



Artículo de investigación

Frecuencias genotípicas y alélicas de apolipoproteína E (APOE) en una muestra de adultos en Bogotá

Genotypic and allelic frequencies of apolipoprotein E (APOE) in a sample of adults in Bogotá

Cladelis Rubio MD^a
Luz Dary Gutiérrez MS^b
Olga Lucia Pedraza MD^c
Lilian Torres-Tobar^d
Gualberto Hernández MD^e
Alfonso Suárez Camacho MD^f
Angela Lozano Ruiz MD^g
Isis Camacho-Bermúdez MD^h

^a Médico MSc., Grupo de Ciencias Básicas en Salud, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^b Bacterióloga MSc., PhD. Grupo de Ciencias Básicas en Salud, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^c Médico, MSc., Clínica de la Memoria, Grupo Neurociencias Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá DC, Colombia.

^d Bacterióloga MSc. PhD (c). Grupo de Ciencias Básicas en Salud, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^e Grupo de Ciencias Básicas en Salud, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^f Médico MSc, Servicio de Genética, Sociedad de Cirugía de Bogotá-Hospital de San José. Grupo de Ciencias Básicas en Salud. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^g MSc., Neuropsicóloga, Clínica de la Memoria, Grupo de Neurociencias, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá DC - Colombia.

^h Clínica de la Memoria. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la apolipoproteína E (APOE) es una glicoproteína implicada en el transporte de moléculas lipídicas. Se han descrito tres alelos del gen *APOE*: $\mathcal{E}2$, $\mathcal{E}3$ y $\mathcal{E}4$. Varios estudios demuestran asociación de la isoforma *APOE4* con Alzheimer de inicio tardío. **Objetivos:** determinar las frecuencias genotípicas y alélicas del gen *APOE* en una muestra de adultos en Bogotá. **Materiales y métodos:** estudio observacional descriptivo de corte transversal. A partir de una muestra de sangre periférica se extrajo ADN genómico y se realizó PCR-Tetraprimer para la determinación de los alelos de *APOE*. **Resultados:** se incluyeron 1.254 sujetos, 942 mujeres (75%) y 312 hombres (25%) con edades entre 40 y 100 años. El alelo más frecuente fue el $\mathcal{E}3$ (85%), seguido por $\mathcal{E}4$ (11%) y $\mathcal{E}2$ (2%). De la población que manifestó tener ascendencia cundiboyacense, 567 sujetos (74.6%) presentaban el genotipo $\mathcal{E}3/\mathcal{E}3$, mientras que 156 (20.4%) el $\mathcal{E}3/\mathcal{E}4$, 23 (3%) el $\mathcal{E}2/\mathcal{E}3$, 11 (1.5%) el $\mathcal{E}4/\mathcal{E}4$,

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: febrero 3 de 2020
Fecha aceptado: diciembre 20 de 2020

Autor para correspondencia:
Dra. Cladelis Rubio
crubio@fucsalud.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1008

y 4 (0.5%) el $\mathcal{E}2/\mathcal{E}4$. Los individuos con genotipo $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ manifestaron no conocer el dato de ascendencia. *Conclusiones:* las frecuencias alélicas y genotípicas de APOE varían según el origen étnico, sin embargo es posible la identificación de sujetos con el genotipo menos frecuente ($\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$) al analizar muestras de mayor tamaño. En los reportes previos en el país no se ha descrito el genotipo $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$, el cual fue identificado en la presente muestra como el de menor proporción.

Palabras clave: Alzheimer, APOE, E2, E3, E4, PCR – tetraprimer.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: apolipoprotein E (APOE) is a glycoprotein involved in the transport of lipid molecules. Three alleles of the APOE gene have been described: $\mathcal{E}2$, $\mathcal{E}3$ and $\mathcal{E}4$. Several studies show an association of the APOE isoform with late-onset Alzheimer's disease. *Objectives:* to determine the genotypic and allelic frequencies of the APOE gene in an adult sample in Bogotá. *Materials and Methods:* a cross-sectional observational descriptive study. Genomic DNA was extracted from a peripheral blood sample and APOE alleles and genotypes were determined using the PCR tetra-primer method. *Results:* we included 1254 subjects, 942 women (75%) and 312 men (25%) aged between 40 and 100 years. The most frequent allele was $\mathcal{E}3$ (85%), followed by $\mathcal{E}4$ (11%) and $\mathcal{E}2$ (2%). Of the population that declared to have Cundinamarca and Boyacá sub-regions ancestry, 567 subjects (74.6%) had genotype $\mathcal{E}3/\mathcal{E}3$, while 156 (20.4%) had $\mathcal{E}3/\mathcal{E}4$, 23 (3%) $\mathcal{E}2/\mathcal{E}3$, 11 (1.5%) $\mathcal{E}4/\mathcal{E}4$ and 4 (0.5%) had genotype $\mathcal{E}2/\mathcal{E}4$. The individuals with genotype $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ declared not to know the data on their ancestry. *Conclusions:* the allelic and genotypic frequencies of APOE vary according to ethnic origin. However identifying subjects with the less frequent genotype ($\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$) is possible when analyzing larger samples. In previous reports in the country, genotype $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$, has not been described and was identified in the present sample as the one with the lowest proportion.

