

Unidad de Diagnóstico y Medicina Molecular. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca. Morelos. México

## VARIANTES GENÉTICAS DE LAS PROTEÍNAS ABCA1 Y PPAR $\gamma$ COMO FACTORES DE RIESGO EN LAS DISLIPIDEMIAS

*Jesús Santa Olalla Tapia<sup>1</sup>, José Santos Angeles Chima<sup>2</sup>.*

### INTRODUCCIÓN

México ocupa hoy el sexto lugar en orden de prevalencia de la Diabetes mellitus. La Diabetes mellitus (DM) afecta a 12.8 millones de mexicanos:<sup>1</sup> un número que equivaldría entre el 8 – 10 % de la población mexicana. Insertada dentro de un contexto global, la DM se presenta en casi 400 millones de personas en todo el mundo, o lo que es lo mismo: más del 8 % de la población mundial.<sup>2</sup>

El alza de la incidencia global y regional de la DM también emula lo que ocurre con otros factores conocidos del riesgo cardiovascular (RCV), como la hipertensión arterial (HTA). Cerca de la mitad de la población mexicana es hoy reconocida como hipertensa.<sup>3</sup>

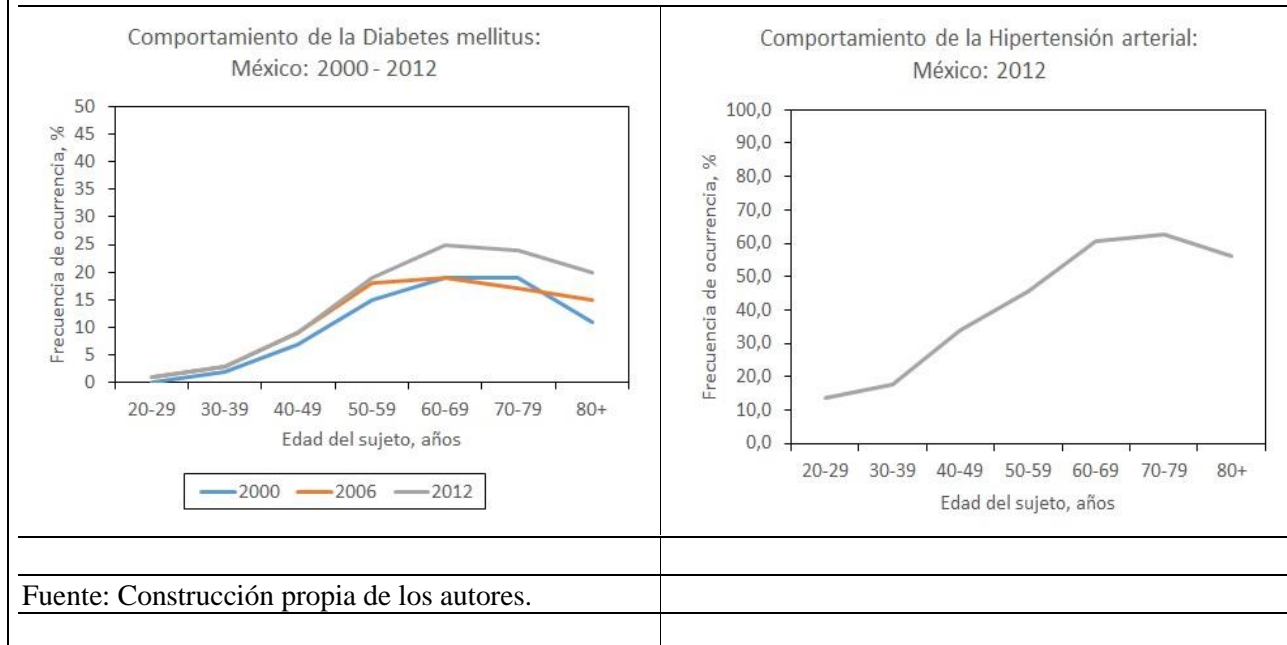
La DM y la HTA se integran dentro del Síndrome metabólico (SM): un constructo que reúne varias entidades vinculadas entre sí por el incrementado RCV que representa para el paciente.<sup>4</sup> En el SM subyace la resistencia aumentada a la acción periférica de la insulina y la obesidad abdominal como los determinantes humorales y metabólicos de las entidades reunidas dentro de él.<sup>5</sup>

