



Alelos -108C/T, L55M y Q192R de paraoxoasa 1 (pon 1) en población del Eje cafetero de Colombia*

Sandra Yolanda Valencia Castillo^a ■ Patricia Landázuri^b ■ Nelsy Loango^c ■ Carlos Alberto Isaza^d ■ Julieta Henao Mejía^e ■ Leonardo Beltrán A^f

Resumen: la paraoxonasa 1 (PON 1) es una enzima integrada a las lipoproteínas de alta densidad (HDL); su actividad ha sido asociada con el efecto antioxidante de estas lipoproteínas. Una actividad reducida de la misma está asociada con enfermedad cardiovascular. La actividad de la enzima parece depender de sus polimorfismos (C-108T, L55M y Q192R), lo que los hace responsables de la variabilidad interindividual y entre las etnias. **Objetivo:** caracterizar genotípicamente los polimorfismos de la PON 1 en población mestiza colombiana. **Métodos:** se determinaron las frecuencias de los alelos rs705379 (-108 C/T), rs 854560 (L55M) y rs 662 (Q192R), del gen PON 1 en 133 adultos sanos, con rasgos mestizos, de ambos sexos y no consanguíneos. La genotipificación se hizo por minisequenciación (SnaPshot). **Resultados:** las frecuencias de los genotipos polimórficos fueron: -108 C/T (CC 34 %, CT 45 %, TT 21 %), L55M (LL 50 %, LM 43 %, MM 7 %) y Q192R (QQ 42 %, QR 50 %, RR 8 %). Seis personas (4,5 %) tuvieron haplotipo de triple homocigoto nativo (CC/CC/AA). **Conclusión:** los resultados indican que en la población estudiada, las frecuencias genotípicas no eran diferentes a las descritas para otras poblaciones latinas y europeas. Además, no se observó ningún vínculo fuerte entre los tres loci estudiados.

Palabras clave: hdl; polimorfismo pon 1; cardiovascular; antioxidante

* Artículo de investigación

- a Doctora en Ciencias Biomédicas, magíster en Química, especialista en Microbiología Industrial, licenciada en Biología y Química. Universidad Libre, Pereira, Colombia.
Correo electrónico: sandray.valenciac@unilibre.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7102-796X>
- b Doctora en Ciencias Biológicas, magíster en Bioquímica, licenciada en Biología y Química. Universidad del Quindío, Armenia, Colombia. Correo electrónico: plandazu@uniquindio.edu.co
ORCID: <http://dx.doi.org/10.13039/501100009543>
- c Doctora en Biotecnología, magíster en Ciencias Biomédicas, especialista en Biología Molecular, licenciada en Biología y educación ambiental. Universidad del Quindío, Armenia, Colombia.
Correo electrónico: neloango@uniquindio.edu.co ORCID: <http://dx.doi.org/10.13039/501100011104>
- d Especialista en Farmacología, médico. Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.
Correo electrónico: caisaza@utp.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3812-3199>
- e Especialista en Genética, médico. Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.
Correo electrónico: julietahenao@utp.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6410-6862>
- f Químico. Universidad Tecnológica de Pereira y Universidad Central del Valle, Pereira, Colombia.
Correo electrónico: lbeltran@utp.edu.co

Recibido: 23/08/2021

Aceptado: 10/12/2021

Disponible en línea: 30/06/2023

Cómo citar: S.Y Valencia, P. Landázuri, N. Loango, C. A. Isaza, J. Henao, L. Beltrán, "Alelos -108C/T, L55M y Q192R de paraoxoasa 1 (pon 1) en población del Eje cafetero de Colombia", Rev. Fac. Cienc. Básicas, vol. 17, n.º 2, pp. 113-124, jun., 2023, DOI: <https://doi.org/10.18359/rfcb.5915>

Alleles -108C/T, L55M and Q192R of paraoxonase 1 (PON 1) in a population of the Colombian Coffee Region

Abstract: Paraoxonase 1 (PON 1) is an enzyme integrated into high-density lipoproteins (HDL); its activity has been associated with the antioxidant effect of these lipoproteins. A reduced activity of these is associated with cardiovascular disease. The activity of the enzyme seems to depend on its polymorphisms (C-108T, L55M and Q192R), which makes them responsible for inter-individual and inter-ethnic variability. **Objective:** to genotypically characterize the PON 1 polymorphisms in the Colombian mestizo population. **Methods:** the frequencies of the alleles rs705379 (-108 C/T), rs 854560 (L55M) and rs 662 (Q192R) of the PON 1 gene were determined in 133 healthy adults, with mestizo traits, of non-consanguineous subjects of both sexes. Genotyping was done by mini-sequencing (SnaPshot). **Results:** the frequencies of the polymorphic genotypes were: -108 C/T (CC 34%, CT 45%, TT 21%), L55M (LL 50%, LM 43%, MM 7%) and Q192R (QQ 42%, QR 50%, RR 8%). Six individuals (4.5%) had native triple homozygous haplotype (CC/CC/AA). **Conclusion:** the results indicate that in the population studied, the genotypic frequencies were not different from those described for other Latin American and European populations. Furthermore, no strong link was observed between the three loci studied.