Key words: Alzheimer, APOE, E2, E3, E4, PCR – Tetra-primer.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La apolipoproteína E (APOE) es una glicoproteína de 299 aminoácidos que hace parte de la familia de las apolipoproteínas cuya función se basa principalmente en el transporte de moléculas lipídicas de tipo colesterol y triglicéridos a través del torrente sanguíneo desde tejidos periféricos hasta el hígado y viceversa, favoreciendo de manera importante la homeostasis de los niveles de colesterol plasmático.¹⁻⁴ Otras funciones vinculadas a la APOE no relacionadas con el transporte de lípidos son la inmunoregulación, la modulación del crecimiento y la diferenciación celular.² La APOE se sintetiza de manera primordial en el hígado y en el sistema nervioso central, sin embargo es posible detectar síntesis de esta proteína en otros órganos tales como pulmones, bazo, riñones, glándulas suprarrenales y ovarios, encontrándola además como constituyente de las lipoproteínas VLDL, LDL, HDL y remanentes de los quilomicrones, alcanzando altas concentraciones en líquido intersticial.²

El gen que codifica para la apolipoproteína E (APOE, OMIM #107741) está localizado en la región 19q13.2, contiene 4 exones, 3 intrones y está compuesto por 3.597pb

que transcriben para la proteína APOE.¹ Por técnicas de isoelectrofoque, Hixson y Vernier⁵ determinaron tres isoformas de APOE denominadas APOE2, APOE3 y APOE4.⁶ cuya diferencia funcional se da por su afinidad con las partículas lipoprotéicas así como con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR).⁷ El gen presenta tres alelos, los cuales son heredados de manera codominante: APOE $\mathcal{E}2$, APOE $\mathcal{E}3$ y APOE $\mathcal{E}4$.^{8,9} La frecuencia de estos alelos en la población mundial se encuentran entre 0-20%, 60-90% y 10-20%, respectivamente.⁹⁻¹⁴ Las isoformas de APOE difieren en las posiciones 112 y 158 de la proteína que se han denominado sitios A y B respectivamente. La variación consiste en la presencia de un aminoácido cisteína (Cys) o arginina (Arg). En los sitios A/B, la isoforma $\mathcal{E}2$ contiene Cys/Cys, la $\mathcal{E}3$ Cys/Arg y la $\mathcal{E}4$ Arg/Arg, lo que genera 3 genotipos homocigotos $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$, $\mathcal{E}3/\mathcal{E}3$ y $\mathcal{E}4/\mathcal{E}4$ y 3 genotipos heterocigotos $\mathcal{E}2/\mathcal{E}3$, $\mathcal{E}3/\mathcal{E}4$ y $\mathcal{E}2/\mathcal{E}4$.¹⁵

La Arg en la posición 112 de la isoforma APOE4 reduce la estabilidad de la proteína y se encuentra asociada con el desarrollo de varias patologías, entre ellas el Alzheimer (EA), las enfermedades coronarias y cerebrovasculares,

la depresión de aparición tardía, el trastorno bipolar y la esquizofrenia¹⁶⁻²³; en cambio la isoforma APOE2 que tiene cisteína tanto en los sitios A como B es considerada un factor protector para la EA.²⁴

Sobre la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD) se han publicado varios estudios que demuestran una fuerte asociación con la isoforma APOE4.¹⁶⁻¹⁸ Los individuos con dos copias del alelo $\mathcal{E}4$ presentan un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, en comparación con los portadores de los alelos $\mathcal{E}3$ y $\mathcal{E}2$.² Genin y cols. 2011²⁵ reportaron riesgo de desarrollar EA a la edad de 85 años del 11% para hombres y 14% para mujeres sin considerar el genotipo para APOE. Sin embargo, este riesgo aumentó al considerar el genotipo de tal forma que los hombres portadores del genotipo $\mathcal{E}4/\mathcal{E}4$ tienen un riesgo hasta de 51% de desarrollar la EA a la misma edad y en las mujeres aumenta hasta 60%. Adicionalmente, para los portadores del genotipo $\mathcal{E}3/\mathcal{E}4$ el riesgo aumenta hasta 23% para hombres y 30% para mujeres.²⁵

De los países de Latinoamérica, Colombia se caracteriza por tener una población diversa entre y dentro de las regiones.²⁶ Se han realizado varios estudios que determinan la frecuencia de los alelos de APOE en diferentes áreas geográficas²⁶⁻³³, algunos con tamaños de muestra entre 30 y 120 personas, por lo que se justifica realizar un análisis de las frecuencias de los alelos de APOE con una muestra representativa de personas que viven en Bogotá, con el objetivo de conocer las frecuencias de los alelos y los genotipos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de la muestra

