

Variación del HLA-B en poblaciones mexicanas

Víctor Acuña-Alonzo,* Beatriz Silva-Ramírez,** Maricela Castillo-Vázquez,***
Julio Granados-Arriola***

RESUMEN

En este trabajo analizamos por primera vez las distancias genéticas entre grupos indígenas y mestizos mexicanos con el gen HLA-B, el más polimórfico del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC). Se obtuvieron las frecuencias alélicas para el gen HLA-B. Además, se incluyeron las frecuencias de mestizos mexicanos (n = 102), asiáticos del noreste (n = 380), euroamericanos (n = 287) y afroamericanos (n = 396) de EUA, kurdos (n = 101), coreanos (n = 29) mandenka de Senegal (n = 68) y malayos del sur de Asia (n = 94) cuyos datos fueron obtenidos de la base de datos MHC Anthropology. La variación del sistema HLA en el componente amerindio muestra un patrón singular, que se caracteriza por un polimorfismo restringido y un número considerable de nuevos alelos de alta resolución dentro de ciertos linajes alélicos. Estas peculiaridades se intentan vincular a los factores más sobresalientes de la historia biológica de las poblaciones indígenas. En cuanto a los mestizos, la variación se caracteriza por la distribución de las frecuencias en un número mayor de alelos, lo cual es congruente con la diversidad de las aportaciones genéticas ancestrales a los mestizos mexicanos.

Palabras clave: Mexicanos, estructura genética de poblaciones, polimorfismo del HLA, HLA-B, mestizos mexicanos, amerindios.

* Laboratorio de Genética Molecular. Licenciatura de Antropología Física. Escuela Nacional de Antropología e Historia, México.

** Departamento de Genética de Poblaciones, Centro de Investigación Biomédica del Noreste – Instituto Mexicano del Seguro Social, Nuevo León, México.

*** Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México.

Autor responsable:

Víctor Acuña Alonzo

Laboratorio de Genética Molecular. Escuela Nacional de Antropología e Historia. Periférico Sur y Zapote s/n, Col. Isidro Fabela, Tlalpan, México, D.F. 14030, e-mail: labgm_enah@yahoo.com.mx

Correspondencia:

Dr. Julio Granados

Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI, Tlalpan, México, D.F., C.P. 1400.

Recibido: 31-01-2006

Aceptado: 05-06-2006

ABSTRACT

This paper describes for the first time, the genetic distances among Amerindian populations and Mexican mestizos as well by using the polymorphisms of the HLA-B gene, since this locus is the most polymorphic of the Major Histocompatibility Complex (MHC) region. We obtained the allelic frequencies of 10 Amerindians populations reported in the literature for HLA-B gene. We also included the frequencies of Mexican mestizos (n = 102), Asiatic of north (n = 380), Euro-Americans (n = 287) and Afro-Americans (n = 396) of USA, kurds (n = 101), Koreans (n = 29), Mandenka of Senegal (n = 68), and Malays of South of Asia (n = 94), data was obtained from MHC Anthropology database. Variations in the HLA system in Amerindians showed a particular trend, characterized by a considerable number of new alleles as detected by high resolution DNA typing. These peculiarities tend to engage the most important factors in biological history from Amerindians. In mestizos, the variation was characterized by the distribution of the frequencies in a major number of alleles, which confirms the high degree of diversity contributed by the ancestral populations to the Mexican mestizos.

Key words: Mexicans, genetic population structure, HLA polymorphism, HLA-B, mexican mestizos, amerindians.

INTRODUCCIÓN

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) fue descubierto en 1936 en el ratón y es una de las regiones genómicas más estudiadas en vertebrados. En el humano, cuenta con más de 250 genes funcionales, es la región más densa del genoma humano (1 gen por 16 kilobases), codifica las proteínas humanas más polimórficas, está asociado con más enfermedades que ninguna otra región del genoma humano,¹ se localiza en la región cromosómica 6p 21.3 y está contenido en por lo menos 3.6 megabases de ADN (sin contar la región extendida) las cuales contienen los genes clásicos de antígenos de leucocitos humanos (HLA) y otros 140 genes funcionales, la mayoría de los cuales tienen una función inmune (cerca de un 40%).

El HLA consiste en *clusters* y *superclusters* de genes cuya función es la protección frente a patógenos (lo cual puede explicar el polimorfismo extremo de este sistema como una adaptación a la diversidad y dinámica de los agentes infecciosos) y las aplicaciones que se derivan de su conocimiento incluyen los trasplantes y la detección de factores de riesgo para enfermedades autoinmunes. La región de los genes clase I se localiza en el extremo telomérico del MHC y la clase II en el extremo centromérico, la región de clase III se localiza entre las regiones clase I y clase II.²

Algunas de las características de los genes del sistema HLA es que presentan un polimorfismo balanceado, que existe evidencia de selección directa en varios *loci* así como de un rápido ritmo de evolución propiciado entre otros factores por la generación de diversidad por conversión génica interalélica.^{3,4}

