



Memoria del 46.º Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

Frecuencia del SNP rs405509 del gen ApoE en población pediátrica de San Luis Potosí como posible marcador de riesgo cardiovascular.

Frequency of SNP rs405509 ApoE gene in pediatric population in San Luis Potosi as a possible biomarker of cardiovascular risk.

Almendra-Pegueros, Rafael¹, Mares-García, América¹, Moreno-Rodríguez, Samharia², Portales-Pérez Diana Patricia² y Montero-Morán, Gabriela^{2*}

1. Laboratorio de Investigación Traslacional en Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
2. Laboratorio de Inmunología y Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

* Correspondencia. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Dr. Manuel Nava 6 – Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., CP 78210 Tel. +52 (444) 826-2300 Ext 6594. gabriela.montero@uaslp.mx

Resumen

Actualmente el país se encuentra ante una problemática importante en salud pública: el aumento en la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), lo que ha derivado en un incremento en el gasto económico en materia de salud. Por lo que surge la necesidad de identificar nuevas estrategias de estratificación de riesgo a ECNT y diseñar mejores estrategias de prevención y de tratamiento. En la búsqueda de marcadores de riesgo se ha logrado identificar algunos polimorfismos genéticos (SNPs) asociados al aumento de peso y las ECNT. Entre estos SNPs, el rs405509 del gen ApoE ha demostrado incrementar el riesgo a ECNT. Sin embargo, la presencia y frecuencia de este SNP no ha sido reportada en la población pediátrica mexicana. Por ello se realizó la búsqueda del SNP en 359 niños, entre 6 y 19 años del estado de San Luis Potosí. A partir de una muestra salival, se extrajo el ADN genómico, y se hizo secuenciación de muestras por medio de una PCR alelo-específica. Se encontró que el 72.4% de la población presenta algunos de los genotipos de riesgo (AC, CC). Genotipos previamente asociados al riesgo cardiovascular (RCV), dejando así una línea de investigación importante para conocer el

Abstract

The country is currently facing a major problem in public health: the increase in the prevalence of chronic non-communicable diseases (NCDs), which has resulted in an increase in economic spending on health. Therefore, the need to identify new risk stratification strategies to NCDs rises for better prevention and treatment. In the search for risk markers have been identified Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) associated with weight gain and NCDs. Among these SNPs, the rs405509 of the ApoE gene has been shown to increase the Cardiovascular Risk (CVR). However, the presence and frequency of this SNP has not been reported in the Mexican pediatric population. Therefore, the SNP was searched for in 359 children, between 6 and 19 years of age in the state of San Luis Potosí. From a salivary sample, genomic DNA was extracted, and samples were sequenced by means of an allele-specific PCR. It was found that 72.4% of the population presents some of the risk genotypes (AC, CC). Genotypes previously associated with cardiovascular risk (CVR), thus leaving an important line of research to know the effect of this SNP on markers CVR.

efecto de dicho SNP en los marcadores de RCV.

Palabras clave: enfermedades crónicas no transmisibles, polimorfismos de un solo nucleótido, apolipoproteína E, riesgo cardiovascular, población pediátrica.

Key words: non-communicable chronic diseases, single nucleotide polymorphisms, apolipoprotein E, cardiovascular risk, pediatric population.

Introducción

Sobrepeso, obesidad y enfermedades crónicas en México

El crecimiento demográfico y los cambios sociales y económicos propios del desarrollo de los países han derivado en la transición epidemiológica y nutricional, término otorgado a los cambios en la forma de enfermarse y morir, lo que ha dado lugar a nuevos retos en salud pública. Estos cambios están caracterizados por la reducción en la mortalidad por enfermedades infecciosas y un aumento en la mortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) [1]. A partir de esto, es que visualizamos el actual perfil de salud en México, que nos ubica en la doble carga de la malnutrición, con énfasis en el sobrepeso y obesidad; y sus repercusiones en las ECNT [2].

