

Distribución de frecuencias del polimorfismo T1236C en el gen *ABCB1* en las poblaciones peruanas y comparación con poblaciones de América, Asia, Europa y África

Alberto Salazar Granara^{1,2,6,a,b}; José Sandoval Sandoval^{3,c,d}; Eduardo Barbosa Coelho^{4,a,e}; Ángel Alvarado Yarasca^{5,f,g}; Pool Marcos Carbajal^{1,2,6,c,h}

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología. Lima, Perú.

2 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Medicina de Altura. Lima, Perú.

3 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación de Genética y Biología Molecular. Lima, Perú.

4 Universidad de São Paulo, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Laboratorio de Hipertensión Experimental y Farmacogenética. São Paulo, Brasil.

5 Universidad San Ignacio de Loyola, Vicerrectorado de Investigación, Unidad de Investigación en Farmacología y Medicina Genómica. Lima, Perú.

6 Sociedad Peruana de Farmacología y Terapéutica Experimental (SOPFARTEX). Lima, Perú.

^a Doctor en medicina; ^b médico cirujano; ^c licenciado en biología; ^d doctor en Filosofía; ^e médico nefrólogo; ^f químico farmacéutico; ^g doctor en Farmacia y Química; ^h doctor en Ciencias.

RESUMEN

Objetivo: Las mutaciones en el gen *ABCB1* tienen un impacto en la respuesta a diversos fármacos y aparentemente estarían también asociados a la génesis de neoplasias. El presente estudio explora y compara la distribución de frecuencias de la variación genética 1236T>C en el gen *ABCB1* en nueve poblaciones peruanas de diferentes procedencias geográficas y ubicadas en diferentes niveles de altitud, así como las frecuencias genotípicas y alélicas reportadas en diferentes continentes. **Materiales y métodos:** El muestreo se llevó a cabo en los siguientes departamentos y localidades: Lima (n = 8), Loreto-Andoas (n = 16), San Martín-Lamas (n = 16), Puno-Uros (n = 7), Puno-Taquile (n = 5), Arequipa-Chivay (n = 10), Arequipa-Cabanaconde (n = 6), Ancash-Parobamba (n = 10) y Apurímac-Andahuaylas (n = 10). Se recolectó la muestra biológica, sangre periférica y/o células epiteliales por hisopado bucal. La extracción de ADN se efectuó mediante una técnica estándar. La determinación del polimorfismo 1236T>C (rs1128503) se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Asimismo, se consideraron variables relacionadas con la procedencia geográfica (costa, sierra o selva), y la altitud (<2500 m s. n. m. o >2500 m s. n. m.). Para los análisis estadísticos, se aplicaron la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg y la prueba χ^2 de Pearson, y se consideró un nivel de significancia de valor $p < 0,05$ y un intervalo de confianza (IC) al 95 %. **Resultados:** Se determinó la distribución de frecuencias de la variación 1236T>C en el gen *ABCB1* en las poblaciones peruanas. Según su distribución geográfica en la costa, sierra y selva, en general, se observa una predominancia del genotipo heterocigoto C/T (asociado con una actividad intermedia de la glicoproteína-P), con la frecuencia más alta (60 %) registrada en la isla Taquile (Lago Titicaca, Puno). Considerando a la población peruana en conjunto (n = 88), la frecuencia fue de 43 % en localidades ubicadas a altitudes <2500 m s. n. m. y de 50 % a altitudes ≥ 2500 m s. n. m. En contraste, los homocigotos (C/C - actividad normal y T/T - actividad lenta) mostraron frecuencias similares (30 % y 28 %, respectivamente) a altitudes <2500 m s. n. m., pero distintas (35 % y 15 %, respectivamente) a altitudes >2500 m s. n. m. En suma, a nivel de país, la distribución de los genotipos muestra lo siguiente: 47 % de C/T, 33 % de C/C y 20 % de T/T. Por otra parte, la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg no mostró ninguna significancia estadística. **Conclusiones:** El polimorfismo 1236 T>C en el gen *ABCB1* en la población peruana presenta una predominancia del genotipo heterocigoto C/T, según la región geográfica y la altitud. A nivel de países o continentes, en general, se observa esa misma tendencia.

Correspondencia:

Alberto Alcibiades Salazar Granara
asalazarg@usmp.pe

Recibido: 24/4/2025

Evaluated: 6/5/2025

Aprobado: 25/6/2025



Esta obra tiene licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Copyright © 2025, Revista Horizonte Médico (Lima). Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

Palabras clave: Genes; Proteína ABCB1; Poblaciones; Altitud; Perú; Salud (Fuente: DeCS BIREME).

Frequency distribution of the 1236T>C polymorphism in the *ABCB1* gene among Peruvian populations and its comparison with populations from the Americas, Asia, Europe, and Africa

