

Asociación de las dislipidemias con el SNP rs5888 (exón 8) del gen SR-B1

Francisco Emanuel Velásquez Hernández
velasquez3012@outlook.com

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca
Oaxaca-México

José Santos Ángeles-Chimal[†]
QPD

Jesús Santa Olalla-Tapia[†]
QPD

Luis Alberto Hernández-Osorio
luisheol48@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8411-3376>
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca
Oaxaca-México

Elias Aldair Patiño Carro
carropat0002@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1662-0979>
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca
Oaxaca-México

Adriana Guadalupe Pérez Ruiz
aperezr.quim@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9009-6602>
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca
Oaxaca-México

Armando Herrera-Arellano
armandoha_mx@yahoo.com.mx

<https://orcid.org/0000-0002-8499-2339>
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Cuernavaca-México

Oscar Ivan Salgado Rodriguez
<https://orcid.org/0009-0008-4131-7502>

ibtoscar@gmail.com
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Correspondencia: velasquez3012@outlook.com

Artículo recibido 27 enero 2023 Aceptado para publicación: 27 febrero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Velásquez Hernández, F. E., Ángeles-Chimal, J. S., Olalla-Tapia, J. S., Hernández-Osorio, L. A., Patiño Carro, E. A., Pérez Ruiz, A. G., Herrera-Arellano, A., & Salgado Rodriguez, O. I. (2023). Asociación de las dislipidemias con el SNP rs5888 (exón 8) del gen SR-B1. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 10221-10232. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.5207

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte de las enfermedades no transmisibles en el mundo, figurando las dislipidemias como una irregularidad frecuente y principal factor de riesgo. El gen SCARB1 codifica el receptor SR-B1, el cual participa en la depuración del colesterol y captación selectiva de HDL. La sobre expresión del SR-B1 disminuye el HDL-C y la aterosclerosis, mientras que su ausencia incrementa el HDL-C y eleva la aterosclerosis. Objetivo. Identificar el tipo de asociación de las dislipidemias con el SNP rs5888 del gen SRB1 (exón 8) en población aparentemente sana del estado de Morelos México. Metodología. De un total de 258 muestras, se extrajo ADN para su purificación y cuantificación, posteriormente se realizó la genotipificación del exón 8 mediante PCR en tiempo real y utilizando el software applied biosystems, las asociaciones genotípicas (con SNP y sin SNP) se realizaron por la prueba estadística de Razón de Momios. Resultados. El 72.87 % de la población estudiada presenta dislipidemias, siendo la hipo α lipoproteinemia la más frecuente, mayormente en hombres (78.19 %). Se encontró asociación protectora limítrofe para hipo α lipoproteinemia quienes presenten el SNP rs5888 y asociación de riesgo en hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, concluyendo que un cambio en el mismo gen, pueden aumentar o disminuir la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave. *dislipidemia; receptor SRB1; polimorfismo; polimorfismo de un solo nucleótido SNP*

Association of dyslipidemias with SNP rs5888 (exon 8) of the SRB1 gene

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death from non-communicable diseases in the world, with dyslipidemia appearing as a frequent irregularity and main risk factor. The SCARB1 gene encodes the SR-B1 receptor, which is involved in cholesterol clearance and selective HDL uptake. SR-B1 overexpression decreases HDL-C and atherosclerosis, while its absence increases HDL-C and increases atherosclerosis. Aim. To identify the type of association of dyslipidemias with the rs5888 SNP of the SRB1 gene (exon 8) in an apparently healthy population from the state of Morelos, Mexico. Methodology. From a total of 258 samples, DNA was extracted for its purification and quantification, then exon 8 was genotyped using real-time PCR and using the applied biosystems software, genotypic associations (with SNPs and without SNPs) were performed using the Odds Ratio statistical test. Results. 72.87% of the studied population presented dyslipidemia, with hypodlipoproteinemia being the most frequent, mostly in men (78.19%). A borderline protective association was found for hypodlipoproteinemia in those with the rs5888 SNP and a risk association for hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, concluding that a change in the same gene may increase or decrease the probability of developing cardiovascular diseases.

