

Artículo Original – Original Article

## Estudios de polimorfismos del gen (APOE) de la apolipoproteína-E (Apo E) y su relación con niveles elevados de colesterol total, lipoproteínas y triglicéridos séricos en niños de edad escolar

J. Celaya,<sup>1</sup> A. Rodríguez,<sup>2</sup> P. Michelle,<sup>1</sup> A. Arends.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Patología Molecular, Instituto Anatomopatológico, UCV, Caracas; <sup>2</sup>Laboratorio de Genética Humana, Centro de Medicina Experimental, IVIC, Caracas; <sup>3</sup>Laboratorio de Investigación de Hemoglobinas Anormales, Hospital Universitario de Caracas, UCV, Caracas, Venezuela.

### Resumen

La Apolipoproteína-E humana (Apo E), circula en el plasma asociada con todas las clases de lipoproteínas. Constituye una llave moduladora de la homeostasis del colesterol y lípidos sanguíneos. El objetivo del presente estudio es determinar la asociación que existe entre el genotipo de apolipoproteína E y los niveles de colesterol séricos. Se realiza análisis de los genotipos de la Apo E a partir de muestras de sangre de 215 individuos de una población de niños de ambos sexos, que pertenece a un proyecto mayor del Centro de Estudios Sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (FUNDACREDESA). Con la finalidad de determinar el polimorfismo del Apo E en los niveles séricos de colesterol se constituyeron 3 grupos denominados 2 ( $\epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3$ ) 6% 3 ( $\epsilon 3/\epsilon 3$ ) 83 % y 4 ( $\epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 4/\epsilon 4$ ) 11% La frecuencia de los alelos fue 0,084 para el grupo 2, 0,726 para el grupo 3 y 0,191 para el 4. Se observó incremento del colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos asociado al genotipo Apo E.

**Palabras claves:** Apo E, apolipoproteína E, gen, colesterol. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon* 2007; 38(Suppl 1):19-26.

### Abstract

Human apolipoprotein E circulate in plasma bind with lipoproteins, is an important determinant of plasma lipids regulation. The aim of the present investigation was to evaluate the association between apolipoprotein E genotype and plasma lipip. An analysis of Apo E genotypes and lipid levels was done in 215 children blood samples of Venezuelan population growth and development Studies Center (FUNDACREDESA). To determine the effect of Apo E polymorphism on lipid levels, three groups were formed: namely group 2 ( $\epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3$ ) 6% 3 ( $\epsilon 3/\epsilon 3$ ) 83 % y 4 ( $\epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 4/\epsilon 4$ ) 11% Allele frequencies were found to be 0,084 for group 2, 0,726 for group 3 and 0,191 for group 4. An increase tendency of the apoE genotype on total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglycerides was observed.

**Key Words:** Apolipoprotein E, Apo E, gene, cholesterol. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon* 2007; 38(Suppl 1):19-26.

### Introducción

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares esféricos, formadas por un núcleo que contiene lípidos apolares (colesterol esterificado y triglicéridos) y una capa externa polar formada por fosfolípidos, colesterol libre y proteínas (apolipoproteínas). Estas lipoproteínas se clasifican en diferentes grupos según su densidad, a mayor densidad menor contenido en lípidos: 1) Quilomicrones, que transportan colesterol y triglicéridos de origen exógeno, provenientes de la ingesta de

alimentos, desde el intestino delgado hacia los tejidos. 2) VLDL (Very Low Density Lipoproteins), 3) IDL (Intermediate Density Lipoproteins), 4) LDL (Low Density Lipoproteins), que forman un grupo transportador de colesterol y triglicéridos de origen endógeno (síntesis interna) desde el hígado hacia los tejidos; y 5) HDL (High Density Lipoproteins) que trasporta colesterol y triglicéridos de origen endógeno, en sentido contrario, desde los tejidos hacia el hígado. El componente proteico de las lipoproteínas es

conocido como apolipoproteína o apoproteína. Al menos nueve apoproteínas diferentes están distribuidas en cantidades significativas entre las lipoproteínas humanas. Entre ellas tres tienen como función el retirado de colesterol de la circulación sanguínea, entregándolo a los tejidos donde es requerido. Estas son la Apo-B-48, la Apo-B-100 y la Apo-E.<sup>1,2</sup>

