

Polimorfismos del gen de resistencia a múltiples drogas (MDR1) en poblaciones chilenas: mapuche, mestiza y maorí

Ana María Wielandt N^a, Valeska Vollrath R^a, José Chianale B.

Polymorphisms of the multiple drug resistance gene (MDR1) in Mapuche, Mestizo and Maori populations in Chile

Background: There are significant differences in drug responses among different ethnic groups. The multidrug transporter P-gp, encoded by the MDR1 gene, plays a key role in determining drug bioavailability, and an association between a polymorphism in exon 26 (C3435T) and lower P-gp expression has been found. The co-segregation of this polymorphism with the polymorphism in exon 12 (C1236T) and in exon 21 (G2677T/A) determines several MDR1 haplotypes in humans. **Aim:** To characterize the polymorphisms of exons 26, 21 and 12 of the MDR1 gene in different Chilean populations. **Material and methods:** Using a polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism technique, we studied the allelic frequencies and the distribution of MDR1 haplotypes in 3 Chilean populations: Mestizo (n=104), Mapuche (n=96, living in the National Reservation of the Huapi Island, Ranco Lake) and Maori (n=52, living in Eastern Island). **Results:** The frequency of the normal MDR1*1 haplotype, without mutations, was lower in Mapuches than in Mestizos or Maoris ($p < 0.005$) but similar to that reported in Asian population ($p = 0.739$), probably due to the Asian origin of the Amerindian populations. In addition, the MDR1*1 haplotype frequency in Mestizos was similar to the frequency reported in Caucasians ($p = 0.49$), in agreement with the origin of our population, with a strong influence of Caucasian genes from the Spanish conquerors. The MDR1*2 haplotype distribution, with the three polymorphisms and probably lower multidrug transporter expression, was similar in the three Chilean populations studied ($p > 0.05$), but lower than the frequencies reported in Caucasians or Asians ($p < 0.05$). **Conclusions:** We found significant differences in the frequencies of genetic polymorphisms of the MDR1 gene in Chilean populations, related to the ethnic origins of our ancestors (Rev Méd Chile 2004; 132: 1061-8).

(Key Words: Ethnic groups; Genes, MDR; Oceanic ancestry group; Polymorphism (Genetics); South American native continental ancestry group)

Recibido el 4 de marzo, 2004. Aceptado en versión corregida el 6 de julio, 2004.

Trabajo financiado en parte por proyecto Fondecyt 1990510 y en parte por el proyecto del Instituto para la Cooperación Universitaria (ICU), Roma, Italia.

Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

^aBioquímica

Correspondencia a: José Chianale B. Departamento Gastroenterología, Escuela Medicina, PUC. Casilla 114-D, Santiago, Chile. Fono/Fax: 6397780. E mail: chianale@med.puc.cl

La etnia es un factor importante que contribuye a explicar la variabilidad interindividual del metabolismo de drogas en pacientes sometidos a tratamientos clínicos¹. Se han descrito diversos polimorfismos que afectan la función de distintos transportadores ABC^{2,3}. Algunos transportadores ABC participan en la desintoxicación de endo y xenobióticos hacia el plasma, la bilis y orina, protegiendo a las células de sustancias tóxicas. El gen de resistencia a múltiples drogas humano (MDR1/ABCB1), pertenece a esta familia y codifica una proteína de la membrana celular llamada glicoproteína P (P-gp)^{4,5}. La P-gp se identificó inicialmente por su capacidad de conferir resistencia a múltiples drogas en células tumorales⁵, sin embargo, se ha observado que se encuentra ampliamente distribuida en tejidos normales como intestino, hígado, riñón y barrera hematoencefálica⁶⁻⁹. Entre los compuestos transportados por la P-gp destacan antineoplásicos, glicósidos cardíacos, agentes inmunosupresores, glucocorticoides y anti-retrovirales¹. En intestino, la P-gp regula el grado de incorporación de sus sustratos, excretándolos al lumen intestinal, disminuyendo así la absorción de drogas. En la barrera hematoencefálica, limita la acumulación en el cerebro de compuestos como antiepilépticos y diversos psicotrópicos¹⁰⁻¹².

