en el metabolismo de triglicéridos en el tejido adiposo ya que parece estar involucrada en la distribución y dinámica de almacenamiento de los cuerpos lipídicos<sup>16</sup>. En el mismo sentido, se ha encontrado que los ratones silenciados en *CAVI* al ser sometidos a una dieta alta en grasas permanecen delgados y son más propensos a desarrollar hipertrigliceridemia, así como resistencia a la insulina<sup>16,17</sup>.

En humanos, variantes comunes en *CAVI* han sido asociadas con algunos desórdenes metabólicos como resistencia a la insulina, hipertensión arterial y síndrome metabólico<sup>18-21</sup>. Inicialmente dos variaciones exónicas en *CAVI* fueron asociadas con hipertensión y síndrome metabólico en una población del sur de España<sup>18</sup>. Seguidamente, un SNP intrónico (rs926198) fue asociado con resistencia a la insulina y parcialmente relacionado con hipertensión en un estudio traslacional que analizó una cohorte de sujetos con ancestría Europea<sup>20</sup>. Recientemente, el mismo polimorfismo fue vinculado con el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y bajas concentraciones de colesterol HDL en dicha cohorte con ancestría Europea, además estos hallazgos fueron replicados en un grupo Hispano genéticamente subestructurado, lo que representa la primera evidencia que relaciona a *CAVI* con alteraciones lipídicas en humanos<sup>19</sup>.

A pesar del creciente cúmulo de evidencia vinculando a *CAVI* con la homeostasis lipídica, aún son escasos los hallazgos que respaldan la asociación con el metabolismo de triglicéridos en grupos humanos. Los triglicéridos (o triacilglicerol), constituyen

la molécula más importante para el almacenamiento de energía, se acumulan principalmente en el tejido adiposo, pero también son componentes constitutivos del plasma y suero sanguíneo<sup>22</sup>. La hipertrigliceridemia es una alteración prevalente en la población adulta que generalmente está asociada a un entorno energéticamente desbalanceado<sup>23</sup>. En países de medianos y bajos ingresos las dislipidemias y particularmente la hipertrigliceridemia son problemas prioritarios para la salud pública que contribuyen con la mortalidad por enfermedad cardiovascular en las poblaciones más vulnerables<sup>24</sup>.

Junto a la mayoría de los países de América Latina, Colombia ha registrado un incremento persistente en la frecuencia de hipertrigliceridemia con notables variaciones intra-nacionales que oscilan en un rango de prevalencias que va desde valores tan bajos como 19.3% hasta otros tan altos como 43.9%<sup>25,26</sup>. En Cartagena de Indias, en el Caribe Colombiano, la hipertrigliceridemia fue encontrada en el 38.2% de las mujeres<sup>27</sup>, y entre el 67.7 y 77.8% de la población general<sup>28</sup>, lo que representa una de las frecuencias más altas a nivel nacional.

Considerando que las poblaciones del Caribe Colombiano podrían requerir estrategias novedosas para reducir el impacto de la hipertrigliceridemia sobre el bienestar colectivo, algunos han propuesto que los factores genéticos serían una fuente de datos útiles para diseñar intervenciones preventivas o abordajes terapéuticos. Sobre esta base, el presente estudio tuvo como objetivo describir las frecuencias de seis SNPs de *CAVI* en adultos con hipertrigliceridemia del Caribe Colombiano.

## Materiales y Métodos

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en la zona urbana de Cartagena de Indias, una población genéticamente mezclada con predominancia de ancestría Europea (60%) como consecuencia de la colonización española durante los siglos XVI al XIX<sup>29</sup>.

Fueron incluidos individuos no emparentados de ambos sexos, con 18-80 años de edad. Se excluyeron a los sujetos con alteraciones endocrinas primarias o un diagnóstico previo de enfermedad genética, desórdenes de la conducta alimentaria, hospitalización reciente, cáncer, antecedentes personales de tratamiento quirúrgico para obesidad, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. Todos los sujetos fueron invitados a participar voluntariamente en el estudio y se les solicitó el consentimiento informado por escrito, siguiendo las recomendaciones del Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Cartagena.

Los sujetos fueron seleccionados a través de un muestreo por conveniencia en los lugares de trabajo y conglomerados de viviendas. Para este procedimiento de incluyeron siete puntos de muestreo, que representan un grupo de la población con características socio-económicas mixtas y que se dedican a diversas labores (e.g., administración y oficina, construcción civil, producción industrial, servicios de seguridad y docencia). Los sujetos desempleados fueron incluidos a través de un muestreo aleatorio por conglomerados que fue ejecutado en cinco áreas con características socio-demográficas también diversas.