Keywords. *dislipidemia; receptor SRB1; polimorfismo; single nucleotide polymorphism SNP.*

INTRODUCCIÓN

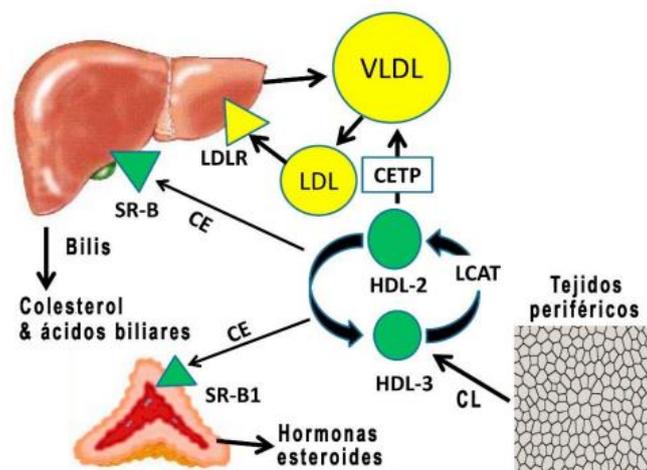
Los lípidos son compuestos estructurales de las membranas celulares, forman depósitos celulares de reserva energética; actúan como precursores de hormonas, vitaminas liposolubles y constituyen estructuras de almacenamiento de reserva energética. (Fahy E. SS, 2009). Incluyen a las grasas, aceites, ceras, fosfolípidos, esfingolípidos y son usados en el organismo como aislantes térmicos, depósitos de energía, precursores de esteroides, siendo el colesterol como precursor dentro de los que se forman los ácidos biliares, hormonas suprarrenales, hormonas sexuales, vitamina, etc. También son usados como precursores de prostaglandinas, principalmente los ácidos grasos omega-3 constituyentes de membranas: realizados por fosfolípidos y colesterol asociados a proteínas. Los lípidos hacen parte importante en la alimentación debido a su elevado valor energético, y a las vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales que se encuentran en la grasa de los alimentos. Estos se encuentran principalmente en formación de triglicéridos (TG), fosfolípidos y colesterol. (DJA., 2005) Las grasas y aceites, utilizados casi universalmente como formas de almacenamiento de energía en los organismos vivos, son compuestos derivados de los ácidos grasos.

El colesterol es uno de los lípidos con importancia biomédica para la síntesis de hormonas y vitaminas, debido a su estructura anfipática es el componente estructural imprescindible de las membranas biológicas y en el plasma, es transportado unido a lipoproteínas ya sea sin modificación o esterificado. (CMCCLA, 2009). Las lipoproteínas de baja densidad (HDL) son vehículos del colesterol y colesterol éster hacia muchos tejidos, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) transportan el exceso de colesterol, así como el oxidado para su eliminación en el hígado. El colesterol es un factor en la génesis de aterosclerosis ocasionado la enfermedades cerebrovascular, coronaria y vascular periférica. Los niveles de colesterol tienen relación con LDL y HDL siendo un parámetro predictivo para establecer un aumento de colesterol, además pueden sus concentraciones aumentan por dietas con alto contenido de colesterol, factores hereditarios y ambientales. (MPA, 2010) (Munguía-Miranda, 2008)

