

## La variabilidad genética en las poblaciones indígenas mexicanas a partir del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC)

Ana I. Juárez-Martín, Ramcés Falfán-Valencia,  
Blanca Z. González-Sobrino y  
Ángel E. Camarena-Olvera

Recibido: 28/06/2013. Aceptado: 16/10/2013 / Publicado en línea: 18 marzo 2016

**Resumen.** El presente artículo revisa la distribución alélica de los genes *HLA-A*, *-B*, *-DRB1* y *-DQB1*, previamente reportados en diez poblaciones indígenas mexicanas, con el propósito de analizar la variabilidad genética a nivel regional y compararla con los resultados obtenidos en otras poblaciones del continente americano. Tomando en cuenta los alelos de clase I y clase II, se apunta que la variabilidad genética de las poblaciones indígenas americanas es reducida y ésta se concentra en unos cuantos alelos -exceptuando las poblaciones que presentan un elevado aporte de genes no amerindios en su acervo genético-. Las diferencias detectadas a nivel intra-continental se pueden explicar por la acción del flujo y la deriva genética. Respecto al locus *HLA-A*, la variación se agrupa fundamentalmente en cinco alelos: *HLA-A\*02:02*; *HLA-A\*02:06*; *HLA-A\*24:02*; *HLA-A\*31:01* y *HLA-A\*68:01*. La diversidad del *HLA-B* se concentra en sólo siete alelos: *HLA-B\*15:01*; *HLA-B\*35:01*; *HLA-B\*35:12*; *HLA-B\*39*; *HLA-B\*40:02*; *HLA-B\*51* y *HLA-B\*61*. Por otra parte, las frecuencias más altas del locus *HLA-DRB1* se presentan entre los subtipos *HLA-DRB1\*04:03/\*04:04/\*04:07/\*04:10*, *HLA-DRB1\*08:02* y *HLA-DRB1\*14:02/\*14:06*. En cuanto al locus *HLA-DQB1*, los alelos más frecuentes entre los grupos estudiados son el *HLA-DQB1\*03:01/\*03:02* y el *HLA-DQB1\*04:02*. De los 30 haplotipos comunes mundialmente, trece son compartidos por las poblaciones indígenas americanas; mientras que se reportan 27 haplotipos exclusivos de las poblaciones indígenas mexicanas.

**Palabras clave.** MHC, población indígena mexicana, variabilidad genética.

### Genetic Variation of the Major Histocompatibility Complex (MHC) in Mexican Indigenous Populations

**Abstract.** The following article analyzes the allelic distribution of *HLA-A*, *-B*, *-DRB1* and *-DQB1* genes reported in ten Mexican indigenous populations in order to compare it with data from other populations of the American continent. By considering the variability of Class I and Class II genes it can be noted that the distribution of genetic variability of indigenous peoples of the Americas is reduced, since it is concentrated in a few alleles, except in those populations with high frequency of non-Amerindian genes. Differences observed at intra-continental level can be explained as result of the isolated and combined action between genetic flow and genetic drift. Locus *HLA-A* variations are distributed in five alleles: *HLA-A\*02:02*; *HLA-A\*02:06*; *HLA-A\*24:02*; *HLA-A\*31:01* y *HLA-A\*68:01*; the diversity of *HLA-B* is concentrated in only seven alleles: *HLA-B\*15:01*; *HLA-B\*35:01*; *HLA-B\*35:12*; *HLA-B\*39*; *HLA-B\*40:02*; *HLA-B\*51* y *HLA-B\*61* while the highest frequencies of *HLA-DRB1* alleles are subtypes *HLA-DRB1\*04:03/\*04:04/\*04:07/\*04:10*, *HLA-DRB1\*08:02* and *HLA-DRB1\*14:02/\*14:06*. In relation to locus *HLA-DQB1*, the most frequent alleles reported are *HLA-DQB1\*03:01/\*03:02* and *HLA-DQB1\*04:02*. Of 30 haplotypes globally distributed, thirteen are present among American indigenous populations while there are 27 reported haplotypes which are exclusively found in Mexican indigenous populations.

**Key words.** MHC, mexican indigenous population, genetic variability.

## Introducción

A partir del descubrimiento de los sistemas sanguíneos en la segunda década del siglo XX, se intensificó el estudio de marcadores genéticos en las poblaciones denominadas amerindias, captándose muestras biológicas desde Norteamérica hasta el sur del continente americano. La literatura sobre genética de poblaciones, publicada entre 1935 y 1970, es abundante en cuanto a los trabajos realizados en indígenas americanos, de tal manera que actualmente se acepta que éstos, en conjunto, constituyen uno de los grupos humanos mejor estudiados a nivel mundial.

Actualmente, el conocimiento de los marcadores enzimáticos, leucocitarios, séricos, y la aplicación de nuevas metodologías a nivel molecular, han hecho necesario reiniciar el estudio incluso en las poblaciones descritas décadas atrás. En este trabajo nos proponemos revisar la distribución alélica de los genes HLA (*loci* -A, -B, -DRB1 y -DQB1) en las poblaciones indígenas mexicanas actuales con el fin de reunir los datos reportados hasta el momento y compararlos con algunos resultados obtenidos en otras poblaciones a nivel continental.

El sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) es el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en humanos y se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 entre las regiones 6p21.31– 6p21.33. Al conjunto de genes HLA que codifican glicoproteínas de membrana se les ha clasificado en dos grandes grupos: moléculas de clase I y clase II, cuya función principal es mediar a los linfocitos T en la presentación de péptidos antigénicos (Parolin y Carnese 2007: 124).

