



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

BIOMEDICINA

**ASOCIACIÓN DE LAS VARIANTES I883M Y R230C DEL GEN *ABCA1* EN HUVEC CON
VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS PARA EL ESTUDIO DE LAS
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

MC. MEDINA LEYTE DIANA JHOSELINE

TUTOR PRINCIPAL: DRA. LEONOR JACOBO ALBAVERA

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ TUTOR: DRA. REBECA LÓPEZ MARURE

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

DR. ADOLFO RENE MÉNDEZ CRUZ

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., MAYO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

BIOMEDICINA

**ASOCIACIÓN DE LAS VARIANTES I883M Y R230C DEL GEN *ABCA1* EN HUVEC CON
VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS PARA EL ESTUDIO DE LAS
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

TESIS

QUE PARA OBTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

MC. MEDINA LEYTE DIANA JHOSELINE

TUTOR PRINCIPAL: DRA. LEONOR JACOBO ALBAVERA

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ TUTOR: DRA. REBECA LÓPEZ MARURE

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

DR. ADOLFO RENE MÉNDEZ CRUZ

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., MAYO, 2023

COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

ENTIDAD FACULTAD DE MEDICINA

OFICIO CPCB/229/2023

ASUNTO: Oficio de Jurado

M. en C. Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
P r e s e n t e

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **28 de noviembre de 2022** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en el campo de conocimiento de **Biomedicina** de la estudiante **MEDINA LEYTE DIANA JHOSELINE** con número de cuenta **308042724** con la tesis titulada **“ASOCIACIÓN DE LAS VARIANTES I883M Y R230C DEL GEN ABCA1 EN HUVEC CON VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS PARA EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES”**, realizada bajo la dirección la **DRA. LEONOR JACOBO ALBAVERA**, quedando integrado de la siguiente manera:

Presidente: DR. JOSÉ PEDRAZA CHAVERRI
Vocal: DR. ÓSCAR ARMANDO PÉREZ MÉNDEZ
Vocal: DR. JONATAN BARRERA CHIMAL
Vocal: DRA. MARÍA TERESA VILLARREAL MOLINA
Secretario: DRA. REBECA LÓPEZ MARURE

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 02 de marzo de 2023

COORDINADOR DEL PROGRAMA



DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA



Agradecimientos institucionales

Expreso mi agradecimiento al Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la oportunidad de realizar mis estudios de maestría y por permitirme cumplir un sueño frustrado. Por el compromiso académico y administrativo necesarios para cumplir con el programa de estudios y el proceso de titulación.

También agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por otorgarme la Beca Nacional de Posgrado, sin la cual nada de esto hubiese sido posible. De igual forma, agradezco a mi tutora la Dra. Leonor Jacobo Albavera por su paciencia, mentoría y apoyo incondicional para el desarrollo de este proyecto, a pesar de todas las circunstancias que nos tocó vivir.

Agradezco infinitamente a los integrantes de mi Comité Tutorial, al Dr. Adolfo René Méndez Cruz, por compartirme su sabiduría, sus conocimientos académicos y sus consejos para el desarrollo de este proyecto; a la Dra. Rebeca López Marure, por recibirme en su laboratorio durante la pandemia y permitirme concluir parte de los experimentos, por compartirme su sabiduría, conocimientos de vida y académicos. Gracias a todos por compartirme su pasión por la ciencia y ser un ejemplo a seguir.

Agradecimientos personales

Me gustaría iniciar agradeciendo a mi familia, a mis padres Sixto Medina, Martha Leyte, Luis Leyte y Georgina López por su apoyo incondicional en todos mis locos proyectos por hacer de este mundo, un lugar mejor. Agradezco a mi hermano Bryan Medina por sus consejos académicos y palabras de aliento; por ser un hombro para llorar en los momentos difíciles, y ser una fuente de energía y luz inagotable en mi vida. Agradezco a Adrián Presbítero por su apoyo en este y otros proyectos desde el día que lo conocí; por escucharme en los momentos más oscuros, por las pláticas y las llamadas interminables llenas de palabras de aliento, consejos, experiencias y recuerdos; y por motivarme a concluir la redacción de esta tesis. Agradezco a mi familia brigadista Mariana Alarcón, Omar Galicia, pero en especial a Hazel Corral por escucharme en momentos de felicidad, tristeza, crisis y enojo; por su tolerancia, amor y lealtad, pero, sobre todo, por enseñarme a ser más tolerante.

Quiero agradecer a mis amigos Paula Jacobo, Andy Márquez, Diana Robledo, Zaira Colin, Isaac Jurado, Ana Laura Mendoza, Ana Monsiváis, Karla García, Diana Gutiérrez, Adriana Moran y Sandra Morales por apoyarme en mis proyectos de emprendimiento, por escucharme y ayudarme en el desarrollo de este proyecto, y en mi día a día. Así mismo, oferto un especial agradecimiento a mi amiga, la Dra. Janet Hernández Ballesteros por la donación de un cordón umbilical para complementar uno de los artículos que se publicaron durante el desarrollo de este proyecto.

Agradezco a mis compañeros Óscar, Lupin, Berenice, Gaby, Amalinali, Miriam y Eduardo del INMEGEN, por sus invaluable aportaciones al proyecto y a mi persona, haciendo más amena mi estancia en esta institución. Agradezco a la Dra. Teresa Villarreal, jefa del laboratorio de Genómica de las enfermedades cardiovasculares por abrirme las puertas y permitir el desarrollo de mi proyecto en su laboratorio, por su retroalimentación durante los seminarios y enriquecer la redacción de este trabajo; la Dra. Antonia González por su incondicional apoyo académico y extra-académico, por sacarme de mi zona de confort, por su confianza, y por recordarme el amor que le tengo a la ciencia. Agradezco también a la Dra. Mayra Domínguez por sus enseñanzas en el manejo de cultivo celular y otras técnicas de biología molecular; gracias a ambas por ser mis confidentes, por su compañerismo y mentoría.

Por otra parte, quiero agradecer al personal de salud del Hospital General Matilde Montoya Lafragua involucrado en la colecta de los cordones umbilicales, en especial al Dr. Luis Enrique Moreno Salazar, jefe de enseñanza, a la Dra. Lucrecia García Hernández, jefa del servicio de ginecología y obstetricia que nos permitió el acceso a su departamento para dar continuidad a este proyecto, y a los doctores Nayeli Galicia, Eduardo Ruiz y Omar Espinoza médicos adscritos; así como, a la Dra. Tania Díaz de la Vega y al Dr. Williams Castañeda por su invaluable compromiso y colaboración. También un especial agradecimiento a las usuarias y a sus familias que aceptaron la donación del cordón umbilical; así como, a los médicos residentes, médicos internos de pregrado y enfermeras por su dedicación en la colecta de dichos cordones. Desde luego, agradezco a cada uno de mis profesores del posgrado por compartir su experiencia, proveerme de las herramientas necesarias para la adquisición de nuevo conocimiento y ayudarme a desarrollar mi juicio crítico.

Un especial agradecimiento a la Dra. Alexis Bojorge por ayudarme a entender mi mente y enseñarme a tomar decisiones con responsabilidad afectiva. Agradezco a la Fundación mexicana para la planeación familiar y sus colaboradores, por dejarme formar parte de su plantilla de médicos en pro de los derechos de la salud sexual y reproductiva de los mexicanos, y llevar atención médica de calidad a diferentes comunidades de la República Mexicana; así como, proporcionarme los permisos para realizar los trámites necesarios en mi proceso de titulación.

Finalmente, pero no menos importante agradezco a todos los miembros de mi jurado: Dra. Teresa Villarreal Molina, Dra. Rebeca López Marure, Dr. Óscar Pérez Méndez, Dr. Jonatan Barrera Chimal y Dr. José Pedraza Chaverri, por ser parte de mi formación en el área de investigación, por revisar y enriquecer este trabajo, y formar parte de este trayecto en mi vida.

¡GRACIAS A TODOS!

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada a mi familia y a todas las personas que de forma directa o indirecta me acompañaron en este trayecto, pero en especial, a todos y todas aquellas personas con quien tuve la oportunidad de colaborar durante la emergencia sanitaria causada por la COVID-19.

En memoria de todos los que perdieron la vida durante esta pandemia.

Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo
Albert Einstein

En algún lugar, algo increíble está esperando ser descubierto
Carl Sagan

Las pandemias nos hacen revalorar lo que estamos a punto de perder
Julieta Fierro

Índice

Índice de figuras

Índice de tablas y gráficas

Abreviaturas

Resumen	1
Abstract	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. ABCA1 (ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 1)	3
1.1.1. Gen <i>ABCA1</i> y sus polimorfismos	5
1.1.1.1. Polimorfismo rs2066714 (I883M)	6
1.1.1.2. Polimorfismo rs9282541 (R230C)	6
1.1.2. Proteína ABCA1 y sus funciones	6
1.2. Endotelio	8
1.3. El papel de ABCA1 durante el embarazo patológico	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
3. HIPÓTESIS	12
4. OBJETIVOS	12
4.1. Objetivo general	12
4.2. Objetivos específicos	12
5. METODOLOGÍA	13
5.1. Población de estudio y obtención de la muestra	13
5.2. Aislamiento y cultivo de HUVEC	13
5.3. Extracción de ADN de HUVEC	14
5.4. Genotipificación de las variantes I883M y R230C de <i>ABCA1</i>	14
5.5. Análisis estadístico	14
6. RESULTADO	15
6.1. Características demográficas y clínicas de las embarazadas y los recién nacidos donantes de cordones umbilicales	15
6.2. Genotipificación de la variante R230C	17
6.3. Genotipificación de la variante I883M	18
6.4. Distribución geográfica del alelo 230C y 883M	19
6.5. Frecuencia de los genotipos en los recién nacidos por sexo	20
6.7. Asociación entre las variantes del gen <i>ABCA1</i> y las características clínicas de las embarazadas y los recién nacidos	21
7. DISCUSIÓN	23
7.1. Antecedentes y criterios clínicos para la selección de los cordones umbilicales y las HUVEC como modelo de estudio de la aterosclerosis	23

7.2. Las variantes I883M y R230C del gen <i>ABCA1</i> y su distribución en población mexicana ..	24
7.3. Variantes I883M y R230C del gen <i>ABCA1</i> y su asociación con infecciones durante el embarazo	25
8. CONCLUSIONES	27
9. PERSPECTIVAS	27
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
11. ANEXO	36
11.1 Anexos: (artículos derivados del proyecto de maestría)	36

Índice de figuras

Figura 1. Funciones de ABCA1	4
Figura 2. Representación esquemática del transportador ABCA1	7
Figura 3. Células endoteliales	8
Figura 4. Genotipificación de la variante R230C del gen <i>ABCA1</i>	16
Figura 5. Genotipificación de la variante I883M del gen <i>ABCA1</i>	18

Índice de tablas y gráficas

Tabla 1. Características demográficas de los padres	15
Tabla 2. Características clínicas de las madres y los recién nacidos	16
Tabla 3. Frecuencia del alelo 230C en HUVEC por el estado de origen de los padres	19
Tabla 4. Frecuencia del alelo 883M en HUVEC por el estado de origen de los padres	19
Tabla 5. Frecuencia de los genotipos en los recién nacidos	20
Tabla 6. Asociaciones entre los genotipos y las variables clínicas del recién nacido y de la madre	21
Grafica 1. Frecuencia de los genotipos de R230C por sexo del recién nacido	20
Grafica 2. Frecuencia de los genotipos de I883M por sexo del recién nacido	21

Abreviaturas

ABC- Casete de unión a ATP

ABCA1.- Transportador A-1 dependiente de la unión de adenosín trifosfato (ATP-binding cassette transporter A-1

ApoE: Apolipoproteína E

ApoA1.- Apoproteína A1

ATP – adenosín trifosfato

CE.- Células endoteliales

C-HDL.- Colesterol HDL

CO₂.- Dióxido de carbono

DNA.- Ácido desoxirribonucleico

EAC.- Enfermedad arterial coronaria

ECV – Enfermedades cardiovasculares

GEA – Genética de la enfermedad aterosclerosa

GWAS.- Asociación de genoma completo

HEPES.- Ácido 4-(-2-hidroxietil) 1-piperazinetanosulfónico

HDL.- Lipoproteína de alta densidad

HUVEC.- Células endoteliales de vena umbilical humana

HEK.- Células embrionarias de riñón humano

IL-1 β .- Interleucina 1 beta

IL-6.- Interleucina 6

INEGI – Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática

INMEGEN.- Instituto Nacional de Medicina Genómica

INSABI – Instituto de Salud para el bienestar

JAK2 – Janus quinasa 2

LDL.- Lipoproteínas de baja densidad

MP – Membrana plasmática

NBD.- Dominio de unión a nucleótido

O₂.- Oxígeno

PCR.- Reacción en cadena de la polimerasa

SD – Desviación estándar

SDG.- Semanas de gestación

SNP.- Polimorfismo de un solo nucleótido

TLR – Receptores tipo toll

TMD.- Dominio transmembrana

TNF- α .- Factor de necrosis tumoral alfa

VE-cadherina – Cadherina endotelial vascular

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. En este grupo destaca la enfermedad arterial coronaria (EAC), la cual se caracteriza por la formación de una placa de ateroma en el espacio subendotelial de las arterias coronarias. Un paso importante para el desarrollo de la EAC es la disfunción endotelial. Las células endoteliales (CE) forman una interfaz entre la sangre y la pared del vaso que regula la homeostasis vascular. La EAC se considera una enfermedad compleja, ya que es el resultado de la interacción de múltiples genes y factores ambientales. Uno de los genes involucrados es el gen *ABCA1*, el cual se expresa en el endotelio. La proteína *ABCA1* regula el eflujo de colesterol, lo cual favorece la formación de lipoproteínas de alta densidad (HDL). *ABCA1* tiene más de 5000 variantes, la variante R230C se asocia a concentraciones bajas de colesterol HDL (C-HDL) en plasma y paradójicamente, se asocia a un menor riesgo de EAC en mestizos mexicanos. La variante I883M, aunque se asocia a mayor riesgo de EAC en distintas poblaciones, su asociación con niveles bajos de C-HDL no es consistente. *ABCA1* tiene un papel pleiotrópico y varios estudios han demostrado que ayuda a mantener la distribución de nutrientes durante el embarazo, jugando un papel importante durante el desarrollo fetal. La mayoría de los estudios *in vitro* se han enfocado en el efecto de las variantes de *ABCA1* en macrófagos. Las variantes de este gen y su interacción con el micro y macroambiente podrían afectar otras funciones de la proteína en el endotelio. Dichas variables se deben considerar para la obtención células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) y su uso en el estudio de las enfermedades cardiovasculares. En este estudio se postuló buscar si existe asociación entre los genotipos I883M y R230C del gen *ABCA1* obtenidos de HUVEC, con mayor riesgo de desarrollar infección de vías urinarias y cervicovaginitis en las madres durante el embarazo.