En el metabolismo de las HDL es fundamental, que permite que el colesterol oxidado o productos lipídicos del recambio de lípidos en las membranas sea incorporado por el transporte ABC A1 en los tejidos periféricos. Esta función está asociada con un efecto protector de enfermedades coronarias, debido a que se evita se incremente la

formación de la placa ateromatosa. Por ello al contar con los niveles elevados de HDL se tiene menor riesgo de padecer daño endotelial. (MPA, 2010) . El transporte del colesterol desde los tejidos hasta el hígado es llamado “transporte reverso de colesterol”. Las lipoproteínas HDL nacientes conocidas como HDL-3 captan colesterol libre (no esterificado) mediante la acción de la enzima Lecitín-Colesterol-Acil-Trasferasa (LCAT) que se encuentra unida a las HDL, lo que permite incrementar el tamaño de la partícula lipoproteica debido a que el colesterol esterificado es almacenado en el interior de las Apolipoproteínas dando lugar a una forma madura de las partículas de HDL que pasan a ser HDL-2. Por otra parte, una porción de éster de colesterol se trasfiere a lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), esta transferencia está mediada por la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). Los triglicéridos en la VLDL se eliminan mediante lipólisis, que convierte VLDL en LDL. Este último es eliminado por el hígado a través de los receptores de LDL. Mientras que la vía que toma las lipoproteínas HDL, las cuales están enriquecidas con triglicéridos, llegan hasta el hígado, en donde van a ser degradadas por la lipasa hepática que las convierte en HDL-3, finalmente son catabolizadas a través de la absorción de ésteres de colesterol de HDL-2 por medio el receptor Scavenger clase B tipo 1 (SR-B1) localizado en la mayoría de los tejidos, pero enriquecido en el hígado y la glándula suprarrenal, donde el éster de colesterol es desesterificado y se excreta en la bilis, como se muestra en la figura 1.

Figura 1. “Reverse Cholesterol Transport from Peripheral Tissues to the Liver”.



Tomada de Scott M. Grudy (2016). (Grudy., 2016)

Los receptores Scavenger (denominados también depuradores por recoger las partículas alteradas, lipoproteínas que permanecen un tiempo excesivo en circulación)

se han relacionado con funciones del sistema inmune innato, por si alta afinidad con moléculas polianiónicas. Inicialmente fueron descritos en los macrófagos tisulares, sin embargo, existe una gran diversidad de receptor que muestra tejido selectividad. (P J Gough, 2000). (PAOLO ZANONI , y otros, 2016)

Las clases de RS se subdividen desde la A hasta la L. Los receptores de la clase B: RS-B, esta clase se caracteriza por tener, dos dominios transmembrana que flanquean un asa extracelular, con los extremos amino C-terminal situados dentro del citoplasma. El dominio extracelular de estos receptores está glicosilado extensamente ligado a N-terminal, y esta modificación proporciona protección contra proteasas que a menudo se encuentran en sitios inflamatorios como es SR-B1. La proteína actualmente también se conoce como SR-B1 o CD36L1; el nombre del gen es SCARB1. (BCLBPLea., 2017) (Hoekstra Menno, Theo JC Van Berkel, & Van Eck Miranda, 2010)

Acton y colaboradores caracterizaron el gen SCAR-B1 en humanos codificante para el receptor SR-B1, obteniendo los 12 intrones y 13 exones donde encontraron variaciones genéticas en el exón 1 en la posición 4 del ADN codificante (ADNc), exón 3 en la posición 403 del ADNc, exón 8 en la posición 1050 del ADNc y el intrón 5 en la posición 53 de la región correspondiente, intrón 10 en la posición -41 base de la posición 1257 del ADNc. Resaltando las regiones del exón 1 y 8 e intrón 5 y su asociación con IMC, HDL, LDL, edad y el sexo, en el caso del exón 1 se asoció con el aumento de HDL y valores más bajos de LDL en hombres, no así en mujeres, la variante detectada en el exón 8 se asoció en mujeres con concentraciones bajas de LDL en comparación con las que tenía la variante silvestre homocigota. El intrón 5 mostró IMC más elevados en mujeres homocigotas con respecto a las que presentaron el fondo genético homocigoto silvestre. Las variantes genéticas asociadas con lípidos, son candidatos en la regulación metabólica de LDL. TG, HDL. En el gen SCARB1 se han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés, Single- Nucleotide Polymorphisms. (S, y otros, 1999) (Doreen Osgood , y otros, 2003)

Wu Dong-Feng et al. realizaron un estudio para determinar la asociación de rs5888 y los niveles de lípidos séricos en dos poblaciones de la República Popular de China con un total de con 801 sujetos de Mulao y 807 sujetos de Han, residentes de estas regiones, el estudio mostró que las diferencias de los niveles séricos entre estos dos grupos étnicos

podrían atribuirse en parte a diferentes interacciones genotipo y ambiental con el gen SCARB1. (Dong-Feng Wu, y otros, 2012).