Una de las características más sobresalientes del sistema HLA es su alto grado de polimorfismo o variabilidad. Hasta el momento se han identificado 2,013 alelos del locus *HLA-A* y 2,605 para el *HLA-B*; 1,159 alelos para el *HLA-DRB1* y 176 para el *HLA-DQB1*, con frecuencias variables entre las distintas poblaciones (Instituto Anthony Nolan Trust <http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>). Asimismo, el sistema HLA presenta un fuerte desequilibrio de ligamiento (LD), que provoca que sus genes se hereden en bloque en altas frecuencias. Los alelos que se pasan de manera conjunta en un cromosoma constituyen un haplotipo, que se determina mediante el análisis de la segregación de los alelos en las familias. El desequilibrio de ligamiento puede atribuirse: 1) al efecto de la selección natural a favor o en contra de determinadas combinaciones; 2) al mestizaje de poblaciones con diferentes frecuencias en los gametos y 3) a que las poblaciones fundadoras no han tenido el tiempo suficiente para disiparlo debido al escaso grado de recombinación (Hartl 1980).

El análisis de la variabilidad molecular del sistema HLA en las poblaciones de nativos americanos comenzó a realizarse hace unos 25 años, sin embargo, los datos obtenidos han resultado una excelente fuente para los estudios de interés bioantropológico vinculados con la

reconstrucción de rutas migratorias y con el establecimiento de afinidades biológicas interpopulacionales. Los informes publicados en los XI, XII y XIII *Workshops* o talleres de Histocompatibilidad (1992; 1997; 2004) son algunas de las referencias más citadas. En general, los estudios realizados hasta el momento en las poblaciones indígenas del continente americano han perseguido los siguientes objetivos:

- a) Reportar la distribución alélica de los genes *HLA-A*, *-B*, *-DRB1* y *-DQB1*.
- b) Inferir acerca del origen y las oleadas migratorias de las poblaciones americanas.
- c) Explicar la divergencia y evolución de los humanos modernos.
- d) Realizar estudios de asociación con enfermedades (*v.gr.* espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, diabetes mellitus, entre otras).

Respecto al último punto, los estudios de asociación con enfermedades realizados en poblaciones indígenas mexicanas son aún escasos, si se toman en cuenta los avances alcanzados respecto a la población mestiza. Un caso muy citado desde 1973 es la asociación entre la espondilitis anquilosante (EA) y el antígeno *HLA-B\*27*. Hoy día se conoce que la frecuencia de dicho alelo en pacientes mexicanos con EA, es cercana al 80%, cifra similar a la reportada en la población española. Sin embargo, esta patología no es frecuente en población amerindia por lo que cabe destacar la presencia del alelo *HLA-B\*27:05* entre los indígenas tarahumaras (6.81 %) (García *et al.* 2006). Dicho alelo también ha sido asociado a otras patologías autoinmunes como la uveítis anterior aguda, espondiloartropatías idiopáticas y sinovitis enteropática, entre otras.

Actualmente más de 500 patologías han sido reportadas como posiblemente asociadas con antígenos del sistema HLA, la mayoría de ellas de origen autoinmune, involucrando la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos tisulares. Los alelos *HLA-DR\*4* y *DR\*10* se han asociado al desarrollo de la artritis reumatoide tanto en mexicanos mestizos como en otras poblaciones, sin embargo, sólo los subtipos *DRB1\*04:04/ \*04:01* y en menor frecuencia el *DRB1\*04:03* son responsables de ello; los dos primeros han sido reportados en caucasoides (Debaz *et al.* 1998: 559)

Otra enfermedad ampliamente estudiada es la diabetes tipo 1 (DT1), que constituye un desorden autoinmune, crónico, multifactorial y poligénico caracterizado por la destrucción de las células beta pancreáticas asociadas con la disfunción a largo plazo de varios órganos y tejidos. El complejo HLA constituye la región más relevante (el 50%) del riesgo hereditario de DT1 (Gorodezky *et al.* 2006: 187)

El alelo *HLA-DRB1\*04:07* se ha asociado en diversas poblaciones americanas con el prurigo actínico (PA). Siendo que el alelo *-DRB1\*04:07* se encuentra ligado con el *HLA-DQB1\*03:02* en mestizos mexicanos y

otras poblaciones del continente como en Canadá, se ha sugerido como una mutación propia de los nativos americanos. Asimismo, los alelos *HLA-A\*28* y *HLA-B\*39* pueden estar jugando un papel importante en la fisiopatología del PA (Hojyo *et al.* 1997: 937).

Otra cuestión crítica que ha ocupado a diversas disciplinas ha sido esclarecer cómo y cuándo tuvo lugar la aparición de la extensa diversidad genética observada. Por un lado, se admite que la mayoría de los alelos del HLA (*v.gr.* exón 2 del locus *DRB1*) son “ancestrales”, es decir, que preceden a la divergencia de los homínidos (hace 4-7 millones de años). Dicho enfoque sostiene que el tamaño de la población original debió haber sido muy grande (>100,000) (Erlich *et al.* 1997: 19). Una postura alternativa, basada en las secuencias del intrón, sugiere que los grupos o linajes alélicos del locus *HLA-DRB1*, quedaron separados a partir de la divergencia entre humanos (*Homo*) y chimpancés (*Pan*) y que sólo un pequeño número de alelos precede a la separación. Los alelos en estos linajes parecen tener  $\approx$  250.000 años, lo que implica que más del 90% de los alelos contemporáneos *HLA-DRB1* se han generado después de la divergencia. La aparición de nuevos alelos entre las poblaciones indígenas americanas, es consistente con el modelo de una diversificación alélica reciente (Bergström *et al.* 1998: 237).

Respecto a los estudios realizados en comunidades nativas americanas, la mayoría de los autores apunta que estos grupos presentan una diversidad genética menor en relación con otras poblaciones (Cerna *et al.* 1993; Trachtenberg *et al.* 1996; Erlich *et al.* 1997; Parolin y Carnese 2007); se ha propuesto un efecto de cuello de botella ocurrido cuando ingresaron los primeros pobladores a América. Este planteamiento es congruente con los estudios realizados en otros marcadores moleculares como el ADNmt, cuyos resultados apuntan a una reducida diversidad genética entre las poblaciones amerindias y confirman la existencia de cierta afinidad entre los grupos americanos y asiáticos sustentando, además, una relación de ancestro-descendiente (Wallace 1985; Schurr 1990; Weiss 1991; Torroni 1992, 1993; Horai 1993; Lorenz y Smith 1997, Achilli 2008).