Se obtuvieron los datos demográficos, clínicos y los cordones umbilicales utilizando un cuestionario estandarizado. Se realizó la extracción de las HUVEC por método de digestión enzimática. A partir del cultivo primario, se extrajo el DNA y se llevó a cabo la genotipificación de las variantes I883M y R230C por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v22.

El 85% de los padres son originarios de estados del centro del país, el 7% son originarios del sureste mexicano y el 8% restante son del occidente y noroeste. El 50% de las madres cursaron con una infección cervicovaginal o en vías urinarias durante el embarazo. La frecuencia alélica de la variante R230C e I883M fue de 10% y 24%, respectivamente. La frecuencia de los alelos 230C y 883M fue mayor en los padres originarios de la Ciudad de México (17% y 26%, respectivamente) y el resto son del Estado de México, Michoacán, Puebla, Guerrero, Hidalgo, Guanajuato, Oaxaca, Querétaro, Veracruz y Baja California.

Este es el primer trabajo que describe el panorama clínico y sociodemográfico para el estudio de las variantes R230C e I883M del gen *ABCA1* en el modelo de HUVEC. No se encontró asociación entre las variantes R230C e I883M de *ABCA1* y la presencia de infección de vías urinarias y cervicovaginitis.

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. Coronary artery disease (CAD) is characterized by atherosclerotic plaque formation in the subendothelial space of the coronary arteries. Endothelial cell dysfunction is an important step in the development of CAD. Endothelial cells (EC) separate the wall of the arteries from the components of intravascular flow and regulates vascular homeostasis. CAD is considered a complex disease since it is the result of the interaction of multiple genes and environmental factors. The *ABCA1* gene is expressed in the endothelium. ABCA1 protein regulates the efflux of cholesterol and participates of high-density lipoproteins (HDL) particle formation. *ABCA1* has more than 5,000 variants, R230C variant is associated with low concentrations of HDL cholesterol (HDL-C) in plasma, and paradoxically, with a lower risk of CAD in Mexican mestizo population. Although, I883M variant is associated with a higher risk of CAD in different populations, and its association with low levels of HDL-C is not consistent. ABCA1 has pleiotropic role and some studies have shown that ABCA1 helps maintain nutrient distribution during pregnancy, playing an important role during fetal development. Many *in vitro* studies have focused on the effect of *ABCA1* gene variants on macrophages. Variants of this gene and its interaction with the micro and macro environment could affect other functions of the protein in the endothelium. These variables must be considered to obtain human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) culture and its use in the study of cardiovascular disease. This study postulated an association between the I883M and R230C genotypes of the *ABCA1* gene obtained from HUVEC, with a higher risk of developing urinary tract infection and cervicovaginitis in mothers during pregnancy.

Demographic information, clinical characteristics and umbilical cord were collected with standardized questionnaire. HUVEC extraction was performed by enzymatic digestion. Genomic DNA was extracted from primary HUVEC culture, and these variants (I883M and R230C) were genotyped by real-time PCR. Statistical analyses were performed using the SPSS 22.

85% of the parents are from states in the center of the country, 7% are from the Mexican southeast and the other 8% are from the west and northwest. The 50% of the mothers had a cervicovaginal or urinary tract infection during pregnancy. The allele frequency of the R230C and I883M variants were 10% and 24%, respectively. The frequency of the 230C and 883M alleles was higher in parents from Mexico City (17% and 26%, respectively) and the rest are from the State of Mexico, Michoacán, Puebla, Guerrero, Hidalgo, Guanajuato, Oaxaca, Querétaro, Veracruz, and Baja California.

Our work is the first that describes the clinical and sociodemographic panorama for the study of the R230C and I883M variants of the *ABCA1* gene in the HUVEC model. There was not association between the R230C and I883M variants of ABCA1 and the presence of urinary tract infection and cervicovaginitis.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ABCA1 (ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 1)

El genoma humano codifica para 48 transportadores de la superfamilia del casete de unión a ATP (ABC), que se clasifican en siete subfamilias, con base en la similitud de su secuencia de aminoácidos, denominadas ABCA a ABCG (1, 2, 3). Los transportadores ABC son un modelo de estudio atractivo para la evolución porque desempeñan diversas funciones en todos los organismos vivos, desde bacterias hasta humanos (4). Además, su expresión es mayor en órganos con altas tasas metabólicas y en tejidos endoteliales que aíslan ciertos órganos del resto del cuerpo como la barrera hematoencefálica, la barrera placentaria y el endotelio venoso (5-7). Las proteínas ABC transportadoras de lípidos han jugado un papel importante en la evolución de los vertebrados. Solo los vertebrados pueden sintetizar colesterol, uno de los componentes lipídicos de la membrana plasmática (MP) (4).

Se han identificado 12 miembros de la subfamilia A, que se dividen en dos subgrupos con base en su ubicación cromosómica y su análisis filogenético (8). Un subgrupo está formado por cinco genes: *ABCA5*, *A6*, *A8*, *A9* y *A10*, que se encuentran en el cromosoma 17, mientras que el otro incluye a los miembros *ABCA1*, *A2*, *A3*, *A4*, *A7*, *A12* y *A13*, que se localizan en seis cromosomas diferentes (8). Los miembros de la familia ABCA, se caracterizan por la presencia de dominios extracelulares; la estructura y el tamaño de sus dominios está relacionada con su función (2). Además, aprovechan la energía de la hidrólisis del ATP para promover el reordenamiento de los componentes de la MP, como fosfolípidos y colesterol (2). Uno de los miembros de la superfamilia ABCA, es ABCA1.

La transcripción del gen *ABCA1* está regulada por receptores de hormonas nucleares, receptores de oxisterol y receptores de ácidos biliares (9). ABCA1 se identificó por primera vez en macrófagos murinos (10), y se confirmó su expresión en diferentes células humanas (2). ABCA1 es una proteína pleiotrópica (11) y su distribución tisular es ubicua (Figura 1) (1, 11). Una de sus funciones es su actividad de flopsa, la cual permite la traslocación de fosfatidilcolina, fosfatidilserina y esfingomiélin, de la capa interna a la capa externa de la MP, pero su principal función es mantener el gradiente de concentración del colesterol entre ambas capas de la MP. Estos mecanismos tienen la finalidad de mantener una concentración baja de colesterol en la capa interna de la MP (4).

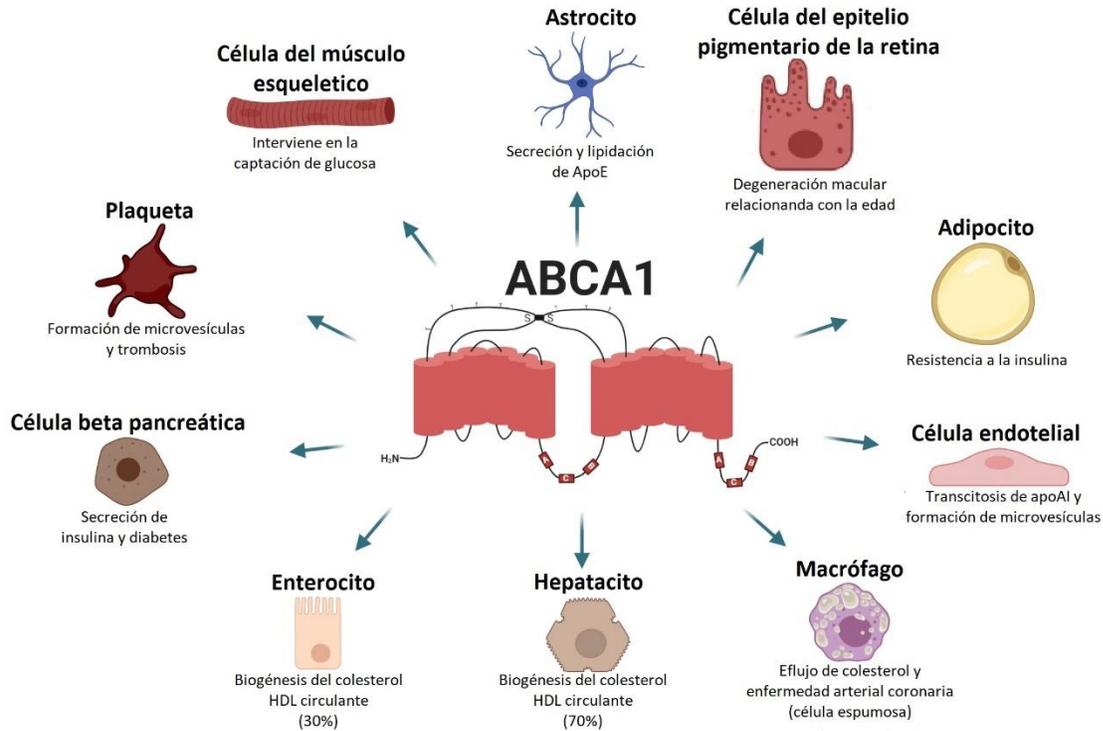


Figura 1. Funciones de ABCA1. El transportador de casete de unión a ATP A1 (ABCA1) se expresa en diferentes tipos de células y se asocia a distintas enfermedades. ABCA1 se expresa ampliamente y participa en una amplia gama de procesos fisiológicos y patológicos. ApoE: apolipoproteína E; HDL: lipoproteínas de alta densidad; apoAI: apolipoproteína AI (11).

El colesterol circula en el cuerpo como lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), las cuales son complejos esféricos de apolipoproteínas y lípidos (4). La capacidad de salida del colesterol es una medida de funcionalidad de las HDL y está inversamente asociada con la probabilidad de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC) (1). La EAC se ubica en el grupo de las enfermedades cardiovasculares (ECV), las cuales siguen siendo la principal causa de muerte en México (12) y en el mundo (13, 14). Las ECV incluyen todas las enfermedades que involucran el corazón y los vasos sanguíneos; independientemente de su patogenia, la gran mayoría de las ECV son causadas por la enfermedad vascular aterosclerótica o sus complicaciones (7). La aterosclerosis es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica de la pared vascular, que se caracteriza por la acumulación de LDL en el espacio subendotelial (15, 16). La formación de la placa de ateroma es un proceso dinámico, ya que depende de múltiples factores como el estilo de vida, la genética y las terapias farmacológicas (17).

Probablemente ABCA1 es el miembro más estudiado en la patogénesis de la aterosclerosis, ya que es crucial para la formación de HDL (1, 7). Por lo tanto, las anomalías en la expresión de *ABCA1* podrían disminuir significativamente los niveles séricos de colesterol asociado a HDL (C-HDL), mejor conocido como colesterol bueno (7, 14). Además de su papel en

las ECV, durante el embarazo el intercambio de lípidos es esencial para la función placentaria y el desarrollo fetal (18). La primera evidencia funcional que relaciona ABCA1 con la homeostasis del colesterol en la placenta, informó que ratones *knockout* para ABCA1 desarrollaron malformaciones en la placenta, restricción del crecimiento embrionario, pérdida fetal y muerte neonatal (19). Finalmente, trabajos recientes sugieren que ABCA1 está relacionado con otras funciones celulares como la inflamación y la supresión de tumores en neoplasias mieloproliferativas; sin embargo, estos podrían estar relacionados con el gradiente de concentración de colesterol (4).

1.1.1. Gen ABCA1 y sus polimorfismos

Las investigaciones sobre las causas genéticas de las ECV han identificado diferentes modelos de herencia que hablan de una arquitectura genética compleja (20). Las enfermedades monogénicas o mendelianas son aquellas que se producen por la alteración en un solo gen (17, 21). Un ejemplo es la hipercolesterolemia familiar en la que se identificó una delección de cinco mil pares de bases en el gen que codifica para el receptor de LDL, lo que resulta en el incremento de las concentraciones de LDL en sangre y el desarrollo de EAC a edades tempranas (22). En este grupo de enfermedades los factores ambientales casi no contribuyen, y su frecuencia en la población es menor al 1% (17, 21).

Las enfermedades de herencia poligénica o complejas son el resultado de la interacción de múltiples genes y factores ambientales (21, 23, 24). La secuenciación del genoma humano permitió identificar miles de polimorfismos (25, 26). Un polimorfismo se caracteriza por conferir variabilidad genética a una especie, puede o no generar un cambio en el fenotipo y su frecuencia en la población es mayor al 1% (24, 25). Cuando un polimorfismo afecta a un solo nucleótido se denomina polimorfismo de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés) (21, 27). Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han identificado numerosos genes con múltiples SNP asociados a las ECV (20, 28-35). La mayoría de los SNP se localizan en secuencias de DNA que codifican para una proteína (36). Uno de los genes involucrados en el metabolismo del colesterol (28, 37, 38) es el gen ABCA1 (39-42).

