

# LA OPINIÓN DEL EXPERTO

## APOLIPOPROTEÍNA E Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

### Resumen

La apolipoproteína *E* es una glicoproteína polimórfica que interactúa con los receptores de lipoproteínas (LRP-Receptor Related Protein) o receptores ApoE y los receptores de lipoproteínas de baja densidad (receptores LDL). Cuando las lipoproteínas se unen al receptor comienza la captación y degradación de lípidos por parte de la célula, lo que permite la utilización del colesterol contenido en las lipoproteínas, produciéndose una autorregulación intracelular.

Las tres isoformas de mayor importancia de ApoE se denominan Apo E2, E3 y E4 y son producto de tres alelos  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$  de un gen único. Este factor está relacionado con la cantidad de lipoproteínas que contienen ApoE para receptores E/B. El menor contenido de lipoproteínas con ApoE puede aumentar la actividad del receptor LDL y consecuentemente, bajar la concentración de LDL en circulación. De otra parte, las partículas con Apo E3 o Apo E4, causan disminución de la regulación de receptores LDL y producen elevación del LDL plasmático.

Muchos estudios en poblaciones humanas han demostrado la relación entre este polimorfismo de apoE y la variación en los niveles plasmáticos de lípidos y de lipoproteínas y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular es el resultado de la interacción de diferentes factores entre los

que se encuentra el factor genético y específicamente el polimorfismo de la ApoE. La presencia del alelo  $\epsilon 4$  de la ApoE puede explicar, en parte, la mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular en quienes lo portan.

### Summary

Apolipoprotein E is a polymorphic glycoprotein who interacts with the lipoprotein receptors (LRP-Receptor Related Protein) and the receptors for low density lipoproteins of (LDL receptors). When lipoproteins bring up the receptors begins lipids captation and degradation which allows cholesterol utilization, taking place an intracellular auto regulation.

The three isoforms of greater importance: Apo E2, E3 and E4 are product of three alleles  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$  of one only gene. This factor is related with the amount of lipoproteins that contains ApoE for E/B receptors.

A low concentration of lipoproteins with ApoE can increase the activity of LDL receptors and consequently downward the circulating LDL. In the other hand particles with Apo E3 or Apo E4, can cause a downward regulation of LDL and in this way produces a LDL plasma elevation.

Many studies in human populations have concluded that this polymorphism of apoE and the plasma variation of lipoproteins are associated with cardiovascular risk.



Cardiovascular disease is the result of different interaction between factors which are genetic factor specially ApoE polymorphism  $\epsilon 4$  allelic of ApoE can explain, in some degree, the greater frequency of cardiovascular disease in those who carries it.

**Palabras claves:** apolipoproteína, lipoproteína, polimorfismo (genético), arteriosclerosis coronaria.

### Introducción

En Colombia, la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular representa la primera causa de muerte después de la violencia en la población entre 45-65 años y corresponde al 27 por ciento. De igual manera en la población mayor de 65 años su relación se incrementa al 38 por ciento. Por otra parte en el mundo esta patología también constituye la primera causa de morbimortalidad (13%) (1, 2).

Es evidente que con los diferentes progresos que fortalecen la prevención y el manejo de la enfermedad coronaria, la expectativa de vida para el hombre colombiano ha cambiado de 45-50 años a comienzos de siglo, a 70.4 años para el año 2000. Esto hace que la mayoría de nuestra población se vea sometida a factores que, a largo plazo, se convierten en agentes importantes de riesgo coronario como son los factores de origen genético que pueden llevar a daño endotelial y desencadenar la arteriosclerosis. Se ha señalado que hay familias con mayor incidencia de ataques cardiovasculares que otras; entendiendo por ataques cardiovasculares fundamentalmente las enfermedades cerebrovasculares y el infarto de miocardio (3-5).

Así pues, está demostrado que la aterosclerosis y la enfermedad coronaria son patologías poligénicas con diversos factores de riesgo. Uno

de estos factores de riesgo permanente es el polimorfismo de la ApoE implicado en elevación plasmática de los niveles de C-LDL, así también, otras variables se asocian a riesgo como el estilo de vida, el hábito de fumar, la obesidad, la hipertensión, el estrés, la inactividad física, la diabetes mellitus y algunos factores bioquímicos como niveles elevados de colesterol total, colesterol-LDL (LDL-C) y bajos niveles de HDL-C (6-10).

Retomando parte del anterior planteamiento, el factor genético que a lo largo de los últimos años se ha visto más claramente involucrado en esta patología; incluso algunos estudios demuestran la clara y directa relación entre el polimorfismo de la apolipoproteína E (ApoE) en el metabolismo del colesterol y su relación con la enfermedad coronaria (9,11-13).

### Lipoproteínas y Apolipoproteínas plasmáticas

Las lipoproteínas son partículas esféricas de tamaño subcelular compuestas de lípidos y proteínas que se mantienen unidas por fuerzas no covalentes. Su estructura general corresponde a una gota de aceite con una capa externa de fosfolípidos, colesterol no esterificado y proteínas, con un núcleo de lípidos neutros, predominantemente esteres de colesterol y triglicéridos. Su función principal es transportar lípidos y materiales liposolubles a través del organismo (14).

Aunque la estructura básica es similar en las diferentes clases de lipoproteínas, estas clases difieren en su proporción relativa de lípidos, en la relación proteínas/lípidos y en las proteínas presentes. Lo que supone diferencias de tamaño, densidad y movilidad electroforética. Inicialmente las lipoproteínas se clasificaron por dicha movilidad y actualmente también se clasifican por su densidad. Cada clase de lipoproteína tam-

bién se subdivide en varias subclases, desde el punto de vista estructural y metabólico (15).

