

Asociación entre el polimorfismo genético de la apolipoproteína E (ApoE) y la enfermedad de Parkinson

Association between apolipoprotein E (ApoE) genetic polymorphism and Parkinson's disease

Victoria Marca¹, Oscar Acosta², Luis Torres³, Olimpio Ortega¹,
Mario Cornejo-Olivas^{1,4}, Saúl Lindo-Samanamud¹, Doris Huerta⁵,
Carlos Cosentino^{3,6}, Oscar Núñez¹, Pilar Mazzetti^{1,6}

¹ Servicio y Centro de Investigación Básica en Neurogenética, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú.

² Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM, Lima, Perú.

³ Unidad de Movimientos Anormales, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú.

⁴ International Northern Global Health Research Fellows Consortium.

⁵ Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición, Facultad de Medicina, UNMSM, Lima, Perú.

⁶ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Resumen

Introducción: En nuestro país, con el incremento en la esperanza de vida, existe una tendencia creciente de enfermedades neurodegenerativas, por lo que se hace necesario realizar estudios sobre factores de riesgo genético en personas afectadas con la enfermedad de Parkinson (EP), entre ellos el gen de la apolipoproteína E (ApoE), ya que esta asociación es desconocida en nuestra población. **Objetivo:** Determinar la asociación del polimorfismo en el gen ApoE con la EP. **Diseño:** Estudio asociativo, observacional tipo casos y controles. **Lugar:** Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú. **Participantes:** Personas de ambos sexos, 163 pacientes con la EP y 176 controles. **Intervenciones:** Extracción de ADN genómico según metodología estándar. Análisis del gen APOE mediante técnica PCR-RFLP. **Principales medidas de resultados:** Frecuencias genotípicas y alélicas del gen ApoE en los casos y controles, medidas de asociación y de riesgo. **Resultados:** No se encontró diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes según genotipo de ApoE. La frecuencia del alelo $\epsilon 4$ fue similar en pacientes y en controles. El odds ratio para el alelo $\epsilon 4$ de la ApoE fue 1,0852 (IC 95%: 0,5812 a 2,0266). La edad de inicio de la EP no tuvo relación con los genotipos ApoE. **Conclusiones:** El alelo $\epsilon 4$ de la ApoE no podría ser considerado un factor de riesgo para la EP, y los genotipos de la ApoE no se asociaron con la edad de inicio en esta muestra evaluada.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, alelos, apolipoproteína E.

Abstract

Introduction: Due to the increase in life expectancy in our country, it is necessary to study risk factors for Parkinson's disease (PD), including apolipoprotein E (ApoE) gene, as this association is not known in our country. **Objectives:** To determine association of ApoE gene polymorphism and PD. **Design:** Associative, observational case-control analytic study. **Setting:** Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Peru. **Participants:** Male and females with and without Parkinson's disease. **Interventions:** Genomic DNA was extracted from 163 patients and 176 controls. PCR_RFLP technique was used for ApoE gene genotyping. **Main outcome measures:** ApoE gene genotype and allele frequencies in cases and controls, association and risk. **Results:** No significant ApoE genotype differences between the control group and patients were found. Allele $\epsilon 4$ frequency was similar in patients and controls: 6.5 and 6.0. Odds ratio for ApoE $\epsilon 4$ allele associated with PD was 1.2163 (IC 95%, 0.6574-2.2507). **Conclusions:** ApoE $\epsilon 4$ allele could not be considered a risk factor for PD in the population studied.

Keywords: Parkinson's disease, alleles, apolipoprotein E.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente, después de la enfermedad de Alzheimer. Clínicamente se caracteriza por la presencia de temblor en reposo, bradiquinesia e inestabilidad postural, además presencia de psicosis, depresión, deterioro cognitivo, trastorno del sueño, pérdida del olfato, entre otros. La prevalencia de la EP es de más de 1% en personas mayores de 65 años y más de 4% en personas mayores de 85 años ⁽¹⁾. La EP es de etiología compleja, pues interaccionan factores genéticos y ambientales ⁽²⁾.

La EP era considerada de naturaleza esporádica, sin origen genético. Pero, estudios de grupos de familias con la EP de diferentes regiones del mundo han hipotetizado que la EP tiene un sustancial componente genético. El primer gen estudiado fue el SNCA en el locus PARK1, de tipo de herencia autosómico dominante. Hasta el momento se ha identificado 16 variantes genéticas o *loci* denominadas PARK 1 a PARK 16, con patrón de herencia autosómica dominante o recesiva y 11 genes asociados con formas hereditarias de parkinsonismo ⁽³⁾. Además, se han realizado estudios sobre algunos polimorfismos de genes candidatos que podrían dar susceptibilidad para desarrollar la enfermedad al interactuar entre sí y con determinados factores ambientales, entre los que se propone al gen de la apolipoproteína E (ApoE) ^(4,5).