La Apolipoproteína-E humana (Apo E) circula en el plasma asociada con todas las clases de lipoproteínas. Su estructura primaria se determinó inicialmente por secuenciación de los aminoácidos de la cadena de la Apo E purificada a partir de la fracción VLDL humana;<sup>3</sup> a continuación se confirmó por secuenciación del cDNA obtenido a partir del mRNA del gen APOE de rata <sup>4</sup> y posteriormente del cDNA del mRNA del gen (APOE) humano.<sup>5</sup> Es una llave moduladora de la homeostasis del colesterol y lípidos sanguíneos. Es un monómero de 299 aminoácidos, con un peso molecular de 35 kDalton que consiste de dos dominios plegados de manera independiente: El dominio amino-terminal de 22 kDalton (residuos 1 al 191) que se une con mucha afinidad a los receptores celulares de lipoproteínas y débilmente con lípidos (vecindad de los residuos 136 – 150), y el dominio carboxi-terminal de 10 kDalton (residuos 216 – 299), que contiene los elementos de afinidad con los lípidos que forman parte de las partículas esféricas de lipoproteína.<sup>6</sup> El gen de la ApoE está situado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13,2) y es polimórfico. Aparte de algunas raras variantes que se han identificado, los tres alelos más frecuentes descritos en la población mundial son  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ , codominantes, que codifican las tres principales isoformas de la Apo E (E2, E3 y E4) y generan tres genotipos homocigotos y tres heterocigotos. La isoforma más frecuente de esta apoproteína, E3, se caracteriza por tener en la posición 112 un residuo de cisteína y un residuo arginina en la posición 158 en la región de unión a receptores. La isoforma E4 (arginina<sup>112</sup> y arginina<sup>158</sup>) está asociada con colesterol elevado y es un factor que eleva el

riesgo de sufrir demencia tipo Alzheimer (7). La isoforma E2 (cisteína<sup>112</sup> y cisteína<sup>158</sup>) está asociada a hiperlipidemia tipo III.<sup>8,9,10</sup>

La función primordial de la Apo E es servir como ligando de las lipoproteínas a sus receptores celulares; sus tres principales isoformas difieren en su afinidad por la familia de receptores de lipoproteínas y partículas ricas en triglicéridos. La isoforma E3 es la más frecuente en todos los grupos humanos especialmente en aquellas poblaciones con una antigua raigambre agrícola y de producción de alimentos como las de la cuenca del Mediterráneo. La isoforma E4 permanece alta en muchas poblaciones aborígenes, a nivel mundial, donde persiste una tradición de subsistencia de cazador-recolector y la provisión de alimentos es, o fue hasta épocas recientes, escasa o de difícil acceso.<sup>11</sup> En las sociedades industrializadas modernas los portadores del alelo  $\epsilon 4$  tienen los niveles más altos de colesterol total y LDL-colesterol, mientras que los portadores del alelo  $\epsilon 3$  presentan un nivel intermedio y los del alelo  $\epsilon 2$  presentan un nivel menor. Igualmente los sujetos con diferentes genotipos de APOE difieren en la eficiencia de absorción de colesterol exógeno desde el intestino delgado.<sup>12</sup> En poblaciones indígenas americanas que aun conservan su estilo de vida ancestral, se encontró que a pesar de existir en éstas una elevada frecuencia del alelo  $\epsilon 4$  (la frecuencia de  $\epsilon 2$  es casi nula), ellas no presentan niveles anormales de colesterol total.<sup>13,14</sup>

Aunque es el más frecuente, el alelo  $\epsilon 3$  es en términos evolutivos, de aparición reciente, de 200.000 a 260.000 años y el alelo  $\epsilon 2$  deriva de este.<sup>15</sup>  $\epsilon 4$ , el alelo ancestral, es el único presente en nuestro pariente más cercano, el chimpancé (*Pan troglodytes*) y otros grandes primates relacionados.<sup>16</sup> Se ha propuesto que el genotipo primitivo,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , favorecía el ahorro de energía; “thrifty genotype” (genotipo ahorrador), una combinación de alelos excepcionalmente eficiente en cuanto a la asimilación y procesamiento de alimentos.<sup>17</sup> La rápida evolución humana produjo una perturbación en el balance fisiológico, la disponibilidad de

alimentos por la producción agrícola fue una sorpresa para la naturaleza. Entre los reajustes genéticos que ha debido sufrir el hombre en respuesta al rápido cambio ambiental, se explica la aparición y fijación (por selección natural a favor de una ventaja evolutiva) del nuevo alelo  $\epsilon 3$  luego de la separación de la rama que dio origen al hombre moderno. Los genotipos "Thrifty" que fueron en un tiempo un activo ventajoso pueden haberse convertido, por causa del cambio ambiental, en un pasivo oneroso.