En los últimos años, se han descrito más de 15 polimorfismos del gen MDR1, el más relevante de ellos, por su proyección clínica, es el polimorfismo C3435T del exón 26 del gen, el único que se correlaciona con un fenotipo de menor expresión de la proteína en la membrana de los enterocitos y una mayor absorción intestinal de drogas, sustratos de la P-gp². De hecho, se ha determinado en individuos caucásicos, que la concentración de P-gp en células epiteliales del intestino es sustancialmente más baja en personas con el genotipo T/T que en aquellos con genotipo C/C para la mutación C3435T².

Sin embargo, este polimorfismo no confiere un cambio aminoacídico, por lo que se piensa que podría estar cosegregando con otros polimorfismos, como el G2677T/A del exón 21 que sí lo determina, y con el polimorfismo C1236T del exón 12. Estos tres polimorfismos asociados permiten definir distintos haplotipos de relevancia clínica para el gen MDR1, como han sido descritos en poblaciones euroamericana, afroamericana y asiática^{13,15,16}.

Nuestra población está constituida fundamentalmente por una población mestiza que presenta una mezcla de genes caucásicos provenientes de los conquistadores españoles y de la población aborigen mapuche, de ancestros asiáticos¹⁷⁻²⁰. Teniendo presente que las diferencias interétnicas en los polimorfismos del gen MDR1 pueden afectar la disponibilidad de diversas drogas de uso clínico, nuestro objetivo fue caracterizar los polimorfismos de los exones 26, 21 y 12 del gen MDR1 y los diversos haplotipos en tres poblaciones chilenas: mapuche, mestiza y maorí de Isla de Pascua.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudios poblacionales. Se estudiaron tres poblaciones chilenas de distintos orígenes étnicos: mestizo, mapuche y maorí. La población mestiza estuvo constituida por 104 voluntarios donantes del Banco de Sangre del Hospital Clínico de la Universidad Católica, seleccionados por tener 4 apellidos hispánicos y pertenecientes a la escala socioeconómica de Graffar III-IV. Se estimó en esta población un coeficiente de mezcla amerindia de 0,49, sobre la base de la distribución del grupo sanguíneo O²¹. La población mapuche estuvo conformada por 96 individuos no relacionados, residentes en la Isla Huapi del Lago Ranco, X región. Los individuos fueron seleccionados según sus apellidos, color de piel y grupo sanguíneo O. Una población maorí, compuesta por 52 individuos no relacionados, residentes en Isla de Pascua. Para este estudio, se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes y la aprobación del Comité de Ética de la Dirección de Investigación de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Estudios moleculares. El ADN de cada individuo se extrajo de linfocitos aislados de 5-10 ml de sangre, usando perclorato de sodio²². Los distintos polimorfismos del gen MDR1 fueron determinados mediante la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) y posterior análisis de los fragmentos mediante RFLP o restricción en la longitud de los fragmentos polimórficos. Los partidores utilizados para los polimorfismos C3435T del exón 26 del gen MDR1 y T1236C del exón 12 del mismo gen, fueron diseñados según la secuencia descrita en GenBank (números de acceso AC005068,

J05168) y por Chen et al, respectivamente²³. Para el polimorfismo G2677(T/A) del exón 21, se utilizaron los partidores descritos previamente¹³. La secuencia de los partidores sintetizados para este estudio, el tamaño esperado de los fragmentos de ADN amplificados mediante PCR de los exones 12, 21 y 26, así como las enzimas de restricción utilizadas se describen en la Tabla 1. Las condiciones generales para los PCR fueron: 2 mM MgCl₂, 200 μM dNTPs, 0,2 μM de partidores, tampón con 10 mM Tris, 50 mM KCl y 1 U de Taq polimerasa en 25 μl de reacción. Los productos digeridos con las enzimas de restricción respectivas fueron posteriormente separados en geles de agarosa al 2,5%.

Análisis estadístico. El equilibrio de Hardy-Weinberg para cada alelo en cada población fue

calculado usando el método de Weir²⁴. Las diferencias en las frecuencias alélicas y genotípicas del gen MDR1 entre las tres poblaciones chilenas y sus comparaciones con otras poblaciones fueron determinadas utilizando el Test para Dos Proporciones²⁵. Se consideró como significativo un valor de p observado menor que 0,05.

RESULTADOS

La Figura 1 ilustra el patrón electroforético de los polimorfismos C3435T y C1236T de los exones 26 y 12 respectivamente del gen MDR1, analizados por PCR-RFLP.