América alberga aproximadamente la mitad de los idiomas hablados en el mundo (Nichols 1990: 468). La extraordinaria diversidad lingüística entre los grupos nativos de América puede ser explicada bajo dos argumentos: 1) el primero sugiere que pudo haber una sola colonización miles de años atrás, o bien, 2) que hubo múltiples colonizaciones de personas hablantes de diferentes lenguas no relacionadas entre sí. Sin embargo, ninguna evidencia lingüística apoya la propuesta de una ocupación temprana de América (Nichols 1990: 475 y Rogers 1990: 131) o bien, la de diversas oleadas ocurridas tardíamente (Nettle 1998: 354).

El patrón de diversidad lingüística en América fue usado para respaldar la división tripartita de los grupos amerindios popularizada por

Greenberg, Turner y Zegura (Greenberg *et al.* 1986: 477) a partir de datos lingüísticos, dentales y genéticos. La hipótesis propuesta por Greenberg en el libro *Language in the Americas* (LIA) (1987) no es totalmente nueva; anteriormente Swadesh había propuesto que las lenguas indoamericanas estaban genéticamente relacionadas. La tesis principal del libro es que todas las lenguas indígenas de América, excepto la na-dené y la esquimoaleutiana podían agruparse dentro un gran ensamblaje llamado amerindio. Greenberg buscaba demostrar la unidad genética de este grupo. La conclusión a la que llegó es que el poblamiento de América se llevó a cabo con un mínimo de tres migraciones. La teoría de la triple migración habla inicialmente de la llegada de los amerindios, seguida por la de los grupos na-dené (atabascanos, apaches, navajos) y por último la de los esquimoaleutianos.

Campbell (1988: 591) sostiene que el libro LIA ha tenido un impacto perjudicial en el campo antropológico al afirmar que la clasificación de Greenberg no debería ser aceptada al ser incorrecta, además, no hay ningún motivo legítimo para creer que el “amerindio” es un grupo ni genética ni culturalmente uniforme y no es posible tener como prueba de relación lo que no se puede reconstruir. A pesar de que el libro LIA recibió fuertes críticas por parte de los lingüistas, la clasificación de Greenberg fue utilizada ampliamente en los estudios genéticos. De 100 artículos publicados entre 1997 y 2004, el 61% cita a Greenberg (1986, 1987) (Weiss 2004: 519).

Aunque muchos estudios han tratado de identificar las oleadas migratorias propuestas por Greenberg con distintos marcadores moleculares, algunos genetistas aluden que la presencia de los cuatro haplogrupos amerindios del ADNmt distribuidos en las tres familias lingüísticas, anularía la posibilidad de diversas oleadas migratorias (Merriwether *et al.* 1995: 411; Bonatto y Salzano 1997: 1413; Lorenz y Smith 1997: 307; Silva *et al.* 2002: 187). Otros estudios muestran que la distribución de los haplogrupos y los niveles de divergencia entre la phyla lingüística de Greenberg, pueden ser el resultado de migraciones múltiples (Forster *et al.* 1996; Starikovskaya *et al.* 1998).

Los estudios basados en los polimorfismos del MHC también han establecido las relaciones entre los indígenas americanos y asiáticos a fin de sostener o no las diversas teorías sobre el poblamiento de América. Si se toman en cuenta los alelos *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1*, los haplotipos asiáticos son muy escasos. Entre las hipótesis alternativas a la teoría que sugiere que los fundadores de las poblaciones nativas americanas migraron desde Siberia, atravesando por el Estrecho de Bering, podemos citar las siguientes propuestas:

- 1) La ruta trans-Pacífico apunta que la migración proveniente de Australia o las islas polinesias se trasladó hacia el Este alcanzando las costas de Sudamérica; la evidencia de un escenario favorable

- para ello es escasa, sin embargo, esta ruta ha sido sugerida debido a que tanto japoneses como sudamericanos comparten secuencias idénticas del virus HTLV-1 (León *et al.* 1996).
- 2) La ruta trans-Atlántico propone que habitantes de la península Ibérica se aventuraron en botes bordeando los glaciares que en aquel entonces cubrían el mar del Norte; esta teoría no ha sido descartada debido a la similitud encontrada entre las puntas clovis americanas y las de la tecnología solutrense europea (entre 16,000- 24,000 años atrás), aunque no hay consenso al respecto. Finalmente, tanto los datos genéticos (Bruges-Armas *et al.* 1999), como la evidencia arqueológica (Holden *et al.* 1999) sugieren que hubo una circulación en ambas direcciones del Atlántico en tiempos precolombinos.
  - 3) La ruta costera del Pacífico sugiere una sola oleada migratoria proveniente de Mongolia y China que llegó a Alaska en botes siguiendo la línea formada por las pequeñas islas del Pacífico Norte (Nemecek 2000).

Aunque algunos estudios apuntan que los amerindios tuvieron ancestros comunes tanto en la oleada migratoria proveniente del norte de Asia, como en aquellos que siguieron la ruta trans-Pacífico, estudios de los loci *HLA-DRB1* y *HLA-DPB1* en amerindios y en grupos asiáticos, apuntan que los americanos modernos derivaron de una misma población ancestral que presentaba un patrón de diversidad similar, como resultado de un marcado efecto fundador y cuello de botella (Erlich *et al.* 1997).