Keywords: HDL; PON 1 polymorphism; cardiovascular; antioxidant

Alelos -108C/T, L55M e Q192R de paraoxoase 1 (pon 1) em uma população da região cafeeira colombiana

Retomar: paraoxonase 1 (pon 1) é uma enzima integrada nas lipoproteínas de alta densidade (hdl); sua atividade tem sido associada ao efeito antioxidante dessas lipoproteínas. Uma atividade reduzida do mesmo está associada a doenças cardiovasculares. atividade enzimática parece depender de seus polimorfismos (C-108T, L55M e Q192R), o que os torna responsáveis pela variabilidade interindividual e interétnica. **Objetivo:** caracterizar genotipicamente polimorfismos pon 1 na população mestiça colombiana. **Métodos:** se determinou as frequências dos alelos RS705379 (C/T-108), RS854560 (L55M) e RS662 (Q192R), do gene PON1 em 133 adultos saudáveis, com características mestiças, de ambos os sexos e não consanguíneos. A genotipagem foi feita por minisequenciamento (SnaPshot). **Resultados:** as frequências dos genótipos polimórficos foram: -108 C/T (CC 34%, CT 45%, TT 21%), L55M (LL 50%, LM 43%, MM 7%) e Q192R (QQ 42%, QR 50%, RR 8%). Seis indivíduos (4,5%) apresentaram haplótipo homozigoto triplo nativo (CC/CC/AA). **Conclusão:** os resultados indicam que, na população estudada, as frequências genotípicas não foram diferentes das descritas para outras populações latinas e europeias. Além disso, nenhuma ligação forte foi observada entre os três loci estudados.

Palavras chave: HDL; polimorfismo pon 1; cardiovascular; antioxidante

Introducción

La enzima paraoxonasa 1 (PON 1) es una glucoproteína cuyo gen se encuentra en el cromosoma 7q21.3 [1]; comparte un 60 % de la secuencia de aminoácidos con sus homólogas PON 2 y PON 3 [2], lo que lleva a deducir que provienen de un precursor común. Su gen expresa 355 aminoácidos a partir de nueve exones, con una masa molecular de 43 kDa, se sintetiza en el hígado y se secreta adherida mediante la posición N-terminal de una porción polipeptídica altamente hidrofóbica, a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) [3]-[5]. Es una enzima multifuncional (denominada promiscua) por su triple actividad [6]: 1) de paraoxonasa y arilesterasa que sirven para degradar insecticidas organofosforados (entre ellos el paraoxón, del que deriva su nombre); 2) de lactonasa, que controla la hiperhomocisteinemia y evita la homocisteinilación de proteínas; 3) de esterasa, que hidroliza lípidos oxidados de las lipoproteínas y de las lesiones ateroscleróticas; las actividades dos y tres proporcionan el valor agregado de propiedades ateroprotectoras de las HDL [7] e impiden que se lleven a cabo los estadios iniciales de la disfunción endotelial y la aterogénesis [8].

Sin embargo, sin importar el valor de la medida de la actividad de PON 1, varios estudios han evidenciado que su actividad se deja modular positiva o negativamente por factores exógenos y endógenos; se ha comprobado *in vitro* que varios metales inhiben su actividad o medicamentos (por ejemplo, compuestos hipolipemiantes y antidiabéticos) [9], [10], el consumo de factores dietéticos (antioxidantes, polifenoles), por ejemplo, el vino tinto a 40 g día, ha evidenciado una mejoría de la actividad de PON 1 en un 5 % al 10 %, el consumo de alimentos tal como la granada, ha mejorado la actividad de PON 1 en un 20 %, y al igual que con las vitaminas E y C [11] as well as nerve agents; it metabolizes toxic oxidized lipids associated with both low density lipoprotein (LDL, o puede verse inhibida en diferentes tipo de enfermedades no transmisibles o por el tabaquismo y la ingesta de alcohol [12]-[16]. Sin embargo, son los polimorfismos identificados en el gen de PON 1 el factor más influyente en la función de la enzima y el principal responsable de

las amplias diferencias interpersonales en su actividad [17], [18]. Hay una amplia gama de polimorfismos reportados, de los cuales solo tres afectan a la enzima como tal, uno en la región promotora -108 C/T y dos de la región codificante L 55 M y Q192R, de los que de los dos primeros se ha evidenciado que afectan la concentración de la enzima y a la actividad Q192R; para este último se ha notado que algunos sustratos son hidrolizados más rápidamente por la isoforma R, mientras otros lo son por la isoforma Q [18]-[20] physically associated with the high-density lipoprotein particle. PON1 may protect against cardiovascular disease (CVD. Un estudio en Colombia relacionó los resultados genotípicos con la medida de la actividad de PON 1, confirmando que el polimorfismo Q192 R determina en parte la actividad de la PON 1 y que su efecto es mediado por el alelo Q, ya que este alelo parece tener mayor actividad que el R [21].

Como consecuencia de los cambios de actividad de la PON 1, sus polimorfismos se han asociado con patologías cardiovasculares como la enfermedad coronaria [22]-[24], dislipidemia [25], [26], hipertensión arterial [27], [28], la resistencia a la insulina [29] y cáncer [30]. Debe advertirse, sin embargo, que algunas de estas relaciones siguen siendo motivo de controversia, ya que algunos estudios muestran asociación y otros no [31], [32]. Estos polimorfismos han sido estudiados en muchos lugares del mundo, tratando de asociar etnicidad, frecuencias y enfermedad cardiovascular [33]. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue establecer la prevalencia de los alelos estudiados rs 705379 (-108 C/T), rs 854560 (L55M) y rs 662 (Q192R), en un grupo de colombianos sanos de origen mestizo.

