



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

**Título**

Frecuencia y patrones de variación en genes relacionados con el metabolismo de xenobióticos en poblaciones colombianas con diferente acervo genético

Trabajo de grado presentado para optar al título de Bióloga

**Línea de Investigación**

Genética de Poblaciones

**Autora**

Natalia Caro Barrios

**Asesor**

Winston Rojas Montoya

**Co-Asesor**

Jharley Jair García Cerén

**Universidad de Antioquia**

Medellín, 2025

## Tabla de contenido

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Materiales y Métodos.....	8
Resultados.....	12
Discusión.....	21
Referencias.....	24

# **Frecuencia y patrones de variación en genes relacionados con el metabolismo de xenobióticos en poblaciones colombianas con diferente acervo genético**

## **Resumen**

La variabilidad genética en genes relacionados con el metabolismo de xenobióticos se ha asociado con la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos. Este estudio evaluó cinco SNP en los genes ABCB1 (rs1045642, rs2032582, rs1128503), CYP3A5 (rs776746) y CYP3A4 (rs2242480) en individuos de la población Emberá-Chamí del resguardo indígena Cristianía (Jardín, Antioquia). Se estimaron las frecuencias alélicas y genotípicas para caracterizar la distribución de variantes, se verificó el equilibrio de Hardy-Weinberg para determinar la concordancia con las frecuencias esperadas, se aplicó la prueba exacta de Fisher para identificar diferencias significativas entre poblaciones, se realizó un análisis de varianza molecular (AMOVA) junto con el cálculo de  $F_{ST}$  para medir la diferenciación genética entre las poblaciones. Además, los resultados se compararon con datos de las poblaciones mestizas de Jardín Urbano, de las bases de datos de CANDELA (Colombia) y 1000 Genomas (Medellín, África, América, Este de Asia, Europa y Sur de Asia). Se detectaron diferencias significativas en los patrones de variación genética, particularmente en CYP3A4 y CYP3A5, y se realizaron asociaciones relevantes entre ciertos genotipos y fenotipos en la población Emberá-Chamí. Estos hallazgos destacan la importancia de generar información que conlleve a comprender la influencia de estas variaciones en la respuesta a medicamentos en poblaciones subrepresentadas.

**Palabras clave:** farmacogenómica, variación genética, xenobióticos, genes CYP3A4, CYP3A5, ABCB1, poblaciones indígenas, Emberá-Chamí, genética de poblaciones.

## 1. Introducción

La farmacogenética se ha consolidado como un campo importante dentro de la medicina de precisión, dado que ofrece la posibilidad de transformar el abordaje de los tratamientos farmacológicos mediante una personalización más precisa y con ello una respuesta más eficaz a los tratamientos, optimizando la selección y dosificación de los fármacos en función del perfil genético de cada paciente (Hockings et al., 2020).

Los estudios que aportan a la farmacogenética, como lo son los estudios genéticos y genómicos, se basan predominantemente en poblaciones de ascendencia europea. Esto implica que los beneficios de la investigación genómica incluidos la mejora de la atención clínica, la comprensión de la etiología de las enfermedades, su detección temprana, un mejor diagnóstico y el diseño de fármacos podrían no llegar a las poblaciones subrepresentadas, entre estas, las asiáticas, africanas y latinoamericanas, las cuales cuentan con diferente acervo genético (Fatumo et al., 2022). Por tanto, la no inclusión de poblaciones diversas en los estudios genómicos y farmacogenómicos genera un sesgo significativo en las bases de datos que sustentan la medicina de precisión, lo que conlleva pruebas menos precisas y puede ampliar las disparidades en salud. Este problema es particularmente relevante en poblaciones con escasa representación, como aquellas con ascendencia nativo-americana, lo que evidencia la necesidad de integrar de forma equitativa la diversidad genética para garantizar que los beneficios de la farmacogenética lleguen a todos los grupos poblacionales (Popejoy et al., 2019; Paetznick et al., 2023).

Atendiendo la variación de farmacogenes relevantes en la práctica clínica, entidades como la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) han destacado la importancia de establecer la validez de biomarcadores genéticos en diferentes poblaciones, permitiendo identificar casos con riesgo de toxicidad potencial o fallo terapéutico, facilitando así la selección de un manejo farmacológico más seguro y diferenciado de acuerdo al acervo genético poblacional de donde proviene el individuo. El impacto de estos genes es especialmente relevante en la selección y dosificación farmacogenómica de medicamentos, así como en la prevención de reacciones adversas, aspectos que hasta ahora han sido poco explorados en poblaciones latinoamericanas, resaltando el beneficio del análisis de biomarcadores relacionados con el metabolismo de xenobióticos y la necesidad de ampliar el conocimiento sobre estas variantes genéticas en las mencionadas poblaciones (Ramírez et al., 2019; Redon et al., 2006).

Es de destacar, que, en Colombia, las comunidades indígenas como los Emberá-Chamí, enfrentan desafíos particulares en materia de salud. La política de atención diferencial en esta área en los pueblos indígenas ha resaltado la importancia de realizar investigaciones

que aborden estas problemáticas (Cataño Bedoya et al., 2015). Esta falta de evidencia limita el diseño de tratamientos farmacológicos pertinentes perpetuando las inequidades en salud en comunidades vulnerables (Naranjo et al., 2018). En este contexto, resulta adecuado profundizar en la variación poblacional de genes asociados con el metabolismo de xenobióticos, entre ellas ABCB1, CYP3A5 y CYP3A4, dado que codifican proteínas clave en la absorción, distribución y eliminación de fármacos (Cataño Bedoya et al., 2015; Naranjo et al., 2018).

El gen ABCB1, (también conocido como MDR1 o glucoproteína P) es un gen que codifica una proteína transportadora de membrana dependiente de adenosina trifosfato (ATP), que media la expulsión de una gran variedad de compuestos estructuralmente diversos, incluidos medicamentos. La proteína para la que codifica este gen se localiza en la membrana de las células epiteliales del intestino, hígado y riñón, contribuyendo así a la absorción de medicamentos administrados por vía oral y promoviendo su eliminación biliar y renal. Además, actúa como una barrera protegiendo diversos tejidos (por ejemplo, el cerebro, el feto y los testículos) de xenobióticos tóxicos (Ieiri, 2012; Wolking et al., 2015).

En humanos, el sistema citocromo P-450 constituye una gran familia de al menos 57 enzimas funcionales diferentes, cada una de las cuales está codificada por un gen *CYP* distinto. Las enzimas del citocromo P-450 se agrupan en 18 familias, según la homología en su secuencia de aminoácidos. Tres de estas familias, *CYP1*, *CYP2* y *CYP3*, son especialmente activas en la desintoxicación de sustancias químicas exógenas (xenobióticos), como los fármacos. Además, existen cuatro genes del citocromo P-450 (*CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP3A4/5*) que son especialmente importantes, dado que las enzimas que codifican son responsables del metabolismo de aproximadamente 75–80% de los fármacos más comunes. El citocromo P-450 incide sobre el proceso de desintoxicación a través de una serie de reacciones de oxidación que disminuyen la actividad del fármaco y facilitan su excreción. En otros casos, algunos fármacos, como los profármacos inactivos, deben ser metabolizados por el citocromo P-450 a un metabolito activo para que el medicamento tenga efectos terapéuticos. (Cohn, Scherer & Hamosh, 2024).

El citocromo P4503A4 codificado por el gen CYP3A4 es responsable de la eliminación de más del 50% de los fármacos que se someten al metabolismo hepático y es el más abundante de todas las isoformas del CYP450 (Westlind-Johnsson et al., 2006; Zanger et al., 2013). El gen CYP3A5 metaboliza sustratos similares al CYP3A4. Hallazgos recientes sugieren que la expresión hepática (e intestinal) del CYP3A5 puede ser mucho mayor de lo que se creía, las personas que expresan CYP3A5 junto con CYP3A4 pueden tener un mayor metabolismo de los fármacos CYP3A (Singh et al., 2014). Además,

variantes en el gen CYP3A5 se asocian con los niveles plasmáticos de tacrolimus (TAC) en diferentes poblaciones geográficas (Krall et al., 2021).

El presente estudio analiza la variación genética de polimorfismos en los genes ABCB1, CYP3A4 y CYP3A5 en la comunidad indígena Emberá-Chamí de Jardín, Antioquia y en una población mestiza del casco urbano de este mismo municipio, que sirvió como referencia de comparación. Además, también se compararon estos resultados con los de otras poblaciones mestizas, utilizando datos del Consorcio para el Análisis de la Diversidad y Evolución de Latinoamérica (Consorcio CANDELA) (Consorcio CANDELA, s.f.) y el Proyecto 1000 Genomas (Consorcio Proyecto 1000 Genomas).

El consorcio CANDELA constituye una base de datos internacional desarrollada por un grupo multidisciplinario de investigadores que estudia la diversidad biológica y sociocultural de poblaciones urbanas de México, Perú, Chile, Brasil y Colombia. De estas poblaciones se ha recopilado información detallada sobre genotipos, polimorfismos de interés, rasgos de apariencia física, acervo genético, entorno social, entre otros. Para este proyecto se trabajará exclusivamente con los datos de Colombia (Ruiz-Linares et al., 2014; Consorcio CANDELA, s.f.). El Proyecto 1000 Genomas, constituye un catálogo abierto de variación genética humana común. Los datos de referencia generados por este proyecto son ampliamente utilizados por la comunidad científica biomédica como una fuente esencial para estudios de genética poblacional, asociación genética y medicina de precisión (Consorcio Proyecto 1000 Genomas). Además, el Proyecto 1000 Genomas ha identificado aproximadamente 15 millones de variantes comunes de ADN, principalmente SNP, lo que lo convierte en una herramienta fundamental para explorar la variación genética en poblaciones humanas. Es de resaltar que el Proyecto 1000 Genomas incluye a la población de Medellín, lo cual es de vital importancia en este proyecto, debido a que es una población geográficamente cercana, como lo son las poblaciones de Candela y la población también caracterizada en este estudio de Jardín Urbano (Consorcio del Proyecto 1000 Genomas, 2010; Manry et al., 2013).