El gen ABCA1 se identificó en 1994 (10), pero fue hasta el año 2000 que se secuenció por completo (43). Se localiza en la región 31.1 del brazo largo del cromosoma 9 (9q31.1), su longitud es de 149 000 pares de bases (149 kilobases) y tiene 50 exones y 49 intrones (10, 43). ABCA1 se expresa en casi todos los tejidos del cuerpo, incluido el endotelio (10, 44-46). Su expresión es mayor cuando se presentan niveles elevados de colesterol celular y se reduce con su eliminación; también se ha demostrado que un incremento en la concentración de LDL y de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) disminuye su expresión (45, 47-51). Desde hace dos décadas se identificaron múltiples SNP funcionales ubicados en ABCA1 que están asociados con las ECV (14) y afectan el riesgo de desarrollar EAC (40). Con base en estos antecedentes y su relevancia funcional, es de nuestro interés analizar dos SNP de este gen en población mexicana.

1.1.1.1. Polimorfismo rs2066714 (I883M)

El polimorfismo no sinónimo rs2066714 (también conocido como rs4149313, rs2853570, rs58387182 o A3044G) se genera por un cambio de nucleótido A>G (una adenina por una guanina) en el exón 18 en la posición 3044 (52, 53). Este cambio induce la sustitución de una isoleucina por una metionina en la posición 883 de la proteína, dando origen a la variante I883M (Figura 4B)(54). La presencia de esta variante en células embrionarias de riñón humano 293 (HEK-293, por sus siglas en inglés) disminuye el eflujo de colesterol en aproximadamente un 70% (55). Sin embargo, I883M no se asocia de manera consistente con alguna enfermedad cardiometabólica en todas las poblaciones estudiadas (53, 54, 56-71). A la fecha, solo se han publicado dos estudios que reportan una asociación entre I883M y las concentraciones de lípidos en plasma de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que recibieron terapia antirretroviral (72,73).

Según la base de datos *Ensembl*, la frecuencia alélica de esta variante es del 36% en la población en general y del 22% en población americana. Esta población incluye un subgrupo de mexicanos que radica en Los Ángeles, California (74), en los cuales la frecuencia de este SNP es del 24%. Hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio en México donde se calcule la frecuencia alélica de este SNP y su asociación con mecanismos relacionados a enfermedades cardiometabólicas y/o infecciosas.

1.1.1.2. Polimorfismo rs9282541 (R230C)

Otro polimorfismo no sinónimo es rs9282541 (también conocido como rs52801810 o R170C) y se genera por un cambio de nucleótido C>T (una citosina por una timina) en la posición 1001 (56, 75). Este cambio produce la sustitución de una arginina por una cisteína en la posición 230 de la proteína, dando origen a la variante R230C (Figura 4B) (75, 76). Este polimorfismo es casi exclusivo de poblaciones amerindias y sus derivados, entre ellos la población mexicana mestiza (77-81). Su frecuencia alélica es del 12% y en un modelo *in vitro* se demostró que esta variante disminuye el eflujo de colesterol en un 27% (79). Además, en algunos estudios se asocia a factores de riesgo cardiovascular como obesidad (80, 82), diabetes mellitus tipo 2 (83, 84) y bajas concentraciones de C-HDL (79, 80, 85); sin embargo, esta variante también se asocia con un menor riesgo de desarrollar EAC prematura (85). Esta paradoja se podría deber a que la proteína para la que codifica este gen tiene múltiples funciones (11). Finalmente, no se ha evaluado la asociación entre R230C y procesos inflamatorios y/o infecciosos.

1.1.2. Proteína ABCA1 y sus funciones

El gen *ABCA1* codifica para una proteína del mismo nombre. ABCA1 es un transportador que pertenece a la superfamilia de proteínas integrales de membrana ABC; inicialmente se denominó ABC1, pero años después se reclasificó en subfamilias y se convirtió en miembro de la familia A recibiendo el nombre de ABCA1 (1, 86). Los componentes principales de los transportadores ABC comprenden cuatro dominios; dos dominios transmembranales (TMD, por

sus siglas en inglés) y dos dominios de unión a nucleótidos (NBD, por sus siglas en inglés) (Figura 4A). Además, ABCA1 contiene dos dominios extracelulares que están glicosilados y algunos contienen enlaces disulfuro; estos dominios permiten la interacción proteína-proteína (Figura 4B)(1). Por lo tanto, ABCA1 está formada por 2261 residuos de aminoácidos que permiten el transporte de una amplia variedad de moléculas incluidas proteínas, lípidos y carbohidratos (1, 11, 87).

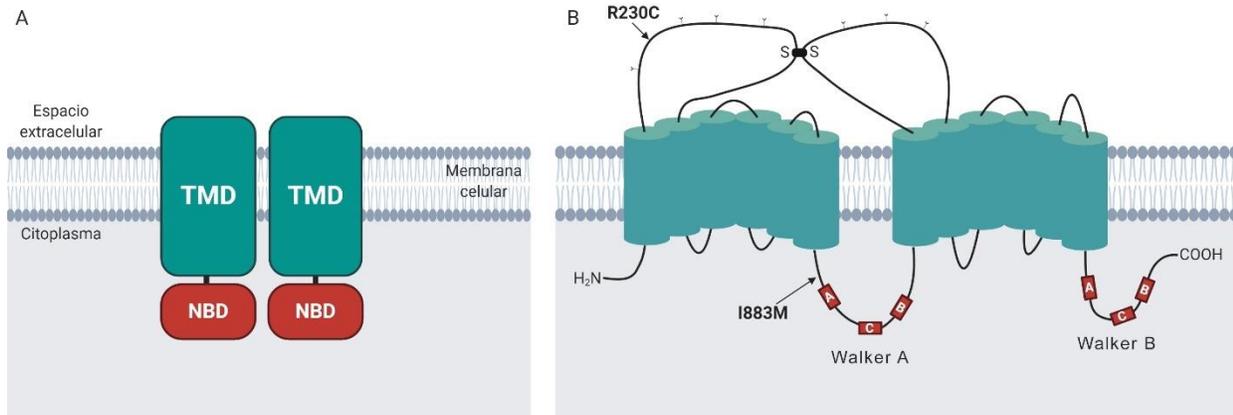


Figura 2. Representación esquemática del transportador ABCA1. A. Representación de la estructura general de los transportadores ABC. Dichos transportadores tienen dos dominios transmembranales (TMD) y dos dominios de unión a nucleótidos (NBD) intracelulares, los cuales están conservados y se les puede unir una molécula de adenosín trifosfato (ATP). B. Diagrama esquemático de la proteína ABCA1. Cada dominio transmembranal del transportador ABCA1 comprende seis hélices y un NBD; además, incluye dos motivos peptídicos conocidos como Walker A y Walker B. ABCA1 tiene un grupo amino y un grupo carboxilo terminal orientados hacia el citosol y dos grandes asas extracelulares que están glicosiladas y unidas por un enlace disulfuro. En el panel B se muestra la ubicación de las variantes R230C (rs9282541) e I883M (rs2066714); R230C se localiza en la primera asa extracelular, mientras que I883M se localiza intracelularmente, cerca del motivo Walker A (1, 76).

El efecto protector de ABCA1 en el desarrollo de la aterosclerosis se atribuye a su participación en la etapa inicial del transporte reverso del colesterol (TRC), mecanismo por el cual el exceso de colesterol regresa al hígado para su eliminación por la bilis (7). En este proceso ABCA1 promueve la salida de colesterol y fosfolípidos de las células periféricas hacia la apoproteína A1 (apoA1), el principal componente proteico de las HDL (1, 7).

Además de su participación en el TRC, diversos grupos de investigación han demostrado que ABCA1 tiene diferentes funciones en el endotelio vascular (88-92). Estudios *in vitro* identificaron que esta proteína modula la unión, la internalización y la transcitosis de ApoA1 a través de las CE (88, 89). De igual forma, estudios *in vitro* e *in vivo* probaron que ABCA1 ayuda a mantener la producción de óxido nítrico y suprime la inflamación endotelial (90-93).

1.2. Endotelio

El endotelio es una monocapa de CE que recubre la superficie interna de los vasos sanguíneos. Un humano adulto tiene aproximadamente 10 billones de CE, que constituyen cerca del 1.5% de masa corporal total (94). Desde su descripción por Virchow en 1856 y durante casi 100 años, se consideró al endotelio una simple barrera que delimita la pared del vaso (95-97). A partir de la década de los 70, numerosas investigaciones demostraron que el endotelio tiene un papel importante en el sistema cardiovascular, ya que participa regulando el tono vascular, la coagulación, el intercambio de líquidos y solutos, la hemostasia, la respuesta inflamatoria y la angiogénesis, entre otras (98-103).

Las CE tienen heterogeneidad a nivel morfológico y funcional. Las CE que recubren las arterias suelen ser planas y miden 0.2 μm de ancho y hasta 0.3 μm de alto en el núcleo (96). Una característica citosólica de las CE es la presencia de cuerpos de Weibel-Palade y vesículas pinocíticas que son capaces de almacenar y transportar moléculas biológicamente activas (104). Algunas proteínas transmembranales y citosólicas forman uniones intercelulares, como claudinas, ocludinas y cadherina endotelial vascular (VE-cadherina) (Figura 3); además, confieren permeabilidad selectiva al endotelio (96, 105). Sin embargo, este fenotipo se puede alterar en presencia del microambiente al que esté expuesto.

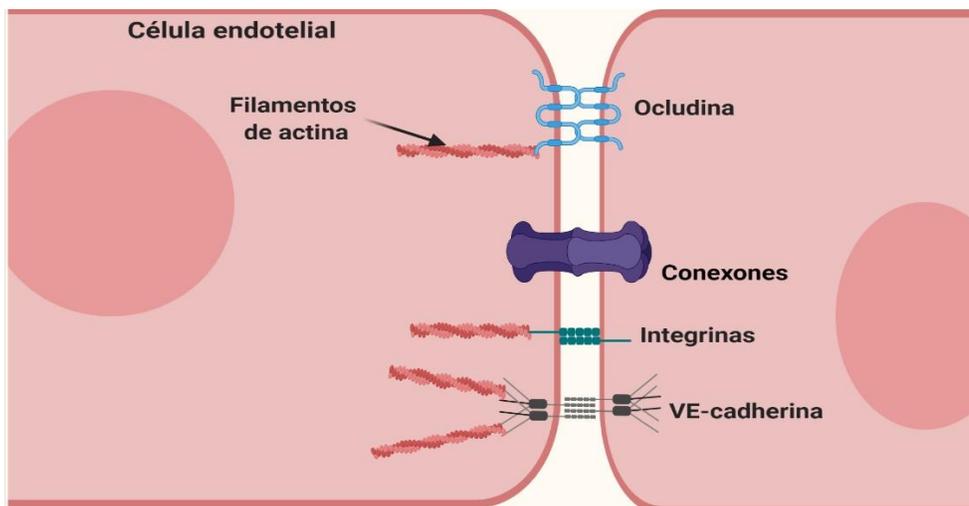


Figura 3. Células endoteliales. El endotelio es una barrera semipermeable que impide el paso de células y moléculas grandes al espacio subendotelial. La permeabilidad selectiva está condicionada por tres complejos de unión que conectan a las CE adyacentes. Las uniones estrechas están formadas por ocludinas e integrinas; las uniones adherentes formadas por VE-cadherina (vascular endothelial cadherin), entre otras y las uniones gap formadas por los conexones (97, 101).

La disfunción endotelial se genera cuando existe un desequilibrio en la producción o biodisponibilidad del óxido nítrico, generando un endotelio proinflamatorio y protrombótico. La inflamación se puede inducir por diferentes factores como hipertensión arterial, diabetes e

infecciones, favoreciendo un aumento en la producción de interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) y TNF- α (106). En general, las EC son resistentes a la acumulación excesiva de colesterol (107). Por lo tanto, existe un mayor interés en la búsqueda de nuevos biomarcadores y la caracterización de los mecanismos moleculares responsables de la salida de colesterol de las CE.

1.3. El papel de ABCA1 durante procesos patológicos durante el embarazo

Durante los últimos años, se ha evaluado la función de ABCA1 durante la inflamación. A nivel celular, ABCA1 es la proteína más abundante en las células inflamatorias (14). En este contexto, animales con deficiencia de ABCA1, depositan complejos inmunitarios en muchos tejidos (19) y diferentes modelos de estudio en animales y humanos, reportan que la deficiencia de ABCA1 está relacionada con una mayor producción de citocinas y proteínas inflamatorias (108-110). Varios autores sugieren que las propiedades antiinflamatorias de ABCA1 están relacionadas con su capacidad para modular los niveles de colesterol en la MP y su distribución en las balsas lipídicas (111, 112). Sin embargo, otros autores han demostrado que ABCA1 suprime la inflamación participando en diferentes vías de señalización como Janus quinasa 2 (JAK2) (113-116). La interacción de ApoA1 con células que expresan ABCA1, activa la vía de señalización JAK2, mejorando la interacción entre ambas moléculas para llevar a cabo la eliminación de lípidos (113). Tang y colaboradores utilizaron macrófagos de ratón y demostraron que la interacción ABCA1/apoA1 activa al factor de transcripción STAT3, suprimiendo la producción de citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6, ante un proceso inflamatorio inducido por una endotoxina, y es independiente de su función en el transporte de lípidos (114). Además, existe evidencia que ABCA1 suprime la señalización inflamatoria a través de los receptores tipo Toll (TLR) (117). Los TLR están involucrados en la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias no infecciosas como la EAC y la preeclampsia (caracterizada por un aumento en la presión arterial durante el embarazo); pero, también se han relacionado con la defensa antimicrobiana del cuerpo (118, 119). En este contexto, se ha demostrado que infecciones bacterianas y virales disminuyen la expresión de ABCA1 afectando el TRC (11, 118). Durante el embarazo se presentan cambios metabólicos, endocrinológicos e inmunológicos que incrementan el riesgo de contraer infecciones en el tracto genital en comparación con la población en general (120).