Las proteínas asociadas a las lipoproteínas se denominan apolipoproteínas (apos). Las apos son anfipáticas, es decir, poseen una región hidrofóbica y otra hidrofílica, por lo tanto pueden relacionarse con el componente lipídico de las lipoproteínas y con el entorno acuoso. Dada la naturaleza de estas regiones anfipáticas denominadas hélices anfipáticas á, la mayoría de las apos actúan como detergentes y desempeñan un papel fundamental para determinar y estabilizar el tamaño y estructura de las partículas de las lipoproteínas. Igualmente las apos actúan en los ligandos para los receptores celulares, o como cofactores para las enzimas implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas (16-21).

**Apolipoproteína E:** la ApoE se considera una glicoproteína polimórfica perteneciente a la familia de las apolipoproteínas, existen también otros miembros de esta familia multigénica que incluyen las apo A-I, Apo AII, Apo C-I, Apo CII y Apo CIII. Las regiones que codifican para estos genes, están compuestas de repeticiones en tandem de 11 codones ancestrales, lo cual sugiere que tienen motivos estructurales similares (22,23). El gen de la ApoE consta de cuatro exones y tres intrones, donde el exón 4 es el que contiene las partes funcionales que hacen establecer la diferencia entre las distintas apolipoproteínas de este grupo. Está compuesta de 3.597 nucleótidos que codifican para una proteína de 299 aminoácidos y peso molecular de 34.200 Daltons (24,25).

La ApoE es una proteína plasmática rica en arginina, identificada por primera vez en humanos en 1973 (26). Se sintetiza principalmente en el hígado y está presente en las lipoproteínas VLDL, IDL, HDL y los remanentes de quilomicrones (27). Regula la extracción de los

restos de lipoproteínas del plasma, por parte del hígado (28). Esta lipoproteína juega un papel central en el metabolismo del colesterol y los triglicéridos (TG), ya que participa en el transporte de lípidos desde el hígado a las células periféricas (29). La ApoE interactúa con receptores de lipoproteínas a través de los receptores LRP Receptor Related Protein o receptores ApoE) y los receptores de lipoproteínas de baja densidad (receptores LDL).

El sitio de unión a uno de los receptores (LDL-R) se encuentra en la porción amino terminal entre los aminoácidos 141 y 155 de la Apo E que cumple una función antioxidante (30). Cuando las lipoproteínas se unen al receptor comienza la captación y degradación de lípidos por parte de la célula, lo que permite la utilización del colesterol contenido en las lipoproteínas, dándose la regulación intracelular del colesterol (31,32).

### Síntesis y estructura de la ApoE

La ApoE se sintetiza en varios órganos y células, especialmente en las células parenquimatosas del hígado; también es sintetizada en el sistema nervioso central por los astrocitos y en otros tejidos como bazo, pulmón, glándulas suprarrenales, ovario, riñón y músculo (33).

El producto primario de la traducción de la ApoE o preproteína, es una cadena de 317 aminoácidos, cuyo péptido señal tiene una longitud de 18 aminoácidos, el cual es clivado intracelularmente para quedar conformado como un polipéptido maduro de 299 aminoácidos con un peso molecular de 34.200 Daltons (25,34).

La ApoE posee una estructura secundaria con hélices alfa en un 62 por ciento, hojas beta 9 por ciento, giros beta 11 por ciento y estructuras al azar en 18 por ciento (27). Tiene dos dominios,



uno aminoterminal de 22 kDa en los residuos 1 al 191 y un dominio carboxiterminal en los residuos 216 a 299 de 10 kDa. (35,36). Estos dominios se unen por una región bisagra, ubicada entre los residuos 165-215. En la región del dominio aminoterminal se presenta el sitio de unión al receptor cercano a los residuos 136-150. Por el contrario, el dominio carboxiterminal es la región de unión a los lípidos (35,37).

La región aminoterminal demostró ser rica en residuos básicos cargados positivamente (arginina), esto favorece la interacción electrostática entre el receptor básico del dominio de apoE y el LDL-R ácido (38).

### Genética de la ApoE

El gen que codifica para la ApoE se encuentra en el brazo largo del cromosoma 19 en la región o *locus* q13.2-q13.3 más precisamente entre los pares de bases 50.100.901 a 50.104.488, forma agrupación con los genes de la ApoC I, el pseudogen ApoC I y el gen de la ApoC II, tiene un tamaño de 3.597 pb, consta de 4 exones y tres intrones (39). Se han realizado diversos estudios en diferentes especies cuyos hallazgos han permitido crear modelos para llegar a identificarla y caracterizarla de manera extensa (25).

### Polimorfismo de la ApoE

Un polimorfismo genético es la existencia de múltiples alelos de un gen presentes en una población, normalmente expresados como diferentes fenotipos, que aparecen en una frecuencia significativa de al menos 1 por 100 de la población. Es decir, un polimorfismo es una variación en la secuencia de un lugar determinado de ADN entre los individuos de una población. Un polimorfismo puede tratarse de la sustitución de una simple base nitrogenada, por ejemplo, sustituir una A (Arginina), por una C (Cisteína), como

sucede en el polimorfismo de la ApoE. La naturaleza polimórfica de la ApoE fue establecida por Hixson y Vernier (40), mediante la técnica de isoelectroenfoque y posteriormente clarificada por Zannis y Breslow (41) por medio de electroforesis en dos dimensiones.

Las tres isoformas de mayor importancia de Apo E se denominan Apo E2, E3 y E4 y son producto de tres alelos  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$ ,  $\epsilon_4$  de un gen único. De la expresión de dos de estos tres alelos surgen tres fenotipos homocigotos (Apo E2/2, E3/3 y E4/4) y tres fenotipos heterocigotos (Apo E3/2, E4/3 y E4/2) (42).