Se ha encontrado que algunos alelos de genes humanos, asociados con enfermedades hereditarias o factores de riesgo, son los alelos normales ("the wild type" o el alelo silvestre) en chimpancé. De estos, se han identificado por lo menos 16 casos en los que la secuencia alterada de un alelo humano patógeno es idéntica o casi idéntica al alelo silvestre en chimpancé. Se ha propuesto que estos cambios se deben a mutaciones que por resultar compensatorias fueron fijadas por selección natural a favor y no por deriva genética neutral.<sup>18</sup> En el caso del gen APOE se argumenta que un importante cambio evolutivo; el salto de una dieta casi estrictamente vegetariana<sup>19</sup> a una dieta rica en carnes (proteínas y grasas de origen animal), favoreció la fijación de alelos adaptativos involucrados en la compensación o en el retraso de disfunciones o enfermedades relacionadas con la nueva dieta. El nuevo alelo  $\epsilon 3$  pudo haber compensado alargando la expectativa de vida al minimizar ciertas enfermedades agudas y crónicas.<sup>20</sup>

Las dolencias crónicas más comunes; enfermedades cardíacas, arterosclerosis, cáncer, diabetes y las enfermedades psiquiátricas son las más difíciles de vencer. Todas ellas son enfermedades complejas o multifactoriales, significando esto que no pueden ser atribuidas a mutaciones en un único gen o a un único factor ambiental. Más bien son el producto de la acción combinada de muchos genes, factores ambientales y comportamientos potenciadores de riesgo. Uno de los más grandes retos para la investigación biomédica hoy, consiste en el entendimiento de las interacciones de estos

factores genéticos, ambientales y de comportamiento para el desarrollo de estrategias efectivas en el diagnóstico, prevención y terapia de muchas de las dolencias complejas.<sup>21</sup>

Los cambios en niveles de colesterol en respuesta a cambios en la dieta varían considerablemente entre sujetos. En cada sujeto la respuesta a la dieta es manipulable en cierta extensión y en parte es una característica innata. La identificación de los factores genéticos que afectan esta respuesta ayudará a seleccionar o desarrollar una terapéutica más eficaz para cada paciente individual que presente perfiles lipídicos aterogénicos.<sup>22</sup> Los niños y adolescentes con elevadas concentraciones plasmáticas de colesterol frecuentemente pertenecen a familias con alta incidencia de enfermedad arterial coronaria en sus miembros adultos.<sup>23,24</sup> Las hiperlipidemias en Venezuela constituyen un problema de salud pública puesto que pueden estar afectando cerca de un 5% de la población adulta del país.<sup>25</sup>

Se realiza análisis de los genotipos de la Apo E en una muestra de 215 individuos tomada de una población de niños que pertenece a un proyecto mayor de FUNDACREDESA (Centro de Estudios Sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana): Estudio Sobre Condiciones de Vida del Eje Norte Llanero,<sup>26</sup> que comprende, de occidente a oriente, los estados Portuguesa, Cojedes y Guárico de 1.509 individuos de ambos sexos con edades comprendidas entre los 0,501 y 15,997 años, edad decimal.<sup>27</sup> Se investiga si existe una asociación estadísticamente significativa entre uno o varios de los genotipos de Apo E; y los promedios de concentración en sangre de; Colesterol Total, Triglicéridos, LDL-colesterol y HDL-colesterol de esta población infantil.

### **Materiales y Métodos**

**Población:** Las muestras (sangre en tubo con anticoagulante estándar) se tomaron entre mayo y junio del 2004. Fueron procesadas y almacenadas en el Laboratorio de Patología Molecular, de la siguiente manera: Una vez recibida la muestra de

sangre se homogenizó por inversión y se centrifugó a 3.000 r.p.m. por 15 minutos en centrifuga clínica estándar. Con pipeta Pasteur se tomó el "buffy coat" y se transfirió a tubo Eppendorf de 1,5 mL. Este volumen, rico en glóbulos blancos, se guardó congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta que fué procesado. Junto con las muestras de sangre se obtuvo base de datos en formato Excel de Microsoft Office Windows, en la que cada paciente estaba identificado con un código. La base de datos contenía identificación, edad decimal, sexo, colesterol total, triglicéridos y colesterol-HDL que fueron medidos por métodos clínicos estándar. El colesterol-LDL, se calculó por la fórmula de Friedewald<sup>28</sup>:

$$\text{col.LDL} = \text{col.Total} - \text{col.HDL} - (\text{triglicéridos})/5$$

Se eliminaron los individuos cuyos datos estaban incompletos, los individuos menores de 2 años por ser lactantes y por cuanto no hay garantía de que hayan cumplido el ayuno de 12 a 14 horas previo a la toma de la muestra, los niños mayores de 10 años, debido a que los adolescentes, comenzando la etapa de maduración sexual, sufren cambios en los niveles de lípidos séricos asociados a cambios hormonales.<sup>29-36</sup> Por tanto la población total estaba constituida por: "Dos años = Población = Diez años".