Exón 8 (C/) rs5888

Wu Dong y colaboradores asociaron el polimorfismo rs5888 con el riesgo de la enfermedad arterial coronaria y accidente cerebro vascular isquémico, revelando que los sujetos con el genotipo TT tienen un alto riesgo de enfermedad coronaria y no asociación con accidentes cerebrovascular, un análisis posterior reveló que los sujetos con este genotipo poseen niveles más bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad que los sujetos con genotipos CC / CT, sugiriendo con los resultados obtenidos que influye en los niveles de lípidos en suero y está asociado con el riesgo de obstrucción de la arteria coronaria. (Dong-Feng Wu , y otros, 2013)

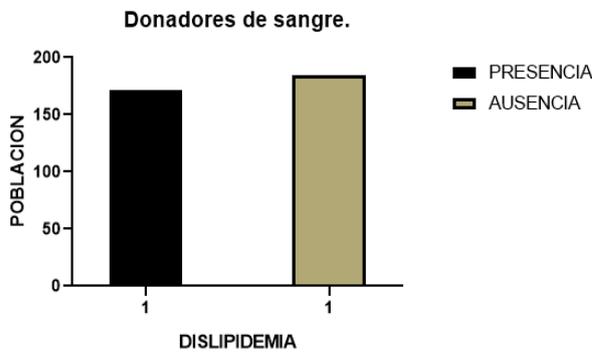
En el Estado de Morelos no existe estudios genéticos que nos permita saber las frecuencias de los SNP's, tal es el caso del SNP rs5888, por lo que es necesario primero identificar su presencia y segundo conocer qué tipo de asociación existe con patologías como hipolipoproteinemia, en una población asintomática, sin antecedentes de dislipidemia.

METODOLOGÍA

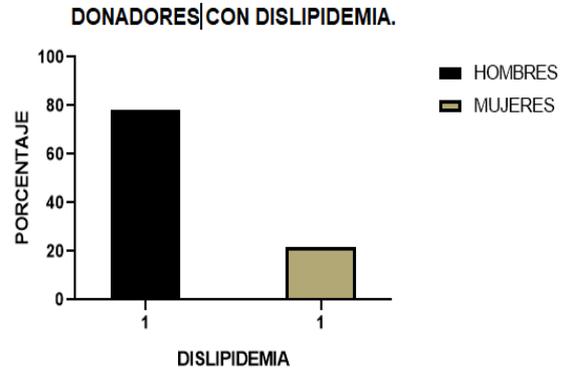
Este es un estudio transversal que incluyó 258 donadores voluntarios procedentes del puesto de sangrado y servicio de transfusión del ISSSTE de la clínica hospital "Dr. Rafael Barba Ocampo" y evaluados como sanos, firmando la carta de consentimiento informado por escrito, se realizó su perfil de lípidos por medio de una base de datos, se recuperaron células nucleadas de las bolsas denominadas Buffy-Coat, de las cuales se extrajo ADN mediante la técnica de fenol-cloroformo. El ADN se purificó, se cuantificó, posteriormente se realizó la genotipificación del exón 8 mediante PCR en tiempo real con el kit de TaqMan SNP de genotyping Assays de Thermo Fisher Scientific usando el termociclador StepOnePlus y el software applied biosystems, determinando el impacto del polimorfismo. Se utilizó la NOM-037-SSA2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias, para el diagnóstico de estas. Hipercolesterolemia: CT mayor de 200 mg/dL, TG menor a 200 mg/dL y C-LDL igual o mayor a 130 mg/dL. Hipotrigliceridemia: TG mayor de 150 mg/dL, CT menor de 200 mg/dL y C-LDL menor de 130 mg/dL. Hiperlipidemia mixta: CT mayor de 200 mg/dL, TG mayor de 150 mg/dL y C-

LDL igual o mayor a 130 mg/dL y/o C-no-HDL >160 mg/Dl. Hipoalipoproteinemia: C-HDL menor de 40 mg/dL.

