

# Estudio de variantes de los genes OPRM<sub>1</sub> y COMT en una población de la provincia de Chaco (Argentina)



Rebeca González,<sup>1</sup> Diana M. Hohl,<sup>2</sup> Laura A. Glesmann<sup>3</sup> y Cecilia I. Catanesi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Diversidad Genética, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular - IMBICE (CONICET-UNLP-CIC), Argentina

<https://orcid.org/0000-0001-8736-3741>

Correo electrónico: gonzalezrebe85@gmail.com

<sup>2</sup> Laboratorio de Diversidad Genética, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular - IMBICE (CONICET-UNLP-CIC)

<https://orcid.org/0000-0001-9799-1629>

Correo electrónico: dianamhohl@gmail.com

<sup>3</sup> Clínica Veterinaria Don Pablo-Montecarlo-Misiones, Argentina

<https://orcid.org/0000-0002-6532-6015>

Correo electrónico: laugles@gmail.com

<sup>4</sup> Laboratorio de Diversidad Genética, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular - IMBICE (CONICET-UNLP-CIC)

Universidad Nacional de La Plata

<https://orcid.org/0000-0002-5970-5027>

Correo electrónico: ccatanesi@imbice.gov.ar

Recibido:  
2 de diciembre de 2021  
Aceptado:  
1 de mayo de 2022

doi: 10.34096/runa.v43i2.10829

## Resumen

Se ha demostrado que los fenotipos humanos complejos, entre ellos los referidos a ciertas patologías y respuesta a fármacos, están determinados en gran medida por secuencias codificantes del genoma que pueden presentar variaciones asociadas a la ancestría y la procedencia geográfica de los individuos o poblaciones. En Argentina, la población de la provincia de Chaco presenta una gran diversidad generada por la coexistencia de comunidades nativas y foráneas, cuya base genética en relación con fenotipos complejos no ha sido estudiada en profundidad. El presente trabajo representa una contribución al conocimiento de la diversidad genética existente en poblaciones humanas chaqueñas de diferente origen, y revela variaciones significativas en la secuencia de los genes OPRM1 y COMT, los cuales modulan la transmisión de la sensación dolorosa y la respuesta a analgésicos. En el futuro, esta información podrá ser tenida en cuenta en decisiones médicas que involucren el tratamiento y prevención del dolor en cada paciente, de acuerdo con la tendencia actual hacia la medicina genómica personalizada.

## Palabras clave

Variantes génicas; Poblaciones mixtas; Poblaciones nativas; Estructura poblacional



## Study on variants of OPRM1 and COMT genes in a population from the province of Chaco (Argentina)

### Abstract

#### Key Words

Genetic variants; Admixed populations; Native populations; Population structure

It has been demonstrated that complex human phenotypes, including those related to certain pathologies and drug response, are largely determined by genome coding sequences that may vary according to the ancestry and geographical origin of individuals or populations. In Argentina, the human population of the province of Chaco presents a great population diversity, given by the coexistence of native and foreign communities, whose genetic background, in relation to complex phenotypes, has not been studied in depth. The present work represents a contribution to the knowledge of the genetic diversity of Chaco human populations of different origin, revealing significant variation in the sequence of the OPRM1 and COMT genes, which modulate the transmission of the painful sensation and the response to analgesics. In the future, this information could be taken into account in medical decisions involving treatment and prevention of pain in each patient, leading to what is currently known as personalized genomic medicine.

## Estudo de variantes dos genes OPRM1 e COMT na população da província de Chaco (Argentina)

### Resumo

#### Palavras-chave

Variantes genéticas; Populações mistas; Populações nativas; Estrutura populacional

Foi demonstrado que fenótipos humanos complexos, incluindo aqueles relacionados a certas patologias e respostas a drogas, são em grande parte determinados por sequências de codificação do genoma que podem apresentar variações associadas à ancestralidade e à origem geográfica das indivíduos ou populações. Na Argentina, a população humana da província do Chaco apresenta uma grande diversidade gerada pela coexistência de comunidades nativas e estrangeiras, cuja base genética em relação a fenótipos complexos não foi estudada em profundidade. O presente trabalho representa uma contribuição para o conhecimento da diversidade de populações humanas do Chaco de diferentes origens, revelando variações significativas na sequência dos genes OPRM1 e COMT, que modulam a transmissão da sensação de dor e a resposta aos analgésicos. No futuro, essa informação poderia ser levada em conta nas decisões médicas que envolvem o tratamento e a prevenção da dor de cada paciente, levando ao que atualmente é conhecido como medicina genômica personalizada.

### Introducción

Las poblaciones humanas de diferente ancestría y procedencia geográfica han mostrado diferente prevalencia de fenotipos complejos, como los relacionados con ciertas patologías o en la respuesta a determinados fármacos (Kreek, Bart, Lilly, Laforge y Nielsen, 2005). En particular, para la población argentina se han informado diferencias significativas en la variación de genes implicados en mecanismos de transmisión de la sensación dolorosa y la respuesta a analgésicos (López Soto y Catanesi, 2015; Raggio, González, Hohl, Glesmann y Catanesi, 2018). Entre los genes que influyen sobre estos mecanismos, el gen

OPRM1 codifica el receptor opioide mu, el más importante del sistema opioide endógeno, el cual es activado principalmente por encefalinas y betaendorfinas del mismo sistema, y el que presenta mayor afinidad por la morfina como opioide exógeno. La activación de estos receptores reduce la sensación dolorosa y genera alivio. El gen OPRM1 presenta numerosos polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), algunos de los cuales generan cambios en la estructura proteica, modificando la percepción del dolor y el efecto antinociceptivo de los fármacos opiáceos (López Soto, Agosti, Catanesi y Raingo, 2013; Owusu Obeng, Hamadeh y Smith, 2017; Palada, Kaunisto y Kalso, 2018).