En una reciente encuesta se comprobó la prevalencia de las distintas formas del SM en adultos que viven en el Estado mexicano de Morelos, con cifras máximas de ocurrencia en los adultos con edades entre 20 y 60 años.<sup>6</sup> Estos hallazgos se complementaron con los resultados de un estudio local completado en el Laboratorio de Medicina Transfusional Experimental (LMTE) de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Morelos (UAM) en Cuernavaca, con sujetos candidatos a donadores de sangre humana (CDSH). La quinta parte de los sujetos se presentó con hiperglucemia en ayunas, mientras que la mitad mostró hipertrigliceridemia. También la mitad de los sujetos tenía valores disminuidos de la fracción HDL. De forma conjunta, el SM estaba presente en la tercera parte de los CDSH.

---

<sup>1</sup> Médico Especialista. Representante de la Facultad de Medicina ante los Comisiones Estatal de Bioética, Interinstitucional Estatal de Trasplantes, y para la Estrategia Estatal de la Prevención del sobrepeso, obesidad y diabetes. <sup>2</sup> Médico Especialista. Profesor Investigador de Tiempo Completo. Jefe del Departamento de Educación Continua y Vinculación.

Figura 1. Evolución histórica de la Diabetes mellitus y la hipertensión arterial en adultos mexicanos. Los datos fueron obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) completada en el año 2000, y las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición (ENSANUT) hechas en los años 2006 y 2012.



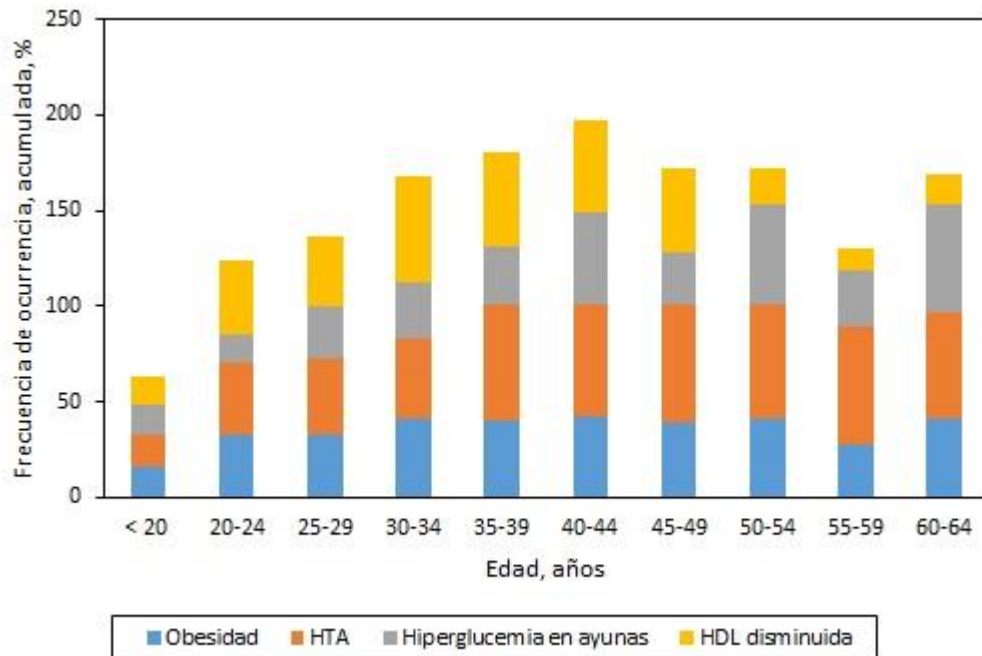
Las evidencias expuestas hasta aquí señalan a los CDSH como una población de interés para el estudio de distintos factores moleculares y genómicos involucrados en el RCV, y explorar las asociaciones correspondientes con los fenotipos incluidos dentro del SM. Para ello, se redactó el protocolo “Detección Oportuna de Enfermedades Metabólicas” (DOEM), que prevé la realización de estudios de composición corporal mediante técnicas antropométricas y de bioimpedancia eléctrica (BIE), determinaciones analíticas, y análisis genómicos. En los momentos iniciales de la gestión del protocolo DOEM se hizo hincapié en la identificación de los polimorfismos debido a nucleótidos únicos (del inglés SNP por *Single Nucleotide Polymorphisms*) de los genes ABCA1, RSB1, y SLC16A11.