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición a Medio Camino (ENSANUT-MC) 2016, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad para la población mayor de 20 años, ambos sexos, es de 72.5%, un incremento en 1.3 puntos porcentuales del 2012 al 2016. Para la población escolar se determinó una prevalencia de 33.2%, mientras que en los adolescentes fue de 36.3%, 1.4 puntos porcentuales superior a la prevalencia del 2012 [3].

Aunado con las tasas de sobrepeso y obesidad, el 25.5% de los adultos mayores de 20 años fueron clasificados como hipertensos [4]. El 28% informaron haber recibido un diagnóstico previo de hipercolesterolemia [3], mientras que el 9.4% refirieron diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) al momento de la encuesta, presentando un incremento de 2.2% respecto a los datos del 2012, especialmente en los mayores de 60 años, siendo las úlceras, amputaciones y daño microvascular, de las principales complicaciones asociadas a la enfermedad [5].

La carga económica, social y de los servicios de salud que representan las tasas de ECNT en el país, en especial de las enfermedades cardiovasculares (ECV), ha originado una mayor necesidad para identificar estrategias adecuadas de prevención, diagnóstico y tratamiento que conlleven a la atención oportuna con

el mayor éxito posible. Es aquí donde herramientas de tamizaje adecuado como la identificación de marcadores genéticos identificados como de riesgo a ciertas enfermedades podría tener injerencia para mejorar el perfil de salud de la población.

Marcadores genéticos y enfermedades crónicas no transmisibles

La etiología del sobrepeso y obesidad, y posterior evolución a sus comorbilidades (DM2, enfermedades cardiovasculares, hepáticas, demencia, osteoartritis, apnea, cáncer y otras), está integrada por una interrelación de numerosos factores que afectan los bloques claves del aumento de peso: la ingesta alimentaria, el metabolismo y gasto energético; y la actividad física [6]. Estos factores pueden ser agrupados en factores sociales o ambientales; que incluyen el ambiente y la mercadotecnia alimentaria, sistemas económicos, patrones de consumo de alimentos, lugares de trabajo y sistemas de transporte. Entre los factores biológicos se encuentran los mecanismos genéticos, insulino-resistencia, la microbiota intestinal y las señales de intercomunicación entre esta con el cerebro, tejido adiposo, páncreas, hígado y otros.

Estudios previos han reportado que entre el 40 y el 70% de la variabilidad en el Índice de Masa Corporal (IMC), es explicado por la herencia [7], por lo que inicialmente se establece la búsqueda de genes asociados con el sobrepeso/obesidad. El mecanismo de acción de los genes asociados con el incremento del peso corporal se puede agrupar en: estimulantes o inhibidores del apetito, relacionados al gasto energético, regulación del metabolismo y adipogénesis [8]. Entre ellos, los genes FTO, PCSK1, MC4R y CTNBL1 han sido identificados como los principales relacionados a los casos de sobrepeso/obesidad poligénica, obesidad con mayor frecuencia en la población [9].

Para el caso de la población mexicana, se ha logrado identificar algunos polimorfismos genéticos asociados al aumento de peso, tales como: SNP en el receptor de TAS1R2 [10], SNP rs2071749 del gen Heme Oxygenase-1 [11], cambios en la expresión de genes como los ADRB1, ADIPOR 1, GHRL y FTO

[12–14], SNP rs1805134 del gen LEPR [15], el SNP A-604G del gen GHRL [16], SNP Gln223Arg [17], alelo T54 del gen FABP2 [18], y el SNP PON1-L55M [19], entre otros que siguen en investigación con posibilidades de encontrar su participación en el mecanismo del aumento de peso.

Estas asociaciones se han obtenido con indicadores antropométricos importantes como la circunferencia de cintura, el IMC, el Índice Cintura-Talla (ICT) o el Índice Cintura-Cadera (ICC) [20], es así que algunos de estos SNPs, presentan relación con el riesgo o indicadores de riesgo cardiovascular.

Marcadores genéticos de riesgo para enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades como la hipertensión arterial, dislipidemias, infarto agudo al miocardio, angina de pecho, eventos cerebrovasculares y otras, son identificadas como enfermedades cardiovasculares, las cuales se encuentran posicionadas como una de las principales causas de muerte en las sociedades occidentales [21]. Se ha estimado que en Estados Unidos de Norteamérica cerca de 800,000 individuos padecen alguna enfermedad cardiovascular [22].