Por otra parte, el gen COMT codifica la enzima catecol-O-metiltransferasa, que controla la neurotransmisión adrenérgica y dopaminérgica. Esta enzima cataliza la transferencia de un grupo metilo a uno de los grupos hidroxilo de las catecolaminas, en presencia de magnesio, para degradarlas. En mamíferos, es la principal enzima involucrada en la degradación metabólica de la dopamina liberada en la corteza frontal (Huerta *et al.*, 2007). El gen COMT contiene un número considerable de SNPs, entre los cuales rs4680 es el más importante y ocasiona un cambio de aminoácido en la proteína codificada y en la modulación de la actividad dopaminérgica (Egan *et al.*, 2001; Kim, Lee, Rowan, Brahim y Dionne, 2006; Henker *et al.*, 2013; Palada *et al.*, 2018).

Actualmente se está estudiando la prevalencia de variantes genéticas en los genes OPRM1 y COMT en poblaciones procedentes de diferentes zonas geográficas del mundo, y su posible relación con los fenotipos de percepción del dolor y respuesta a la analgesia (Rahim-Williams, Riley, Williams y Fillingim, 2012; Perry *et al.*, 2019).

La provincia de Chaco, situada en el noreste de Argentina, posee una importante diversidad poblacional caracterizada por la coexistencia de comunidades tanto de origen nativo como foráneo. Presenta una elevada proporción de habitantes con ancestría nativa americana, a la que se sumó en las centurias recientes el ingreso de inmigrantes de origen principalmente europeo, pero también provenientes de otros países sudamericanos. Sobre esta base se formó la población criolla de origen mixto, a partir de inmigrantes y nativos chaqueños (Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas, 2010). En la actualidad, las comunidades de origen mixto habitan generalmente las zonas urbanas, mientras que algunos grupos nativos propios de la región chaqueña, conservan sus hábitos seminómades y pueden habitar tanto zonas urbanas como rurales (Martínez Sarasola, 2005; Maeder, 2012).

La diversidad genética de algunas poblaciones humanas de la provincia de Chaco ha sido estudiada utilizando marcadores genéticos no codificantes, principalmente de herencia uniparental, como son los que conforman haplotipos mitocondriales y de cromosoma Y (Bianchi *et al.*, 1998; Demarchi y Mitchel, 2004; García y Demarchi, 2006; Bailliet *et al.*, 2009; Di Fabio Rocca *et al.*, 2015; Jurado Medina *et al.*, 2021, entre otros), como así también marcadores genéticos de herencia biparental (Sala, Penacino y Corach, 1997, 1998; Tourret, López-Camelo y Vidal-Rioja, 1999; Tourret, Catanesi y Vidal-Rioja, 2000; Catanesi, Martina, Giovambattista, Zukas y Vidal-Rioja, 2007; Crosetti *et al.*, 2008; Avena *et al.*, 2012; Glesmann, Martina y Catanesi, 2013; Demarchi, 2014, entre otros). Por el contrario, las variaciones localizadas en regiones codificantes del ADN, que pueden incidir en la variación fenotípica, se han explorado en menor extensión (Dejean, Crouau-Roy, Goicoechea, Avena y Carnese, 2004; Parolin y Carnese, 2009; Catanesi y Glesmann, 2015; Raggio *et al.*, 2018).

La población de Misión Nueva Pompeya (MNP) está ubicada en el noroeste de la provincia de Chaco, en el área fitogeográfica del Impenetrable. Esta localidad está expuesta a condiciones climáticas muy extremas y presenta escasas vías de comunicación hacia los principales centros urbanos (Altamirano y Salvay, 1996). La población de Misión Nueva Pompeya está compuesta actualmente por nativos de la comunidad wichí, criollos y residentes temporarios (empleados de la administración pública). Las comunidades wichí actuales proceden de los matacos de Salta, y mantienen con ellos estrechos lazos hasta el presente. Los wichí se encuentran dentro del grupo lingüístico mataco-mataguayo, los cuales, junto con los mataguayo, chorote y chulupí habitaban el Gran Chaco central y austral (Martínez Sarasola, 2005). Estas comunidades habitan zonas rurales y periurbanas en el oeste de la provincia de Formosa, el noroeste de Chaco, el este de Salta y el sudeste de Jujuy. De hábitos cazadores, recolectores y pescadores, actualmente muchos continúan con estas prácticas (Solá, 2009).

Dada la diversidad poblacional existente en la provincia de Chaco, es de particular interés analizar la variabilidad genética que poseen las poblaciones chaqueñas en regiones codificantes del genoma. En este trabajo se presenta la variación de los genes OPRM1 y COMT a través del análisis de marcadores genéticos de un nucleótido (SNPs) en individuos pertenecientes a la población de Misión Nueva Pompeya, y se compara la información obtenida con datos de la población de Resistencia y de la comunidad wichí de la provincia de Chaco (Raggio *et al.*, 2018). El conocimiento de dicha información relacionada con la percepción del dolor es de interés no solo antropológico, sino también médico, teniendo en cuenta que en el futuro puede ser de utilidad para la toma de decisiones referidas al tratamiento y prevención del dolor en cada paciente (Pozo-Rosich, 2012). En este sentido, la medicina genómica personalizada depende del conocimiento de las variantes genéticas locales, para orientar la intervención médica y evitar la extrapolación del conocimiento obtenido en poblaciones de origen europeo (Popejoy y Mc Fullerton, 2016; Dopazo, Llera, Berenstein y González-José, 2019; Sirugo, Williams y Tishkoff, 2019).

## Materiales y métodos

Se obtuvo ADN genómico a partir de muestras de enjuague bucal de 54 individuos habitantes de la localidad de Misión Nueva Pompeya, en el Impenetrable chaqueño (Figura 1). Los participantes voluntarios son pacientes ambulatorios adultos de ambos sexos (23 de sexo femenino y 31 de sexo masculino) que asistieron al hospital público de esa localidad durante el año 2013, cuando fueron convocados para el presente estudio. A fin de realizar comparaciones entre poblaciones chaqueñas, se incluyeron en el análisis datos previamente publicados de individuos de la comunidad wichí (n=27), también habitantes del Impenetrable, y de individuos provenientes de la ciudad capital, Resistencia (n=109) (Raggio *et al.*, 2018).