Se tomaron al azar 215 individuos utilizando la función aleatorio de Excel (Microsoft Excel. 2003).

Para la extracción del ADN genómico se utilizó el método de Bunce,<sup>37-39</sup> para la identificación del genotipo de Apo E se realizó reacción de cadena polimerasa (PCR) y RFLP.<sup>40</sup>

Las frecuencias de los alelos se estimó por conteo directo de genes. La frecuencia de cada grupo se calculó contando el número de individuos del grupo entre el total de la muestra ( $n/215$ ) Ver Tabla 1. Se constituyó tres grupos de niños, de acuerdo a su genotipo; Grupo APOE 2, formado por los niños portadores de los genotipos  $\epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3$  (al menos un alelo  $\epsilon 2$ ). Grupo APOE 3 integrado por el genotipo  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (ambos alelos normales) y el grupo APOE 4 formado por los  $\epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 4/\epsilon 4$  (al menos un alelo  $\epsilon 4$ ).

Se realizó test de Chi cuadrado para verificar si las frecuencias de los genotipos

observadas guardaban concordancia con las esperadas bajo la hipótesis de Hardy-Weinberg, siguiendo la metodología de Molero y Hutz.<sup>36,41</sup>

**Tabla 1.** Frecuencia de los alelos y genotipos en la población.

Alelo	Todos (n = 215)		Varones (n = 126)		Hembras (n = 89)	
$\epsilon 2$	0,06		0,04		0,08	
$\epsilon 3$	0,83		0,86		0,79	
$\epsilon 4$	0,11		0,1		0,12	
Genotipo	n	%	n	%	n	%
$\epsilon 2/\epsilon 2$	7	3,26	2	1,59	5	5,62
$\epsilon 2/\epsilon 3$	11	5,12	6	4,76	5	5,62
$\epsilon 2/\epsilon 4$	0	0	0	0	0	0
$\epsilon 3/\epsilon 3$	156	72,56	96	76,19	60	67,42
$\epsilon 3/\epsilon 4$	35	16,28	19	15,08	16	17,98
$\epsilon 4/\epsilon 4$	6	2,79	3	2,38	3	3,37

## Resultados

En la muestra analizada no se encontró ningún portador del genotipo  $\epsilon 2/\epsilon 4$  por lo que no fué necesario formar un cuarto grupo. La frecuencia de los alelos se obtuvo por conteo directo de genes (tabla 6), la distribución general fue de 6 % para  $\epsilon 2$ , 83 %  $\epsilon 3$  y 11 %  $\epsilon 4$ . No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre hembras y varones. % La frecuencia de los alelos fue 0,084 para el grupo 2, 0,726 para el grupo 3 y 0,191 para el 4 (Ver Tabla 2 y Figura 1).

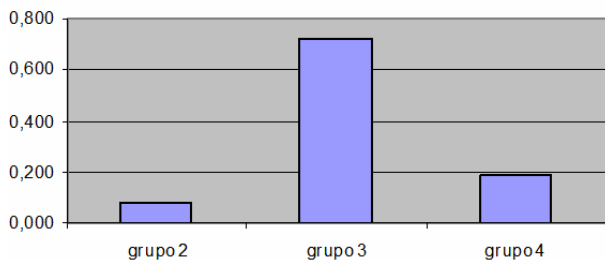
**Tabla 2.** Frecuencia de los grupos.

Grupos	n	Frecuencia
grupo <sup>a</sup> APOE 2	18	0,084
grupo APOE 3	156	0,726
grupo APOE 4	41	0,191

a: Los grupos están formados por; grupo2  $\epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3$  grupo 3  $\epsilon 3/\epsilon 3$  y grupo 4  $\epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 4/\epsilon 4$ .

En el grupo dos, el colesterol total es 1,304 % mayor, el colesterol malo (col-LDL) es 1,985 % mayor y por el contrario el promedio de los triglicéridos es 2,732 % menor. En el grupo cuatro; el colesterol total es 6,419 % mayor, el colesterol malo es 16,336 % mayor e igualmente el promedio de los triglicéridos es 3,279 % mayor. No se encontró diferencia entre los patrones de lípidos entre hembras y varones (Ver Tabla 3).