Materiales y métodos

Población y muestra: se incluyeron 133 estudiantes y personal administrativo de universidades de la región cafetera, hombres entre 18 y 35 años, aparentemente sanos, no consanguíneos entre sí. La investigación fue aprobada por el Comité de Bioética institucional. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado, previo a la toma de la muestra. Se tomó la muestra de sangre por venopunción en tubos (vacutainer) con EDTA.

Genotipificación: el ADN fue extraído utilizando el kit de Promega A 1120, siguiendo las instrucciones del fabricante y almacenado a -80 para su análisis. Para la genotipificación se procedió a la amplificación de tres fragmentos del gen PON 1, en los cuales quedaron incluidos los SNPs estudiados, rs 705379 (-108 C/T), rs 854560 (L 55 M) y rs 662 (Q192R). Se realizó una PCR inicial en un volumen total de 10 µL, los cuales contenían 1-10 ng de ADN, 1X Qiagen Multiplex PCR Máster Mix y 0,2 µM de cada uno de los cebadores (tabla 1). Perfil térmico utilizado: un paso inicial por 15 min a 95 °C, seguido por 35 ciclos de amplificación a 94 °C por un min, 60 °C por 90 s y 72 °C por 50 s, con una extensión final a 72 °C por siete min. El exceso de cebadores y nucleótidos fueron removidos adicionando un µL de ExoSAP-IT (Affimetrix) a 2,5 µL del producto de PCR. Posteriormente se realizó la detección de los SNPs con el método de minisequenciación. Se efectuaron las reacciones

de multiplex para la detección de los SNPs, usando como plantilla el producto de PCR en un volumen de seis µL, los cuales contenían 1,5 µL de producto de PCR, un µL de SNaPshot Reaction Mix (Applied Biosystems) y de la mezcla de cebadores SBE con concentración de 0,2 µM (tabla 1). La amplificación se realizó con 35 ciclos a 96 °C por diez s, 50 °C por cinco s y 60 °C por 30 s. Para la detección se mezclaron dos µL de este producto con nueve µL de HiDi-formamide y 0,5 µL de GeneScan-120Liz Internal Size Standard (Applied Biosystems), y se leyeron en el secuenciador ABI Prims 3100-Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems) con un capilar de 36 cm y polímero POP-4 (Applied Biosystems). Los datos fueron analizados de acuerdo con el color de los picos y el tamaño de los fragmentos, mediante el *software* Genemapper V3.2 (Applied Biosystems). La presencia de los polimorfismos se confirmó mediante secuenciación de muestras seleccionadas.

Tabla 1. Secuencias de los cebadores y las sondas

SNP	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')	SBE (5'-3')
rs662 Gln192Arg	GACATTTTACATTTTCCTAA	TTCCTCAcTGCTATTCC	CTAAACCCAAATACATCTCcAGGAT
rs854560 Leu55Met	TTGAAAGTGGGCATGGGTAT	TGGATCCACATCCTgCAATA	GTCTTCAGAGcCAGTTTC
rs705379 C-108T	GCCGCAGCCCTGCTGGGG	GGAAGGAGCAAAATGGGACT	TGCTGGGGCAGCGCCGATTGGCCCCCCCC

Fuente: elaboración propia.

Estadística: las frecuencias alélicas se calcularon a partir del número observado de cada alelo. El equilibrio de Hardy-Weinberg se estableció mediante la prueba Chi cuadrado. Los análisis haplotípicos se hicieron con el programa Haploview, versión 3.32. Los demás análisis estadísticos se realizaron con el *software* spss 19 para Windows y se utilizaron intervalos de confianza del 95 %.

Resultados

En la tabla 2 se describen las frecuencias de los polimorfismos de la PON 1. Los genotipos de los tres polimorfismos estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg y no se evidenció desequilibrio de ligamiento.

Tabla 2. Polimorfismo en el gen de la paraoxonasa 1 de los 133 individuos del estudio

Polimorfismo	Genotipo	n	Frec. (IC95 %)1	Alel.o	n	Frec. (IC95 %)1	HWE2
rs662 (Q192R, 575A/G)	QQ	56	0,42 (0,32-0,47)	A	179	0,67 (0,61-0,72)	0,29
	QR	67	0,50 (0,46-0,62)	G	87	0,33 (0,28-0,40)	
	RR	10	0,08 (0,03-0,11)				
rs854560 (L55M, 163T/A)	LL	66	0,50 (0,41-0,58)	T	189	0,71 (0,66-0,77)	0,92
	LM	57	0,43 (0,35-0,51)	A	77	0,29 (0,23-0,34)	
	MM	10	0,07 (0,03-0,12)				
rs705379 (C-108T)	TT	45	0,34 (0,26-0,42)	T	150	0,56 (0,50-0,62)	0,69
	CT	60	0,45 (0,37-0,53)	C	116	0,44 (0,38-0,50)	
	CC	18	0,21 (0,14-0,29)				

1. Frecuencia (intervalo de confianza del 95 %). 2. Equilibrio de Hardy-Weinberg, valor de P.

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 3 se encuentran agrupados los diferentes haplotipos hallados con sus respectivas frecuencias rs 705379 (-108 C > T), rs 854560 (L55

M T > A) y rs 662 (Q192R A > G), en las que se observan 19 combinaciones diferentes.