ABSTRACT

Objective: Mutations in the *ABCB1* gene have an impact on the response to various drugs and may be associated with the development of neoplasms. This study explores and compares the frequency distribution of the 1236T>C polymorphism in the *ABCB1* gene among nine Peruvian populations from different geographical origins and altitudes, as well as the genotype/allele frequencies reported in populations from various continents worldwide. **Materials and methods:** Sampling was carried out in the following departments and localities: Lima ($n = 8$), Loreto-Andoas ($n = 16$), San Martín-Lamas ($n = 16$), Puno-Uros ($n = 7$), Puno-Taquile ($n = 5$), Arequipa-Chivay ($n = 10$), Arequipa-Cabanaconde ($n = 6$), Ancash-Parobamba ($n = 10$), and Apurímac-Andahuaylas ($n = 10$). Biological samples (peripheral blood and/or epithelial cells) were collected via buccal swabs. Deoxyribonucleic acid (DNA) was extracted using a standard protocol. The 1236T>C polymorphism (rs1128503) was identified using real-time polymerase chain reaction (PCR). Variables were categorized by geographical origin (coast, highlands, or jungle) and altitude ($< 2,500$ or $> 2,500$ meters above sea level [m a.s.l.]). Statistical analyses included the Hardy-Weinberg equilibrium and Pearson's chi-square test, with a significance level of $p < 0.05$ and a 95 % confidence interval (95 % CI). **Results:** The frequency distribution of the 1236T>C polymorphism in the *ABCB1* gene was determined for the Peruvian populations studied. Across coastal, highland, and jungle regions, the heterozygous C/T genotype (associated with intermediate P-glycoprotein activity) was the most prevalent, with the highest frequency (60 %) observed on Taquile Island (Lake Titicaca, Puno). In the overall Peruvian sample ($n = 88$), the frequency of the C/T genotype was 43 % at $< 2,500$ and 50 % at $> 2,500$ m a.s.l. In contrast, the homozygous C/C (normal activity) and T/T (slow activity) genotypes showed similar frequencies at $< 2,500$ m a.s.l. (30 % and 28 %, respectively) but differed at $> 2,500$ m a.s.l. (35 % and 15 %, respectively). The overall genotype distribution in the Peruvian populations studied was 47 % C/T, 33 % C/C, and 20 % T/T. The Hardy-Weinberg equilibrium achieved no statistical significance. **Conclusions:** The 1236T>C polymorphism in the *ABCB1* gene among Peruvian populations showed a predominance of the heterozygous C/T genotype, with variations associated with geographic region and altitude. In general, the same trend was observed across countries and continents.

Keywords: Genes; ATP Binding Cassette Transporter, Subfamily B, Member 1; Populations; Altitude; Peru; Health (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El gen *ABCB1* (miembro de la subfamilia B de las proteínas transportadoras de tipo ATP o MDR1 - gen 1 de resistencia a múltiples fármacos) localizado en el cromosoma 7, brazo q y posición 21.12, es ampliamente conocido por su papel clave en el metabolismo de fármacos quimioterápicos ⁽¹⁾. Este gen codifica la glicoproteína-P (Gp-P), una proteína transportadora que actúa, primero, como una bomba de eflujo en las membranas celulares, y segundo, como una bomba de expulsión de sustancias químicas. Para mover los sustratos desde el interior hacia el exterior de la célula, esta proteína utiliza la energía del adenosín trifosfato (ATP), lo que reduce la concentración intracelular de dichos compuestos. Además, dicha glicoproteína es parte de la superfamilia de los transportadores de membrana ABC, y se encuentra presente en aproximadamente 50 epitelios o tejidos, como el intestinal, el conducto biliar, la barrera hematoencefálica, el sistema tubular renal, el árbol bronquial, entre otros ⁽²⁾.

Por otra parte, la glicoproteína-P también se encuentra activa en aproximadamente 31 tejidos de neoplasias de cáncer de colon y recto, cáncer de hígado, cáncer de riñón y cáncer de mama, entre los principales. Esta proteína presenta un fenotipo bimodal (actividad normal versus menor actividad), y la resistencia a ciertos antineoplásicos se relaciona con el fenotipo activo de la glicoproteína-P ⁽³⁻⁵⁾. Además, en el caso de otros xenobióticos, se observa una modificación de la biodisponibilidad puesto que la proteína participa en los procesos de absorción, distribución, y excreción de los fármacos ⁽⁶⁻⁸⁾.

Las variaciones en el gen *ABCB1* influyen en el fenotipo de la glicoproteína-P, al punto que se han identificado aproximadamente 1279 polimorfismos debido a la sustitución de una base nucleotídica (SNP, por sus siglas en inglés). De estos, 62 codifican para su respectiva proteína. Asimismo, la distribución de frecuencias de los SNP varía según la procedencia poblacional de cada individuo. En tanto, existen aproximadamente 124 SNP asociados a poblaciones europeas, 134 SNP a afroamericanos, entre 153 a 166 SNP a poblaciones asiáticas (principalmente chinas y japonesas). Por otra parte, según la base de datos PharmGKB®, existen por lo menos 1250 estudios que correlacionan las variantes genéticas con el metabolismo de los fármacos. De estos, cinco polimorfismos estarían asociados con tacrolimus, clopidrogel, metrotexato, metadona y paclitaxel, en pacientes pediátricos. De manera similar, otros cinco polimorfismos han sido vinculados con la respuesta a metrotexato, tacrolimus, vincristina, remifentanilo, y propofol ^(9,10).

De acuerdo con la literatura, los tres SNP más comunes en la región codificante del gen *ABCB1* han sido catalogados como rs1128503 (1236T>C, Gly412Gly), rs2032582 (2677T>G/A, Ser893Ala/Thr) y rs1045642 (3435T>C, Ile1145Ile). Los SNP rs1128503 y rs203258 se encuentran en desequilibrio de ligamiento con el SNP rs1045642 ⁽¹¹⁾. Por otra parte, un estudio acerca del SNP rs1045642 (3435T>C, Ile1145Ile) en poblaciones peruanas reportó diferencias significativas en la distribución de frecuencias de las variantes genotípicas o alélicas según el nivel de altitud < 2500 m s. n. m. y > 2500 m s. n. m. Además, se observó que la mutación fue más frecuente en poblaciones

ubicadas a altitudes superiores a 2500 m s. n. m. Esto sugiere que la altitud podría influir en la distribución de las variantes genéticas del gen estudiado⁽¹²⁾. En otros genes explorados en poblaciones peruanas también se ha observado que la altitud influiría en la distribución de sus variantes genéticas⁽¹³⁻²¹⁾.

El presente estudio explora la distribución de la variante SNP rs1128503 (1236T>C, Gly412Gly) del gen *ABCB1* en nueve poblaciones peruanas de diferente procedencia geográfica y ubicadas a distintos niveles de altitud, y compara sus frecuencias alélicas y genotípicas con las reportadas para otras poblaciones del mundo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se trata de un estudio de tipo descriptivo, comparativo y transversal, en el que se analiza el polimorfismo 1236T>C (Gly412Gly), rs1128503, en el gen *ABCB1* en individuos peruanos procedentes de diferentes regiones ecológicas.