Según estudios realizados en poblaciones normales, el fenotipo más común es Apo E3/3 y el alelo más común es E3; así mismo, se considera Apo E3 como la forma silvestre de la proteína y la Apo E4 y E2 son variantes. La apolipoproteína E2 es la forma más común de Apo E asociada con hiperlipoproteinemia tipo III, tiene una unión defectuosa con el receptor y está asociada con colesterol y LDL elevados en plasma (9,24,43).

Las bases moleculares para el polimorfismo de Apo E fueron elucidadas mediante análisis de las secuencias de aminoácidos de las tres isoformas. Las diferencias entre las Apo E4, E3 y E2 están dadas por sustituciones en los aminoácidos. La apolipoproteína E4 difiere de la Apo E3 en que en Apo E4 la cisteína que normalmente se encuentra en el aminoácido 112 es sustituida por una arginina. La Apo E2 difiere de la Apo E3 en el residuo 158, donde una arginina que normalmente se encuentra en este sitio es sustituida por una cisteína. La diferencia de cargas entre las tres isoformas detectada por enfoque isoeléctrico se explica por las sustituciones de estos aminoácidos (44,45).

La variabilidad en las isoformas de ApoE es

**Tabla 1.** Porcentaje de frecuencias de genotipos más comunes presentes en diversas poblaciones del gen que codifica para la ApoE.

Población estudiada	Tipo muestra	E2 %	E3 %	E4%	Tamaño muestra
Africana (41)	Desconocida	2.8	66.2	31	176
Africana Americana (43)	Alabama, Illinois Minnesota.	13	66.8	20.2	1.612
Indo-americana (23)	Arizona, Oklahoma, Dakota del Sur y del Norte.	1.7	85.4	12.9	4.541
Caucasicos - Framingham (44)	Massachusetts	8	78.8	13.2	2.255
Caucasicos West Germany (22)	Munster - trabajadores de fábricas	8.2	78.2	13.6	1.557
Caucasicos Finland (45)	Población joven	3.8	76.7	19.4	1577
Caucasicos France (42)	Población general popular	8.1	80.2	11.7	504
Caucasicos Italy (46)	Residentes de trieste	7.3	82.7	10	260
China (47).	trabajadores de Taiyuan	7.4	84.4	8.2	141
Japonesa (48)	Población general	3.7	84.6	11.7	576
Mexicana (31)	Comunidad de Texas	3.9	85.9	10.2	963
Colombiana (49)	Población de Risaralda	1.8	86.3	11.9	654
<b>TOTAL</b>		<b>5.8</b>	<b>79.7</b>	<b>14.5</b>	<b>14.816</b>

responsable del 15 por ciento de la variación en las concentraciones de LDL. La Apo E3, en particular en los homocigotos E3/E3, se asocia con concentraciones más altas de LDL, contrariamente a lo ocurrido para Apo E2. Este factor está presumiblemente relacionado con la cantidad de lipoproteínas que contienen ApoE para receptores E/B. El menor contenido de lipoproteínas con ApoE puede aumentar la actividad del receptor LDL y consecuentemente, bajar la concentración de LDL en circulación. De otra parte, las partículas con Apo E3 o Apo E4, llevan rápidamente a una disminución de la regulación de receptores LDL y producen elevación del LDL plasmático. Esta asociación asume que las lipoproteínas pueden ser tomadas continuamente, pero distribuidas por mecanismos en vías que no involucran al receptor LDL. Los receptores protéicos involucrados en este proceso no se han establecido (46,47).

Se han descrito otros polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en el gen de la Apo E, que están relacionados o interactúan con las variantes E2/

E3/E4, modificando la susceptibilidad a la enfermedad aterosclerótica cardiovascular (12,13,48,49).

El estudio de un polimorfismo, puede llegar a ser una herramienta diagnóstica o predictiva de gran ayuda para enfermedades que pudieran desarrollarse más adelante o identificar su predisposición genética, este es el caso del polimorfismo de la ApoE y su relación con el desarrollo de enfermedad aterosclerótica (50,51).

El polimorfismo en general puede tener diferente grado de trascendencia desde el punto de vista funcional, esto dependiendo de si afecta a regiones no codificantes, reguladoras o codificantes del genoma y también de la manera como afecte el mensaje genético de éstas. Incluso la variación de la secuencia del gen modifica la secuencia de la proteína de tal manera que afecta su funcionalidad y estructura. El cambio puede modificar las características bioquímicas, fisiológicas o morfológicas



de la célula, lo que implica que puede llevar a desarrollar procesos patológicos (9,10,24,52,53).

### **Distribución de las variantes polimórficas de ApoE en distintas poblaciones.**

Las frecuencias alélicas de este gen se han hallado en diversas poblaciones del mundo y la nación tal como lo muestra la tabla 1 que hace referencia a estudios realizados en 12 diferentes comunidades africanas, indo-americanas, caucásicas, chinas, japonesas, mexicanas y colombianas (54-58). Esta tabla muestra el polimorfismo genético y su frecuencia alélica en diferentes comunidades geográficas, cuya información de población africana y afro americana es muy similar con respecto al genotipo E3 66,2 por ciento y 66,8 por ciento respectivamente pero difiere en la presencia de genotipo E2 ya que en el grupo africano es de 2,8 por ciento y en el afro americano incrementa a 13 por ciento. Algo similar ocurre con el genotipo E4 (31% y 20.2%) (57,59). La población caucásica en general presenta una frecuencia similar en los genotipos, como lo refiere el estudio de Framingham en Massachussets con una frecuencia genotípica de 8, 78.8 y 13.2 por ciento en E2, E3 y E4 respectivamente; un comportamiento equivalente se puede evidenciar en referencia a los trabajadores de Munster o comunidad del oeste de Alemania, hallando un genotipo E2 en un 8.2 por ciento, E3 en 78.2 por ciento y E4 en 13.6 por ciento. Los caucásicos finlandeses difieren de los anteriores, en el genotipo E4 con un porcentaje mayor de 19.4 por ciento. En la población caucásica francesa, italiana e incluso en el grupo chino, sus porcentajes de frecuencia de genotipos no difieren en mayor relevancia. Igual comportamiento presenta la población japonesa y mexicana, con porcentajes similares. El comportamiento de la población Colombiana es muy similar con la indoamericana, el genotipo E2 tie-