El proyecto fue previamente aprobado por el Comité de Ética del Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE) y el Ministerio de Salud de la Provincia de Chaco. Todas las muestras fueron tomadas bajo consentimiento informado de los donantes.

Las extracciones de ADN se realizaron mediante un protocolo estándar (Gemmell y Akiyama, 1996) con Proteinasa K y cloruro de litio y se cuantificaron en espectrofotómetro NanoDrop 2000c UV-Vis Spectrophotometer

(Thermo Scientific, USA). La Tabla 1 detalla los SNPs analizados, su ubicación (gen, locus y localización dentro de este), la variación nucleotídica descrita en cada caso y la predicción proteica (cuando existe cambio de aminoácido).

La tipificación de los 11 SNPs se realizó mediante amplificación por PCR alelo-específica o PCR y digestión con enzimas de restricción (RFLP) de acuerdo con publicaciones previas (Bergen *et al.*, 1997; Gelernter, Kranzler y Cubells, 1999; Smith *et al.*, 2005; Beuten, Payne, Ma y Li, 2006; Diatchenko *et al.*, 2006; Huerta *et al.*, 2007; Vargas-Alarcón *et al.*, 2007). La separación de los fragmentos amplificados se realizó por electroforesis en geles de agarosa al 2% o poliacrilamida al 8%, según el tamaño de los fragmentos esperados. El análisis de los datos se realizó mediante el programa Arlequin v.3.5 (Excoffier y Lischer, 2010) para estimar el ajuste al equilibrio de Hardy-Weinberg por test exacto, y la variación entre poblaciones tomadas de a pares, por índice Fst de Wright.

Figura 1. Ubicación geográfica de la población de Misión Nueva Pompeya y de las dos poblaciones consideradas para su comparación en este estudio.

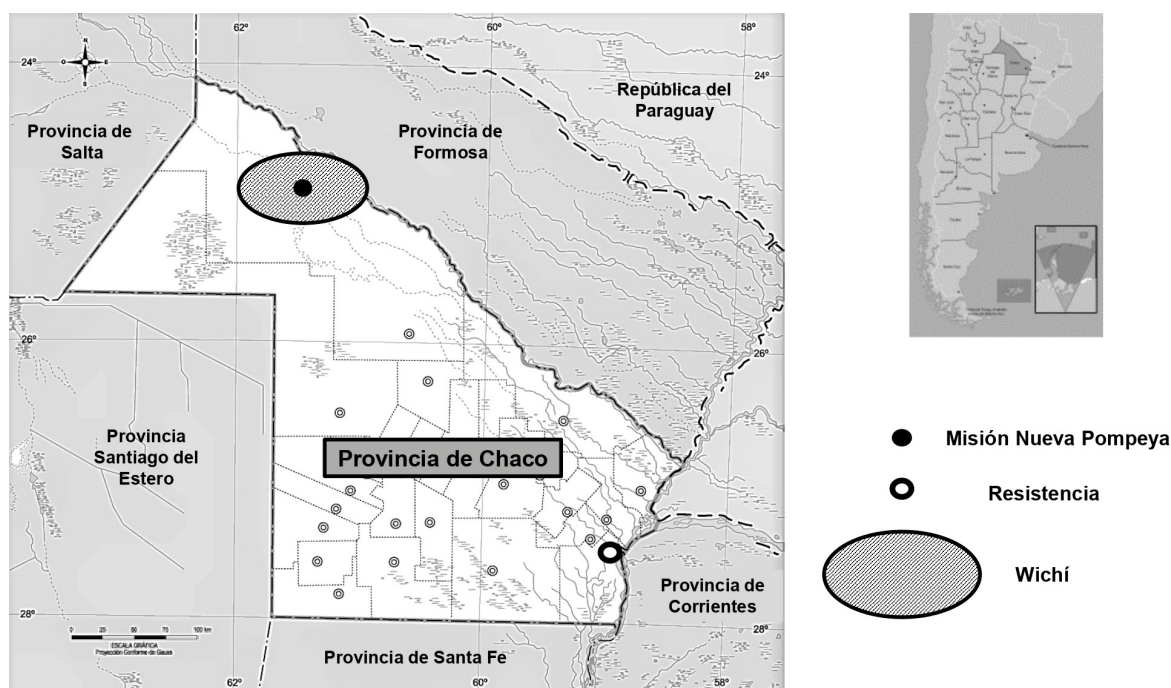


Tabla 1. Polimorfismos genéticos analizados, su localización (GRCh38.p13) y su predicción proteica

Gen	Locus	SNP	Localización (GRCh38.p13)	Nomenclatura de la variante según HGVS		Predicción proteica
				Cromosoma	ARNm	
OPRM1	6q25.2	rs1799972	154039561	NC_000006.12:g.154039561C>T	NM_000914.5:c.17C>T	p.(Ala6Val)
		rs1799971	154039662	NC_000006.12:g.154039662A>G	NM_000914.5:c.118A>G	p.(Asn40Asp)
		rs17174794	154089975	NC_000006.12:g.154089975C>G	NM_000914.5:c.440C>G	p.(Ser147Cys)
		rs2075572	154090869	NC_000006.12:g.154090869G>C	NM_000914.5:c.644-83G>C	p.(=)
		rs540825	154093311	NC_000006.12:g.154093311A>T	NM_000914.5:c.1164+1839A>T	p.(Gln402His)
		rs562859	154093438	NC_000006.12:g.154093438C>T	NM_000914.5:c.1164+1966C>T	p.(Leu445=)
COMT	22q11.21	rs740603	19957654	NC_000022.11:g.19957654A>G	NM_000754.4:c.-91-3545A>G	p.(=)
		rs6269	19962429	NC_000022.11:g.19962429A>G	NM_000754.4:c.1-98A>G	p.(=)
		rs4633	19962712	NC_000022.11:g.19962712C>T	NM_000754.4:c.186C>T	p.(His62=)
		rs4818	19963684	NC_000022.11:g.19963684C>G	NM_000754.4:c.408C>G	p.(Leu136=)
		rs4680	19963748	NC_000022.11:g.19963748G>A	NM_000754.4:c.472G>A	p.(Val158Met)