Tabla 3. Haplotipos pon 1 de los 133 individuos estudiados. El orden de nominación de los snps es el siguiente: rs rs 705379 (-108 C > T), rs 854560 (L55M T > A) y rs 662 (Q192R A > G)

Haplotipo	Descripción	Frecuencia	Porcentaje
CCTTAA	Triple homocigoto nativo	6	4,5
CCTAAA	Dos homocigotos nativos y un heterocigoto	2	1,5
CCTTAG		11	8,3
CTTTAA		9	6,8
CCTAAG	Un homocigoto nativo y doble heterocigoto	5	3,8
CTTTAG		18	13,5
CTTAAA		18	13,5

Haplotipo	Descripción	Frecuencia	Porcentaje
CTTAAG	Triple heterocigoto	7	5,3
CCTTGG	Doble homocigoto nativo y un homocigoto mutado	5	3,8
TTTTAA		2	1,5
TTAAAA	Doble homocigoto mutado y un homocigoto nativo	4	3,0
TTTTGG		1	0,8
TTAAAG	Doble homocigoto mutado y un heterocigoto	1	0,8
CTAAGG		2	1,5
TTTTAG	Un homocigoto mutado, un homocigoto nativo y un heterocigoto	12	9,0
CTTTGG		2	1,5
TTTAAA		12	9,0
CTAAAA		3	2,3
TTTAAG	Un homocigoto mutado y dos heterocigotos	13	9,8
Total		133	100,0

Fuente: elaboración propia.

Se hizo un análisis bibliográfico sobre estudios que describen los polimorfismos de la PON 1, con el objetivo de compararlos con las

frecuencias génicas y alélicas obtenidas en el presente estudio. La tabla 4 muestra los resultados obtenidos.

Tabla 4. Frecuencias genotípicas y alélicas de los SNP de PON 1 en varias poblaciones del mundo

	Población	n	Frecuencias genotípicas de PON 1			Frecuencias alélicas de PON 1		Referencia
			CC	CT	TT	C	T	
rs705379 -108 C/T								
América	Colombia (presente estudio)	133	0,34	0,45	0,21	0,56	0,44	
	Colombia (mil genomas)	94	0,245	0,457	0,298	0,47	0,53	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/?assm=GCF_000001405.25
	México	214	0,18	0,54	0,28	0,45	0,55	[34]
	Brasil	39	0,52	0,28	0,2	0,73	0,37	[35]
	Estados Unidos	376	0,25	0,5	0,25	0,75	0,75	[36]
África	Gabón	160	0,21	0,23	0,56	0,675	0,325	[37]

	Población	n	Frecuencias genotípicas de PON 1			Frecuencias alélicas de PON 1		Referencia
Asia	Tailandia	202	0,534	0,431	0,035	0,75	0,25	[38]
Europa	Ginebra	100	0,32	0,44	0,24	0,53	0,47	[39]
Europa	España	386	0,22	0,49	0,29	0,47	0,52	[40]
rs854560 L55M			LL	LM	MM	L	M	
América	Colombia (presente estudio)	133	0,5	0,43	0,07	0,71	0,29	
	Colombia (mil genomas)	94	0,543	0,394	0,064	0,74	0,26	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/?assm=GCF_000001405.25
	México	115	0,5304	0,3565	0,113	0,71	0,29	[41]
	Brasil	43	0,49	0,23	0,28	0,6	0,4	[42]
	Estados Unidos	376	0,39	0,49	0,12	0,59	0,41	[36]
África	Marruecos	100	0,52	0,42	0,06	0,73	0,27	[43]
	Gabón	160	0,66	0,17	0,17	0,745	0,255	[37]
Asia	China	386	0,902	0,098	0	0,951	0,049	[40]
	Irán	132	0,1731	0,4808	0,3461	0,41	0,59	[44]
	India	115	0,53	0,36	0,11	0,66	0,34	[41]
	Tailandia	202	0,911	0,084	0,005	0,95	0,05	[38]
Europa	España	100	0,35	0,52	0,13	0,57	0,43	[45]
	Turquía	217	0,15	0,37	0,48	0,671	0,329	[46]
	Manchester	36	0,33	0,47	0,2	0,57	0,43	[47]
rs662 Q192R			QQ	QR	RR	Q	R	
América	Colombia (presente estudio)	133	0,42	0,5	0,08	0,67	0,33	
	Colombia (mil genomas)	94	0,298	0,564	0,138	0,58	0,42	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/?assm=GCF_000001405.25
	Colombia	205	0,385	0,439	0,175	0,6	0,4	[48]
	México	115	0,3565	0,513	0,130	0,61	0,39	[41]
	Brasil	43	0,23	0,44	0,33	0,47	0,53	[42]
	Estados Unidos	376	0,519	0,420	0,061	0,728	0,272	[36]
	Perú	89	0,236	0,607	0,157	0,539	0,461	[49]
África	Marruecos	100	0,56	0,39	0,05	0,755	0,245	[43]
	Gabón	160	0,16	0,26	0,48	0,29	0,71	[37]
	China	82	0,183	0,561	0,256	0,463	0,537	[40]
	India	115	0,36	0,51	0,13	0,679	0,321	[41]
	Irán	132	0,4808	0,4231	0,0961	0,59	0,41	[44]
	Tailandia	202	0,5	0,421	0,079	0,71	0,29	[38]

	Población	n	Frecuencias genotípicas de PON 1			Frecuencias alélicas de PON 1		Referencia
Europa	España caucásicos	99	0,53	0,3	0,17	0,64	0,36	[45]
	Turquía	177	0,62	0,31	0,07	0,72	0,28	[46]
	Manchester	36	0,39	0,47	0,14	0,62	0,38	[47]

Fuente: elaboración propia basada en las referencias 34 a 49.