ne un porcentaje de 1.8 por ciento en Colombianos y 1.7 por ciento en indoamericanos, la frecuencia de E3 es 86.3 por ciento en nuestra población y 85.9 por ciento en la comparada; la presencia de E4 en indoamericanos es 12.9 por ciento que no difiere mucho del 11.9 por ciento presente en comunidad colombiana. Esta variación genética es muy importante ya que desempeña un papel clave en la regulación del metabolismo de las lipoproteínas ricas en ApoE y por lo tanto del colesterol que ellas transportan (54,55,57-61).

Como este polimorfismo representa un importante factor emergente implicado en procesos biológicos directamente relacionados con el transporte de lípidos, que por ende influye en los niveles de colesterol total y C-LDL, puede ser un factor de riesgo coronario importante en la determinación de la severidad de las lesiones ateroscleróticas. De igual modo, muchos estudios en varias poblaciones humanas han demostrado la relación entre este polimorfismo de apoE y la variación en los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas con el consecuente riesgo de desarrollo de una enfermedad cardiovascular (12,13,43,52,62-66).

Así pues, la enfermedad cardiovascular es el resultado de la interacción de diferentes factores entre los que se encuentra el factor genético y específicamente el polimorfismo la ApoE. Es importante entonces, verificar la presencia de un determinado alelo y el grado de obstrucción coronaria.

### **Implicaciones clínicas**

#### **La Aterogénesis y su relación con los lípidos**

Numerosos estudios han demostrado que las LDL son las lipoproteínas con mayor y más evidente poder aterogénico; de hecho, cualquier

nivel de colesterol mayor de 100mg/dl parece favorecer la aterogénesis, debido a que estas son más susceptibles a la oxidación y a producir daño arterial. Algunas proteínas ricas en triglicéridos también han evidenciado ser aterogénicas, fundamentalmente los remanentes de VLDL o IDL ya que poseen muchas de las propiedades de las LDL. La suma del colesterol transportado por las VLDL y las LDL constituye el “colesterol no HDL”. Se conoce bien el efecto de los niveles elevados de colesterol en el plasma, especialmente de los que se asocian a lipoproteínas de baja densidad o LDL, pues aumentan el riesgo de desarrollar aterosclerosis, por lo tanto, las concentraciones elevadas de LDL se asocian con deterioro de la función endotelial de la íntima arterial (67).

Las LDL circulantes migran a través de la barrera endotelial de la pared arterial y penetran en la íntima, una parte es atrapada en el espacio subendotelial como consecuencia de su interacción con los componentes de la matriz extracelular, estos son los proteoglicanos y glucosaminoglicanos (GAG). Este atrapamiento aumenta el tiempo de permanencia y disponibilidad de las LDL en la arteria y hace que estén más predispuestas a sufrir modificaciones como la oxidación por las células endoteliales, células musculares lisas y macrófagos (68).

Las LDL ligeramente oxidadas pueden aumentar el reclutamiento quimiotáctico de los monocitos por la proteína MCP-1 o generando fosfolípidos (LDL oxidadas), así mismo favorece la liberación de moléculas de adhesión de superficie en el endotelio (glicoproteínas) entre las que se encuentran la E-selectina, VCAM e ICAM-1 o moléculas fijadoras de leucocitos. Los monocitos circulantes pueden diferenciarse en macrófagos y los componentes de las LDL oxidadas pueden interactuar con los macrófagos posteriormente a través de las vías de los

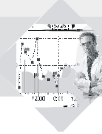
eliminadores de residuos. De esta forma el macrófago carga su citoplasma con ésteres de colesterol conduciendo a la formación de células espumosas (69).

Las LDL pueden también entrar en la pared arterial y ser atrapadas directamente con interacciones específicas de los componentes de la matriz extracelular y oxidarse. Las LDL mínimamente oxidadas poseen la capacidad de inducir MCP-1 y el EGF o factor estimulante de colonias granulocíticas y macrófagos. Si se produce un nuevo aumento en la oxidación se generan las LDL con oxidación máxima que poseen componentes quimiotácticos sobre monocitos y linfocitos T; los lípidos de las LDL oxidadas también inhiben la quimiotaxis de los macrófagos diferenciados (70).

Los macrófagos, captan las LDL oxidadas a través de sus receptores eliminadores de residuos y acumulan ésteres de colesterol, contribuyendo así a la formación de células espumosas, con cambios histológicos mínimos en la arteria conocidos como lesión tipo I de Stary (71).

El acúmulo de células espumosas, detritos celulares y la liberación de interleuquinas aumentan la incorporación de otras células circulantes y proliferación de células musculares lo que determina la progresión de la lesión aterosclerótica. Aparece así la lesión tipo II de Stary o estría grasa que se visualiza microscópicamente como parches amarillos en la superficie endotelial (71).

Durante la progresión de la lesión aterosclerótica, las células endoteliales atraen plaquetas que junto con los monocitos, macrófagos y células espumosas, liberan factores de crecimiento que producen la migración y proliferación de células musculares lisas. A medida que la lesión progresa, estas células musculares presentan un cuerpo muy elongado y un gran engrosamiento



de la membrana basal. La placa aterosclerótica puede evolucionar lentamente, remodelándose en forma silente a lo largo de la vida, puede producir estenosis severa, e inclusive la oclusión completa de la luz del vaso. Puede además fisurarse y dar origen a una trombosis produciendo un evento coronario agudo (angina inestable o infarto del miocardio).