Bacelis y colaboradores realizaron un GWAS en mujeres embarazadas donde identificaron 32 genes involucrados en procesos de inflamación e infección, que podrían alterar la duración del embarazo; uno de ellos fue el gen *ABCA1* (121). Durante el embarazo, la proteína ABCA1 se expresa principalmente en células del sincitiotrofoblasto y CE de la barrera placentaria manteniendo la homeostasis del colesterol en la interfaz materno-fetal (107, 122). Curiosamente, la expresión de ABCA1 fue dos veces mayor en las placentas de embarazos a término en comparación con las placentas del primer trimestre del embarazo (123). La expresión de ABCA1 en la placenta se altera durante procesos patológicos. En este contexto, Cheng-Mao y colaboradores identificaron que la expresión anormal de ABCA1 en la placenta altera la respuesta inmune y favorece la secreción de citocinas proinflamatorias, aumentando el riesgo

de parto pretérmino (124). Adicionalmente, se ha reportado que la expresión de ABCA1 en suero (125, 126), así como en tejidos placentarios (93, 125) cambia en mujeres embarazadas con preeclampsia y con diagnóstico de alguna infección durante el embarazo como la malaria (127). En un modelo murino de infección por malaria durante el embarazo, la expresión de ABCA1 aumentó en las CE del saco vitelino. Este evento puede ser el resultado de un mecanismo compensatorio para mantener la homeostasis del colesterol y favorecer el desarrollo y la supervivencia del feto (127). Por lo tanto, ABCA1 puede tener un doble papel, a veces favoreciendo la infección y a veces concediendo protección (11). Se requiere más investigación para dilucidar cómo ABCA1 y la homeostasis del colesterol están involucradas en las infecciones. Además, en la actualidad, existe poca evidencia del papel que tienen los polimorfismos del gen *ABCA1* durante procesos infecciosos y patologías cardiovasculares durante el embarazo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las ECV representan un problema de salud pública a nivel mundial; una de sus complicaciones es el infarto del miocardio, que es la principal causa de mortalidad en nuestro país y el mundo. Un evento que precede a la isquemia del miocardio es la aterosclerosis.

En la actualidad existen diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de la aterosclerosis; uno de ellos son las variantes del gen *ABCA1*. En este contexto, las variantes I883M y R230C de dicho gen se han asociado con cambios en la concentración de C-HDL y el riesgo de desarrollar EAC. Por una parte, I883M se asocia con mayor riesgo de desarrollar EAC en algunas poblaciones, pero no se asocia de manera consistente con las concentraciones de lípidos en sangre; mientras que R230C se asocia con bajas concentraciones de C-HDL, pero paradójicamente también se asocia con menor riesgo de desarrollar EAC prematura.

La mayoría de los estudios *in vitro* se han enfocado en el efecto de las variantes del gen *ABCA1* en macrófagos debido a la función de su proteína en el TRC, y por ende en la prevención del desarrollo de la aterosclerosis. Sin embargo, debido a que las variantes R230C e I883M tienen un efecto funcional sobre la proteína, afectando el eflujo de colesterol, existe la posibilidad de afectar otras funciones en otros tejidos como el endotelio. Además, en diferentes modelos de estudio se ha demostrado que la expresión de *ABCA1* se modifica durante un proceso infeccioso.

Por lo descrito anteriormente, es importante identificar la presencia de las variantes R230C e I883M en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) y evaluar si existe alguna asociación con el desarrollo de infecciones en el tracto genital durante el embarazo.

3. HIPÓTESIS

Las variantes I883M y R230C del gen *ABCA1* presentes en las HUVEC, se asocian con mayor riesgo de desarrollar infección de vías urinarias y cervicovaginitis durante el embarazo.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar la frecuencia de las variantes R230C e I883M del gen *ABCA1* en las HUVEC y evaluar su asociación con las características clínicas y demográficas de las madres y los recién nacidos.

Objetivos específicos

- Obtener las variables clínicas y demográficas de las embarazadas y los recién nacidos donantes de los cordones umbilicales obtenidos en el Hospital General de Tláhuac.
- Realizar el aislamiento de las HUVEC.
- Llevar a cabo la extracción del DNA de las HUVEC.
- Realizar la genotipificación de las variantes R230C e I883M de *ABCA1* a partir del DNA de las HUVEC.
- Determinar la asociación entre las variables demográficas y clínicas de las madres y los recién nacidos con la frecuencia de las variantes I883M y R230C del gen *ABCA1*.

5. METODOLOGÍA

5.1. Población de estudio y obtención de muestras

Para calcular el tamaño de la muestra se usó el software estadístico QUANTO®, con el cual se determinó que para la variante R230C (frecuencia alélica 0.11), bajo un modelo dominante se necesitan 93 muestras y para la variante I883M (frecuencia alélica de 0.224 en Mexico-americanos del Hapmap), bajo un modelo aditivo se necesitan 37 muestras. En ambos modelos el cálculo se realizó considerando un poder estadístico de 0.80. Por lo tanto, se planteó la colecta de 100 muestras para el análisis de ambas variantes.

En total se colectaron 80 cordones umbilicales en el Hospital General de Tláhuac “Dra. Matilde Montoya Lafragua” de los cuales se obtuvieron las HUVEC; sin embargo, solo 61 fueron viables, por lo que fue necesario ajustar el tamaño de la muestra a 61 cultivos. Las características clínicas de los recién nacidos y de la madre se obtuvieron del expediente clínico.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: cordones umbilicales de recién nacidos a término (37 a 41 semanas de gestación) aparentemente sanos, que nacieron por parto o cesárea, cuyas madres eran mayores de 18 años que cursaron con un embarazo normal y otorgaron su consentimiento por escrito para la donación. El consentimiento informado fue previamente aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). Los criterios de exclusión fueron los siguientes: mujeres que cursaron con una enfermedad durante el embarazo como diabetes gestacional o preeclampsia, o bien con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, tiroideas e infecciosas como hepatitis o infección por el virus de inmunodeficiencia humana y/o que no firmaron el consentimiento informado.

5.2. Aislamiento y cultivo de HUVEC

Los cordones umbilicales se procesaron dentro de las primeras 24 horas después de su obtención. Se identificó y canalizó la vena umbilical con ayuda de una pipeta Pasteur estéril y un conector metálico en cada extremo del cordón. Para eliminar el exceso de sangre se lavó con una solución de Ácido 4-(-2-hidroxietil) 1-piperazinetanosulfónico (HEPES) 1X con un pH de 7.4. Después de lavar la vena umbilical, se disgregó el endotelio vascular con una solución de HEPES 1X y colagenasa tipo II al 2%. La solución en el interior de la vena se incubó por 20 minutos a 37°C. Al concluir la incubación, se dio un ligero masaje al cordón para despegar las CE de la lámina basal. La colagenasa se inactivó con medio M199 (Sigma-Aldrich, USA) suplementado con glutamina al 1%, 0.1 mg/ml de heparina, suero fetal bovino Biowest al 10% y una dilución al 1% de la preparación comercial de estreptomomicina (100 U/ml), penicilina (100 U/ml) y anfotericina B (10 µg/ml). Se colectó la mezcla obtenida y se centrifugó a 900 rpm durante 6

minutos para obtener las CE. El botón celular obtenido se suspendió en medio M199 suplementado con glutamina al 1%, 0.1 mg/ml de heparina, 0.1 mg/ml de factor de crecimiento endotelial, suero fetal bovino Hyclone al 20% y una dilución al 1% de la preparación comercial de estreptomicina (100 U/ml), penicilina (100 U/ml) y anfotericina B (10 µg/ml). Los cultivos de HUVEC se mantuvieron a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% con una humedad del 95% hasta obtener una confluencia del 80 al 100%. Todos los experimentos se llevaron a cabo en condiciones estériles y de normoxia (~20% de O₂).

Se aisló aproximadamente 1 millón de HUVEC en el pase 1 para la extracción de DNA. Después de su obtención, se congelaron a -80°C de tres a ocho viales con un millón de HUVEC de cada cultivo entre los pases 1 y 3 hasta su uso.

5.3. Extracción de ADN de HUVEC

Se extrajo el DNA de las HUVEC a partir del cultivo primario usando el kit Genra Puregene® para su posterior genotipificación.

5.4. Genotipificación de las variantes I883M y R230C de *ABCA1*

Se llevó a cabo la genotipificación de las variantes I883M (rs2066714) y R230C (rs9282541) del gen *ABCA1* por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, usando sondas TaqMan. Para la variante I883M se usó la sonda GAGGTCAACAGCACTTACTTTCTGA[C/T]ATTCTCTTCTGGTTGGAACCAGGGT y para R230C se usó la sonda GGCTTCAGGATGTCCATGTTGGAAC[A/G]AAGTACTCGCTCTGCTGCAGCCAGT, un termociclador LightCycler 480 (ROCHE) y diluciones a 10 ng/µl de DNA genómico. Se utilizaron tres controles positivos para cada una de las variantes analizadas (uno por cada genotipo), y tres controles negativos.

5.5. Análisis estadístico

Se obtuvo el número de padres provenientes de cada estado de la República mexicana por conteo directo; para variables discretas y continuas se obtuvo la media con desviación estándar con rangos según la distribución de cada variable; para las variables cualitativas se calculó la frecuencia y los porcentajes. Las frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes analizadas se obtuvieron por conteo directo; para evaluar el equilibrio genético en la población de estudio, se utilizó el principio de Hardy-Weinberg usando el método de chi cuadrada. Se evaluó la distribución de las variables usando la prueba Kolmogorov-Smirnov; para el análisis de asociación se realizó una regresión logística binaria para variables categóricas con un intervalo de confianza del 95% y una prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, considerando un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se usó el programa estadístico SPSS versión 22.

6. RESULTADOS

6.1. Características demográficas y clínicas de las embarazadas y los recién nacidos donantes de los cordones umbilicales

En total se obtuvieron 61 cordones umbilicales de los cuales se extrajeron las HUVEC. En la tabla 1 se muestran los estados de origen de ambos padres (n= 122) que aceptaron la donación del cordón umbilical. El 67% de los padres son originarios de la Ciudad de México, siendo en su mayoría mujeres (72%); el 18% son originarios de otros estados del centro del país como: Estado de México, Querétaro, Guerrero, Hidalgo y Puebla; el 7% son originarios de estados que pertenecen al sureste mexicano (Chiapas, Oaxaca y Veracruz); y el 8% restante son originarios de estados del occidente y noroeste del país.

Tabla 1. Características demográficas de los padres

Estado de origen de los padres	Madres n= 61 (%)	Padres n= 61 (%)	Total n= 122 (%)
Baja California	1 (2%)	0	1 (1%)
Ciudad de México	44 (72%)	39 (65%)	83 (67%)
Chiapas	0	1 (2%)	1 (1%)
Estado de México	4 (6%)	4 (6%)	8 (7%)
Guerrero	2 (3%)	3 (5%)	5 (4%)
Guanajuato	1 (2%)	0	1 (1%)
Hidalgo	0	2 (3%)	2 (2%)
Michoacán	4 (6%)	3 (5%)	7 (6%)
Oaxaca	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
Querétaro	1 (2%)	0	1 (1%)
Puebla	1 (2%)	4 (6%)	5 (4%)
Veracruz	2 (3%)	4 (6%)	6 (4%)

En la tabla 2, se observa que la edad promedio de las madres fue de 24 años. Además, el 67% de las donadoras tenían el antecedente de más de un embarazo. El 22% y el 31% de las pacientes consumió bebidas alcohólicas o fumó durante las primeras semanas de gestación (SDG). La mitad de las gestantes donadoras cursaron con alguna infección en genitales o en vías urinarias durante su embarazo. En cuanto a las características clínicas del recién nacido, todos fueron producto de un embarazo único, a término (38.9 SDG) con adecuado peso y talla al nacer. La principal vía de resolución del embarazo fue el parto (62%) y el sexo predominante entre los recién nacidos fue el femenino (59%).

Tabla 2. Características clínicas de las madres y los recién nacidos

Antecedentes de la madre	
Edad materna ($\bar{X} \pm SD$)	24.4 \pm 5.9
Número de embarazo	
Primigesta	20 (33%)
Multigesta	41 (67%)
Tabaquismo	14 (22%)
Alcoholismo social	19 (31%)
Cervicovaginitis	30 (49%)
Infección de vías urinarias	36 (59%)
Características clínicas del recién nacido	
Semanas de gestación ($\bar{X} \pm SD$)	38.9 \pm 1.1
Vía de nacimiento	
Parto	38 (62%)
Cesárea	23 (38%)
Sexo	
Femenino	36 (59%)
Masculino	25 (41%)
Peso (g $\bar{X} \pm SD$)	3130.9 \pm 387.6
Talla (cm $\bar{X} \pm SD$)	49.88 \pm 1.4

\bar{X} : promedio; SD: desviación estándar

6.2. Genotipificación de la variante R230C

Se determinó el genotipo de 61 cultivos mediante PCR en tiempo real, usando sondas TaqMan. Se colocó un control positivo para cada genotipo: homocigotos C230C (en verde) y R230R (en azul), de igual forma se colocó un control positivo para el heterocigoto R230C (en rojo) y tres controles negativos (sin DNA) en gris (Figura 5). El análisis de discriminación alélica reveló que 49 muestras fueron homocigotos para el alelo común (RR), 12 muestras fueron heterocigotos (RC), y no se obtuvo ninguna muestra homocigota (CC), obteniendo una frecuencia alélica para el alelo raro (T; 230C) de 10%. Esta variante se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg ($P=0.482$).