América Latina es una región caracterizada por una población altamente diversa, que habita en entornos igualmente variados, con características geológicas y ecológicas únicas. En Sudamérica, la población es aproximadamente 322 millones de personas, y la influencia de la ascendencia europea es más prominente. Los estudios de ascendencia genética se están integrando cada vez más a los análisis de la presencia, frecuencia y pronóstico de enfermedades, lo que contribuye a una mejor comprensión de las características genéticas y las diferencias en la salud de las poblaciones latinoamericanas (Salzano et al., 2014).

La población Emberá-Chamí, habita principalmente en cuencas de los ríos San Juan, Garrapatas y Sanquinini, ubicados en los departamentos de Risaralda y Valle del Cauca,

con algunos tramos en Chocó. Esta población tiene presencia en los departamentos de Risaralda, que es el principal núcleo, Valle del Cauca y Antioquia, en particular en los resguardos de Cristianía (Organización Nacional Indígena de Colombia [ONIC], s. f.; Departamento Administrativo Nacional de Estadística [DANE], 2021). Según el Censo Nacional de 2005 del DANE, se podían identificar más de 29.000 Emberá Chamí, concentrados en los departamentos antes mencionados; en contraste con cifras más recientes (Censo 2018), la población total Emberá Chamí asciende a aproximadamente a 77.714 personas, lo que representa cerca del 2,1 % de los indígenas en Colombia ([DANE], 2005, 2019).

Colectivamente, mantienen una organización social basada en amplias familias patrilineales, lideradas por mayores y cabildos tradicionales, y con la figura central del jaibaná (chamán) como guía espiritual y de salud. La vida cultural y económica de los Emberá Chamí está estrechamente ligada al entorno de la selva tropical andina; practican sustentablemente agricultura, pesca, caza y recolección, con cultivos como café, cacao, plátano y chontaduro. Su arquitectura tradicional se refleja en los tambos, viviendas elevadas en guadua construidas sobre pilotes junto a los ríos. También destacan por su resistencia cultural, expresada en la preservación del jaibanismo y medicina ancestral, que hoy se integra a sistemas de salud intercultural mediante programas como SISPI (Sistema Indígena de Salud Propio Intercultural), que se enfoca en la sabiduría ancestral, plantas medicinales y la atención primaria propia e intercultural; promovido por resguardos como Supía y Cañamomo-Lomapieta. A pesar de los desafíos contemporáneos como la reducción de territorios por la expansión agroindustrial y el deterioro ambiental, los Emberá Chamí mantienen una identidad fuerte centrada en la lengua, la tradición oral y la autonomía comunitaria. (ONIC, s. f.; Rubiano, 2009; Santacruz, 2004; Correa et al., 2013).

Para este estudio se incluyó una muestra de dos poblaciones de diferente origen étnico que coexisten en entornos geográficamente cercanos en el municipio de Jardín-Antioquia: 1) la población mestiza de Jardín Urbano, quienes tienen un origen genético predominantemente europeo (Bedoya et al., 2006; Rojas et al., 2010), y 2) la población indígena Embera-Chamí ubicada en el resguardo de Cristianía-Karmata Rúa (López Urrego, 2011; Ciro Zapata, 2008; Cataño et al., 2015; Xavier et al., 2015).

El objetivo de este trabajo fue estimar, caracterizar y analizar, la variación genética en los genes ABCB1, CYP3A5 y CYP3A4 relacionados con el metabolismo de xenobióticos en la población indígena Emberá-Chamí y la población mestiza de Jardín Urbano. Así como la referencia de comparación entre la población Emberá con Jardín Urbano y las bases de datos de 1000 Genomas y CANDELA. Además, se establecieron asociaciones entre las variantes de los genes de la población Emberá con variables fenotípicas.

## 2. Materiales y métodos

### Poblaciones de estudio

Se seleccionaron 105 individuos de la población de Emberá-Chamí, y 105 individuos de población de Jardín Urbano, a partir de muestras previamente recolectadas de un estudio aprobado por comité de ética (Cataño Bedoya et al., 2015). Si bien para la población de Emberá no fue posible seleccionar de manera equitativa el número de individuos por sexo, esta selección se realizó para Jardín Urbano (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de participantes según sexo y población.

SEXO	NÚMERO DE INDIVIDUOS POR POBLACIÓN	
	EMBERÁ	JARDÍN URBANO
HOMBRES	24	49
MUJERES	81	56
TOTAL	105	105

Además, se utilizaron las bases de datos de la población colombiana de CANDELA (<https://www.ucl.ac.uk/biosciences/gec/candela/>) y las poblaciones de Medellín, África, América, Este de Asia, Europa y Sur de Asia de 1000 GENOMAS (<https://www.internationalgenome.org/>).

### Extracción y cuantificación de ADN

A partir de muestras de DNA previamente extraídas de sangre periférica mediante el método de fenol-cloroformo; procedimiento desarrollado en estudios anteriores (Caro-Gómez et al., 2017), se realizó la cuantificación utilizando un espectrofotómetro NanoDrop 200 (Thermo Scientific). Dependiendo de su concentración, las muestras fueron diluidas hasta una concentración de 100 ng/ $\mu$ L, en un volumen final de 100  $\mu$ L.

### Genotipificación

Para la amplificación por PCR, se realizó una mezcla de reacción estándar en un volumen final de 20  $\mu$ l para una reacción (Buffer Master 10X(2 $\mu$ L), dNTPs 10 mM(0,4  $\mu$ L), Primers 10  $\mu$ M(0,4  $\mu$ L), Taq Polimerasa 5 u/ $\mu$ l(0,2  $\mu$ L), agua tipo molecular o MQ (13,6-14,6  $\mu$ L) y ADN 100 ng/ $\mu$ l (2-3  $\mu$ l). Este protocolo varió dependiendo del SNP. Un análogo del MgCl<sub>2</sub> (MgSO<sub>4</sub>) se incluyó en el Buffer Master. El perfil térmico fue el siguiente: una desnaturalización a 95°C durante 5 minutos; posteriormente, se realizó 35 ciclos de amplificación (94°C durante 35 segundos; la alineación fluctuó en diferentes temperaturas

dependiendo de cada primer desde 51,6 °C hasta 56,6 °C (Tabla 2) durante 45 segundos; una extensión a 72°C durante 1 minuto) y finalmente una extensión final a 72°C durante 10 minutos.

**Tabla 2.** SNPs analizados, temperatura de alineamiento y enzimas de restricción.

Gen	SNP	T° de alineamiento	Enzima
ABCB1	rs1045642	54.5 °C	Mbol
ABCB1	rs2032582	56.0 °C	BanI
ABCB1	rs1128503	56.6 °C	HaeIII
CYP3A5	rs776746	51.6 °C	SspI
CYP3A4	rs2242480	56.0 °C	RsaI

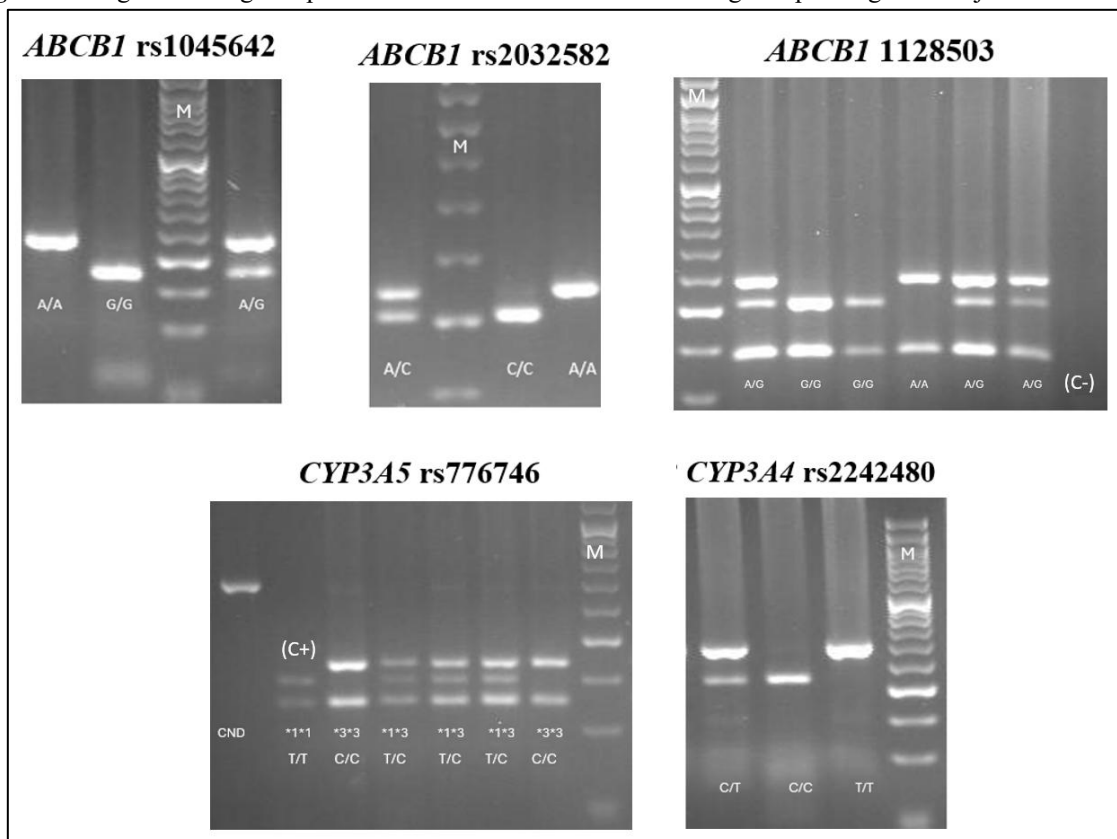
La amplificación se verificó mediante una electroforesis en gel de agarosa al 1.5%, a 90 V durante 30 minutos, y las bandas de ADN se visualizaron en un transiluminador UVP BioDoc-it. Una vez confirmada la amplificación, se procedió a la digestión enzimática del producto de PCR, para ello, se preparó una mezcla que incluyó el amplicón, un buffer (2 µL por muestra) compatible con la enzima de restricción específica y la enzima correspondiente (0,2 - 0,3 µL por muestra) (Tabla 2). Esta mezcla se incubó a 37 °C durante 24-26 horas para asegurar una digestión completa. El proceso permitió que la enzima cortara en sitios específicos, generando fragmentos de ADN cuyo tamaño dependió del polimorfismo presente en el gen analizado. Posteriormente, los productos de la digestión se analizaron mediante una electroforesis en gel de agarosa al 4%, lo que proporcionó una resolución adecuada para fragmentos pequeños. La electroforesis se realizó a 80 V durante un tiempo que varió entre 1 hora y 20 minutos a 3 horas y 30 minutos, dependiendo del SNP y el tamaño de los fragmentos esperados. Las bandas de ADN se observaron y documentaron, de nuevo, bajo el transiluminador UV BioDoc-it.