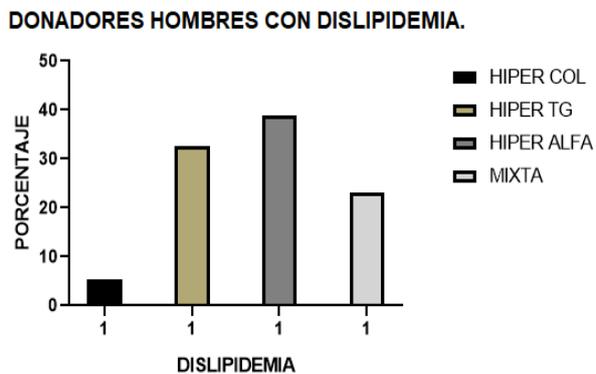
RESULTADOS.



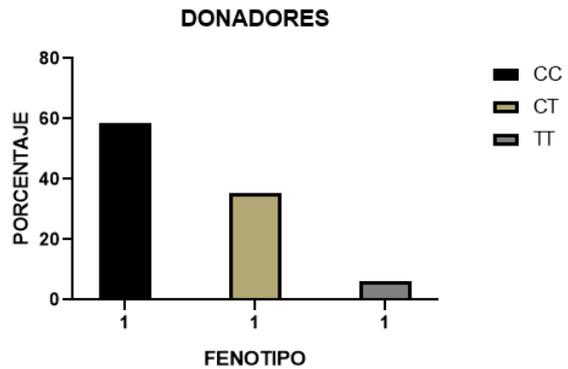
Grafica 1. La población de 258 donadores de sangre muestra que 188 personas tienen presencia de alguna dislipidemia.



Grafica 2. Los hombres (78.19%) presentan el mayor número de casos de dislipidias, mujeres en menor proporción (21.81%).



Grafica 3. La hipoalipoproteinemia (38.78%) es la principal dilipidemia presente en los 258 donadores.



Grafica 4. De los 258 donadores el principal fenotipo es CC (homocigoto silvestre) 54.55 %, seguido de CT (heterocigoto) 39.53 % y en menor proporción el TT (homocigoto) 5.81 %.

De acuerdo a la prueba estadística Razón de Momios (RM) se empleó el valor de 0,06 y con IC del 95%, en este trabajo de acuerdo con la hipótesis probabilística que dice: H0= No existe asociación (p>0.06) H1= Existe asociación (p≤0.06), se realiza la asociación del SNP rs5888 con las dislipidemias.

Tabla 1. Asociación de dislipidemias vs SPN rs 5888 de los donadores de sangre de la base de datos del protocolo diabetogenico del estado de Morelos.

DISLIPIDEMIA	RM	IC 95 %		Chi2 P
Dislipidemias	0.61	0.33	1.10	0.07
Hipoalipoproteinemia	0.74	0.40	1.34	0.29
Hipercolesterolemia	1.21	0.35	4.20	0.71
Hipertrigliceridemia	1.12	0.60	2.07	0.69
Hiperlipemia mixta	1.85	0.91	3.84	0.06

Se consideró el grupo de los alelos CT y TT como los que posee el SNP rs5888 y el grupo de los alelos CC como los que no posee el SNP rs5888.

DISCUSIÓN.