Dentro de los factores de riesgo de mayor relevancia para la presencia de estas patologías se encuentran: el hábito tabáquico, presión sanguínea elevada, perfil glucolipídico alterado y otras condiciones psicosociales, como el acceso a servicios de salud, dieta inadecuada y reducción de la actividad física con incremento en el sedentarismo. Dentro del estudio de los factores de riesgo de origen biológico, se ha observado que la expresión de ciertos genes podría influir en la presencia de dichos factores y condicionar un mayor riesgo a ECV.

Algunos de los genes comentados anteriormente y relacionados al aumento de peso o sobrepeso/obesidad en población mexicana, también guardan relación con los factores de riesgo cardiovascular, entre ellos: SNP Gln223Arg [17], alelo T54 del gen FABP2 [18], el FTO [12] y el SNP en el receptor de TAS1R2 [10].

Uno de los mecanismo genéticos que han generado interés en la investigación biomédica de las enfermedades cardiovasculares ha sido el involucrado con la Apolipoproteína E.

Apolipoproteína E y su relación con las enfermedades cardiovasculares

La apolipoproteína E (APOE) tiene participación importante en el metabolismo de lípidos, a partir de la

interacción con los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLRs). Así que, polimorfismos en el gen codificador de la APOE han sido asociados a desórdenes metabólicos [24, 25], con incremento en el riesgo cardiovascular.

Dentro de los polimorfismos en APOE en población mexicana, se han estudiado los rs429358, rs7412, rs688. Se ha encontrado un mayor riesgo cardiovascular en mujeres con la isoforma APO E4 en comparación con la APO E3. Mientras que el genotipo TT del gen LDLR (rs688) no presentó asociación con los niveles de colesterol total o los niveles de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL) [26].

De los polimorfismos del gen APOE, el SNP rs405509 no ha sido identificado en población pediátrica mexicana, y se ha demostrado relación de este SNP con enfermedades crónicas como la apnea obstructiva del sueño y Alzheimer [27, 28], así como también con enfermedades cardiovasculares; sin embargo, hay poca información para México.

Con los antecedentes previos y de acuerdo con el incremento en las tasas de sobrepeso y obesidad en todas las etapas del ciclo vital, es necesario identificar la presencia de polimorfismos que puedan conferir riesgo a las enfermedades cardiovasculares. Es así que uno de los objetivos de nuestra investigación fue identificar la frecuencia de los genotipos del SNP rs405509 del gen ApoE en población pediátrica de San Luis Potosí.

Metodología

Tipo de estudio y selección de pacientes

Se diseñó un estudio transversal descriptivo, con un muestreo por conglomerados, que incluyó a niños y adolescentes inscritos a escuelas públicas registradas ante la Secretaría de Educación del Gobierno del Estado de San Luis Potosí (SEGE). El estudio cubrió a dos de las cuatro regiones del estado: Centro y Altiplano Potosino y participaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión: menores a 18 años, nacidos de padres mexicanos, sin diagnóstico previo de enfermedades endocrinológicas y metabólicas, y que completaron la muestra suficiente de saliva. Todos los padres de los niños/adolescentes incluidos, firmaron la carta de consentimiento informado mientras que los niños/adolescentes firmaron la carta de consentimiento informado. Se realizó el registro de las siguientes variables sociodemográficas: sexo, edad y lugar de residencia.

Aprobación ética

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité Estatal de Investigación y Ética en Investigación de la Secretaría de Salud del Estado, con número de registro: SLP/006-2015.

Extracción de DNA y genotipificación

Extracción de DNA salival

En ayuno de 8 horas y previo al lavado de dientes, se recolectó una muestra de saliva de 2mL en un contenedor del kit SalivaGene Collection Module II de STRATEC Molecular. Se añadió estabilizador a la muestra, se agitó durante 15 segundos y se conservó a temperatura ambiente de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Posteriormente se realizó la extracción de DNA genómico con el kit SalivaGene DNA HTS de STRATEC Molecular, siguiendo las indicaciones del fabricante.