## Resultados

En las Tablas 2a y 2b se presentan respectivamente las frecuencias genotípicas y alélicas observadas para cada uno de los once SNPs estudiados. Las frecuencias genotípicas halladas en ambos genes se ajustaron al equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0,05$ ) para la muestra de la población de Misión Nueva Pompeya (MNP), salvo el SNP rs17174794 de OPRM1, que resultó monomórfico.

Tabla 2. Frecuencias genotípicas (a) y alélicas (b) de los SNPs analizados en las poblaciones de Misión Nueva Pompeya MNP (el presente trabajo), Resistencia y Wichí (Raggio et al., 2018). Tamaños muestrales para MNP: COMT n=54; OPRM1 n=30.

2a).

Gen	SNP	Genotipo	MNP	Resistencia	Wichí
OPRM1	rs1799972	CC	0,967	0.984	1
		CT	0,033	0.016	0
		TT	0	0	0
	rs1799971	AA	0,467	0.606	0.769
		AG	0,533	0.345	0.192
		GG	0	0.049	0.039
	rs17174794	CC	1	0.976	1
		CG	0	0.024	0
		GG	0	0	0
	rs2075572	CC	0,276	0.160	0.269
		CG	0,586	0.480	0.539
		GG	0,138	0.360	0.192
	rs540825	TT	0,483	0.550	0.769
		TA	0,448	0.383	0.154
		AA	0,069	0.067	0.077
rs562859	TT	0,37	0.556	0.615	
	TC	0,444	0.379	0.308	
	CC	0,185	0.065	0.077	
COMT	rs740603	AA	0,389	0.198	0.864
		AG	0,556	0.528	0.136
		GG	0,056	0.274	0
	rs6269	AA	0,531	0.417	0.769
		AG	0,449	0.444	0.231
		GG	0,02	0.139	0
	rs4633	CC	0,269	0.278	0,185
		TC	0,596	0.583	0.482
		TT	0,135	0.139	0.333
	rs4818	CC	0	0.111	0
		GC	0,404	0.407	0.160
		GG	0,596	0.482	0.840
	rs4680	AA	0,102	0.148	0.154
		AG	0,633	0.537	0.500
		GG	0,265	0.315	0.346

2b)

Gen	SNP	Alelo	MNP	Resistencia	Wichí
OPRM1	rs1799972	C	0,983	1,000	1,000
		T	0,017	0,000	0,000
	rs1799971	A	0,733	0,750	0,865
		G	0,267	0,250	0,135
	rs17174794	C	1,000	0,986	1,000
		G	0,000	0,014	0,000
	rs2075572	C	0,569	0,368	0,462
		G	0,431	0,632	0,538
	rs540825	A	0,293	0,243	0,154
		T	0,707	0,757	0,846
rs562859	C	0,407	0,250	0,231	
	T	0,593	0,750	0,769	
COMT	rs740603	A	0,667	0,462	0,932
		G	0,333	0,538	0,068
	rs6269	A	0,755	0,634	0,885
		G	0,245	0,366	0,115
	rs4633	C	0,567	0,569	0,574
		T	0,433	0,431	0,426
	rs4818	C	0,202	0,315	0,080
		G	0,798	0,685	0,920
	rs4680	A	0,418	0,417	0,404
		G	0,582	0,583	0,596

La Tabla 3 muestra la comparación entre poblaciones tomadas de a pares mediante índice Fst. Todas las comparaciones resultaron significativas para un nivel de confianza del 95% ( $p < 0,05$ ), con el mayor valor de diferenciación en la comparación de la población de Resistencia con la nativa wichí ( $p < 0,001$ ).

Tabla 3. Porcentajes de diferenciación entre poblaciones tomadas de a pares (índice Fst/valores de probabilidad). Todos los valores resultaron significativos ( $p < 0,05$ ).

	Misión Nueva Pompeya	Resistencia
Resistencia	1,507%/ $p=0,03604 \pm 0,0148$	*
Wichí	2,145%/ $p=0,04505 \pm 0,0152$	2,744%/ $p=0,00000 \pm 0,0000$

## Discusión

En este trabajo se presenta la variación de 11 marcadores genéticos de tipo SNP localizados en los genes OPRM1 y COMT en la población de Misión Nueva Pompeya; el conocimiento de la variación de estos genes es de particular interés por su potencial utilización en medicina paliativa personalizada.

Si bien la localidad de MNP se sitúa en un lugar de difícil acceso en el Impenetrable chaqueño (Altamirano y Salvay, 1996), los resultados obtenidos en este trabajo sugieren una considerable diversidad poblacional, con solo



un hallazgo de ausencia de variación para un marcador del gen OPRM1. En un trabajo previo con marcadores genéticos de tipo STR e indel localizados en cromosoma X (Glesmann, 2015), la población de MNP mostró valores de heterocigosis observada mayores que los de heterocigosis esperada, lo cual apoyaría la existencia de miscegenación en dicha población. En este sentido, la población de esta localidad mantiene cierto flujo migratorio con otras localidades de Chaco, dado principalmente por jóvenes que viajan para llevar a cabo estudios universitarios o en busca de trabajo y suelen volver a su lugar de nacimiento, muchas veces con familias conformadas (Maeder, 2012). Se suma a este flujo un conjunto de trabajadores estatales que provienen de la capital del departamento Gral. Güemes, así como también de la capital provincial.