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, en una muestra por conveniencia de adultos autónomos, residentes en las diferentes localidades de la ciudad de Bogotá. El tamaño de muestra se calculó en 1.095 adultos mayores de 60 años para el estudio de prevalencia del deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia, obteniéndose finalmente 1.254 sujetos participantes, incluyendo un grupo de adultos con edad entre los 40 y 60 años. Las muestras fueron recolectadas entre los años 2012 y 2014, previa firma del consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigaciones en seres humanos del Hospital de San José de Bogotá.³⁴

Métodos

Para la identificación de las variantes de APOE se tomó una muestra de sangre periférica en tubos con anticoagulante EDTA, después se realizó la extracción de ADN genómico utilizando el kit de la casa comercial Corpogen®. El ADN aislado fue sometido a PCR-Tetraprimer siguiendo el protocolo y empleando los primeros diseñados por Yang y col. 2007.³⁵ Se usaron 20 ng de ADN, DMSO al 10%, 2 mM de MgCl₂, 0.2 mM de dNTP's, 0.06 unidades de Taq

polimerasa (Invitrogen®) y buffer 1X para un volumen final de 20 ul. Las condiciones de termociclado establecidas como óptimas fueron: un paso pre-PCR de 94°C por 5 minutos, seguido por 35 ciclos de 94°C por 30 segundos, 64°C por 30 segundos, 72°C por 45 segundos y una extensión final post-PCR de 72°C por 7 minutos. Los productos de PCR fueron visualizados en geles de agarosa al 2% teñidos con SYBR® Safe DNA Gel Stain (ThermoFisher Scientific®). Como controles se usaron muestras tipificadas mediante secuenciación directa por método Sanger para cada uno de los genotipos. Como control de sesgo de información (resultados del procedimiento molecular), un investigador diferente al que llevó a cabo las pruebas repitió 10% de los genotipos en forma aleatoria y ciega, con el objetivo de evaluar la reproducibilidad de los resultados. Los genotipos fueron determinados mediante la presencia de cada una de las bandas de acuerdo con la (tabla 1).

Análisis estadístico

El análisis de las frecuencias genotípicas, alélicas y el equilibrio de Hardy-Weinberg se realizó a través de conteo directo mediante el software GenePop versión 4.2 (versión libre).

Tabla 1. Determinación de genotipos mediante PCR - Tetraprimer

| Peso molecular | Genotipos posibles del gen APOE | | | | | |
|----------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ | $\mathcal{E}3/\mathcal{E}3$ | $\mathcal{E}4/\mathcal{E}4$ | $\mathcal{E}2/\mathcal{E}3$ | $\mathcal{E}2/\mathcal{E}4$ | $\mathcal{E}3/\mathcal{E}4$ |
| 514 pb | X | X | X | X | X | X |
| 444 pb | | | X | | X | X |
| 307 pb | | X | X | X | X | X |
| 253 pb | X | | | X | X | |
| 115 pb | X | X | | X | X | X |

Fuente: los autores.

RESULTADOS

Se incluyeron 1.254 sujetos, 942 mujeres (75%) y 312 hombres (25%), con edades entre 40 y 100 años, promedio 62 años, que vivían en Bogotá en el periodo de recolección de la muestra (2012 a 2014). El alelo más frecuente hallado en el estudio fue $\mathcal{E}3$ (85%), seguido por $\mathcal{E}4$ (11%) y $\mathcal{E}2$ (2%). Del total de sujetos incluidos en el estudio, 761 (60,6%) manifestaron tener ascendencia en la región cundiboyacense, 261 (20,8%) no sabían la procedencia de sus padres o abuelos y el resto de sujetos (232 = 18,5%) refirieron ascendencia en diferentes partes del país. De la población que manifestó tenerla cundiboyacense, 567 sujetos (74,6%) presentaban el genotipo $\mathcal{E}3/\mathcal{E}3$, 156 (20,4%) el $\mathcal{E}3/\mathcal{E}4$, 23 (3%) el $\mathcal{E}2/\mathcal{E}3$, 11 (1,5%) el $\mathcal{E}4/\mathcal{E}4$ y 4 (0,5%) el $\mathcal{E}2/\mathcal{E}4$. En los individuos analizados con esta ascendencia no se encontró el genotipo $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$. De la población total, los

individuos con genotipo $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ manifestaron no conocer el dato de ascendencia. Las frecuencias alélicas y genotípicas se muestran en la **tabla 2**. La muestra estudiada se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$).