De acuerdo con algunos autores (Arnaiz-Villena *et al.* 2007) la existencia de migraciones desde el sur de Asia hacia la costa meso y sudamericana podría ser probada por la presencia del alelo *HLA-B\*48* en desequilibrio de ligamiento con el *HLA-DRB1\*09:01*, en los pueblos que viven cerca de la costa del Pacífico. Este alelo tiene una frecuencia importante ( $\approx 15\%$ ) entre los aymaras, quechuas y lamas de Bolivia; sin embargo, es relativamente común entre los grupos na-dené y la población del sur de Asia (Arnaiz-Villena *et al.* 2005). En México, este alelo se reporta con un 5% entre los mayos de Sonora y un 2.1% en la población mestiza. La variante *HLA-B\*48:01* es elevada entre los tarahumaras y los zapotecos (9.09% y 4.5% respectivamente).

### Las poblaciones analizadas

Se contrastaron las frecuencias alélicas de 10 poblaciones indígenas mexicanas reportadas en la literatura para los genes de clase I (*HLA-A* y *-B*) y los de clase II (*HLA-DRB1* y *-DQB1*), las cuales fueron obtenidas mediante métodos moleculares de resolución intermedia (*PCR-SSOP* y *PCR-SSP*) y alta resolución. Actualmente se cuenta con datos moleculares para tres poblaciones nortenas: mayos, serís y tarahumaras; para dos grupos del altiplano central del país: huastecos (teeneks) y nahuas; cuatro grupos oaxaqueños: mixes, zapotecos, mixtecos y mazatecos; y la población maya de Guatemala (Mapa 1); asimismo se tomó en cuenta una muestra de mestizos de Puebla, Sinaloa y el Distrito Federal. Se exami-

naron los haplotipos comunes en las poblaciones amerindias a nivel continental, así como aquellos haplotipos exclusivos encontrados en los grupos indígenas de México. Las referencias bibliográficas, el número de individuos que conformó la muestra (N) y la localización geográfica se señalan en el cuadro 1. El análisis estadístico se llevó a cabo contrastando un total de 2062 cromosomas de 1031 indígenas mexicanos y 762 cromosomas de los mestizos.

*Distribución alélica de HLA en poblaciones indígenas mexicanas*

**Locus HLA-A.** De las poblaciones analizadas (Tabla 1), los mayas de Guatemala son los que presentan el mayor número de alelos (27), no obstante, la variabilidad se concentra en una minoría de ellos. Sólo los alelos *HLA-A\*02* y *-A\*24*, presentan frecuencias elevadas (36.3% y 21.2%). Cabe destacar que los alelos *HLA-A\*31:01/02* y *A\*68:03* son exclusivos de los mayas con frecuencias respectivas del 10.2% y el 7.9%.

El alelo *HLA-A\*02* exhibe valores importantes entre mayos (44.2%), nahuas (41.1%), teeneks (39.8%), mayas (36.3%), mazatecos (24.4%) y mestizos (32.2%). Si tomamos en cuenta la frecuencia acumulada de los subtipos moleculares *HLA-A\*02:01* y *-A\*02:06*, éstos son importantes entre los seris (53.85%), tarahumaras (37.5%), mixes (66%), mixtecos (60%) y zapotecos (54.5%).

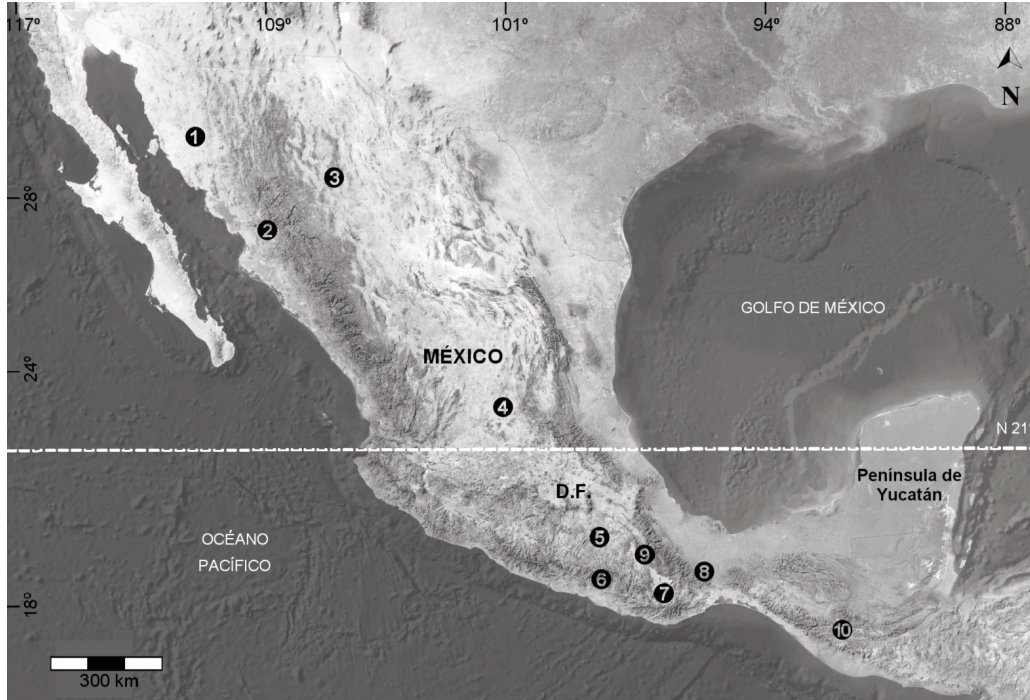
Otro alelo típico en las poblaciones amerindias es el *HLA-A\*24*, que se presenta en mayos (35.8%), mazatecos (21.9%), mayas (21.2%), nahuas (19.2%), mestizos (16.4%) teeneks (12.1%) y seris (7.69%). El subtipo *HLA-A\*24:02* se reporta en tarahumaras (37.5%), zapotecos (32.1%), mixtecos (24.5%) y mixes (5.7%).

