

## ARTICULO ORIGINAL

**Frecuencia alélica de apolipoproteína E en una población aborígen****Apolipoprotein E allelic frequency in a native population****\*D<sup>ˆ</sup>Arrigo M<sup>I</sup>, Lioi S<sup>I</sup>, Pitueli N<sup>I</sup>, Corbera M<sup>I</sup>, Turco M<sup>I</sup>, Beloscar J<sup>II</sup>, Rosillo I<sup>I</sup>**

<sup>I</sup>Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Área Química Analítica. Dpto. de Bioquímica Clínica. <sup>II</sup>Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Carrera de Cardiología. Argentina.

**RESUMEN**

El polimorfismo de apolipoproteína E (apoE) es originado por los alelos e2, e3 y e4. El origen étnico demostró ser un factor determinante del genotipo de apoE; existen pocos estudios acerca de su distribución. Realizamos un estudio explorativo para determinar la frecuencia alélica (FA) de apoE en una muestra de una población de origen aborígen (PA) nacidos en la provincia de Chaco (Rep. Argentina) y emigrados a Rosario y/o descendientes de los mismos nacidos en la ciudad, y compararla con la de una población caucásica argentina (PC), dato no reportado hasta el momento. Para comparar la FA en ambas poblaciones (PA n: 71,1 a 45 años y PC n: 56, 5 a 17 años), el tamaño muestral fue calculado para lograr una estimación representativa de la población total con una confianza del 95%. Las muestras fueron reclutadas en forma aleatoria de individuos que aceptaron participar previo consentimiento firmado. La caracterización molecular se realizó por ASA-PCR. Para comparar la FA de PA con PC, se realizó el ensayo de hipótesis de una proporción bajo teoría normal. Los resultados de FA fueron: PC: e3 0,786 (IC 95% 0,679-0,893), e4 0,178 (IC 95% 0,078-0,278), e2 0,036 (IC 95% 0,000-0,084), PA: e3 0,880 (IC 95% 0,804-0,956), e4 0,084 (IC 95% 0,021-0,147), e2 0,035 (IC 95% 0,000-0,075). Se encontró diferencia significativa en la FA de e3 y e4 entre las poblaciones estudiadas. El tamaño y esquema de muestreo, etnia, factores ambientales y protocolos utilizados, podrían contribuir a la diversidad de los resultados.

**Palabras claves:** Genotipo apoE, enfermedad coronaria, población aborígen.

**ABSTRACT**

The polymorphism of apolipoprotein E (apoE) is originated by e2, e3 and e4 alleles. Ethnic origin has demonstrated to be a decisive factor for ApoE genotype. There are few studies about its distribution. We carried out this explorative study of the apoE genotype frequency (AF) in a native population (NP) born in the Chaco province and emigrated to Rosario (Argentina) and/or descendants in order to compare it with a Caucasian Argentinean population (CP), a fact that has not been reported yet. To compare the allelic frequency of both populations (NP n: 71. 1 to 45 yr and CP n: 56. 5 to 17 yr), the sample size was calculated to achieve a representative estimation of total population with a confidence interval of 95%. Samples were randomly collected from individuals that accepted to participate and signed an informed consent. The molecular characterization was made by ASA-PCR. To compare the AF of both populations, the hypothesis assay of a proportion under a normal theory was carried out. The allelic frequencies (AF) in the PC were: e3 0.786 (IC 95% 0.679-0.893), e4 0.178 (IC 95% 0.078-0.278), e2 0.036 (IC 95% 0.000-0.084). While FA in PA were e3 0.880 (IC 95% 0.804-0.956), e4 0.084 (IC 95% 0.021-0.147) and e2 0.035 (IC 95% 0.000-0.075). Significant differences were observed in the AF of e3 and e4 among the different populations. The sample size and sampling procedure, ethnica, environmental factors, and lab protocols could have contributed to the diversity of the results.

**Keywords:** ApoE genotype, coronary disease, native population.

---

\* Autor correspondiente: Dra. Mabel D<sup>ˆ</sup>Arrigo  
Área Bioquímica Clínica. Departamento Bioquímica Clínica.  
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Argentina.  
Mendoza 3510 piso 6. Rosario 2000 Argentina. Suipacha 531 Rosario 2000 Argentina  
Telef. 054-341-4301004 054-341- 155605652. E-mail: darrigomabel@yahoo.com.ar

## INTRODUCCIÓN

Las apolipoproteínas son componentes proteicos de las lipoproteínas que ejercen un importante papel en el transporte y en la homeostasis de los lípidos plasmáticos. La apolipoproteína E (apo E) incluye entre sus funciones el mantenimiento de la estructura de las partículas de lipoproteínas y la regulación del metabolismo de las mismas a través de uniones de alta afinidad entre las lipoproteínas que las contienen y los receptores celulares. Esta unión inicia la captación y degradación de las lipoproteínas que conducen al metabolismo del colesterol. Se ha estimado que 60% de la variación plasmática de los niveles de colesterol está determinada genéticamente y el polimorfismo de apoE se asocia al 14% de esas variaciones genéticas<sup>1</sup>.