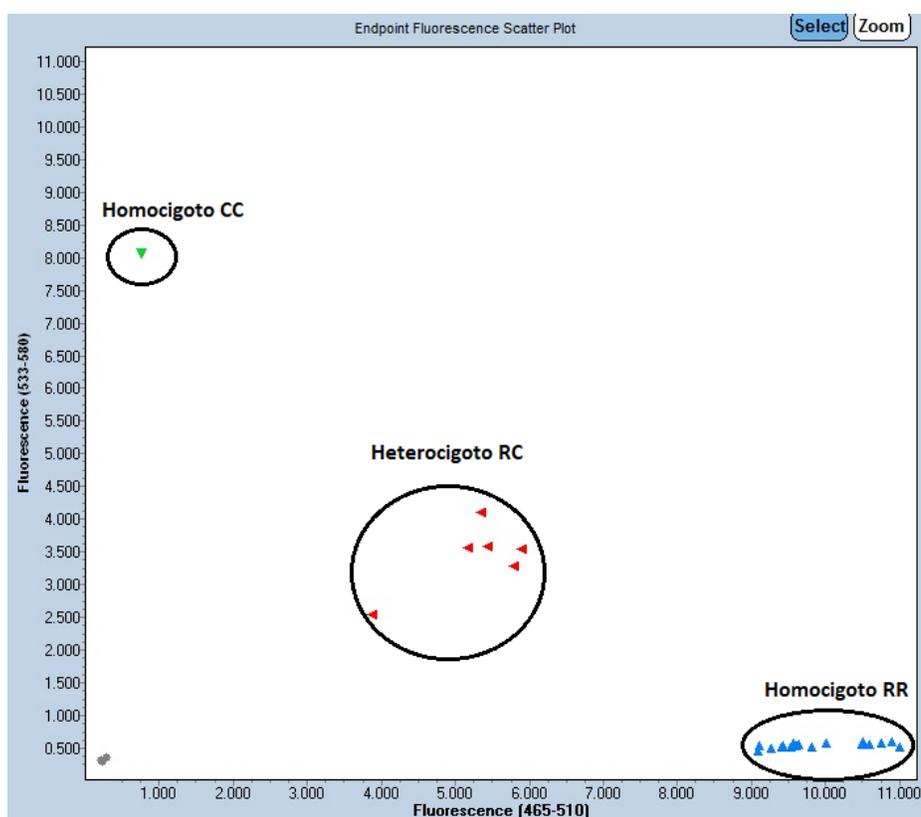


Figura 4. Genotipificación de la variante R230C del gen *ABCA1*. La sonda complementaria al alelo T (230C) está marcada con el fluoróforo VIC, cuya fluorescencia se grafica en el eje de las Y. La sonda complementaria al alelo C (R230) está marcada con el fluoróforo FAM, cuya fluorescencia se grafica en el eje de las X. Cada triángulo representa una muestra; los homocigotos R230R (RR) de color azul (fluorescencia FAM), los homocigotos C230C (CC) de color verde (fluorescencia VIC) y los heterocigotos R230C (RC) que emiten ambos tipos de fluorescencia son de color rojo. Los círculos de color gris representan los controles negativos.

6.3. Genotipificación de la variante I883M

Se analizó el genotipo de 61 cultivos celulares (Figura 6). El análisis de discriminación alélica para esta variante mostró que 36 muestras fueron homocigotos para el alelo común (II), 22 muestras fueron heterocigotos (IM) y 3 muestras fueron homocigotos (MM), obteniendo así una frecuencia alélica para el alelo raro (G; 883M) de 24%. Esta variante también se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg ($P=0.516$).

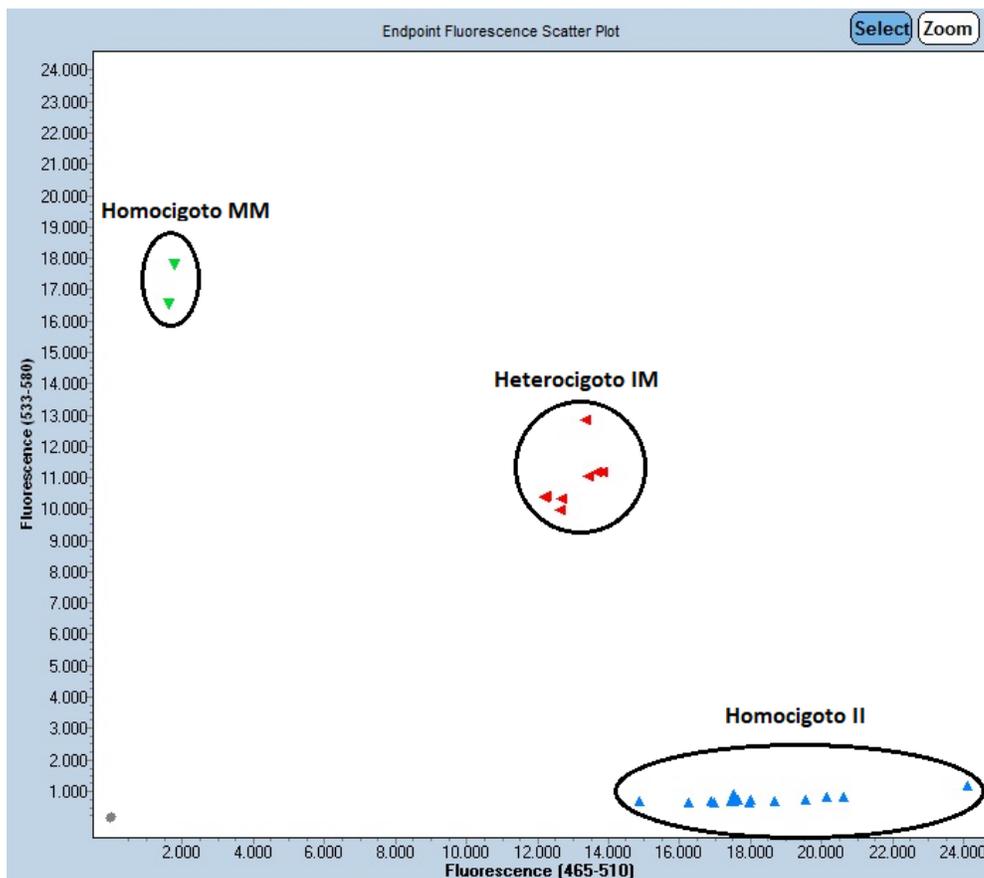


Figura 5. Genotipificación de la variante I883M del gen *ABCA1*. La sonda complementaria al alelo G (883M) está marcada con el fluoróforo VIC, cuya fluorescencia se grafica en el eje de las Y. La sonda complementaria al alelo A (I883) está marcada con el fluoróforo FAM, cuya fluorescencia se grafica en el eje de las X. Cada triángulo representa una muestra; los homocigotos I883I (II) se marcan de color azul (fluorescencia FAM), los homocigotos M883M (MM) de color verde (fluorescencia VIC) y los heterocigotos I883M (IM), que emiten ambos tipos de fluorescencia, son de color rojo. Los círculos de color gris representan los controles negativos.

6.4. Frecuencia de los alelos 230C y 883M en las HUVEC por estado

El 14% de los padres de los recién nacidos portadores del alelo raro 230C son originarios de la Ciudad de México y el resto son de otros estados del centro, sureste y noreste del país (Tabla 3). La frecuencia del alelo 883M (Tabla 4) se encuentra concentrada en la Ciudad de México (26%), Michoacán (4%), Estado de México (4%) y Puebla (4%), y en menor proporción en los estados de Guerrero (2%), Hidalgo (2%), Guanajuato (1%), Oaxaca (1%) y Veracruz (1%).

Tabla 3. Frecuencia del alelo 230C en HUVEC por el estado de origen de los padres

Estado de origen de los padres	n=122 (%)
Ciudad de México	17 (14%)
Estado de México	4 (3%)
Oaxaca	1 (1%)
Querétaro	1 (1%)
Baja California	1 (1%)

Tabla 4. Frecuencia del alelo 883M en HUVEC por el estado de origen de los padres

Estado de origen de los padres	n=122 (%)
Ciudad de México	32 (26%)
Michoacán	5 (4%)
Estado de México	4 (3%)
Puebla	4 (3%)
Guerrero	2 (2%)
Hidalgo	2 (2%)
Guanajuato	1 (1%)
Oaxaca	1 (1%)
Veracruz	1 (1%)

6.5. Frecuencia de los genotipos en los recién nacidos por sexo

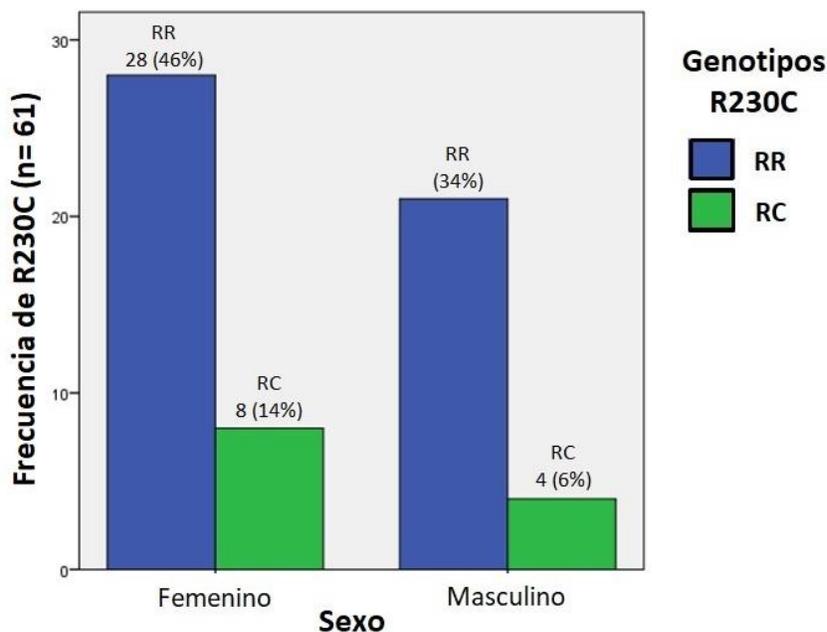
Se analizaron las 61 muestras obtenidas; para la variante R230C, el 80% de los recién nacidos son portadores del genotipo homocigoto para el alelo común (RR) (Tabla 5), de los cuales el 46% pertenecen al sexo femenino y el 34% al masculino; mientras que para el genotipo heterocigoto (RC) se reportó un 20% (Tabla 5), predominando en el sexo femenino con un 14% (Gráfica 1). Por otra parte, para la variante I883M, el 59% de los recién nacidos son portadores del genotipo homocigoto para el alelo común (II) (Tabla 5), siendo más frecuente en el sexo femenino con un 38% (Gráfica 2). El genotipo heterocigoto (31%) (Tabla 5) también predominó en el sexo femenino con un 18% (Gráfica 2); sin embargo, el genotipo homocigoto para el alelo raro solo se presentó en los recién nacidos del sexo masculino (5%) (Gráfica 2).

Tabla 5. Frecuencia de los genotipos en los recién nacidos

Genotipo R230C		Genotipo I883M		
RR	RC	II	IM	MM
49 (80%)	12 (20%)	36 (59%)	22 (31%)	3 (5%)
Total: 61 (100%)		Total: 61 (100%)		

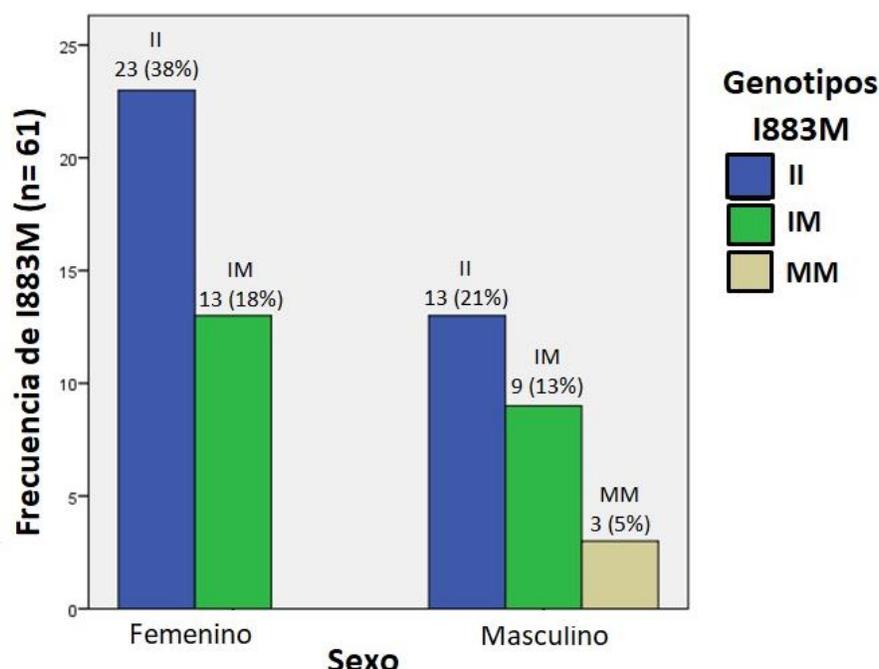
Homocigoto para el alelo común R230R (RR); heterocigoto R230C (RC); homocigoto para el alelo común I883I (II); heterocigoto I883M (IM); homocigoto para el alelo raro M883M (MM)

Gráfica 1. Frecuencia de los genotipos de R230C por sexo del recién nacido



Número de recién nacidos por sexo, portadores del genotipo homocigoto para el alelo común R230R (RR) en color azul y al genotipo heterocigoto R230C (RC) en color verde.

Gráfica 2. Frecuencia de los genotipos de I883M por sexo del recién nacido



Número de recién nacidos por sexo portadores del genotipo homocigoto para el alelo común I883I (II) en color azul, a los heterocigotos I883M (IM) en color verde y al genotipo homocigoto para el alelo raro en color café claro (MM).