Cuando se compararon los datos de la población de MNP con aquellos de la población de Resistencia, por un lado, y la comunidad Wichí, por otro, en ambos casos se observaron diferencias significativas.

La población de Resistencia está formada por descendientes de criollos y europeos (principalmente italianos) y descendientes de los pueblos nativos (mayormente de la comunidad qom). Resistencia ocupa un área muy conectada con la ciudad capital de Corrientes a través del río Paraná y presenta un flujo migratorio mucho mayor que MNP, con movimientos desde la zona rural y del interior provincial hacia la capital chaqueña, que ocasiona el crecimiento de esta población urbana (De Pompert de Valenzuela, 2008). Según datos del INDEC (2010), Resistencia es la ciudad más poblada de su provincia y la segunda del noreste argentino. En consecuencia, a pesar de encontrarse en la misma provincia, la diferente accesibilidad influye de manera importante en la diferenciación de MNP con el área capitalina que, por su ubicación geográfica, es una importante zona de intercambio del noreste argentino, en contraste con el bajo flujo de personas en la localidad del Impenetrable.

Con respecto a las diferencias halladas en la comparación de MNP con la población wichí, las causas de estas observaciones serían distintas de las mencionadas en la comparación con la ciudad capital. Las comunidades wichí habitan en el Impenetrable, en muchos casos en los alrededores de la localidad de MNP, por lo tanto, la distancia no sería un factor determinante de diferenciación entre poblaciones. En su lugar, juegan un papel central las diferencias culturales y el modo de vida de estas comunidades como factor de aislamiento de la población mixta urbana, e incluso de otras comunidades nativas, lo cual lleva a evitar uniones de pareja con individuos por fuera de la propia comunidad (Franceschi y Dasso, 2010). Asimismo, la población wichí ha estado sometida a un proceso de deriva genética importante que estaría actuando aún en la actualidad y que se ve reflejado en la ausencia de algunos genotipos para tres SNPs de COMT (lo cual conduce a desajustes en el equilibrio de Hardy-Weinberg) y en la fijación de un alelo para dos SNPs de OPRM1. La pérdida de alelos y la tendencia a la fijación alélica y al monomorfismo son características de la deriva genética. Si bien el tamaño de muestra analizado para esta comunidad es reducido, los efectos de la deriva son claros, e incluso se han informado con mayor número de individuos analizados, haciéndose también extensivos a otras comunidades nativas chaqueñas (Goicoechea *et al.*, 2001; Demarchi y Mitchel, 2004; Catanesi *et al.*, 2007; Crosetti *et al.*, 2008; Toscanini *et al.*, 2008; Glesmann *et al.*, 2013; Catanesi *et al.*, 2015).

Cabe mencionar que la población capitalina de Resistencia y la comunidad wichí mostraron el mayor valor de diferenciación interpoblacional, con un  $F_{st}$  de 2,744%. Teniendo en cuenta que se trata de regiones codificantes, cuya

secuencia nucleotídica es más conservada que la de regiones no codificantes, este valor resulta considerable. Dicha diferenciación encuentra sustento en distintos factores. Un trabajo previo de Di Fabio Rocca y colaboradores (2015) sobre linajes uniparentales de los resistencianos mostró un 67% de linajes mitocondriales nativos, pero no se hallaron linajes masculinos nativos, asimetría propia del mestizaje entre europeos y nativos que es característica de las poblaciones latinoamericanas (Wang *et al.*, 2008; Hedrick, 2017; Caputo *et al.*, 2021). Debe considerarse la gran movilidad de individuos en la población resistenciana, que comparte actividades laborales y académicas con la vecina ciudad (también capital) de Corrientes, con la cual no presenta diferencias significativas para OPRM1 (Raggio *et al.*, 2018). Otro factor a tener en cuenta es el efecto de la deriva genética, que ha sido demostrada como proceso de cambio de fuerte influencia sobre la diversidad de las comunidades nativas chaqueñas, como se comentó más arriba.

Los estudios que involucran poblaciones latinoamericanas muestran diferenciación en la comparación de estas con otras poblaciones del mundo (Huerta *et al.*, 2007; Vargas-Alarcón *et al.*, 2007), pero las diferencias halladas entre poblaciones en este trabajo marcan la gran diversidad que existe en las poblaciones de la provincia de Chaco.

Hasta el momento, para la población argentina no se cuenta con suficiente información acerca de los efectos de estas diferencias de variación genética sobre la percepción del dolor y el requerimiento de analgesia. Los estudios sobre la variabilidad de los genes relacionados con la sensibilidad al dolor y la respuesta a analgésicos como OPRM1 y COMT son un paso previo fundamental para la toma de decisiones a la hora de indicar un tratamiento paliativo personalizado. La caracterización de variantes genéticas asociadas a sensibilidad al dolor y respuesta a su tratamiento es una tarea aún pendiente tanto en la población argentina como en la de países vecinos. El planteamiento de estas cuestiones ha conducido a emprender estudios regionales, como es el caso en Argentina del proyecto colaborativo PoblAr, de reciente inicio, que tiene como objetivo producir información genética de calidad y generar un banco de datos genéticos de nuestra población (Dopazo *et al.*, 2019). La información que se obtenga promete no solo brindar tratamiento a un abanico de enfermedades, sino también contribuir a la aplicación de tratamientos analgésicos o paliativos específicos, basados en datos propios y no en aquellos obtenidos de otras poblaciones.

### *Financiamiento*

Este trabajo se realizó con fondos de PIP 2015-0930 CONICET, Idea-Proyecto para Unidades Ejecutoras 2017 PUE-0105 CONICET y Proyecto I+D bienal 2019-2020 UNLP.