### ***Sobre la proteína ABCA1 y su papel en el metabolismo lipídico***

La proteína ABCA1 actúa como un transportador especializado del colesterol contenido en las células espumosas hacia la superficie para que sea captado por la apo A1 e incorporado dentro de la partícula de HDL para su posterior esterificación.<sup>7</sup> De esta manera, la proteína transportadora ABCA1 juega un papel determinante en el transporte reverso del colesterol desde las células espumosas hacia el hígado.<sup>8</sup>

Se han descrito varias variantes de la proteína ABCA1 que pueden afectar en grado variable el metabolismo lipídico, la síntesis de las partículas HDL y el transporte reverso del colesterol.<sup>9</sup> La variante R230R es la prevalente naturalmente en los sujetos sanos. Sin embargo, las variantes R230C y C230C se asocian estrechamente con valores disminuidos de la fracción HDL, y con ello, la aparición en el sujeto de dislipidemias proaterogénicas, y el incremento del RCV.<sup>10</sup>

Figura 2. Comportamiento de componentes selectos del Síndrome metabólico en adultos que viven en el Estado mexicano de Morelos. Se presenta la frecuencia de ocurrencia de la hipertensión arterial, la hiperglucemia en ayunas, y la disminución de la fracción HDL, de acuerdo con los resultados de la Encuesta ENSANUT de Salud y Nutrición completada en el año 2012. Leyenda: HTA: hipertensión arterial.

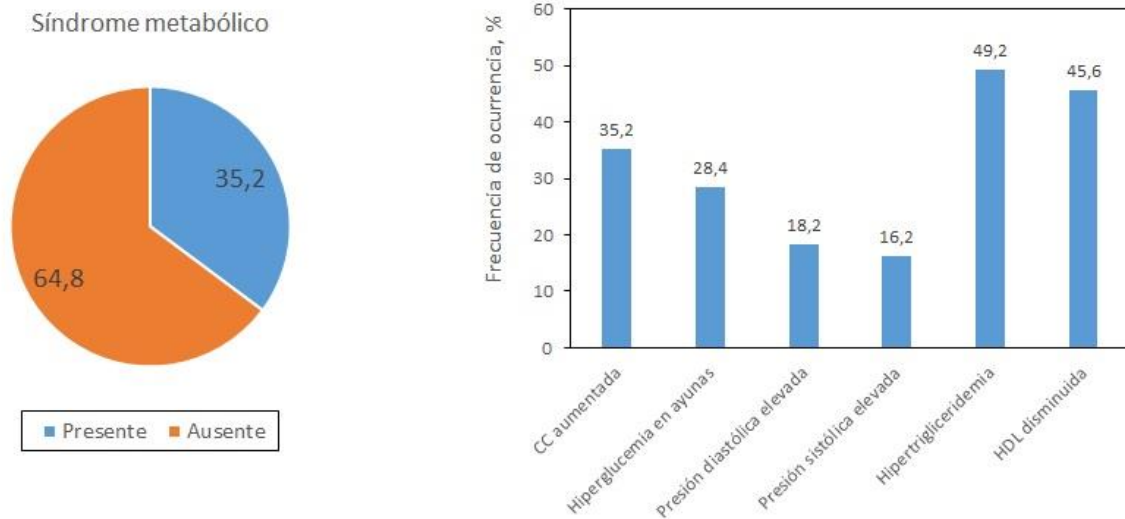


Fuente: Construcción propia de los autores.