Se contó con una muestra de 88 voluntarios, de ambos sexos y procedentes de diferentes regiones ecológicas del Perú. El muestreo fue no probabilístico mediante la técnica de bola de nieve, y se realizó durante el periodo marzo de 2008 y febrero de 2012. Las muestras de ADN corresponden a pobladores de los departamentos y localidades de Lima (n = 8; 4 mujeres y 4 hombres), Loreto-Andoas (n = 16 hombres), San Martín-Lamas (n = 16 mujeres), Puno-Uros (n = 7; 4 hombres y 3 mujeres), Puno-Taquile (n = 5; 3 hombres y 2 mujeres), Arequipa-Chivay (n = 10; 5 hombres y 5 mujeres), Arequipa-Cabanaconde (n = 6 hombres), Ancash-Parobamba (n = 10; 8 hombres y 2 mujeres) y Apurímac-Andahuaylas (n = 10 hombres). Las muestras se agruparon según la altitud de procedencia de cada individuo, y se tomó en cuenta la altura >2500 m s. n. m. y <2500 m s. n. m. Además, se tomaron en cuenta el grupo lingüístico y los antecedentes de por lo menos tres generaciones asentadas en un mismo lugar o región.

Variables y mediciones

La extracción de ADN de células epiteliales (hisopado bucal) o sangre periférica se realizó en laboratorios especializados de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres (USMP), Perú, por medio de técnicas estándares. De acuerdo con los protocolos establecidos, cada muestra de ADN fue diluida en una solución TBE que contiene Tris/Ácido Bórico/EDTA, y se determinó su respectiva concentración (ng/μL). Luego, las muestras fueron almacenadas a -20°C.

La genotipificación del SNP rs1128503 (1236T>C, Gly412Gly) en el gen *ABCB1* se realizó en la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo (Brasil), mediante la técnica reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. En el procedimiento se utilizó el protocolo de ensayo de genotipificación de SNP TaqMan (de Applied Biosystems) con el ensayo identificado como C____7586662__10. Este método emplea un sistema de cebador para la secuencia CGGGTGAGACGTGGAAGTCCAAGTC[T/C] GGAAGTTCTAGATGGTCTGCCA, así como dos sondas

moleculares, FAM (465-510 nm) y VIC (533-580 nm). Las condiciones de la reacción de PCR fueron de 95° C por 10 min, seguida de 40 ciclos de 95° C por 10 segundos y 60°C por 60 segundos, realizados en un termociclador en tiempo real LightCycler® 480 (Roche, Alemania).

Se determinaron los correspondientes genotipos de las muestras, tanto el homocigoto (C/C o T/T) como el heterocigoto (C/T), así como sus variantes alélicas. El alelo salvaje (wt, por sus siglas en inglés, wild type) corresponde a C (citocina); y el alelo mutante (mt, del inglés mutant), a la variante T (timina).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron clasificadas según las tres regiones ecológicas del territorio peruano: costa, sierra y selva. Asimismo, se analizó la variable cualitativa altitud con respecto al nivel del mar, ya sea para el lugar de nacimiento o residencia, y se categorizó en nivel alto (>2500 m s. n. m.) y nivel bajo (< 2500 m s. n. m.). La distribución de frecuencias del polimorfismo rs1128503 en el gen *ABCB1* se indica en valores absolutos y relativos, tanto de los genotipos como de los alelos. Para evaluar la distribución de frecuencias alélicas y genotípicas observadas y esperadas, se aplicó la hipótesis de equilibrio de Hardy-Weinberg, considerando el nivel de significancia valor $p < 0,05$ y valor $p > 0,05$ no significativo. En el análisis comparativo de las frecuencias genotípicas o alélicas entre poblaciones también se aplicó la prueba de ji al cuadrado de Pearson (X^2), delimitando significancia para un valor $p > 0,05$ y con un intervalo de confianza del 95 %. Este tipo de análisis también incluyó para las variantes genéticas del mismo SNP reportadas en otras poblaciones del continente americano, asiático, europeo, y africano.

Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de todas las personas incluidas en este estudio. La investigación se realizó conforme a las recomendaciones del Comité de Ética para el uso de muestras humanas. Todos los participantes fueron debidamente informados sobre el proyecto y firmaron el documento de consentimiento para el uso de muestras biológicas con fines de investigación. El protocolo clínico fue aprobado por el Comité de Ética de la USMP bajo el código 744-2016-CIEI-CCM, con fecha 5 de julio de 2016.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las frecuencias genotípicas y alélicas para el SNP rs1128503 (1236 T>C) del gen *ABCB1* en las localidades estudiadas. La prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg arrojó un valor $p \geq 0,05$, lo que sugiere un patrón de equilibrio de las variaciones génicas en las poblaciones según las tres regiones ecológicas (costa, sierra y selva) y la altitud (<2500 m s. n. m. y >2500 m s. n. m.). Por su parte, el análisis de contingencia de ji al cuadrado de Pearson también mostró el valor p no significativo. La distribución de frecuencias del homocigoto T/T (fenotipo de actividad lenta de la

glicoproteína-P [P-gp]) por regiones y altitud mostró lo siguiente: en las poblaciones ubicadas a altitudes >2500 m s. n. m. (zona andina), la frecuencia fue de 15 %, con el valor más alto (30 %) registrado en Andahuaylas. Mientras tanto, altitudes <2500 m s. n. m. fue de 28 %; 13 % en Lima (región costa) y 31 % en Andoas (Loreto) y Lamas (San Martín), ambas ubicadas en la región selva. Considerando a todos los participantes como una sola población (n = 88), la frecuencia de T/T fue de 20 %,

la del C/C (fenotipo de actividad normal de la P-gp) fue de 33 %, y la del C/T (fenotipo de actividad intermedia de la P-gp) alcanzó el 47 %, esta última superior a la de ambos homocigotos. Por departamentos o localidades, se observó predominancia de C/T en Puno (60 % en Taquile y 57 % en Islas Uros). Considerando la altitud por encima de los 2500 m s. n. m., la frecuencia de C/T fue de 50 %, mientras que por debajo de 2500 m s. n. m. fue de 43 %.

