

La hepatología
molecular:
un enfoque
multidisciplinar

Predisposición genética de la litiasis biliar

FÁTIMA BELÉN CURIELLÓPEZ
BERTHA RUIZ MADRIGAL
SONIA MARÍA ROMÁN MALDONADO
ARTURO PANDURO CERDA

INTRODUCCIÓN

La Litiasis Biliar (LB) es una enfermedad con una prevalencia mundial que varía según la situación demográfica de la población estudiada. Se ha visto que en países como Arabia Saudita hace 50 años no existía la LB, pero con el incremento de la afluencia y la adquisición de una dieta de tipo Occidental, ésta enfermedad se ha vuelto tan común como en los países occidentales. Además, se sabe que las poblaciones indígenas de Chile y Perú son altamente susceptibles, representado casi un 100% de riesgo de padecer dicha enfermedad en su población femenina (1), lo cual nos sugiere una fuerte influencia genética, además de la ambiental, por lo que se vuelve necesario indagar y conocer más acerca de aquéllos genes que contribuyen a la aparición y desarrollo de la LB.

PREVALENCIA

En el Reino Unido, cerca del 8% de la población mayor de 40 años padecen LB, y se aumenta en más del 20% en personas mayores de 60 años (1). En países Occidentales, como E.U.A. la padecen más de 20 millones de personas y las tasas de prevalencia varían de acuerdo al grupo étnico de la población (Tabla 1) (2).

En México, no se conoce con exactitud la prevalencia de la LB, sin embargo, estudios realizados en necropsias, nos sugieren una prevalencia aproximada de 14.3% (20.4% en mujeres y 8.5% en hombres), en espera de un importante aumento en los próximos años (3).

RESUMEN

La Litiasis Biliar (LB) es una patología que afecta aproximadamente a un 14% de nuestra población mexicana. En los países occidentales, los cálculos de colesterol tienen una prevalencia mayor que los cálculos pigmentosos. De tal manera que la mayoría de las investigaciones se dirigen al estudio de genes que intervienen en el metabolismo del colesterol y su asociación con la formación de los cálculos biliares. Se han detectado varios polimorfismos genéticos asociados a ésta patología, tal es el caso de los polimorfismos de apo E4 y apo B (Xbal), que favorecen un aumento en la captación de LDL y por lo tanto en la concentración hepática y biliar de colesterol con una subsecuente formación de cálculos. Otros genes relacionados son: la apolipoproteína A-I, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), miembros de la familia de receptores de las LDL, las enzimas lipoproteín lipasa (LPL) y la colesterol 7-alfa hidroxilasa (CYP7), el receptor clase B tipo I (SR-BI) de las células barredoras, y el gen de resistencia a múltiples drogas 3 (MDR3), entre otros.

Palabras claves: *litiasis biliar, cálculos, colesterol, polimorfismos, susceptibilidad genética.*

ABSTRACT

Gallstone disease (GSD) affects 14% of Mexican population. Family studies suggest that genetics plays an important role, so that research has been conducted to find the association between specific gene polymorphisms and GSD. In western countries, cholesterol gallstones are more prevalent than pigment stones, and many studies are focused on the research of genes related with cholesterol metabolism and gallstone formation. Several genetic polymorphisms have been identified regarding GSD, such as apo E (E4) and apo B (Xbal). These genes are involved in the binding of LDL, thus enhancing the hepatic and biliary concentration of cholesterol and gallstone formation. Other related genes are: apolipoprotein A-I, cholesteryl ester transfer protein (CETP), members of LDL receptors, lipoprotein lipase (LPL), cholesterol 7- α -hydroxylase (CYP7), scavenger receptor class B type I (SR-BI) and the multidrug resistance gene (MDR3).

Keywords: gallstone disease, gallstones, cholesterol, polymorphisms, genetic susceptibility.