El gen de apoE fue localizado en el cromosoma 19, cerca y ligado a los genes de apo CI/CII. El gen de apoE es polimórfico tiene 4 exones y un tamaño de 3,7 kb<sup>1</sup>.

Es conocido que apoE se presenta en distintas isoformas, siendo las más frecuentes (E2, E3 y E4) codificadas por tres alelos (e2, e3 y e4) lo cual resulta en 6 genotipos distintos (e2/e2, e3/e3, e2/e3, e3/e4, e2/e4, e4/e4)<sup>2,3</sup>.

ApoE2 difiere del tipo elemental apoE3 por la sustitución de un residuo de arginina por cisteína a nivel del aminoácido 158, y apoE4 difiere de apoE3 por la sustitución de cisteína por una arginina a nivel del aminoácido 112<sup>4</sup>.

Estudios realizados en poblaciones caucásicas demostraron que apoE3 es la isoforma de la proteína más común, con una frecuencia de 77-81%; apoE2, posee la frecuencia más baja (8%-11%) mientras que apoE4 se presenta en 12%-15%<sup>2</sup>.

ApoE es un componente de los quilomicrones, ricos en triglicéridos (TG) y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus remanentes. Estudios anteriores han demostrado que en la población general el alelo e2 está asociado con menores niveles de colesterol plasmático total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y apolipoproteína B (apoB) y elevados niveles de TG en comparación con la presencia del alelo e3. Mientras que el alelo e4 se asocia con mayores niveles de colesterol total, LDL, apoB e hipertriglicidemia<sup>5</sup>.

La asociación del alelo e4 de apoE con el incremento de riesgo de enfermedad coronaria, ha sido bien documentada<sup>6</sup>. Se ha mostrado que el fenotipo de apoE posee asociación significativa con este problema aún luego de la regulación de los niveles lipídicos y de lipoproteínas en plasma, sugiriendo un

incremento en el riesgo de enfermedad coronaria en los portadores del alelo e4. El riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular temprana se postula asociada también a este alelo<sup>7,8</sup>.

El polimorfismo de apoE es de interés en la investigación epidemiológica por estar implicado en la etiología de varias patologías cardiovasculares y neurodegenerativas<sup>9</sup>.

No existe en nuestro medio datos acerca de su distribución en poblaciones de nuestro país<sup>10-11</sup>. El origen étnico ha demostrado ser un factor determinante del genotipo de apoE. No se ha profundizado el estudio de la distribución de apoE en nuestro medio ni la potencial asociación a diversas enfermedades.

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio explorativo para determinar la frecuencia alélica (FA) de apoE en una muestra de una población de origen nativo (PA) de nacidos en la provincia de Chaco (Rep. Argentina) y emigrados a Rosario, y/o descendientes de los mismos nacidos en la ciudad, compararla con la de la población caucásica argentina (PC), dato no reportado hasta el momento.

## MATERIALES Y METODOS

Para comparar la frecuencia alélica en ambas poblaciones (PA n: 71, 1 a 45 años y PC n: 56, 5 a 17 años), el tamaño muestral fue calculado para lograr una estimación representativa de la población total con una confianza del 95%. Las muestras fueron reclutadas en forma aleatoria de individuos que aceptaron participar previo consentimiento firmado del mismo paciente o familiar a cargo. Se trabajó con sangre periférica. El DNA se extrajo mediante un kit comercial. La caracterización molecular se realizó por ASA-PCR. Para comparar la frecuencia alélica de la población PA con la PC, se realizó el ensayo de hipótesis de una proporción bajo teoría normal.

De la PA, se seleccionaron 49 individuos mayores de 18 años a los que se les determinó el perfil lipídico, por métodos enzimáticos automatizados, para evaluar la relación entre polimorfismo de apoE y dislipidemia.