Tabla 1. Distribución de frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs1128503 (1236 T>C, gen ABCB1) en las poblaciones peruanas, según las regiones ecológicas y la altitud

	Genotipos						EHW		X ²		Alelos				χ ²	
	C/C (wt/wt)		C/T (wt/mt)		T/T (mt/mt)		Total	p	p		C (wt)		T (mt)		Total	p
	n	r	n	r	n	r					n	r	n	r		
Altitud < 2500 m s. n. m.	12	0,30	17	0,43	11	0,28	40	0,344	0,327		41	0,51	39	0,49	80	0,222
Lima (Lima) - Costa	3	0,38	4	0,50	1	0,13	8	0,850			10	0,63	6	0,38	16	
Loreto (Andoas) - Selva	6	0,38	5	0,31	5	0,31	16	0,136	0,603		17	0,53	15	0,47	32	0,455
San Martin (Lamas) - Selva	3	0,19	8	0,50	5	0,31	16	0,949			14	0,44	18	0,56	32	
Altitud > 2500 m s. n. m. (Sierra)	17	0,35	24	0,50	7	0,15	48	0,753	---		58	0,60	38	0,40	96	---
Puno (Islas Uros, Titicaca)	1	0,14	4	0,57	2	0,29	7	0,659			6	0,43	8	0,57	14	
Puno (Taquile, Titicaca)	1	0,20	3	0,60	1	0,20	5	0,65			5	0,50	5	0,50	10	
Arequipa (Chivay, Caylloma)	5	0,50	5	0,50	0	0,00	10	0,292			15	0,75	5	0,25	20	
Arequipa (Cabanaconde, Caylloma)	3	0,50	3	0,50	0	0,00	6	0,414	0,535		9	0,75	3	0,25	12	0,164
Ancash (Parobamba)	5	0,50	4	0,40	1	0,10	10	0,880			14	0,70	6	0,30	20	
Apurímac (Andahuaylas)	2	0,20	5	0,50	3	0,30	10	0,975			9	0,45	11	0,55	20	
Total	29	0,33	41	0,47	18	0,20	88	0,616	---		99	0,56	77	0,44	176	---

C/C= genotipo homocigoto (actividad normal); C/T= genotipo heterocigoto (actividad intermedia); T/T= genotipo homocigoto (actividad lenta); wt= alelo salvaje; mt = mutante o variante; C= citosina; T= timina; n= valor absoluto; r= frecuencia relativa; EHW= prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg; si el valor p muestra ≤0,05 se consideró estadísticamente significativo; X²= prueba de ji al cuadrado de Pearson, si el valor p muestra ≤0,05 se consideró estadísticamente significativo; se realizaron análisis pareados comparando altitud <2500 m s. n. m. vs. >2500 m s. n. m., costa vs. sierra, sierra vs. selva, costa vs. selva o poblaciones ubicadas a altitudes <2500 m s. n. m. y a >2500 m s. n. m.

En la Tabla 2 se muestran las frecuencias genotípicas y alélicas del SNP mencionado a nivel de poblaciones continentales. Según la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg, el valor p es <0,05 en las poblaciones de Brasil (Belén, Pará) y México (Durango), lo que sugiere que es estadísticamente significativo. De manera similar, el análisis de contingencia de ji al cuadrado de Pearson también mostró el valor p ≤0,05 en la comparación de la frecuencia del genotipo T/T entre poblaciones continentales: América y Asia (19 % y 38 %, respectivamente; p = 0,0001), América y África (19 % y 2 %, respectivamente, p = 0,0001); entre Asia y Europa (38 % y 17 %, respectivamente, p = 0,0001); entre Europa y África (17 % y 2 %, respectivamente, p = 0,0001); entre África y Asia (2 % y 38 %, respectivamente, p = 0,0001). La distribución de frecuencias del homocigoto T/T en poblaciones sudamericanas

fue de 20 % en Perú (presente estudio) y Colombia (Medellín), 26 % en Chile (Santiago), 8 % en Argentina (Buenos Aires) y 21 % en Brasil (Belén, Pará). En las poblaciones de Norteamérica, se observó un 27 % en Estados Unidos (Los Ángeles, California) y 11 % en México (Durango). En el Caribe, se manifestó una frecuencia de 34 % en Puerto Rico (Puerto Rico). En el caso de la frecuencia del heterocigoto C/T, esta fue predominante en casi todas las poblaciones continentales analizadas, con excepción de México (Durango) y en la población africana. Por su parte, en las Américas, la frecuencia más baja del genotipo C/C (14 %) se observó en la muestra de la población de Puerto Rico, mientras que la más alta se registró en México (Durango), con un 54 %. A nivel continental, el genotipo C/C es predominante en África con un 74 %.

