

# apolipoproteína E (ApoE) – apolipoprotein E (ApoE)

Authored by  
**memjavad**

October 28, 2025

## RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *apolipoproteína E (ApoE) – apolipoprotein E (ApoE)*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=1925>

## Apolipoproteína E (ApoE)

**Campo(s) Disciplinario(s) Primario(s):** Bioquímica, Genética Molecular, Neurociencia Clínica.

### 1. Definición Central de la Apolipoproteína E (ApoE)

La apolipoproteína E, comúnmente abreviada como **ApoE**, es una proteína de plasma y tejido crucial clasificada como una lipoproteína. Su función primordial radica en el metabolismo y transporte de lípidos, principalmente colesterol y triglicéridos, tanto en la circulación periférica como dentro del sistema nervioso central (SNC). Actúa como un ligando de alta afinidad para los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), facilitando la captación celular de los complejos lipídicos. La importancia de ApoE trasciende el mero transporte de grasas, ya que juega un papel vital en la redistribución del colesterol necesario para la reparación de membranas celulares y la regeneración neuronal, especialmente después de una lesión.

ApoE es sintetizada principalmente por el hígado y los macrófagos en la periferia. Sin embargo, en el cerebro, el 90% de la producción de ApoE corre a cargo de los astrocitos y, en menor medida, de la microglía. Esta síntesis local en el SNC subraya su papel indispensable en la homeostasis cerebral, donde el transporte de lípidos es esencial para la integridad sináptica y la mielinización. Dado que los lípidos cerebrales no pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) de manera significativa, el ciclo de vida del colesterol en el cerebro depende casi enteramente de la producción y el reciclaje mediados por ApoE.

La relevancia clínica de ApoE es inmensa, ya que es el factor de riesgo genético más significativo y mejor establecido para la forma esporádica de la [Enfermedad de Alzheimer](#) (EA) de inicio tardío. La variación en el gen que codifica ApoE determina diferentes isoformas proteicas que confieren riesgos marcadamente distintos para el desarrollo de esta neurodegeneración. Comprender la estructura y función de ApoE es fundamental para desentrañar las complejas interacciones entre el metabolismo lipídico, la inflamación y la patogénesis de enfermedades tanto cardiovasculares como neurodegenerativas.

### 2. Estructura Molecular y Clasificación Genética

El gen **APOE** se encuentra ubicado en el cromosoma 19 (19q13.32) y consta de cuatro exones y tres intrones. Esta ubicación es parte de un grupo de genes que codifican apolipoproteínas, incluyendo ApoC-I y ApoC-II. La proteína ApoE madura es una molécula de 299 aminoácidos, de aproximadamente 34 kDa, caracterizada por una estructura globular compuesta por dos dominios principales que se pliegan de forma independiente: un dominio N-terminal (que contiene los sitios de unión al receptor) y un dominio C-terminal (responsable de la unión a lípidos).

El dominio N-terminal, que abarca aproximadamente los residuos 1 a 167, forma un paquete de

cuatro hélices alfa empaquetadas. Dentro de este dominio se encuentra el crucial sitio de unión al receptor, particularmente los residuos de arginina y lisina entre 136 y 150. La especificidad de la unión de ApoE a los receptores de lipoproteínas (como LDLR y LRP1) es determinada por la secuencia de aminoácidos en esta región. La interacción con estos receptores es esencial para la endocitosis y el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

El dominio C-terminal (residuos 216 a 299) es rico en hélices alfa y es responsable de la unión de la proteína a las partículas lipídicas, como las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y las HDL (lipoproteínas de alta densidad). La capacidad de ApoE para asociarse y disociarse de las lipoproteínas es crucial para su función como "lanzadera" de lípidos. La estructura terciaria de ApoE permite que la proteína cambie de conformación dependiendo de su estado de lipoproteína o de su estado libre, una flexibilidad que es vital para su papel multifacético en el transporte y la señalización celular.

### 3. Funciones Fisiológicas Principales: Metabolismo Lipídico

La función más destacada de ApoE en la periferia es su rol central en la regulación del metabolismo del colesterol y los triglicéridos. Actúa como una señal de reconocimiento para la captación de remanentes de quilomicrones y VLDL por las células hepáticas. Después de que las lipoproteínas han entregado la mayor parte de sus triglicéridos a los tejidos a través de la lipoproteína lipasa (LPL), los remanentes resultantes, enriquecidos en colesterol, adquieren ApoE. Esta ApoE actúa entonces como la llave que encaja en el receptor LDLR del hígado, permitiendo la eliminación eficiente de estos complejos lipídicos de la circulación.