Como se indica en la Tabla 2, la frecuencia determinada del alelo mutado T del polimorfismo del exón 26 (C3435T) en la población mestiza,

Tabla 1. Secuencia de los partidores utilizados para la amplificación por PCR de los tres polimorfismos del gen MDR1 y enzimas de restricción utilizadas en el análisis por RFLP

Mutación	Exón	Partidores	Temperatura (°C)	Producto (pb)	Enzima de Restricción	Fragmentos (pb)
T1236C	12	5'-TCGAAGAGTGGGCACAAACCAG 5'-GTGAATGTGACTGCTGATCACC	58	435	HaeIII	270,130,35
G2677 GIT/A	21	5'-TACCCATCATTGCAATAGCAG 5'-TTTAGTTTGACTCACCTTGCTAG 5'-TTTAGTTTZGACTCACCTTTCTAG 5'-TTTAGTTTGACTCACCTTCCC	55	107	NheI XbaI RsaI	83,24 83,24 83,24
C3435T	26	5'-TGAATGTTTCAGTGGCTCCGAG 5'-CATTAGGCAGTGAAGG	57	180	Sau3AI	125,55

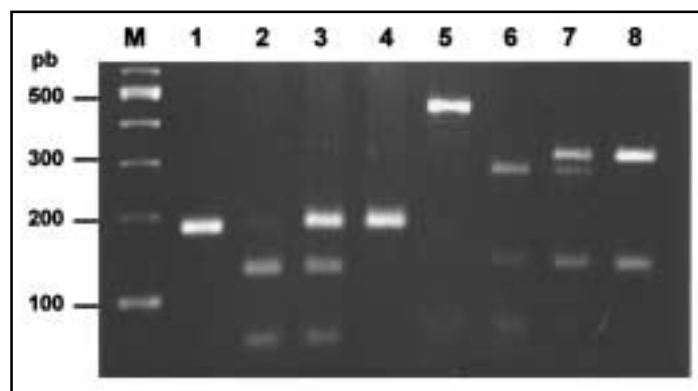


FIGURA 1. Patrón electroforético de los alelos del exón 12 y exón 26 del gen MDR1 analizados por el ensayo de PCR-RFLP. Polimorfismo del exón 26: Línea 1, producto amplificado sin digerir; Línea 2, homocigoto normal CC; Línea 3, heterocigoto C/T; Línea 4, homocigoto mutado TT. Polimorfismo del exón 12: Línea 5, producto sin digerir; Línea 6, homocigoto normal CC; Línea 7, heterocigoto CT; Línea 8, homocigoto mutado T/T. M: estándar de tamaño molecular de 100 pares de bases.

mapuche y pascuense, fue de 0,33, 0,35 y 0,25 respectivamente y similar entre ellas ($p > 0,05$). En relación a las frecuencias genotípicas, el genotipo mutado T/T del gen MDR1 en nuestra población mestiza presenta una frecuencia de 0,12, similar a la observada en población mapuche (0,20, $p > 0,05$). Por otro lado, la población pascuense presenta una menor frecuencia del genotipo mutado T/T en comparación a los mapuches (0,06, $p < 0,05$).

Las frecuencias de los alelos mutados T y A del polimorfismo del exón 21 determinadas en nuestras poblaciones se ilustran en la Tabla 3. En la población mestiza se observó una frecuencia total de alelos mutados de 0,35 (0,26 para el alelo mutado T y 0,09 para el alelo mutado A). En la población mapuche la frecuencia total de los alelos mutados fue de 0,31 (0,16 para el alelo mutado T y 0,15 para el alelo A), la que no difiere estadísticamente de la población mestiza ($p = 0,41$). Por el

contrario, la frecuencia más baja de alelos mutados del exón 21 se observó en la población de Isla de Pascua: 0,22 (0,15 para el alelo T y 0,07 para el alelo A). Esta frecuencia fue significativamente menor que la frecuencia de los mestizos ($p < 0,05$), pero similar a la observada en mapuches ($p = 0,08$).