A partir de los hallazgos encontrados, aceptamos las hipótesis alternativas para las dislipidemias en general (RM: 0,61; IC95%: 0,33 – 1.10; p=0,06) mostrando un efecto protector en los 258 donadores de sangre incluidos en el protocolo diabetogénico en Morelos, estos resultados guardan relación con el estudio realizado por Rejeb J. et al. en el cual se asoció el genotipo CT (0.56 95% CI 0,33-0,95 P=0,03) y el genotipo TT (0,59 95% CI 0,36-0,95 P=0.03), tal como se muestra este tipo de asociaciones se encuentra un efecto protector.

Con los resultados encontrados, aceptamos la hipótesis nula para la asociación protectora de padecer hipoalipoproteinemia en quienes presenten el SNP rs5888 (RM: 0,74; IC95%: 0.40 - 1.34; p= 0.29), la asociación de riesgo en padecer hipercolesterolemia, en quienes presentan el SNP rs5888 (RM: 1,21; IC95%: 0,35-4,20: p=0,71), la asociación de riesgo en padecer hipertrigliceridemia, en quienes presentan el SNP rs5888 (RM: 1,12: IC95%: 0,60-2,08 p=0,69), en los 258 donadores de sangre incluidos en el protocolo diabetogénico en Morelos. Estos resultados guardan relación con los trabajos realizados en el grupo de Wu Dang-Feng et al que la asociación con el SNP rs8888 dependen de la población que se estudia.

De acuerdo a los resultados, se mostró que la población de 258 de donadores de sangre procedentes del puesto de sangrado y servicio de transfusión del ISSSTE de la clínica hospital “Dr. Rafael Barba Ocampo” y evaluados como sanos, firmando la carta de consentimiento informado por escrito, se sometieron a un examen clínico estandarizado que proporcionaron muestras de sangre en ayunas para conocer el perfil de lípidos y analizados según la NORMA Oficial Mexicana NOM-037- SSA2-2012, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias en el apartado “5. Clasificación” resulto que 72,87% de la población tenía alguna dislipidemia, siendo en mayor porcentaje de participantes hombres (74,42%) los cuales el 78,19% poseían algún tipo de dislipidemia, en el caso de las mujeres el 21,81% tenían una dislipidemia. La prevalencia de las 51 dislipidemias fue para hipercolesterolemia 5,43%, hiperlipemia mixta 16,67%, hipertrigliceridemia 23,64% e hipoαlipoproteinemia 27,13 %.

Las frecuencias del SNP rs5888 para América se tienen para el alelo CT 33% y el alelo CC 67% muy cercanos a la población analizada la cual fue de 54.55% para el alelo CC y 39.53% para el alelo CT y en el caso del grupo que poseen el alelo TT no se tiene un dato concreto para América, debido a que no son muy frecuentes. En el caso del trabajo presentado se tiene una frecuencia del 5.81% de este grupo dándole importancia al estudio. A partir de los hallazgos de la genotipificación se conoce el 54,55% de esta población tiene el genotipo CC y la dislipidemia con mayor frecuencia es la hipoαlipoproteinemia. Estos resultados coinciden con los trabajos de Acton et al. en una población de 489 sujetos (201 hombres y 288 mujeres) que vivían en Zaragoza, España que eran aparentemente sanos procedente de fábricas y hospitales así también como estudiantes de la universidad local, en donde se asocian SNP rs5888 con 53 concentraciones menores de HDL en comparación a los del genotipo TT y CT. Tal como sucede en el presente estudio. (20) Respecto a la identificación de genotipos relacionados con fenotipos. En este estudio presentó que al obtener más datos de la genotipificación de una población se podrá conocer la asociación de algunos fenotipos y su genotipo.