Tabla 2. Frecuencias genotípicas del gen APOE en 1254 individuos que vivían en Bogotá

| Genotipos | n | Frecuencias genotípicas | Alelos | Frecuencias alélicas | Equilibrio de Hardy-Weinberg |
|-----------------------------|-------------|-------------------------|----------------|----------------------|------------------------------|
| $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ | 2 | 0,002 | $\mathcal{E}2$ | 0,026 | 1.73 |
| $\mathcal{E}3/\mathcal{E}3$ | 919 | 0,733 | | | |
| $\mathcal{E}4/\mathcal{E}4$ | 19 | 0,015 | $\mathcal{E}3$ | 0,855 | |
| $\mathcal{E}2/\mathcal{E}3$ | 55 | 0,044 | | | |
| $\mathcal{E}2/\mathcal{E}4$ | 7 | 0,006 | $\mathcal{E}4$ | 0,119 | |
| $\mathcal{E}3/\mathcal{E}4$ | 252 | 0,200 | | | |
| Total | 1254 | 1 | | 1 | |

Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

Recientes investigaciones llevadas a cabo a través del estudio de asociación del genoma completo (GWAS) han confirmado la asociación de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neuropsiquiátricos con los genes *GALP*, *TNKI*, *PCK1*, *LRAT*, siendo el gen *APOE* con su alelo $\mathcal{E}4$, uno de los más relacionados con estas patologías.³⁶ Caselli y col.³⁷ demostraron que individuos homocigotos o heterocigotos para el alelo $\mathcal{E}4$ tienen pérdida de la memoria a temprana edad, entre 50 y 60 años, mientras que para los no portadores de este alelo los trastornos de la memoria se inician en la octava década de la vida. Así mismo, se ha encontrado que los portadores del alelo $\mathcal{E}4$ presentan aceleración en el proceso degenerativo y reducción en la eficiencia del aprendizaje.³⁸⁻⁴⁰ Reiman y col.⁴¹ reportaron que individuos sin déficit cognitivo en edades de 20 a 39 años y 50 a 63 años y portan al menos un alelo $\mathcal{E}4$, tienen reducción del metabolismo de la glucosa en las regiones temporal, parietal y prefrontal del cerebro, similar a lo que sucede en pacientes con EA, lo que indica que el alelo $\mathcal{E}4$ es un factor de riesgo para desarrollar EA.⁴¹⁻⁴³

Las frecuencias alélicas y genotípicas de *APOE* varían según el origen étnico.⁹ En este estudio se encontró que el genotipo $\mathcal{E}3/\mathcal{E}3$ fue el más frecuente con 0.733; y el menos el $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ con 0.002. Estos datos son concordantes con frecuencias genotípicas reportadas en diversos estudios locales. Por ejemplo en Bogotá, Forero y col.²⁹ realizaron un estudio con 538 individuos entre los 18 y 106 años en donde encontraron que el genotipo $\mathcal{E}3/\mathcal{E}3$ tenía una frecuencia de 0.75, el $\mathcal{E}3/\mathcal{E}4$ de 0.15, el $\mathcal{E}2/\mathcal{E}3$ de 0.082 y el $\mathcal{E}2/\mathcal{E}4$ de 0.014, mientras que para los genotipos $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ o $\mathcal{E}4/\mathcal{E}4$ fue de 0.007. En contraste con estos resultados, el estudio realizado

por Jacquier y col.²⁸ en una población de 83 individuos en la misma ciudad de Bogotá, no lograron identificar los genotipos $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ ni $\mathcal{E}2/\mathcal{E}4$, resultado que podría explicarse por el tamaño de la muestra analizada. Datos similares fueron reportados por Jaramillo-Correa y col.³³ en una población de 100 individuos en Bogotá, en donde el genotipo $\mathcal{E}3/\mathcal{E}3$ presentó una frecuencia de 0.656, sin observar los $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ y $\mathcal{E}2/\mathcal{E}4$, resultados que también podrían explicarse por el tamaño de la muestra estudiada. Sin embargo, la frecuencia genotípica reportada por Jaramillo-Correa y col. para el genotipo $\mathcal{E}4/\mathcal{E}4$ fue 0.010, dato similar a lo reportado en el presente estudio (0.015).³³

Los estudios realizados en población antioqueña con tamaños de muestra de 964 y 1.001 individuos, reportaron frecuencias genotípicas para $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ de 0.002 y 0.049, y para $\mathcal{E}4/\mathcal{E}4$ de 0.003 y 0.018, respectivamente.^{27,30} Es importante destacar que estas poblaciones se caracterizan por ser aisladas geográfica y genéticamente, sin embargo estos datos no evidencian diferencias significativas con los reportados en el presente estudio, en donde la mayoría de individuos proceden de la región cundiboyacense (761/1254). Esto permite descartar posibles variaciones genotípicas condicionadas a factores geográficos. Adicional a esto, otros estudios llevados a cabo en diferentes poblaciones dentro del territorio nacional (**tabla 3**), no muestran diferencias en la frecuencia alélica del gen *APOE*. A pesar de que en algunos estudios nacionales no se logró detectar la presencia de los genotipos $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ ni $\mathcal{E}2/\mathcal{E}4$ ^{28,33}, esto podría ser explicado desde el tamaño de muestra estudiado.

Es importante destacar que en este estudio el alelo $\mathcal{E}3$ tiene la mayor frecuencia con 0.855, seguido por el $\mathcal{E}4$ con 0.119, y después el $\mathcal{E}2$ (0.026) (**tabla 2**), lo cual es similar a lo descrito en la mayoría de publicaciones a nivel mundial, en donde el alelo $\mathcal{E}3$ se encuentra en más de 80%, el $\mathcal{E}4$ presenta una frecuencia intermedia y el $\mathcal{E}2$ menos del 15%.^{28,44-55} (**tabla 3**).