Al analizar el polimorfismo C1236T del exón 12, determinamos una frecuencia del alelo mutado T en nuestra población mestiza, mapuche y pascuense de 0,41, 0,60 y 0,30, respectivamente (Tabla 4). Estas frecuencias observadas en las poblaciones chilenas de distintos orígenes étnicos, difieren significativamente entre las tres poblaciones ($p < 0,05$).

Recientemente se ha descrito una cosegregación del polimorfismo del exón 26 (C3435T) con los polimorfismos del exón 21 (G2677T) y del exón 12 (C1236T) en poblaciones euroamericana, afroamericana y asiática^{15,26}. Como consecuencia,

Tabla 2. Diferencias interétnicas en las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo C3435T del exón 26 del gen MDR1

Población	n	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica			
		C (95%, IC)	T(95%, IC)	C/C	C/T	T/T	
Chilena	<i>Mestiza</i>	104	0,67 (0,60-0,73)	0,33 (0,27-0,40)	0,46	0,43	0,12
	<i>Mapuche</i>	96	0,65 (0,58-0,72)	0,35 (0,28-0,42)	0,49	0,31	0,20
	<i>Pascuense</i>	52	0,75 (0,66-0,83)	0,25 (0,17-0,34)	0,56	0,38	0,06
Caucásica ¹⁶	<i>Inglesa(UK)</i>	190	0,48 (0,43-0,53)	0,52 (0,47-0,57)	0,24	0,48	0,28
Asiática ¹⁶	<i>China</i>	132	0,53 (0,47-0,59)	0,47 (0,40-0,53)	0,32	0,42	0,26
Africana ¹⁶	<i>Ghanesa</i>	206	0,83 (0,79-0,87)	0,17 (0,13-0,21)	0,67	0,34	0,00

C: alelo normal; T: alelo mutado; n: número de individuos; IC: intervalo de confianza.

Tabla 3. Diferencias interétnicas en las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo G2677 T/A del exón 21 del gen MDR1

Población	n	Frecuencia alélica			Frecuencia genotípica			
		G (95%IC)	T (95%IC)	A (95%IC)	G/G	G/T(A)	T/T,A/A,T/A	
Chilena	<i>Mestiza</i>	104	0,65 (0,58-0,71)	0,26 (0,20-0,32)	0,09 (0,06-0,14)	0,43	0,43	0,14
	<i>Mapuche</i>	96	0,69 (0,62-0,75)	0,16 (0,11-0,22)	0,15 (0,10-0,21)	0,45	0,48	0,07
	<i>Pascuense</i>	52	0,78 (0,69-0,85)	0,15 (0,09-0,24)	0,07 (0,03-0,13)	0,65	0,25	0,10
Caucásica ¹⁴	<i>Alemana</i>	461	0,56 (0,52-0,59)	0,42 (0,39-0,45)	0,02 (0,01-0,03)	0,31	0,51	0,18
Asiática ¹³	<i>Japonesa</i>	48	0,36 (0,27-0,47)	0,42 (0,32-0,52)	0,22 (0,14-0,31)	0,19	0,35	0,46
Africana ¹⁵	<i>Afroamericana</i>	23	0,89 (0,76-0,96)	0,11 (0,04-0,23)	nd	0,83	0,13	0,04

G: alelo normal; T/A: alelos mutados; n: número de individuos; IC: intervalo de confianza; nd: no determinado.

se ha asignado el haplotipo normal MDR1*1 como el alelo del gen que no presenta polimorfismos y el haplotipo mutado MDR1*2 al alelo que presenta los tres polimorfismos. En nuestro estudio, sólo pudimos establecer el haplotipo en aquellos individuos homocigotos para los tres polimorfismos o que presentaban al menos dos de los polimorfismos en forma homocigota y el tercero en forma heterocigota. Definimos así los haplotipos en 59 mestizos, 51 mapuches y 35 pascuenses.

Con esta aproximación, determinamos que la frecuencia del haplotipo MDR1*1 fue 0,53 en la población mestiza, 0,25 en la mapuche y 0,65 en la pascuense (Tabla 5). La frecuencia del haplotipo MDR1*1 fue similar entre mestizos y pascuenses y significativamente mayor que en la población mapuche ($p < 0,05$). Por otro lado, la frecuencia observada del haplotipo mutado MDR1*2 fue 0,14

en la población mestiza, 0,06 en los mapuches y 0,07 en los maories habitantes de Isla de Pascua, los cuales no difieren estadísticamente ($p > 0,05$).