La clasificación de los grupos de casos y controles estuvo basada en los criterios para hipertrigliceridemia de la Declaración

Provisional Conjunta (JIS, por la sigla en inglés para *Joint Interim Statement*)<sup>30</sup>. De acuerdo con esto, los casos fueron aquellos sujetos con concentraciones séricas de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL o con antecedentes clínicos de hipertrigliceridemia, mientras que los controles fueron los participantes con concentraciones inferiores a 150 mg/dL y sin diagnóstico previo de dislipidemia.

A todos los participantes se les tomó una muestra de sangre venosa bajo condiciones de ayuno para medir las concentraciones séricas de glucosa, colesterol, triglicéridos y colesterol HDL. Los niveles de estas variables fueron determinados en el Laboratorio UNIMOL de la Universidad de Cartagena a través de ensayos colorimétricos usando protocolos estandarizados. Estos parámetros de bioquímica sanguínea fueron evaluados para brindar una mayor descripción del estado metabólico y facilitar en análisis de los resultados. Entre estas variables únicamente la trigliceridemia fue usada como criterio de discriminación entre casos y controles.

Las variables socio-demográficas fueron registradas mediante una encuesta validada que ha sido aplicada previamente en comunidades urbanas del Caribe Colombiano<sup>27,28</sup>. Los grupos de casos y controles fueron apareados por sexo y edad, siguiendo los datos recolectados en esta encuesta.

Para el análisis genético, se empleó una muestra de sangre de 3 mL recolectada en tubos estériles conteniendo EDTA como anticoagulante. Estas muestras fueron refrigeradas y transportadas al Laboratorio UNIMOL en la Universidad de Cartagena donde fueron procesadas. El ADN genómico fue extraído usando un juego de reactivos comerciales (Promega Corp., Madison, USA) siguiendo los principios publicados por otros autores<sup>31</sup>, y luego cuantificados por fluorometría con el Qubit 2.0 (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Estados Unidos) usando los reactivos correspondientes.

Para los ensayos de genotipificación, antes de los procedimientos de biología molecular, se seleccionaron las variantes en *CAV1* usando los datos del proyecto HapMap y el programa *Haploview 4.2* (Broad Institute, Cambridge, Estados Unidos)<sup>4,32</sup>. Se emplearon los datos genómicos de la población CEU (sujetos con ancestría del Norte y Occidente de Europa residentes en Utah, Estados Unidos) como referencia para seleccionar los SNPs con una Frecuencia del Alelo Menor (MAF, por las siglas en inglés para *Minor Allele Frequency*)  $\geq 0.25$  y un coeficiente de correlación ( $r^2$ )  $\geq 0.8$ . Según estos parámetros, seis polimorfismos fueron seleccionados para análisis posteriores (Tabla 1).

**Tabla 1.** Polimorfismos de Nucleótido Simple (SNP) seleccionados en el gen Caveolina 1 (*CAV1*) usando datos del proyecto HapMap. Se aplicaron como criterios de selección una Frecuencia de Alelo Menor (MAF)  $\geq 0.25$  y un coeficiente de correlación ( $r^2$ )  $\geq 0.8$ .

SNP	MAF	Función	Variación de referencia
rs926198	0.332	Intron	C/T
rs3779512	0.407	Intron	G/T
rs10270569	0.274	Intron	C/T
rs11773845	0.420	Intron	A/C
rs7804372	0.270	Intron	A/T
rs1049337	0.250	3'-UTR	C/T

UTR: Región no transcripta.

**Tabla 2.** Variables sociodemográficas, antropométricas y metabólicas. Los grupos fueron comparados mediante las pruebas de X<sup>2</sup> o la prueba t-student, según fuera conveniente.