### *Agradecimientos*

Agradecemos al Lic. Raúl Jorge Bridi, al Dr. Pablo F. Martina, y a los directivos y el personal del Hospital Regional de Misión Nueva Pompeya, Dr. Cristian Mussin y Bioq. Alejandro Tapia, por su valioso aporte en la recolección de muestras. Agradecemos también al personal del Ministerio de Salud de la Provincia de Chaco por el apoyo brindado al proyecto, y a los participantes voluntarios que donaron su material biológico para realizar este estudio.

## Biografías

Rebeca González. Licenciada en Biotecnología y Biología Molecular, UNLP. Estudiante del Doctorado de la Facultad de Ciencias Exactas, área Ciencias Biológicas (UNLP). Becaria doctoral del CONICET. Actualmente investiga la genética de la migraña con aura en el Laboratorio de Diversidad Genética, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE).

Laboratorio de Diversidad Genética, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular - IMBICE (CONICET-UNLP-CIC)

Diana M. Hohl. Licenciada en Biotecnología y Biología Molecular, UNLP. Estudiante del Doctorado de la Facultad de Ciencias Exactas, área Ciencias Biológicas (UNLP) y becaria del CONICET. Desarrolla su trabajo de investigación en el Laboratorio de Diversidad Genética del Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE), sobre la genética del color del iris en la población bonaerense. Laboratorio de Diversidad Genética, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular - IMBICE (CONICET-UNLP-CIC)

Laura A. Glesmann. Licenciada en Genética, FCEQyN-UNAM. Doctora en Ciencias Naturales de la Facultad de Ciencias Naturales y Museo, UNLP. Clínica Veterinaria Don Pablo-Montecarlo-Misiones.

Cecilia I. Catanesi. Doctora en Ciencias Naturales, Profesora a cargo de la cátedra de Genética de la Facultad de Ciencias Naturales y Museo, UNLP. Investigadora Independiente de CONICET. Responsable del Laboratorio de Diversidad Genética del IMBICE.

Laboratorio de Diversidad Genética, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular - IMBICE (CONICET-UNLP-CIC)

Cátedra de Genética, Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata (FCNyM-UNLP)

## Referencias bibliográficas

- » Altamirano, M. y Salvay, C. (1996). *Misión Nueva Pompeya, Labor franciscana entre los "Wichi" del territorio del Chaco (1899-1949)*. Resistencia, Chaco, Argentina: edición de los autores.
- » Avena, S., Via, M., Ziv, E., Pérez-Stable, E. J., Gignoux, C. R., Dejean, C., Huntsman, S., Torres-Mejía, G., Dutil, J., Matta, J. L., Beckman, K., González Burchard, E., Parolin, M. L., Goicoechea, A., Acreche, N., Boquet, M., Ríos Part, M. D. C., Fernández, V., Rey, J., Stern, M. C., Carnese, R. F. y Fejerman, L. (2012). Heterogeneity in Genetic Admixture across Different Regions of Argentina. *PLoS one*, 7(4): e34695. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034695>
- » Bailliet, G., Ramallo, V., Muzzio, M., García, A., Santos, M.R., Alfaro, E. L., Dipierri, J. E., Salceda, S., Carnese, F. R., Bravi, C. M., Bianchi, N. O. y Demarchi, D. A. (2009). Brief communication: Restricted geographic distribution for Y-Q\* paragroup in South America. *American Journal of Physical Anthropology*, 140(3), 578-582. doi: <https://doi.org/10.1002/ajpa.21133>
- » Bergen, A. W., Kokoszka, J., Peterson, R., Long, J. C., Virkkunen, M., Linnoila, M. y Goldman D. (1997). Mu opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence. *Molecular Psychiatry*, 2(6), 490-494. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000331>
- » Beuten, J., Payne, T. J., Ma, J. Z. y Li, M. D. (2006). Significant association of catechol-O-methyltransferase (COMT) haplotypes with nicotine dependence in male and female smokers of two ethnic populations. *Neuropsychopharmacology*, 31(3), 675-84. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300997>
- » Bianchi, N. O., Catanesi, C., Bailliet, G., Martínez-Marignac, V. L., Bravi, C. M., Vidal-Rioja, L. B., Herrera, R. J. y López-Camelo, J. S. (1998). Characterization of ancestral and derived Y-chromosome haplotypes of New World native population. *American Journal of Human Genetics*, 63, 1862-1871. doi: <https://doi.org/10.1086/302141>
- » Caputo, M., Amador, M. A., Sala, A., Riveiro Dos Santos A., Santos, S. y Corach, D. (2021). Ancestral genetic legacy of the extant population of Argentina as predicted by autosomal and X-chromosomal DIPs. *Molecular Genetics and Genomics*, 296(3), 581-590. doi: <https://doi.org/10.1007/s00438-020-01755-w>
- » Catanesi, C. I. y Glesmann, L. A. (2015). Genetic drift among Native people from South American Gran Chaco region affects interleukin 1 receptor antagonist variation. En J. Richardson (Ed.), *Natural selection and genetic drift* (pp. 101-118). Nueva York: Nova Publishers.
- » Catanesi, C. I., Martina, P. F., Giovambattista, G., Zukas P. y Vidal Rioja, L. (2007). Geographic Structure of Five X-STRs in South American Indians from the Gran Chaco Region. *Human Biology*, 79, 463-474. doi: <https://doi.org/10.1353/hub.2007.0049>
- » Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas (2010). Censo del Bicentenario Pueblos Originarios Región Nordeste Argentino. Recuperado de [https://trabajo.gob.ar/downloads/pueblosindigenas/pueblos\\_originarios\\_NEA.pdf](https://trabajo.gob.ar/downloads/pueblosindigenas/pueblos_originarios_NEA.pdf)
- » Crosetti, S. G., Demarchi, D. A., Raimann, P. E., Salzano, F. M., Hutz, M. H. y Callegari-Jacques, S. M. (2008). Autosomal STR genetic variability in the Gran Chaco Native Population: Homogeneity or heterogeneity? *American Journal of Human Biology*, 20, 704-711. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.20798>