El análisis de la independencia estadística de los SNP estudiados están representados en la figura 1. No se observó ningún vínculo fuerte entre los tres loci estudiados por medio de D' y r^2 , en donde el valor r^2 difiere significativamente de uno.

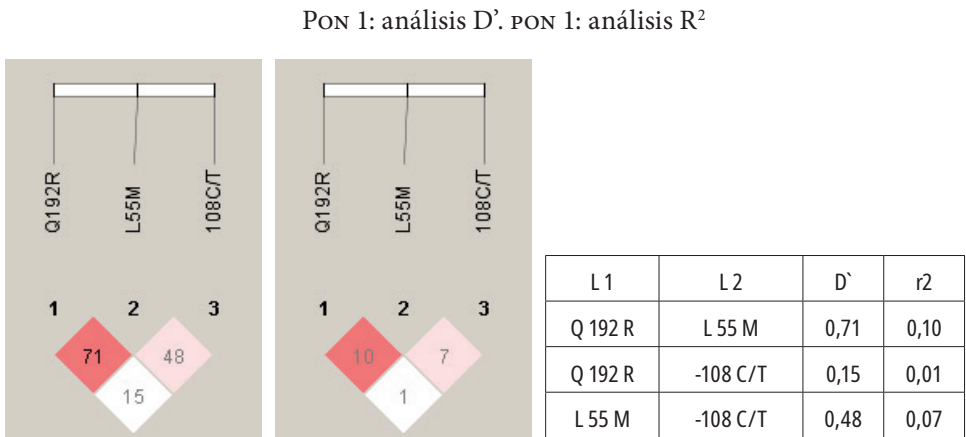


Figura 1. Análisis de desequilibrio de ligamiento para los tres SNPs del gen de pon 1. Las figuras y los datos fueron generados con el programa Haploview, versión 3.32.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Al evaluar la prevalencia genotípica de los alelos -108 C/T, L55M y Q192R en 133 individuos, se pudo evidenciar que los tres polimorfismos presentaban equilibrio Hardy-Weinberg, predominando genotipos heterocigotos en -108 C/T y 192 QR, y homocigotos para L55M LL (tabla 2). Al evaluar las combinaciones posibles (tabla 3), se reveló una mayor frecuencia de doble heterocigoto y un homocigoto nativo, y un menor número de frecuencias con doble homocigoto mutado y un heterocigoto; estos resultados de distribución de la población demuestran un grado considerable de variabilidad interindividual.

Al estudiar las frecuencias genotípicas y alélicas de los SNP de PON 1 en varias poblaciones del mundo (tabla 4), se encontró una amplia variación en la distribución. En esta investigación se encontró en el polimorfismo -108 C/T una frecuencia del alelo C de 0,56 y del alelo T de 0,44, siendo consistente con los valores reportados en población europea; una variabilidad de un 30 % mayor fue para el alelo C en Brasil, Estados Unidos, África y Tailandia. Con respecto al polimorfismo L55M, la distribución del alelo 55 L fue de 0,71, y para el 55 M de 0,29, igual a la población mexicana y similar a la africana con respecto a los dos alelos; para L 55 se encontró reportado un 10-20 % menor en población europea y un 30 % mayor en tailandeses.

Finalmente, para Q192R se hallaron frecuencias de 0,67 y 0,33 para el alelo 192 Q y 192 R, respectivamente, confirmando los resultados reportados en otro estudio realizado en Colombia [48], los cuales, a su vez, son similares a las frecuencias encontradas en Estados Unidos y en población europea; sin embargo, la frecuencia del alelo 192 R se incrementa alrededor del 50 % en la población oriental (Japón y China). Nuestros datos son muy similares a los reportados por el proyecto *Mil genomas*, en el que las frecuencias alélicas difieren aproximadamente en un 20 %, 4 % y 15 % con respecto a -108 C/T, L55M y Q192R, respectivamente.

En el análisis de independencia estadística (figura 1) no evidenció desequilibrio de ligamiento, lo que indica a cada SNP en forma independiente, por lo que se puede predecir que cada polimorfismo influiría separadamente sobre la actividad de la enzima. El desequilibrio de ligamento más fuerte que se ha visto descrito es el dado por el polimorfismo de la región promotora -108 C/T [50]. Sin embargo, el desequilibrio de ligamiento es otro factor que ha presentado variabilidad en los análisis mundiales de estos polimorfismos, mientras que unas poblaciones no lo evidencian, como en el caso del presente trabajo, otras sí, por ejemplo, en la población japonesa hay un fuerte desequilibrio entre Q192R y -108 C/T, sobre todo con 192 R y -108 T; lo contrario se da en población africana y en la africana europea [51].