En un principio, los alelos del HLA se estudiaban con métodos serológicos; en la actualidad se utilizan métodos moleculares a nivel de ADN que son más precisos. El alto grado de polimorfismo hace que el análisis de la variación de este sistema sea de gran utilidad en estudios de genética de poblaciones. Por otra parte, es un sistema con una fuerte tendencia al desequilibrio genético (LD), por lo que sus genes se heredan en bloque en una frecuencia muy alta (esto aunado al alto grado de polimorfismo, produce una gran especificidad). Los alelos que se heredan de manera conjunta en un cromosoma constituyen un haplotipo, los cuales se determinan mediante el análisis de la segregación de alelos en familias. Los haplotipos del MHC son bloques de ADN que varían en su tamaño y frecuencia entre individuos y en diferentes poblaciones. Los alelos y haplotipos del sistema HLA son buenos marcadores para estudiar las relaciones genéticas entre las poblaciones, el estudio de las frecuencias alélicas y haplotípicas en amerindios ha proporcionado datos muy interesantes acerca de la variación geográfica en este sistema genético, así como de fenómenos de adaptación.⁵

En los primeros trabajos acerca de la variación del HLA en poblaciones humanas se observó que algunos genes como el HLA-A, B, DR y DQ eran altamente polimórficos: las poblaciones presentaban un gran número de alelos y éstos se presentaban en frecuencias relativamente bajas. Entre las poblaciones se notaron importantes diferencias en las frecuencias alélicas y se detectaron haplotipos característicos de ciertas regiones geográficas.^{6,7}

En este trabajo se analizó la variación a nivel de población del HLA-B entre 10 poblaciones indígenas y una población mestiza de México junto con otras

poblaciones del mundo. Se calcularon distancias genéticas y a través de ellas se realizó un árbol filogenético. Conocer la distribución de frecuencias genéticas en este sistema puede ser importante en estudios de epidemiología genética y, en general, para conocer la historia biológica de las poblaciones mexicanas.

La información del HLA-B es muy pertinente para el estudio de la genética de población, pues discrimina diferencias sutiles en cada uno de los diferentes grupos étnicos, ya que al parecer, su función está relacionada con la presentación antigénica de agentes infecciosos en particular aquellos que han acompañado a las poblaciones humanas a través de su historia, en consecuencia, el *locus* del HLA-B parece haber sido blanco de la selección natural y su alto grado de polimorfismo (más de 600 alelos descritos hasta el 2005) parecen ser resultado de mutaciones puntuales en los exones de este gen.

MATERIAL Y MÉTODOS

Poblaciones

Se obtuvieron las frecuencias alélicas de 10 poblaciones indígenas reportadas en la literatura (*Cuadro I*) para el gen HLA-B, las cuales se realizaron mediante métodos moleculares de resolución intermedia (PCR-SSOP y PCR-SSP). Además, se incluyeron las frecuencias de mestizos mexicanos ($n = 102$), asiáticos del noreste ($n = 380$), euroamericanos ($n = 287$) y afroamericanos ($n = 396$) de EUA, kurdos ($n = 101$), coreanos ($n = 29$) mandenka de Senegal ($n = 68$) y malayos del sur de Asia ($n = 94$) cuyos datos fueron obtenidos de la base de datos MHC Anthropology,¹³ que reporta alelos de alta resolución. Las frecuencias de las poblaciones mencionadas se obtuvieron al incluir individuos no emparentados y sin ningún sesgo particular hacia algún fenotipo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para hacer posible el análisis comparativo se igualó el grado de resolución en la base de datos. Para el cálculo de las distancias genéticas entre las poblaciones se utilizó la fórmula de Nei,¹⁴ empleando el programa Gendist. El dendograma se construyó mediante el método de Neighbor-Joining con el programa Neighbor; ambos programas pertenecen al paquete Phylip V. 3.6 (University of Washington, Seattle).¹⁵ El árbol obtenido se editó con el programa TreeView V. 1.6.5 (Roderic DM).¹⁶

RESULTADOS

En el *cuadro II* se presentan algunos alelos que se han reportado de reciente descripción en las poblaciones indígenas y cuya presencia se debe probablemente a un fenómeno de selección, el cual se discutirá abajo.

Las distancias genéticas obtenidas se pueden consultar en el *cuadro III*. La matriz establece relaciones que son coherentes con dos factores importantes en la historia biológica de las poblaciones como son la distribución geográfica y las clasificaciones lingüísticas de los grupos implicados.^{17,18}

Así, por ejemplo, las distancias entre los grupos indígenas son menores que entre éstos y otros grupos. Sin embargo, si revisamos las distancias de manera particular se obtienen algunas incongruencias como el hecho de que la menor distancia del grupo mestizo es hacia los malayos. Desde luego esto no implica que la relación entre mestizos mexicanos y malayos sea más estrecha que entre mestizos e indígenas, sino

que el mestizaje hizo que para este sistema genético en particular las frecuencias alélicas fueran muy semejantes.

Para evitar el problema de interpretación de este tipo de incongruencias y para tener una visión holística de las relaciones entre los grupos, construimos un árbol filogenético (*Figura 1*) que muestra relaciones entre las poblaciones que son consistentes con la historia genética de las poblaciones humanas.¹⁹ Nuestra especie tuvo su origen probablemente hace 150 a 200 mil años en África, región a partir de la cual los humanos anatómicamente modernos se dispersaron hacia las otras áreas continentales en sucesivas oleadas migratorias, adaptándose a diferentes ecosistemas y acumulando diferencias a nivel genético que actualmente son apreciables en las poblaciones.

En primer lugar observamos que un grupo africano (los mandenka de Senegal) queda como *outgroup* en la filogenia y a continuación a los afroamericanos, quienes presentan mayor diversidad que los man-

Cuadro I. Datos de poblaciones indígenas incluidas en este estudio (las frecuencias del HLA-B en estas poblaciones se utilizaron para las distancias genéticas y para elaborar la gráfica 1). Una x marca que no existe una agrupación lingüística mayor. Las técnicas y métodos para cada muestra se pueden consultar en las referencias originales.