- » Dejean, C., Crouau-Roy, B., Goicoechea, A., Avena, S. A., Carnese, F. R. (2004). Genetic variability in Amerindian populations of Northern Argentina. *Genetics and Molecular Biology*, 27(4), 489-495. doi: <https://doi.org/10.1590/S1415-47572004000400004>
- » De Pompert de Valenzuela, M. C. (2008). *El poblamiento del Chaco*. Corrientes: Moglia.
- » Demarchi, D. A. (2014). Análisis de la estructura genética en poblaciones nativas del Gran Chaco. *Folia Histórica del Nordeste*, 22, 169-185. doi: <https://doi.org/10.30972/fhn.02255>
- » Demarchi, D. y Mitchel, R. (2004). Genetic Structure and Gene Flow in Gran Chaco Populations of Argentina: Evidence from Y-Chromosome Markers. *Human Biology*, 76(3), 413-429. doi: <https://doi.org/10.1353/hub.2004.0043>
- » Diatchenko, L., Nackley, A. G., Slade, G. D., Bhalang, K., Belfer, I., Max, M. B., Goldman, D. y Maixner, W. (2006). Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*, 125(3), 216-224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.05.024>
- » Di Fabio Rocca, F., Glesmann, L. A., Patiño, J., Dejean, C., Carnese, F. R., Catanesi, C. I. y Avena, S. (2015). Determinación de linajes uniparentales en una muestra poblacional de la ciudad de Resistencia, Chaco. En M. Kowalewski y M. Raño (Eds.), *Libro de resúmenes XII Jornadas Nacionales de Antropología Biológica, Corrientes, Argentina* (p. 141). Corrientes. Libro-de-Resumenes-XII-JNAB\_Corrientes-2015.pdf
- » Dopazo, H., Llera, A. S., Berenstein, M. y González-José, R. (2019). Genomas, enfermedades y medicina de precisión: un Proyecto Nacional. *Ciencia, Tecnología y Política*, 2(2), 1-10. doi: <https://doi.org/10.24215/26183188e019>
- » Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D. y Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val-Met genotype on frontal lobe function and risk schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 6917-6922. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.111134598>
- » Excoffier, L. y Lischer, H. E. L. (2010). Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Molecular Ecology Resources*, 10, 564-567. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x>
- » Franceschi, Z. A. y Dasso, M. C. (2010). *Etno-Graffias, la escritura como testimonio entre los Wichí. El universo Wichí: historia y cultura*. Buenos Aires: Corregidor.
- » García, A. y Demarchi, D. (2006). Linajes parentales amerindios en poblaciones del Norte de Córdoba. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 8(1), 57-71.
- » Gelernter, J., Kranzler, H. R. y Cubells, J. (1999). Genetics of two mu opioid receptor gene (OPRM1) exon I polymorphisms: populations studies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects. *Molecular Psychiatry*, 4, 476-483. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000556>
- » Gemmel, N. y Akiyama, S. (1996). An efficient method for the extraction of DNA from vertebrate tissues. *Trends in genetics*, 12(9), 338-339. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(96\)80005-9](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(96)80005-9)
- » Glesmann, L. A. (2015). *Análisis de polimorfismos genéticos de cromosoma X y búsqueda de marcadores étnicos chaqueños (tesis de doctorado)*. Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.
- » Glesmann, L. A., Martina, P. F. y Catanesi, C. I. (2013). Genetic variation of X-STRs in the Wichí population from Chaco province, Argentina. *Human Biology*, 85, 687-697. doi: <https://doi.org/10.3378/027.085.0503>

- » Goicoechea, A. S., Carnese, F. R., Dejean, C., Avena, S. A., Weimer, T. A., Franco, M. H., Callegari-Jacques, S. M., Estalote, A. C., Simões, M. L., Palatnik, M. y Salzano, F. M. (2001). Genetic relationships between Amerindian populations of Argentina. *American Journal of Physical Anthropology*, 115(2), 133-143. doi: <https://doi.org/10.1002/ajpa.1063>
- » Hedrick, P. W. (2017). Ancestry dynamics in a South American population: The impact of gene flow and preferential mating. *American Journal of Physical Anthropology*, 163(3), 474-479. doi: <https://doi.org/10.1002/ajpa.23220>
- » Henker, R. A., Lewis, A., Dai, F., Lariviere, W. R., Meng, L., Gruen, G. S., Sereika, S. M., Pape, H., Tarkin, I. S., Gowda, I. y Conley, Y. P. (2013). The associations between OPRM1 and COMT genotypes and postoperative pain, opioid use, and opioid-induced sedation. *Biological Research for Nursing*, 15(3), 309-17. doi: <https://doi.org/10.1177/1099800411436171>
- » Huerta, D., Acosta, O., Polo, S., Martínez, R., Oré R. y Miranda, C. (2007). Polimorfismo Val108/158Met en el gen dopaminérgico catecol-metil transferasa (COMT) en una población mixta peruana y su importancia para los estudios neuropsiquiátricos. *Anales de la Facultad de Medicina*, 68, 321-327. doi: <https://doi.org/10.15381/anales.v68i4.1196>
- » Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC) (2010). Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas. Recuperado de <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-18-77>
- » Jurado Medina, L. S., Paz Sepúlveda, P. B., Ramallo, V., Sala, C., Beltramo, J., Schwab, M., Motti, J. M. B., Santos, M. R., Cuello, M. V., Salceda, S., Dipierri, J. E., Alfaro Gómez, E. L., Muzzio, M., Bravi, C. M. y Bailliet, G. (2021) Continental Origin for Q Haplogroup Patrilineages in Argentina and Paraguay. *Human Biology*, 92(2), 63-80. doi: <https://doi.org/10.13110/humanbiology.92.2.01>
- » Kim, H., Lee, H., Rowan, J., Brahim, J. y Dionne, R. (2006). Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans. *Molecular Pain*, 2(1), 24. doi: <https://doi.org/10.1186/1744-8069-2-24>
- » Kreek, M. J., Bart, G., Lilly, C. Laforge, K. S. y Nielsen, D. A. (2005). Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacological Reviews*, 57(1), 1-26. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.57.1.1>
- » López Soto, E. J., Agosti, F., Catanesi, C. I. y Raingo, J. (2013). Impact of A118G polymorphism on the Mu opioid receptor function in pain. *Journal of Pain & Relief*, 2, 119-124. doi: <https://doi.org/10.4172/2167-0846.1000119>
- » López Soto, E. J. y Catanesi, C. I. (2015). Human population genetic structure detected by pain-related mu opioid receptor gene polymorphisms. *Genetics and Molecular Biology*, 38, 152-155. doi: <https://doi.org/10.1590/S1415-4757382220140299>
- » Maeder, E. J. A. (2012). *Historia del Chaco*. Resistencia: Contexto.
- » Martínez Sarasola, C. (2005). *Nuestros paisanos los indios*. Buenos Aires: EMECÉ.
- » Owusu Obeng, A., Hamadeh, I. y Smith, M. (2017). Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*, 37, 1105-1121. doi: <https://doi.org/10.1002/phar.1986>
- » Palada, V., Kaunisto, M. A. y Kalso, E. (2018). Genetics and genomics in postoperative pain and analgesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 31(5), 569-574. doi: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000633>
- » Parolin, M. L. y Carnese, F. R. (2009). HLA-DRB1 alleles in four Amerindian populations from Argentina and Paraguay. *Genetics and Molecular Biology*, 32, 212-219. doi: <https://doi.org/10.1590/S1415-47572009000200002>