Variables	Casos	Controles	Valores p	
Sexo (hombres)	61.3% (54.5-67.7)	66.3%(59.6-72.5)	0.321	
Edad (años)*	43.1 $\pm$ 12.0	42.1 $\pm$ 14.3	0.418	
Parámetros Antropométricos*				
Índice de Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 $\pm$ 4.0	26.3 $\pm$ 4.4	0.139	
Circunferencia abdominal (cm)	94.3 $\pm$ 9.5	92.4 $\pm$ 10.9	0.063	
Perímetro de caderas (cm)	101.9 $\pm$ 8.5	101.9 $\pm$ 9.1	0.941	
Presión arterial (mmHg)*				
Sistólica	114.5 $\pm$ 16.8	111.9 $\pm$ 15.1	0.082	
Diastólica	76.5 $\pm$ 11.3	75 $\pm$ 10.1	0.139	
Concentración séricas (mg/dL)*				
Triglicéridos	210.4 $\pm$ 63.4	143.2 $\pm$ 27.2	<0.001	
Glucosa	100.7 $\pm$ 33.1	87.4 $\pm$ 25.5	<0.001	
Colesterol	200.9 $\pm$ 68.3	178.1 $\pm$ 37.2	<0.001	
cHDL	47.4 $\pm$ 16.3	42.9 $\pm$ 10.9	<0.001	

La variable sexo fue descrita como una proporción. Intervalo de Confianza del 95%.

\* Promedio  $\pm$  Desviación estándar

Los SNPs seleccionados fueron genotipificados por Reacción en Cadena de la Polimerasa Cuantitativa, usando sondas *TaqMan* específicas (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Estados Unidos). La discriminación alélica se ejecutó automáticamente a partir de los datos finales de fluorescencia que fueron analizados con el *StepOne Real-Time PCR Software* (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Estados Unidos).

Los datos socio-demográficos, las medidas antropométricas y las concentraciones séricas fueron descritas con medidas de tendencia central y frecuencia. Según fuera apropiado, las medias fueron comparadas mediante la prueba t de Student, mientras que las frecuencias fueron comparadas con la prueba X<sup>2</sup> o la prueba exacta de Fisher o de. Las frecuencias alélicas y genotípicas fueron determinadas por conteo directo, el desequilibrio de ligamientos fue estimado con el programa Arlequin 3.5<sup>33</sup>, y el Equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE, por la sigla en inglés para *Hardy-Weinberg Equilibrium*) fue evaluado a través de los valores de  $F_{is}$  usando el programa Genetix 4.05. Las diferencias en las distribuciones genotípicas entre casos y controles fueron analizadas a través de pruebas de hipótesis nulas, como ha sido sugerido por otros autores<sup>34</sup>.

## Resultados

Se incluyó un total de 440 sujetos en el estudio (220 casos y 220 controles). Los valores promedios de edad, Índice de Masa Corporal (IMC), y de las variables antropométricas y bioquímicas se encuentran descritos en la Tabla 2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo, edad y variables antropométricas entre ambos grupos.

En el SNP rs926198, el alelo menor (C) fue encontrado en el 27.9% de los casos y en el 30.9% de los controles ( $p=0.34$ ). En el grupo de casos, los genotipos TT, TC y CC se encontraron en el 52.7%, 38.6% y 8.6% de los sujetos respectivamente; mientras que en el grupo de controles estos genotipos se encontraron en el 50.0%, 38.2% and 11.8%, respectivamente. Ambos grupos se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg con valores de  $F_{is}$  de 0.04 ( $p=0.31$ ) y 0.10 ( $p=0.07$ ) para los casos y los controles respectivamente (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución genotípica de los SNPs en el gen de Caveolina 1 (CAV1) en sujetos con hipertrigliceridemia (casos) y controles. Se aplicó un modelo recesivo para la comparación de las diferencias entre ambos grupos (casos y controles).

Distribución genotípica	Casos	Controles	Valores de $p$
rs926198			
TT	116 (52.7)	110 (50.0)	
TC	85 (38.6)	84 (38.2)	
CC	19 (8.6)	26 (11.8)	0.53
TT+TC	201 (91.4)	194 (88.2)	
CC	19 (8.6)	26 (11.8)	0.34
rs3779512			
GG	89 (40.4)	82 (37.3)	
GT	91 (41.4)	101 (45.9)	
TT	40 (18.2)	37 (16.8)	0.62
GG+GT	180 (81.8)	183 (83.2)	
TT	40 (18.2)	37 (16.8)	0.70
rs10270569			
CC	149 (67.7)	141 (64.1)	
CT	61 (27.7)	75 (34.1)	
TT	10 (4.6)	4 (1.8)	0.12
CC+CT	210 (95.4)	216 (98.2)	
TT	10 (4.6)	4 (1.8)	0.17
rs11773845			
AA	88 (40.0)	71 (32.3)	
AC	92 (41.8)	96 (43.6)	
CC	40 (18.2)	53 (24.1)	0.15
AA+AC	180 (81.8)	167 (75.9)	
CC	40 (18.2)	53 (24.1)	0.16
rs7804372			
TT	131 (59.5)	116 (52.7)	
AT	71 (32.3)	86 (39.1)	
AA	18 (8.2)	18 (8.2)	0.30
TT+AT	202 (91.8)	202 (91.8)	
AA	18 (8.2)	18 (8.2)	-
rs1049337			
CC	116 (52.7)	121 (55.0)	
CT	77 (35.0)	86 (39.1)	
TT	27 (12.3)	13 (5.9)	0.06
CC+CT	193 (87.7)	207 (94.1)	
TT	27 (12.3)	13 (5.9)	0.03