Un aspecto fundamental de la función de ApoE es el proceso de **transporte inverso de colesterol**. En este mecanismo, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) recogen el exceso de colesterol de las células periféricas y lo transportan de regreso al hígado para su excreción o reutilización. ApoE puede ser transferida entre diferentes clases de lipoproteínas (de quilomicrones a HDL, por ejemplo) y desempeña un papel modulador en la maduración de las partículas HDL. Una deficiencia o disfunción de ApoE puede conducir a la acumulación de remanentes aterogénicos en la sangre, aumentando significativamente el riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

Además de su interacción con LDLR, ApoE interactúa con una amplia gama de otros receptores de la familia LDLR, incluyendo LRP1 (Receptor de Proteína Relacionada con la Lipoproteína de Baja Densidad 1). LRP1 es un receptor ubicuo que desempeña funciones críticas en el cerebro, como el aclaramiento de la proteína beta-amiloide. La eficiencia de la interacción ApoE-LRP1 está directamente influenciada por la isoforma de ApoE presente, lo que establece una conexión molecular directa entre el metabolismo lipídico cerebral y la patología de la EA.

## 4. El Papel de ApoE en el Sistema Nervioso Central y la Neurobiología

En el cerebro, donde el colesterol es el lípido más abundante y esencial para la estructura y función de las membranas neuronales y la mielina, ApoE es indispensable para la homeostasis lipídica. Las neuronas no pueden sintetizar su propio colesterol de novo de manera significativa, por lo que dependen de los astrocitos, que sí pueden sintetizarlo y empaquetarlo con ApoE para su transporte. ApoE facilita la entrega de este colesterol a las neuronas a través de los receptores LDLR y LRP1, un proceso crítico para la formación y mantenimiento de las sinapsis, la plasticidad neuronal y la reparación de daños.

La función de ApoE en la reparación neuronal es particularmente notable. Tras una lesión cerebral o daño axonal, se requiere una rápida movilización de colesterol para reconstruir las membranas dañadas. ApoE se sobreexpresa en las células gliales en estas situaciones, actuando como un vehículo de rescate que suministra los bloques de construcción lipídicos necesarios para la regeneración. Esta función protectora subraya por qué la disfunción de ApoE en el cerebro puede tener consecuencias devastadoras para la resiliencia neuronal y la capacidad de recuperación.

Además de su papel estructural, ApoE está profundamente implicada en la modulación de la inflamación y la respuesta inmunitaria en el SNC. ApoE, especialmente la isoforma  $\epsilon 4$ , se ha asociado con una respuesta microglial alterada. La microglía, las células inmunitarias residentes del cerebro, utilizan ApoE para fagocitar desechos y lípidos. Una ApoE disfuncional puede comprometer la capacidad de la microglía para eliminar eficazmente los restos celulares y las proteínas agregadas, contribuyendo a un estado de neuroinflamación crónica que es característico de muchas enfermedades neurodegenerativas.

## 5. Polimorfismos Genéticos de ApoE (Alelos: $\epsilon 2$ , $\epsilon 3$ , $\epsilon 4$ )

El gen **APOE** es altamente polimórfico en la población humana, lo que significa que existen variaciones comunes en su secuencia. Estas variaciones dan lugar a tres principales alelos:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ . Los individuos heredan un alelo de cada progenitor, resultando en seis posibles genotipos (e.g.,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ). Estas diferencias alélicas se deben a sustituciones de un solo nucleótido (SNPs) en los codones 112 y 158, que alteran la cisteína por arginina en la proteína madura.

El alelo **ApoE  $\epsilon 3$**  es el más común en la población general (aproximadamente 77%) y se considera el alelo "neutro" o de referencia en términos de riesgo de enfermedad. La proteína ApoE3 contiene cisteína en la posición 112 y arginina en 158. Su estructura permite un plegamiento y una unión a lípidos y receptores óptimos, manteniendo la homeostasis lipídica de manera eficiente. Los individuos portadores de este genotipo no tienen un riesgo genético elevado para la mayoría de las enfermedades asociadas a ApoE.