Uno de los objetivos del Proyecto DOEM fue explorar la frecuencia de ocurrencia de las variantes de la proteína transportadora ABCA1 en la población mexicana. A tal efecto, se ensayó el genoma de 393 personas. La Figura 3 muestra la frecuencia de ocurrencia de las distintas variantes de la proteína ABCA1. Como se pudiera anticipar, la variante R230R fue la prevalente en el 83 % de los sujetos. Sin embargo, las variantes R230C y C230C se presentaron en el 17 % y el 1 % de los examinados, respectivamente. Asimismo, se exploraron las asociaciones entre las cifras disminuidas de la fracción HDL del colesterol y las variantes de la proteína ABCA1. Fue llamativo encontrar que los valores séricos de la HDL estaban disminuidos en el 42 % de los sujetos portadores de los SNP R230C y C230C.<sup>11</sup>

Se ha estudiado la frecuencia poblacional de distribución de la variante SNP R230C del gen ABCA1. Todo parece indicar que esta variante está sobreexpresado en originarios mesoamericanos como los cora (29 %), los yaquis (21 %), los purepechas (21 %), los zapotecas (21 %), los mayas (20 %), y los otomí (8 %).<sup>12</sup>

Figura 3. Presencia de los distintos componentes del Síndrome metabólico en candidatos a donadores de sangre humana. *Izquierda:* Comportamiento del Síndrome metabólico en los sujetos examinados. *Derecha:* Frecuencia de ocurrencia de los distintos componentes del Síndrome metabólico.



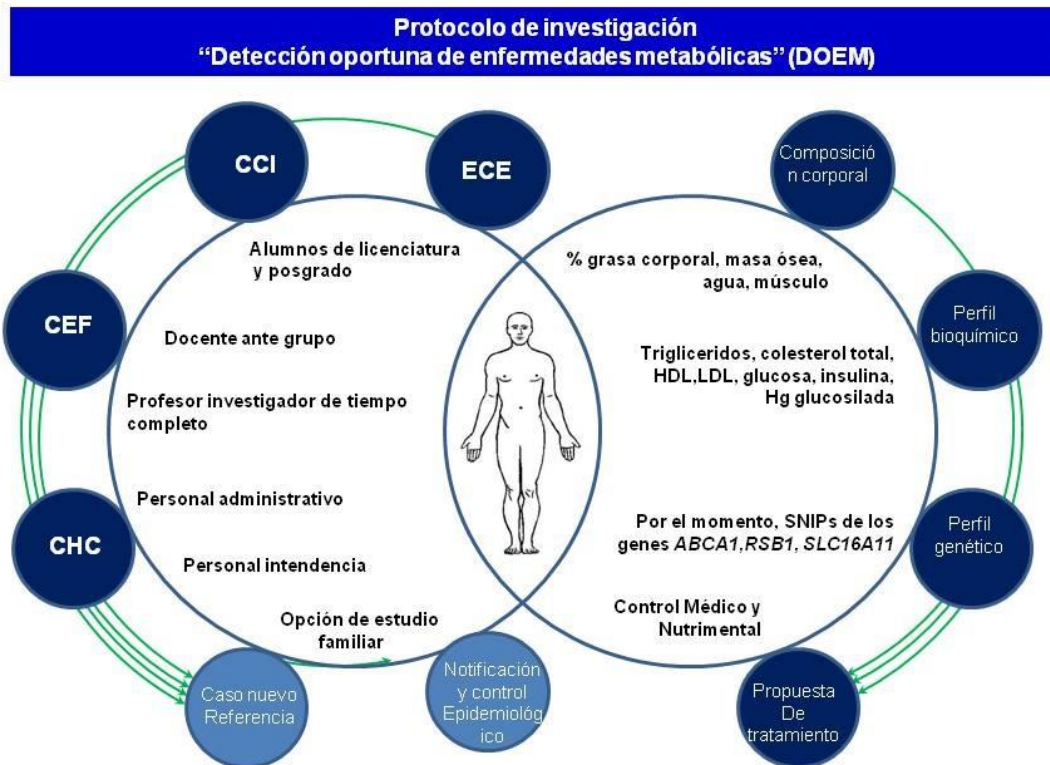
Fuente: Construcción propia de los autores.