Se consideraron tres grupos de pacientes de acuerdo a los genotipos E3/E3, E3/E4 y E3/E2.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos fueron: FA en la PC: e3 0,786 (IC 95% 0,679-0,893), e4 0,178 (IC 95% 0,078-0,278) y e2 0,036 (IC 95% 0,000-0,084) en concordancia con estudios anteriores. Mientras que en la PA la FA fue e3

0,880 (IC 95% 0,804-0,956), e4 0,084 (IC 95% 0,021-0,147) y e2 0,035 (IC 95% 0,000-0,075). Ver tabla 1

**Tabla 1.** Frecuencia de alelos de apoE en PC y PA

ALELO	FA en PC IC 95 %	FA en PA IC 95 %
e3	78,6 (67,9-89,3)	88,0 (80,4-95,6)
e4	17,8 (7,8-27,8)	8,4 (2,1-14,7)
e2	3,6 (0,0-8,4)	3,5 (0,0-7,5)

Se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias de los alelos e3 y e4 de apoE de las poblaciones estudiadas. Al estudiar el efecto de los alelos de apoE sobre los niveles lipídicos en PA no se encontraron asociaciones significativas. Ver tabla 2

**Tabla 2.** Niveles plasmáticos de lípidos y frecuencia de genotipos de apoE en población nativa

Genotipo	Triglicéridos* mg/dl	Colesterol* mg/dl	HDL-Col* mg/dl	LDL-Col* mg/dl
E4/3	88 ± 35	190 ± 20	52 ± 6	128 ± 15
E3/3	137 ± 29	194 ± 19	50 ± 9	121 ± 13
E2/3	164 ± 38	185 ± 23	43 ± 5	132 ± 11

\*Los valores se expresan como media ± desvío estándar.

## DISCUSION

Debido a la potencial implicancia clínica de las variantes de apoE resulta interesante conocer la distribución de los distintos alelos en diferentes poblaciones en un intento por determinar si su polimorfismo tiene efecto sobre los tenores de lípidos circulantes y sus efectos en modular las interacciones genético-étnico-ambientales<sup>10</sup>.

En estudios anteriores<sup>11</sup> demostramos asociación significativa entre la presencia de e4 y el aumento de colesterol total y colesterol-HDL en una población caucásica argentina.

En la PA estudiada la distribución de las variantes de apoE no se relaciona con los niveles de lípidos plasmáticos; este aspecto amerita una profundización de la investigación y la evaluación del efecto de factores dietarios y posibles cambios ambientales y/o culturales así como una ampliación del tamaño muestral.

En este trabajo se describió la FA de apoE en una población aborigen. Los resultados obtenidos demostraron diferencias significativas entre las FA de apoE entre PA y PC y falta de

asociación entre FA de apoE y niveles de lípidos en PA.

Existen en nuestros medios pocos estudios acerca de la FA de apoE, este trabajo intenta aportar datos sobre su distribución, no reportados hasta el momento.

El tamaño de muestreo, factores étnicos, ambientales y protocolos utilizados, podrían haber actuado como factores condicionantes de los resultados obtenidos.

El origen étnico ha demostrado ser un factor determinante del genotipo de apoE, los estudios sobre distintas comunidades urbanizadas en la Argentina son aún insuficientes como para tener un cuadro actualizado en esta área del conocimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- García AM. La apolipoproteína E: el polimorfismo genético y su relación con los cambios metabólicos, los hábitos alimenticios y el origen étnico. *Rev. Col. Cardiol* 2003; 10 (4): 189-93.
- Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 1996; 16:1250-55.
- Tiret L, P de Knijff, Menzel HJ, Ehnholm C, Nicaud V, Havekes LM. ApoE polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different European populations. The EARS Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 1617-24.
- Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8:1-21.
- Weisgraber KH. Apolipoprotein E: structure-function relationships. *Adv. Protein Chem* 1994; 45:249-302.
- Batalla A, Alvarez R, Hevia S, Reguero J, Coto E. Apolipoprotein E genotype and coronary heart disease. *J Am Coll Card* 2001 Jan; 37(1): 329-30.
- Boerwinkle E, Utermann G. Simultaneous effects of the apolipoprotein E polymorphism on apolipoprotein E, apolipoprotein B, and cholesterol metabolism. *Am. J. Hum. Genet* 1988; 42:104-12.
- Reyes MS, Flores U, Riveros C, Castillo O, Arteaga A, Acosta AM, *et al.* Genotipo E3/3 de Apo E y su relación con la respuesta de los lípidos séricos al colesterol dietario. *Rev. Chil. Nutr* 2003;30(3):255-62.
- Caramelli P, Nitrini R, Maranhão R, Lourenço ACG, Damasceno MC, Vinagre C, *et al.* Increased apolipoprotein B serum concentration in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 61-3.
- Mendez A, Mayeux R, Colleen N, Shea S, Berglund L. Association of Apo E polymorphism with plasma lipid level in a multiethnic elderly population. *Arterioscler Thromb* 1997; 17: 3534- 41.
- D´Arrigo M, Lioi S, Gerrard G, Ensínck A, Pitueli N, Corbera M, *et al.* Estudio de la frecuencia alélica de apoE y lípidos séricos en una población infantil. *Medicina* 2005; 65 (Sup II) 93.857.