### **Asignación de genotipos**

La asignación de genotipos para cada SNP se realizó a partir de la interpretación de los patrones de fragmentos generados tras la digestión con las enzimas de restricción específicas para cada polimorfismo (Tabla 2). Para garantizar la validez de los resultados, en cada ensayo se incluyeron: i) controles de no digestión, utilizados para verificar la actividad enzimática; ii) controles positivos, consistentes en genotipos previamente confirmados, empleados para asegurar la correcta asignación; y iii) un control negativo, con el fin de descartar posibles contaminaciones. Las bandas obtenidas correspondieron a los patrones descritos en los protocolos de referencia para cada marcador, por tanto, la identificación de genotipos se realizó comparando la longitud de los fragmentos observados con el tamaño esperado, establecidos a partir de la secuencia de referencia y reportes previos en la literatura científica. ABCB1-rs1045642 (Parvin et al., 2021), ABCB1-rs2032582 (Gupta et al., 2017), ABCB1-

rs1128503 (Parvin et al., 2021), CYP3A5-rs776746 (Parvin et al., 2021) y CYP3A4-rs2242480 (Atmaja et al., 2024) (Figura 1).

**Figura 1.** Asignación de genotipos de cada marcador: Se muestran los genotipos asignados bajo cada carril.



M: marcador de peso molecular de 50 pb. La imagen del marcador ABCB1-rs1128503 incluye el control negativo (C-), la imagen del marcador CYP3A5-rs776746 incluye el control de no digestión (CND) y el control positivo (C+).

### **Análisis de datos genéticos**

Los genotipos obtenidos fueron tabulados en Microsoft Excel y exportados a formatos compatibles con los programas GENEPOP, ARLEQUIN, PLINK y R. Se calcularon frecuencias alélicas y genotípicas, equilibrio de Hardy-Weinberg, prueba exacta de Fisher, valores de AMOVA y  $F_{ST}$  para medir diferenciación genética entre poblaciones.

### **Comparación con las bases de datos de Candela y 1000 Genomas.**

Los datos genéticos obtenidos fueron comparados con las frecuencias alélicas y genotípicas reportadas en poblaciones de referencia del proyecto 1000 Genomas, específicamente Medellín, África, América, Este de Asia, Europa y Sur de Asia, así como con datos del proyecto CANDELA-Colombia. Las poblaciones que se genotificaron en este trabajo

fueron la población Emberá y la de Jardín Urbano. La población de referencia fue Emberá, mientras que la población de Jardín urbano se utilizó para la comparación poblacional junto con las poblaciones de CANDELA y 1000 GENOMAS. Es importante destacar que la población de Jardín Urbano fue, además, utilizada como referencia interna para corroborar la asignación de genotipos, y que junto con la de Emberá fueron genotipificadas utilizando los mismos insumos y protocolos metodológicos del laboratorio.

### **Asociación con variables fenotípicas**

Se exploraron asociaciones entre los genotipos y diferentes variables fenotípicas de acuerdo al “*Estudio bioantropológico de la enfermedad vascular periférica: efectos de la ruralidad y la etnicidad en población campesina del Suroeste de Antioquia*”. Previo consentimiento informado (Cataño Bedoya et al., 2015; Caro-Gomez et al., 2017). Se realizaron modelos de regresión lineal o logística, seleccionados según la naturaleza de los datos, determinada mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Los análisis se llevaron a cabo utilizando PLINK (versión gPLINK-2.050) y R (4.3.1).

### 3. Resultados

#### Resultados poblacionales

##### Equilibrio de Hardy-Weinberg

El cálculo para el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) se realizó con el programa GENEPOP de RStudio. Ningún locus mostró desviación significativa del equilibrio de Hardy-Weinberg, en las dos poblaciones genotipificadas para este análisis, lo cual comprueba su neutralidad y confiabilidad de los datos (Tabla 3).

Tabla 3. Valores de p del test de equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0,05$ ).

Equilibrio de Hardy-Weinberg ( $P > 0,05$ )		
GEN Y SNP	POBLACIÓN EMBERA	POBLACIÓN JARDÍN URBANO
ABCB1-rs1045642	1,000	0,171
ABCB1-rs2032582	0,693	0,430
ABCB1-rs1128503	0,555	0,172
CYP3A5-rs776746	0,234	0,191
CYP3A4-rs2242480	0,366	0,828

##### Frecuencias por Marcador

Se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas por marcador, las cuales se tuvieron en cuenta para realizar los estudios poblacionales que se presentan más adelante. La tabla 4 muestra las frecuencias alélicas; se observa que la población Emberá, en los SNP del gen ABCB1, compartió frecuencias similares con Jardín Urbano, Medellín y Candela, lo que refleja una relativa homogeneidad local. Sin embargo, la población Emberá, en estos SNP, se diferenció claramente de África. Las frecuencias alélicas observadas en los SNP de los genes CYP3A5 y CYP3A4 mostraron patrones diferenciados entre la población Emberá y las demás poblaciones analizadas, que los distingue tanto de las poblaciones locales (Jardín urbano, Medellín y Candela) como de las poblaciones más distantes geográficamente (África, América, Este de Asia, Europa y Sur de Asia) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Frecuencias alélicas de polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo de xenobióticos (ABCB1, CYP3A5 y CYP3A4) en diferentes poblaciones

RSTUDIO 4.3.1 FRECUENCIA DEL PRIMER ALELO SEGÚN BASE DE DATOS 1000 GENOMAS.	GEN	MARCADOR								
	SNP	ABCB1			CYP3A5			CYP3A4		
	POSICIÓN	rs1045642	rs2032582 <sup>b</sup>	rs1128503	rs776746	rs2242480				
	POLIMORFISMO	435G*>A	2677C*>A/T	1236G*>A	6986T (*1)>C (*3)			20239T*>C		
POBLACIÓN	N <sup>a</sup>	FRECUENCIA ALELO A	N	FRECUENCIA ALELO A	N	FRECUENCIA ALELO A	N	FRECUENCIA ALELO T	N	FRECUENCIA ALELO C
EMBERÁ	105	0,548	105	0,433	105	0,462	105	0,414	105	0,310
JARDÍN URBANO	105	0,481	105	0,433	105	0,452	105	0,186	105	0,657
CANDELA	1713	0,477	1708	0,449	1713	0,467	1713	0,217	1698	0,641
MEDELLÍN	94	0,441	225	0,415	94	0,426	94	0,186	94	0,713
ÁFRICA	661	0,150	660	0,020	661	0,136	661	0,820	661	0,150
AMÉRICA	347	0,428	308	0,369	347	0,403	347	0,203	347	0,607
ESTE DE ASIA	504	0,398	380	0,398	504	0,627	504	0,287	504	0,732
EUROPA	503	0,518	485	0,410	503	0,416	503	0,057	503	0,918
SUR DE ASIA	489	0,575	440	0,592	489	0,587	489	0,332	489	0,629

a N = Número de individuos

b El SNP rs2032582 tiene 3 alelos en la población (C\*>A/T). El alelo T no se encontró en las poblaciones de Emberá y Jardín, por esta razón no se tuvo en cuenta para los análisis.

### Prueba exacta de Fisher

A continuación, se presentan los resultados de la prueba estadística de Fisher. Análisis que se realizaron con el programa GENEPOP de RStudio. En general, se presentan los resultados para los alelos y los genotipos. Se resaltan los resultados significativos, con un umbral de significancia de 0,01 (Tabla 5).