Aunque el alelo *HLA-A\*28* es muy frecuente en Sudamérica -cerca del 10% en los pueblos de La Rioja (13.7%), Jujuy (11%), Catamarca (9.4%) y Tucumán (9.9%), en Argentina- (Alfaro E. *et al.*, 2004: 20), éste se encuentra prácticamente ausente en México, con excepción de los purépechas de Michoacán (16.1%) (Loeza F. *et al.* 2002: 143) y los mazatecos (3.3%).

El alelo *HLA-A\*31* está presente en todas las poblaciones un rango que va desde el 19.2% en seris, hasta el 0.7% en mayas. Además de las dos poblaciones mencionadas anteriormente, los grupos que portan el *-A\*31* son los teeneks (12.1%), nahuas (8.2%), mazatecos (3.9%), mestizos (5.9%) y mayos (2.5%). El resto de las poblaciones portan el subtipo *HLA-A\*31:01* en las siguientes frecuencias: mixes (19.8%), tarahumaras (10.2%) mixtecos (6.9%) y zapotecos (6.7%).

Finalmente el alelo *HLA-A\*68* se observa en teeneks (34.2%), seris (19.2%), mestizos (11.5%), nahuas (8.9%), mayos (7.5%) y mayas (4.5%). Sólo tarahumaras y mayas reportan el subtipo *HLA-A\*68:01* con frecuencias del 9.09% y 1.9% respectivamente. Aunque la variante *HLA-A\*68:05* ha sido identificada como exclusiva de mestizos mexicanos (Middleton *et al.* 2000: 792), ésta no se reporta en ninguna de las poblaciones analizadas hasta el momento. Por su parte, el *HLA-A\*34* se reporta exclusivamente en mazatecos con una frecuencia alta del 25.6%.





Simbología

- 1 Seris    2 Mayos    3 Tarahumaras    4 Teeneks    5 Nahuas    6 Mixtecos    7 Zapotecos    8 Mixes    9 Mazatecos    10 Mayas

Mapa 1  
Localización geográfica de los grupos analizados.



Cuadro 1  
Las poblaciones del estudio.

<b>Población</b>	<b>N</b>	<b>Localización</b>	<b>Referencia</b>
Nahuas	85	Santo Domingo Ocotitlan/ Morelos	Vargas-Alarcón G. <i>et al.</i> 2007
Mazatecos	89	Huautla de Jiménez y San Mateo Yolochochtl/ Oaxaca	Arnaiz-Villena A. <i>et al.</i> 2000
Mayos	60	Capomos/ Sinaloa	Arnaiz-Villena A. <i>et al.</i> 2007
Seris (clase I)	39	Desemboque y Punta Chueca/ Sonora	Infante E. <i>et al.</i> 1999
Seris (clase II)	31	Desemboque y Punta Chueca/ Sonora	Alaez C. <i>et al.</i> 2002
Tarahumaras	44	Bocoyna y Guachochi/ Chihuahua	García-Ortiz J. E. <i>et al.</i> 2006
Teeneks	55	San Vicente Tancuayalab/ San Luis Potosí	Vargas-Alarcón G. <i>et al.</i> 2006
Mixes	55	Sierra de Oaxaca	Hollenbach J. A. <i>et al.</i> 2001
Zapotecos	90	Valle de Oaxaca	Hollenbach J. A. <i>et al.</i> 2001
Mixtecos	103	Mixteca Alta/ Oaxaca	Hollenbach J. A. <i>et al.</i> 2001
Mayas	132	Quetzaltenango/ Guatemala	Gómez-Casado <i>et al.</i> 2003
Mestizos	381	Ciudad de México, Puebla y Sinaloa	Barquera R. <i>et al.</i> 2008

Tabla 1  
Alelos frecuentes *HLA-A* en las poblaciones mexicanas del estudio.

Alelo <sup>1</sup>	Nahuas	Teeneks	Seris	Tarahumaras	Mayos	Mazatecos	Mayas	Mixes	Mixtecos	Zapotecos	Mestizos
01	2.0					1.1	1.5				5.9
01:01							0.7	1.9		2.2	
02	41.1	39.8			44.2	24.4	36.3				32.2
02:01			53.85	25.0				31.1	28.4	28.4	
02:06				12.5				34.9	21.6	26.1	
03	8.2				1.7	0.5	1.1				3.6
11	1.4				1.7		1.5				3.4
11:01									2.9		
23						3.9					2.4
23:01							0.4				
24	19.2	12.1	7.69		35.8	21.9	21.2				16.4
24:02				37.5				5.7	24.5	23.1	
26	0.7				2.5	2.8	0.7				3.0
28						3.3					
29						2.8	2.3				3.1
30	8.9	0.9				3.3					3.6
31	8.2	12.1	19.23		2.5	3.9	0.7				5.9
31:01				10.22				19.8	6.9	6.7	
31:012							10.2				
33						3.9	1.5				2.7
34						25.6					0.5
68	8.9	34.2	19.23		7.5		4.5				11.5
68:01				9.09			1.9				
68:03							7.9				
68:012							1.1	2.8	6.8	6.7	
68:02									0.9		
68:012V								2.8	6.9	4.5	

<sup>1</sup> Debido al alto número de alelos presentes en las poblaciones estudiadas, sólo se tomaron en cuenta aquellos alelos cuya frecuencia es mayor al 2% o bien, que son comunes en varias poblaciones. Este criterio aplica para el resto de las tablas presentadas.

**Locus HLA-B.** Este locus se caracteriza por la rápida generación de nuevos alelos, fenómeno probablemente relacionado con mecanismos funcionales. Por ejemplo, destaca el número de nuevos alelos descritos en Centro y Sudamérica ( $\approx 60$ ), en comparación con aquellos encontrados en Siberia y el noreste asiático ( $\approx 5$ ) (Garavito G. 2003: 59). El alelo *HLA-B\*15* es compartido por teeneks (8.3%), seris (5.7%), mayos (5.8%), mestizos (1.8%) y mayas (1.1%). El subtipo *HLA-B\*15:01* es prácticamente exclusivo de los tarahumaras (14.7%), aunque también se presenta entre zapotecos por debajo del 1%.