De estas lesiones sólo un subgrupo progresarán a lesión tipo III y aun más avanzadas llamadas IIa. La mayoría de las estrías grasas se encuentran en regiones sin engrosamiento de la íntima, tienen poca proliferación de miocitos, no evolucionan o sólo lo hacen lentamente y en personas que presentan un fenotipo francamente aterogénico y son las lesiones IIb de Stary. La lesión tipo IIa también llamada estría grasa oculta, se caracteriza por el depósito de numerosas células espumosas y macrófagos en la íntima profunda. Estas lesiones son llamadas preateromas y se les considera intermedias o de transición hacia las lesiones avanzadas (71).

Los lípidos almacenados en la matriz extracelular reemplazan los proteoglicanos y desplazan a los miocitos, desorganizando la íntima, que además ya esta engrosada. El desarrollo del centro lipídico delimitado por grasa de lesiones tipo III determina el paso al estadio tipo IV o ateroma. El ateroma ya establecido, es la primera lesión considerada como avanzada (71).

La formación del centro lipídico precede a la proliferación de tejido conectivo que engrosará la zona de contacto entre el centro y la íntima, y conducirá a la lesión fibrosa tipo V o placa fibrosa también llamada fibroateroma. Las placas más ricas en lípidos y células inflamatorias como los macrófagos, y que tiene una fina cubierta fibrosa la cual se comportan de manera inestable y pueden sufrir una disrupción espontánea exponiendo su contenido. Obviamente este tipo de placa es la

que guarda una estrecha relación con los eventos isquémicos agudos, ya que la disrupción de la placa tiene un efecto trombogénico, que ocluye bruscamente la luz del vaso. Las lesiones ateromatosas se desarrollan en primer lugar en las regiones en las que la íntima suele engrosarse como respuesta adaptativa al estrés mecánico, generalmente en las zonas de orificios, bifurcaciones y ramas arteriales (71).

### Impacto de la variación alélica de la ApoE en el riesgo cardiovascular

En diversos estudios, con criterios de valoración clínicos, se ha demostrado también un incremento del riesgo cardiovascular (RCV) en sujetos que expresan el alelo  $\epsilon 4$ . En un estudio de pacientes que sobrevivieron a un infarto del miocardio y sujetos sanos o controles relacionados por edad y género se observó una asociación entre la presencia del alelo  $\epsilon 4$  y presencia de infarto del miocardio a una edad temprana. Similares análisis como los PDAY (Premature Development of atherosclerosis in Youth) realizado en 720 pacientes jóvenes de género masculino con edades comprendidas entre 15 y 34 años, demostraron que la gravedad de la aterosclerosis fue mayor en los sujetos que expresaban  $\epsilon 4$ , en comparación con los que expresaban  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 2$ . Otras encuestas realizadas en hombres menores de 40 años que fueron sometidos a angioplastia indicaron una prevalencia del alelo  $\epsilon 4$ , 16 veces mayor que la observada en la población general. De igual manera el FOS (Framingham Offspring Study), basándose en el análisis de las isoformas de ApoE en más de 1900 participantes, halló que la prevalencia de la cardiopatía coronaria está asociada al alelo  $\epsilon 4$ , tanto en hombres como en mujeres, con una probabilidad relativa mayor de 1.5 con un riesgo relativo (RR) en hombres y mujeres de 1.53 y 1.99 y  $p=0.04$   $0.05$  respectivamente, lo cual permitió concluir que los alelos de la ApoE son marcadores genéticos importantes en



dislipidemias y enfermedad cardiovascular, favoreciendo la asociación con el alelo  $\epsilon 4$  (72,73-77).

Finalmente se concluyó en estudios realizados entre 2001 y 2005 que la presencia del alelo  $\epsilon 4$  de la ApoE puede explicar en parte el incremento y asociación con la enfermedad cardiovascular (78,79).

### **Efectos del polimorfismo de la ApoE en los niveles plasmáticos de lípidos**

Las formas alélicas de la ApoE provocan cambios conformacionales en la proteína que causan variaciones en su capacidad de unirse al receptor LDL. Numerosos estudios sobre los efectos del polimorfismo de la ApoE en los niveles de lípidos han mostrado que individuos con al menos un alelo E2 presentan tendencia a tener los niveles más bajos de colesterol total en plasma en comparación con sujetos homocigotos para el alelo E, mientras que los sujetos con al menos un alelo E4 tienden a presentar los niveles más altos de colesterol total en plasma en comparación con los homocigotos E3 (80).

El efecto diferente de los alelos E2 y E4 sobre los niveles de lípidos vendría dado por la distinta afinidad de las isoformas por los receptores LDL. Los portadores del alelo E2 tienen un nivel más bajo de colesterol plasmático porque la isoforma E2 tiene una menor afinidad por el receptor de las LDL que las isoformas E3 y E4, disminuyendo la captación por parte del hígado de quilomicrones y VLDL, provocando una menor concentración intracelular de colesterol en el hepatocito, esto lleva a una mayor expresión, por parte del hepatocito, de receptores de las LDL, aumentando su aclaramiento y disminuyendo el C-LDL plasmático. Por el contrario, la isoforma E4 posee más afinidad por el receptor de LDL dando lugar a mayor captación hepática de estas lipoproteínas, por lo que aumenta el

colesterol intracelular, disminuye la expresión de los receptores de las LDL y se reduce el aclaramiento plasmático de las mismas (37,81-83).