Distribución de frecuencias del polimorfismo T1236C en el gen *ABCB1* en las poblaciones peruanas y comparación con poblaciones de América, Asia, Europa, y África

Tabla 2. Distribución de frecuencias genotípicas/alélicas del SNP rs1128503 (1236 T>C, gen *ABCB1*), a nivel de poblaciones continentales

Poblaciones	Genotipos						X ²	EHW		Alelos				X ²	Ref.	
	C/C (wt/wt)		C/T (wt/mt)		T/T (mt/mt)		Total	p	p	C (wt)		T (mt)		Total		p
	n	r	n	r	n	r				n	r	n	r			
AMÉRICA	381	0,36	489	0,46	201	0,19	1071	0,39	0,0001 0,2378 0,0001	1300	0,61	842	0,39	2142	0,0001 0,2313 0,0001	---
Sudamérica	242	0,35	328	0,47	127	0,18	697	0,391	0,4528	813	0,58	581	0,42	1394	0,0022	---
Perú (presente estudio)	29	0,33	41	0,47	18	0,20	88	0,616		99	0,56	77	0,44	176		---
Perú (Lima)	35	0,41	44	0,52	6	0,07	85	0,113		114	0,67	56	0,33	170		13
Colombia (Medellín)	33	0,35	42	0,45	19	0,20	94	0,404	0,0017	108	0,57	80	0,43	188	0,0007	13
Chile (Santiago)	32	0,23	71	0,51	36	0,26	139	0,791		136	0,49	142	0,51	278		14
Argentina (Buenos Aires)	41	0,41	51	0,51	8	0,08	100	0,148		133	0,67	67	0,34	200		16
Brasil (Belén, Pará)	72	0,38	79	0,41	40	0,21	191	0,040		223	0,58	159	0,42	382		17
Norteamérica	139	0,37	161	0,43	74	0,20	374	0,030	---	487	0,65	261	0,35	748	---	---
Estados Unidos (Los Ángeles, California)	13	0,20	34	0,53	17	0,27	64	0,594		68	0,53	60	0,47	128		13
Puerto Rico (Puerto Rico)	15	0,14	54	0,52	35	0,34	104	0,424	0,0001	124	0,60	84	0,40	208	0,0001	13
México (Durango)	111	0,54	73	0,35	22	0,11	206	0,000		295	0,72	117	0,28	412		15
ASIA	163	0,16	454	0,46	376	0,38	993	0,191	0,0001	780	0,39	1206	0,61	1986	0,0001	13
Este asiático	79	0,16	218	0,43	207	0,41	504	0,091	0,1064	376	0,37	632	0,63	1008	0,0675	13
Sudeste asiático	84	0,17	236	0,48	169	0,35	489	0,917		404	0,41	574	0,59	978		13
EUROPA	168	0,33	252	0,50	83	0,17	503	0,481	0,0001	588	0,58	418	0,42	1006	0,0001	13
ÁFRICA	492	0,74	158	0,24	11	0,02	661	0,678	0,0001	1142	0,86	180	0,14	1322	0,0001	13
C/C= genotipo homocigoto (actividad normal); C/T= genotipo heterocigoto (actividad intermedia); T/T= genotipo homocigoto (actividad lenta); wt= alelo salvaje; mt= mutant o mutante; C=Citosina; T=Timina; n= valor absoluto; r= frecuencia relativa; EHW= prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg; si el valor-p muestra ≤0,05 es estadísticamente significativo; X²= prueba de ji al cuadrado de Pearson; si el valor-p muestra ≤0,05 se consideró estadísticamente significativo; se realizaron análisis pareados entre las siguientes regiones: América vs. Asia, América vs. Europa, América vs. África, Sudamérica vs. Norteamérica, Asia vs. Europa, Europa vs. África y África vs. Asia; se realizaron comparaciones entre poblaciones de Sudamérica, Norteamérica y Asia.																

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó, en general, un predominio de la frecuencia del heterocigoto C/T (47 %) del SNP rs1128503, 1236T>C del gen *ABCB1* (Tabla 1). Esta variante expresaría una función intermedia de la P-gp. En contraste, el 20 % de los participantes presentaron el genotipo T/T, el cual predice una función lenta de la P-gp. Sin embargo, al explorar por subpoblaciones, el genotipo C/T alcanzó hasta el 60 % en Puno (isla Taquile) y el 31 % en Loreto (Andoas). Por su parte, el genotipo T/T se presentó en el 31 % de la población amazónica, en el 10 % de los individuos de Ancash (Parobamba) y estuvo ausente en Arequipa (Chivay y Cabanaconde, en Caylloma). Además, en los individuos de regiones por encima de los 2500 m s. n. m. predominó el genotipo C/T, con una frecuencia del 50 %, aunque se observó heterogeneidad según subpoblaciones: en Puno (Islas Uros) presentó una frecuencia del 57 % y en Ancash (Parobamba) el 40 %.

De acuerdo con la ecuación de equilibrio alélico de Hardy-Weimberg, las poblaciones peruanas estudiadas se encuentran en equilibrio. Esto significa que la variante genética se va repitiendo de generación en generación. Sin embargo, las diferencias reportadas en esta investigación, según la región geográfica y la altitud, sugieren la influencia de dos posibles variables que podrían estar modificando las distribuciones observadas. Estas mismas características se han observado en otros estudios en subpoblaciones peruanas sobre variantes genéticas de los genes *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP1A1*, *CYP2D6*, *NAT2*, *GSTM1*, *MDR1*, *NR3C2*, *MBL*, y *HLA* ^(12,18-26).

Una posible explicación para los hallazgos observados radica en que los estudios de ancestralidad en pobladores peruanos muestran que el acervo genético nativo es aproximadamente del 80 %. El porcentaje restante proviene de la contribución poscolombina (posterior a 1532), principalmente de grupos inmigrantes, tales como españoles, franceses, chinos, entre

otros ⁽²⁶⁻²⁸⁾. Otra posibilidad radicaría en la exposición del genoma a factores del medio ambiente como, por ejemplo, agresores mutagénicos, xenobióticos, patógenos, radiación ultravioleta, hipoxia, frío y calor extremos, entre otros. Asimismo, no se descarta la influencia de mecanismos de presión selectiva a lo largo de la evolución ⁽²⁹⁻³¹⁾.