Para determinar las diferencias de la distribución genotípica entre el grupo de casos y de controles se aplicó la prueba de  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher.

La frecuencia del alelo menor (T) para el SNP rs3779512 en el grupo de casos fue de 38.9%, y de 39.8% en el de control ( $p=0.83$ ). La distribución genotípica en el grupo de casos fue de 40.4% (GG), 41.4% (GT) y 18.2% (TT), con  $F_{is}=0.13$  ( $p=0.03$ ); en los controles, la distribución fue de 37.3% (GG), 45.9% (GT) y 16.8% (TT), con  $F_{is}=0.04$  ( $p=0.30$ ) (Tabla 3).

En rs10270569, donde ocurre el cambio C/T, la frecuencia del alelo menor (T) fue de 18.4% en los casos y del 18.9% en los controles ( $p=0.93$ ). Los homocigotos CC, heterocigotos CT y homocigotos TT representaron el 67.7%, 27.7% y 4.6% en el grupo de casos, respectivamente; y en el grupo de control estas proporciones fueron 64.1%, 34.1% y 1.8% respectivamente. Se estimó el HWE en el grupo de casos ( $F_{is}=0.07$ ,  $p=0.17$ ), y también en el de controles ( $F_{is}=-0.11$ ,  $p=0.97$ ) (Tabla 3).

En el SNP rs11773845 el alelo menor (C) fue encontrado en el 39.1% y 45.9% de los casos y controles, respectivamente ( $p=0.047$ ). Entre los casos, las proporciones de homocigotos AA, heterocigotos AC y homocigotos CC fueron de 40.0%, 41.8% y 18.2%, respectivamente. En el grupo de controles, la distribución genotípica de AA/AC/CC fue de 32.3%, 43.6% and 24.1%, en ese orden. En ambos grupos, el valor de  $F_{is}$  fue igual a 0.12 ( $p=0.04$ ), sugiriendo un exceso en la frecuencia de heterocigotos (Tabla 3).

**Tabla 4.** Frecuencias alélicas para los SNPs en el gen de Caveolina 1 (CAV1) gene de diferentes poblaciones. La población referencia fue tomada del Proyecto HapMap, mientras que los casos y controles representan la muestra del presente estudio.

SNP	Casos	Controles	CEU	MEX	YRI	HCB
rs926198						
C	0.280	0.309	0.332	0.184	0.611	0.093
T	0.720	0.691	0.668	0.816	0.389	0.907
rs3779512						
G	0.611	0.602	0.593	0.730	0.195	0.895
T	0.389	0.398	0.407	0.270	0.805	0.105
rs10270569						
C	0.816	0.811	0.726	0.780	0.732	0.965
T	0.184	0.189	0.274	0.220	0.268	0.035
rs11773845						
A	0.609	0.541	0.580	0.750	0.221	0.698
C	0.391	0.459	0.420	0.250	0.779	0.302
rs7804372						
A	0.243	0.277	0.270	0.210	0.327	0.221
T	0.757	0.723	0.730	0.790	0.673	0.779
rs1049337						
C	0.702	0.745	0.750	-	0.973	0.488
T	0.298	0.255	0.250	-	0.027	0.512

CEU: residentes de Utah con ascendencia del Norte y Occidente de Europa;  
MEX: ascendencia mexicana en Los Ángeles, California;  
YRI: Yoruba en Ibadan, Nigeria;  
HCB: Chinos Han en Beijing, China.