En este estudio se observó una frecuencia de 0.119 para el alelo $\mathcal{E}4$, la cual es menor comparada con la reportada para otras poblaciones como la africana pigmea (0.407), aborígenes de Malasia (0.204), Australia general (0.260), aborígenes de Australia (0.368), americanos nativos (0.280) y pueblo lapón (0.310); pero similar a la reportada para la población caucásica europea (0.04-0.27) e hispánica (0.06-0.12)⁹, lo cual puede explicarse por las rutas de migración y colonización.

Nuestros resultados se correlacionan con lo reportado en otros países de Latinoamérica como Venezuela, Chile, Perú, Brasil y Ecuador (**tabla 3**), cuya frecuencia del genotipo protector $\mathcal{E}2/\mathcal{E}2$ es de 0 a 0.004.^{28,44-55} Si bien nuestros resultados son similares a los reportados en otros países, es relevante tener en cuenta la variación que puede ocurrir frente a algunas poblaciones específicas como las indígenas coreguaje y nukak, los cuales muestran diferencias ($p < 0.05$) en cuanto a la frecuencia de cada alelo.³³ Lo anterior es relevante desde el punto de vista de la salud pública debido al riesgo de desarrollo de patologías tipo EA.

Tabla 3. Frecuencias alélicas reportadas en diferentes estudios

| Estudio | N | E2 | E3 | E4 | valor pE2 | valor pE3 | valor pE4 | referencia |
|---|-------------|-------|-------|-------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Presente estudio | 1254 | 0,02 | 0,86 | 0,12 | | | | |
| Otros estudios en Colombia: | | | | | | | | |
| · Antioquia | 1001 | 0.075 | 0.814 | 0.111 | 0 | 0,008 | 0,6 | 30 |
| · Antioquia | 964 | 0,04 | 0,92 | 0,04 | 0,08 | 0 | 0 | 27 |
| · Bogotá | 83 | 0.025 | 0.893 | 0.082 | 0,96 | 0,48 | 0,46 | 28 |
| · Barranquilla | 227 | 0.018 | 0.85 | 0.13 | | | | 32 |
| Estudios en poblaciones indígenas (Colombia) | | | | | | | | |
| · Kogui | 30 | 0.000 | 0.900 | 0.100 | 0,37 | 0,48 | 0,76 | 33 |
| · Ijka | 30 | 0.000 | 0.866 | 0.194 | 0,37 | 0,86 | 0,2 | 33 |
| · Guahibo 2 | 6 | 0.000 | 0.813 | 0.188 | 0,68 | 0,77 | 0,59 | 33 |
| · Coreguaje | 28 | 0.000 | 0.589 | 0.411 | 0,38 | 0,001 | 0 | 33 |
| · Nukak | 20 | 0.000 | 0.625 | 0.375 | 0,46 | 0,004 | 0 | 33 |
| · Butaregua | 21 | 0.000 | 0.900 | 0.100 | 0,45 | 0,56 | 0,79 | 33 |
| · Yuco | 30 | 0.000 | 1.000 | 0.000 | 0,37 | 0,02 | *0,04 | 33 |
| · Embera | 25 | 0.000 | 0.860 | 0.140 | 0,41 | 0,94 | 0,73 | 33 |
| · Waunana | 30 | 0.000 | 0.914 | 0.086 | 0,37 | 0,36 | 0,59 | 33 |
| Venezuela | 1841 | | | | | | | |
| · Maracaibo | 1665 | 0.050 | 0.840 | 0.110 | *0,001 | 0,26 | 0,49 | 45 |
| · Maracaibo | 176 | 0.100 | 0.780 | 0.120 | 0 | 0,009 | 0,93 | 46 |
| Ecuador | 39 | 0.013 | 0.885 | 0.103 | 0,61 | 0,59 | 0,77 | 47 |
| Brasil | 2010 | | | | | | | |
| · São José do Rio Preto, RS | 58 | 0.040 | 0.840 | 0.120 | 0,51 | 0,75 | 0,96 | 48 |
| · Porto Alegre, RS | 414 | 0.060 | 0.770 | 0.170 | *0,001 | 0,001 | *0,0065 | 49 |
| · Bambui city, Belo Horizonte, MG | 1408 | 0.065 | 0.80 | 0.134 | 0 | 0 | 0 | 50 |
| · Belo Horizonte, MG | 130 | 0.060 | 0.840 | 0.100 | *0,02 | 0,64 | 0,54 | 51 |
| Perú | 189 | 0.014 | 0.932 | 0.054 | 0,31 | 0,004 | *0,0087 | 44 |
| Bolivia | 77 | 0.007 | 0.942 | 0.052 | 0,29 | 0,03 | 0,07 | 52 |
| Chile | 436 | | | | | | | |
| | | 0,07 | 0,74 | 0,19 | *0,0014 | 1E-04 | *0,0059 | 53 |
| | | 0,24 | 0,67 | 0,08 | 0 | 0 | 0,27 | 54 |
| | | 0,05 | 0,8 | 0,15 | 0,15 | 0,09 | 0,25 | 55 |

Fuente: los autores.