El gen ApoE está localizado en el cromosoma 19 (19q. 13.2). Consta de 4 exones y 3 intrones. Un polimorfismo en el exón 4 del gen determina los tres alelos más comunes, ε2, ε3 y ε4, en la población humana ⁽⁶⁾. El alelo ε4 de la ApoE es un gen de susceptibilidad para la EA y está asociado con el riesgo de adelantar la edad de inicio de la enfermedad ⁽⁷⁾. Además, las placas de beta amiloide y proteínas Tau se incrementan en el cerebro de los individuos que tienen el alelo ε4 ⁽⁸⁾. La EP comparte algunos rasgos clínicos, neuroquímicos y patológicos con la EA; por ejemplo,

los pacientes con EP frecuentemente desarrollan demencia y pacientes con EA con frecuencia desarrollan parkinsonismo ^(9,10).

Ambas enfermedades se caracterizan por muerte neuronal y depósito de proteínas, ya sea beta amiloide o alfa-sinucleína. Varios estudios han examinado el rol del gen de la ApoE en la susceptibilidad a la EP, estudiando la frecuencia de los alelos ApoE en pacientes y en controles sanos ⁽¹¹⁾, con resultados contradictorios y variaciones de esta asociación según la población estudiada ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

En nuestro país, el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) constituye un centro de referencia nacional para enfermedades neurológicas. La Oficina de Estadística del Instituto informó 970 pacientes atendidos en consulta externa con el

diagnóstico de EP en el año 2006, 1 004 pacientes el año 2007, 1 056 en el año 2008 y 2 500 en el 2010, siendo una de las patologías más frecuentes de consulta en la Institución. El objetivo de este estudio es estimar la asociación entre el alelo ε4 del gen ApoE y la EP.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico asociativo tipo casos y controles en una población de 163 personas diagnosticadas con la EP, de acuerdo a los criterios de *UK Brain Bank*. Se excluyó pacientes con antecedente familiar de la enfermedad y aquellos con algún origen extranjero en tres generaciones previas. Los controles fueron obtenidos de muestras donadas por trabajadores del INCN mayores de 45 años no afectados por la EP u otra

Tabla 1. Datos generales de controles y pacientes con enfermedad de Parkinson.

Características	Enfermedad de Parkinson			Control			
	n	%	X ± D.E.	n	%	X ± D.E.	
Sexo	Masculino	81	49,7	-	79	44,9	-
	Femenino	82	50,3	-	97	55,1	-
	Total	163	100,0	-	176	100,0	-
Edad (años)	61,35 ± 10,19			54,61 ± 6,73			
Edad inicio (años)	56,23 ± 10,47			-			
Departamento de origen	Amazonas	5	3,1	-	3	1,8	-
	Ancash	15	9,2	-	14	8,6	-
	Apurímac	9	5,5	-	7	4,3	-
	Arequipa	7	4,3	-	9	5,5	-
	Ayacucho	7	4,3	-	23	14,1	-
	Cajamarca	14	8,6	-	14	8,6	-
	Cusco	5	3,1	-	4	2,5	-
	Huancavelica	3	1,8	-	5	3,0	-
	Huánuco	4	2,4	-	1	0,6	-
	Ica	1	0,6	-	3	1,8	-
	Junín	16	9,8	-	14	8,6	-
	La Libertad	4	2,4	-	9	5,5	-
	Lambayeque	7	4,3	-	6	3,7	-
	Lima	38	23,3	-	45	27,6	-
	Loreto	3	1,8	-	5	3,1	-
	Pasco	6	3,7	-	5	3,1	-
	Piura	8	4,9	-	5	3,1	-
	Puno	2	1,2	-	1	0,6	-
	San Martín	9	5,5	-	3	1,8	-
Total	163	100,0	-	176	100,0	-	

No existen diferencias estadísticamente significativas cuando se compara las frecuencias (prueba chi cuadrado) para el sexo entre el grupo control y los pacientes. Existen diferencias significativas cuando se compara las medias de la edad (prueba t-student); pero, al comparar la edad de inicio de la enfermedad y la edad de los controles, las diferencias no son significativas. X ± DE = media ± desviación estándar.

enfermedad neurodegenerativa. Los pacientes y controles fueron enrolados previo consentimiento informado. El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación Biomédica del INCN.