Población estudiada			Clasificación lingüística			
Filiación étnica	Localidad	N	Greenberg, 1987	SIL, 2004 (lengua, familia, tronco)	Swadesh, 1959	Referencia
Seris	?, Sonora	31	Salinan-Seri, Hokan	Seri, Seri, Hokan	Uto-Azteca	8
Tarascos	Tarecuato, Michoacán	65	Tarascan, Chibchan-Paezan	Purépecha, Tarasca, x	x	9
Mixtecos	8 poblaciones rurales de Oaxaca	51	Mixtec, Oto-Mangue	Mixteco, Mixteca, Otomangue	Mixteco	10
Mixes	8 poblaciones rurales de Oaxaca	52	Mixe-Zoque, Mexican, Penutian	Mixe, Mixe-Zoque, x	Maya	10
Zapotecos	8 poblaciones rurales de Oaxaca	66	Oto-Mangue	Zapoteco, Zapoteca, Otomangue	Mixteco	10
Mayos	?, Sinaloa	66	Uto-Aztecan	Mayo, Taracahita, Yutonahua	Uto-Azteca	11
Nahuas	?, Morelos	72	Uto-Aztecan	Náhuatl, Náhuatl, Yutonahua	Uto-Azteca	11
Teenek	San Vicente Tancuayab, San Luis Potosí	53	Maya, Mexican, Penutian	Huasteca, Maya, x	Maya	11
Mayas	Quetzaltenango, Guatemala	132	Maya, Mexican, Penutian	Maya, Quicheana-mameana, x	Maya	12
Mazatecos	Huautla de Jiménez y San Mateo Yoloxóchitl, Oaxaca	90	Oto-Mangue	Mazateco, Popoloca, Otomangue	Mixteco	11

Cuadro II. Algunos alelos nuevos encontrados en poblaciones indígenas, así como descripción del cambio a nivel de la secuencia de ADN y de aminoácidos. La actualización de los alelos nuevos se puede encontrar en el sitio web del Anthony Nolan Research Institute.

Locus B	Población	Descripción	Referencia
1541	Nahuas	Difiere en 2 bases del B*1501 → 1 aa	36
3514	Nahuas	Difiere en 3 bases del B*3501 → 2 aa	37
3516	Nahuas	Difiere en 5 bases del B*3501 → 3 aa	38
3517	Otomís	Difiere en 3 bases del B*3501 → 2 aa	39
3905	Mazatecos y otras pob. amerindias	Difiere en 1 base del B*39011 → 1 aa → cambio en la especificidad del péptido	28
39061	Mazatecos, Bari	Difieren en 5 bases del B*3901, y una de otra por un cambio de una base sinónima	40
39062	Otomíes		
4011	Nahuas	Difiere en 1 base del B*4002 en el exón 3 (codón 97) → 1 aa	41

Cuadro III. Distancias genéticas calculadas a partir de las frecuencias de 41 alelos a nivel de baja resolución del HLA-B y utilizadas para el dendograma.

HLA-B	Aframer	Euramer	Asiáticosn	Seri	Zapoteca	Mixteca	Mixe	Tarascos	Mayas	Mayos	Mazatecas	Nahuas	Teenek	Coreanos	Kurdish	Malayos	Mandenka
Aframer																	
Euramer	0.394																
Asiáticosn	0.475	0.289															
Seri	1.209	0.666	0.480														
Zapoteca	1.052	0.990	0.956	0.444													
Mixteca	1.285	0.980	1.042	0.252	0.054												
Mixe	1.352	1.088	1.057	0.407	0.026	0.040											
Tarascos	0.855	0.954	0.904	0.565	0.185	0.230	0.245										
Mayas	0.935	0.709	0.754	0.134	0.112	0.037	0.121	0.234									
Mayos	0.902	0.586	0.405	0.174	0.181	0.151	0.200	0.335	0.136								
Mazatecas	1.010	0.832	0.702	0.653	0.103	0.210	0.088	0.309	0.319	0.230							
Nahuas	0.945	0.681	0.609	0.178	0.199	0.138	0.178	0.361	0.109	0.174	0.327						
Teenek	0.975	0.695	0.509	0.140	0.111	0.093	0.109	0.275	0.070	0.091	0.189	0.075					
Coreanos	0.573	0.379	0.024	0.573	1.037	1.154	1.191	0.915	0.849	0.428	0.767	0.722	0.584				
Kurdish	0.686	0.292	0.490	0.433	0.725	0.638	0.833	0.837	0.426	0.433	0.941	0.365	0.440	0.537			
Malayos	0.409	0.395	0.191	0.540	0.874	0.954	1.047	0.661	0.649	0.517	0.787	0.614	0.514	0.208	0.591		
Mandenka	0.129	0.243	0.412	0.648	0.638	0.694	0.834	0.569	0.470	0.519	0.766	0.497	0.529	0.487	0.291	0.355	
Mexicanos	0.447	0.368	0.304	0.368	0.347	0.389	0.468	0.311	0.279	0.195	0.408	0.284	0.221	0.335	0.419	0.166	0.244

Aframer = afroamericanos; Euramer = euroamericanos, Asiáticosn = asiáticos del noreste.

denka debido a que resultan de la convergencia de varias poblaciones africanas trasplantadas durante la trata de esclavos del período colonial y además probablemente presenten cierto grado de mestizaje con poblaciones no africanas.

