



**UNIVERSIDAD DE CONCEPCION  
FACULTAD DE FARMACIA**

**PROGRAMA DE MAGISTER EN BIOQUIMICA CLINICA E INMUNOLOGIA**

**INFLUENCIA DE POLIMORFISMOS EN GENES DEL  
METABOLISMO INTRACELULAR DEL COLESTEROL SOBRE LA  
RESPUESTA A ATORVASTATINA EN POBLACION CHILENA  
AMERINDIA**

PROFESOR GUIA: Dr. Daniel Durán Sandoval  
Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología  
Facultad de Farmacia - Universidad de Concepción

TESIS PARA SER PRESENTADA A LA DIRECCIÓN DE POSTGRADO DE LA  
UNIVERSIDAD DE CONCEPCION

**T.M Jenny Dannela Lagos Gutiérrez**

Concepción-Chile

2011



## 1. RESUMEN

La variabilidad en la respuesta al tratamiento con estatinas se ha asociado a la presencia de polimorfismos en genes codificantes para proteínas de la homeostasis intracelular del colesterol, directamente vinculados al mecanismo terapéutico del medicamento. Este estudio evaluó la influencia del polimorfismo *SREBP-2* G1784C (rs4822063) y *SCAP* A2386G (rs12487736), sobre la respuesta a Atorvastatina (10mg/día) en 46 individuos hipercolesterolémicos de la ciudad de Concepción. Al grupo de estudio se le determinaron niveles de lípidos antes y después de 4 semanas de tratamiento. Además de la genotipificación de los polimorfismos, se identificó la presencia de haplogrupos amerindios A, B, C y D en ADN mitocondrial. Para evaluar potenciales diferencias poblacionales en las frecuencias de los polimorfismos analizados, se incluyó un grupo de 50 sujetos normocolesterolémicos no amerindios de origen caucásico. Del total de individuos, el 90% resultó amerindio, definido por la presencia de algún haplogrupo mitocondrial. En respuesta al tratamiento, el haplogrupo B presentó menor reducción de colesterol total ( $p=0.0093$ ) mientras que el haplogrupo C presentó niveles más bajos de colesterol total posterior a la terapia ( $p=0,0434$ ) y mayor reducción de colesterol total respecto al B (C:  $-33\% \pm 14\%$  v/s B:  $-16\% \pm 16,4\%$ ,  $p=0,0093$ ). Las frecuencias alélicas para el polimorfismo *SREBP-2* G1784C fueron de 0,338 (alelo G) y de 0,662 (alelo C), mientras que para el polimorfismo *SCAP* A2386G fueron de 0,550 (alelo A) y de 0,450 (alelo G). En cuanto a la variación poblacional en las frecuencias de los polimorfismos, se observó una mayor frecuencia de genotipos mutados para el polimorfismo analizado en el gen *SREBP-2* en amerindios respecto a no amerindios de origen caucásico ( $p<0,001$ ). La influencia de los polimorfismos y sus genotipos sobre la respuesta terapéutica se asoció a la presencia de ambas variantes en un mismo individuo, observándose que portadores de genotipos mutados para ambos polimorfismos presentaron mayor reducción de colesterol total que los portadores de una sola variante ( $-31\%$  v/s  $-21\%$ , respectivamente;  $p=0,0332$ ), coincidiendo con una mayor frecuencia del haplogrupo C en el grupo de mayor respuesta. Además, un mayor número de alelos mutados se asoció a menores niveles de colesterol total pre y post tratamiento. Los resultados permiten concluir que la población incluida en el estudio es predominantemente amerindia. Con respecto al impacto de las variantes analizadas sobre los niveles de lípidos y la respuesta al tratamiento, se observa una influencia positiva sobre la respuesta cuando están presentes ambos polimorfismos, sugiriendo una interacción entre estos genes. Por otro lado, se observa una mayor frecuencia del polimorfismo *SREBP-2* G1784C en amerindios, en contraste a lo descrito en otras poblaciones del mundo. Este estudio constituye la primera evidencia descrita en población amerindia, aportando información relevante acerca de factores genéticos que podrían influir sobre la variabilidad en la respuesta terapéutica a Atorvastatina en población chilena, enfatizando la importancia de caracterizar adecuadamente la etnicidad de una población en estudios genéticos de asociación.

**Palabras claves:** hipercolesterolemia, atorvastatina, amerindio, *SREBP-2*, *SCAP*.