Para el análisis molecular se extrajo ADN genómico a partir de sangre periférica (pacientes) y de hisopado bucal (controles), con técnica estandarizada en el laboratorio ⁽¹⁵⁾. Para determinar los genotipos y alelos del gen ApoE se empleó la técnica de PCR-RFLP, amplificándose un fragmento de 227 bp y con los siguientes cebadores ⁽¹⁶⁾:

Directo: 5' TCCAAGGAGCTG-CAGGCGGCGCA-3', y

Reverso: 5' ACAGAATTCGCCC-CGGCCTGGTACTACTGCCA-3

La amplificación por PCR de 100 ng de ADN genómico fue llevado a cabo en 20 uL de reacción conteniendo buffer de PCR 1X, 1,6 uL de MgCl₂ de 25 mM, 0,8 uL de mix de dNTPs (dATP, dTTP, dCTP, y dGTP) de 10 mM c/u, 0,4 uL de primer de 25 pmol c/u y 1 U de la enzima Stoffel. La amplificación se realizó a una denaturación inicial de 95° C por 3 min, seguido de 30 ciclos de 94° C por 30 seg para la denaturación, 65° C por 30 seg para el acoplamiento y 70° C por 1,5 min para la extensión. El ciclo final de extensión se realizó a 72° C por 10 min. Los productos amplificados fueron digeridos con 0,5 U de la enzima de restricción HhaI por 6 horas a 37° C. Los fragmentos obtenidos fueron separados por electroforesis en geles de poliacrilamida al 12% y visualizados con tinción de plata. Se analizaron bandas características para cada genotipo: ε2 /ε2 (91 y 83 pb); ε3 /ε3 (91 y 48 pb); ε4 /ε4; (72, y 48 pb); ε2 /ε3 (91, 83 y 48 pb); ε2 /ε4 (91, 83, 72 y 48 pb); ε3 /ε4 (91, 72 y 48 pb). Los fragmentos obtenidos fueron determinados comparándolos con un marcador de peso molecular de 10 pb (*Invitrogen*).

Para corroborar los resultados obtenidos, se secuenció (*Macrogen*, USA http://www.macrogen.com/eng/macrogen/macrogen_main.jsp) seis amplificadores tomados aleatoriamente y repre-

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas del gen APOE en el grupo control y en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

	Enfermedad de Parkinson		Control		
	N	Frecuencia	n	Frecuencia	
Genotipos ApoE	ε2 /ε2	0	0,000	0	0,000
	ε2 /ε3	4	0,025	4	0,023
	ε2 /ε4	0	0,000	0	0,000
	ε3 /ε3	139	0,853	151	0,858
	ε3 /ε4	19	0,117	21	0,119
	ε4 /ε4	1	0,006	0	0,000
Total	163	1,000	176	1,000	
Alelos ApoE	ε2	4	0,012	4	0,011
	ε3	301	0,923	327	0,929
	ε4	21	0,065	21	0,060
	Total	326	1,000	352	1,000

Las distribuciones genotípicas observadas en los grupos poblacionales son concordantes con lo esperado bajo la hipótesis de equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$), calculado con el programa Arlequin 3.11.

sentativos de los diferentes genotipos de la APOE, confirmándose los resultados obtenidos en el laboratorio.

Las frecuencias genotípicas y alélicas en casos y controles fueron obtenidas por conteo directo. Para comparar las frecuencias genotípicas observadas y las esperadas, según la hipótesis del equilibrio de Hardy-Weinberg, se aplicó la prueba exacta según Guo y Thompson. Para comparar las frecuencias genotípicas y alélicas de la ApoE entre los dos grupos, se utilizó la prueba X² de independencia o la prueba exacta de Fisher, según el caso, con $\alpha = 0,05$. Para evaluar el factor genético de riesgo del alelo E4 y la EP se aplicó la razón de Momios u odds ratio (OR). Se usó la prueba Kruskal Wallis para evaluar las edades de inicio de la enfermedad de Parkinson según genotipos ApoE. Todos los cálculos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS 14.0 (<http://www-01.ibm.com/software/analytics/spss/>) y el programa de genética poblacional Arlequin 3.11. (<http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3>).

RESULTADOS

Las características demográficas de ambos grupos y su distribución según de-

partamentos en el país están resumidas en la tabla 1. Las frecuencias alélicas y genotípicas de los grupos estudiados son mostradas en la tabla 2. El genotipo ε3/ε3 fue el más frecuente, tanto en pacientes como controles: 85,3% y 85,8%. No se encontró los genotipos ε2 /ε2 y ε2 /ε4 en ninguno de los dos grupos. Las frecuencias alélicas para ε2, ε3 y ε4 fueron similares en casos y controles.