Los alelos *HLA-B\*35* (subtipos *-B\*35:01* y *-B\*35:12*) están presentes en todas las poblaciones con frecuencias que oscilan entre el 40.1% en mayas y el 10.3% en mixes (Tabla 2). El alelo *HLA-B\*39* es compartido por mazatecos (32.5%); teeneks (18.5%); mayos (16.7%); nahuas (12.3%) y mayas (16.3%). El subtipo molecular *HLA-B\*39:02* se encuentra elevado en mixes con el 38.7% y en zapotecos con el 13.4%; asimismo, los subtipos *HLA-B\*39:05/06* son usuales en mixtecos, con una frecuencia acumulada del 18.6% y en zapotecos del 17.2%.

El alelo *HLA-B\*40* se presenta por arriba del 10% sólo en los teeneks (16.7%) y en los mayos (12.5%). Destaca la presencia de los subtipos *HLA-B\*40:02/06* en los tarahumaras con una frecuencia acumulada del 34%. Respecto al alelo *HLA-B\*48*, sólo predomina en la población tarahumara con el 9.09%, en mayos con el 5% y zapotecos con el 4.5%.

En cuanto a los alelos *HLA-B\*49* y *HLA-B\*61* sólo se presentan elevados entre los nahuas, con frecuencias del 9.6% y 10.3%, respectivamente. El alelo *HLA-B\*51* es alto en mayos (16.7%), mientras que entre los tarahumaras se observa el subtipo *HLA-B\*51:02*, con una frecuencia del 14.7%.

Otro alelo común es el *HLA-B\*52* hallado en teeneks, nahuas, mayos, mazatecos y mestizos, sin embargo, sólo respecto a las dos primeras reportan frecuencias importantes (10.2% y 9.6%, respectivamente). Asimismo, los valores de los alelos *HLA-B\*60* y *HLA-B\*62* son elevados entre los mazatecos con frecuencias del 9.5% y 5.6%, respectivamente.

**Locus HLA-DRB1.** Un alelo importante entre las poblaciones indígenas mexicanas es el *HLA-DRB1\*04* cuyos subtipos moleculares *HLA-DRB1\*04:04* y *-DRB1\*04:07* son compartidos por prácticamente todos los grupos estudiados (Tabla 3). Respecto al subtipo *HLA-DRB1\*04:04*, se destaca en los zapotecos con una frecuencia del 15.3%, en mazatecos (9.8%) y teeneks (9.3%). Por su parte, la frecuencia del alelo *HLA-DRB1\*04:07* está por encima del 10% en todas las poblaciones estudiadas, sin embargo, se destaca su presencia entre los mayos (50%), seris (48.4%), teeneks (39.8%) y mayas (38.6%).

El alelo *HLA-DRB1\*04:11* es relativamente común, no obstante, sobresale entre los teeneks con un 10.2% y los mazatecos con un 7.7%. Otro alelo importante es el *HLA-DRB1\*08:02* que se encuentra presente en todas las poblaciones indígenas mexicanas, con frecuencias variables desde el 5.6% en teeneks, hasta el 35.2% en tarahumaras.



Tabla 2 (Continuación)

Alelo	Nahuas	Teeneks	Seris	Tarahumaras	Mayos	Mazatecos	Mayas	Mixes	Mixtecos	Zapotecos	Mestizos
48		0.9			5.0	0.5					2.1
48:01			1.92	9.09						4.5	
49	9.6										2.2
51	4.1	5.6	17.31		16.7	3.9	3.4				7.8
51:01							0.3	0.9	3.9	2.2	
51:02				14.77			0.3			0.7	
52	9.6	10.2			0.8	4.4					1.7
52:01				1.3				3.7		4.5	
58:01							0.7			2.2	
60	1.9					9.5					1.3
61	10.3					2.8					7.6
62	2.0					5.6					4.7
65											4.8

En relación al alelo *HLA-DRB1\*14*, los resultados se concentran en los subtipos *HLA-DRB1\*14:02/\*14:06*. La variante *HLA-DRB1\*14:02* es muy alta entre los tarahumaras (31.8%), seris (16.1%) y nahuas (9.5%), mientras que en el resto se presenta con frecuencias moderadas por debajo del 10%. El alelo *HLA-DRB1\*14:06* es habitual en los nahuas (10.2%), mixtecos (9.7%), mazatecos (8.4%), mixes (7.3%), zapotecos (6.3%) y tarahumaras (1.13%). Otro alelo abundante es el *HLA-DRB1\*16:02*, que se encuentra en frecuencias altas entre los mixes (30.9%) y alrededor del 18% entre mazatecos, mixtecos y zapotecos.

**Locus *HLA-DQB1*.** En cuanto al locus *HLA-DQB1*, las poblaciones que presentan mayor número de alelos son los mayas, nahuas y mixtecos. No obstante, la variabilidad se concentra sólo en unos cuantos de ellos. El alelo *HLA-DQB1\*03:01* es común en todos los grupos analizados con frecuencias que van del 42.7% en mixes, al 16.1% en seris. Su frecuencia es  $\approx$ 30% entre nahuas (32.2%), mazatecos (31.6%), zapotecos (30.7%), tarahumaras (30.6%) y mixtecos (29.2%) (Tabla 4).

Otro alelo compartido por todas las poblaciones es el *HLA-DQB1\*03:02* con porcentajes que van del 63.7% en teeneks, hasta el 21.5% en tarahumaras. Su frecuencia también es alta entre los mayos (62.6%) y cercana al 50% en seris, mazatecos y mayas.