### ***Sobre la proteína PPAR $\gamma$ y su papel en el metabolismo lipídico***

Las proteínas reunidas en la familia PPAR (del inglés *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*) se corresponden con receptores nucleares que actúan en realidad como factores de transcripción que afectan numerosos procesos metabólicos en respuesta a varios ligandos.<sup>13</sup> La aparición en la sangre de lípidos de origen dietético estimula (vía la activación de los receptores PPAR) la transcripción de genes involucrados en la internalización celular de los ácidos grasos y la deposición de los mismos como triglicéridos en el tejido adiposo, por un lado; y la captación y utilización de los ácidos grasos como combustible celular por el músculo esquelético.<sup>14</sup> Por consiguiente, solo es natural preguntarse si los genes PPAR existen en variantes genéticas que puedan asociarse con las dislipidemias observadas en los adultos mexicanos.

La Tabla 1 muestra los resultados de los análisis genómicos de las variantes SNP de las proteínas PPAR- $\gamma$  que se completaron en 5 sujetos aparentemente sanos que se presentaron con hipertrigliceridemia y/o hipoalfalipoproteinemia. En ellos se encontraron las variantes SNP reportadas en la literatura internacional, junto con otras novedosas. Algunas de estas variantes SNP se detectaron en la región intrónica del gen PPAR- $\gamma$ . En este punto se hace notar que estos son hallazgos preliminares, y que todavía se requiere comprender cómo estas variantes se integran dentro de la regulación del metabolismo del colesterol y la síntesis de las lipoproteínas encargadas de su transporte interorgánico.

Figura 4. Diagrama general de la propuesta de proyecto “Detección oportuna de enfermedades metabólicas”. El supraobjetivo del proyecto DOEM es examinar la interacción entre los determinantes clínicos, socioeconómicos, demográficos, de estructura familiar, de hábitos y costumbres, y la fisiología del sujeto participante. Leyenda: ECE: Expediente clínico-electrónico. CCI: Carta de consentimiento informado. CEF: Cuestionario de estructura familiar. CHC: Cuestionario de hábitos y costumbres.

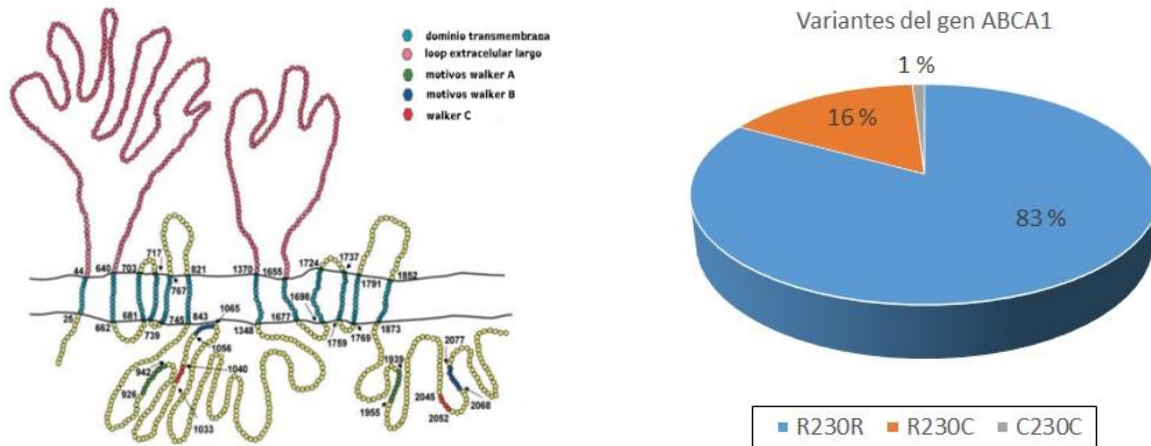


Fuente: Construcción propia de los autores.