**Figura 1.** Frecuencia del grupo de APOE.



**Tabla 3.** Niveles de lípidos de acuerdo al grupo de APOE.

Grupo <sup>a</sup>	$\bar{X}$ CT(mg/dl) <sup>b</sup>	$\bar{X}$ LDL(mg/dl) <sup>b</sup>	$\bar{X}$ Res.HDL <sup>c</sup>	$\bar{X}$ log <sub>10</sub> (TGmg/dl) <sup>d</sup>
APOE 2	120,41 (17)	69,86 (18)	-0,78 (17)	1,78 (17)
APOE 3	118,86 (144)	68,50 (144)	-0,07 (147)	1,83 (146)
APOE 4	126,49 (37)	74,69 (31)	0,58 (41)	1,89 (41)

a: APOE 2 =  $\epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3$ , APOE 3 =  $\epsilon 3/\epsilon 3$ , APOE 4 =  $\epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 4/\epsilon 4$   
 B: Promedio de los valores observados de Colesterol Total y colesterol-LDL en mg/dl  
 c: Promedio de los residuos de colesterol HDL  
 d: Promedio del logaritmo de los valores observados de Triglicéridos en mg/dl  
 Entre paréntesis n, número de individuos excluyendo los extremos

Diferencias en los promedios de lípidos en sangre atribuibles al factor hereditario APOE.

**Discusión**

La diferencia entre valores de frecuencias observados y valores esperados son tales que no se cumple el equilibrio de Hardy-Weinberg, probablemente debido a que estas son poblaciones jóvenes, formadas por migración del campo a las ciudades (las muestras fueron tomadas en los colegios de las capitales), y el desequilibrio se debe a migraciones poblacionales de diferentes orígenes y mezcla reciente. La distribución de frecuencias de los alelos del gen APOE en la muestra de población llanera (6% 83% y 11%) resulta comparable a la de la muestra de población de la ciudad de Maracaibo (5% 84% y 11%). El muestreo en esta ciudad del occidente del país tiene un n considerable; 1.665 individuos tomados en el hospital universitario local <sup>41</sup> por lo que consideramos que esta es una mejor referencia para hacer comparaciones. La población venezolana es relativamente homogénea, resultado de una mezcla de ciertos porcentajes de componente caucásico europeo de origen español principalmente, africano centro-occidental y amerindio (cuantitativamente en ese orden), con matices regionales que se evidencian en ciertas características. En amerindios (norte,

centro y sur América) el alelo  $\epsilon 2$  es prácticamente inexistente, en nuestras poblaciones negroides la frecuencia de este alelo se ve muy aumentada.<sup>7,42,43,44,45,46</sup> La distribución de las frecuencias de los alelos en la población de Maracaibo y en nuestra población llanera es muy semejante. Igualmente la distribución en las poblaciones caucásicas, alemana y de la Colonia Tovar, muestra mucha similitud con la de nuestra población. Sin entrar en profundas consideraciones étnicas, se puede sugerir que la población llanera se asemeja a la población maracaibera en el sentido de los porcentajes de mezcla; desde un punto de vista puramente cualitativo; un pequeño aporte indígena, lo cual explica la baja proporción del alelo  $\epsilon 2$ , con un mayor aporte africano y caucásico europeo que explicaría las frecuencias de los alelos  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ . La elevada frecuencia del alelo  $\epsilon 2$  en nuestras poblaciones costeras negroides es atribuible a un mayor aporte africano regional, pero no tenemos referencias de la distribución de las frecuencias de estos alelos en poblaciones del África centro-occidental (Benin, Senegal), lugar de origen de nuestros afro descendientes <sup>47</sup> lo cual no permite efectuar mejores comparaciones.

En suma, podemos atrevernos a pensar que esta población llanera esta compuesta de un mayor porcentaje de componente europeo seguido en una proporción menor de componente africano y una pequeña fracción indígena.

En cuanto a los valores de lípidos y el factor hereditario; tomando el homocigoto  $\epsilon 3/\epsilon 3$  como referencia normal, se evidencia la influencia del polimorfismo del gen de la Apolipoproteína E sobre los valores que se muestran en tabla N° 8 de lípidos en sangre, este efecto es notorio en el comportamiento de los niveles de colesterol total, colesterol-LDL (colesterol malo) y triglicéridos. No así sobre los valores de colesterol bueno (colesterol-HDL). El promedio de “colesterol malo”, LDL, se comporta de modo muy parecido al colesterol total, tomando siempre como referencia al homocigoto  $\epsilon 3/\epsilon 3$ , el grupo 3 presenta la menor concentración, el

grupo 2 una concentración intermedia y el grupo 4 la mayor concentración. En este caso los valores de triglicéridos se comportan mostrando el grupo 2 el menor valor, un valor intermedio en el grupo 3 y el mayor valor el grupo 4.