**Tabla 5.** Prueba exacta de Fisher comparando frecuencias alélicas y genotípicas entre la población Emberá y poblaciones de referencia

ARLEQUÍN v3.5.2.2	MARCADOR									
PRUEBA EXACTA DE FISHER	ABCB1-rs1045642		ABCB1-rs2032582		ABCB1-rs1128503		CY3A5-rs776746		CYP3A4-rs2242480	
POBLACIONES	P Alelos	P Genotipos	P Alelos	P Genotipos	P Alelos	P Genotipos	P Alelos	P Genotipos	P Alelos	P Genotipos
EMBERÁ vs JARDÍN URBANO	0,204	0,219	1,000	0,967	0,922	0,849	4,45E-07	1,01E-05	1,24E-12	1,01E-10
EMBERÁ vs CANDELA	0,055	0,134	0,669	0,614	0,943	0,782	5,65E-10	3,94E-09	4,92E-21	4,97E-20
EMBERÁ vs MEDELLÍN	0,036	0,104	1,000	1,60E-05	0,481	0,767	8,13E-07	1,66E-05	8,79E-16	1,23E-13
EMBERÁ vs ÁFRICA	1,95E-33	1,01E-30	3,32E-63	6,84E-53	7,48E-25	4,13E-23	1,44E-32	8,60E-29	1,08E-07	5,08E-07
EMBERÁ vs AMÉRICA	2,63E-03	9,84E-03	0,294	0,333	0,150	0,197	2,55E-09	1,02E-07	3,22E-14	9,64E-12
EMBERÁ vs ESTE DE ASIA	8,51E-05	4,00E-04	0,537	0,672	1,33E-05	1,24E-04	3,96E-04	7,72E-04	3,33E-30	7,84E-28
EMBERÁ vs EUROPA	0,448	0,740	0,700	0,625	0,220	0,302	6,87E-37	2,21E-31	4,00E-76	4,75E-59
EMBERÁ vs SUR DE ASIA	0,490	0,658	5,93E-07	5,93E-06	1,24E-03	4,16E-03	0,0254	0,0722	2,72E-17	3,88E-15

Valor P Alelos: valor de significancia de la prueba exacta de Fisher aplicada a frecuencias alélicas.

Valor P Genotipos: valor de significancia de la prueba exacta de Fisher aplicada a frecuencias genotípicas.

La tabla 5, muestra los valores de la prueba exacta de Fisher obtenidos al comparar la población Emberá con poblaciones locales (Jardín, Candela y Medellín) y de referencia continental (África, América, Este de Asia, Europa y Sur de Asia) para cinco SNP de los genes ABCB1, CYP3A5 y CYP3A4. Los resultados permiten identificar diferencias significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas de varios marcadores, reflejando patrones de diferenciación genética entre la población Emberá y las demás poblaciones evaluadas. Especialmente estas diferencias fueron mucho más altas en los SNP de los genes CYP3A5 y CYP3A4 lo que corrobora los resultados de las frecuencias alélicas vistas previamente.

### **Análisis de Varianza Molecular y F<sub>ST</sub> de las Poblaciones**

Mediante el programa Arlequín v3.5.2.2, se realizaron Análisis de Varianza Molecular (AMOVA) para las nueve poblaciones, con la variación genética entre poblaciones, entre individuos dentro de poblaciones y dentro de individuos, y los índices de fijación (F<sub>st</sub>). Además, se realizó una AMOVA que agrupó a las con poblaciones locales (Jardín, Candela y Medellín). Finalmente, se calcularon F<sub>ST</sub> mediante el programa GENEPOP en RStudio para cada marcador, así como su promedio para las dos comparaciones anteriores y la comparación de Emberá individualmente con cada población (Tabla 6).

**Tabla 6.** Análisis de varianza molecular (AMOVA) y valores de Fst, entre la población Emberá-Chamí y poblaciones de referencia

POBLACIÓN	ENTRE POBLACIONES	ENTRE INDIVIDUOS DENTRO DE POBLACIONES	DENTRO DE POBLACIONES	Fst AMOVA	Fst POR MARCADOR					Fst PPROMEDIO MARCADORES
					ABC1			CYP3A5	CYP3A4	
					rs1045642	rs2032582	rs1128503	rs776746	rs2242480	
TODAS LAS POBLACIONES_N=9	16,37	1,13	82,49	0,16374	0,0797	0,1401	0,1005	0,2794	0,2297	0,1636
TODAS LAS POBLACIONES (JARDÍN URBANO, CANDELA Y MEDELLÍN EN UN SOLO GRUPO)_N=7	16,97	0,02	83,01	0,16991	0,0831	0,1456	0,1046	0,2884	0,2373	0,1697
EMBERÁ-JARDÍN URBANO	6,64	8,06	85,30	0,06635	0,0038	-0,0051	-0,0051	0,1123	0,2119	0,0664
EMBERÁ-CANDELA	6,04	0,14	93,82	0,06041	0,0073	-0,0020	-0,0025	0,0982	0,1913	0,0604
EMBERÁ-MEDELLÍN	8,50	4,50	86,99	0,08505	0,0173	-0,0018	-0,0028	0,1104	0,2758	0,0850
EMBERÁ-ÁFRICA	33,00	1,64	65,35	0,33005	0,3535	0,6257	0,2796	0,3372	0,0815	0,3300
EMBERÁ-AMÉRICA	5,93	3,03	91,04	0,05929	0,0253	0,0042	0,0040	0,1068	0,1566	0,0593
EMBERÁ-ESTE DE ASIA	9,63	3,38	86,99	0,09631	0,0417	0,0212	0,0516	0,0344	0,3079	0,0963
EMBERÁ-EUROPA	21,07	0,04	78,88	0,21071	-0,0011	-0,0019	0,0016	0,4247	0,6515	0,2107
EMBERÁ-SUR DE ASIA	6,00	3,57	90,43	0,05995	-0,0015	0,0622	0,0283	0,0117	0,1792	0,0600

Se resaltaron los valores mayores a 0.15, que reflejan diferenciación genética.

Los análisis de AMOVA mostraron que la mayor variabilidad genética se concentra dentro de las poblaciones, aunque los valores de variación entre poblaciones reflejaron diferenciación entre estas, especialmente en las comparaciones de Emberá con África y Europa. Al evaluar los índices de fijación (Fst) por marcador, se observó que los SNP de ABC1 (rs1045642, rs2032582 y rs1128503) presentaron valores bajos en la mayoría de las comparaciones, solamente se diferenciaron con África, lo que indica una baja diferenciación genética en general. En contraste, el marcador CYP3A5-rs776746 mostró valores elevados de Fst con Europa y África. De manera interesante, el marcador CYP3A4-rs2242480 presentó valores altos de Fst con todas las poblaciones excepto con África.

Además, se realizó una matriz de significancia (Valor P) mediante el programa Arlequín v3.5.2.2, la cual confirma que todas las comparaciones de Emberá con las demás poblaciones son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), incluso en aquellos casos con valores de  $F_{ST}$  bajos, esto implica que las diferencias detectadas no se deben al azar, sino que reflejan una diferenciación genética real y consistente en el conjunto de marcadores analizados (Pearse & Crandall, 2004) (Tabla 7).

**Tabla 7.** Matriz de significancia.

ARLEQUÍN v3.5.2.2	Fst PAREADOS ENTRE POBLACIONES								
POBLACIONES	EMBERÁ	JARDÍN URBANO	CANDELA	MEDELLÍN	ÁFRICA	AMÉRICA	ESTE DE ASIA	EUROPA	SUR DE ASIA
EMBERÁ	0								
JARDÍN URBANO	0,06674*	0							
CANDELA	0,06042*	-0,00176	0						
MEDELLÍN	0,08527*	-0,00187	0,00203	0					
ÁFRICA	0,33008*	0,45529*	0,33992*	0,46411*	0				
AMÉRICA	0,05938*	0,00208	0,00471*	0,00269	0,3698*	0			
ESTE DE ASIA	0,09640*	0,02542*	0,02437*	0,02169*	0,41034*	0,03286*	0		
EUROPA	0,21071*	0,04323*	0,04744*	0,03201*	0,53021*	0,06003*	0,07108*	0	
SUR DE ASIA	0,06005*	0,03173*	0,02769	0,03894*	0,42352*	0,04725*	0,02924*	0,10015*	0

\*Valores P de Fst significativos

## Resultados de asociaciones

### Asociaciones fenotípicas con los marcadores de la población Emberá-Chamí

Se realizaron estadísticos básicos, pruebas de normalidad y regresiones lineales o logísticas según el caso, bajo el modelo aditivo (ADD) entre los genotipos de la población Emberá y varios fenotipos. Además, de la representación gráfica; mediante los programas PLINK 1.9 beta (.07) y RStudio 4.3.1.

Se realizaron los estadísticos descriptivos y la prueba de normalidad de los fenotipos evaluados en la población Emberá. Los fenotipos de ancho bizigomático y longitud máxima de la cabeza, que eran datos continuos, mostraron distribución normal según el test de Shapiro-Wilk, por lo cual se le realizaron regresiones lineales. El antecedente de hipertensión arterial, que tenía datos discretos presentó distribución no normal, por lo tanto, se le realizó regresión logística (Tabla 8).

**Tabla 8.** Estadísticos descriptivos y pruebas de normalidad de los fenotipos asociados con los marcadores en la población Emberá-Chamí.

PLINK 1.9 beta (1.07)	ESTADISTICOS Y NORMALIDAD		
MARCADOR	CYP3A5_rs776746	CYP3A5_rs776746	ABCB1_rs1045642
FENOTIPO	Ancho Bizigomático (cm)	Longitud Maxima de Cabeza(cm)	Antecedente Personal HTA
N	94	98	99(76 No) (23 Si)
Media	13,4	17,88	NA
Mediana	13,4	17,90	NA
DE	0,54	0,67	NA
Min	12,2	16,1	NA
Max	15,1	20,1	NA
Normalidad SW <sup>a</sup>	0,980	0,986	0,523
Valor P	0,173	0,380	2,187E-16
	Normal	Normal	No normal

<sup>a</sup> SW varía entre 0 y 1. Mientras más cerca de 1 más normal se consideran los datos.

N: número de individuos; DE: desviación estándar; Min: valor mínimo; Max: valor máximo; SW: estadístico de Shapiro-Wilk; Valor P: valor de significancia para la prueba de normalidad.