El tercer haplotipo más representado en las poblaciones chilenas, fue aquél que sólo presenta el polimorfismo del exón 12 o MDR1*8, con una frecuencia de 0,17 en población mestiza, 0,14 en población pascuense y 0,43 en población mapuche ($p < 0,01$). La Tabla 5 ilustra la distribución de las frecuencias de todos los haplotipos del gen MDR1 descritos, y estudiados en nuestras poblaciones, así como la asignación de cada uno de ellos en términos de los polimorfismos presentes en los exones.

En nuestro estudio, las frecuencias genotípicas para los tres polimorfismos del gen MDR1 en las tres poblaciones estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Tabla 4. Diferencias interétnicas en las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo C1236T del exón 12 del gen MDR1

Población	n	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica			
		C (95% IC)	T (95% IC)	C/C	C/T	T/T	
Chilena	<i>Mestiza</i>	104	0,59 (0,52-0,66)	0,41 (0,34-0,48)	0,36	0,46	0,18
	<i>Mapuche</i>	96	0,40 (0,33-0,47)	0,60 (0,52-0,67)	0,13	0,55	0,32
	<i>Pascuense</i>	52	0,70 (0,60-0,79)	0,30 (0,21-0,39)	0,48	0,42	0,08
Caucásica ¹⁴	<i>Alemana</i>	461	0,59 (0,56-0,62)	0,41 (0,38-0,44)	0,34	0,49	0,16
Asiática ¹³	<i>Japonesa</i>	48	0,35 (0,26-0,46)	0,65 (0,54-0,74)	0,14	0,42	0,44
Africana ¹⁵	<i>Afroamericana</i>	23	0,85 (0,71-0,94)	0,15 (0,06-0,29)	0,70	0,30	0,00

C: alelo normal; T: alelo mutado; n: número de individuos; IC: intervalo de confianza.

Tabla 5. Frecuencias de los diversos haplotipos del gen MDR1 en distintas poblaciones

Población	n	MDR1*1	MDR1*2	MDR1*3	MDR1*4	MDR1*5/6	MDR1*7	MDR1*8	MDR1*9
		(12C,21G,26C)	(12T,21T/A,26T)	(21T/A,26T)	(12T,26T)	(26T)	(21T/A)	(12T)	(12T,21T/A)
<i>Mestiza</i>	59	0,53	0,14	0,01	0,02	0,03	0,07	0,17	0,03
<i>Mapuche</i>	51	0,25	0,06	0,03	0,08	0,05	0,05	0,43	0,06
<i>Pascuense</i>	35	0,65	0,07	0,01	0,01	0,11	0,01	0,14	0,01
<i>Caucásica</i> ¹⁵	37	0,43	0,40	0,04	0,00	0,09	0,01	0,01	nd
<i>Afroamericana</i> ¹⁵	23	0,70	0,07	0,00	0,08	0,10	0,04	0,00	nd
<i>Asiática</i> ²⁵	265	0,23	0,40	0,02	0,07	0,04	0,05	0,20	0,05

El MDR1*1 corresponde al haplotipo normal, que no presenta polimorfismos. En los haplotipos restantes se indica, entre paréntesis, el o los exones donde se presenta el polimorfismo y la base involucrada. nd: no determinado.

DISCUSIÓN

Existen diversos ejemplos de cómo los polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras y de proteínas transportadoras de drogas tienen relevancia clínica¹. En este estudio, caracterizamos los polimorfismos de la proteína transportadora P-gp en tres poblaciones chilenas y comparamos la distribución de las frecuencias con las descritas en otras etnias.

En el último tiempo, el polimorfismo del exón 26 ha generado gran interés debido a que la presencia del alelo mutado en los individuos se ha asociado con una menor expresión de la P-gp en distintos tejidos, determinando cambios en la farmacocinética de diversas drogas²⁷⁻²⁹. En nuestra población, carecemos de estudios de farmacocinética y farmacodinámica vinculados a los genotipos del gen MDR1 y, por ende, nuestros resultados de distribución de frecuencias de los genotipos del exón 26 deben ser interpretados con cautela desde un punto de vista clínico práctico.