En Seattle (EE. UU.), al evaluar en población blanca la actividad arilesterasa en asociación con los polimorfismos de PON 1 encontraron al -108 C en desequilibrio de ligamiento con el PON 1- R 192, demostrando que aunque el polimorfismo Q192R está asociado con una variación de actividad, esta puede verse compensada por el aumento en la expresión de -108 C [36]. Otra investigación con evaluación de la actividad arilesterasa de PON 1 demostró influencia polimórfica tanto de -108 C/T como de Q192R, siendo más alta en CC y la más baja en genotipo TT (CC > CT > TT), e igualmente, la más alta en QQ y la más baja en el genotipo RR (QQ > QR > RR) [13]. Entre los mexicanos, todos los polimorfismos contribuyen de manera similar a la actividad enzimática [52]. Otro evidente desequilibrio de ligamiento ha sido descrito por Hofer en el

2006, pero al compararlo con los valores de medida de la actividad arilesterasa de PON 1 revelaron un efecto en la actividad arilesterasa, de modo que QQ > QR > RR [53] presentaron similares resultados que también fueron encontrados por Rastegar et al. al correlacionar la actividad vrs Q192R [54]. Sin embargo, se debe anotar que algunos autores han encontrado influencia de los polimorfismos L55M y C-108 T en la actividad y la expresión de la PON 1 [1], [36]. Es de anotar que los polimorfismos -108 C/T y L55M han sido relacionados más con la concentración de la enzima y de Q192R con la actividad [15].

Conclusiones

Los resultados indican que en esta población aparentemente sana no se observó ningún vínculo fuerte entre los tres loci estudiados, tampoco hubo desequilibrio de ligamento y el análisis de los tres polimorfismos develó genotipos heterocigotos predominantes en los polimorfismos -108 C/T y 192 QR, y para L55M predominaron los homocigotos LL.

Con relación a las frecuencias alélicas y genotípicas, los datos son muy similares a los descritos para otras poblaciones latinoamericanas.

Sin embargo, debido a las limitaciones del presente trabajo, se sugiere estudiar la distribución de los polimorfismos de la PON 1 con muestras de mayor tamaño y en poblaciones con diversas patologías como las enfermedades cardiovasculares, en las que se ha considerado que el alelo R del polimorfismo Q192R es un factor de riesgo.

Referencias

- [1] M. Mackness y B. Mackness, "Human paraoxonase-1 (PON 1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles", *Gene*, Vol. 567, No. 1, pp. 12-21, aug. 2015. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.088>
- [2] A. Canales y F. J. Sánchez-Muniz, "Paraoxonasa, ¿algo más que una enzima?", *Med. Clin. (Barc.)*, Vol. 121, No. 14, pp. 537-548, 2003. doi: [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)74011-1](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)74011-1)
- [3] Y. Huang et al., "Form a functional ternary complex", Vol. 123, No. 9, 2013.

- [4] D. A. Chistiakov, A. A. Melnichenko, A. N. Orekhov y Y. V. Bobryshev, "Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases", *Biochimie*, Vol. 132, pp. 19-27, 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.10.010>
- [5] X. Gu *et al.*, "Identification of critical paraoxonase 1 residues involved in high density lipoprotein interaction", *J. Biol. Chem.*, Vol. 291, No. 4, pp. 1890-1904, 2016. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.678334>
- [6] C. Cervellati *et al.*, "Paraoxonase, arylesterase and lactonase activities of paraoxonase-1 (PON 1) in obese and severely obese women", *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, Vol. 78, No. 1-2, pp. 18-24, 2018. doi: <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1405274>
- [7] J. Vekic *et al.*, "Association of oxidative stress and PON 1 with LDL and HDL particle size in middle-aged subjects", *Eur. J. Clin. Invest.*, Vol. 37, No. 9, pp. 715-723, 2007. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01849.x>
- [8] H. A. Gardá, J. D. Toledo, E. D. Prieto, L. Á. Cuéllar y L. A. Chirillano, "Apolipoproteína A-I y lipoproteínas de alta densidad: Estructura y rol en la homeostasis del colesterol celular", *Bioquím. clínica*, Vol. 47, No. 2, pp. 327-41, 2013.
- [9] L. G. Costa, G. Giordano y C. E. Furlong, "Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON 1) activity and expression: The hunt goes on", *Biochem. Pharmacol.*, Vol. 81, No. 3, pp. 337-344, 2011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.11.008>
- [10] E. R. Abd Elgwad, E. G. Behiry, F. M. Swailem, S. G. Ameen *et al.*, "Association between Q192R polymorphism in the PON 1 gene and statin responses in cardiac patients", *Ann. Med. Surg.*, Vol. 31, pp. 1-5, jul. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.05.007>
- [11] L. G. Costa, A. Vitalone, T. B. Cole y C. E. Furlong, "Modulation of paraoxonase (PON 1) activity", *Biochem. Pharmacol.*, Vol. 69, No. 4, pp. 541-550, feb. 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.08.027>
- [12] L. Calabresi, M. Gomaschi, S. Simonelli, F. Bernini y G. Franceschini, "HDL and atherosclerosis: Insights from inherited HDL disorders", *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids*, Vol. 1851, No. 1, pp. 13-18, 2015. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.07.015>
- [13] Y. Huang *et al.*, "Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex", *J Clin Invest.* Vol. 123, No. 9, pp. 3815-3828, 2013. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI67478>
- [14] D. S. Kim, J. Marsillach, C. E. Furlong y G. P. Jarvik, "Pharmacogenetics of paraoxonase activity: elucidating the role of high-density lipoprotein in disease", *Pharmacogenomics*, Vol. 14, No. 12, pp. 1495-515, 2013. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.13.147>
- [15] M. Mackness y B. Mackness, "Human paraoxonase-1 (PON 1): Gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles", *Gene*, Vol. 567, No. 1, pp. 12-21, 2015. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.088>
- [16] H. Berbe, "Paraoxonase 1 Activity , Polymorphism and Atherosclerosis Risk Factors in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery", pp. 1-12.
- [17] A. Otocka-kmiecik y M. Orłowska-majdak, "The role of genetic (PON 1 polymorphism) and environmental factors, especially physical activity , in antioxidant function of paraoxonase * Udział czynników genetycznych (polimorfizm PON 1) i środowiskowych, a zwłaszcza aktywności fizycznej, w proces", No. 502, pp. 668-677, 2009.
- [18] M. Roest, A. C. M. Jansen, A. Barendrecht, F. R. Leus, J. J. P. Kastelein y H. A. M. Voorbij, "Variation at the paraoxonase gene locus contributes to carotid arterial wall thickness in subjects with familial hypercholesterolemia", *Clin. Biochem.* Vol. 38, No. 2, pp. 123-127, feb. 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.10.005>
- [19] I. Ahmad, R. Narang, A. Venkatraman y N. Das, "Two- and three-locus haplotypes of the paraoxonase (PON1) gene are associated with coronary artery disease in Asian Indians", *Gene*, Vol. 506, No. 1, pp. 242-47, 2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.06.031>
- [20] N. Koubaa *et al.*, "Association of homocysteine thiolactonase activity and PON 1 polymorphisms with the severity of acute coronary syndrome", *Clin. Biochem.*, Vol. 42, No. 9, pp. 771-776, jun. 2009. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.02.017>
- [21] S. Y. Valencia, C. A. Isaza, J. Henao, L. Beltrán, N. Loango y P. Land, "Arylesterase activity of paraoxonase 1 (PON 1) on HDL 3 and HDL 2: Relationship with Q192R , C-108T, and L55M polymorphisms", *Biochem. Biophys. Reports*, Vol. 26, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.100971>
- [22] R. Chilton, "Paraoxonase (PON) -1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance", pp. 137-143, 2018. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S165173>
- [23] S. Chandrasekaran, P. Gopinath y P. B. Dolia, "Associated Phenotype Variation is Associated with Coronary Artery Disease", *Genomic Precis. Med.*, Vol. 3, No. 79, pp. 4286-4292, 2016. doi: <https://doi.org/10.18410/jebmh/2016/914>