TABLA 1
PREVALENCIAS DE LB EN ESTADOS UNIDOS
SEGÚN SU GÉNERO Y RAZA (2)

Porcentaje	Género	Raza
26.7	Mujeres	México-americanas
13.9	Mujeres	Negras-no hispanas
8.9	Hombres	México-americanos
8.6	Hombres	Blancos-no hispanos
5.3	Hombres	Negros-no hispanos

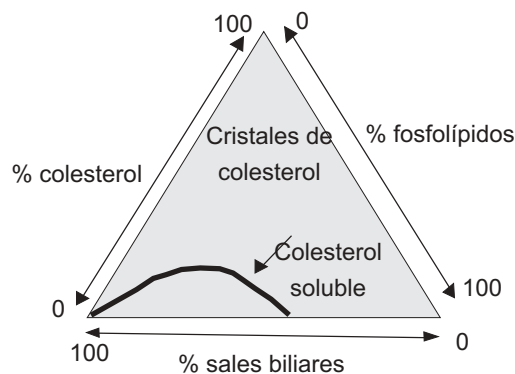
CLASIFICACIÓN

La bilis normal contiene 70% de sales biliares (principalmente ácidos cólico y quenodesoxicólico), 22% de fosfolípidos (lecitina), 4% de colesterol, 3% de proteínas y 0.3% de bilirrubina. Por lo tanto, es posible clasificar a la LB según la composición de los cálculos (Tabla 2). Los cálculos de colesterol son los más comunes, ya que se presentan hasta en un 80% de los pacientes con LB y se forman debido a una súper saturación de colesterol en la bilis, acompañada de una disminución en la motilidad de la vesícula, además de la presencia de ciertos factores de riesgo que se asocian a la formación de éstos cálculos, y entre los que destaca la Obesidad (Tabla 3). Los cálculos de pigmentos negros contienen aproximadamente 70% de bilirrubinato de calcio y son frecuentes en pacientes con procesos hemolíticos (anemia hemolítica, esferocitosis hereditaria, talasemia) y cirrosis. Los cálculos de pigmentos cafés, son menos comunes y se pueden formar dentro de los conductos intra y extrahepáticos, así como en la vesícula. Son resultado de un proceso de estasis e infección dentro del sistema biliar, generalmente en presencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*, las cuáles producen beta-glucuronidasa que revierte la conversión de bilirrubina soluble conjugada a bilirrubina insoluble no conjugada, lo que produce el color de éste tipo de cálculos. *Ascaris lumbricoides* y *Opisthorchis senensis* han sido implicadas en la formación de éstos cálculos que son comunes en el Suroeste de Asia (4) (Tabla 3) (1).

FISIOPATOLOGÍA

Los cálculos biliares se forman cuando la solubilidad de la bilirrubina o el colesterol es excedida. Los cálculos de pigmentos negros se forman cuando se incrementa la producción de bilirrubina proveniente de la ruptura de la hemoglobina. Los cálculos de pigmentos cafés se forman en los conductos biliares como consecuencia de la obstrucción o por la acumulación alrededor de una piedra primaria asociada a infección bacteriana. Los cálculos mixtos contienen bilirrubina y colesterol y pueden llegar a calcificarse, ya que la bilirrubina se precipita, forma un nido y subsecuentemente se deposita el colesterol. Los cálculos puros de colesterol se forman debido a un desequilibrio entre los mecanismos que mantienen soluble al colesterol, ya que la hipersaturación de colesterol a nivel biliar es el requisito de mayor importancia para la formación de éste tipo de cálculos (Figura 1).

FIGURA 1
DIAGRAMA TRIANGULAR DE LOS COMPONENTES
BILIARES



Las alteraciones en cualquiera de los 3 componentes principales de la bilis, dadas principalmente por factores genéticos y/o ambientales como la dieta dan lugar a la formación de los cálculos biliares de colesterol (1).