Al comparar las frecuencias del polimorfismo del exón 26 en las poblaciones chilenas con otras poblaciones, observamos, como se indica en la Tabla 2, que la frecuencia del alelo mutado T del polimorfismo del exón 26 en los tres grupos de la población chilena estudiados fue similar entre ellos ($p > 0,05$), pero significativamente menor a la observada en asiáticos (0,47) y caucásicos (0,52) ($p < 0,05$). En efecto, recientemente se ha determinado que la frecuencia del alelo mutado T en individuos españoles es de 0,48, similar a la encontrada en otras poblaciones caucásicas, pero mayor que en las tres poblaciones chilenas estudiadas ($p < 0,05$)³⁰. Es de interés la observación que la población maorí de Isla de Pascua presenta una frecuencia similar a la observada en población africana (0,17, $p > 0,05$) (Tabla 2), destacando que no hay datos en la literatura de la distribución de las frecuencias de mutaciones del gen MDR1 en otras poblaciones de origen polinésico.

En relación a los alelos mutados T y A del polimorfismo del exón 21, es interesante notar que las frecuencias determinadas en las tres poblaciones son significativamente menores a las determinadas en población asiática (0,64, $p < 0,0001$) o caucásica (0,44, $p < 0,05$) (Tabla 3). Por otra parte, al igual que lo observado para el polimorfismo del exón 26, se observa que el alelo normal G tiene una frecuencia significativamente mayor en nues-

tras tres poblaciones (0,65-0,69-0,78), comparadas con asiáticos o caucásicos (0,36-0,56), siendo las frecuencias más altas encontradas junto a las de poblaciones africanas (0,89) (Tabla 3).

En el presente estudio, observamos que la frecuencia del alelo mutado T del polimorfismo del exón 12 del gen MDR1, fue de 0,41, 0,60 y 0,30 en nuestra población mestiza, mapuche y pascuense, respectivamente (Tabla 4). La alta frecuencia relativa encontrada en la población mapuche es significativamente distinta ($p < 0,0001$) a la observada en poblaciones mestiza y pascuense, pero similar a la observada en población asiática de origen japonés (0,65, $p = 0,437$)¹³. La frecuencia del alelo mutado observada en nuestra población mestiza es similar a la descrita en población caucásica (0,41). Por otro lado, la frecuencia encontrada en maoríes de Isla de Pascua (0,30) no es estadísticamente distinta a la observada en población africana (0,15, $p = 0,165$) (Tabla 4).

Se han descrito distintos haplotipos del gen MDR1 asociados a diferentes fenotipos de relevancia clínica. Estos haplotipos derivan de la cosegregación de polimorfismos de los exones 26, 21 y 12, como han sido descrito en poblaciones euroamericana, afroamericana y asiática^{15,26}. En nuestras poblaciones, observamos tres haplotipos predominantes dentro de los nueve posibles: el haplotipo normal MDR1*1, que no presenta mutaciones en ninguno de los exones estudiados; el haplotipo mutado MDR1*2, caracterizado por la presencia de los tres polimorfismos y el haplotipo MDR1*8, caracterizado sólo por el polimorfismo del exón 12 (Tabla 5). El análisis de las frecuencias del haplotipo normal MDR1*1 indica que la población chilena mapuche difiere de la mestiza y la maorí ($p < 0,005$), lo que parece estar relacionado a los orígenes de estas poblaciones. De hecho, la frecuencia de este haplotipo en la población mapuche no difiere de la observada en poblaciones asiáticas ($p = 0,74$), lo que es concordante con la hipótesis más aceptada que la población amerindia se originó de migraciones desde Asia, miles de años atrás^{17,18} y, por lo tanto, una distribución similar de las frecuencias de este haplotipo podría esperarse en estas poblaciones. Observaciones similares hemos destacado previamente cuando analizamos el polimorfismo de los genes de citocromos P-450 *CYP2D6*, *CYP1A1* y *CYP2E1* en población mapuche³¹. De igual manera, la similitud de la frecuencia del haplotipo MDR1*1 de nuestra población chilena

mestiza con la observada en población caucásica ($p=0,49$), es concordante con los orígenes de la población mestiza, con una fuerte influencia de genes caucásicos, provenientes de españoles durante el período de la colonización del país¹⁷. Es interesante destacar que la distribución de la frecuencia del haplotipo MDR1*1 en la población de origen maorí de Isla de Pascua es similar a la observada en población afroamericana ($p=0,71$), sin embargo el número de individuos estudiados en ambas poblaciones es aún muy pequeño.