6.6. Asociación entre las variantes de *ABCA1* y las características clínicas de las embarazadas y los recién nacidos

Se realizó un análisis de asociación de R230C e I883M y los parámetros clínicos y antropométricos de las madres y los recién nacidos, utilizando un modelo dominante para ambas variantes (Tabla 6). Ninguna variable o entidad clínica mostró una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 6. Asociaciones entre los genotipos y las variables clínicas del recién nacido y de la madre

Variable	Variante R230C		Variante I883M	
	Valor	P	Valor	P
Sexo del recién nacido	-0.077*	0.745	-0.001†	1
	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P
Infección de vías urinarias	1.5 (0.44 - 5.6)&	0.481	0.7 (0.26 - 2.1)&	0.594
Cervicovaginitis	1 (0.29 - 3.6)&	0.949	1.6 (0.58 - 4.8)&	0

* Prueba exacta de Fisher; † Prueba χ^2 ; & Regresión logística binaria; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza; $P < 0.05$ estadísticamente significativa.

Por último, es importante mencionar que, durante el desarrollo de mi proyecto de maestría, colaboré en la escritura de tres artículos de revisión (Anexo 1); dos de estos artículos se publicaron durante la pandemia.

7. DISCUSIÓN

7.1. Antecedentes y criterios clínicos para la selección de los cordones umbilicales y las HUVEC como modelo de estudio de la aterosclerosis

La aterosclerosis y sus complicaciones son la primera causa de mortalidad en México y en el mundo (12, 13). Un evento necesario para la formación de la placa de ateroma es la pérdida de la integridad del endotelio (94). El endotelio es una monocapa de CE que recubre el interior de los vasos sanguíneos, incluyendo las arterias y la vena que conforman el cordón umbilical. Las HUVEC se han reconocido como un modelo útil para el estudio de las enfermedades cardiovasculares, entre ellas la aterosclerosis (128).

Los modelos *in vitro* son la mejor opción para estudiar el comportamiento de un tejido en condiciones específicas y controladas. A partir de 1973 y hasta la fecha, múltiples grupos de investigación, incluido el nuestro, han utilizado el modelo de HUVEC para evaluar la respuesta de las CE ante diferentes estímulos proaterogénicos (128). Tras décadas de investigación se han identificado diferentes criterios clínicos de la madre y el recién nacido para seleccionar los cordones umbilicales y obtener HUVEC viables y aptas para el estudio de las enfermedades cardiovasculares (128). Por este motivo, es trascendental evaluar las características clínicas de la embarazada y el recién nacido donantes.

De acuerdo con información del INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática) hasta el año 2020, el 73.5% de la población mexicana a nivel nacional estaba afiliada a un servicio de salud. En la Ciudad de México el porcentaje de derechohabientes es similar al reportado a nivel nacional (72.6%); sin embargo, solo el 35.5% de éstos tienen acceso a los servicios de salud a través del INSABI (Instituto de Salud para el Bienestar) antes llamado Seguro Popular (129). Bajo este sistema de salud se encuentra el Hospital General de Tláhuac “Matilde Montoya Lafragua” (130), lugar donde se realizó la colecta de los cordones umbilicales. Además, entre 2015 y 2020 migraron a la Ciudad de México un total de 308,686 personas originarias del Estado de México, Veracruz, Puebla y Oaxaca (131); esta información es similar a la reportada en nuestro estudio, ya que, aproximadamente el 20% de las embarazadas y sus parejas son originarios de dichos estados. También se ha documentado que prevalece el origen rural y la baja escolaridad en los migrantes que llegan a vivir a la Ciudad de México, características que favorecen un nivel socioeconómico bajo (132). Estos datos son consistentes con los encontrados en nuestro estudio, debido a que las embarazadas atendidas en el Hospital General de Tláhuac son de bajos recursos.

En este estudio se identificó que una cuarta parte de las embarazadas fumó de manera activa o pasiva durante su embarazo y/o consumió alguna bebida alcohólica (22% y 31%, respectivamente). Estos resultados son similares a los reportados en otros estudios donde se evaluó que el bajo nivel de educación por parte de los padres, el desempleo y un embarazo no

planificado se asocian a una mayor tasa de exposición al humo de tabaco (133) y al consumo de alcohol (134) durante el embarazo. Así mismo, varios estudios en México y en el mundo han reportado que los embarazos de mujeres entre 20 y 34 años tienen menor riesgo de desarrollar complicaciones materno-fetales (135-139); esto es consistente con las características clínicas de las pacientes donadoras y sus recién nacidos que cursaron con un embarazo normal con productos que llegaron a una edad gestacional de término, con adecuado peso y talla al nacer. Estas variables clínicas son esenciales para la colecta del cordón umbilical (128); cabe destacar que estas variables formaron parte de los criterios de inclusión para la obtención de los cordones umbilicales en este estudio.

7.2. Las variantes R230C e I883M del gen *ABCA1* y su distribución en población mexicana

ABCA1 tiene diferentes funciones y éstas dependen del tejido donde se localice, por lo tanto, un cambio en su secuencia puede generar un cambio en su función y esto, asociado a los cambios ambientales, nos puede llevar al desarrollo de diferentes enfermedades (11). Diversos estudios han demostrado que algunas variantes en el gen *ABCA1* se asocian con trastornos cardiometabólicos como diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia y EAC (40, 52, 78, 82, 85).

La variante R230C (rs9282541) es aparentemente exclusiva de nativos americanos, y en mestizos mexicanos se asocia a bajas concentraciones de C-HDL (79), obesidad (82) y diabetes mellitus tipo 2 (83, 84). Paradójicamente, esta variante también se asocia a menor riesgo de desarrollar EAC prematura (85). La frecuencia alélica de R230C en este estudio fue de 10%, lo que concuerda con lo reportado en la base de datos *Ensembl* en un grupo de México-americanos que radica en Los Ángeles California, donde fue de 7% (75), y también concuerda con lo reportado por Acuña-Alonzo y Huerta-Chagoya [12% y 11%, respectivamente (79, 140)].

Por otra parte, la variante I883M (rs2066714) se ha identificado en diferentes poblaciones; sin embargo, no se ha asociado de manera consistente con un parámetro lipídico (52, 54). La frecuencia alélica de I883M reportada en nuestro modelo de estudio fue de 24%, este resultado es consistente con la obtenida en nuestro laboratorio en los controles de la cohorte de Genética de la enfermedad aterosclerosa (GEA) que fue de 23%, y en la base de datos de 1000 genomas, en un grupo de México-americanos en Los Ángeles California, donde fue de 24% (75).

México ocupa el octavo lugar de los países con mayor cantidad de pueblos indígenas y, hasta el 2015, la población indígena constituía el 10.1% de la población nacional. El 75% de las y los indígenas se concentran en estados del sur, oriente y sureste de la República Mexicana como Oaxaca, Chiapas, Veracruz, Estado de México, Puebla, Yucatán, Guerrero, Hidalgo y en el lugar número doce de la lista está la Ciudad de México (141,142). Estos datos son muy similares a los reportados en nuestro estudio, ya que los padres de los recién nacidos donantes de las HUVEC portadoras del alelo raro 230C (exclusivo de nativos americanos y mestizos mexicanos) son originarios de la Ciudad de México (14%), Estado de México (4%) y Oaxaca (1%), principalmente. Por otra parte, hasta el momento no se conoce la distribución geográfica de los

portadores del alelo 883M; sin embargo, nuestros resultados mostraron que los padres son originarios principalmente de la Ciudad de México (26%), Michoacán (4%), Estado de México (3%), Puebla (3%), Guerrero (2%) e Hidalgo (2%). En este sentido, en estudios posteriores se podría obtener esta información y valorar si estos resultados son similares.

De igual forma, se evaluó la frecuencia de los genotipos de ambas variantes por sexo, y se encontró que en la mayoría de ellos predominó el sexo femenino (Gráfica 1 y Gráfica 2), excepto en el homocigoto raro (MM) de la variante I883M, en el cual todos los portadores fueron del sexo masculino (5%). Aunque no hay estudios que reporten que la presencia de la variante I883M está asociada al sexo, algunos estudios han reportado que el sexo juega un papel importante en los portadores de las variantes del gen *ABCA1* (70, 144-146). Un ejemplo es el estudio realizado por Coban y colaboradores, donde identificaron la variante R230K en población turca y reportaron que las mujeres portadoras del alelo 230K tenían concentraciones de triglicéridos 10% más altas que los portadores del sexo masculino ($P < 0.05$); además, el genotipo heterocigoto de esta variante confirió de forma independiente mayor riesgo de cardiopatía coronaria (1.95; 95% IC 1.00-3.80; $P < 0.05$) en las mujeres, pero no en hombres (146).

7.3. Variantes I883M y R230C del gen *ABCA1* y su asociación con infecciones durante el embarazo

Los transportadores ABC, desempeñan funciones fisiológicas importantes durante el desarrollo embrionario y fetal (18, 107). En diferentes investigaciones se ha demostrado que estímulos infecciosos determinan un cambio en la expresión y la función de *ABCA1* (11). La infección materna altera la expresión del sistema de transporte ABC asociándose con mayor riesgo de restricción en el crecimiento intrauterino, trabajo de parto pretérmino y preeclampsia (147, 148), incluyendo al transportador *ABCA1* (128). En este sentido, Martinelli y colaboradores demostraron que la malaria (infección por *Plasmodium falciparum*) durante el embarazo genera un cambio en la expresión de *ABCA1* en tejidos embrionarios, alterando la distribución de nutrientes, toxinas y factores inmunológicos dentro del compartimento fetal (127). Además, la presencia de variantes en el gen *ABCA1* se asocia con mayor riesgo de desarrollar alguna complicación durante el embarazo (149-151).

Aunque nuestros resultados no reportaron una asociación significativa entre las variantes R230C e I883M y la infección de vías urinarias y cervicovaginitis, no podemos descartar que, al aumentar el tamaño de la muestra, estos resultados puedan variar. Además, debemos considerar que los cordones umbilicales obtenidos para este estudio son de recién nacidos sanos, que cursaron con un embarazo normoevolutivo y no tuvieron complicaciones durante su nacimiento. Por ese motivo, podríamos hipotetizar que al obtener muestras de recién nacidos producto de un embarazo pretérmino (antes de las 37 semanas de gestación), bajo peso al nacer, restricción en el crecimiento intrauterino o un recién nacido macrosómico, podríamos identificar un mayor número de homocigotos para el alelo raro de ambas variantes, ya que, estos antecedentes son un factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares como diabetes mellitus, hipertensión arterial, EAC y dislipidemia durante la edad adulta (152,

153). Además, diversos autores han identificado que una expresión anormal de *ABCA1* en la placenta puede inducir cambios en el metabolismo de los lípidos y favorecer el desarrollo de trabajo de parto prematuro y restricción en el crecimiento intrauterino (149, 150).

Una limitante de nuestro estudio es que las muestras fueron obtenidas en un hospital público, donde un gran porcentaje de las y los usuarios son de escasos recursos, y un número considerable de los padres migró de otros estados, principalmente del centro y del sur de México, por lo que la muestra no es representativa de todo nuestro país y está sesgada. Para complementar las estimaciones, además de aumentar el tamaño de la muestra de estudio, se debe considerar la obtención de HUVEC de hospitales públicos y privados en diferentes regiones del país. Estos análisis podrían ayudar a identificar grupos con mayor tendencia a desarrollar enfermedades complejas y explicar mejor cómo los factores sociales, clínicos y ambientales pueden producir desigualdades en la salud y plantear nuevas intervenciones de diagnóstico y tratamiento oportuno.

8. CONCLUSIONES

Este es el primer trabajo que describe el panorama clínico y sociodemográfico para el estudio de las variantes R230C e I883M del gen *ABCA1* en el modelo de HUVEC. En este estudio no se encontró asociación entre las variantes R230C e I883M de *ABCA1* y la presencia de infección de vías urinarias y cervicovaginitis.

Las variables y entidades clínicas analizadas en este estudio son de vital importancia para el análisis de las enfermedades cardiovasculares en etapas tempranas, ya que las variantes genéticas y su interacción con el micro y el macroambiente, pueden modificar la historia natural de las enfermedades complejas como la EAC.

9. PERSPECTIVAS

- Ampliar el tamaño de la muestra.
- Obtener HUVEC de recién nacidos con alguna patología, como nacimiento pretérmino, bajo peso al nacer y retraso en el crecimiento intrauterino para su genotipificación.
- Obtener HUVEC de recién nacidos sanos y con alguna patología, provenientes de hospitales públicos y privados de diferentes regiones del país para su genotipificación.
- Estudiar el posible efecto funcional de las variantes R230C e I883M a nivel endotelial, empleando diferentes estímulos pro y antiaterogénicos en HUVEC de recién nacidos sanos y en condiciones patológicas.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Phillips MC. Is ABCA1 a lipid transfer protein? *J Lipid Res.* 2018;59(5):749-763.
2. Plummer AM, Culbertson AT, Liao M. The ABCs of Sterol Transport. *Annu Rev Physiol.* 2021;10(83):153-181.
3. Bossaerts L, Cacace R, Van Broeckhoven C. The role of ATP-binding cassette subfamily A in the etiology of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2022;17(1):31.
4. Ogasawara F, Kodan A, Ueda K. ABC proteins in evolution. *FEBS Lett.* 2020;594(23):3876-3881.
5. Kozłowska-Rup D, Czekaj P. Barrier role of ABC family of proteins in human placenta. *Ginekol Pol.* 2011;82(1):56-63.
6. Mahringer A, Fricker G. ABC transporters at the blood-brain barrier. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(5):499-508.
7. Schumacher T, Benndorf RA. ABC Transport Proteins in Cardiovascular Disease-A Brief Summary. *Molecules.* 2017;22(4):589.
8. Pasello M, Giudice AM, Scotlandi K. The ABC subfamily A transporters: Multifaceted players with incipient potentialities in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:57-71.
9. Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JA, et al.. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science.* 2000;289(5484):1524-9.
10. Luciani MF, Denizot F, Savary S, et al. Cloning of two novel ABC transporters mapping on human chromosome 9. *Genomics.* 1994;21(1):150-9.
11. Jacobo-Albavera L, Domínguez-Pérez M, Medina-Leyte DJ, et al. The Role of the ATP-Binding Cassette A1 (ABCA1) in Human Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1593.
12. INEGI. Mortalidad General en México. 2018 [Consultado en febrero 2019]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/consulta/general_ver4/MDXQueryDatos.asp
13. OMS. Principales causas de defunción 2018. [Consultado febrero 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
14. Wang J, Xiao Q, Wang L, et al. Role of *ABCA1* in Cardiovascular Disease. *J Pers Med.* 2022;12(6):1010.
15. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):56.
16. Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Somovilla-Crespo B, et al. Immunobiology of atherosclerosis: a complex net of interactions. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5293.
17. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2017;18(6):331.
18. Bloise E, Ortiga-Carvalho TM, Reis FM, et al. ATP-binding cassette transporters in reproduction: a new frontier. *Hum Reprod Update.* 2016;22(2):164-181.
19. Christiansen-Weber TA, Voland JR, Wu Y, et al. Functional loss of ABCA1 in mice causes severe placental malformation, aberrant lipid distribution, and kidney glomerulonephritis as well as high-density lipoprotein cholesterol deficiency. *Am J Pathol.* 2000;157(3):1017-1029.
20. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, et al. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;146(8):e93-e118.
21. Aragam KG, Natarajan P. Polygenic scores to assess atherosclerotic cardiovascular disease risk: clinical perspectives and basic implications. *Cir Res.* 2020;126(9):1159-77.
22. Abifadel M, Varret M, Rabès J-P, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics.* 2003;34(2):154-6.

23. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *NEJM*. 2016;375(24):2349-58.
24. Carvallo P. Conceptos sobre genética humana para la comprensión e interpretación de las mutaciones en cáncer y otras patologías hereditarias. *Rev Med Clin Las Condes*. 2017;28(4):531-7.
25. Lander ES, Linton LM, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. 2001.
26. Consortium IH. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449(7164):851.
27. Oliva ST. Diversidad del genoma humano: los polimorfismos. *Offarm: farmacia y sociedad*. 2002;21(5):122-6.
28. Graham SE, Clarke SL, Wu KH, et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature*. 2021;600(7890):675-679.
29. Howie B, Fuchsberger C, Stephens M, et al. Fast and accurate genotype imputation in genome-wide association studies through pre-phasing. *Nat Genet*. 2012;44(8):955-9.
30. Dunham I, Birney E, Lajoie BR, et al. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. 2012.
31. Kundaje A, Meuleman W, Ernst J, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature*. 2015;518(7539):317-30.
32. Consortium G. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. *Science*. 2015;348(6235):648-60.
33. Franzén O, Ermel R, Cohain A, et al. Cardiometabolic risk loci share downstream cis-and trans-gene regulation across tissues and diseases. *Science*. 2016;353(6301):827-30.
34. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, et al. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. *Cardiovasc Res*. 2018;114(9):1241-57.
35. Estudios de asociación de todo el genoma. Consultado en mayo de 2020: <https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/Estudios-de-asociacion-en-todo-el-genoma>
36. Genetics MI, Investigators CEC. Coding variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the risk of coronary disease. *NEJM*. 2016;374(12):1134.
37. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(1):25-33.
38. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet*. 2016;48(10):1171-84.
39. Kyriakou T, Pontefract DE, Viturro E, et al. Functional polymorphism in ABCA1 influences age of symptom onset in coronary artery disease patients. *Hum Mol Genet*. 2007;16(12):1412-22.
40. Doosti M, Najafi M, Reza JZ, et al. The role of ATP-binding-cassette-transporter-A1 (ABCA1) gene polymorphism on coronary artery disease risk. *Transl Res*. 2010;155(4):185-90.
41. Zhao W, Smith JA, Mao G, et al. The cis and trans effects of the risk variants of coronary artery disease in the Chr9p21 region. *BMC medical genomics*. 2015;8(1):21.
42. Zhao T-Y, Lei S, Huang L, et al. Associations of Genetic Variations in ABCA1 and Lifestyle Factors with Coronary Artery Disease in a Southern Chinese Population with Dyslipidemia: A Nested Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5):786.
43. Santamarina-Fojo S, Peterson K, Knapper C, et al. Complete genomic sequence of the human ABCA1 gene: analysis of the human and mouse ATP-binding cassette A promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(14):7987-92.
44. O'Connell BJ, Denis M, Genest J. Cellular physiology of cholesterol efflux in vascular endothelial cells. *Circulation*. 2004;110(18):2881-8.
45. Langmann T, Klucken J, Reil M, et al. Molecular cloning of the human ATP-binding cassette transporter 1 (hABC1): evidence for sterol-dependent regulation in macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999;257(1):29-33.

46. Hovingh GK, van Wijland MJ, Brownlie A, et al. The role of the ABCA1 transporter and cholesterol efflux in familial hypoalphalipoproteinemia. *J Lipid Res.* 2003;44(6):1251-5.
47. Bortnick AE, Rothblat GH, Stoudt G, et al. The correlation of ATP-binding cassette 1 mRNA levels with cholesterol efflux from various cell lines. *JBC.* 2000;275(37):28634-40.
48. Abe-Dohmae S, Suzuki S, Wada Y, Aburatani H, et al. Characterization of apolipoprotein-mediated HDL generation induced by cAMP in a murine macrophage cell line. *Biochemistry.* 2000;39(36):11092-9.
49. Wang N, Silver DL, Costet P, et al. Specific binding of ApoA-I, enhanced cholesterol efflux, and altered plasma membrane morphology in cells expressing ABC1. *JBC.* 2000;275(42):33053-8.
50. Zhu Y, Liao H, Xie X, et al. Oxidized LDL downregulates ATP-binding cassette transporter-1 in human vascular endothelial cells via inhibiting liver X receptor (LXR). *Car Res.* 2005;68(3):425-32.
51. Voloshyna I, Seshadri S, Anwar K, et al. Infliximab reverses suppression of cholesterol efflux proteins by TNF- α : a possible mechanism for modulation of atherogenesis. *BioMed Res Int.* 2014;2014.
52. Lu Z, Luo Z, Jia A, et al. Associations of the ABCA1 gene polymorphisms with plasma lipid levels: A meta-analysis. *Medicine.* 2018;97(50).
53. Fawzy MS, Alhadramy O, Hussein MH, et al. Functional and structural impact of ATP-binding cassette transporter A1 R219K and I883M gene polymorphisms in obese children and adolescents. *Mol Diagn Ther.* 2015;19(4):221-34.
54. Tao F, Weinstock J, Venners SA, et al. Associations of the ABCA1 and LPL gene polymorphisms with lipid levels in a hyperlipidemic population. *Clin App Thromb Hemost.* 2018;24(5):771-9.
55. Brunham LR, Singaraja RR, Pape TD, et al. Accurate prediction of the functional significance of single nucleotide polymorphisms and mutations in the ABCA1 gene. *PLoS genetics.* 2005;1(6).
56. Wang J, Burnett JR, Near S, et al. Common and rare ABCA1 variants affecting plasma HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* 2000;20(8):1983-9.
57. Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC, et al. Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease. *Circulation.* 2001;103(9):1198-205.
58. Tan JH-H, Low P-S, Tan Y-S, et al. ABCA1 gene polymorphisms and their associations with coronary artery disease and plasma lipids in males from three ethnic populations in Singapore. *Hum Gen.* 2003;113(2):106-17.
59. Nebel A, Croucher PJ, El Mokhtari NE, et al. Common coding polymorphisms in the ABCA1 gene and risk of early-onset coronary heart disease in northern Germany. *Atherosclerosis.* 2007;193(2):458-60.
60. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Genetic variation in ABCA1 predicts ischemic heart disease in the general population. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2008;28(1):180-6.
61. Huang J, Huang W-x, Li H-y, et al. Relationship between the I883M polymorphism of ATP-binding cassette transporter 1 gene and cardiovascular disease. *Shandong Medical Journal.* 2009;9.
62. Song C, Pedersen NL, Reynolds CA, et al. Genetic variants from lipid-related pathways and risk for incident myocardial infarction. *PLoS One.* 2013;8(3).
63. Harada T, Imai Y, Nojiri T, et al. A common Ile 823 Met variant of ATP-binding cassette transporter A1 gene (ABCA1) alters high density lipoprotein cholesterol level in Japanese population. *Atherosclerosis.* 2003;169(1):105-12.
64. Kakko S, Kelloniemi J, von Rohr P, et al. ATP-binding cassette transporter A1 locus is not a major determinant of HDL-C levels in a population at high risk for coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2003;166(2):285-90.
65. Hodoğlugil U, Williamson DW, Huang Y, et al. Common polymorphisms of ATP binding cassette transporter A1, including a functional promoter polymorphism, associated with plasma high density lipoprotein cholesterol levels in Turks. *Atherosclerosis.* 2005;183(2):199-212.

66. Jensen MK, Pai JK, Mukamal KJ, et al. Common genetic variation in the ATP-binding cassette transporter A1, plasma lipids, and risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):e172-e80.
67. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1343-53.
68. Kitjaroentham A, Hananantachai H, Tungtrongchitr A, et al. R219K polymorphism of ATP binding cassette transporter A1 related with low HDL in overweight/obese Thai males. *Arc Med Res*. 2007;38(8):834-8.
69. Sandhofer A, Iglseider B, Kaser S, et al. The influence of two variants in the adenosine triphosphate-binding cassette transporter 1 gene on plasma lipids and carotid atherosclerosis. *Metabolism*. 2008;57(10):1398-404.
70. Kolovou V, Marvaki A, Karakosta A, et al. Association of gender, ABCA1 gene polymorphisms and lipid profile in Greek young nurses. *Lipids Health Dis*. 2012;11(1):62.
71. Yin Y-W, Li J-C, Gao D, et al. Influence of ATP-binding cassette transporter 1 R219K and M883I polymorphisms on development of atherosclerosis: a meta-analysis of 58 studies. *PLoS One*. 2014;9(1).
72. Egaña-Gorroño L, Martínez E, Cormand B, et al. Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27(4):529-38.
73. Obirikorang C, Acheampong E, Quaye L, et al. Association of single nucleotide polymorphisms with dyslipidemia in antiretroviral exposed HIV patients in a Ghanaian population: A case-control study. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227779.
74. Frecuencia alélica del SNP rs2066714. Ensembl Genome Browser: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=9:104823972-104824972;v=rs2066714;vdb=variation;vf=686012653; mayo 2020.
75. SNP rs9282541. Ensembl Genome Browser: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Mappings?db=core;r=9:104858054-104859054;v=rs9282541;vdb=variation;vf=687436879; mayo 2020.
76. Singaraja RR, Brunham LR, Visscher H, et al. Efflux and atherosclerosis: the clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2003;23(8):1322-32.
77. Yan H, Cheng L, Jia R, et al. ATP-binding cassette sub-family a member1 gene mutation improves lipid metabolic abnormalities in diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):103.
78. Du W, Hu Z, Wang L, et al. ABCA1 Variants rs1800977 (C69T) and rs9282541 (R230C) Are Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes. *Public Health Genomics*. 2020:1-6.
79. Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, 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(14):2877-85.
80. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, et al. The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes*. 2007;56(7):1881-7.
81. Wang F, Ji Y, Chen X, et al. ABCA1 variants rs2230806 (R219K), rs4149313 (M8831I), and rs9282541 (R230C) are associated with susceptibility to coronary heart disease. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(6):e22896.
82. Flores-Viveros KL, Aguilar-Galarza BA, Ordóñez-Sánchez ML, et al. Contribution of genetic, biochemical and environmental factors on insulin resistance and obesity in Mexican young adults. *Obes Res Clin Pract*. 2019;13(6):533-40.
83. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, et al. Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes*. 2008;57(2):509-13.
84. Ochoa-Guzmán A, Moreno-Macías H, Guillén-Quintero D, et al. R230C but not- 565C/T variant of the ABCA1 gene is associated with type 2 diabetes in Mexicans through an effect on lowering HDL-cholesterol levels. *J Endocrinol Invest*. 2020:1-11.