El colesterol es una molécula hidrofóbica que se dispersa en micelas debido a la acción combinada de sales biliares y fosfolípidos. El riesgo de precipitación o nucleación está directamente relacionado con la concentración de colesterol e inversamente relacionado con las concentraciones de sales biliares y fosfolípidos, lo que da lugar a una coordenada triangular (Figura 1) (1). Además existen factores promotores de la cristalización como la mucina que tiene la habilidad de unirse a los lípidos biliares y por lo tanto acelerar la aparición de cristales de colesterol. También se han encontrado datos que sugieren que el incremento del ácido cólico taurocolato en la bilis, provoca un aumento en la absorción del colesterol en el intestino principalmente en presencia de dietas litogénicas, ocasionando un desequilibrio en los componentes de la bilis y por consiguiente, la cristalización del colesterol. También se sabe que el colesterol es uno de los factores más importantes que contribuyen a la hipomotilidad de la vesícula, ya que se ha demostrado que el defecto muscular responsable de la hiporespuesta vesicular se asocia a un exceso de colesterol en la membrana de las células musculares lisas de la vesícula (5,6). Entonces, cuando el vaciamiento de la vesícula se daña, también predispone a LB, debido al tiempo incrementado en que el material permanece en la vesícula permitiendo un crecimiento excesivo de cristales. En resumen, el efecto de dilatación y vaciamiento de bilis hepática recién almacenada se pierde cuando la vesícula se contrae pobremente (1).

Por ello, es importante saber que el aumento en la excreción de colesterol se debe principalmente a la dieta, pero también puede resultar de cambios en el metabolismo esteroideo asociado con el embarazo, los anticonceptivos y la obesidad (1).

TABLA 2
CLASIFICACIÓN DE LOS CÁLCULOS BILIARES DE ACUERDO A SU COMPOSICIÓN QUÍMICA (4)

Clasificación de los cálculos biliares

Tipo	Componente Principal	Colesterol	Frecuencia
Puros	Colesterol	>90%	80-90%
Mixtos	Colesterol(sales cálcicas, fosfolípidos)	30-90%	
Pigmentos negros	Bilirrubinato de calcio	<30%	<20%
Pigmentos cafés	Fosfato de calcio y carbonato		

Las sales biliares también juegan un papel muy importante en el desarrollo de la LB. Se sabe que las sales biliares son recuperadas por el íleo terminal del intestino y que ésta circulación enterohepática es esencial para el mantenimiento de la disposición de sales biliares, ya que la síntesis de producción de éstas mismas, se encuentra limitada en proporción a un nivel mucho menor de su excreción normal diaria por el hígado, por lo que muchas enfermedades gastrointestinales (enfermedad de Chron) pueden afectar el metabolismo de las sales biliares y como consecuencia predisponer a la aparición de LB(1).

FACTORES GENÉTICOS

En éste apartado, nos enfocaremos a estudiar principalmente los genes implicados en la formación de los cálculos de colesterol ya que son los más frecuentes en poblaciones occidentales. Existen varios fenotipos derivados de genes que son responsables de las variaciones en los diferentes tipos de lipoproteínas y que a su vez afectan la cantidad de colesterol disponible en la vesícula. Los mecanismos de litogénesis del colesterol incluyen hipersecreción biliar de colesterol, la saturación de bilis con colesterol, la nucleación de cristales y formación de cálculos. Todos estos procesos tienen una influencia genética así como una variedad de factores medioambientales que intervienen en ellos. Se considera que la hipersecreción de colesterol en la bilis es un requisito previo e importante para la formación del cálculo biliar (7).

El primer paso en la formación del cálculo biliar es la iniciación de cristales de colesterol monohidratado que crecen en tamaño y se aglomeran para formar piedras macroscópicas en la vesícula. El colesterol de la bilis se deriva principalmente del colesterol preformado que circula en el plasma y que se une a diferentes apolipoproteínas. Las moléculas transportadoras de colesterol como apo E y apo B, controlan la disponibilidad del colesterol para la secreción biliar. El colesterol dietético se absorbe en el intestino y se transporta en remanentes de quilomicron como parte de lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL y LDL respectivamente). Después de la captación hepática, el colesterol del remanente de quilomicron se vuelve un sustrato para la síntesis de ácidos biliares y ambos se secretan en la bilis como sales biliares y colesterol no esterificado (7).

A continuación, se presentan varios genes y polimorfismos genéticos que podrían estar implicados en el desarrollo de la LB.