Hay un efecto protector anti aterogénico relacionado con el alelo  $\epsilon 2$ , el grupo portador de, "al menos una copia", de este alelo muestra los menores niveles de triglicéridos en sangre. El grupo de referencia, APOE 3, muestra un valor intermedio y el grupo 4 la mayor concentración de triglicéridos, por lo tanto el mayor riesgo.

Se evidencia incremento del valor de colesterol total, "colesterol malo" y triglicéridos en sangre relacionados con la presencia de uno o más alelos diferentes al alelo de referencia,  $\epsilon 3$ . El comportamiento del colesterol HDL es diferente, no muestra una tendencia clara en relación al grupo de APOE, este comportamiento ya había sido descrito por Fernández-Mestre. Esto permite concluir que posiblemente no hay relación directa entre polimorfismo de Apo E y niveles de HDL en sangre.

Como sabemos, la Apo E está involucrada en el transporte y redistribución de lípidos entre las células de diferentes órganos donde son utilizados, almacenados o secretados. Esta característica convirtió a su gen en uno de muchos candidatos para explicar los efectos de su polimorfismo con la teoría del gen ahorrativo; "thrifty gen hypothesis".<sup>11,17</sup> El riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular, arterosclerosis, hiperlipidemias y demencia tipo Alzheimer asociado al polimorfismo de Apo E ha sido reportado en sociedades occidentales como "males del primer mundo". Una nueva condición ambiental (desde el punto de vista evolutivo) que favorece ese efecto, es el estilo de vida occidental de las sociedades industrializadas y del primer mundo, donde la alimentación no es una limitante y por el contrario la disponibilidad de proteínas, grasas y carbohidratos es abundante.<sup>13,14</sup> A pesar de que los resultados no son estadísticamente significativos, muestran una notoria predisposición de aumento de los promedios de la

concentración de algunos lípidos en sangre (colesterol total, "colesterol malo" y triglicéridos) asociados a la presencia de los alelos  $\epsilon 2$  y  $\epsilon 4$ . La selección de la población como parte de un proyecto de Fundacredesa, nos ofrece un panorama de las condiciones de vida de los individuos en cuestión. Entre el 80 y el 89 % pertenece a los estratos IV y V; donde el jefe de familia es obrero (estrato IV) y obrero marginal (estrato V). La condición de vida oscila entre pobreza relativa y pobreza crítica<sup>48-52</sup> casos en los que la alimentación es limitante y los abusos de la sociedad industrializada no son típicos. Esto podría explicar que las tendencias no alcancen niveles significativos aun cuando son claras e indudablemente asociadas a la presencia de polimorfismos diferentes del alelo de referencia,  $\epsilon 3$ .

En el futuro el conocimiento del genotipo portador de una variante genética que promueve niveles elevados de triglicéridos y colesterol, permitirá conocer grupos con riesgo independiente de la alimentación facilitando el consejo o asesoramiento genético y la prevención de eventos cardiovasculares.

## Referencias

1. Camejo G. y Cardona R. Lipoproteínas y Aterosclerosis. En: Cardona R. y Soltero I. (Eds). Aterosclerosis al Día. Capítulo III. Volumen 1, Suplemento 1 Progresos en Ciencias Médicas. Venezuela, Caracas 1987 pp 63-74
2. Voet D. and Voet V. G. (1995) Biochemistry, Second Edition. John Wiley Edit. pp 214-225
3. Rall S. C. Jr., Weisgraber K. H. and Mahley R. W. (1982). Human Apolipoprotein E. The Complete Amino Acid Sequence. J Biol. Chem. 257(8): 4171-4178.
4. Mac Lean J W. Fukazawa C. and Taylor J M. (1983). Rat Apolipoprotein E mRNA. Cloning and Sequencing of Double-Stranded cDNA. J Biol. Chem. 258(14): 8993-9000.
5. Mac Lean J W. et col. (1984). Human Apolipoprotein E mRNA. cDNA Cloning and Nucleotide Sequencing of a New Variant. J. Biol. Chem. 259(10): 6498-6504.
6. Lu Bin, Morrow A. J and Weisgraber K. H. (2000). Conformational Reorganization of the Four Helix Bundle of Human Apolipoprotein E in Binding to Phospholipid. J Biol. Chem. 275 (27): 20775-20781.
7. Davignon J Gregg R.E. Sing C.F. (1988) Apolipoprotein E Polymorphism and Atherosclerosis. Atherosclerosis. 8: 1-21