- [24] F. E. Murillo-González *et al.*, “PON1 lactonase activity and its association with cardiovascular disease”, *Clin. Chim. Acta*, Vol. 500, No. July 2019, pp. 47-53, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.09.016>
- [25] F. G. Santos *et al.*, “The effect of the paraoxonase 1 (PON 1) T(-107) C polymorphism on serum PON 1 activity in women is dependent on fatty acid intake”, *Nutr. Res.*, Vol. 36, No. 1, pp. 9-15, jan. 2016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.10.008>
- [26] O. Fridman, A. G. Fuchs, R. Porcile, A. V. Morales y L. O. Gariglio, “Paraoxonasa: sus múltiples funciones y regulación farmacológica”, *Arch. Cardiol. México*, Vol. 81, No. 3, pp. 251-260, 2011.
- [27] F. E. M. González *et al.*, “Biomarkers PON1 concentration and high-density lipoprotein characteristics as cardiovascular biomarkers”, *Atheroscler. Dis.*, No. Cvd, 2019.
- [28] V. Bhatnagar *et al.*, “Paraoxonase 1 (PON1) C/T-108 Association With Longitudinal Mean Arterial Blood Pressure”, *Am. J. Hypertens.*, Vol. 25, No. 11, pp. 1188-1194, 2012. doi: <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.106>
- [29] P. Gomathi *et al.*, “Association of paraoxonase-1 gene polymorphisms with insulin resistance in South Indian population”, *Gene*, Vol. 650, pp. 55-59, 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.094>
- [30] X. Pan *et al.*, “The Association between PON1 (Q192R and L55M) Gene Polymorphisms and Risk of Cancer: A Meta-Analysis Based on 43 Studies”, *Biomed Res. Int.*, Vol. 2019, p. 5897505, 2019. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5897505>
- [31] M. Kulka, “A review of paraoxonase 1 properties and diagnostic applications”, *Pol. J. Vet. Sci.*, Vol. 19, No. 1, pp. 225-232, 2016. doi: <https://doi.org/10.1515/pjvs-2016-0028>
- [32] Y. Hernández-Díaz *et al.*, “Effects of paraoxonase 1 gene polymorphisms on heart diseases: Systematic review and meta-analysis of 64 case-control studies”, *Medicine (Baltimore)*, Vol. 95, No. 44, p. e5298, 2016. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005298>
- [33] O. Rom y M. Aviram, “High-density lipoprotein-associated paraoxonase 1: a possible prognostic biomarker for heart failure?”, *Eur. J. Heart Fail.*, Vol. 19, No. 6, pp. 756-759, 2017. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.817>
- [34] N. Pérez-Herrera *et al.*, “PON1Q192R polymorphism is associated with lipid profile in Mexican men with Mayan ascendancy”, *Exp. Mol. Pathol.*, Vol. 85, No. 2, pp. 129-134, oct. 2008. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.05.003>
- [35] F. G. Santos *et al.*, “The effect of the paraoxonase 1 (PON1) T(-107)C polymorphism on serum PON1 activity in women is dependent on fatty acid intake”, *Nutr. Res.*, Vol. 36, No. 1, pp. 9-15, 2016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.10.008>
- [36] V. H. Brophy, R. L. Jampsa, J. B. Clendenning, L. A. McKinstry, G. P. Jarvik y C. E. Furlong, “Effects of 5' Regulatory-Region Polymorphisms on Paraoxonase-Gene (PON1) Expression”, *Am. J. Hum. Genet.*, Vol. 68, No. 6, pp. 1428-1436, jun. 2001. doi: <https://doi.org/10.1086/320600>
- [37] F. A. Abessolo, M. J. Bruno, M. A. N'Negue, M. Yangou, E. Ngou-Milama y F. Ovono, “Enzymatic and genetic polymorphisms of paraox-onase-1 in the Gabonese population: The relation to lipid parameters in patients with diabetes”, *J. Endocrinol. Metab. Diabetes South Africa*, Vol. 17, No. 2, pp. 92-99, 2012. doi: <https://doi.org/10.1080/22201009.2012.10872283>
- [38] W. Phuntuwate, C. Suthisisang, B. Koanantakul, M. I. Mackness y B. Mackness, “Paraoxonase 1 status in the Thai population”, *J. Hum. Genet.*, Vol. 50, No. 6, pp. 293-300, 2005. doi: <https://doi.org/10.1007/s10038-005-0255-7>
- [39] I. Leviev y R. W. James, “Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations”, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Vol. 20, No. 2, pp. 516-521, 2000. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.2.516>
- [40] N. Ferré *et al.*, “Genetic association of paraoxonase-1 polymorphisms and chronic hepatitis C virus infection”, *Clin. Chim. Acta*, Vol. 361, No. 1-2, pp. 206-210, 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.05.024>
- [41] S. Singh *et al.*, “Paraoxonase-1 genetic polymorphisms and susceptibility to DNA damage in workers occupationally exposed to organophosphate pesticides”, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, Vol. 252, No. 2, pp. 130-137, apr. 2011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.01.014>
- [42] C. O. Reichert, C. G. De Macedo, D. Levy, B. C. Sini, M. Gidlund y P. Bydlowski, “PON-1 Activities in Patients with Sickle Cell Disease”, *J. Mol. Biol.*, No. 4, pp. 1-13, 2019.
- [43] A. Bounafaa *et al.*, “Association between Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms and the risk of acute coronary syndrome in a North African population”, *PLoS One*, Vol. 10, No. 8, pp. 1-19, 2015. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133719>
- [44] F. Sepahvand, P. Rahimi-Moghaddam, M. Shafiei, S. M. Ghaffari, M. Rostam-Shirazi, and M. Mahmoudian, “Frequency of paraoxonase 192/55