APOLIPOPROTEÍNA E (APO E)

Apo E, es un componente de lipoproteínas de muy baja y de alta densidad (VLDL y HDL) que sirve como medio de unión de partículas lipoprotéicas a los receptores de LDL y quilomicrones, por ello es mediador de la respuesta plasmática al colesterol dietario. Apo E actúa como un ligando entre partículas lipoprotéicas ricas en triglicéridos, lipoproteínas hepáticas de baja-densidad y receptores de remanentes de quilomicron. Un solo gen en la región cromosomal 19q13 codifica para apo E. Cada individuo posee dos genes de apo E en estado homocigoto o heterocigoto. El gen tiene tres variantes genéticas comunes en humanos E2, E3 y E4. Por consiguiente, seis genotipos (E2/E2, E3/E3, E4/E4, E2/E3, E2/E4, E3/E4) son posibles en la población. En el alelo E2, el producto proteico tiene una cisteína en las posiciones 112 y 158 de la cadena proteica. En E4, la cisteína en ambas posiciones es sustituido por arginina. Los E3 son un híbrido con cisteína en la posición 112 y arginina en la posición 158 de la proteína (9). Estos cambios en aminoácidos causan diferencias en sus afinidades de ligando-receptor y en la tasa catabólica como resultado de dichas isoformas. Estas variaciones finalmente influyen los niveles séricos y el rango catabólico de las partículas lipoprotéicas circulantes. Individuos con los alelos E2/E2 presentaron concentraciones menores de colesterol sérico total así también como de LDL colesterol en comparación con los alelos E3/E3. Personas con el alelo E4 en estado homocigoto (E4/E4) o heterocigoto (E4/E2 o E3) tienen niveles más altos de LDL y colesterol total cuando se compararon con los alelos E3/E3. La presencia de un alelo E4 en un individuo, incrementa la captación de lipoproteínas por lo que aumenta la concentración hepática y biliar de colesterol y por lo tanto promueve la formación de los cálculos (8,9), además, éste polimorfismo se ha asociado con varias patologías, como la enfermedad coronaria del corazón y la enfermedad de Alzheimer (7). Varios reportes sugieren que pacientes colecistectomizados tienen una frecuencia del alelo E4 significativamente más alta que en los sujetos libres de cálculos biliares, además, los lípidos biliares y el contenido de colesterol en el cálculo biliar tienden a incrementarse en la sucesión E4>E3>E2 en pacientes colecistectomizados (8). Después del tratamiento del cálculo biliar, personas con el alelo apo E4, tienen una proporción significativamente más alta de recurrencia después de un período de 5 años y ésta diferencia es más prominente

TABLA 3
PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LOS CÁLCULOS BILIARES (1)

Factores de riesgo para la formación de cálculos biliares

<i>Cálculos de colesterol</i>	<i>Cálculos Pigmentosos</i>
Obesidad	Enfermedad hemolítica
Dieta alta en grasa	Estasis biliar
Estrógenos (sexo femenino, embarazo, anticonceptivos)	Infección biliar
Hereditario	
Pérdida de sales biliares (enfermedad de Chron, resección ileo-terminal)	
Daño al vaciamiento de la vesícula (vagotomía, DM tipo 1, octreótido, nutrición parenteral, pérdida rápida de peso)	

en mujeres cuando se comparó con los hombres. En contraste, el alelo apo E2 se ha demostrado que proporciona una protección contra la enfermedad del cálculo biliar, particularmente en mujeres. La diferencia global entre la presencia del alelo apo E4 en estado homocigoto o heterocigoto en los pacientes formadores de cálculos contra la población normal, se ha informado en el rango del 15-25%. Por consiguiente, el alelo apo E4 solo, no puede ser responsable en la mayoría de los casos de la formación de los cálculos biliares, ni siquiera en aquéllos con una fuerte tendencia familiar, pero sí es un factor muy importante en el desarrollo de ésta patología (7).

APOLIPOPROTEÍNA B-100 (APO B-100)

Apo B-100 sirve como un ligando para el receptor de LDL mediado por endocitosis. El gen se localiza en el cromosoma 2 y varios alelos polimórficos de apo B-100 se han asociado con desórdenes como la enfermedad coronaria del corazón y diabetes mellitus no insulino dependiente. El alelo polimórfico Xba I (X+) del gen de apo B se caracteriza por presentar concentraciones altas de colesterol y niveles de LDL-colesterol más altos en suero. Se han reportado frecuencias altas del alelo X+ de apo B en pacientes con LB en China. En la India, la heterocigocidad (X+/X-) de apo B-100 se ha asociado con LB y cáncer de vesícula. El polimorfismo Xba I de apo B parece que contribuye relativamente en el desarrollo de la LB y se limita más bien a ciertas poblaciones (7,11).