Genotipificación

La genotipificación fue realizada a partir de una PCR alelo-específica, usando la plataforma de nanofluidos Fluidigm y el protocolo para SNP Type Assays el cual consiste en preparar las muestras en el controlador con la configuración predeterminada para las cámaras de reacción y finalmente leer los resultados en el EP1 para la detección por fluorescencia.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, las variables continuas se presentan como medias y desviaciones estándar, o mediana y rangos intercuartílicos cuando la distribución fuera no normal. El análisis de las variables categóricas se realizaron con frecuencias y porcentajes, mismas que fueron comparadas entre las comunidades con la prueba de Chi². Se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg (HW). Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el software RStudio versión 1.1.453, considerándose como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 359 niños/adolescentes, que cumplieron los criterios de inclusión. Proveniente de los siguientes municipios: San Luis Potosí, Ahualulco, Matehuala y Villa de Guadalupe. La mayor parte de la población estuvo integrada por el sexo femenino (51.53%), con una media de edad de 13.2 ± 3.4 años, y

con mayor participación del municipio de Matehuala 42.1%.

Tabla 1. Características de la población estudiada.

Variable	n=359
Edad* (años)	13.2±3.4
Sexo (Femenino)	51.53%
SNP rs405509 (%)	
AA	27.6%
AC	56.2%
CC	16.2%
Municipio	
San Luis Potosí	17%
Ahualulco	28.1%
Matehuala	42.1%
Villa de Gpe.	12.8%

* se representa media y desviación estándar.

En cuanto a los genotipos del SNP rs405509 del gen APOE, sólo el 27.6% de la población presenta el genotipo de referencia (AA), mientras que en el 16.2% se encontró el genotipo identificado como de mayor riesgo (CC) para enfermedades como apnea obstructiva del sueño, Alzheimer y enfermedades cardiovasculares (Ver Tabla 1).

La distribución de los genotipos entre los municipios participantes fueron diferentes y con significancia estadística ($p=0.025$) (Ver Tabla 2).

A partir de la determinación del equilibrio de Hardy-Weinberg se obtuvo un valor de 8.037, valor por encima del valor ideal, por lo tanto se puede identificar que la presencia de este SNP no cumple el equilibrio de Hardy-Weinberg, pudiendo ser atribuido a factores como el tamaño de la muestra, la selección natural o los procesos migratorios que ha sufrido la población.

Discusión y Conclusiones

Nuestro estudio que buscó identificar los genotipos del SNP rs405509 del gen APOE en población pediátrica es uno de los primeros estudios realizados en el país. Se logró integrar información oportuna de la presencia de marcadores genéticos asociados a ECNT como las enfermedades cardiovasculares, y así favorecer el desarrollo de estrategias adecuadas de prevención y tratamiento de estas patologías; las cuales han reportado un incremento importante tanto en adultos como en la población pediátrica.

Tabla 2. Distribución de los genotipos del SNP rs405509 del gen APOE de acuerdo a los municipios participantes.

Municipio	San Luis Potosí	Ahualulco	Matehuala	Villa de Guadalupe	Valor p
rs405509					
AA	6.4%	7.8%	10.6%	2.8%	0.025*
AC	8.9%	17.8%	21.7%	7.8%	
CC	1.7%	2.5%	9.7%	2.2%	

* Prueba de Chi²

De acuerdo a los reportes previos, la presencia del alelo C, del SNP estudiado, confiere mayor riesgo a las ECNT [25–28, 30], cruzando esta información con la frecuencia de dicho alelo en nuestra población, se podría encontrar al 72.4% de la población con mayor riesgo a dichas patologías. El municipio de Matehuala concentra la mayor población con esta característica, situación que podría ser explicada por la mayor participación de este municipio frente a los otros tres que sirven de comparación.

En cuanto al equilibrio de Hardy-Weinberg, nuestra población no presenta un comportamiento habitual, lo que podría ser atribuido al tamaño de la muestra, la selección natural o los procesos migratorios que ha sufrido la población, y que en comunidades como las del estado de San Luis Potosí es muy frecuente.