85. Villarreal-Molina T, Posadas-Romero C, Romero-Hidalgo S, et al. The ABCA1 gene R230C variant is associated with decreased risk of premature coronary artery disease: the genetics of atherosclerotic disease (GEA) study. *PLoS One*. 2012;7(11).
86. Lawn RM, Wade DP, Garvin MR, et al. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest*. 1999;104(8):R25-R31.
87. Mitchell CH, Carré DA, McGlenn AM, et al. A release mechanism for stored ATP in ocular ciliary epithelial cells. *PNAS*. 1998;95(12):7174-8.
88. Cavelier C, Rohrer L, Von Eckardstein A. ATP-Binding cassette transporter A1 modulates apolipoprotein AI transcytosis through aortic endothelial cells. *Cir Res*. 2006;99(10):1060-6.
89. Rohrer L, Cavelier C, Fuchs S, et al. Binding, internalization and transport of apolipoprotein AI by vascular endothelial cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2006;1761(2):186-94.
90. Vaisman BL, Demosky SJ, Stonik JA, et al. Endothelial expression of human ABCA1 in mice increases plasma HDL cholesterol and reduces diet-induced atherosclerosis. *JLipidRes*. 2012;53:158-67.
91. Westerterp M, Tsuchiya K, Tattersall IW, et al. Deficiency of ATP-binding cassette transporters A1 and G1 in endothelial cells accelerates atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc*. 2016;36(7):1328-37.
92. Stamatikos A, Dronadula N, Ng P, et al. ABCA1 overexpression in endothelial cells in vitro enhances ApoAI-mediated cholesterol efflux and decreases inflammation. *Hum Gene Ther*. 2019;30(2):236-48.
93. Huang X, Anderle P, Hostettler L, et al. Identification of placental nutrient transporters associated with intrauterine growth restriction and pre-eclampsia. *BMC Genomics*. 2018; 19 (1):173.
94. Triggle CR, Samuel SM, Ravishankar S, et al. The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012;90(6):713-38.
95. Virchow R. Der atheromatöse prozess der arterien. *Wien Med Wochenschr*. 1856(825):143-52.
96. Florey L. The endothelial cell. *Br Med J*. 1966;2(5512):487-90.
97. Pries A, Kuebler W. Normal endothelium. *The Vascular Endothelium I*:Springer; 2006.p.1-40.
98. Gimbrone MA, Alexander RW. Angiotensin II stimulation of prostaglandin production in cultured human vascular endothelium. *Science*. 1975;189(4198):219-20.
99. Weksler BB, Marcus AJ, Jaffe EA. Synthesis of prostaglandin I₂ (prostacyclin) by cultured human and bovine endothelial cells. *PNAS*. 1977;74(9):3922-6.
100. Moncada S, Herman A, HIGGS EA, et al. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Throm Res*. 1977;11(3):323-44.
101. Vane JR. The Croonian Lecture, 1993. The endothelium: maestro of the blood circulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biol Sci*. 1994;343(1304):225-46.
102. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *nature*. 1980;288(5789):373-6.
103. Libby P, Ordovas JM, Auger KR, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells. *Am J Pathol*. 1986;124(2):179.
104. Weibel ER, Palade GE. New cytoplasmic components in arterial endothelia. *J Cell Biol*. 1964;23(1):101-12.
105. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease. *Front Physiol*. 2015;6:365.
106. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3850.
107. Stefulj J, Panzenboeck U, Becker T, et al. Human endothelial cells of the placental barrier efficiently deliver cholesterol to the fetal circulation via ABCA1 and ABCG1. *Circ Res*. 2009;104(5):600-8.

108. Yin K, Liao DF, Tang CK. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport. *Mol Med.* 2010;16(9-10):438-49.
109. Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis.* 2010;211(2):361-70.
110. Westerterp M, Bochem AE, Yvan-Charvet L, et al. ATP-binding cassette transporters, atherosclerosis, and inflammation. *Circ Res.* 2014;114(1):157-70.
111. Koseki M, Hirano K, Masuda D, et al. Increased lipid rafts and accelerated lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha secretion in Abca1-deficient macrophages. *J Lipid Res.* 2007;48(2):299–306.
112. Zhu X, Lee JY, Timmins JM, et al. Increased cellular free cholesterol in macrophage-specific Abca1 knock-out mice enhances pro-inflammatory response of macrophages. *J Biol Chem.* 2008;283(34):22930–41.
113. Tang C, Vaughan AM, Oram JF. Janus kinase 2 modulates the apolipoprotein interactions with ABCA1 required for removing cellular cholesterol. *J. Biol. Chem.* 2004;279:7622–7628.
114. Tang C, Liu Y, Kessler PS, et al. The macrophage cholesterol exporter ABCA1 functions as an anti-inflammatory receptor. *J. Biol. Chem.* 2009;284:32336–32343.
115. Zhao GJ, Yin K, Fu YC, et al. The interaction of ApoA-I and ABCA1 triggers signal transduction pathways to mediate efflux of cellular lipids. *Mol. Med.* 2012;18:149–158.
116. Hao XR, Cao DL, Hu YW, et al. IFN-gamma down-regulates ABCA1 expression by inhibiting LXRA in a JAK/STAT signaling pathway-dependent manner. *Atherosclerosis.* 2009;203:417–28.
117. Yvan-Charvet L, Welch C, Pagler TA, et al. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages: free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions. *Circulation.* 2008; 118:1837–1847.
118. Kotlyarov S, Kotlyarova A. Clinical Significance of Lipid Transport Function of ABC Transporters in the Innate Immune System. *Membranes (Basel).* 2022;12(11):1083.
119. Pineda A, Verdin-Terán SL, Camacho A, et al. Expression of toll-like receptor TLR-2, TLR-3, TLR-4 and TLR-9 is increased in placentas from patients with preeclampsia. *Arch Med Res.* 2011;42(5):382-91.
120. Monteiro VRS, Andrade CBV, Gomes HR, et al. Mid-pregnancy poly(I:C) viral mimic disrupts placental ABC transporter expression and leads to long-term offspring motor and cognitive dysfunction. *Sci Rep.* 2022;12(1):10262.
121. Bacelis J, Juodakis J, Sengpiel V, et al. Literature-Informed Analysis of a Genome-Wide Association Study of Gestational Age in Norwegian Women and Children Suggests Involvement of Inflammatory Pathways. *PLoS One.* 2016;11(8): e0160335.
122. Nikitina L, Wenger F, Baumann M, et al. Expression and localization pattern of ABCA1 in diverse human placental primary cells and tissues. *Placenta.* 2011;32:420–30.
123. Imperio GE, Javam M, Lye P, et al. Gestational age-dependent gene expression profiling of ATP-binding cassette transporters in the healthy human placenta. *J Cell Mol Med.* 2019;23(1):610-618.
124. Cheng-Mao X, Yan L, Li L, et al. Placental ABCA1 Expression Is Increased in Spontaneous Preterm Deliveries Compared with Iatrogenic Preterm Deliveries and Term Deliveries. *Biomed Res Int.* 2017: 8248094.
125. Liu L, Zhang M, Li L, et al. Expression and clinical significance of ATP-binding cassette transporter 1 in serum and placental tissue in Chinese patients with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(3):194-200.

126. Li L, Hua J, Jian-Ping H, et al. Association between the Lipid Levels and Single Nucleotide Polymorphisms of ABCA1, APOE and HMGCR Genes in Subjects with Spontaneous Preterm Delivery. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135785.
127. Martinelli LM, Fontes KN, Reginatto MW, et al. Malaria in pregnancy regulates P-glycoprotein (P-gp/Abcb1a) and ABCA1 efflux transporters in the Mouse Visceral Yolk Sac. *J Cell Mol Med*. 2020;24(18):10636-10647.
128. Medina-Leyte DJ, Domínguez-Pérez M, Mercado I, et al. Use of Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) as a Model to Study Cardiovascular Disease: A Review. *Appl Sci*. 2020;10(3):938.
129. <https://www.inegi.org.mx/temas/derechohabiencia/> consultado el 29 de junio de 2021.
130. María Elena Lugo Garfias. El derecho a la salud. Comisión Nacional de los Derechos Humanos, México, 2015. <https://biblio.juridicas.unam.mx/bjv/detalle-libro/4844-el-derecho-a-la-salud-coleccion-cndh>
131. http://www.cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/poblacion/m_migratorio.s.aspx?tema=me&e=09 consultado el 29 de junio de 2021
132. Negrete Salas María Eugenia. La migración a la Ciudad de México: un proceso multifacético. Colegio de México.
133. Mahmoodabad SSM, Karimiankakolaki Z, Kazemi A, et al. Exposure to secondhand smoke in Iranian pregnant women at home and the related factors. *Tob Prev Cessat*. 2019; 26(5):7.
134. Rebhan B, Kohlhuber M, Schwegler U, et al. Smoking, alcohol and caffeine consumption of mothers before, during and after pregnancy--results of the study 'breast-feeding habits in Bavaria. *Gesundheitswesen*. 2009; 71(7):391-8.
135. Macias-Villa HLG, Mogel Hernández A, Iglesias Leboreiro J, et al. Edad Materna avanzada como factor de riesgo perinatal y del recién nacido. *Acta méd. Grupo Ángeles, México*, 2018.
136. Marozio L, Picardo E, Filippini C, et.al. Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(10):1602-1608.
137. Kahveci B, Melekoglu R, Evruke IC, et al. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18(1):343.
138. Kortekaas JC, Kazemier BM, Keulen JKJ, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99(8):1022-1030.
139. Mehari MA, Maeruf H, Robles CC, et al. Advanced maternal age pregnancy and its adverse obstetrical and perinatal outcomes in Ayder comprehensive specialized hospital, Northern Ethiopia, 2017: a comparative cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1):60.
140. Huerta-Chagoya A, Moreno-Macías H, Sevilla-González M, et al. Contribution of Known Genetic Risk Variants to Dyslipidemias and Type 2 Diabetes in Mexico: A Population-Based Nationwide Study. *Genes*. 2020;11(1):114.
141. INEGI. Estadísticas a propósito del día internacional de los pueblos indígenas. Comunicado de prensa núm. 392/2020. Agosto 2020. Revisado el 04 de marzo de 2022.
142. Ponce Sernicharo G, Kánter Coronel IR. Al día las cifras hablan. Día internacional de los pueblos indígenas. Dirección genral de análisis legislativo. Instituto Belisario Domínguez. Senado de la República. Consultado el 04 de marzo del 2022.
143. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008.
144. Yin RX, Wu JZ, Liu WY, et.al. Association of several lipid-related gene polymorphisms and blood pressure variation in the Bai Ku Yao population. *Am J Hypertens*. 2012;25(8):927-36.

145. Jacobo-Albavera L, Posadas-Romero C, Vargas-Alarcón G, et al. Dietary fat and carbohydrate modulate the effect of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) R230C variant on metabolic risk parameters in premenopausal women from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study. *Nutr Metab.* 2015; 16(12):45.
146. Çoban N, Onat A, Kömürcü Bayrak E, et al. Gender specific association of ABCA1 gene R219K variant in coronary disease risk through interactions with serum triglyceride elevation in Turkish adults. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(1):18-25.
147. Dunk CE, Pappas JJ, Lye P, et al. P-Glycoprotein (P-gp)/ABCB1 plays a functional role in extravillous trophoblast (EVT) invasion and is decreased in the pre-eclamptic placenta. *J Cell Mol Med.* 2018;22(11):5378-5393.
148. do Imperio GE, Bloise E, Javam M, et al. Chorioamnionitis Induces a Specific Signature of Placental ABC Transporters Associated with an Increase of miR-331-5p in the Human Preterm Placenta. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(2):591-604.
149. Steffen KM, Cooper ME, Shi M, et al. Maternal and fetal variation in genes of cholesterol metabolism is associated with preterm delivery. *J Perinatol.* 2007;27(11):672-680.
150. Chengmao X, Li L, Yan L, et al. ABCA1 affects placental function via trophoblast and macrophage. *Life Sci.* 2017; 191(15):150-156.
151. Tang F, Guan L, Liu X, et al. A Common R219K Variant of ATP-Binding Cassette Transporter A1 Gene Alters Atherometabolic Traits in Pregnant Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol.* 2021;12:782453.
152. 147. Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, et al. Consequences in infants that were intrauterine growth restricted. *J Pregnancy.* 2011:364381.
153. Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;115(3):e290-6.

10. ANEXO

10.1. Anexos: (artículos derivados del proyecto de maestría).



Review

Use of Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) as a Model to Study Cardiovascular Disease: A Review

Diana J. Medina-Leyte ^{1,2}, Mayra Domínguez-Pérez ¹, Ingrid Mercado ³,
María T. Villarreal-Molina ¹ and Leonor Jacobo-Albavera ^{1,*}

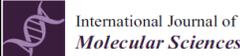
¹ Laboratorio de Genómica de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Tlalpan, Ciudad de México 14610, Mexico; dianajhos18@gmail.com (D.J.M.-L.); mdominguez@inmegen.gob.mx (M.D.-P.); mvillarreal@inmegen.gob.mx (M.T.V.-M.)

² Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, Ciudad de México 04510, Mexico

³ Departamento de Ingeniería Celular y Biotatálisis; Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuernavaca, Morelos 62210, Mexico; inmede@ibt.unam.mx

* Correspondence: ljacob@inmegen.gob.mx; Tel.: +55-53501900

Se puede consultar en: *Appl. Sci.* **2020**, *10*(3), 938; <https://doi.org/10.3390/app10030938>



Review

The Role of the ATP-Binding Cassette A1 (ABCA1) in Human Disease

Leonor Jacobo-Albavera ^{1,†}, Mayra Domínguez-Pérez ^{1,†}, Diana Jhoseline Medina-Leyte ^{1,2},
Antonia González-Garrido ¹ and Teresa Villarreal-Molina ^{1,*}

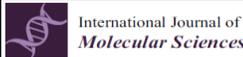
¹ Laboratorio de Genómica de Enfermedades Cardiovasculares, Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Mexico City CP14610, Mexico; ljacob@inmegen.gob.mx (L.J.-A.); mdominguez@inmegen.gob.mx (M.D.-P.); dianajhos18@gmail.com (D.J.M.-L.); agonzalezg@uchicago.edu (A.G.-G.)

² Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Coyoacán, Mexico City CP04510, Mexico

* Correspondence: mvillarreal@inmegen.gob.mx

† These authors contributed equally to this work.

Se puede consultar en: *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*(4), 1593; <https://doi.org/10.3390/ijms22041593>



Review

Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches

Diana Jhoseline Medina-Leyte ^{1,2,†}, Oscar Zepeda-García ^{1,2,†}, Mayra Domínguez-Pérez ¹,
Antonia González-Garrido ¹, Teresa Villarreal-Molina ¹ and Leonor Jacobo-Albavera ^{1,*}

¹ Genomics of Cardiovascular Diseases Laboratory, National Institute of Genomic Medicine (INMEGEN), Mexico City 14610, Mexico; dianajhos18@gmail.com (D.J.M.-L.); oscar.zega@gmail.com (O.Z.-G.); mdominguez@inmegen.gob.mx (M.D.-P.); gonzalezg.antonio@gmail.com (A.G.-G.); mvillarreal@inmegen.gob.mx (T.V.-M.)

² Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Coyoacán, Mexico City 04510, Mexico

* Correspondence: ljacob@inmegen.gob.mx; Tel.: +55-5350-1900

† These authors contributed equally to this work.

Se puede consultar en: *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*(8), 3850; <https://doi.org/10.3390/ijms22083850>