CONCLUSIÓN

Esta población si bien, cumplió con los requisitos para ser donadores de sangre, en donde se encontró en la población de 258 sujetos que 72,87% tiene alguna dislipidemia siendo la hipoαlipoproteinemia la más frecuente (38.78 %) dentro de los donadores, así

mismo se identificó una asociación protectora limítrofe entre las personas que presentan el SNP rs5888 y la posibilidad de padecer alguna dislipidemia (RM: 0,61; IC95%: 0,33 – 1.10; p=0,06), de igual forma se identificó la asociación protectora limítrofe para las personas que padecen hipoαlipoproteinemia (RM: 0,74; IC95%: 0.40 - 1.34; p= 0.29) aun cuando la asociación no es significativa. Para el caso de la hipercolesterolemia se identificó una asociación de riesgo, en quienes presentan el SNP rs5888, pero la asociación no fue estadísticamente significativa. (RM: 1,21; IC95%: 0,35- 4,20: p=0,71), también se identificó una asociación de riesgo en padecer hipertrigliceridemia, en quienes presentan el SNP rs5888, pero la asociación no es estadísticamente significativa. (RM: 1,12; IC95%: 0,60-2,08 p=0,69).

A conocer el genotipo de los 258 individuos estudiados, el 54,55% tenían el genotipo CC siendo la más frecuente, asociado a pacientes que no presentan el SNP rs5888, el genotipo CT (39,53%) y genotipo TT (5,81%), fueron los menos frecuentes, concluyendo que un cambio en el mismo gen, pueden aumentar o disminuir la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

REFERENCIAS

- Delgado Lopez Nidia Esperana, A. D. (2005). Lípidos. En *Fundamentos de nutrición parenteral* (págs. 36-53). Panamericana.
- Nelson, C. M. (2009). Capítulo 12. Biosíntesis de lípidos. . En *Lehninger principios de bioquímica (5a. ed.)*. Omega.
- R PrabhuDas , M., L Baldwin , C., L Bollyky , P., M E Bowdish, D., Drickamer , K., Febbraio, M., . . . Silverstein , S. (2017). A Consensus Definitive Classification of Scavenger Receptors and Their Roles in Health and Disease. *PubMed*, 3775-9789.
- Dong-Feng Wu , Rui-Xing Yin , Xiao-Li Cao, Wu-Xian Chen, Lynn HtetHtet Aung, Wei Wang, . . . Jian Wu. (2013). Scavenger receptor clase B tipo 1 gen rs5888 polimorfismo de nucleótido único y el riesgo de enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular isquémico: un estudio de casos y controles. *National Library of Medicine*.
- Dong-Feng Wu, Rui-Xing Yin, Ting-Tang Yan, Lynn Htet Htet Aung, Xiao-Li Cao , Lin Miao , . . . Cheng-wu Liu. (2012). The SCARB1 rs5888 SNP and serum lipid levels in the Guangxi Mulao and Han populations. *National Library of Medicine* .

- Fahy E. SS, B. (2009). Lipidos. En *Lehinger Principios de Bioquímica Ilustrada*. (págs. 343-370). Barcelona: Omega, S.A.: Geller E. MB, editor.
- MPA, B. K. (2010). A. Síntesis, transporte y excreción de colesterol. En *Harper Bioquímica Ilustrada* (págs. 224-233). México D.F.: The McGraw-Hill companies, Inc.
- Munguía-Miranda, C. S.-B.-S.-L. (2008). Dyslipidemia prevalence and its relationship with insulin resistance on a population of apparently healthy subjects. *Salud Publica de México*.
- P J Gough, S. G. (2000). The role of scavenger receptors in the innate immune system. *PubMed*, 305-311.
- (NOM-037-SSA-2012 Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias., 2012)
- Doreen Osgood , Dolores Corella, Serkalem Demissi, L Adrienne Cupples, Peter W F Wilson, James B Meigs, . . . Jose M Ordovas. (2003). Genetic variation at the scavenger receptor class B type I gene locus determines plasma lipoprotein concentrations and particle size and interacts with type 2 diabetes: the framingham study. *National Library of Medicine*, 2869-2879.
- Hoekstra Menno, Theo JC Van Berkel, & Van Eck Miranda. (2010). Scavenger receptor BI: A multi-purpose player in cholesterol and steroid metabolism. *National Library of Medicine*, 5916-5924.