Consideramos necesario conocer las frecuencias alélicas y genotípicas de APOE en una muestra importante de la población de adultos de Bogotá, teniendo en cuenta la asociación del alelo $\mathcal{E}4$ con diferentes con el deterioro cognitivo estudiado⁵⁶. Es necesario llevar a cabo estudios prospectivos que permitirán evaluar si existe relación con

otros factores de riesgo, así como la presentación y forma de evolución de dichas patologías en los sujetos portadores del alelo $\mathcal{E}4$. El desarrollo en un futuro cercano de estrategias preventivas que lleven a prevenir o disminuir la carga de la enfermedad neurodegenerativa y/o mejorar la calidad de vida de los pacientes se impone como una prioridad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. MedlinePlus Connect for EHRs. APOE gene, apolipoprotein E [Internet]. MedlinePlus; 2020 [cited 2019 septiembre 14]; Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/apoe/>.
2. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(15):5644-51. doi: 10.1073/pnas.0600549103
3. Rall SC Jr, Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW. Structural basis for receptor binding heterogeneity of Apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(15):4696-700. doi: 10.1073/pnas.79.15.4696
4. 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(5014):1817-22. doi: 10.1126/science.2063194
5. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res*. 1990;31:545-8.
6. Weisgraber KH, Rall SC, Jr., Mahley RW. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J BiolChem*. 1981;256 (17):9077-83. doi: 10.1016/s0021-9258(19)52510-8
7. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*. 1988; (1):1-21. doi: 10.1161/01.atv.8.1.1
8. Huebbe P, Rimbach G. Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: Gene structure, protein function and interaction with dietary factors. *Ageing Res Rev*. 2017;37:146-61. doi: 10.1016/j.arr.2017.06.002
9. Singh PP, Singh M, Mastana SS. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann Hum Biol*. 2006;33(3):279-308. doi: 10.1080/03014460600594513
10. Gerdes LU, Gerdes C., Hansen PS, Klausen IC., Faergeman, O., Dyerberg J. The apolipoprotein E polymorphism in Greenland Inuit in its global perspective. *Hum Genet*. 1996;98(5):546-50. doi: 10.1007/s004390050257
11. Mastana SS, Calderon R, Pena J, Reddy PH, & Papiha SS. Anthropology of the apolipoprotein E (apo E) gene: Low frequency of apo E4 allele in Basques and in tribal (Baiga) populations of India. *Ann Hum Biol*. 1998;25(2):137-43. doi: 10.1080/03014469800005512
12. Corbo RM, & Scacchi, R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE* 4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet*. 1999;63(4):301-10. doi: 10.1046/j.1469-1809.1999.6340301.x
13. Singh P, Singh M, Gerdes U, Mastana SS. Apolipoprotein E polymorphism in India: high APOE* E3 allele frequency in Ramgarhia of Punjab. *Anthropol Anz*. 2001;59(1):27-34.
14. Singh PP, Singh M, Mastana SS. Genetic variation of apolipoproteins in North Indians. *Hum Biol*. 2002;74(5):673-82. doi: 10.1353/hub.2002.0057
15. Martínez-Oliván J, Arias-Moreno X, Velazquez-Campoy A, Millet O, Sancho J. LDL receptor/lipoprotein recognition: endosomal weakening of ApoB and ApoE binding to the convex face of the LR5 repeat. *FEBS J*. 2014;281(6):1534-46. doi: 10.1111/febs.12721
16. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261(5123):921-3. doi: 10.1126/science.8346443
17. Fei M, Jianhua W. Apolipoprotein epsilon4-allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Mol Neurosci*. 2013;50:257-63. doi: 10.1007/s12031-012-9934-y
18. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(5):1977-81. doi: 10.1073/pnas.90.5.1977
19. Coon KD, Myers AJ, Craig DW, Webster JA, Pearson JV, Lince DH et al. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(4):613-8. doi: 10.4088/jcp.v68n0419
20. Sureshkumar R, Bharath S, Jain S, Prakash O, Purushottam M, Thennarasu K, et al. ApoE4 and late onset depression in Indian population. *J Affect Disord*. 2012;136(3):244-248. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.022
21. Lavretsky H, Ercoli L, Siddarth P, Bookheimer S, Miller K, Small G. Apolipoprotein epsilon4 allele status, depressive symptoms, and cognitive decline in middle-aged and elderly persons without dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11(6):667-673. doi: 10.1176/appi.ajgp.11.6.667
22. Soeira-de-Souza MG, Bio DS, Dias VV, Martins do Prado C, Campos RN, Costa LF, et al. Apolipoprotein E genotype and cognition in bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16(5):316-321. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00153.x
23. Bellivier F, Laplanche JL, Schurhoff F, Feingold J, Feline A, Jouvent R, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism in early and late onset bipolar patients. *Neurosci Lett*. 1997;223(1):45-48. doi: 10.1016/s0304-3940(97)00624-1
24. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell Jr PC, et al. Protective effect of apolipoprotein E type