### **Conclusión**

Estudios recientes han abierto amplios caminos para entender y asociar la interacción de la ApoE en la enfermedad cardiovascular, esta evolución ha permitido plantear que este gen puede jugar un papel importante en la modulación de la respuesta de las lipoproteínas a la terapia farmacológica y su posible efecto antiaterogénico. El gen de la ApoE se ha considerado un gen susceptible con efectos pleiotrópicos, además de considerarse un mediador en la remoción de lipoproteínas del plasma que puede también tener propiedades antioxidantes. De esta forma juega un papel importante en el metabolismo reverso del colesterol junto con la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), llevando a la ApoE a ser considerada el blanco para el descubrimiento de fármacos y terapéuticas en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis cardiovascular. No hay estudios concluyentes entre la asociación del polimorfismo de ApoE y placa aterosclerótica, por lo que se hace indispensable plantear estudios de asociación causal de tipo analítico, casos y controles y cohortes para de esta manera poder argumentar con validez estadística el efecto genético verdadero de la ApoE en la enfermedad coronaria obstructiva.

En Colombia son pocos los estudios encontrados con respecto a la asociación entre ApoE y obstrucción coronaria y ello hace que sea muy útil evaluar esta relación en nuestro medio.

### **Referencias**

1. Ministerio de Salud, Grupo de Vigilancia en Salud Pública. 2001. Causas de Mortalidad en Colombia por



- departamento según grupo de causas, 1999. In *DANE. Archivos de defunciones*.
2. Ministerio de Salud, Grupo de Vigilancia en Salud Pública. 2001. *Mortalidad por grupo etéreo según causas, Colombia 1999*, DANE. Archivos defunciones, Bogotá.
  3. Argentina Ministerio de Salud. 1995. Estudio de Carga de Enfermedad.
  4. Ministerio Nacional de Salud, Instituto Colombiano de Educación Superior I. 2004. Especialidades Médico Quirúrgicas en Medicina. In *Informe Consolidado 2002-2003*, ed. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME). Bogotá
  5. **Villa-Colinayo VJ, Shi WJ, Araujo JJ, Lusis AJ**. Genetics of atherosclerosis: The Search for genes Acting at level of the vessel wall. *Current Atherosclerosis Report* 2;2000:380-389
  6. **Martínez J, González V, Cortés L, Badimon L**. Biología Molecular y Celular de ls lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001;54: 218-231
  7. **Von Eckardstein A, Roch Nofer J, Assman G**. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2001;21:13-27
  8. **Sánchez M**. Patología Molecular de la HDL. *Ars Pharmaceutica* 2000;41: 59-65
  9. **Davignon J, Gregg RE, Sing CF**. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8: 1-21
  10. **Ilveskoski E, Perola M, Lehtimäki T, et a**. Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with coronary and aortic atherosclerosis in middle-aged men: an autopsy study. *Circulation* 1999;100: 608-613
  11. Batalla. Apolipoprotein E genotype and coronary heart disease. *J Am Coll Card* 2001;37: 329-330
  12. **Kolovou G, Daskalova D, Mikhailidis DP**. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Angiology* 2003;54: 59-71
  13. **Fernandez Miranda C, Aranda JL, Martín MA, Arenas J, Nunez V, Gomez de la Camara A**. Apolipoprotein E polymorphism and carotid atherosclerosis in patients with coronary disease. *Int J Cardiol*.2004; 94: 209-212
  14. **Scanu AM, Landsberger FR**. Lipoprotein Structure. *Acad Sci* 1980;348: 1-436
  15. **Gotto AM, Pownall HJ, Havel RJ**. Introduction to the plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1986;128: 3-41
  16. **Segrest JP, Jackson RL, Morriset JD**. A molecular theory of lipid protein interactions in the plasma lipoproteins. *FEBS Lett* 1974; 38: 247-53
  17. **Segrest JP, Garber DW, Brouillette CG**. The amphipathic alpha helix: a multifunctional structural motif in plasma lipoprotein. *Ad Protein Chem* 1994;45: 303-369
  18. **Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL**. Receptor mediated uptake of lipoprotein -cholesterol and its utilization for steroid synthesis in the adrenal cortex. *Recent Prog Horm Res* 1979;35: 215-231
  19. **Windler E, Chao YS, Havel RJ**. Determinants of hepatics uptake to the triglyceride-rich lipoproteins and their remnants in the rat. *J Biol Chem* 1980;255: 5475-5480
  20. **Glomset F**. The plasma lecithin: Cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 1968; 9: 155-167
  21. **Hahn PF**. Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. *Science* 1943; 98: 19
  22. **Luo CC, Li WH, Moore MN**. Structure and evolution of the apolipoprotein multigene family. *J Mol Biol* 1986; 187: 325-340.
  23. **Tripathi B, Rajavashisth JS, Kaprein KL, Reue A, Lusis J**. Evolution of apolipoprotein E: Mouse sequence and evidence for an 11-nucleotide ancestral unit. *Proc. Nadl. Acad. Sci* 1985; 82: 8085-8089
  24. **Rall Jr SC, Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW**. Structural basis for receptor binding heterogeneity of Apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Genetics* 1982;79: 4695-4700
  25. **Shore B, Shore VG**. Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins: Separation of species differing in protein components. *Biochemistry* 1973;12: 502-507
  26. **Gamboa R, Hernández G, Ramiro P, Zuñiga J, Granados J**. Polimorfismo de la Apolipoproteina E y sus asociaciones con enfermedad cardiovascular. *Arch Inst Cardiol Mex* 1999; 69: 375-382
  27. **Mahley RW**. Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in the celll biology. *Science* 1988;240: 622-630
  28. **Ginsberg HN**. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27: 503-519
  29. **Francke U, Brown MS, Goldstei JL**. Assignment of the human gene for the low density lipoprotein receptor to chromosome 10: syntesis for a receptor, a ligando, and a genetics diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81: 2826-2830
  30. **Pham T, Kodvawala A, Hui DY**. The receptor bin-