Respecto a las poblaciones americanas (Tabla 2), la prueba de equilibrio alélico de Hardy-Weinberg reveló ausencia de equilibrio en las poblaciones de Brasil (Belén, Pará), Estados Unidos (Los Ángeles, California) y México (Durango). Este fenómeno podría explicarse debido a la colonización en estos países. En Brasil, un estudio de ancestralidad reveló que el principal acervo genético es de origen europeo ^(26,32). En Estados Unidos, investigaciones de ancestralidad corroboran que la estructura genética de sus poblaciones es mixta, resultado de las olas migratorias europeas, africanas, y latinoamericanas ^(22,33,34). Por su parte, en México los estudios de ancestralidad señalan un mayor acervo europeo en comparación con el nativo americano ^(24,35,36).

Por otra parte, se observaron diferencias significativas en la distribución de los genotipos en las poblaciones americanas (Tabla 2). La mayor frecuencia del genotipo C/C fue del 54 % correspondiente a México (Durango); del genotipo C/T, del 51 %, correspondiente a Chile (Santiago) y Argentina (Buenos Aires); y del genotipo T/T, del 34 %, correspondiente a Puerto Rico (Puerto Rico). En contraste, en este estudio, la mayor frecuencia correspondió al genotipo C/T, con un 47 % ⁽²³⁻²⁵⁾. Esta heterogeneidad observada entre las poblaciones del continente americano podría reflejarse en la respuesta a fármacos que interactúan con la proteína P-gp (Tabla 3), en la fisiología de los diferentes órganos donde se expresa dicha proteína, o incluso en la etiopatogenia de diferentes estirpes de células neoplásicas que expresan de forma importante a la P-gp. Estos eventos deberán dilucidarse en futuros estudios ^(10, 37-41).

Distribución de frecuencias del polimorfismo T1236C en el gen *ABCB1* en las poblaciones peruanas y comparación con poblaciones de América, Asia, Europa, y África

Tabla 3. Fármacos que interactúan con la glicoproteína-P y el gen *ABCB1*

Fármacos neurodepresores		Fármacos antineoplásicos		Fármacos cardiovasculares		Fármacos antimicrobianos	Fármacos gastrointestinales y otros	
Anticonvulsivantes	Antidepresivos	Quimioterápicos		Betabloqueadores	Diuréticos	Antituberculosos	Antiácidos	Misceláneos
carbamazepina	agomelatina	abemaciclib	nilotinib	atenolol	hidroclorotiazida	isoniacida	esomeprazol	ácido fólico
oxcarbazepina	amitriptilina	axitinib	osimertinib	celiprolol		pirazinamida	lansoprazol	anastrozol
diazepam	citalopram	bisantreno	oxaliplatino	labetalol	Cardiotónicos	rifampicina	omeprazol	dexlansoprazol
midazolam	clomipramina	bleomicina	paclitaxel	propranolol		rifapentina	pantoprazol	dexrazoxano
lamotrigina	escitalopram	cabazitaxel	palbociclib	talinolol	digoxina	Quinolonas	ranitidina	donepezilo
fenobarbital	fluoxetina	capecitabina	ribociclib					fexofenadina
fenitoina	fluvoxamina	carboplatino	sorafenib	Calcioantagonistas	Anticoagulantes	levofloxacino	Antieméticos	galantamina
ácido valproico	nefazodona	ciclofosfamida	sunitinib					liotironina
topiramato	nortriptilina	citarabina	temozolomida		acenocumarol	Betalactámicos	ondansetrón	lumefantrina
litio	paroxetina	cisplatino	temsirolimus	amlodipino	apixaban		granisetrón	metilfenidato
Opioides	sertralina	crizotinib	trabectedina	nimodipina	dabigatrán	dicloxacilina	palonosetrón	micofenolato
	trimipramina	dactinomicina	trastuzumab	verapamilo	edoxabán		difenhidramina	modafinilo
buprenorfina	trazodona	docetaxel	tipifarnib	Antagonistas receptor angiotensina II	rivaroxabán	ceftriaxona	Corticoides	probenecid
codeína	venlafaxina	doxorrubicina	vemurafenib		warfarina			propofol
dihidrocodeína	Neurolépticos	erlotinib	vinblastina	Alfabloqueantes	Antiplaquetarios	Macrólidos	dexametasona	rasagilina
fentanilo		etopósido	vindesina					rocuronio
hidromorфона	amisulprida	epirubicina	vincristina	losartán	aspirina	azitromicina	metilprednisolona	sevoflurano
loperamida	aripiprazol	everolimus	ciclosporina		clopidogrel			tamoxifeno
morfina	clozapina	fluorouracilo	ifosfamida	Hipolipemiantes	ticagrelor	Antivirales	prednisolona	voriconazol
metadona	olanzapina	gefitinib	peginterferón					
oxicodona	olanzapina	gemcitabina	metotrexato	prazosina		atazanavir		
piritramida	paliperidona	imatinib	sirolimus			dolutegravir		
remifentanilo	quetiapina	irinotecán				efavirenz		
sufentanilo	risperidona	lenalidomida				lamivudina		
tilidina		leucovorina		atorvastatina		lopinavir		
tramadol		mitotano		ezetimiba		nelfinavir		
		mitoxantrona		fluvastatina		nevirapina		
				pravastatina		oseltamivir		
				simvastatina		raltegravir		
						ritonavir		
						tenofovir		
						valganciclovir		
						zidovudina		

Fuente: Elaboración *ad hoc*. La tabla incluye 179 fármacos, con datos extraídos de la base de datos del portal web de acceso libre PharmGKB® en el ítem “Variant Annotations”, que brinda reportes a partir de publicaciones existentes sobre variantes genéticas y fenotipos farmacológicos (<https://www.pharmgkb.org/gene/PA267/variantAnnotation>)

Asimismo, se observaron diferencias significativas en la distribución de la variante genética entre los continentes (Tabla 2). En América, la mayor frecuencia correspondió al genotipo C/T, con un 46 %; en Asia, predominó el genotipo T/T, con un 38 %; y en África, el genotipo C/C fue el más frecuente, con 74 %⁽²²⁻²⁶⁾. Igualmente, esta heterogeneidad entre continentes podría tener implicancias en la relación P-gp con la respuesta a fármacos, la fisiología sistémica o la etiopatogenia de neoplasias^(10, 37-41). Estos aspectos deberán explorarse en futuros estudios.