APOLIPOPROTEÍNA A-I (APO A-I)

Apo A-I actúa como un agente anti-nucleante en la formación del cálculo biliar. También ayuda a remover ciertos lípidos de la bilis y previene la formación de dichos cálculos. Por lo cuál sería importante estudiar los polimorfismos que aumenten o disminuyan su acción a nivel de la nucleación o precipitación de los cristales (7).

PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DE ÉSTERES DE COLESTEROL (CETP)

En recientes años, la CETP ha surgido como un componente importante del plasma para el metabolismo de las HDL colesterol, ya que facilita el intercambio de lípidos neutros entre las lipoproteínas del plasma e induce a una transferencia de ésteres de colesterol de las HDL hacia las lipoproteínas ricas en triglicéridos a cambio de triglicéridos. Los humanos que presentan una alta actividad de ésta proteína CETP podrían tener niveles de HDL colesterol bajos así como triglicéridos (VLDL) altos, lo cuál representa un patrón de lípidos plasmáticos que han mostrado incrementar el riesgo de padecer LB en estudios de casos y controles (7).

RECEPTOR DE LDL Y RECEPTOR ASOCIADO A PROTEÍNAS (RAP)

Los miembros de la familia del gen de los receptores de LDL participan en procesos biológicos diversos incluyendo el metabolismo lipoprotéico. Se han encontrado mutaciones en el gen que codifica para el receptor de LDL, que resultan en una disminución hasta del 50% de los receptores normales en sujetos heterocigotos, lo que ocasiona la *Hipercolesterolemia Familiar* (12). Además en China han descrito un polimorfismo de dinucleótidos repetidos en la región 3' del gen para el receptor de LDL que se ha asociado con pacientes que padecen LB (13). Así también, el RAP sirve como un chaperón molecular dentro del retículo endoplásmico que ayuda al plegamiento de ciertos miembros de la familia de receptores de LDL y por lo menos hasta la fecha, se han reportado 23 mutaciones y polimorfismos en el gen LRPAP1 que codifica para éste receptor. Además, existe una gran delección polimórfica en el intrón 5 que se ha ligado a la regulación del metabolismo del colesterol en la enfermedad arterial coronaria, por lo que permanece en investigación para ver si tiene o no alguna asociación con la LB (7).

LIPOPROTEÍN LIPASA (LPL)

La LPL tiene la función de hidrolizar los quilomicrones y las VLDL, además de potenciar la captación de lipoproteínas a nivel celular. Se ha demostrado que existe una interacción

TABLA 4

LAS MUTACIONES O POLIMORFISMOS EN CIERTOS GENES, DAN LUGAR A ALTERACIONES METABÓLICAS QUE CONTRIBUYEN A LA APARICIÓN Y EL DESARROLLO DE LA LB

Mutaciones y polimorfismos genéticos que contribuyen a la aparición de LB

Gen mutado	Alteración
APO E	> afinidad por el receptor de LDL
APO B	
APO A I	Podría promover la nucleación de cristales de colesterol
CETP	↑ VLDL y ↓ HDL, patrón de lípidos común en pacientes con LB
LPL	Potencia la captación intracelular de LDL
CYP7	Disminuye la síntesis de ácidos biliares y ↑ LDL
SRBI	Potencia la entrada de colesterol a la vesícula
MDR3	↓ el transporte de fosfatidilcolina a la vesícula biliar

específica entre la LPL y la región amino-terminal de apo B, la cuál es la mayor proteína componente de los quilomicrones, las VLDL y las LDL. Un gran número de observaciones experimentales sugieren que la LPL tiene una mayor afinidad por las LDL debido a la presencia de apo B, que por las HDL; por lo que sería interesante estudiar si existen polimorfismos genéticos en la LPL que faciliten mayormente ésta interacción con apo B y consecuentemente con las LDL para su mejor captación celular, y como resultado, favorecer una hipersaturación de colesterol a nivel hepático y biliar (14).