- ding domain of apolipoprotein E is responsible for its antioxidant activity. *Biochemistry* 2005;44: 777-7582
31. **Wilson C, Wardell MR, Weisgraber KH, Mahley RW, Agard DA.** Three-dimensional structure of the LDL receptor-binding domain of human apolipoprotein E. *Science* 1991;252: 1817-1822
  32. **Weisgraber KH, Innerarity TL, Rall Jr SC, Mahley RW.** Receptor interactions controlling lipoprotein metabolism. *Can J Biochem Cell Biol* 1985;63: 898-905
  33. **Shelburne FA, Quartford SH.** A new apoprotein of human plasma very low density lipoproteins. *J Biol Chem* 1974; 249: 1428-1433
  34. **Zannis VI, McPherson J, Golberg G, Karathanasis SK, Breslow JL.** Synthesis, intracellular processing and signal peptide of human apolipoprotein E. *J Biol Chem* 1984; 259: 5495-5499
  35. **Wetterau JR, Aggerbeck LP, Rall Jr SC, Weisgraber KH.** Human apolipoprotein E3 in aqueous solution. I. Evidence for two structural domains. *J Biol Chem.* 1988;263: 6240-6248
  36. **Aggerbeck LP, Wetterau JR, Weisgraber KH, Wu C S, Lindgren FT.** Human apolipoprotein E3 in aqueous solution. II. Properties of the amino- and carboxyl-terminal domains. *J Biol Chem* 1988; 263: 6249-6258
  37. **Weisgraber KH.** Apolipoprotein E distribution among human plasma lipoprotein: role of the Cysteine-arginine interchange at residuo 112. *J Lipid Res* 1990;31: 1503-1511
  38. **Shore VG, Shore B.** Biochemistry. In 1973; 12: 502-507
  39. **Myklebost O, Rogne S.** A physical map of the apoprotein gene cluster on human chromosome 19. *Hum Genet* 1988;28: 244-247
  40. **Hixson JE, Vernier DT.** Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990;31: 545-548
  41. **Zannis VI, Breslow JL, San-Giacomo TR, Aden DP, Knowles BB.** Characterization of the major apolipoproteins secreted by two human hepatoma cell lines. *Biochemistry* 1981; 20: 7089-7096.
  42. **Dong LM, Wilson C, Wardell MR, Simmons T, Mahley R, Weisgraber KH, Agard D.** Human Apolipoprotein E: Role of arginine 61 in mediating the lipoprotein preferences of the E3 and E4 isoforms. *J Biol Chem* 1994;269: 22358-22365
  43. **Iron A, Richard P, Beucler I, Thomas G, Pascual de Zulueta M, Bereziat G, Cassaigne A, De Gennes JL.** Pathology of the human apolipoprotein E gene. *Bull Acad Natl Med* 1994;178: 415-426
  44. **Rall Jr SC, Newhouse YM, Clarke HR, Weisgraber KH, McCarthy BJ, Mahley RW, Bersot TP.** Type III hyperlipoproteinemia associated with apolipoprotein E phenotype E3/3. Structure and genetics of an apolipoprotein E3 variant. *J Clin Invest.*1989; 83:1095-1101.
  45. **Rall Jr SC, Weisgraber KH, Innerarity TL, Bersot TP, Mahley RW, Blum CB.** Identification of a new structural variant of human apolipoprotein E, E2(Lys146 leads to Gln), in a type III hyperlipoproteinemic subject with the E3/2 phenotype. *J Clin Invest* 1983;72: 1288-1297.
  46. **De Knijff P, Jhansen L, 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. *Arterioscl Thromb* 1992;12: 1371-1379
  47. **Dergunov A, Novoselov A, Visvikis S, Siest G, Yakushkin V, Tsibulsky V.** The composition, structural properties and binding of very low density and low density lipoproteins to the ldl receptor in normal and hypertriglyceridemia: relation to the apolipoprotein E phenotype. *Biol Chem* 2005;386: 441-452
  48. **Bennouar N, Allami A, Laraqui A, Azeddoug H, El-Kadiri N, Benkouka F, Bendriss A, Ghannam R, Benomar A, Fellat S, Benomar M.** Apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms as risk factors of coronary disease. *Ann Biol Clin* 2004;62: 295-304.
  49. **Hirashiki A, Yamada Y, Murase Y, Suzuki Y, Kataoka H, Morimoto Y, Tajika T, Murohara T, Yokota M.** Association of gene polymorphisms with coronary artery disease in low- or high-risk subjects defined by conventional risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1429-1437
  50. **Mahaley RW.** Lipoprotein receptor and cholesterol homeostasis. *Biochem Biophys* 1983;737: 197-227
  51. **Mahaley RW, Angelyn B.** Type III hiperlipoproteinemia recent insights into the genetic defect of familial dysbetalipoproteinemia. *Adv Intern Med* 1984;29: 385-411
  52. **Hiroyuki S, Padmaja D, Faye B, Karl H, Weisgraber M, Phillips C, Sissel L-K.** Effects of Polymorphism on the Lipid Interaction of Human Apolipoprotein E\*. *J Biol Chem* 2003;278: 40723-40729,
  53. **De Andrade M, Thandi I, Brown S, et. a.** Relationship of the apolipoprotein E polymorphism with caro-