También se realizaron modelos de regresión lineal y logística para evaluar la asociación entre los genotipos de los marcadores analizados y diversos fenotipos en la población Emberá. Si bien se exploraron diferentes variables fenotípicas (Cataño Bedoya et al., 2015; Caro-Gomez et al., 2017), únicamente se incluyen aquellos resultados que alcanzaron significancia estadística ( $p < 0,01$ ), correspondientes a las medidas de ancho bizigomático y la longitud máxima de la cabeza en el marcador CYP3A5-rs776746. Además, del antecedente personal de hipertensión arterial en el marcador ABCB1-rs1045642 (Tabla 9).

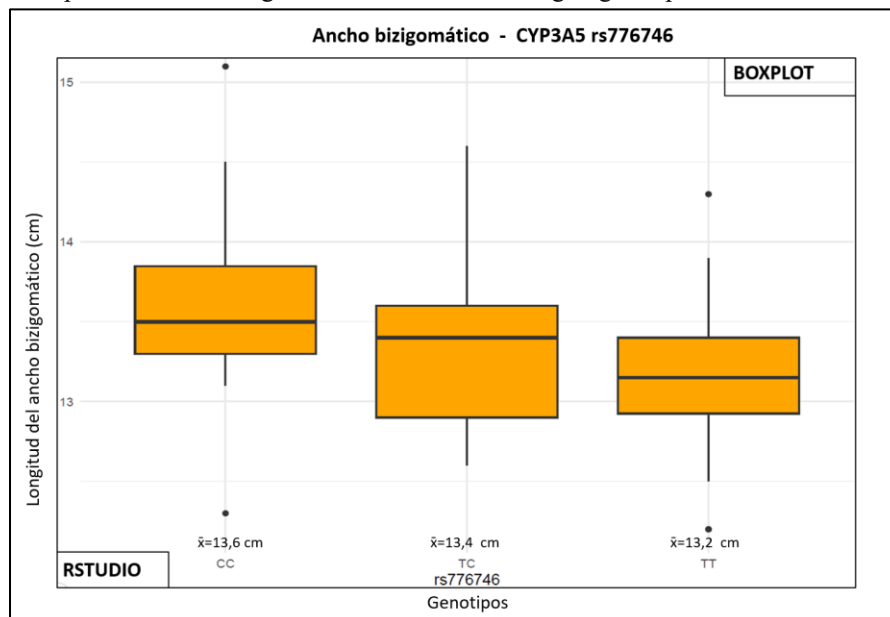
**Tabla 9.** Regresiones entre genotipos y fenotipos asociados en la población Emberá

PLINK 1.9 beta (1.07)	REGRESIONES FENOTIPOS		
MARCADOR	CYP3A5_rs776746	CYP3A5_rs776746	ABCB1_rs1045642
FENOTIPO	Ancho Bizigomático (cm)	Longitud Maxima de Cabeza(cm)	Antecedente Personal HTA
REGRESIÓN	Lineal	Lineal	Logística
N	94	98	99
TEST	ADD	ADD	ADD
SE	0,07397	0,08926	0,3641
L95	-0,3628	-0,4623	1,266
U95	-0,07286	-0,1124	5,278
Valor P	0,004090	0,001753	0,009095

N: número de individuos; TEST: modelo de regresión (ADD = aditivo); SE: error estándar; L95 y U95: límites inferior y superior del intervalo de confianza al 95%; valor P: valor de significancia de la prueba de regresión.

Finalmente se realizaron BOXPLOT para cada una de las comparaciones entre genotipos y fenotipos. La figura 2 muestra el análisis grafico que refleja las variaciones en la distribución del ancho bizigomático con los genotipos del marcador CYP3A5 rs776746. El genotipo CC presentó la media más elevada (13,6 cm), seguido por TC (13,4 cm) y TT (13,2 cm). Se identificaron valores atípicos en los tres genotipos, aunque sin una concentración que sugiriera sesgos marcados en la distribución.

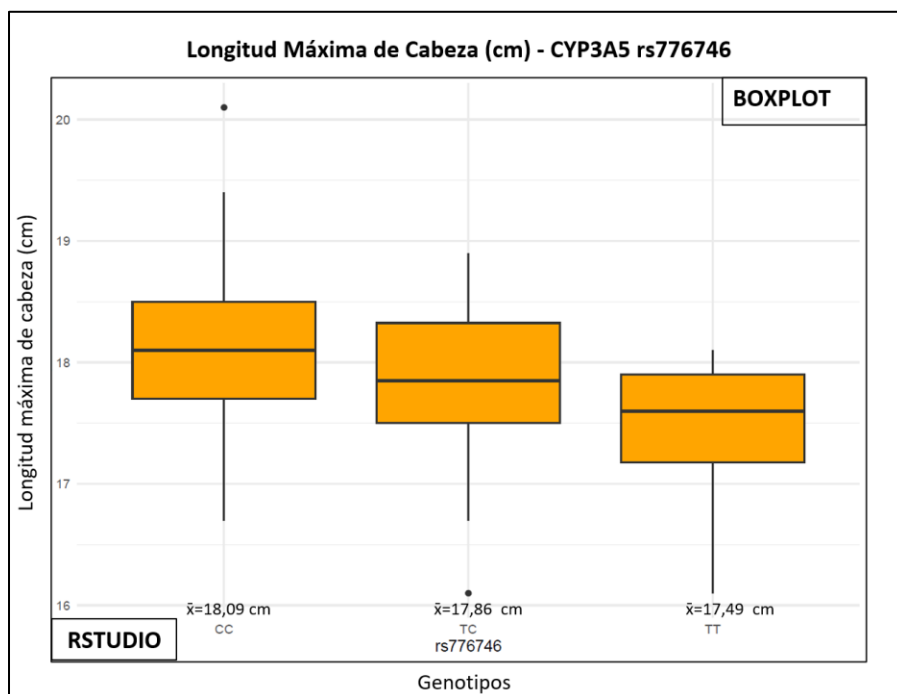
**Figura 2.** Boxplot del ancho bizigomático en centímetros según genotipo del SNP CYP3A5 rs776746.



$\bar{x}$ : Media, Mediana (línea central), Rango Intercuartílico (caja), Dispersión Total (bigotes, Valores Atípicos (puntos).

La figura 3 muestra la variabilidad de la longitud máxima de la cabeza para los tres genotipos del marcador CYP3A5 rs776746. El genotipo CC presentó la media más alta (18,09 cm), seguido por TC (17,86 cm) y TT (17,49 cm). El genotipo CC mostró una mayor dispersión de valores, con presencia de un valor atípico superior, mientras que TC presentó un valor atípico inferior.

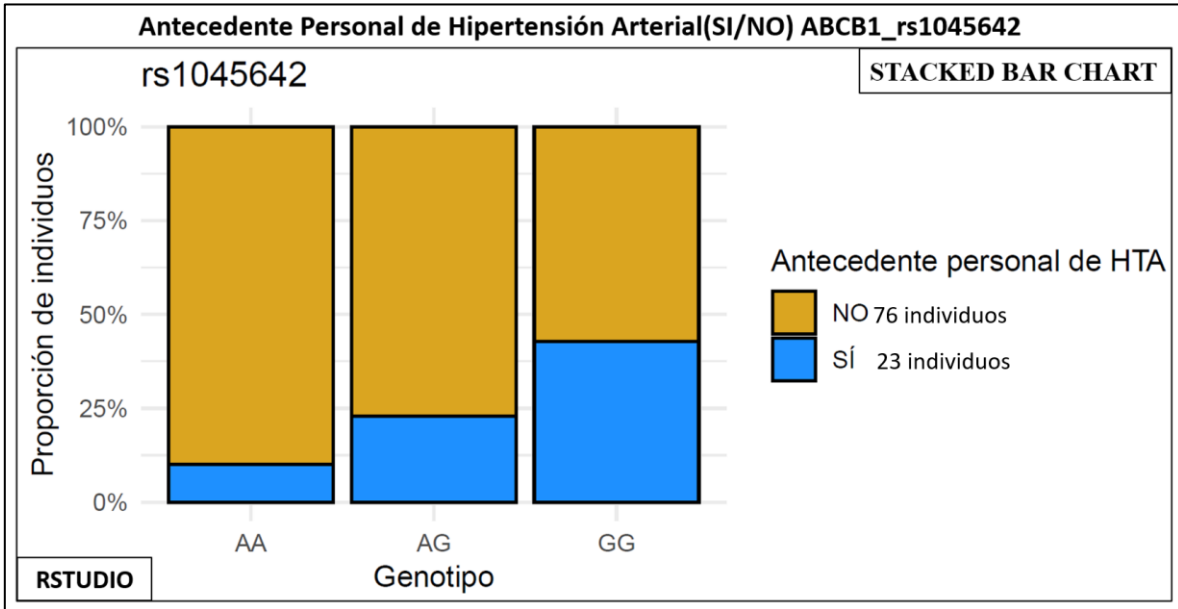
**Figura 3.** Distribución de la longitud máxima de la cabeza según genotipos del SNP rs776746 (CYP3A5).



$\bar{x}$ : Media, Mediana (línea central), Rango Intercuartílico (caja), Dispersión Total (bigotes, Valores Atípicos (puntos)).

En la figura 4 se observa la distribución del antecedente personal de hipertensión arterial en función del genotipo del SNP ABCB1 rs1045642. El genotipo AA presentó la menor proporción de individuos con HTA seguido por AG mientras que el genotipo GG mostró la mayor proporción.

**Figura 4.** Proporción de individuos con y sin antecedente personal de hipertensión arterial (HTA) según genotipo del SNP ABCB1 rs1045642.



Color azul: la proporción de individuos con antecedente positivo (sí). Color mostaza proporción sin antecedente (no).

## 4. Discusión

### Diferenciación poblacional y asociaciones del gen *ABCB1*

Como se describió en los resultados se evidenció que los SNP en el gen *ABCB1* presentaron, en general, una baja diferenciación genética con las poblaciones geográficamente cercanas y una evidente diferenciación con las poblaciones continentales, especialmente con África que tiene una mayor diversidad genética, debido al origen del *Homo sapiens* en este continente (Slatkin, 1994; Silgado-Guzmán, 2022). De esta manera muchos tratamientos personalizados, basados en este gen, que se emplean en poblaciones colombianas se podrían extrapolar en la población Emberá y quizás en otras poblaciones indígenas.