COLESTEROL 7-ALFA-HIDROXILASA (CYP7)

La primera reacción en el catabolismo del colesterol es catalizada por la enzima CYP7 y sirve como el mayor sitio de regulación de la síntesis de ácidos biliares en el hígado. Una delección homocigota en éste gen resulta en la pérdida del sitio activo de la función de la enzima, dando lugar a altos niveles de LDL, lo que predispondría a la aparición de enfermedad arterial coronaria y LB prematura gracias a la inhabilidad de solubilizar el colesterol en las sales biliares (15). Además, varios estudios sugieren que una sustitución de adenina por citosina en la posición -204 del promotor del gen CYP7 ha sido asociado con variaciones en las concentraciones de LDL-colesterol en el plasma pero el efecto de este polimorfismo es desconocido en la población general. En los hombres, la variante C se ha asociado con una proporción incrementada de CT (colesterol total)/HDL, además de presentar concentraciones de LDL-colesterol más altas en plasma y cuya asociación fue significativa al ajustarse con el parentesco familiar, la edad, el índice de masa corporal (IMC), el fumar, la ingesta de alcohol, el uso de beta-bloqueadores, y el genotipo de apo E. Sin embargo, en mujeres, no existe ninguna relación entre los niveles de LDL-colesterol y el polimorfismo A204C pero los sujetos homocigotos para el genotipo CC tuvieron niveles de

triglicéridos significativamente más bajos que los heterocigotos. Por lo que sería interesante estudiar si éstos polimorfismos pueden tener o no una asociación con la LB (16).

RECEPTOR CLASE B TIPO I (SR-BI) DE LAS CÉLULAS BARREDORAS

Es un receptor multifuncional de membrana plasmática, capaz de unirse a fosfolípidos aniónicos, a las LDL nativas y oxidadas y a células apoptóticas. Se expresa en intestino y se ha sugerido que contribuye a la entrada de colesterol en el cuerpo. Así también se ha encontrado en el epitelio columnar de la vesícula biliar lo que sugiere un posible rol en la absorción del colesterol potenciado por su ligando apo A-1 también presente en la bilis. Aunque el rol fisiopatológico de éste receptor en la formación de cálculos biliares no ha sido esclarecido, esto abre una ventana a futuros estudios con el fin de determinar el posible rol de éste receptor en el desarrollo de la LB (17).

GEN DE RESISTENCIA A MÚLTIPLES DROGAS 3 (MDR3)

Éste gen, codifica para una proteína transportadora de fosfatidilcolina en la membrana canalicular del hepatocito, que facilita el transporte de fosfatidilcolina al canalículo biliar. Ciertos autores han reportado casos de pancreatitis aguda causada por microlitiasis debido a mutaciones en el gen MDR3, ya que una deficiencia de fosfatidilcolina en la bilis se ha relacionado con una rápida cristalización de colesterol, microlitiasis y riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se requieren pues de más estudios para determinar la prevalencia de los defectos en éste gen MDR3 tanto en la LB sintomática como en la asintomática (18).

Por último dejemos bien esclarecido que los polimorfismos genéticos, contribuyen de manera conjunta en la formación de los cálculos biliares de colesterol.