El alelo **ApoE  $\epsilon 4$**  (arginina en ambas posiciones, 112 y 158) es el principal factor de riesgo

genético para la EA de inicio tardío. Aproximadamente el 15% de la población porta al menos una copia de  $\epsilon 4$ . La presencia de la arginina en la posición 112 interfiere con la estructura del dominio N-terminal, llevando a un plegamiento subóptimo y una mayor propensión a la proteólisis. Funcionalmente, ApoE4 muestra una afinidad reducida por los lípidos y una menor capacidad para promover el eflujo de colesterol de las células, además de una peor capacidad de aclaramiento de [beta-amiloide](#) en el cerebro.

Por otro lado, el alelo **ApoE  $\epsilon 2$**  (cisteína en ambas posiciones, 112 y 158) se asocia con un riesgo reducido de EA. Sin embargo, ApoE2 es menos eficiente para la unión a receptores LDLR. Si bien esto es protector contra la neurodegeneración, la unión subóptima a los receptores hepáticos resulta en una eliminación más lenta de los remanentes lipídicos del plasma, lo que puede llevar a la acumulación de triglicéridos y aumentar el riesgo de hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia familiar), una condición que predispone a la aterosclerosis temprana.

La diferencia de un solo aminoácido entre las isoformas ApoE2, E3 y E4 tiene profundas consecuencias funcionales. La ApoE4, debido a su estructura alterada y a su mayor catabolismo, es menos estable y se cree que media una menor reparación sináptica y un mayor estrés oxidativo, mecanismos que convergen para acelerar la patología de la EA, en contraste con la ApoE2, que es considerada la isoforma más protectora.

**ApoE  $\epsilon 2$ :** Menor riesgo de EA; mayor riesgo de hiperlipoproteinemia tipo III.

**ApoE  $\epsilon 3$ :** Riesgo basal o neutro; isoforma más común y funcionalmente óptima.

**ApoE  $\epsilon 4$ :** Mayor riesgo de EA (dosis-dependiente); asociado con un peor pronóstico tras trauma craneal.

## 6. ApoE y la Enfermedad de Alzheimer: Riesgo Diferencial

La asociación entre el alelo **ApoE  $\epsilon 4$**  y la Enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los descubrimientos más importantes en la genética de las enfermedades complejas. Tener una copia de  $\epsilon 4$  aumenta el riesgo de desarrollar EA de dos a tres veces, mientras que los individuos homocigotos ( $\epsilon 4/\epsilon 4$ ) pueden tener un aumento del riesgo de hasta diez a doce veces, y típicamente experimentan un inicio de la enfermedad más temprano. Esta relación riesgo-dosis destaca la importancia crítica de la isoforma ApoE en la patogénesis de la EA.

El mecanismo por el cual ApoE4 confiere riesgo es multifactorial. Una de las funciones clave afectadas es el aclaramiento de la proteína [beta-amiloide \(A \$\beta\$ \)](#), la cual se acumula en el cerebro de los pacientes de EA formando placas seniles. ApoE3 y ApoE2 son mucho más eficientes que ApoE4 en la unión y eliminación de A $\beta$  del espacio extracelular y a través de la barrera hematoencefálica. La presencia de ApoE4 resulta en una menor solubilidad y una mayor agregación de A $\beta$ , acelerando la formación de placas.

Además de su impacto en el amiloide, ApoE4 también interactúa con la patología de la proteína tau. Se ha demostrado que ApoE4 exacerba la hiperfosforilación y la agregación de tau, la cual forma los ovillos neurofibrilares característicos de la EA. La ApoE4 parece promover la propagación de la patología tau entre neuronas, exacerbando la disfunción sináptica y la pérdida neuronal. Este doble impacto (amiloide y tau) posiciona a ApoE4 en el centro de la cascada patológica de la enfermedad.

El impacto de ApoE4 va más allá de la simple acumulación de proteínas. Esta isoforma se asocia con una disfunción mitocondrial más pronunciada, un mayor estrés oxidativo y una neuroinflamación crónica. El plegamiento aberrante de ApoE4 puede provocar su fragmentación proteolítica en el citoplasma neuronal, generando fragmentos tóxicos que dañan las mitocondrias y el citoesqueleto, comprometiendo directamente la supervivencia y función neuronal.