8. Aslanidis C. and Schmitz G. (1999) High-Speed Apolipoprotein E Genotyping and Apolipoprotein B3500 Mutation Detection Using Real-Time Fluorescence PCR and Melting Curves. *Clin. Chem.* 45(7): 1094-1095
9. Isasi C. R. et col. (2000) Apolipoprotein e2 Allele Is Associated With an Anti-atherogenic Lipoprotein Profile in Children: The Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics.* 106: 568-575
10. Siest G. et col (1995). Apolipoprotein E: An Important Gen and Protein to Follow in Laboratory Medicine. *Clin. Chem.* 41(8): 1068-1086.
11. Corbo R.M. and R. Sacchi. (1999). Apolipoprotein E (APOE) Allele Distribution in the World. Is APOE\*4 a Thrifty Allele? *Ann. Hum. Genet.* 63: 301-310.
12. Weggemans R. M. et col (2001). Apoprotein E Genotype and the Response of Serum Cholesterol to Dietary Fat, Cholesterol and Cafestol. *Atherosclerosis* 154: 547-555
13. Sacchi R. et col. (1997). Apolipoprotein B and E Genetic Polymorphism in the Cayapa Indians of Ecuador. *Hum. Biol.* 69: 375-382.
14. Aguilar C.A. (1999). The Apolipoprotein E4 Allele is not Associated with Abnormal Lipid Profile in a Native American Population Following its traditional Lifestyle. *Atherosclerosis.* 142: 409-414.
15. Fullerton S.M. et col. (2000). Apolipoprotein E Variation at the Sequence Haplotype Level: Implications for the Origin and Maintenance of a Major Human Polymorphism. *Am. J Hum. Genet.* 67: 881-900.
16. Hanlon C.S. and D.C. Rubinsztein. (1995) Arginine Residues at Codons 112 and 158 in the Apolipoprotein Gene E Correspond to the Ancestral State in Humans. *Atherosclerosis.* 112: 85-90.
17. Neel JV. (1962): Diabetes Mellitus: a "Thrifty" Genotype Rendered Detrimental by "Progress". *Am. J. Hum. Genet.* 14: 353-362.
18. The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. (2005). Initial Sequence of the Chimpanzee Genome and Comparison with the Human Genome. *Nature.* 437: 69-87.
19. Milton Katharine (1993). Diet and Primate Evolution. *Sci. Ame.* 269 (2): 70-77
20. Finch C. E. and Stanford C. B. (2004). Meat – Adaptive Genes and the Evolution of Slower Aging in Humans. *The Quarterly Review of Biology.* 79 (1): 3-50
21. Kibertis P. and L. Roberts. (2002). The Puzzle of Complex Diseases. It's no Just the Genes. *Science.* 296: 685.
22. Weggemans R. M. et col (2001). Apoprotein E Genotype and the Response of Serum Cholesterol to Dietary Fat, Cholesterol and Cafestol. *Atherosclerosis* 154: 547-555
23. Holman R. L. (1961). Atherosclerosis: A Pediatric Nutrition Problem. *Am. J. Clin. Nutr.* 9: 565.
24. Pearson T. LaCava J and Weil H. F. (1997). Epidemiology of Trombotic-Hemostatic Factors and their Associations with Cardiovascular Disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 65(suppl): 1674S-1682S.
25. Bosch V. (1991). Prevención de Enfermedades Cardiovasculares en Venezuela. En: Fundación Cavendes (de). IV Simposio La Nutrición ante la Salud y la Vida. Editorial Sarbo. Caracas-Venezuela., 149-153.
26. Ficha Técnica. Estudio Sobre Condiciones de Vida del Eje Norte de los Llanos (2004). Pagina Web: [www.fundacredesa.gov.ve](http://www.fundacredesa.gov.ve)
27. Hernán Méndez Castellano y colaboradores (1996). Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la Republica Bolivariana de Venezuela. Ministerio de la Secretaria. Tomo III, p 990.
28. Friedewald W. T. et col. (1972). Estimation of the Concentration of Low Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 18(6): 499-502.
29. Marshall, W. A. and Tanner J M. (1969). Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch. Dis. Child.* 44: 291-303
30. Marshall, W. A. and Tanner J M. (1970). Variations in Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch. Dis. Child.* 45: 13-23
31. Talmud, P. J et al. (2001). Age-Related Effects of Genetic Variation on Lipid Levels: The Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics.* 108(3): 50-57
32. Morrison J A. et al.(1979).Lipids, Lipoproteins, and Sexual Maturation During Adolescence. The Princeton Maturation Study. *Metabolism.* 28:641-649
33. Morrison J A. et al.(2002). Serum Testosterone Associates with Lower High-Density Lipoprotein Cholesterol in Black and White Males, 10 to 15 Years of Age, Through Lowered Apolipoprotein AI and All concentrations. *Metabolism.* 51(4): 432-437
34. Bertrais, S. B. et al.(2000). Puberty-Associated Differences in Total Cholesterol and Triglyceride Levels According to Sex in French Children Aged 10-13 Years. *Ann Epidemiol.* 5: 316-323
35. Orchard, T. J et al. (1981). Serum Lipids in a Teenage Population: Geographic, Seasonal, and Familial Factors. *Int. J. Epidemiol.* 10: 161-170
36. De Franca E. et al. (2004). Apolipoprotein E Polymorphism and Its Association with Serum Lipid Levels in Brazilian Children. *Hum. Biol.* 76(2): 267-275
37. Welsh, K. I. and Bunce, M. (1999), Molecular typing for the MHC with PCR-SSP. *Reviews in Immunogenetics* 1:157-176
38. Mulligan C. G., Bunce M. et col. (1998), A rapid method of apotyping HFE mutations and linkage disequilibrium in a Caucasoid population. *Gut* 42: 566-569
39. Este método, a su vez, es una modificación del "salting out" clásico de Miller (Miller et al 1988 *Nucleic Acids Research*, 16(3): 1215) donde se suprime la digestión con proteinasa K y se añade una extracción con cloroformo.