CONCLUSIONES

Es importante conocer y estudiar los genes implicados en la LB. Existen estudios sobre genes que intervienen en los pasos intermediarios del metabolismo del colesterol y las sales biliares, que sugieren una fuerte asociación con la LB. Es por ello que es necesario continuar haciendo investigaciones para esclarecer los mecanismos fisiopatológicos implicados en las diferentes manifestaciones de la enfermedad. El factor genético aunado al factor medio-ambiental, intervienen en la aparición y el desarrollo de ésta patología la cuál se considera como una enfermedad de tipo multifactorial, por lo que no debemos menospreciar a los factores externos que importantemente contribuyen en ella tales como la mala alimentación la falta de actividad física y las emociones. El conocer a fondo dichos factores, nos brindará la oportunidad de encontrar nuevas y mejores opciones de tratamiento, pronóstico e incluso de prevención, todo ello en beneficio de la calidad de vida de nuestros pacientes (Tabla 4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Johnson CD. ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: Gall bladder. *BMJ*, 2001;323:1170-1175.
- Everheart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*, 1999;117:632.
- Méndez-Sánchez N, Jessurum J, Ponciano-Rodríguez G. Prevalence of gallstone disease in Mexicans. A necropsy study. *Digestive Disease Science*, 1993;38:680-683.
- Beckingham A. ABC of diseases of liver, pancreas and biliary system. Gallstone disease. *BMJ*, 2001;322:91-94.
- Hoogerwerf WA, Soloway RD. Gallstones. *Current Opinión in Gastroenterology*, 2000;16:450-453.
- Zuo-Liang X, Chen Q, Amaral J, Biancani P, Jensen RT, and Behar J. CCK receptor dysfunction in muscle membranes from human gallbladders with cholesterol stones. *AJP Gastrointestinal and Liver Physiology*, 1999;276(6):G1401-G1407.
- Mittal B, Mittal RD. Genetics of Gallstone Disease. *Journal of Postgraduate Medicine*, 2002;48(2):149-152.
- Bertomeu A, Ros E, Zambón D, Vela M, Pérez-Ayuso RM, et al. Apolipoprotein E Polymorphism and Gallstones. *Gastroenterology*, 1996;111:1603-1610.
- Juvenon T, Kervinen K, Kairaluoma M, Lajunen L, Kesäniemi Y. Gallstone Cholesterol Content is Related to Apolipoprotein E Polymorphism. *Gastroenterology*, 1993;104:1806-10.
- Mahley RW. Apolipoprotein E: Cholesterol Transport Protein with Expanding Role in Cell Biology. *Science*, 1988;240:622-630.
- Han T, Jian Z, Suo G, Zhang S. Apolipoprotein B-100 gene Xba I polymorphism and cholesterol gallstone disease. *Clinical Genetics*, 2000;57:304-308.
- Rader DJ, Cohen J, Hobbs H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *Clin Invest*, 2003;111:1795-1803.
- D Feng, T Han, S Chen. Polymorphism at the LDL receptor gene locus in patients with cholesterol gallstone disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 1998, 78(1): 63-5.
- Choi SY, Sivaram P, Walker DE, Curtis LK, Gretch DG, et al. Lipoprotein Lipase Association with Lipoproteins Involves Protein-Protein Interaction with Apolipoprotein B. *The Journal of Biological Chemistry*, 1995;270:8081-8086.
- Pullinger CR, Eng C, Salen G, Shefer S, Batta AK, et al. Human Cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype. *J. Clin Invest*, 2002, 110(1):109-117.
- Couture P, Otvos JD, Cupples LA, Wilson PW, Shaefer EJ, et al. Association of the A-204C polymorphism in the cholesterol 7 α -hydroxylase gene with variations in plasma low density lipoprotein cholesterol levels in the Framingham Offspring Study. *Jour of Lip Res*, 1999;40:1883-1889.
- Johnson M, Svensson P, Boren J, Billig H, Carlsson L. Expression of scavenger receptor class B type I in gallbladder columnar epithelium. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002;17:713-720.
- Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology*, 2001;120(6):1459-1467.

FÁTIMA BELÉN CURIEL LÓPEZ¹
BERTHA RUIZ MADRIGAL²
SONIA MARÍA ROMÁN MALDONADO³
ARTURO PANDURO CERDA⁴

¹ Pasante del Doctorado de Biología Molecular en Medicina. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

² Profesor Investigador Asistente C. Pasante del Doctorado de Biología Molecular en Medicina. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

³ Profesor Investigador Titular A. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

⁴ Profesor Investigador Titular C. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

CORRESPONDENCIA

Fátima Belén Curiel López.

Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

Hospital # 278, Guadalajara, Jalisco 44280.

Tel/fax (33) 36-14-7743.

Correo electrónico: fatimacuriel@hotmail.com

CONFLICTO DE INTERÉS NO DECLARADO.