La frecuencia del alelo menor (A) en el SNP rs7804372 fue de 24.3% en el grupo de casos y de 27.7% en el grupo de controles ( $p=0.28$ ). En los casos, las frecuencias genotípicas de los homocigotos (TT), heterocigotos (TA) y homocigotos AA fueron 59.5%, 32.3% y 8.2%, respectivamente. Esta distribución en el grupo de controles fue de 52.7%, 39.1% y 8.2%, en el mismo orden. El grupo de casos se encontró en HWE con un  $F_{is}=0.12$  ( $p=0.04$ ), y en los controles con un  $F_{is}=0.02$  ( $p=0.41$ ) (Tabla 3).

El alelo menor (T) en el SNP rs1049337 fue encontrado en un 29.8% de los casos, y en un 25.5% de los controles ( $p=0.17$ ). En los casos, las frecuencias genotípicas fueron de 52.7% (CC), 35.0% (CT) y 12.3% (TT); mientras que en los controles las frecuencias se encontraron en 55.0% (CC), 39.1% (CT) y 5.9% (TT). Se encontró un exceso en la frecuencia de heterocigotos en el grupos de casos ( $F_{is}=0.16$ ,  $p=0.01$ ), mientras que en el grupo control se encontró en HWE ( $F_{is}=-0.03$ ,  $p=0.71$ ) (Tabla 3).

Para evaluar las diferencias en la distribución genotípicas entre los casos y controles, se compararon los homocigotos para el alelo menor mediante un modelo recesivo. De acuerdo con este abordaje, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de casos y controles para el SNP rs1049337 ( $p<0.05$ ) (Tabla 3).

## Discusión

La presente investigación contribuyó con las descripción de variantes comunes en el gen CAV1 en una población genéticamente estratificada de la región caribe, lo cual representa un enfoque inicial para acumular evidencia sobre la relación genotipo/fenotipo entre SNPs en CAV1 y trastornos metabólicos, que han sido previamente encontrados en población hispanoamericana<sup>19,20</sup>.

En el presente estudio, se encontraron diferencias marginales en las frecuencias alélicas y genotípicas, lo que sugiere que hay poca significancia estadística para determinar una asociación

genética, sin embargo, no se debe descartar la realización de más investigaciones que permitan esclarecer este vínculo a través de análisis de asociación más profundos. De acuerdo con los resultados de este trabajo, tras realizar la comparación entre los grupos de casos y controles, se observó que el alelo menor T en rs1049337 y los homocigotos TT fueron más frecuentes en el grupo de casos (Tabla 3). Estas diferencias entre los grupos sugieren una tendencia que relaciona variaciones en *CAVI* con hipertrigliceridemia en la población adulta, encontrándose el alelo de riesgo en su forma recesiva. En el grupo de casos se encontró un significativo desequilibrio de Hardy-Weinberg ( $F_{is} = 0.16$ ,  $p = 0.01$ ), lo que indica un exceso en la frecuencia de heterocigotos entre estos sujetos, apoyando los hallazgos del modelo recesivo descrito arriba. Otros autores han analizado previamente este SNP en cohortes con enfermedades relacionadas con la obesidad, sin embargo, un modelo dominante mostró que no hubo diferencias en la distribución del genotipo entre sujetos con y sin resistencia a la insulina ( $p = 0.08$ )<sup>20</sup>. Otro estudio aplicó un diseño similar para describir la asociación entre hipertrigliceridemia y rs926198, sin embargo, no hubo diferencias en las frecuencias alélicas o genotípicas<sup>19</sup>. Por lo tanto, este trabajo aporta evidencia novedosa acerca de estas particulares variaciones polimórficas y su comportamiento en grupos con hipertrigliceridemia en una población genéticamente estratificada.

Teniendo en cuenta el interesante comportamiento mostrado por rs1049337, las frecuencias alélicas encontradas en este estudio fueron comparadas con los informes anteriores de las poblaciones de referencia, con el fin de brindar una descripción más profunda que pudiera ser útil en análisis posteriores. En este sentido, la frecuencia de los alelos para rs1049337 fue similar a la reportada por el proyecto *HapMap* para la población de CEU (MAF: 27.6% vs 25.0%) (Tabla 4). A pesar de las similitudes étnicas con MEX (ascendencia mexicana en Los Angeles, California), no fue posible establecer una comparación con muestras actuales de Cartagena de Indias debido a la falta de datos para este SNP en la base de datos del Proyecto *HapMap*<sup>35</sup>.