- 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet.* 1994;7(2):180-4. doi: 10.1038/ng0694-180
25. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry.* 2011;16(9):903-7. doi: 10.1038/mp.2011.52
 26. Rojas W, Parra MV, Campo O, Caro MA, Lopera JG, Arias W et al. Genetic make up and structure of Colombian populations by means of uniparental and biparental DNA markers. *Am J Phys Anthropol.* 2010;143(1):13-20. doi: 10.1002/ajpa.21270
 27. Arango Viana JC VA, Páez AL, Montoya Gómez N, Palacio C, Arbeláez MP, Bedoya Berrío G, García Valencia J. Prevalence of Variants in the Apolipoprotein E (APOE) Gene in a General Population of Adults from an Urban Area of Medellín (Antioquia). *Rev Colomb Psiquiatr.* 2014;43(2):80-6. doi: 10.1016/j.rcp.2013.11.012
 28. Jacquier M, Arango D, Villareal E, Torres O, Serrano ML, Cruts M et al. APOE epsilon4 and Alzheimer's disease: positive association in a Colombian clinical series and review of the Latin-American studies. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59(1):11-7. doi: 10.1590/s0004-282x2001000100004
 29. Forero DA, Pinzón J, Arboleda GH, Yunis JJ, Alvarez C, Cataño et al. Analysis of common polymorphisms in angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E genes and human longevity in Colombia. *Arch Med Res.* 2006;37(7):890-4. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.04.001
 30. Velez-Pardo C, Rojas W, Jimenez-Del-Rio M, Bedoya G. (2014). Distribution of APOE polymorphism in the "Paisa" population from northwest Colombia (Antioquia). *Ann Hum Biol* 2014;42(2):195-8. doi: 10.3109/03014460.2014.932846
 31. Landázuri P, Loango, N., Gallego, M. L., & Restrepo, B. Diferencias de sexo, edad y lípidos plasmáticos asociadas al polimorfismo de la apolipoproteína E en un grupo de escolares de Quindío, Colombia. *Biomédica.* 2009;29(3):382-91. doi: 10.7705/biomedica.v29i3.10
 32. Ruiz M, Arias, I., Rolon, G., Hernández, E., Garavito, P., & Silvera-Redondo, C. A. Análisis del polimorfismo del gen APOE en la población de Barranquilla, Colombia. *Biomédica.* 2015;36(1):52-58. doi: 10.7705/biomedica.v36i1.2612
 33. Jaramillo-Correa JP, Keyeux, G., Ruiz-Garcia, M., Rodas, C., & Bernal, J. Population genetic analysis of the genes APOE, APOB (3 VNTR) and ACE in some black and Amerindian communities from Colombia. *Human Hered.* 2001;52(1):14-33. doi: 10.1159/000053351
 34. Pedraza OL, Salazar AM, Sierra FA, Montalvo C, Muñoz Y, Díaz JM, et al. Mild cognitive impairment (MCI) and dementia in a sample of adults in the city of Bogotá. *Dement Neuropsychol* 2017;11(3):262-26. doi: 10.1590/1980-57642016dn11-030008
 35. Yang YG KJ, Park SJ, Kim SW, Jeon O, Kim D. Apolipoprotein E genotyping by multiplex tetra-primer amplification refractory mutation system PCR in single reaction tube. *J Biotechnol.* 2007;131(2):106-10. doi: 10.1016/j.jbiotec.2007.06.001
 36. Bertram L, & Tanzi, R. E. Genome-wide association studies in Alzheimer's disease. *Human molecular genetics.* 2009;18(R2):R137-45. doi: 10.1093/hmg/ddp406
 37. Caselli RJ, Dueck, A. C., Osborne, D., Sabbagh, M. N., Connor, D. J., Ahern, G. L., Baxter, L. C., Rapcsak, S. Z., Shi, J., Woodruff, B. K., Locke, D. E. C., Snyder, C. H., Alexander, G. E., Rademakers, R., Reiman, E. M. Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE epsilon-4 effect. *New Eng J Med.* 2009;361(3):255-63. doi: 10.1056/NEJMoa0809437
 38. Baxter LC CR, Johnson SC, Reiman E, Osborne D. Apolipoprotein E epsilon 4 affects new learning in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(7):947-52. doi: 10.1016/s0197-4580(03)00006-x
 39. Caselli RJ RE, Osborne D, et al. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology.* 2004;62(11): 1990-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000129533.26544.bf
 40. Caselli RJ RE, Locke DE, et al. Cognitive domain decline in healthy apolipoprotein E epsilon4 homozygotes before the diagnosis of mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2007;64(9):1306-1311.
 41. Reiman EM, Caselli, R. J., Chen, K., Alexander, G. E., Bandy, D., Frost, J. Declining brain activity in cognitively normal apolipoprotein E epsilon-4 heterozygotes: a foundation for using positron emission tomography to efficiently test treatments to prevent Alzheimer's disease. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2001;98(6):3334-9. doi: 10.1073/pnas.061509598
 42. Reiman EM, Caselli, R. J., Yun, L. S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima, S., Thibodeau, S. N., Osborne, D. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon-4 allele for apolipoprotein E. *New Eng J Med.* 1996;334(12):752-8. doi: 10.1056/NEJM199603213341202
 43. Reiman EM, Chen, K., Alexander, G. E., Caselli, R. J., Bandy, D., Osborne, D., Saunders, A. M., Hardy, J. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Nat Acad Sci.* 2004;101(1):284-9. doi: 10.1073/pnas.2635903100
 44. Marca V AO, Cornejo-Olivas M, Ortega O, Huerta D, Mazzetti P. Genetic polymorphism of apolipoprotein E in a Peruvian population. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011;28(4):589-94.
 45. Molero AE P-RrG, Maestre GE. Modulation by age and gender of risk for Alzheimer's disease and vascular dementia associated with the apolipoprotein E- 4 allele in Latin Americans: findings from the Maracaibo Aging Study. *Neuroscience letters.* 2001;307(1):5-8. doi: 10.1016/S0304-3940(01)01911-5
 46. Arráiz N, Bermudez V, Prieto C, Sánchez MP, Escalona C, Sanz E, Rondón N, Reyes F, Velasco M. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and hypercholesterolemic phenotype in Maracaibo, Zulia state, Venezuela. *Am J Ther.* 2010;17(3):330-6. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181c1235d.
 47. Paz-y-Miño C CC, López-Cortés A, Muñoz MJ, Cumbal N, Castro B, Cabrera A, Sánchez ME. Genetic polymorphisms in apolipoprotein