No encontramos diferencias significativas para las frecuencias genotípicas estratificadas por presencia y ausencia del alelo E4, entre casos y controles (tabla 3). No encontramos evidencia suficiente para afirmar que el alelo ε4 sea un factor de riesgo para la EP en la población estudiada (OR: 1.0852) (IC 95%: 0,5812 a 2,0266) (tabla 4). Los rangos de las edades de inicio de la EP, con respecto a los genotipos de ApoE, no mostraron diferencias significativas (tabla 5).

DISCUSIÓN

La tabla 1 muestra la distribución poblacional de sujetos con la EP y sujetos controles en 19 departamentos del Perú, constituyendo el 75% del total de departamentos existentes en el Perú.

Tabla 3. Estratificación de las frecuencias genotípicas del gen ApoE en el grupo control y en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

	Enfermedad de Parkinson		Control		P *
	n	%	n	%	
Genotipos ApoE	Sin E4:				
	$\epsilon 2 / \epsilon 2$	0	0,0	0	0,0
	$\epsilon 3 / \epsilon 2$	4	2,8	4	2,6
	$\epsilon 3 / \epsilon 3$	139	97,2	151	97,4
	Subtotal	143	100,0	155	100,0
	0,9240				
	Con E4:				
	$\epsilon 3 / \epsilon 4$	19	95,0	21	100,0
	$\epsilon 4 / \epsilon 4$	1	5,0	0	0,0
	$\epsilon 2 / \epsilon 4$	0	0,0	0	0,0
	Subtotal	20		21	
Total	163	100,0	176	100,0	

* Según prueba chi cuadrado, considerando solo los subtotales. No existen diferencias significativas entre el grupo control y las personas con Parkinson según genotipos APOE.

Diversos autores mostraron que el alelo $\epsilon 2$, y no el $\epsilon 4$ está asociado con un mayor riesgo para la EP, contrariamente a lo que se encontró en la EA, donde el $\epsilon 2$ es considerado protector ^(14,17). Además, en poblaciones latinoamericanas, como en México ⁽¹⁸⁾, se halló que el alelo $\epsilon 3$ es protector y el $\epsilon 4$ aumenta el riesgo para la enfermedad. Sin embargo, en esta muestra peruana no hubo diferencias entre el grupo de pacientes y el grupo control en cuanto a presencia de genotipos o de los alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ (tabla 3).

Como en investigaciones previas ⁽¹⁹⁾, en este estudio (tabla 5) no se halló disminución de la edad de inicio de la EP con algunos de los alelos. Los resultados podrían estar sesgados por cuanto la información de la edad de inicio de la EP fue proporcionada por el mismo paciente, quien pudiera no dar información exacta debido a que en muchos individuos el inicio de manifestaciones no motoras puede preceder al inicio de síntomas motoras por muchos años. Por lo tanto, es probable que para la mayoría de los individuos que informaron su edad de inicio de la EP era unos años más tarde que el real inicio de la enfermedad. Además, los pacientes con mayor nivel de instrucción podrían no-

tar los síntomas clínicos de la EP más temprano que aquellos con menor nivel educativo ⁽²⁰⁾.

En este estudio no se halló asociación entre el polimorfismo de la ApoE y el riesgo de desarrollar la EP. Los resultados de falta de asociación entre ApoE

y la EP en la muestra peruana, acorde a lo encontrado en estudios realizados en otros países cuyos resultados son variables ⁽¹⁴⁾, pueden reflejar la existencia de factores que influyen e interactúan, como por ejemplo distintos genes y factores medioambientales, es decir, la EP como un estado multifactorial.

Este es el primer estudio en el Perú que muestra la distribución de los alelos del gen APOE en pacientes que padecen la EP y sujetos no afectados como controles. Las frecuencias de los alelos encontrados en el grupo control mostraron diferencias y similitudes con otras poblaciones del mundo ^(21,22).

En conclusión, basados en la población estudiada, no hubo evidencia suficiente para considerar que el alelo $\epsilon 4$ del gen ApoE, ni otro alelo, están asociados con el riesgo de desarrollar la EP en la muestra estudiada. Asimismo, el polimorfismo en el gen de la ApoE no estuvo relacionado con la edad de inicio de la enfermedad.

Es importante considerar que los resultados obtenidos pueden estar influenciados por el tamaño de la mues-

Tabla 4. Determinación de riesgo de alelo E4 para la enfermedad de Parkinson.