La variante *HLA-DQB1\*03:03* sólo es alta entre los mayas (11.4%), tarahumaras (5.3%) y nahuas (2.7%), ausente en el resto de las poblaciones indígenas. Un alto porcentaje de variabilidad entre los tarahumaras y los seris queda reducido al alelo *HLA-DQB1\*04:02* (35.2%) y (33.9%), respectivamente. Las frecuencias de este locus para el resto de las poblaciones oscilan entre el 20% en mixes, mixtecos, zapotecos y mayas, y del 13% en nahuas, mazatecos y mestizos. Finalmente, existen alelos que se presentan en frecuencias importantes como el *HLA-DQB1\*05:01*, reportado en los nahuas (15.1%) y el *HLA-DQB1\*02:01*, con una frecuencia del 16.2% en población mestiza.

## **Análisis de los haplotipos**

El análisis se llevó a cabo tomando en cuenta los haplotipos que se comparten por algunas poblaciones y los haplotipos exclusivos en cada grupo analizado. En el caso de la población mestiza, no fue posible contrastar los resultados debido a que el locus *HLA-DRB1* se reporta en resolución media.

Entre los haplotipos comunes en las poblaciones indígenas mexicanas (Tabla 5) destaca el *A\*02-B\*35-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02* con una frecuencia del 22.6% en seris; del 15.5% en teneeks y del 10.6% en mayas. El haplotipo *A\*02-B\*35-DRB1\*08:02-DQB1\*04:02* se reporta entre los mixes (19%) y con valores cercanos al 10% en mixtecos, seris y mayas. El *A\*02-B\*35-DRB1\*16:02-DQB1\*03:01* aunque es común, se halla en nahuas y zapotecos con una frecuencia cercana al 5%. Asimismo, el haplotipo *A\*02-B\*39-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02* se destaca entre los mazatecos (10.8%) y los mixes (9%).



Tabla 3  
Locus *HLA-DRB1* en poblaciones indígenas mexicanas.

Alelo	Nahuas	Teeneks	Seris	Tarahumaras	Mayos	Mazatecos	Mayas	Mixes	Mixtecos	Zapotecos	Mestizos
01:01					0.8	0.7	0.7				
01:02							1.1				
01:03					1.7						
03:01	0.7			1.13			2.3				
03:06	0.7										
04							0.7				25.7
04:02	0.7						0.4				
04:03	2.6	4.6		3.4	5.8		2.7	3.6	3.9	5.7	
04:04	4.1	9.3	1.6		7.5	9.8	3.0	5.5	1.0	15.3	
04:05							0.4		0.5	2.3	
04:07	18.4	39.8	48.4	11.36	50.1	28.1	38.6	18.2	29.1	11.4	
04:08		0.9					0.7			1.7	
04:09						1.4					
04:10					0.8		0.7	0.9	1.5	0.6	
04:11		10.2		2.27		7.7	2.6		1.5	1.7	
04:19						1.4					
04:25	0.7										
04:32	2.1										
07							4.5				9.0
07:01	0.7				0.8	0.7				1.7	
08											12.2
08:01					0.8		0.4				
08:02	11.5	5.6	33.9	35.22	9.3	13.3	18.9	28.2	21.4	22.2	
08:04	1.4						0.4				
09											0.9
09:012				4.54			0.7				
10											1.5
10:01	11.0					0.7	0.7		0.5	3.4	
11											6.0
11:01	0.7			1.13		0.7	1.5	1.8			
11:02				1.13							
11:04	0.7						0.7				

Tabla 3 (Continuación)

Alelo	Nahuas	Teeneks	Seris	Tarahumaras	Mayos	Mazatecos	Mayas	Mixes	Mixtecos	Zapotecos	Mestizos
12											0.7
12:01							0.4				
13											8.6
13:01	2.7			1.13	2.5		1.1				
13:02	0.7			1.13			1.5		0.5	2.8	
13:03							0.4				
13:04							0.4				
13:10					0.8						
13:47					3.3						
14											8.7
14:01	4.7			2.27			1.1		4.9	1.1	
14:02	9.5	5.6	16.1	31.81	0.8	3.5	4.1	3.6	4.9	4.5	
14:06	10.2	13.0		1.13		8.4		7.3	9.7	6.3	
14:10	0.7										
14:13		0.9									
14:27					0.8						
14:29	0.7				0.8						
14:46		0.9			0.8						
15											5.9
15:01	0.7			2.27			2.3				
15:02						4.2			0.5		
15:03						0.7					
16											4.9
16:01	2.6										
16:02	11.5	8.3				18.3	2.6	30.9	18.4	18.8	
16:04		0.9									
17											7.0
18											0.1

Tabla 4  
Frecuencias alélicas del locus *HLA-DQB1*.

Alelo	Nahuas	Teeneks	Seris	Tarahumaras	Mayos	Mazatecos	Mayas	Mixes	Mixtecos	Zapotecos	Mestizos
02					2.5	0.7	6.4				
02:01	2.0			1.13					0.5	1.7	16.2
03:01	32.2	25.8	16.1	30.68	18.4	31.6	13.3	42.7	29.2	30.7	20.7
03:02	29.5	63.7	50.0	21.59	62.6	48.5	48.1	29.1	35.9	36.9	23.7
03:03	2.7			5.6							1.4
03:04		3.7							0.8	0.5	0.6
03:05					0.8				1.5		
04:02	13.0	6.8	33.9	35.22	10.8	13.3	19.7	27.3	22.8	22.2	12.2
05:01	15.1				0.8	1.4	3.0	0.9	2.4	4.0	14.0
05:02									2.4	0	
05:03	1.4			1.13					5.3	1.1	
06:01						3.5					11.5
06:02	0.7			2.27		0.7	1.9		0.5		
06:03	2.0			1.13	3.3		1.9				
06:04				1.13			0.7				
06:07	0.7										
06:09	0.7				0.8				0.5	2.8	
Nd							0.3				

nd= no determinado

Otros haplotipos usuales son el *A\*24-B\*35-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02*, compartido por teneeks, seris, mayos y mayas y el *A\*68-B\*35-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02* común entre los nahuas, seris, mayas y mixtecos.