Los resultados de este estudio refrendan la variabilidad genética entre las poblaciones; sin embargo, existen algunas limitaciones. Por ejemplo, otras variantes dentro del mismo gen podrían revelarse como marcadores principales que afecten la funcionalidad de la proteína que codifican. Asimismo, el tamaño de la muestra no permite extrapolar los valores obtenidos a todo el territorio peruano, ni a las regiones o continentes. Para ello sería necesario evaluar y ampliar la muestra en diferentes regiones, ciudades y niveles de altura.

Resulta fundamental avanzar en las investigaciones y tomar estos hallazgos como base para la implementación de la medicina de precisión en el Perú.

En conclusión, la muestra analizada en este estudio mostró predominancia del genotipo C/T (1236 T>C, gen *ABCB1*), en la población peruana, en función de la procedencia geográfica y la altitud. De igual forma, esta observación resultó muy similar a la observada en otras poblaciones continentales usadas como referencia.

Agradecimientos: A los pobladores que participaron en la investigación, y a las autoridades de las instituciones que desarrollaron la investigación por su apoyo, así como por la gestión de las licencias correspondientes.

Contribución de autoría: ASG, JSS y EBC colaboraron con la conceptualización e investigación; ASG, AAY y PMC, con la curación de datos, el análisis formal y la metodología. Asimismo, ASG, AAY y PMC participaron en la redacción del borrador original. Por último, ASG, JSS y EBC colaboraron con la revisión y edición del manuscrito.

Fuentes de financiamiento: La Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres y la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo financiaron este artículo.

Conflicto de intereses: Las organizaciones que participaron en el financiamiento no intervinieron en el diseño del estudio, la recopilación, el análisis ni la interpretación de los datos, tampoco redactaron el informe ni decidieron enviarlo para su publicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3233. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21093233>

2. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of p-glycoprotein (P-gp) inducers on exposure of p-gp substrates: review of clinical drug-drug interaction studies. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(6):699-714. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00867-1>

3. Tian Y, Lei Y, Wang Y, Lai J, Wang J, Xia F. Mechanism of multidrug resistance to chemotherapy mediated by P-glycoprotein (Review). *Int J Oncol.* 2023;63(5):119. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5567>

4. Patel D, Sethi N, Patel P, Shah S, Patel K. Exploring the potential of P-glycoprotein inhibitors in the targeted delivery of anti-cancer drugs: A comprehensive review. *Eur J Pharm Biopharm.* 2024;198:114267. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114267>

5. Seelig A. P-Glycoprotein: one mechanism, many tasks and the consequences for pharmacotherapy of cancers. *Front Oncol.* 2020;10:576559. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.576559>

6. Murakami T, Bodor E, Bodor N. Factors and dosage formulations affecting the solubility and bioavailability of P-glycoprotein substrate drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(5):555-580. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1902986>

7. Hernández-Lozano I, Mairinger S, Filip T, Sauberer M, Wanek T, Stanek J, et al. PET imaging to assess the impact of P-glycoprotein on pulmonary drug delivery in rats. *J Control Release.* 2022;342:44-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.12.031>

8. Ahmed Juvalé II, Abdul Hamid AA, Abd Halim KB, Che Has AT. P-glycoprotein: new insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease. *Heliyon.* 2022;8(6):e09777. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09777>

9. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, Gow JM, Kroetz DL, Klein TE, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(3):152-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283385a1c>

10. PharmGKB. ABCB1 [Internet]. Stanford: PharmGKB; 2025. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA267/clinicalAnnotation>

11. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2025. Disponible en: <https://www.omim.org/>

12. Valencia E, Marcos P, Barbosa E, Sandoval J, Salazar A. Geographic distribution of the 3435C>T polymorphism of the MDR1 gene in Peruvian populations. *Drug Metab Pers Ther.* 2019;34(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0041>

13. Salazar A, Youn-Ho K, Figueroa-Tataje J, Quijano F, Ore-Chávez D, Sandoval-Sandoval J. Frecuencia del polimorfismo 282 C>T del gen N-Acetiltransferasa (NAT2) en poblaciones peruanas e implicancias en la salud. *Horiz Med.* 2016;16(1):20-31. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2016.v16n1.04>

14. Salazar A, Sandoval J, Mendizábal R, Kikushima F, Madsen H, Garred P, et al. Variantes del gen Mannose Binding Lectin (MBL) en pobladores amazónicos de Andoas-Loreto y su posible implicancia en la salud. *Horiz Med.* 2006;6(1):13-9. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2006.v6n1.02>

15. Valencia E, Chevarría M, Coelho E, Sandoval J, Salazar A. Metabolizer phenotype prediction in different Peruvian ethnic groups through CYP2C9 polymorphisms. *Drug Metab Pers Ther.* 2021;36(2):113-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/dmpt-2020-0146>

16. Alvarado-Yarasca A, Sullón L, Salazar A, Loja B, Miyasato J, Li-Amenero C, et al. Estudio de las variantes alélicas del gen CYP2C9 y monitorización clínica del valproato en plasma como fundamento de la Medicina Personalizada. *Diagnóstico.* 2018;57(2):73-8. Disponible en: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v57i2.79>

17. Marcos-Carbajal P, Allca-Muñoz C, Barbosa-Coelho E, Sandoval-Sandoval J, Salazar-Granara A. Distribución por procedencia y altitud del polimorfismo RS5522 del gen NR3C2 receptor de mineralocorticoide en poblaciones peruanas. *Rev Cuerpo Med HNAAA.* 2024;17(2). Disponible en: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.172.2198>

18. Alvarado AT, Salazar-Granara A, Varela N, Quiñones LA, Li-Amenero C, BendeZú MR, et al. Prevalence of GSTM1*0 and CYP1A1*2A (rs4646903) variants in the central Peruvian coastal population: Pilot Study of predictive genetic biomarkers for 4P medicine. *Pharmacia.* 2025;72:1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.72.e145034>