En general, las frecuencias alélicas y las distribuciones de genotipos en esta muestra fueron similares a las encontradas en los grupos con ancestría europea que viven en América del Norte (Tabla 4). De hecho, los hallazgos encontrados en Cartagena de Indias fueron notablemente cercanos a las frecuencias Europeas incluso en SNPs con una alta variación interpoblacional como en el caso de los SNPs rs926198, rs3779512 y rs1049337, lo que sugiere que la ascendencia española es un componente predominante en la población contemporánea de Cartagena de Indias<sup>36</sup>.

Estudios previos han descrito una población mixta compuesta tres subpoblaciones en Cartagena de Indias, donde la ascendencia Europea representa más de la mitad de todos los linajes<sup>29,37</sup>, por lo que las frecuencias genotípicas actuales de los SNP en *CAVI* se encuentran acorde con la elevada representación de la ascendencia española. En este sentido, es posible que los estudios de asociación genética puedan ser replicados empleando métodos de ajuste simples que requieran un aumento conservador en el poder del estudio o en el tamaño de la muestra. Sin embargo, siguiendo las recomendaciones del consorcio STREGA<sup>38</sup>, la estratificación genética en Cartagena de Indias sigue siendo una cuestión a tener en cuenta que debe ser incluida como un factor de confusión en la ponderación de los procedimientos analíticos.

A pesar de la contribución histórica por parte de los inmigrantes Africanos que fueron transportados forzosamente como esclavos al Caribe Colombiano<sup>39-41</sup>, este reciente evento demográfico mostró poca influencia en la distribución genética de los SNPs en *CAVI*, considerando que las frecuencias alélicas locales se encontraron distantes a las observadas en grupos Africanos de referencia (Tabla 4). Estos resultados sugieren que el flujo genético influenciado por el sexo causado por el predominio social de los grupos Europeos durante el período colonial en América Latina y el Caribe podría ser responsable de algunos de los patrones genéticos actuales de la población<sup>42,43</sup>.

Aunque los resultados del presente estudio han señalado una relación entre los polimorfismos en *CAVI* e hipertrigliceridemia, hay algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, este estudio se llevó a cabo en una población multiétnica, donde la estratificación genética ha sido ampliamente descrita, por lo tanto, el efecto de confundidor debe ser tenido en cuenta análisis posteriores<sup>29,37</sup>. En segundo lugar, el tamaño de los grupos es relativamente pequeño para una completa discriminación de las asociaciones genéticas, por lo que este estudio se limitó principalmente a observaciones descriptivas y comparativas.

## Conclusión

Las frecuencias alélicas y genotípicas descritas para los SNPs en *CAVI* en una muestra de Cartagena de Indias fueron similares a las observadas en grupos con ascendencia europea. Adicionalmente, las diferencias en las distribuciones alélicas y de genotipos entre los casos y los controles encontradas en este estudio, establecen un precedente para próximos estudios de asociación genética con una más amplia muestra y un más alto rendimiento en los procedimientos analíticos.

## Agradecimientos:

Los autores de esta publicación agradecen las contribuciones de los jóvenes investigadores adscritos al grupo UNIMOL en la Universidad de Cartagena. Igualmente, los autores desean mostrar su gratitud con el Centro de Idiomas de la Universidad de Cartagena que contribuyó en la realización de la versión en inglés.

## Financiación:

Este trabajo fue financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS) mediante la convocatoria N° 667-2014 (código del proyecto 110765741638). Adicionalmente, la Universidad Nacional de Colombia financió parcialmente este trabajo con el proyecto con N°6323 (QuiPU N°20101009366). Uno de los autores fue financiado por COLCIENCIAS a través de la beca para estudiantes doctorales (Convocatoria 528). Otro de los autores fue financiado mediante beca doctoral (Convocatoria 647) de COLCIENCIAS.

## Conflicto de intereses:

Ninguno

## Referencias

1. Engelman JA, Zhang XL, Lisanti MP. Sequence and detailed organization of the human caveolin-1 and -2 genes located near the D7S522 locus (7q31.1). Methylation of a CpG island in the 5' promoter region of the caveolin-1 gene in human breast cancer cell lines. *FEBS Letters*. 1999; 448(2-3): 221-30.