A pesar de las desventajas mencionadas, nuestro estudio logró demostrar que el uso de técnicas de toma de muestra no invasivas, como lo es la muestra salival, mejora la participación de más sujetos en comparación con la toma de muestra sanguínea. Junto con ello la genotipificación se realizó con la integración de

tecnología de nanofluidos Fluidigm, que permitió la identificación de más SNPs en una sola medición. La relación reportada de SNPs con ECNT serán de sumo interés para nuestro estudio y la posible prevención de estas enfermedades.

En este estudio sólo se muestra la frecuencia alélica del SNP rs405509, siendo necesario continuar el análisis de nuestra información y de ser posible lograr identificar su relación con marcadores de sobrepeso/obesidad o de riesgo cardiovascular en nuestra población; así como un posible efecto mayoritario de dicho riesgo cuando se presente en combinación con otro o más SNPs.

Con los datos aquí presentados y la información previa disponible, identificamos que el uso de marcadores de mecanismos genéticos relacionados con ECNT y a partir de la aplicación del desarrollo tecnológico, podemos tener herramientas adecuadas para la estratificación del riesgo a las ECNT y así diseñar estrategias de prevención oportuna, por lo que se sugiere continuar con líneas de investigación similares a ésta.

Referencias

- Arredondo-García, José Luis, Carranza-Rodríguez, Nora, Vázquez-Cruz, Margarita, and Rodríguez-Weber, Miguel Ángel (2003) Transición epidemiológica. *Acta Pediatr Mex.* **24**, 46–56
- Gutiérrez, JP, Rivera-Dommarco, J, Shamah-Levy, T, Villalpando-Hernández, S, Franco, A, Cuevas-Nasu, L, Romero-Martínez, M, and Hernández-Ávila, M (2012) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. [online] <https://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf> (Accessed June 12, 2018)
- Shamah-Levy, T., Cuevas Nasu, L., Rivera Dommarco, J., and Hernández Ávila, Mauricio (2016) *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016*
- Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Pedroza-Tobías, A., Medina, C., and Barquera, S. (2018) Hipertensión arterial en adultos mexicanos: prevalencia, diagnóstico y tipo de tratamiento. *Ensanut MC 2016. Salud Pública de México.* **60**, 233
- Rojas-Martínez, R., Basto-Abreu, A., Aguilar-Salinas, C. A., Zárate-Rojas, E., Villalpando, S., and Barrientos-Gutiérrez, T. (2018) Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Pública de México.* **60**, 224
- Blüher, M. (2019) Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology.* **10.1038/s41574-019-0176-8**
- Farooqi, I. S., and O'Rahilly, S. (2006) Genetics of Obesity in Humans. *Endocrine Reviews.* **27**, 710–718
- Bell, C. G., Walley, A. J., and Froguel, P. (2005) The genetics of human obesity. *Nature Reviews Genetics.* **6**, 221–234
- Choquet, H., and Meyre, D. (2011) Genetics of Obesity: What have we Learned? *Current Genomics.* **12**, 169–179
- Ramos-Lopez, O., Panduro, A., Martínez-Lopez, E., and Roman, S. (2016) Sweet Taste Receptor TAS1R2 Polymorphism (Val191Val) Is Associated with a Higher Carbohydrate Intake and Hypertriglyceridemia among the Population of West Mexico. *Nutrients.* **8**, 101
- Jiménez-Osorio, A. S., González-Reyes, S., García-Niño, W. R., Moreno-Macias, H., Rodríguez-Arellano, M. E., Vargas-Alarcón, G., Zúñiga, J., Barquera, R., and Pedraza-Chaverri, J. (2016) Association of Nuclear Factor-Erythroid 2-Related Factor 2, Thioredoxin Interacting Protein, and Heme Oxygenase-1 Gene Polymorphisms with Diabetes and Obesity