- E and glutathione peroxidase 1 genes in the Ecuadorian population affected with Alzheimer's disease. *Am J Med Sci.* 2010;340(5):373-7. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e93475
48. Souza DR, De Godoy MR, Hotta J, Tajara EH, Brandao AC, Pinheiro Júnior S, Tognola WA, Dos Santos JE. Association of apolipoprotein E polymorphism in late-onset Alzheimer's disease and vascular dementia in Brazilians. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(7):919-23. doi: 10.1590/s0100-879x2003000700013
 49. De França E, Alves JG, Hutz MH. Apolipoprotein E polymorphism and its association with serum lipid levels in Brazilian children. *Human Biol.* 2004;76(2):267-75.
 50. Fuzikawa AK PS, Taufer M, Moriguchi EH, Lima-Costa MF. Apolipoprotein E polymorphism distribution in an elderly Brazilian population: the Bambuí Health and Aging Study. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(11):1429-34. doi: 10.1590/s0100-879x2007001100002.
 51. Brito DD, Fernandes AP, Gomes KB, Coelho FF, Cruz NG, Sabino AP, Cardoso JE, Figueiredo-Filho PP, Diamante R, Norton CR, Sousa MO. Apolipoprotein A5-1131T> C polymorphism, but not APOE genotypes, increases susceptibility for dyslipidemia in children and adolescents. *Molecular Biology Reports.* 2011;38(7):4381-8. doi: 10.1007/s11033-010-0565-5
 52. Gayà-Vidal M AG, Carreras-Torres R, Via M, Esteban E, Villena M, Vasquez R, Dugoujon JM, Moral P. Apolipoprotein E/C1/C4/C2 gene cluster diversity in two native Andean populations: Aymaras and Quechuas. *Annals Hum Genet.* 2012;76(4):283-95. doi: 10.1111/j.1469-1809.2012.00712.x
 53. Quiroga P, Calvo C, Albala C, Urquidi J, Santos JE, Perez H, Klaassen G. Apolipoprotein E polymorphism in elderly Chilean people with Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology.* 1998;18(1):48-52. doi: 10.1159/000026195
 54. Rollan A, Loyola G, Covarrubias C, Giancaspero R, Acevedo K, Nervi F. Apolipoprotein E polymorphism in patients with acute pancreatitis. *Pancreas.* 1994;9(3):349-53. doi: 10.1097/00006676-199405000-00011
 55. Leiva E, Mujica V, Orrego R, Prieto M, Arredondo M. Apolipoprotein E polymorphism in type 2 diabetic patients of Talca, Chile. *Diabetes research and clinical practice.* 2005;68(3):244-9. doi: 10.1016/j.diabres.2004.09.017
 56. Pedraza OL, Camacho I, Sierra FA, Rubio-Gómez C, Salazar AM, Montalvo C, Morillo D, Lozano A, Gutiérrez-Castañeda LD, Torres-Tobar L, Piñeros C. Association between ε4 allele, cardio-metabolic and social risk factors in the development of cognitive impairment in elderly adults from Bogota. *Sometido a publicación.*