2. Glenney JR, Jr. The sequence of human caveolin reveals identity with VIP21, a component of transport vesicles. *FEBS Letters*. 1992; 314(1): 45-8.G
3. Glenney JR Jr, Soppet D. Sequence and expression of caveolin, a protein component of caveolae plasma membrane domains phosphorylated on tyrosine in Rous sarcoma virus-transformed fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89(21): 10517-21.
4. Altshuler DM, Gibbs RA, Peltonen L, Altshuler DM, Gibbs RA, Peltonen L, *et al*. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. *Nature*. 2010; 467(7311): 52-8.
5. Martin S. Caveolae, lipid droplets, and adipose tissue biology: pathophysiological aspects. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2013; 15(1): 11-8.
6. Kandror KV, Stephens JM, Pilch PF. Expression and compartmentalization of caveolin in adipose cells: coordinate regulation with and structural segregation from GLUT4. *J Cell Biol*. 1995; 129(4): 999-1006.
7. Scherer PE, Lisanti MP, Baldini G, Sargiacomo M, Mastick CC, Lodish HF. Induction of caveolin during adipogenesis and association of GLUT4 with caveolin-rich vesicles. *J Cell Biol*. 1994; 127(5): 1233-43.
8. Shi XE, Li YF, Jia L, Ji HL, Song ZY, Cheng J, *et al*. MicroRNA-199a-5p affects porcine preadipocyte proliferation and differentiation. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(5) :8526-38.
9. Karlsson M, Thorn H, Danielsson A, Stenkula KG, Ost A, Gustavsson J, *et al*. Colocalization of insulin receptor and insulin receptor substrate-1 to caveolae in primary human adipocytes. Cholesterol depletion blocks insulin signalling for metabolic and mitogenic control. *European J Biochem*. 2004; 271(12): 2471-9.
10. Nystrom FH, Chen H, Cong LN, Li Y, Quon MJ. Caveolin-1 interacts with the insulin receptor and can differentially modulate insulin signaling in transfected Cos-7 cells and rat adipose cells. *Mol Endocrinol*. 1999; 13(12): 2013-24.
11. Kimura A, Mora S, Shigematsu S, Pessin JE, Saltiel AR. The insulin receptor catalyzes the tyrosine phosphorylation of caveolin-1. *J Biol Chem*. 2002; 277(33): 30153-8.
12. Gonzalez-Munoz E, Lopez-Iglesias C, Calvo M, Palacin M, Zorzano A, Camps M. Caveolin-1 loss of function accelerates glucose transporter 4 and insulin receptor degradation in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology*. 2009; 150(8): 3493-502.
13. Pol A, Martin S, Fernandez MA, Ferguson C, Carozzi A, Luetterforst R, *et al*. Dynamic and regulated association of caveolin with lipid bodies: modulation of lipid body motility and function by a dominant negative mutant. *Mol Biol Cell*. 2004; 15(1): 99-110.
14. Ost A, Ortgren U, Gustavsson J, Nystrom FH, Stralfors P. Triacylglycerol is synthesized in a specific subclass of caveolae in primary adipocytes. *J Biol Chem*. 2005; 280(1): 5-8.
15. Cohen AW, Razani B, Schubert W, Williams TM, Wang XB, Iyengar P, *et al*. Role of caveolin-1 in the modulation of lipolysis and lipid droplet formation. *Diabetes*. 2004; 53(5): 1261-70.
16. Briand N, Prado C, Mabilieu G, Lasnier F, Le Liepvre X, Covington JD, *et al*. Caveolin-1 expression and cavin stability regulate caveolae dynamics in adipocyte lipid store fluctuation. *Diabetes*. 2014; 63(12): 4032-44.
17. Razani B, Combs TP, Wang XB, Frank PG, Park DS, Russell RG, *et al*. Caveolin-1-deficient mice are lean, resistant to diet-induced obesity, and show hypertriglyceridemia with adipocyte abnormalities. *J Biol Chem*. 2002; 277(10): 8635-47.
18. Grilo A, Fernandez ML, Beltran M, Ramirez-Lorca R, Gonzalez MA, Royo JL, *et al*. Genetic analysis of CAV1 gene in hypertension and metabolic syndrome. *Thromb Haemost*. 2006; 95(4): 696-701.
19. Baudrand R, Goodarzi MO, Vaidya A, Underwood PC, Williams JS, Jeunemaitre X, *et al*. A prevalent caveolin-1 gene variant is associated with the metabolic syndrome in Caucasians and Hispanics. *Metabolism: clinical and experimental*. 2015; 64(12):1674-81.
20. Pojoga LH, Underwood PC, Goodarzi MO, Williams JS, Adler GK, Jeunemaitre X, *et al*. Variants of the caveolin-1 gene: a translational investigation linking insulin resistance and hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(8): e1288-92.
21. Yamada Y, Ando F, Shimokata H. Association of gene polymorphisms with blood pressure and the prevalence of hypertension in community-dwelling Japanese individuals. *Int J Mol Med*. 2007; 19(4): 675-83.
22. Michal G. *Biochemical pathways: an atlas of biochemistry and molecular biology*: Wiley; 1999.
23. Feingold KR, Grunfeld C. Obesity and Dyslipidemia. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, *et al*. *Endotext*. South Dartmouth (MA); MDText.com, Inc.; 2000.
24. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Geneva: World Health Organization; 2014. 280 p. p.
25. Patino-Villada FA, Arango-Velez EF, Quintero-Velasquez MA, Arenas-Sosa MM. Factores de riesgo cardiovascular en una población urbana de Colombia. *Rev Salud Publica*. 2011; 13(3): 433-45.
26. Davila EP, Quintero MA, Orrego ML, Ford ES, Walke H, Arenas MM, *et al*. Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in Medellin and surrounding municipalities, Colombia, 2008-2010. *Prev Med*. 2013; 56(1): 30-4.
27. Mora Garcia G, Gomez-Camargo D, Mazenett E, Alario Bello A, Fortich A, Gomez Alegria C. Anthropometric parameters' cut-off points and predictive value for metabolic syndrome in women from Cartagena, Colombia. *Salud Publica Mex*. 2014; 56(2): 146-53.