- tid artery atherosclerosis. *Am J Hum Genet* 1995;56: 1379-1390
54. **Assman G, Schmitz G, Menzel HJ.** Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1984; 30: 641-643
  55. **Kataoka S, Robbins DC, Cowan LD.** Apolipoprotein E polymorphism in American Indians and its relation to plasma lipoproteins and diabetes: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16: 918-925
  56. **Hanis CL, Hewett-Emmett D, Douglas TC, et al.** Effects of the apolipoprotein E polymorphism on levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins among Mexican-Americans in Starr County, Texas. *Arterioscler Thromb* 1991;11: 362-370
  57. **Kamboh MI, Sepehnia B, Ferrell RE.** Common polymorphism of apolipoprotein E in blacks. *Dis Markers* 1989;7: 49-55
  58. **Luc G, Bard JM, Arveiler D.** Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction: the ECTIM Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14: 1412-1419
  59. **Howard BV, Gidding SS, Lui K.** Association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoproteins in African-American and white young adults: the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Am J Epidemiol* 1998;148: 859-868.
  60. **Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Johnson S.** Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels: results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14: 1105-1113
  61. **Lehtimäki T, Moilanen T, Viikari J.** Apolipoprotein E phenotypes in Finnish youths: a cross-sectional and 6-year follow-up study. *J Lipid Res* 1990;31: 487-495
  62. **Mahley RW, Rall Jr SC.** Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1: 587-593
  63. **Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC.** Apolipoprotein E Polymorphism and Cardiovascular Disease: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2002;155: 487-495
  64. **Sorli JV, Velert R, Guillen M, Portoles O, Ramirez JB, Iborra J, Corella D.** Effect of the apolipoprotein E polymorphisms on lipid levels and cardiovascular diseases risk in a Mediterranean population. *Med Clin* 2002;118: 569-574
  65. **Corbo RM, Scacchi R, Vilardo T, Ruggeri M.** Polymorphisms in the Apolipoprotein E gene regulatory region in relation to coronary heart disease and their effect on plasma Apolipoprotein E. *Clin Chem Lab Med* 2001;39: 2-6
  66. **Stengård JH, Weiss KM, Sing CF.** An ecological study of association between coronary heart disease mortality rates in men and the relative frequencies of common allelic variations in the gene coding for apolipoprotein E. *Hum Genet* 1998;103: 234-441.
  67. **Staprans I, Pan X, Rapp J, Feingold K.** The role of dietary oxidized cholesterol and oxidized fatty acids in the development of atherosclerosis. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 1075-1082
  68. **Paduraru I, Hurjui J, Filimon O, Saramet A, Petris O, Lionte C.** Recent data about the LDL-atherogenesis relationship. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2001;105: 31-6
  69. **Reiner Z, Tedeschi-Reiner E.** New information on the pathophysiology of atherosclerosis. *Lijec Vjesn* 2002;123: 26-31
  70. **Parthasarathy S, Quinn MT, Steinberg D.** Is oxidized low density lipoprotein involved in the recruitment and retention of monocyte/macrophages in the artery wall during the initiation of atherosclerosis. *Basic Life Sci* 1988; 49: 375-380
  71. **Stary H, Chandler A, Dinsmore R, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld M, CJ. S, Wagner W, Wissler R.** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A Report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 19: 1512-1531
  72. **Wilson PWF, Myers RH, Larson MG.** Apo E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease: The Framingham Offspring Study. *Jama* 1994;272:166-171
  73. **Hixson JE.** Apo E polymorphism effect atherosclerosis in young males. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1237-1244.
  74. **Lenzen HJ, Assman G, Buchwalsky R, Schulte H.** Association of Apo E polymorphism, LDL, and CAD. *Clin Chem* 1986;32: 778-781
  75. **Kuusi T, Nieminen MS, Ehnholm C.** Apo E polymorphism and coronary artery diseases: increased prevalence of E4 in angiographically verified coronary patients. *Arteriosclerosis* 1989;9: 237-241
  76. **Van Bockxmeer FM, Mamotte CD.** Apolipoprotein E4 homozygosity in young men with coronary artery disease. *Lancet* 1992; 340: 879-880

77. **Hertz R, Bishara-SHieban J, Bar-Tana J.** Modo of action peroxisome proliferators as hypolipidemic drug, supression of apo C-III. *J Biol Chem* 1995; 270: 13470-13475
78. **Scuteri A, Najjar SS, Muller D, Andres R, Morrell CH, Zonderman BA, Lakatta EG.** ApoE4 allele and the natural history of cardiovascular risk factors. *JAMA* 2005;293: 2892-2899
79. **Batalla M.** Apolipoprotein E genotype and coronary heart disease. *J Am Coll Card* 2001;37: 329-330
80. **Utermann G, Langenbeck U, Beisiegel U, Weber W.** Genetics of the apolipoprotein E system in man. *Am J Hum Genet* 1980;32: 339-347.
81. **Lund-Kats S, Wehrli S, Zaiou M, Newhouse Y, Weisgraber KH, Phillips MC.** Effect of polymorphisms on the microenvironment of the LDL receptor-binding region of human apo E. *J Lipid Res* 2001;42: 894-901
82. **Brewer Jr HB, Gregg RE, Hoeg JM, et. a.** Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma. *Clin Chem* 1988;34: 4-8
83. **Zaiou M, Kay A, Newhouse YM, Innerarity R, H WK, Segall M, Phillips C, Sissel L-K.** Apolipoprotein E low density lipoprotein receptor interaction: influences of basic residue and amphipathic alpha helix organization in the ligand. *J Lipid Res* 2000;41: 1087-1095

**Adriana Moreno Valladares MSc,**  
Docente Investigador,  
Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.  
Facultad Ciencias de la Salud.

**Álvaro E. Cartagena Perdomo, MD,**  
Grupo de Medicina Interna y Cardiología,  
Hospital San Blas.  
Profesor Asistente, Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia.

**Guillermo Mora Pabón, MD,**  
Profesor Asociado, Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia.

[amorenov13@unicolmayor.edu.co](mailto:amorenov13@unicolmayor.edu.co)