La siguiente población son los euroamericanos, que representan en cierta medida a las poblaciones europeas, y después está un grupo de poblaciones asiáticas: los malayos de Asia septentrional, asiáticos del noreste y coreanos. Es importante apuntar aquí que las poblaciones asiáticas parecen ser las más emparentadas con las poblaciones amerindias y que la divergencia entre éstas debe ser la más reciente de las grandes ramificaciones en la historia reciente de nuestra especie. Los kurdos aparecen entre el grupo de poblaciones asiáticas y los mestizos mexicanos, lo cual debe interpretarse con precaución y se puede explicar por la inclusión de los mestizos ya que combinan características amerindias (afines a los asiáticos), europeas y africanas.

Los mestizos mexicanos figuran en el dendograma entre las poblaciones africanas, europeas y asiáticas y las amerindias (mostrando una mayor afinidad con estas últimas) lo cual es coherente con las estimaciones de mestizaje realizadas en múltiples estudios.²⁰ A continuación aparece el conjunto de poblaciones indígenas: mayos y seris que son poblaciones del noroeste de México del tronco uto-azteca y que se caracterizan por ser grupos muy reducidos y con tendencia a desaparecer; teenek y mayas ambos grupos de familia maya (aunque separados geográficamente); y a continuación mixtecos (oto-mangue), tarascos (sin agrupación mayor), zapotecos (oto-mangue) y mazatecos (oto-mangue), un conjunto de poblaciones geográficamente cercanas con la excepción de los tarascos cuya filiación cultural y genética es aún controvertida.

DISCUSIÓN

HLA en indígenas

Dado el conjunto de datos de poblaciones indígenas de México y con el objetivo de estimar afinidades en este peculiar sistema genético, calculamos distancias genéticas con las frecuencias alélicas del HLA-B (*Cuadro III*), y representamos estas distancias en un dendograma (*Figura 1*), el cual muestra agrupaciones parcialmente coherentes con las clasificaciones lingüísticas, pero también cierta relación con la distribución geográfica.

Aunque en realidad no hay una lógica que obligue a la correspondencia, la disociación entre variación ge-

nética y lingüística ha sido una constante en los estudios de genética de poblaciones que utilizan criterios lingüísticos y esta disociación se había planteado ya en estudios previos de distancias genéticas con un número limitado de grupos sanguíneos y otros marcadores clásicos,²¹ suponemos que el grado de correspondencia que encontramos se debe en parte a no haber incluido poblaciones indígenas de otras regiones de América, pero sobre todo a que el HLA-B puede ser un buen marcador de la historia biológica de las poblaciones, aunque no necesariamente de su filogenia.^{22,23}

Las poblaciones indígenas de América muestran en general un nivel relativamente bajo de diversidad en diferentes sistemas genéticos a pesar de la variedad de ambientes que habitan y de la riqueza de sus producciones culturales.²⁴ Las poblaciones americanas comparten un conjunto limitado de haplogrupos del cromosoma "Y" y del ADN mitocondrial, así como índices de diversidad más bajos que otras poblaciones en algunos marcadores autosómicos. Como se ha señalado, dos episodios pueden explicar el bajo nivel de diversidad en las poblaciones indígenas americanas contemporáneas:^{25,26}

- 1) El poblamiento de América.
- 2) La "nueva patología" tras el contacto con europeos: pérdida de un 70 a un 90% de la población y desaparición de algunos grupos indígenas.