- in Mexican Patients. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. **2016**, 1–8
12. Mejía-Benítez, A., Klünder-Klünder, M., Yengo, L., Meyre, D., Aradillas, C., Cruz, E., Pérez-Luque, E., Malacara, J. M., Garay, M. E., Peralta-Romero, J., Flores-Huerta, S., García-Mena, J., Froguel, P., Cruz, M., and Bonnefond, A. (2013) Analysis of the contribution of FTO, NPC1, ENPP1, NEGR1, GNPDA2 and MC4R genes to obesity in Mexican children. *BMC Medical Genetics*. 10.1186/1471-2350-14-21
 13. Ulloa-Martínez, M., Burguete-García, A. I., Murugesan, S., Hoyo-Vadillo, C., Cruz-Lopez, M., and García-Mena, J. (2016) Expression of candidate genes associated with obesity in peripheral white blood cells of Mexican children. *Archives of Medical Science*. **5**, 968–976
 14. García-Solís, P., Reyes-Bastidas, M., Flores, K., García, O. P., Rosado, J. L., Méndez-Villa, L., García-G, C., García-Gutiérrez, D., Kuri-García, A., Hernández-Montiel, H. L., Soriano-Leon, O., Villagrán-Herrera, M. E., and Solís-Sainz, J. C. (2016) Fat mass obesity-associated (FTO) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *British Journal of Nutrition*. **116**, 1834–1840
 15. Rojano-Rodríguez, M. E., Beristain-Hernandez, J. L., Zavaleta-Villa, B., Maravilla, P., Romero-Valdovinos, M., and Olivo-Díaz, A. (2016) Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients. *Hereditas*. 10.1186/s41065-016-0006-0
 16. Llamas-Covarrubias, I. M., Llamas-Covarrubias, M. A., Martínez-López, E., Zepeda-Carrillo, E. A., Rivera-León, E. A., Palmeros-Sánchez, B., Alcalá-Zermeño, J. L., and Sánchez-Enríquez, S. (2017) Association of A-604G ghrelin gene polymorphism and serum ghrelin levels with the risk of obesity in a Mexican population. *Molecular Biology Reports*. **44**, 289–293
 17. Guizar-Mendoza, J. M., Amador-Licona, N., Flores-Martínez, S. E., López-Cardona, M. G., Ahuatzin-Trémery, R., and Sánchez-Corona, J. (2005) Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene and traits related to obesity in Mexican adolescents. *Journal of Human Hypertension*. **19**, 341–346
 18. Martínez-López, E., Ruíz-Madrígal, B., Hernández-Cañaveral, I., and Panduro, A. (2007) Association of the T54 allele of the FABP2 gene with cardiovascular risk factors in obese Mexican subjects. *Diabetes and Vascular Disease Research*. **4**, 235–236
 19. Martínez-Salazar, M. F., Almenares-López, D., García-Jiménez, S., Sánchez-Alemán, M. A., Juantorena-Ugás, A., Ríos, C., and Monroy-Noyola, A. (2011) Relationship between the paraoxonase (PON1) L55M and Q192R polymorphisms and obesity in a Mexican population: a pilot study. *Genes & Nutrition*. **6**, 361–368
 20. Loos, R. J. F. (2017) The Genetic Determinants of Common Obesity-Susceptibility. in *Adipose Tissue Biology* (Symonds, M. E. ed), pp. 383–425, Springer International Publishing, Cham, 10.1007/978-3-319-52031-5_11
 21. Barquera, S., Pedroza-Tobías, A., Medina, C., Hernández-Barrera, L., Bibbins-Domingo, K., Lozano, R., and Moran, A. E. (2015) Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Archives of Medical Research*. **46**, 328–338
 22. Writing Group Members, Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., Dai, S., Ford, E. S., Fox, C. S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Makuc, D. M., Marcus, G. M., Marelli, A., Matchar, D. B., Moy, C. S., Mozaffarian, D., Mussolino, M. E., Nichol, G., Paynter, N. P., Soliman, E. Z., Sorlie, P. D., Sotoodehnia, N., Turan, T. N., Virani, S. S., Wong, N. D., Woo, D., and Turner, M. B. (2012) Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. **125**, 188–197
 23. Winham, S. J., de Andrade, M., and Miller, V. M. (2015) Genetics of cardiovascular disease: Importance of sex and ethnicity. *Atherosclerosis*. **241**, 219–228
 24. Hatters, D. M., Peters-Libeu, C. A., and Weisgraber, K. H. (2006) Apolipoprotein E structure: insights into function. *Trends in Biochemical Sciences*. **31**, 445–454
 25. Petkeviciene, J., Smalinskiene, A., Luksiene, D. I., Jureniene, K., Ramazauskiene, V., Klumbiene, J., and Lesauskaite, V. (2012) Associations between Apolipoprotein E Genotype, Diet, Body Mass Index, and Serum Lipids in Lithuanian Adult Population. *PLoS ONE*. **7**, e41525
 26. Cahua-Pablo, G., Cruz, M., Moral-Hernández, O. del, Leyva-Vázquez, M. A., Antúnez-Ortiz, D. L., Cahua-Pablo, J. A., Alarcón-Romero, L. del C., Ortuño-Pineda, C., Moreno-Godínez, M. E., Hernández-Sotelo, D., and Flores-Alfaro, E. (2016) Elevated Levels of LDL-C are Associated With ApoE4 but Not With the rs688 Polymorphism in the *LDLR* Gene. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. **22**, 465–470
 27. Kalra, M., Pal, P., Kaushal, R., Amin, R. S., Dolan, L. M., Fitz, K., Kumar, S., Sheng, X., Guha, S., Mallik, J., Deka, R., and Chakraborty, R. (2008) Association of ApoE genetic variants with obstructive sleep apnea in children. *Sleep Medicine*. **9**, 260–265
 28. Bizzarro, A., Seripa, D., Acciarri, A., Matera, M. G., Pilotto, A., Tiziano, F. D., Brahe, C., and Masullo, C. (2009) The complex interaction between APOE promoter and AD: an Italian case-control study. *European Journal of Human Genetics*. **17**, 938–945
 29. Paré, G., Serre, D., Brisson, D., Anand, S. S., Montpetit, A., Tremblay, G., Engert, J. C., Hudson, T. J., and Gaudet, D. (2007) Genetic Analysis of 103 Candidate Genes for Coronary Artery Disease and Associated Phenotypes in a Founder Population Reveals a New Association between Endothelin-1 and High-Density Lipoprotein Cholesterol. *The American Journal of Human Genetics*. **80**, 673–682
 30. Rudkowska, I., Dewailly, E., Hegele, R. A., Boiteau, V., Dubé-Linteau, A., Abdous, B., Giguere, Y., Chateau-Degat, M.-L., and Vohl, M.-C. (2013) Gene-diet interactions on plasma lipid levels in the Inuit population. *British Journal of Nutrition*. **109**, 953–961