En cuanto las asociaciones de fenotipo-genotipos exploradas, se evidenció que el marcador *ABCB1 rs1045642*, mostró una asociación con el antecedente personal de hipertensión arterial. En particular, este polimorfismo ha sido reportado en la literatura por su asociación con una función alterada de la P-glicoproteína y con resistencia a medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad coronaria (Hoffmeyer et al., 2000; Sharma et al., 2012; Peng et al., 2016; Pan et al., 2019; Taubert et al., 2006). Estos resultados son coherentes con estudios previos que han identificado asociaciones entre variantes del gen *ABCB1* y el riesgo cardiovascular, lo que plantea la necesidad de considerar este marcador en el diseño de estrategias preventivas. En particular, este enfoque adquiere relevancia en comunidades como la Emberá-Chamí, dada su diferenciación genética en relación con este gen frente a poblaciones lejanas, como las europeas.

Es de destacar, particularmente que el SNP *rs1045642* en este gen, se ha asociado con una función alterada de la P-glicoproteína y con resistencia a medicamentos en pacientes con enfermedad coronaria. De igual forma, se ha documentado que este transportador regula la absorción oral y la secreción biliar de diversos fármacos anticancerígenos (Beuselinck et al., 2014; Ma et al., 2025; Taubert et al., 2006; Pan et al., 2019; Peng et al., 2016; Sharma et al., 2012). Además, se ha informado que la inducción o sobreexpresión de *ABCB1* en el intestino delgado puede mitigar el daño a las células epiteliales intestinales inducido por medicamentos, lo cual sugiere que *ABCB1* podría desempeñar un papel en la reducción del riesgo de úlceras gastrointestinales o de eventos hemorrágicos asociados con su uso. Este efecto protector, a su vez, podría favorecer una mayor adherencia al tratamiento (Beuselinck et al., 2014; Kugai et al., 2013; Ma et al., 2025).

## **Diferenciación poblacional y asociaciones de los genes CYP3A5 y CYP3A4**

Los resultados mostraron que los SNP en los genes CYP3A5 y CYP3A4 presentaron, en general, una alta diferenciación genética con todas las poblaciones tanto locales como continentales. Lo que implica que la medicina personalizada debería ser específica para la población Emberá-Chamí y posiblemente para otras poblaciones indígenas en estos genes. El marcador CYP3A5-rs776746 se destacó especialmente por no diferenciarse significativamente con Sur de Asia, lo que podría reflejar posibles vestigios de estructuras genéticas heredadas de migraciones ancestrales a América, hace aproximadamente 15.000 años (Lorenzo, 1986; Zanger et al., 2013; Suarez-Kurtz & Parra, 2018).

En la exploración de las asociaciones genotipo-fenotipo, se identificó en la población Emberá-Chamí una posible relación del marcador CYP3A5-rs776746 con rasgos craneofaciales, particularmente con el ancho bizigomático, definido como la distancia horizontal entre los puntos más prominentes de los pómulos (zigiones) (Bedoya et al., 2012) y con la longitud máxima de la cabeza (Rakosi & Jonas, 1992). Ambos parámetros son relevantes para el cálculo del índice cefálico, el cual expresa la relación entre el ancho bizigomático respecto a la longitud máxima de la cabeza. Los resultados de asociación entre este marcador y el índice cefálico, no evidencian significancia (Ulcaý et al., 2021).

Aproximadamente el 85% de individuos de ascendencia africana expresan el alelo CYP3A5-rs776746 T (\*1) mientras que esto ocurre solo en el 10-15% de individuos de ascendencia europea (Daly et al., 2006). En la población asiática, la expresión del alelo CYP3A5-rs776746 C (\*3) es aproximadamente del 50% (MacPhee, 2008), y en individuos de ascendencia nativo-americana se ha reportado que los genotipos C/C (\*3/\*3) están asociados con un metabolismo lento del tacrolimus, lo que implica la necesidad de dosis menores en comparación con otras poblaciones (Chakkerá et al., 2013). Se ha descrito el alelo CYP3A5-rs776746 C (\*3), cuya consecuencia funcional es la producción de una enzima no funcional. Los individuos homocigotos CYP3A5-rs776746 C/C (\*3/\*3) se asocian con metabolismo lento de varios medicamentos, mientras que el alelo CYP3A5-rs776746 T (\*1) se asocia con una mayor capacidad de excreción. En consecuencia, los individuos homocigotos CYP3A5-rs776746 T/T (\*1/\*1) son clasificados como metabolizadores normales y los portadores CYP3A5-rs776746 T/C (\*1/\*3) son clasificados como metabolizadores intermedios (Larriba et al., 2010; MacPhee, 2012). Por tal motivo, la caracterización del marcador CYP3A5-rs776746 en la población Emberá-Chamí adquiere especial relevancia clínica.

El marcador CYP3A4-rs2242480 mostró el patrón de diferenciación más extremo, la población Emberá-Chamí presentó diferencias significativas con todas las poblaciones analizadas, lo que sugiere un posible efecto de aislamiento poblacional, por tanto se reitera en la necesidad de una medicina de precisión enfocada en las poblaciones indígenas en este gen (Herrera-Paz, 2013).

Aunque no se encontraron asociaciones significativas en los genotipos de este marcador con los fenotipos de la población Emberá-chamí, en otros contextos clínicos, el polimorfismo rs2242480, ha mostrado implicaciones farmacogenéticas importantes. Por ejemplo, se reportó que esta variante modula la activación plaquetaria en pacientes tratados con clopidogrel, contribuyendo a la variabilidad en la respuesta terapéutica. En este sentido, aunque no se observaron asociaciones entre genotipos y fenotipos en la población Emberá-Chamí, la marcada diferenciación genética en este locus resalta su potencial relevancia clínica y la necesidad de evaluar sus implicaciones en el marco de la farmacogenética de poblaciones subrepresentadas. Estas diferencias sugieren que los Emberá-Chamí podrían presentar un perfil particular de respuesta a determinados fármacos (Angiolillo et al., 2006; Zou et al. 2020; Zanger et al., 2013; Suarez-Kurtz & Parra, 2018).

Como conclusión, estos hallazgos resaltan la importancia de incluir poblaciones indígenas en estudios genéticos y farmacogenómicos, tanto para comprender su historia evolutiva como para desarrollar estrategias de medicina personalizada culturalmente pertinentes. Se subraya la necesidad de investigaciones futuras que validen los realizados obtenidos.

### **Agradecimientos**

Se agradece a las poblaciones indígena de Emberá-Chamí y de Jardín Urbano y a todas las personas que estuvieron involucradas en los trabajos previos con estas comunidades por facilitarme el acceso a las muestras y datos. Agradezco al Grupo de Investigación de Genética Molecular -GENMOL de la Universidad de Antioquia, especialmente a mis tutores Winston Rojas Montoya y Jharley Jair Garcia Cerén. Agradezco a mi familia, en especial a mi mamá Silvia Elena, mi madrina Mirta María y Gladys Valdés, y a mis amigos. Finalmente, a todas las personas que, de manera directa o indirecta, me brindaron su apoyo y contribuyeron al desarrollo de este proyecto.

### **Conflicto de intereses**

No hay conflicto de interés.

## 5. Referencias

- Angiolillo, D. J., Fernandez-Ortiz, A., Bernardo, E., Ramírez, C., Cavallari, U., Trabetti, E., Sabaté, M., Hernández, R., Moreno, R., Escaned, J., Alfonso, F., Bañuelos, C., Costa, M. A., Bass, T. A., Pignatti, P. F., & Macaya, C. (2006). Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(8), 1895–1900. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000223867.25324.1a>
- Atmaja, S. P., Rawar, E. A., Kristiyani, A., Nugrahaningsih, D. A. A., Sadewa, A. H., & Patramurti, C. (2024). The Genetic Polymorphisms of CYP3A4\*1G and CYP3A5\*3 in Javanese Indonesian Population. *Journal of Tropical Life Science*, 14(1), 45–54. <https://doi.org/10.11594/jtls.14.01.06>
- Bains, R. K., Kovacevic, M., Plaster, C. A., Tarekegn, A., Bekele, E., Bradman, N., Thomas, M. G., & Melegh, B. (2013). Molecular diversity and population structure at the CYP3A5 gene in Africa. *BMC Genetics*, 14, 34. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-14-34>
- Bedoya, J. A., & Biotipo morfológico, J. A. (2012). Biotipo Morfológico Facial en Tres Grupos Étnicos Colombianos: Una Nueva Clasificación por Medio del Índice Facial Facial Biotype in Three Colombian Ethnic Groups: a New Classification by Facial Index. In *Int. J. Morphol* (Vol. 30, Issue 2).
- Bedoya, G., Montoya, P., García, J., Soto, I., Bourgeois, S., Carvajal, L., Labuda, D., Alvarez, V., Ospina, J., Hedrick, P. W., & Ruiz-Linares, A. (2006). Admixture dynamics in Hispanics: A shift in the nuclear genetic ancestry of a South American population isolate. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0508716103](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0508716103)
- Beuselinck, B., Lambrechts, D., van Brussel, T., Wolter, P., Cardinaels, N., Joniau, S., Lerut, E., Karadimou, A., Couchy, G., Sebe, P., Ravaud, A., Zerbib, M., Caty, A., Paridaens, R., Schöffski, P., Verkarre, V., Berger, J., Patard, J. J., Zucman-Rossi, J., & Oudard, S. (2014). Efflux pump ABCB1 single nucleotide polymorphisms and dose reductions in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Acta Oncologica*, 53(10), 1413–1422. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.918276>
- Caro-Gomez, M. A., Naranjo-González, A., Parra-Marín, M. V., Gallego-Lopera, N., Valencia, D. M., Rúa-Molina, D. C., Rosique-Gracia, J., García-Pineda, A. F., Gómez-Isaza, L. F., Pizano-Ramírez, N. D., Arcos, E. G., Villegas-Perrasse, A.,