	Enfermedad Parkinson		Control		
	n	%	n	%	
Alelos ApoE	Con alelos $\epsilon 2, \epsilon 3$ sin $\epsilon 4$	305	93,6	331	94,0
	Con al menos un alelo $\epsilon 4$	21	6,4	21	6,0
	Total	326	100,0	352	100,0
Odds ratio	1,0852 (IC 95%: 0,5812 a 2,0266) El alelo $\epsilon 4$ no es de riesgo				

Tabla 5. Edad de inicio de la enfermedad de Parkinson según genotipo APOE.

Genotipos ApoE	Enfermedad de Parkinson			p *
	n	X \pm D.E.	Rango promedio	
$\epsilon 2 / \epsilon 3$	3	59,33 \pm 17,95	102,5	
$\epsilon 3 / \epsilon 3$	140	56,46 \pm 10,25	82,78	
$\epsilon 3 / \epsilon 4$	19	54,00 \pm 11,45	73,47	0,738
$\epsilon 4 / \epsilon 4$	1	57,0 \pm 0,00	73,00	
Total	163	56,23 \pm 10,47	-	

* Según prueba Kruskal Wallis. No existen diferencias significativas entre las edades de inicio de la enfermedad de Parkinson según genotipos APOE.

tra, la etnicidad, la edad y género de los participantes, pues es posible que el efecto de la ApoE en el inicio de la EP difiera entre grupos, como sucede en la enfermedad de Alzheimer ⁽⁷⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The genetics of Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010;23(4):228–42.
- Payami H, Zarepari S. Genetic epidemiology of Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1998;11(2):98–106.
- Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev.* 2011;91(4):1161–218.
- Gilgun-Sherki Y, Djaldetti R, Melamed E, Offen D. Polymorphism in candidate genes: implications for the risk and treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Pharmacogenomics J.* 2004;4(5):291–306.
- Maraganore DM, Farrer MJ, Hardy JA, McDonnell SK, Schaid DJ, Rocca WA. Case-control study of debrisoquine 4-hydroxylase, N-acetyltransferase 2, and apolipoprotein E gene polymorphisms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000;15(4):714–9.
- Siest G, Pillot T, Régis-Bailly A, Leininger-Muller B, Steinmetz J, Galteau MM, et al. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chemistry.* 1995;41(8):1068–86.
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. *JAMA.* 1997;278(16):1349–56.
- Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, Crain BJ, Hulette CM, Joo SH, et al. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90(20):9649–53.
- Peri DP, Olanow CW, Calne D. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? *Ann Neurol.* 1998;44:19–31.
- Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1995;52(7):695.
- López M, Guerrero J, Yescas P, Boll M-C, Familiar I, Ochoa A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele is associated with Parkinson disease risk in a Mexican Mestizo population. *Mov Disord.* 2007;22(3):417–20.
- Marder K, Maestre G, Cote L, Mejia H, Alfaro B, Halim A, et al. The apolipoprotein ε4 allele in Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology.* 1994;44(7):1330–1.
- Blázquez L, Otaegui D, Sáenz A, Paisán-Ruiz C, Emparanza JI, Ruiz-Martinez J, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele in familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2006;406(3):235–9.
- Huang X, Chen PC, Poole C. APOE-ε2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 2004;62(12):2198–202.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.
- Hixson JE, Vermier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res.* 1990;31(3):545–8.
- Apolipoprotein E genotype in familial Parkinson's disease. The French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1997;63(3):394–5.
- Gallegos-Arreola MP, Figuera LE, Ortiz GG, Jiménez-Gil FJ, Ramírez-Vega J, Ruiz-Sandoval JL, et al. Apolipoprotein E genotypes in Mexican patients with Parkinson's disease. *Dis Markers.* 2009;27(5):225–30.
- Parsian A, Racette B, Goldsmith LJ, Perlmutter JS. Parkinson's disease and apolipoprotein E: possible association with dementia but not age at onset. *Genomics.* 2002;79(3):458–61.
- Pankratz N, Byder L, Halter C, Rudolph A, Shults CW, Conneally PM, et al. Presence of an APOE4 allele results in significantly earlier onset of Parkinson's disease and a higher risk with dementia. *Mov Dis.* 2005;21(1):45–9.
- Marca V, Acosta O, 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.
- 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.

Artículo recibido el 14 de marzo de 2013 y aceptado para publicación el 1 de abril de 2013.

Agradecimiento:

Este trabajo fue parte de la tesis de la autora principal, para optar el Grado de Magister en Bioquímica en la UNMSM.

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Correspondencia:

Maria Victoria Marca Ysabel
Servicio de Neurogenética
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Jr. Ancash 1271, Lima 1, Perú
Correo-e: mvmarca@yahoo.com.