DRA. GABRIELA MONTERO MORÁN

Nació en la Ciudad de México donde cursó sus estudios de Licenciatura en Biología en la Universidad Nacional autónoma de México (UNAM), para luego realizar su Doctorado en Ciencias Químicas con especialidad en Bioquímica (UNAM). Realizó estancias de investigación a nivel Nacional en el Instituto de Biotecnología de la UNAM con el nombramiento de Investigador asociado C de Tiempo Completo, en el Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad, LANGEBIO de Irapuato Guanajuato, así como en el Instituto Potosino de Investigación Científica y

Tecnológica, IPICyT.

En el extranjero en el Medical Research Council, Cambridge, Inglaterra. Así como en Institut de Genetique et Microbiologie, Unité de Biochimie Structurale de la Universidad de PARIS-SUD, Orsay. Francia, en el Department of Nutritional Sciences de la Universidad de Rutgers, The State University of New Jersey, US.

Trabaja en proyectos de Investigación del Laboratorio de Inmunología Biología Celular y Molecular (IBCM) de la Facultad de Ciencias Químicas en la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Es parte del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I.

Entre sus diversos trabajos de investigación destacan sus aportes a la investigación básica de los mecanismos de enzimas alostéricas, estudios biofísicos, biología molecular e ingeniería de proteínas.

Recientemente, ha implementado la aplicación de la medicina de precisión en el área de la salud a través de la comercialización de pruebas genéticas un área nueva de aplicaciones a nivel clínico.