- Duque-Botero, J., & Bedoya-Berrío, G. (2017). Insulin resistance and  $\beta$ -cell function in Colombian mestizo and Embera-Chamí populations and their relation with adiposity degree. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64(4), 211–220. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.011>
- Carvajal-Carmona, L. G., Soto, I. D., Pineda, N., Ortíz-Barrientos, D., Duque, C., Ospina-Duque, J., McCarthy, M., Montoya, P., Alvarez, V. M., Bedoya, G., & Ruiz-Linares, A. (2000). Strong Amerind/White Sex Bias and a Possible Sephardic Contribution among the Founders of a Population in Northwest Colombia. In *Am. J. Hum. Genet* (Vol. 67).
- Cataño Bedoya, J. U., Duque Botero, J., Naranjo González, C. A., Rúa Molina, D. C., Rosique Gracia, J., García Pineda, A. F., Gómez Isaza, L. F., Cardona-Arias, J. A., Caro, M. A., Bedoya Berrío, G., & Pizano Ramírez, N. D. (2015). Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en indígenas embera-chamí de Cristianía (Jardín), Antioquia. *Iatreia*, 28(1), 5-16.
- Chakker, H. A., Chang, Y. H., Bodner, J. K., Behmen, S., Heilman, R. L., Reddy, K. S., Mulligan, D. C., Moss, A. A., Khamash, H., Katariya, N., Hewitt, W. R., Pitta, T. L., & Frassetto, L. A. (2013). Genetic differences in Native Americans and tacrolimus dosing after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*, 45(1), 137–141. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.10.023>
- Ciro Zapata, A. (2008). *Un esquema básico de ordenamiento territorial para el Resguardo de Cristianía: Núcleos de Cristianía y Dojuro (Municipios Andes-Jardín), departamento de Antioquia* [Tesis de pregrado, Universidad Nacional de Colombia]. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Arquitectura.
- Cohn, R., Scherer, S., & Hamosh, A. (2024). *Thompson y Thompson: Genética y genómica en medicina* (9.ª ed.). Elsevier.
- Consorcio CANDELA. (s.f.). *Consortium for the Analysis of the Diversity and Evolution of Latin America (CANDELA)*. University College London. Recuperado de <https://www.ucl.ac.uk/biosciences/gee/candela/>
- Consorcio del Proyecto 1000 Genomas. (2010). A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*, 467(7319), 1061–1073. <https://doi.org/10.1038/nature09534>
- Correa, A. U., Montoya, M. P. A., Cristancho, S., Vélez, E. M., Orozco, A. G., Mc Bride, L. C., ... & SAS, L. V. (2013). Iniciativas por la salud pública. Avances y retos en

- los Sistemas de Salud Interculturales. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 3, 1-66.
- Daly, A. K. (2006). Significance of the Minor Cytochrome P450 3A Isoforms. In *Clin Pharmacokinet* (Vol. 45, Issue 1). <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (2005). *Censo General 2005: Población indígena de Colombia* [Base de datos]. DANE. <https://microdatos.dane.gov.co/index.php/catalog/99>
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (2019). *Población indígena de Colombia: Resultados del Censo Nacional de Población y Vivienda 2018* (Boletín técnico). DANE. <https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/boletines/grupos-etnicos/presentacion-grupos-etnicos-2019.pdf>
- Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (2021). *Pueblos indígenas del departamento del Chocó* (Boletín técnico). DANE. <https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/planes-departamentos-ciudades/211109-Pueblos-indigenas-CHOCO.pdf>
- Eiselt, R., Domanski, T. L., Zibat, A., Mueller, R., Presecan-Siedel, E., Hustert, E., Zanger, U. M., Brockmöller, J., Klenk, H.-P., Meyer, U. A., Khan, K. K., He, Y.-A., Halpert, J. R., & Wojnowski, L. (2001). Identification and functional characterization of eight CYP3A4 protein variants. *Pharmacogenetics*, 11(5), 447–458. <https://doi.org/10.1097/00008571-200107000-00005>
- Elens, L., Bouamar, R., Hesselink, D. A., Haufroid, V., van der Heiden, I. P., van Gelder, T., & van Schaik, R. H. (2011). A new functional *CYP3A4* intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Clinical Chemistry*, 57(11), 1574–1583. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.165613>
- Fatumo, S., Chikowore, T., Choudhury, A., Ayub, M., Martin, A. R., & Kuchenbaecker, K. (2022). A roadmap to increase diversity in genomic studies. In *Nature Medicine* (Vol. 28, Issue 2, pp. 243–250). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01672-4>
- Fohner, A., Muzquiz, L. I., Austin, M. A., Gaedigk, A., Gordon, A., Thornton, T., Rieder, M. J., Pershouse, M. A., Putnam, E. A., Howlett, K., Beatty, P., Thummel, K. E., & Woodahl, E. L. (2013). Pharmacogenetics in American Indian populations: Analysis of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, and CYP2C9 in the confederated salish and

- kootenai tribes. *Pharmacogenetics and Genomics*, 23(8), 403–414. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283629ce9>
- Gupta, H., Chaudhari, S., Rai, A., Bhat, S., Sahu, P. K., Hande, M. H., D'Souza, S. C., Shashikiran, U., & Satyamoorthy, K. (2017). Genetic and epigenetic changes in host ABCB1 influences malaria susceptibility to Plasmodium falciparum. *PLoS ONE*, 12(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175702>
- Hedrick P. W. (1999) Perspective: highly variable loci and their interpretation in evolution and conservation. *Evolution* 53:313-318
- Herrera-Paz, E. F. (2013). La genética de poblaciones y el origen de la diversidad humana. *Revista Médica Hondureña*, 81(1), 40-45.
- Hockings, J. K., Pasternak, A. L., Erwin, A. L., Mason, N. T., Eng, C., & Hicks, J. K. (2020). Pharmacogenomics: An evolving clinical tool for precision medicine. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(2), 91–99. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19073>
- Hoffmeyer, S., Burk, O., von Richter, O., Arnold, H. P., Brockmöller, J., Johné, A., Cascorbi, I., Gerloff, T., Roots, I., Eichelbaum, M., & Brinkmann, U. (2000). Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(7), 3473–3478. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3473>
- Ieiri, I. (2012). Functional significance of genetic polymorphisms in P-glycoprotein (MDR1, ABCB1) and breast cancer resistance protein (BCRP, ABCG2). In *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* (Vol. 27, Issue 1, pp. 85–105). Japanese Society for the Study of Xenobiotics. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-11-RV-098>
- Krall, P., Yañez, D., Rojo, A., Delucchi, Á., Córdova, M., Morales, J., Boza, P., de la Rivera, A., Espinoza, N., Armijo, N., Castañeda, L. E., Farfán, M. J., & Salas, C. (2021). CYP3A5 and UGT1A9 Polymorphisms Influence Immunosuppressive Therapy in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.653525>
- Kugai, M., Uchiyama, K., Tsuji, T., Yoriki, H., Fukui, A., Qin, Y., et al. (2013). MDR1 is related to intestinal epithelial injury induced by acetylsalicylic acid. *Cell Physiol. Biochem.* 32 (4), 942–950. <http://doi:10.1159/000354497>

- Larriba, J., Imperiali, N., Groppa, R., Giordani, C., Algranatti, S., & Redal, M. A. (2010). Pharmacogenetics of Immunosuppressant Polymorphism of CYP3A5 in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 42(1), 257–259. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.11.028>
- Lin, J. H. (2007). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability: A Daunting Challenge in Drug Therapy. In *Current Drug Metabolism* (Vol. 8).
- López Urrego, A. P. (2011). *El gobierno del Cabildo Indígena de Cristianía: La organización vista desde dos enfoques gerenciales: integral y social* [Tesis de pregrado, Universidad Pontificia Bolivariana]. Universidad Pontificia Bolivariana. Escuela de Ciencias Estratégicas.
- Lorenzo, José L. (1986). *Los primeros americanos. Etapa Lítica en México y Centroamérica, Historia General de América, Periodo Indígena I*, Ediciones de la Presidencia de la República, Caracas.
- Ma, R. N., Zhang, D., Li, Z. Z., Ding, Y., Zhang, X. G., Xue, J., Ci, D. Z., Bai, Y. Y., Hu, L., Zhou, D. Z., & Yue, Y. H. (2025). Pharmacogenetics polygenic response score predicts outcomes in aspirin-treated stroke patients. *Frontiers in Pharmacology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1519383>
- MacPhee, I. A. M., & Holt, D. W. (2008). A pharmacogenetic strategy for immunosuppression based on the CYP3A5 genotype. *Transplantation*, 85(2), 163–165. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181609054>
- MacPhee, I. A. M. (2012). Pharmacogenetic biomarkers: Cytochrome P450 3A5. In *Clinica Chimica Acta* (Vol. 413, Issues 17–18, pp. 1312–1317). <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.10.013>
- Manry, J., & Quintana-Murci, L. (2013). A genome-wide perspective of human diversity and its implications in infectious disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012450>
- Mesa, N. R., Mondragón, M. C., Soto, I. D., Parra, M. v, Duque, C., Ortíz-Barrientos, D., García, L. F., Velez, I. D., Bravo, M. L., Múnera, J. G., Bedoya, G., Bortolini, M.-C., & Ruiz-Linares, A. (2000). Autosomal, mtDNA, and Y-Chromosome Diversity in Amerinds: Pre-and Post-Columbian Patterns of Gene Flow in South America. In *Am. J. Hum. Genet* (Vol. 67). v28n1a01. (n.d.).
- Naranjo, M. E. G., Rodrigues-Soares, F., Peñas-Lledó, E. M., Tarazona-Santos, E., Fariñas, H., Rodeiro, I., Terán, E., Grazina, M., Moya, G. E., López-López, M.,