El haplotipo MDR1*2, asociado a un cambio funcional de la proteína¹⁵ y por ende de mayor proyección clínica, es una variante poco representada en las tres poblaciones chilenas, cuando se comparan con asiáticos y caucásicos, como se ilustra en la Tabla 5. Esto indica una menor frecuencia relativa de cosegregación de estos tres polimorfismos en nuestras poblaciones chilenas. Un hallazgo de interés, es que la frecuencia determinada del haplotipo MDR1*8, que sólo presenta polimorfismo del exón 12, en población mapuche fue 0,43 (la más alta reportada hasta hoy) *versus* 0,01 en caucásicos y 0,20 en asiáticos ($p<0,05$). Estas diferencias observadas entre la población mapuche y asiática pueden ser interpretadas como consecuencia de una deriva génica por efecto fundacional en el curso de las migra-

ciones y asentamiento de los amerindios, como hemos señalado previamente con respecto a los genes de citocromo P-450 o CYP³¹.

En síntesis, este estudio muestra diferencias significativas en las frecuencias de los polimorfismos del gen MDR1 en distintas poblaciones chilenas, de eventual importancia clínica. Las variaciones interindividuales en la población chilena sugieren diferencias en la capacidad de transportar drogas sustratos de la P-gp, así como en la capacidad de metabolizar drogas, como hemos sugerido previamente al estudiar los polimorfismos de los genes CYP³¹, lo que parece estar vinculado a los orígenes étnicos de nuestros ancestros.

En este contexto, y desde un punto de vista de proyección clínica, nuestros estudios podrían sugerir que las poblaciones chilenas mapuche, mestiza y pascuense, que presentan una frecuencia significativamente menor del haplotipo mutado MDR1*2 en comparación con caucásicos y asiáticos, pueden presentar una disminución relativa de la absorción intestinal de drogas de uso clínico como anti-neoplásicos, glicósidos cardiacos, agentes inmunosupresores, glucocorticoides y antirretrovirales. Estos datos pueden ser de relevancia para futuros estudios clínicos de farmacocinética y farmacodinámica destinados a establecer recomendaciones de dosis de drogas en las poblaciones chilenas.

REFERENCIAS

1. XIE H-G, KIM R, WOOD A, STEIN M. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815-50.
2. HOFFMEYER S, BURK O, VON RICHTER O, ARNOLD HP, BROCKMOLLER J, JOHNE A ET AL. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and active *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 3473-8.
3. ITO S, IEIRI I, TANABE M, SUZUKI A, HIGUCHI S, OTSUBO K. Polimorphism of the ABC transporter genes, MDR1, MRP1, MRP2/cMOAT, in healthy Japanese subject. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 175-84.
4. HIGGINS CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol* 1992; 8: 67-113.
5. BELLAMY WT. P-glycoproteins and multidrug resistance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 161-83.
6. FOJO AT, UEDA K, SLAMON DJ, POPLACK DG, GOTTESMAN MM, PASTAN I. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 265-9.
7. THIEBAUT F, TSURUO T, HAMADA H, GOTTESMAN MM, PASTAN I, WILLINGHAM MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7735-8.
8. SUGAWARA I, KATAOKA I, MORISHITA Y, HAMADA H, TSURUO T, ITOYAMA S ET AL. Tissue distribution of P-glycoprotein encoded by multidrug-resistance gene as revealed by a monoclonal antibody, MRK15. *Cancer Res* 1988; 48: 1926-8.
9. CORDON-CARDO C, O'BRIEN JP, CASALS D, RITTMAN-GRAUER L, BIEDLER JL, MELAMED MR ET AL. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 695-8.
10. AMBUDKAR S, DEY S, HRYCINA C, RAMACHANDRA M, PASTAN I, GOTTESMAN MM. Biochemical, Cellular, and Pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 361-98.