28. Mora Garcia G, Salguero Madrid G, Ruiz Diaz M, Ramos Clason E, Alario Bello A, Fortich A, *et al.* Concordancia entre cinco definiciones de síndrome metabólico. Cartagena, Colombia. Rev Española Salud Publica. 2012; 86(3): 301-11.
29. Gomez Camargo D, Camacho-Mejorado R, Gomez Alegria C, Alario Bello A, Hernandez-Tobias EA, Mora Garcia G, *et al.* Genetic structure of Cartagena de Indias population using hypervariable markers of Y chromosome. Open J Gen. 2015; 5(1): 1-20.
30. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120(16): 1640-5.
31. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1988; 16(3): 1215.
32. de Bakker PI, Yelensky R, Pe'er I, Gabriel SB, Daly MJ, Altshuler D. Efficiency and power in genetic association studies. Nat Genet. 2005; 37(11): 1217-23.
33. Excoffier L, Lischer HE. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. Mol Ecol Resour. 2010; 10(3): 564-7.
34. Clarke GM, Anderson CA, Pettersson FH, Cardon LR, Morris AP, Zondervan KT. Basic statistical analysis in genetic case-control studies. Nature Protocols. 2011; 6(2): 121-33.
35. National Center For Biotechnology Information. dbSNP Short Genetic Variations. 2016. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=1049337](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1049337).
36. Rheals A, Flórez-Bolívar F. Entre lo Árabe y lo Negro: Raza e Inmigración en Cartagena, 1880-1930. Rev Sociedad Econom. 2008(15): 123-44.
37. Noguera MC, Schwegler A, Gomes V, Briceno I, Alvarez L, Uricoechea D, *et al.* Colombia's racial crucible: Y chromosome evidence from six admixed communities in the Department of Bolivar. Ann Hum Biol. 2014; 41(5): 453-9.
38. Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, Moher D, Gagnon F, von Elm E, *et al.* Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA): an extension of the STROBE statement. PLoS Med. 2009; 6(2): e22.
39. Lasso M. Race War and Nation in Caribbean Gran Colombia, Cartagena, 1810-1832. Am Historical Rev. 2006; 111(2): 336-61.
40. Lemaitre E, Herazo DB, Patrón FS. Historia general de Cartagena: Banco de la República: Bogotá; 1983. 714 p.
41. Múnera A, Molina LF. El Fracaso de la Nación: Región, Clase y Raza en el Caribe Colombiano (1717-1821): Banco de la República & El Ancora Editores: Bogotá; 1998. 253 p.
42. Goncalves VF, Prosdocimi F, Santos LS, Ortega JM, Pena SD. Sex-biased gene flow in African Americans but not in American Caucasians. Genet Mol Res. 2007; 6(2): 256-61.
43. Simms TM, Wright MR, Martinez E, Regueiro M, McCartney Q, Herrera RJ. Y-STR diversity and sex-biased gene flow among Caribbean populations. Gene. 2013; 516(1): 82-92.