- Sarmiento, A. P., Calzadilla, L. R., Ramírez-Roa, R., Ortiz-López, R., Estévez-Carrizo, F. E., Sosa-Macías, M., Barrantes, R., Lerena, A. L., Ferreira, V., ... Dorado, P. (2018). Interethnic variability in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 genes and predicted drug metabolism phenotypes among 6060 ibero-and native Americans: RIBEF-CEIBA consortium report on population pharmacogenomics. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, 22(9), 575–588. <https://doi.org/10.1089/omi.2018.0114>
- Nei, M. (1986). DEFINITION AND ESTIMATION OF FIXATION INDICES. *Evolution*, 40(3), 643–645. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1986.tb00516.xv28n1a01>. (n.d.).
- Organización Nacional Indígena de Colombia. (s. f.). *Pueblo Embera Chamí*. ONIC. Recuperado el 15 de agosto de 2025, de <https://www.onic.org.co/pueblos/1095-embera-chami>.
- Paetznick, C., & Okoro, O. (2023). The Intersection between Pharmacogenomics and Health Equity: A Case Example. *Pharmacy*, 11(6), 186. <https://doi.org/10.3390/pharmacy11060186>
- Pan, Y., Chen, W., Wang, Y., Li, H., Johnston, S. C., Simon, T., et al. (2019). Association between ABCB1 polymorphisms and outcomes of clopidogrel treatment in patients with minor stroke or transient ischemic attack: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 76 (5), 552–560. <https://doi:10.1001/jamaneurol.2018.4775>
- Pearse, D. E., & Crandall, K. A. (2004). Beyond FST: Analysis of population genetic data for conservation. *Conservation Genetics*, 5(5), 585–602. <https://doi.org/10.1007/s10592-003-1863-4>
- Peng, L. L., Zhao, Y. Q., Zhou, Z. Y., Jin, J., Zhao, M., Chen, X. M., et al. (2016). Associations of MDR1, TBXA2R, PLA2G7, and PEAR1 genetic polymorphisms with the platelet activity in Chinese ischemic stroke patients receiving aspirin therapy. *Acta Pharmacol. Sin.* 37 (11), 1442–1448. doi:10.1038/aps.2016.90
- Parvin, M. N., Aziz, M. A., Rabbi, S. N. I., Al-Mamun, M. M. A., Hanif, M., Islam, M. S., & Islam, M. S. (2021). Assessment of the Link of ABCB1 and NR3C1 gene polymorphisms with the prednisolone resistance in pediatric nephrotic syndrome patients of Bangladesh: A genotype and haplotype approach. *Journal of Advanced Research*, 33, 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.02.001>

- Popejoy, A. B. (2019). Diversity in precision medicine and pharmacogenetics: Methodological and conceptual considerations for broadening participation. In *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* (Vol. 12, pp. 257–271). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S179742>
- Ramírez, B., Niño-Orrego, M. J., Cárdenas, D., Ariza, K. E., Quintero, K., Contreras Bravo, N. C., Tamayo-Agudelo, C., González, M. A., Laissue, P., & Fonseca Mendoza, D. J. (2019). Copy number variation profiling in pharmacogenetics CYP-450 and GST genes in Colombian population. *BMC Medical Genomics*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0556-x>
- Rakosi, T., & Jonas, I. (1992). *Atlas de ortopedia maxilar: Diagnóstico*. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas S.A. ISBN 84-458-0019-1.
- Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K. R., Feuk, L., Perry, G. H., Andrews, T. D., Fiegler, H., Shapero, M. H., Carson, A. R., Chen, W., Cho, E. K., Dallaire, S., Freeman, J. L., González, J. R., Gratacòs, M., Huang, J., Kalaitzopoulos, D., Komura, D., MacDonald, J. R., ... Hurles, M. E. (2006). Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, 444(7118), 444–454. <https://doi.org/10.1038/nature05329>
- Rojas W, Parra MV, Campo O, Caro MA, et al. Genetic make up and structure of Colombian populations by means of uniparental and biparental DNA markers. *Am J Phys Anthropol*. 2010 Sep;143(1):13-20. doi: 10.1002/ajpa.21270. PMID: 20734436.
- Ruiz-Linares, A., Adhikari, K., Acuña-Alonzo, V., Quinto-Sanchez, M., Jaramillo, C., Arias, W., Fuentes, M., Pizarro, M., Everardo, P., de Avila, F., Gómez-Valdés, J., León-Mimila, P., Hunemeier, T., Ramallo, V., Silva de Cerqueira, C. C., Burley, M. W., Konca, E., de Oliveira, M. Z., Veronez, M. R., ... Gonzalez-José, R. (2014). Admixture in Latin America: Geographic Structure, Phenotypic Diversity and Self-Perception of Ancestry Based on 7,342 Individuals. *PLoS Genetics*, 10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004572>.
- Saiz-Rodríguez, M., Almenara, S., Navares-Gómez, M., Ochoa, D., Román, M., Zubiaur, P., Koller, D., Santos, M., Mejía, G., Borobia, A. M., Rodríguez-Antona, C., & Abad-Santos, F. (2020). Effect of the most relevant CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on the pharmacokinetic parameters of 10 CYP3A substrates. *Biomedicine*, 8(4). <https://doi.org/10.3390/biomedicine8040094>
- Salzano, F. M., & Sans, M. (2014). *Interethnic admixture and the evolution of Latin American populations*. [www.sbg.org.br](http://www.sbg.org.br)

- Santacruz, Andrea (2004). Grands hommes et migration chez les embera-chamí du département du Putumayo, Mémoire de Maîtrise Université René Descartes, Paris 5. Paris.
- Sharma, V., Kaul, S., Al-Hazzani, A., Prabha, T. S., Rao, P. P. K. M., Dadheech, S., et al. (2012). Association of C3435T multi drug resistance gene-1 polymorphism with aspirin resistance in ischemic stroke and its subtypes. *J. Neurol. Sci.* 315 (1-2), 72–76. <http://doi:10.1016/j.jns.2011.11.027>
- Silgado-Guzmán, D. F., Angulo-Aguado, M., Morel, A., Niño-Orrego, M. J., Ruiz-Torres, D. A., Contreras Bravo, N. C., Restrepo, C. M., Ortega-Recalde, O., & Fonseca-Mendoza, D. J. (2022). Characterization of ADME Gene Variation in Colombian Population by Exome Sequencing. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.931531>
- Singh, S. K., & Dixit, T. (2014). Pharmacogenomics in Anesthesia. In *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine* (pp. 815–833). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00035-9>.
- Slatkin, M. (1994) Gene Flow and Population Structure. In: Real, L., Ed., *Ecological Genetics*, Princeton University Press, Princeton, 3-17.
- Suarez-Kurtz, G., & Parra, E. J. (2018). *Population Diversity in Pharmacogenetics: A Latin American Perspective*. *Advances in Pharmacology*, 83, 133–154. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.02.001>
- Taubert, D., von Beckerath, N., Grimberg, G., Lazar, A., Jung, N., Goeser, T., et al. (2006). Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin. Pharmacol. Ther.* 80 (5), 486–501. <https://doi:10.1016/j.clpt.2006.07.007>.
- Thiebaut, F., Tsuruo, T., Hamada, H., Gottesman, M. M., Pastan, I., and Willingham, M. C. (1987). Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 84 (21), 7735–7738. <https://doi:10.1073/pnas.84.21.7735>
- ULCAY, T., & KAMAŞAK, B. (2021). Evaluation of craniometric measurements in human skulls. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 4(1), 38–44. <https://doi.org/10.32322/jhsm.804341>
- Westlind-Johnsson, A., Hermann, R., Huennemeyer, A., Hauns, B., Lahu, G., Nassr, N., Zech, K., Ingelman-Sundberg, M., & von Richter, O. (2006). Identification and characterization of CYP3A4\*20, a novel rare CYP3A4 allele without functional

- activity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 79(4), 339–349. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.11.015>
- Wolking, S., Schaeffeler, E., Lerche, H., Schwab, M., & Nies, A. T. (2015). Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. In *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 54, Issue 7, pp. 709–735). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0267-1>
- Wright S. (1951) The genetical structure of populations. *Annals of Eugenics* 15:323-354.
- Wright, S. (1978). *Evolution and the genetics of populations: Vol. 4. Variability within and among natural populations*. University of Chicago Press.
- Xavier, C., Builes, J. J., Gomes, V., Ospino, J. M., Aquino, J., Parson, W., Amorim, A., Gusmão, L., & Goios, A. (2015). Admixture and genetic diversity distribution patterns of non-recombining lineages of native american ancestry in colombian populations. *PLoS ONE*, 10(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120155>
- Yaeger, R., Avila-Bront, A., Abdul, K., Nolan, P. C., Grann, V. R., Birchette, M. G., Choudhry, S., Burchard, E. G., Beckman, K. B., Gorroochurn, P., Ziv, E., Consedine, N. S., & Joe, A. K. (2008). Comparing genetic ancestry and self-described race in African Americans born in the United States and in Africa. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 17(6), 1329–1338. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2505>
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 138, Issue 1, pp. 103–141). <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Zou, X., Deng, X. li, Wang, Y. meng, Li, J. hua, Liu, L., Huang, X., Liu, L., Cao, J., & Fan, L. (2020). Genetic polymorphisms of high platelet reactivity in Chinese patients with coronary heart disease under clopidogrel therapy. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 42(1), 158–166. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00953-w>