## CONCLUSIONES

Las dislipidemias son un problema de salud pública incluso en los jóvenes mexicanos. Sucesivas encuestas nacionales han revelado una prevalencia creciente de las distintas formas de presentación de las dislipidemias proaterogénicas en los mexicanos de todas las edades. Se han descrito varios polimorfismos de nucleótidos únicos que pudieran incluir al sujeto al desarrollo de dislipidemias, lo que serviría para entender mejor los determinantes del riesgo cardiovascular en la población mexicana. La variante R230C de la proteína ABCA1 es un SNP que podría predisponer al sujeto a la ocurrencia de dislipidemias por cifras séricas disminuidas de la fracción HDL del colesterol, y que se sobreexpresa en la población mexicana. Asimismo, las proteínas PPAR- $\gamma$  que actúan como receptores nucleares pueden existir en diferentes variantes de conjunto con dislipidemias proaterogénicas. Los hallazgos son preliminares y todavía aguardan por una mejor realización del significado molecular y clínico de los mismos.

Figura 5. La proteína ABCA1 en el metabolismo de los lípidos y el colesterol. *Izquierda*: Estructura molecular de la proteína. *Derecha*: Variantes genéticas de la proteína ABCA1 encontradas en adultos mexicanos.



Fuente: Construcción propia de los autores.

## AGRADECIMIENTOS

A todos los colaboradores del proyecto DOEM: Hospital del Niño y del Adolescente Morelense: Dra. Patricia Ontiveros Nevares y Dra. Valeria Ocampo Roosens; Hospital General de Cuernavaca “Dr. José G. Parres”; Dra. Yolanda Gálvez Molina; Instituto Mexicano del Seguro Social: Dr. Fernando Zenteno Romero; Instituto Nacional de Pediatría: Dr. Oscar Alberto Pérez González; y *Children’s Mercy Hospital*: Dr. Terrie Flatt.

A las instituciones que apoyaron la realización del proyecto DOEM: la Universidad Autónoma del Estado de Morelos en Cuernavaca, la Secretaría de Educación Pública, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), la Red Farmed, y Rubio Pharma y Asociados SA De CV.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Meza R, Barrientos-Gutierrez T, Rojas-Martinez R, Reynoso-Noverón N, Palacio-Mejia LS, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila M. Burden of type 2 Diabetes in Mexico: Past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med* 2015;81:445-50.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N; *et al.*; for the IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diab Res Clin Pract* 2019;157:107843. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822719312306>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.

Tabla 1. Polimorfismos de nucleótidos únicos (del inglés SNP por *Single Nucleotide Polymorphisms*) de las proteínas receptores nucleares PPAR- $\gamma$  identificados en muestras de genomas obtenidas de 5 mexicanos. *Color verde*: nuevas variantes. *Color rojo*: SNP reportado en la literatura especializada. *Color naranja*: SNP esperado. Leyenda: RI: Región intrónica. HT: Hipertrigliceridemia. HA: Hipoalfalipoproteinemia.

| SNPs descritos | Ubicación | Cambio de base | Muestra 145         | Muestra 045         | Muestra 109         | Muestra 115         | Muestra 029 |
|----------------|-----------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| DISLIPIDEMIA   |           |                | HT, HA              | HA                  | HT, HA              | HT, HA              | HA          |
| RI             | 96793-94  | delCT          | CT                  | -                   | CT                  | CT                  | CT          |
| RI             | 96809     | T>C            | K (G T)             | -                   | T>G                 | K (G T)             | K (G T)     |
| RI             | 96841     | A>G            | A                   | -                   | A                   | A                   | A           |
| Pro12Ala,      | 96890     | C>G            | C                   | C>A<br>Pro12Thr     | C                   | C                   | C           |
| Asn42Ser,      | 96897     | A>G            | M (A C)<br>Asn42Thr | A>T<br>Asn43Ile     | M (A C)<br>Asn42Thr | A                   | A           |
| Phe43Leu,      | 96899     | T>C            | T                   | T                   | T                   | T                   | T           |
| Ile45Phe,      | 96905     | A>T            | A                   | A                   | A                   | A                   | A           |
| Val48Met,      | 96914     | G>A            | G                   | G>T<br>Val48Leu     | G                   | G                   | G           |
| Asp49Glu,      | 96919     | T>G            | T                   | T                   | T                   | T                   | T           |
| Ser51Phe,      | 96924     | C>T            | C                   | C                   | C                   | C                   | C           |
| Ser51=,        | 96925     | C>T            | C                   | C                   | C                   | C                   | C           |
| Val52Ile,      | 96926     | G>A            | G                   | G                   | G                   | G                   | G           |
| Ile62Val,      | 96956     | A>G            | A                   | A                   | A                   | A                   | A           |
| Ile62Asn,      | 96957     | T>A            | T                   | T                   | T                   | T                   | T           |
| Ser71Cys,      | 96984     | C>G            | C                   | C                   | C                   | C                   | C           |
| Ser72=,        | 96988     | C>T            | C                   | C                   | C                   | C                   | C           |
| Ser74=         | 96994     | T>A            | T                   | T                   | T                   | T                   | T           |
| 139A>C         | 96995     | A>G            | A                   | A                   | A                   | A                   | A           |
| Asnp80=        | 97012     | C>T            | C                   | C                   | C                   | M (A C)<br>Asn80Glu | C           |
| Thr84Pro,      | 97022     | A>C            | M (A C)             | W (A T)<br>Thr84Ser | M (A C)             | M (A C)             | M (A C)     |
| Ala91Thr,      | 97043     | G>A            | G                   | G>C<br>Ala91Pro     | G                   | G                   | G           |
| Asp92Asn,      | 97046     | G>A            | R (G A)             | G>A                 | G                   | G                   | R (G A)     |
| Asp96Asn,      | 97058     | G>A            | G                   | G                   | G                   | G                   | G           |