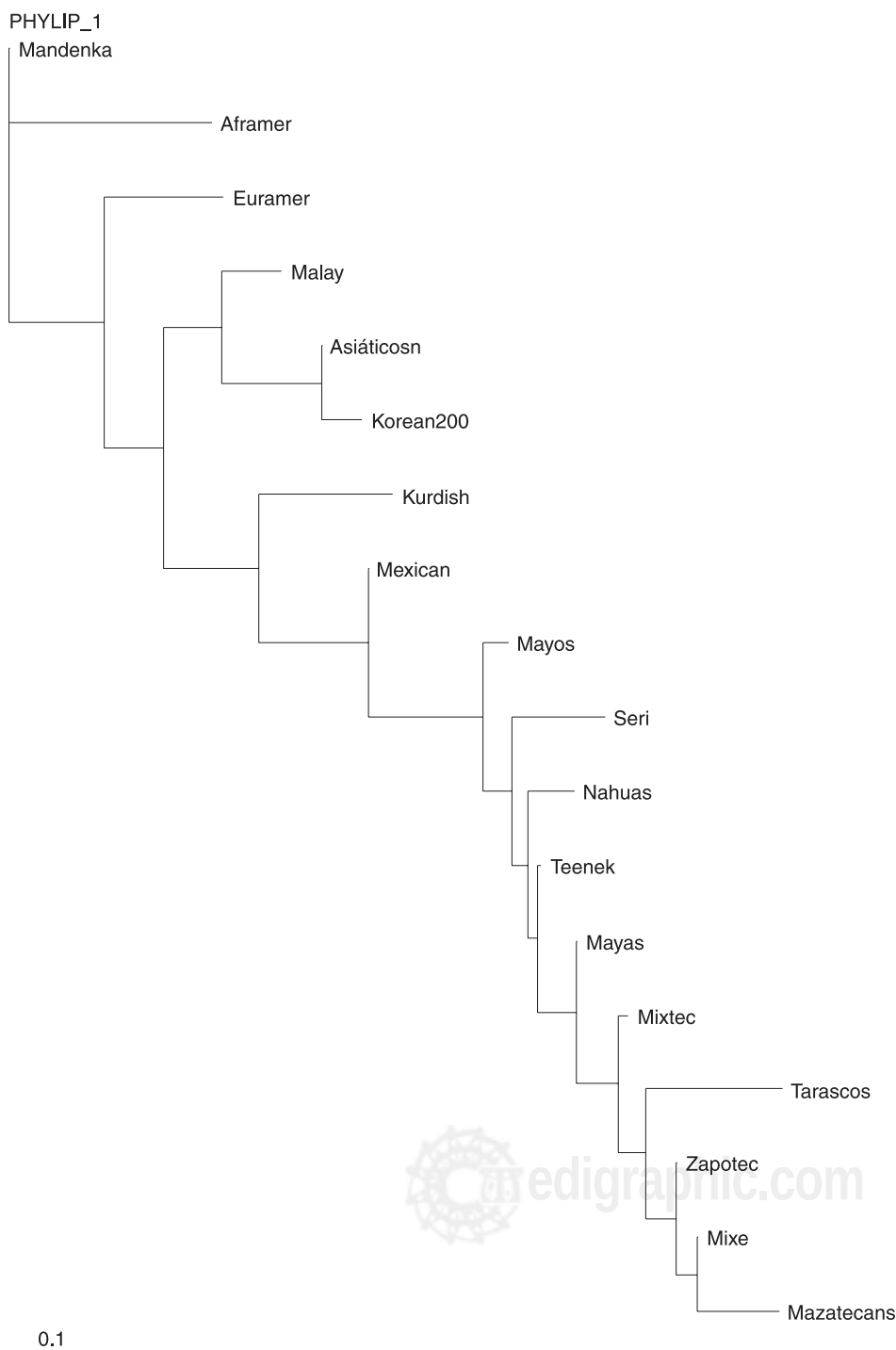
¿Cuál es la causa de la reducción en la diversidad? Seguramente ambos episodios fueron parcialmente responsables, pero como Mulligan y cols. (2004)²⁴ señalan, nuestra capacidad para detectar huellas de los dos episodios de reducción de la población están relacionados. El contacto europeo no dejó una fuerte marca en el nivel de la diversidad genética ya que estaba sustancialmente reducida por las primeras migraciones del poblamiento de América. La mortalidad por la nueva patología no redujo mucho la diversidad genética de los indígenas americanos ya que de ser así se esperaría que cada grupo hubiera preservado una porción diferente de la diversidad original, y que las poblaciones mostraran un bajo nivel de diversidad por separado pero un grado de diversidad considerablemente más alto en conjunto.²⁶

Si bien es cierto que este no es el patrón para los haplogrupos del ADN mitocondrial y del cromosoma Y, consideramos que la reducción de la diversidad sí parece haber sido importante en otros sistemas genéticos como el HLA; es importante anotar que aunque es probable que la diversidad genética no se haya reducido en general, pudo darse una reducción en el po-

limorfismo del HLA el cual está bajo presión de agentes infecciosos. El enfrentamiento a nuevas enfermedades en una población de por sí poco diversa debió seleccionar algunos alelos (por ejemplo, el B-35) en lugar de otros que desaparecieron, pero además pro-

blemente estimuló el reemplazamiento de alelos, aumentando la frecuencia de las nuevas especificidades que fueron eficientes en la defensa.

Un distinto nivel de afectación de dos sistemas genéticos no es contradictorio si los haplogrupos del



Aframer = afroamericanos, Euramer = euroamericanos, Malay = malayos, Korean 200 = coreanos, Mexican = mexicanos, Mixtec = mixtecos; Zapotec = zapotecos, Mazatecans = mazatecas.

Figura 1. Dendrograma realizado a partir de las distancias genéticas calculadas a partir de las frecuencias alélicas del gen HLA-B. Las distancias genéticas entre las poblaciones están en el cuadro II.

cromosoma Y y del ADN mitocondrial no están fuertemente correlacionados con alelos del HLA y otros polimorfismos inmunogenéticos. Quizá los haplogrupos del cromosoma Y y del ADN mitocondrial muestran un panorama más cercano a la diversidad original de los indígenas americanos; en contraste el HLA nos habla de la reducción de la diversidad pero también de la modificación de alelos originales generando nuevas variantes.

Una de las particularidades de la estructura genética del sistema HLA de las poblaciones indígenas americanas es que, a diferencia de lo que ocurre en otras poblaciones, uno o pocos alelos llegan a ser dominantes en frecuencia y varios otros están ausentes o son muy raros, esto condujo a Cavalli-Sforza y cols. (1994)¹⁹ a sugerir lo siguiente: "Pareciera que la mayoría de las poblaciones locales hubieran comenzado con un número tan reducido de individuos que sólo habrían podido mantener dos o tres alelos en una frecuencia alta. En estas condiciones no es necesario postular un efecto fundador de gran magnitud en el paso de Siberia a América. La destacable variación entre las poblaciones indígenas de Sudamérica sugiere la existencia de un cuello de botella posterior, quizá aun más importante que el primero. En otras palabras, muchos alelos pudieron estar presentes en un principio y perderse después."

Por otra parte, Erlich y cols. (1997)²⁷ señalan que: "La reducción general del número de alelos (en comparación con grupos no amerindios) y la observación de que los mismos alelos y linajes de alelos están 'perdidos' en todos los grupos amerindios sugiere un cuello de botella 'hacia dentro de América'. La identificación de nuevos HLA-DRB1 entre grupos amerindios aislados sugiere que estos alelos debieron haber sido originados desde la colonización de América."