11. SCHINKEL AH, SMIT JJM, VAN TELLINGEN O, BEIJNEN JH, WAGENAAR E, VAN DEEMTER L ET AL. Disruption of the mouse MDR1A P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 1994; 77: 491-502.
12. NAKAMURA Y, IKEDA S, FURUKAWA T, SUMIZAWA T, TANI A, AKIYAMA S ET AL. Function of p-glycoprotein expressed in placenta and mole. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 849-53.
13. TANABE M, IEIRI I, NAGATA N, INOUE K, ITO S, KANAMORI Y ET AL. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR-1) gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 1137-43.
14. CASCORBI I, GERLOFF T, JOHNE A, MEISEL C, HOFFMEYER S, SCHWAB M ET AL. Frequency of single nucleotide polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 169-74.
15. KIM R, LEAKE B, CHOO E, DRESSER G, KUBBA S, SCHWARZ U ET AL. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 189-99.
16. AMEYAW MM, REGATEIRO F, LI T, LIU X, TARIQ M, MOBAREK A ET AL. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 217-21.
17. GREENBERG J, TURNER CG, ZEGURA SI. The settlement of the Americas; a comparison of the linguistic, dental, and genetic evidence. *Curr Anthropol* 1986; 27-45.
18. CAVALLI-SFORZA LL, PIAZZA A, MENOZZI P, MOUNTAIN J. Reconstruction of human evolution; bringing together genetic, archaeological and linguistic data. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6002-6.
19. CAVALLI-SFORZA LL. Genes, Peoples and Languages. *Scientific American* 1991; 72-8.
20. POSUKH OL, WEIBE VP, SUKERNICK RI, OSIPOVA LP, KARAPHET TM, SCAHNFIELD MS. Genetic study of the Evens, an ancient human population in eastern Siberia. *Hum Biol* 1990; 62: 457-65.
21. VALENZUELA CY, ACUÑA MP, HARB Z. Gradiente sociogenética en población chilena. *Rev Méd Chile* 1987; 115: 295-9.
22. JOHNS MB, PAULUS-THOMAS JE. Purification of human genomic DNA from whole blood using sodium perchlorate in place of phenol. *Analytical Biochemistry* 1989; 180: 276-8.
23. CHEN C, CLARK D, UEDA K, PASTAN I, GOTTESMAN MM, RONINSON I. Genomic organization of the human multidrug resistance (MDR1) gene and origin of P-glycoproteins. *J Biol Chem* 1990; 265: 506-14.
24. WEIR B. *Genetic data analysis*. Sunderland, MA Sinauer Associates Inc 1990; 63-66, 71-72, 91.
25. PAGENO M, GENUREAU K. *Fundamento de Bioestadística*. En: Thomson Internacional Editores S.A. 2001; 323-41.
26. TANG K, NGOI SM, GWEE PCH, CHUA J, LEE E, CHONG SS ET AL. Distinct haplotype profiles and strong linkage disequilibrium at the MDR1 multidrug transporter gene locus in three ethnic Asian populations. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 437-50.
27. KIM R. MDR1 single nucleotide polymorphism: multiplicity of haplotype and functional consequences. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 425-7.
28. SCHWAB M, EICHELBAUM M, FROMM MF. Genetic Polymorphism of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 285-307.
29. SAKAEDA T, NAKAMURA T, OKUMURA K. MDR1 genotype-related pharmacogenetics and pharmacodynamics. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1391-400.
30. BERNAL ML, SINUES B, FANLO A, MAYAYO E. Frequency distribution of C3435T mutation in exon 26 of the MDR1 gene in a Spanish population. *Therapeutic Drug Monitoring* 2003; 25: 107-11.
31. MUÑOZ S, VOLLRATH V, VALLEJOS MP, MIQUEL JF, COVARRUBIAS C, CHIANALE J ET AL. Genetic polymorphism of *CYP2D6*, *CYP1A1* and *CYP2E1* in the South-Amerindian population of Chile. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 343-51.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los Drs. Flavio Nervi O. y Juan F. Miquel P., del Departamento de Gastroenterología de la Escuela de Medicina PUC, por proporcionarnos el acceso a las bases de datos, así como los linfocitos desde donde se extrajo el ADN de la población mapuche y pascuense. A la Bioestadística, Srta. Paola Viviani G., del Centro de Investigaciones Médicas de la Escuela de Medicina de la PUC por la asesoría estadística en el análisis de los datos. También agradecemos al personal del Banco de Sangre del Hospital Clínico de la Universidad Católica, por su colaboración en la selección de los donantes voluntarios de la población mestiza.