- polymorphism in an Iranian population”, *J. Toxicol. Environ. Heal. - Part A Curr. Issues*, Vol. 70, No. 13, pp. 1125-1129, 2007. doi: <https://doi.org/10.1080/15287390701252725>
- [45] M. Nus *et al.*, “Arylesterase Activity and Antioxidant Status Depend on PON1-Q192R and PON1-L55M Polymorphisms in Subjects with Increased Risk of Cardiovascular Disease Consuming Walnut-Enriched Meat”, *J. Nutr.*, Vol. 137, No. 7, pp. 1783-1788, 2007. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/137.7.1783>
- [46] H. Akkız *et al.*, “Effect of PON1 gene polymorphisms in Turkish patients with hepatocellular carcinoma”, *Meta Gene*, Vol. 1, pp. 93-101, dec. 2013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2013.09.007>
- [47] B. MacKness, M. I. MacKness, S. Arrol, W. Turkie y P. N. Durrington, “Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification”, *FEBS Lett.*, Vol. 423, No. 1, pp. 57-60, 1998. doi: [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)00064-7)
- [48] F. Siller-López, S. Garzón-Castaño, M. E. Ramos-Márquez y I. Hernández-Cañaveral, “Association of Paraoxonase-1 Q192R (rs662) Single Nucleotide Variation with Cardiovascular Risk in Coffee Harvesters of Central Colombia”, *J. Toxicol.*, Vol. 2017, 2017. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/6913106>
- [49] H. C. Miraval, A. C. Fernández, J. C. Estela, A. Zavaleta, V. Izaguirre y E. C. Alva, “Actividad y fenotipos de paraoxonasa-I en una población de estudiantes universitarios de Lima, Perú”, *Cienc. Invest.*, Vol. 8, No. 1 SE-Artículos originales, may 2014.
- [50] K. D. G. y S. S. Nidhi Gupta, “Paraoxonase 1 (PON1) Activity, Polymorphisms and Coronary Artery Disease”, *Dis. Coron. Artery*, Vol. 1, 2018.
- [51] Y. Koda, H. Tachida, M. Soejima, O. Takenaka y H. Kimura, “Population differences in DNA sequence variation and linkage disequilibrium at the PON1 gene”, *Ann. Hum. Genet.*, Vol. 68, No. 2, pp. 110-119, 2004. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2003.00077.x>
- [52] A. E. Rojas-García, M. J. Solís-Heredia, B. Piña-Guzmán, L. Vega, L. López-Carrillo y B. Quintanilla-Vega, “Genetic polymorphisms and activity of PON1 in a Mexican population”, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, Vol. 205, No. 3, pp. 282-289, 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.10.015>
- [53] S. E. Hofer *et al.*, “Association between PON 1 polymorphisms, PON activity and diabetes complications”, Vol. 20, pp. 322-328, 2006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.08.008>
- [54] S. Rastegar, R. Tavakoli, M. Khaledi, M. Zamani, A. Nouri y M. Madmoli, “Evaluation association between PON1 Q192R gene plasma level Malondialdehyde in infertile man”, *Med. Sci.*, Vol. 23, No. 97, 2019.