19. Alvarado AT, Saravia M, Losno R, Pariona R, María Muñoz A, Ybañez-Julca RO, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genes associated

Distribución de frecuencias del polimorfismo T1236C en el gen *ABCB1* en las poblaciones peruanas y comparación con poblaciones de América, Asia, Europa, y África

- with tricontinental and Latin American ancestry of Peruvians 2022;16(1):14-26. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1872312815666221213151140>
20. Alvarado AT, Ybañez-Julca R, Muñoz AM, Tejada-Bechi C, Cerro R, Quiñones LA, et al. Frequency of *CYP2D6**3 and *4 and metabolizer phenotypes in three mestizo Peruvian populations. *Pharmacia* 2021;68(4): 891-898. Disponible en: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e75165>
21. Sandoval JR, Salazar-Granara A, Acosta O, et al. Tracing the genomic ancestry of Peruvians reveals a major legacy of pre-Columbian ancestors. *J Hum Genet.* 2013;58(9):627-634. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.73>
22. Harrison P, Ridwan A, Austine-Orimoloye O, Azov A, Barba M, Barnes I, et al. *Ensembl* 2024. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(D1):D891-D899. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1049>
23. Contreras-Castillo S, Plaza A, Stojanova J, Navarro G, Carmona R, Corvalán F, et al. Effect of *CYP3A4*, *CYP3A5*, *MDR1* and *POR* genetic polymorphisms in immunosuppressive treatment in Chilean kidney transplanted patients. *Front Pharmacol.* 2021;12:674117. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.674117>
24. Zaruma-Torres F, Lares-Asseff I, Lima A, Reyes-Espinoza A, Loera-Castañeda V, Sosa-Macias M, et al. Genetic polymorphisms associated to folate transport as predictors of increased risk for acute lymphoblastic leukemia in Mexican children. *Front Pharmacol.* 2016;7:238. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00238>
25. Pagnotta PA, Melito VA, Lavandera JV, Parera VE, Rossetti MV, Zuccoli JR, et al. Role of *ABCB1* and glutathione S-transferase gene variants in the association of porphyria cutanea tarda and human immunodeficiency virus infection. *Biomed Rep.* 2021;14(2):22. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/br.2020.1398>
26. De Castro ANCL, Fernandes MR, de Carvalho DC, de Souza TP, Rodrigues JCG, Andrade RB, et al. Polymorphisms of xenobiotic-metabolizing and transporter genes, and the risk of gastric and colorectal cancer in an admixed population from the Brazilian Amazon. *Am J Transl Res.* 2020;12(10):6626-36. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.2.14223/v1>
27. Ruiz-Linares A, Adhikari K, Acuña-Alonzo V, et al. Admixture in Latin America: geographic structure, phenotypic diversity and self-perception of ancestry based on 7,342 individuals. *PLoS Genet.* 2014;10(9):e1004572. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004572>
28. Sandoval JR, Lacerda DR, Acosta O, Jota MS, Robles-Ruiz P, Salazar-Granara A, et al. The Genetic History of Peruvian Quechua-Lamistas and Chankas: Uniparental DNA Patterns among Autochthonous Amazonian and Andean Populations. *Ann Hum Genet.* 2016;80(2):88-101. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ahg.12145>
29. Fitz-James MH, Cavalli G. Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Nat Rev Genet.* 2022;23(6):325-341. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00438-5>
30. Bigham AW. Genetics of human origin and evolution: high-altitude adaptations. *Curr Opin Genet Dev.* 2016;41:8-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2016.06.018>
31. Song W, Shi Y, Wang W, Pan W, Qian W, Yu S, et al. A selection pressure landscape for 870 human polygenic traits. *Nat Hum Behav.* 2021;5(12):1731-1743. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01231-4>
32. Pena SDJ, Santos FR, Tarazona-Santos E. Genetic admixture in Brazil. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(4):928-938. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31853>
33. Han E, Carbonetto P, Curtis RE, Wang Y, Granka JM, Byrnes J, et al. Clustering of 770,000 genomes reveals post-colonial population structure of North America. *Nat Commun.* 2017;8:14238. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncomms14238>
34. Bryc K, Durand EY, Macpherson JM, Reich D, Mountain JL. The genetic ancestry of African Americans, Latinos, and European Americans across the United States. *Am J Hum Genet.* 2015;96(1):37-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.11.010>
35. González-Medina L, Barquera R, Delgado-Aguirre H, Clayton S, Adalid-Sáinz C, Arrieta-Bolaños E, et al. Genetic diversity of HLA system in two populations from Durango, Mexico: Durango city and rural Durango. *Hum Immunol.* 2020;81(9):489-491. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.06.005>
36. Ziyatdinov A, Torres J, Alegre-Díaz J, Backman J, Mbachou J, Turner M, et al. Genotyping, sequencing and analysis of 140,000 adults from Mexico City. *Nature.* 2023;622(7984):784-793. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06595-3>
37. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, et al. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):563-572. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>
38. Jin H, Zhang C, Zwahlen M, von Feilitzen K, Karlsson M, Shi M, et al. Systematic transcriptional analysis of human cell lines for gene expression landscape and tumor representation. *Nat Commun.* 2023 14(1):5417. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41132-w>
39. Uhlen M, Zhang C, Lee S, Sjöstedt E, Fagerberg L, Bidkhor G, et al. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. *Science.* 2017;357(6352):eaan2507. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.aan2507>
40. Karlsson M, Zhang C, Méar L, Zhong W, Digre A, Katona B, et al. A single-cell type transcriptomics map of human tissues. *Sci Adv.* 2021;7(31):eabh2169. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh2169>
41. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics: tissue-based map of the human proteome. *Science.* 2015;347(6220):1260419. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.1260419>