Fuente: Construcción propia de los autores.

- Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza-Tobías A, Medina C, Barquera S. Hipertensión arterial en adultos mexicanos: Prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. *Ensanut MC* 2016. *Salud Pública México* 2018;60:233-43.
- Han TS, Lean ME. Metabolic syndrome. *Medicine* 2015;43:80-7.
- Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation- mechanisms and therapeutic targets. *Arteriosc Thromb Vasc Biol* 2012;32: 1771-6.

6. Hernández PM, Carrasco DD, Siani C, Pierlot R, Gómez MM, Paredez BR.; *et al.* Hábitos al comer y riesgo de desarrollar Síndrome Metabólico o Resistencia a la Insulina en adultos mexicanos. Rev Salud Tlaxcala Disponible en: <https://www.saludtlax.gob.mx/documentos/revista/vol6/Art03Vol6.pdf>. Fecha de última visita: 29 de Julio del 2020.
7. Takahashi K, Kimura Y, Kioka N, Matsuo M, Ueda K. Purification and ATPase activity of human ABCA1. J Biol Chem 2006;281:10760-8.
8. Attie AD. ABCA1: At the nexus of cholesterol, HDL and atherosclerosis. TIBS Trends Biochem Sci 2007;32:172-9.
9. Brunham LR, Singaraja RR, Pape TD, Kejariwal A, Thomas PD, Hayden MR. Accurate prediction of the functional significance of single nucleotide polymorphisms and mutations in the ABCA1 gene. PLoS Genetics 2005;1(6):e83. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pgen.0010083>. Fecha de última visita: 29 de Julio del 2020.
10. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F, Garcia-Rios A, Fuentes F, Marin C; *et al.* ABCA1 gene variants regulate postprandial lipid metabolism in healthy men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:1051-7.
11. Álvarez Bahena MJ, Salgado Balderas KM, García Leyva JA, Garduño Pineda C, Barranco Barreto M, Guillén G; *et al.* Identificación de variantes genéticas relacionadas con el desarrollo de dislipidemias y diabetes, en el donador de sangre humana. En: Resúmenes de Trabajos Libres del XIII Congreso, 2015, de la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional AC [Editor: Asociación Mexicana de Medicina Transfusional AC]. Rev Mex Medicina Transfusional 2015;8(1 Supl):S3. Disponible en: <https://www.ammtac.org/docs/revistas/Vol8sup1.pdf>. Fecha de última visita: 29 de Julio del 2020.
12. Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hünemeier T; *et al.* A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. Hum Mol Genet 2010;19:2877-85.
13. Spiegelman BM. PPAR-gamma: Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. Diabetes 1998;47:507-14.
14. Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma. Eur J Pharmacol 2016;785:44-9.