En contraste, la isoforma ApoE2 proporciona protección, no solo por su eficiencia en el aclaramiento de A $\beta$ , sino también por su mejor capacidad para mantener la integridad de la BHE y promover una respuesta antiinflamatoria más efectiva en la microglía. Esto refuerza la idea de que ApoE no es simplemente un transportador pasivo, sino un modulador activo de la neurobiología y la respuesta al estrés celular.

## 7. Implicaciones Clínicas y Farmacogenómica

El conocimiento de los genotipos de ApoE tiene implicaciones clínicas significativas que van desde la estratificación del riesgo cardiovascular hasta la predicción de la respuesta a ciertos tratamientos. En el ámbito cardiovascular, el genotipo  $\epsilon 2/\epsilon 2$  define a los pacientes con el mayor riesgo de hiperlipoproteinemia tipo III, requiriendo intervenciones dietéticas y farmacológicas específicas. Por otro lado, aunque ApoE4 está fuertemente ligada a la EA, su impacto en el riesgo coronario es menos claro y puede depender de otros factores metabólicos.

En la [farmacogenómica](#), ApoE modula la respuesta de los pacientes a los tratamientos hipolipemiantes, particularmente las estatinas. Algunos estudios sugieren que los portadores de ApoE4 pueden responder de manera menos robusta a la reducción del colesterol LDL inducida por estatinas en comparación con los portadores de ApoE3. Esta variación en la respuesta resalta la necesidad de considerar el genotipo de ApoE al personalizar las estrategias de manejo de lípidos.

A pesar de ser el principal factor de riesgo genético para la EA, la prueba genética para ApoE no se recomienda rutinariamente para el público general asintomático. Esto se debe a que ApoE4 es un factor de riesgo probabilístico, no determinístico; muchas personas con  $\epsilon 4$  nunca desarrollan EA, y muchas personas sin  $\epsilon 4$  sí la desarrollan. El valor principal de la prueba ApoE recae en la investigación clínica, la confirmación de diagnóstico en casos atípicos, y la inclusión de pacientes en ensayos clínicos específicos.

## 8. Investigaciones Actuales y Desafíos Terapéuticos

La investigación actual se centra intensamente en el desarrollo de terapias dirigidas a neutralizar los efectos deletéreos de la isoforma ApoE4. Un enfoque terapéutico prometedor es la "estructuración" o "corrección" de ApoE4. Esto implica el uso de pequeñas moléculas llamadas **correctores de estructura** que se unen a ApoE4 y fuerzan su dominio N-terminal a adoptar una conformación más similar a la de la ApoE3, restaurando así su función de aclaramiento de amiloide y mejorando la homeostasis lipídica.

Otro desafío importante es la modulación de la síntesis y la lipoproteínización de ApoE en el cerebro. Dado que la ApoE debe estar asociada a lípidos para funcionar correctamente, las estrategias que mejoran la lipoproteínización de ApoE (por ejemplo, mediante la activación de enzimas como [ABCA1](#)) son de gran interés. Mejorar la calidad de las partículas de ApoE en el SNC podría potenciar el aclaramiento de A $\beta$ , independientemente de la isoforma genética.

Finalmente, las terapias génicas y las inmunoterapias representan la frontera de la investigación. Se están explorando métodos para introducir el alelo ApoE3 en células gliales de pacientes con genotipo  $\epsilon 4/\epsilon 4$  o para utilizar anticuerpos que modulen la función de ApoE o promuevan la eliminación de ApoE4 tóxica. Superar la barrera hematoencefálica y asegurar la expresión sostenida y segura de las isoformas terapéuticas de ApoE son los principales desafíos técnicos que deben abordarse antes de que estas intervenciones lleguen a la práctica clínica.

## 9. Lecturas Adicionales

[Apolipoproteína E - Wikipedia](#)

[APOE gene \(Homo sapiens\) - National Center for Biotechnology Information \(NCBI\)](#)

[ApoE and Alzheimer's Disease - Alzforum](#)

[Apolipoprotein E in Cardiovascular Disease and Alzheimer's Disease: A Unifying Perspective](#)