40. Hixson James e.(1990). Restriction Isotyping of Human Apolipoprotein E by Gene Amplification and Cleavage with Hha I. *J. Lipid. Res.* 31: 545-548
41. Molero A. E. (2001) Modulation by age and gender of risk for Alzheimer`s disease and vascular dementia associated with the apolipoprotein E-  $\epsilon$ 4 allele in Latin Americans: findings from the Maracaibo Agin Study. *Neuroscience Letters.* 307: 5-8
42. Marturet A. María del R (2001). Estudio del genotipo de la Apolipoproteína E (Apo E) en escolares con niveles elevados de colesterol y/o triglicéridos séricos de una población costera venezolana. Tesis de Grado, licenciatura de Bioanálisis, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina UCV.
43. Fernández-Mestre M. T. (2005) Genetic variability of Apolipoprotein E in different populations from Venezuela. *Disease Markers.* 21: 15-19.
44. Andrade F. M. (2000). High Heterogeneity of Apolipoprotein E Gene Frequencies in South American Indians. *Annals of Human Biology.* 27(1): 29-34
45. Jaramillo J (2001). Population Genetic Analysis of the Genes APOE, APOB (3' VNTR) and ACE in some Black and Amerindian Communities from Colombia. *Hum. Hered.* 52: 14-33
46. Demarchi D. A. (2005). APOE polymorphism distribution among Native Americans and related populations. *Annals of Human Biology.* 32(3): 351-365.
47. Pollak-Eltz Angelina.(1972). Vestigios africanos en la cultura del pueblo venezolano. Capítulo 2: Procedencia de los esclavos negros traídos a Venezuela. pp: 23-33. Instituto de Investigaciones Históricas. Universidad Católica "Andrés Bello".
48. Hernán Méndez Castellano-María Cristina Méndez (1994) Sociedad y Estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano. Publicaciones de Fundacredesa.
49. Thais Ledesma (1999). Venezuela en víspera del año 2000. Diagnóstico de malnutrición y composición corporal asociado a condiciones socioeconómicas. *Revista Venezolana de Análisis de Coyuntura.* V(2): 204-224.
50. Landaeta-Jiménez M. (2002). Tendencia en el crecimiento físico y estado nutricional del niño venezolano. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría.* 65(1): 13-20.
51. Díaz Nayka (2002). Situación nutricional por estrato social en niños escolarizados venezolanos. *Acta Científica Venezolana.* 53: 284-289
52. Landaeta-Jiménez M. (2003). Principales deficiencias de micronutrientes en Venezuela. *Rev. Esp. Nutr. Comunitaria* 9(3): 117-127.

**Autor Corresponsal:** Joseba Celaya, Laboratorio de Patología Molecular, Instituto Anatomopatológico UCV, Caracas, Venezuela.



This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.  
This page will not be added after purchasing Win2PDF.