- » Perry, M., Baumbauer, K., Young, E. E., Dorsey, S. G., Taylor, J. Y. y Starkweather, A. R. (2019). The Influence of Race, Ethnicity and Genetic Variants on Postoperative Pain Intensity: An Integrative Literature Review. *Pain Management Nursing*, 20(3), 198-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2018.11.002>
- » Popejoy, A. B. y Fullerton, S. M. (2016). Genomics is failing on diversity (comment). *Nature*, 538, 161-164. doi: <https://doi.org/10.1038/538161a>
- » Pozo-Rosich, P. (2012). Migraña crónica: epidemiología e impacto. *Revista de Neurología*, 54(2): S3-S11. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.54S02.2011569>
- » Raggio, M. C., González, R., Hohl, D. M., Glesmann, L. A. y Catanesi, C. I. (2018). Genetic variations of OPRM1, OPRK1, and COMT genes and their possible associations with oral pain in a population from Argentina. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 4, 367-374. doi: <https://doi.org/10.11607/ofph.1902>
- » Rahim-Williams, B., Riley, J. L. 3rd, Williams, A. K. y Fillingim, R. B. (2012). A quantitative review of ethnic group differences in experimental pain response: do biology, psychology, and culture matter? *Pain Medicine*, 13(4), 522-540. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01336.x>
- » Sala, A., Penacino, G. y Corach, D. (1997). VNTR Polymorphism in the Buenos Aires, Argentina, Metropolitan Population. *Human Biology*, 6, 777-783.
- » Sala, A., Penacino, G. y Corach, D. (1998). Comparison of allele frequencies of eight STR loci from Argentinian Amerindian and European populations. *Human Biology*, 70, 937 - 947.
- » Sirugo, G., Williams, S. M. y Tishkoff, S. A. (2019). The Missing Diversity in Human Genetic Studies (commentary). *Cell*, 177, 26-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.048>
- » Smith, R. J., Doyle, G. A., Han, A. M., Crowley, J. J., Oslin, D. W., Patkar, A. A., Mannelli, P., Demaria Jr, P. A., O'Brien, C. P. y Berrettini, W. H. (2005). Novel exonic  $\mu$ -opioid receptor gene (OPRM1) polymorphisms not associated with opioid dependence. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 133B(1), 105-9. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30105>
- » Solá, M. (2009). *Región Chaqueña: Wichís. Aborígenes Argentinos*. Buenos Aires: Gradifco.
- » Toscanini, U., Gusmão, L., Berardi, G., Amorim, A., Carracedo, A., Salas, A. y Raimondi, E. (2008). Y chromosome microsatellite genetic variation in two Native American populations from Argentina: Population stratification and mutation data. *Forensic Science International. Genetics*, 2(4): 274-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2008.03.001>
- » Tourret, N., Catanesi, C. I. y Vidal-Rioja, L. B. (2000). Analysis of the F13B locus in South American populations. *Human Biology*, 72, 707-714.
- » Tourret, N., López-Camelo, J. S. y Vidal-Rioja, L. B. (1999). Allelic frequencies of six STR loci in Argentine populations. *Journal of Forensic Sciences*, 44, 1265-1269. doi: <https://doi.org/10.1520/JFS14598J>
- » Vargas-Alarcón, G., Fragoso, J. M., Cruz-Robles, D., Vargas, A., Vargas, A., Lao-Villadóniga, J. I., García-Fructuoso, F., Ramos-Kuri, M., Hernández, F., Springall, R., Bojalil, R., Vallejo, M., y Martínez-Lavín, M. (2007). Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 9(5), 1-7. doi: <https://doi.org/10.1186/ar2316>
- » Wang, S., Ray, N., Rojas, W., Parra, M. V., Bedoya, G., Gallo, C., Poletti, G., Mazzotti, G., Hill, K., Hurtado, A. M., Camrena, B., Nicolini, H., Klitz, W., Barrantes, R., Molina, J. A., Freimer, N. B., Bortolini, M. C., Salzano, F. M., Petzl-Erler, M. L., Tsuneto, L. T., Dipierri, J. E., Alfaro, E. L., Bailliet, G., Bianchi, N. O., Llop, E., Rothhammer, F., Excoffier, L. y Ruiz-Linares, A. (2008). Geographic Patterns of Genome Admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genetics* 4(3), e1000037. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000037>