Se plantean así algunas de las principales características que distinguen a la variación del HLA en indígenas americanos y que deben explicarse por su historia evolutiva particular:

- 1) menor grado de polimorfismo dentro de las poblaciones: un número reducido de alelos tienen altas frecuencias,
- 2) patrones de variación diferentes entre las poblaciones americanas,
- 3) hallazgo de nuevas variantes en los locus clase I y clase II.

Estas características se constatan también en poblaciones indígenas de México y Guatemala. Si realizamos un promedio de las frecuencias alélicas repor-

tadas en varias poblaciones para el gen HLA-B podemos ver, al compararlas con otras poblaciones del mundo, que efectivamente hay un menor grado de polimorfismo y que HLA-B*35 y B*39 acumulan el 57% del total de alelos, algo raro en este sistema genético. Además es interesante la cantidad de nuevos alelos encontrados en poblaciones indígenas dentro de algunos linajes alélicos, dando la impresión de una tendencia a la sustitución de alelos (*Cuadro II*).

La explicación de las características antes descritas debe tomar en cuenta tanto aspectos de los fundadores como de la historia evolutiva de las poblaciones indígenas, en la cual consideramos como más relevantes los siguientes factores:

- 1) Efecto fundador en las migraciones del poblamiento del continente americano, consecuentemente los primeros americanos representaban parcialmente a las poblaciones asiáticas de las que procedían.
- 2) Aislamiento y diversificación de las poblaciones amerindias teniendo como consecuencia una discontinuidad en términos de distancias genéticas entre estas poblaciones y el resto. Si tenemos en cuenta el número reducido que debieron tener las primeras poblaciones americanas es posible pensar que la deriva genética fue importante, generando diferencias entre las poblaciones indígenas americanas.
- 3) Un cuello de botella por la gran mortalidad (70 a 90% del total de la población indígena) provocada por las epidemias desatadas durante la conquista y la época colonial: las poblaciones indígenas habrían sido sometidas a una intensa presión selectiva ejercida por diferentes agentes infecciosos, de manera que algunos antígenos habrían sido seleccionados.
- 4) El mestizaje con poblaciones no amerindias. El grado de mestizaje de las poblaciones indígenas fue muy variable tanto por los componentes que participaron como por el grado en que lo hicieron, como consecuencia, es común encontrar algunos marcadores no indígenas en poblaciones definidas como indígenas.

Algunos estudios del origen y diversificación de los amerindios han buscado relacionar la presencia de ciertos alelos supuestamente específicos en América con diferentes rutas migratorias desde Asia y/o Polinesia, sin embargo, pensamos que determinar el origen de un alelo es algo muy delicado y que antes de señalar un lugar de origen debemos comprender los mecanismos que originan la variación en el MHC.

Por otra parte, el momento de atribuir el origen a un alelo no debe ser el de su hallazgo en una población, sino un análisis más completo cuando se dispone de un muestreo amplio en un conjunto importante de poblaciones[‡] que permita precisar la correlación entre distancias biológicas y geográficas. Un problema en los estudios genéticos del origen de los amerindios es que los modelos planteados *a priori* suelen determinar en alguna medida la interpretación de la presencia o frecuencia de un alelo en una población.

Las distancias genéticas calculadas a partir de genes del sistema HLA han mostrado que los amerindios constituyen un conjunto de poblaciones que se distingue bastante bien del resto de poblaciones del mundo.^{12,28,29} Sin embargo no constituyen un grupo homogéneo, sino que muestran la suficiente diversidad interna como para que podamos detectar subgrupos.

Se ha planteado^{12,28} que existe una discontinuidad entre las poblaciones amerindias y las otras poblaciones indígenas del continente, sin embargo hay que tener cautela pues pareciera que los datos se están interpretando de acuerdo a un esquema de clasificación previo^{30,31} y no se tiene en cuenta que la carencia de datos de poblaciones indígenas de ciertas partes de Norteamérica puede exagerar la aparente discontinuidad entre poblaciones amerindias y na-dene y eskimales.

HLA en mestizos

Es interesante la posición intermedia de los mestizos entre las poblaciones indígenas y el resto de poblaciones. El mestizaje se define como un evento en el que al menos dos poblaciones establecen contacto y flujos genéticos tras un período de aislamiento, lo suficientemente largo como para que se hayan diferenciado en sus frecuencias genéticas. En este caso se puede plantear un modelo que considera un período largo de diferenciación durante el cual la importancia del flujo genético es reducida: el que va desde el origen de nuestra especie en África hace 200 a 150 mil años y la expansión a través de las distintas regiones continentales hasta las grandes migraciones históricas que trasplantaron a América individuos y genomas de origen europeo y africano. Tras este período

que permite la diferenciación a nivel genético de ciertas poblaciones sigue el período de contacto y mestizaje que comprende el período colonial y continúa hasta la actualidad.

Una de las consecuencias importantes del mestizaje puede ser la generación de nuevas combinaciones de alelos en distintos *loci* (haplotipos) y a nivel microevolutivo tiene otras dos implicaciones muy interesantes: una es que el grupo mestizo suele presentar mayor diversidad que sus poblaciones ancestrales; otra que el mestizaje es un factor de reducción de la divergencia entre las poblaciones, siendo algo así como un puente entre las poblaciones indígenas ancestrales.

Por su historia demográfica, el mestizaje en México debe ser estudiado, por lo menos, mediante un modelo trihíbrido: el de la mezcla de poblaciones americanas, europeas y africanas, considerando la historia particular de cada región, ya que los componentes se fusionaron en mayor o menor medida de acuerdo a la proporción de cada grupo étnico, así como la proporción de varones y mujeres dentro de cada grupo, además de factores más difíciles de cuantificar como son los socioculturales que influyen en las decisiones reproductivas y en la elección de pareja.

Los primeros estudios de frecuencias a nivel de población del HLA clase I se desarrollaron a finales de la década de 1970 y principios de 1980. Empleando la técnica de microlinfocitotoxicidad se determinaron las frecuencias de los antígenos HLA-A y B en diferentes grupos de mestizos mexicanos y mostraron una predominancia de las especificidades A2 y B35 y del haplotipo A2 – B35.³²⁻³⁵ En estos estudios se consideró que la estructura genética de los mestizos era resultado casi exclusivamente de la contribución de indígenas y españoles, y aunque se reportan frecuencias de haplotipos, éstos no se construyeron con base en la segregación de alelos sino realizando inferencias a partir de estudios previos.

Los trabajos de genética de poblaciones en los que se realizan estimaciones de mestizaje dejaron ver una mayor heterogeneidad en las poblaciones mestizas y como parte de esa heterogeneidad destacaba la diferente aportación del componente ancestral africano.

Los trabajos de familias serían también un avance importante en el conocimiento de los desequilibrios de ligamiento entre genes clase I y clase II.

Es claro el progreso en el conocimiento de este sistema genético en la población normal, a pesar de ello es necesario hacer las siguientes observaciones:

- 1) El concepto de mestizo es muy rígido a la vez que superficial: alguien nacido en el país, con apellido

[‡] Es común que los alelos que se encuentran en una población de manera “exclusiva” se descubran en otras poblaciones a medida que se reportan frecuencias. La aseveración del origen debe estar por ello sujeta a cambios y debe discutirse en función de nuevos datos.

hispano y con ancestros mexicanos hasta por lo menos 3 generaciones. El problema no es el concepto por sí mismo sino su uso. Es un concepto muy general y poco informativo que se emplea para inferir cuestiones tan finas como las diferencias probables en la frecuencia de un alelo.

- 2) La población mestiza no puede estar definida por una o varias publicaciones de frecuencias, en cada estudio de asociación tendría que hacerse un esfuerzo por aparear casos y controles de manera lógica. En países como México la categoría mestizo-indígena puede ser poco informativa desde el punto de vista genético.

En conclusión, podemos afirmar que los patrones de variación genética de las poblaciones indígenas y mestiza de México son testimonio de una historia de migraciones y flujos genéticos, así como de una larga historia de subsistencia en entornos ambientales cambiantes y, frecuentemente, adversos para la cual hubo la necesidad de desarrollar una gran eficacia adaptativa documentada en este caso por la alta tasa de evolución del HLA-B.

El grado de adaptación mostrado permite cuestionar en qué medida las poblaciones amerindias contemporáneas representan desde un punto de vista genético a sus poblaciones ancestrales, en principio algunos sistemas genéticos serán más representativos (aquellos con una presión selectiva más relajada o nula) de las poblaciones ancestrales, mientras que otros son marcadores de la combinación de múltiples factores que influyen en la biodiversidad humana, entre ellos la susceptibilidad y resistencia a infecciones.

La población mestiza de México incorpora como componente principal la contribución genética amerindia pero se enriquece con la contribución africana y europea (principalmente, aunque no exclusivamente). La variación genética del gen HLA-B en México muestra la huella de dos de los fenómenos sociales, demográficos, culturales y biológicos de nuestro tiempo: las migraciones, el mestizaje y la mundialización epidémica en el contexto de la globalización.

REFERENCIAS

1. McCluskey J, Pech CA. The human leucocyte antigens and clinical medicine: an overview. *Rev Immunogenetics* 1999; 1: 3-20.
2. Charron D. Immunogenetics today: HLA, MHC and much more. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 493-497.
3. Riley E, Olerup O. HLA polymorphism and evolution. *Immunol Today* 1992; 13: 333-335.
4. Yeager M, Hughes AI, Austin L. Evolution of the mammals MHC: nature selection, recombination and convergent evolution. *Immunol Rev* 1999; 167: 45-58.
5. Clayton J, Lonjou C. Allele and haplotype frequencies for HLA loci in various ethnic groups. In: D. Charron, ed. *Genetics Diversity of HLA, Functional and medical implications*. Paris: EDK, 1996: 650-820.
6. Anthony Nolan Research Institute. Full List of HLA Class I alleles assigned as of July 2004. Disponible en: <http://www.anthonynolan.com/HIG/lists/class1list.html>.
7. Anthony Nolan Research Institute. Full List of HLA Class II alleles assigned as of July 2004. Disponible en: <http://www.anthonynolan.com/HIG/lists/class2list.html>.
8. Williams F, Meenagh A, Darke C, Acosta A, Daar AS, Goro-dezky C, et al. Analysis of the distribution of HLA -B alleles in population from five continents. *Human Immunol* 2001; 62: 645-650.
9. Loeza F, Vargas-Alarcón G, Granados J. Distribution of class I and class III MHC antigens in the Tarasco Amerindians. *Human Immunol* 2002; 63: 143-148.
10. Hollenbach JA, Thomson G, Klitz W. HLA diversity, differentiation, and haplotype evolution in Mesoamerican Natives. *Human Immunol* 2001; 62: 378-390.
11. Vargas-Alarcón G, Hernández-Pacheco G, Arnaiz-Villena. Distribution of HLA-B alleles in Mexican Amerindian populations. *Immunogenetics* 2003; 54: 756-760.
12. Gómez-Casado E, Martínez-Laso J, Arnaiz-Villena A. Origin of Mayans according to HLA genes and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens* 2002; 61: 425-436.
13. MHC-Anthropology. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mhc>.
14. Nei M. Genetics distances between populations. *Am Nat* 1972; 106: 283.
15. PHYLIP (Phylogeny Inference Package) version 3.6. Distributed by Felsenstein, J. Department of Genome Sciences, University of Washington, Seattle. 2004.
16. TreeView version 1.6.5. Distributed by Roderic DM. Disponible en: <http://taxonomy.zoology.gla.ac.uk/rod/rod.html>. 2001.
17. Sandoval E. Grupos etnolingüísticos en el México del siglo XXI. *Papeles de Población*. 2002; 34: 219-235.
18. Ruhlen MA. *A guide to the world's languages I*. Classification. London: Edward Arnold. 1987.
19. Cavalli-Sforza L, Menozzi P, Piazza A. *The history and geography of human genes*. New Jersey, USA: Princeton University Press. 1994.
20. Lisker R, Ramírez E, Pérez RB, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol* 1990; 62: 791-801.
21. Zavala C, Alatorre S, Lisker R. Distancias génicas entre algunos grupos indígenas mexicanos. *Est Antropol Biol* 1982; 1: 141-154.
22. Salzano FM. Molecular variability in Amerindians: widespread but uneven information. *Anais da Acad Brasileira de Ciencias* 2002; 74: 223-263.
23. Salzano FM, Bortolini MC. *The evolution and genetics of Latin American populations*. UK: Cambridge University Press. 2002.
24. Mulligan CJ, Hunley K, Long J. Population genetics, history, and health patterns in Native Americans. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2004; 5: 295-315.
25. Bonatto SL, Salzano FM. A single and early migration for the peopling of the Americas supported by mitochondrial DNA sequence data. *PNAS* 1997; 94: 1866-1871.

26. Pucciarelli HM, Sardi ML, Jiménez JC, Serrano-Sánchez C. Early peopling and evolutionary diversification in America. *Quatern Intern* 2003; 109: 123-132.
27. Erlich HA, Mack SJ, Bergstrom T, Gyllensten UB. HLA class II alleles in Amerindian populations: implications for the evolution of HLA polymorphism and the colonization of the Americas. *Hereditas* 1997; 127: 19-24.
28. Arnaiz-Villena A, Vargas-Alarcón G, Granados J. HLA genes in Mexican Mazatecos, the peopling of the Americas and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens* 2000; 56: 405-416.
29. Tsuneto LT, Probst CM, Petzl-Erler ML. HLA class II diversity in seven Amerindian populations. Clues about the origins of the Ache. *Tissue Antigens* 2003; 62: 512-526.
30. Greenberg JH, Turner C, Zegura SL. The settlement of the Americans: a comparison of the linguistic, dental, and genetic evidence. *Curr Anthropol* 1986; 27: 477-97.
31. Greenberg JH. *Language in the Americas*. California, USA: Stanford University Press. 1987.
32. Murray GC, Montiel MM, Persellin RH. Distribution of HLA antigens in a Mexican-American population and a comparison with two similar populations from different geographical locals. *Tissue Antigens* 1978; 12: 337-340.
33. Gorodezky C, Teran L, Escobar-Gutiérrez A. HLA frequencies in a Mexican Mestizo population. *Tissue Antigens* 1979; 14: 347-352.
34. Arellano J, Vallejo M, Estrada HG, Kretschmer RR. HLA profile of the Mexican Mestizo population. *Tissue Antigens* 1981; 18: 242-246.
35. Chauvenet PH, Anderson SA, Banowsky LH. HLA frequencies in a Mexican American population. *Tissue Antigens* 1981; 17: 323-31.
36. Olivo-Díaz A, Gómez-Casado E, Arnaiz-Villena A. A new HLA-B15 allele (B*1541) found in a Mexican of Nahua (Aztec) descent. *Immunogenetics* 1998; 48: 148-151.
37. Vargas-Alarcón G, Martínez-Laso J, Arnaiz-Villena A. Description of a novel HLA-B35 (B*3514) allele found in a Mexican family of Nahua Aztec descent. *Human Immunol* 1996; 45: 148-151.
38. Vargas-Alarcón G, Alvarez M, Arnaiz-Villena A. A new HLA-B35 (B*3516) allele found in a Mexican of Nahua (Aztec) descent. *Immunogenetics* 1996; 43: 244-245.
39. Vargas-Alarcón G, Martínez-Laso J, Arnaiz-Villena A. A novel HLA-B35 (B*3517) allele found in a Mexican of Otomí descent. *Tissue Antigens* 1996; 47: 547-550.
40. Vargas-Alarcón G, Gómez-Casado E, Arnaiz-Villena A. Differences in intron 2 sequences between B*39061 y B*39062 in Amerindians: comparison with those of B*3901, B*5101, and B*52012 alleles. *Immunogenetics* 1997; 45: 436-439.
41. Vargas-Alarcón G, Gómez-Casado E, Arnaiz-Villena A. Description of a new HLA-B40 allele (B*4011) found in a Mexican individual of Nahua (Aztec) descent. *Immunogenetics* 1997; 46: 359-360.