El haplotipo *A\*02-B\*39-DRB1\*16:02-DQB1\*03:01* está reportado como exclusivo de la población mazateca, sin embargo, también ha sido encontrado en los mixtecos, con una frecuencia del 12% y en los mixes con el 6%. El mismo caso se repite para el haplotipo *A\*02-B\*35-DRB1\*14:06-DQB1\*03:01*, reportado como exclusivo entre los mayos, también ha sido reportado entre los mixtecos y mixes.

El haplotipo *A\*68-B\*39-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02* se encuentra con frecuencias del 5.2% en teeneks y del 6.4% en mayas. Finalmente, existen tres haplotipos compartidos por las poblaciones norteñas, –tarahumaras y seris–: *A\*02-B\*40-DRB1\*08:02-DQB1\*04:02*; *A\*02-B\*40-DRB1\*14:02-DQB1\*03:01* y el *A\*31-B\*51-DRB1\*08:02-DQB1\*04:02*.

Muchos de los haplotipos reportados como exclusivos, también son comunes en otras poblaciones americanas. Por este motivo, en la tabla 6 se tomaron en cuenta únicamente los haplotipos referidos como alelos nuevos. El haplotipo exclusivo más numeroso es el *A\*24-B\*15-DRB1\*14:02-DQB1\*03:01* entre tarahumaras, con una frecuencia acumulada del 11.36%; asimismo el *A\*30-B\*49-DRB1\*10:01-DQB1\*05:01* es abundante entre los nahuas (7.5%). En general, el resto de los haplotipos presentan valores por debajo del 5%. Se destacan dos haplotipos entre los seris: *A\*31-B\*51-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02* y *A\*68-B\*15-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02*, con frecuencias del 6.81%, respectivamente.

### Consideraciones finales

A partir de los alelos de clase I (loci *HLA-A* y *HLA-B*) y los de clase II (loci *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1*) se puede apuntar que la variabilidad genética de las poblaciones indígenas de México se concentra sólo en unos cuantos alelos. De los grupos analizados, los que presentan mayor diversidad alélica son los mayas, los mazatecos y los mestizos de distintas regiones del país.

En cuanto al locus *HLA-A*, la variación prácticamente está agrupada en tres alelos: el *HLA-A\*02/\*06*, el *HLA-A\*24:02* y el *HLA-A\*31:01*, así como una contribución moderada del alelo *HLA-A\*68*. Si contrastamos los datos reportados con otras poblaciones a nivel mundial, encontramos que el alelo *HLA-A\*02:01* es muy frecuente en Brasil (23.7%), Cuba (17.8%), Oman (21.6%) y Singapur (10.4%) (Middleton *et al.* 2000: 791). Otro subtipo común es el *HLA-A\*24:021:01*, presente en frecuencias arriba del 10% en brasileños, cubanos, asiáticos, mestizos mexicanos y muy alta entre los indios kogui de Colombia (48%). El alelo *HLA-A\*74* está reportado en diversas poblaciones a nivel mundial, sin embargo está ausente en las poblaciones tanto de indígenas, como de mestizos en México (*ibidem*).

Tabla 5  
Haplotipos compartidos entre las poblaciones americanas.

Haplotipos	Nahuas	Teenek	Seris	Tarahumaras	Mayos	Mazatecos	Mayas	Zapotecos	Mixtecos	Mixes
A*02-B*35-DRB1*04:07-DQB1*03:01 <sup>†a</sup>		2.0								
A*02-B*35-DRB1*04:07-DQB1*03:02 <sup>†b</sup>		15.5	22.66		7.3	2.5	10.6		3.0	
A*02-B*35-DRB1*08:02-DQB1*04:02 <sup>†c</sup>	6.1		9.10	3.41	2.5		8.4	3.0	9.0	19.0
A*02-B*35-DRB1*14:02-DQB1*03:01			4.54						3.0	
A*02-B*35-DRB1*14:06-DQB1*03:01					4.2				4.0	3.0
A*02-B*35-DRB1*16:02-DQB1*03:01 <sup>†d</sup>	5.4	2.9						4.0		
A*02-B*39-DRB1*04:07-DQB1*03:02 <sup>†e</sup>		3.7			2.7	10.8	4.2			9.0
A*02-B*39-DRB1*04:11-DQB1*03:02 <sup>†</sup>						4.1				
A*02-B*39-DRB1*16:02-DQB1*03:01						3.3			12.0	6.0
A*02-B*40-DRB1*04:07-DQB1*03:02 <sup>†f</sup>					4.2					
A*02-B*40-DRB1*08:02-DQB1*04:02			6.82	5.11						
A*02-B*40-DRB1*14:02-DQB1*03:01			9.09	3.41						
A*02-B*44-DRB1*07-DQB1*02§							1.5			
A*03-B*13-DRB1*04:04-DQB1*03:02 <sup>†g</sup>	2.0									
A*24-B*15-DRB1*04:07-DQB1*03:02 <sup>†</sup>			2.27				2.3			
A*24-B*35-DRB1*04:04-DQB1*03:02 <sup>†</sup>						2.5				
A*24-B*35-DRB1*04:07-DQB1*03:02 <sup>†h</sup>		3.7	4.54		6.0		5.0			
A*24-B*35-DRB1*08:02-DQB1*04:02			2.27				4.2		5.0	
A*24-B*35-DRB1*16:02-DQB1*03:01								6.0	3.0	
A*24-B*39-DRB1*04:07-DQB1*03:02 <sup>†i</sup>					8.2	3.3				
A*24-B*39-DRB1*14:06-DQB1*03:01 <sup>†j</sup>	5.4								3.0	
A*24-B*48-DRB1*08:02-DQB1*04:02				3.41				3.0		

Tabla 5 (Continuación)

Haplotipos	Nahuas	Teenek	Seris	Tarahumaras	Mayos	Mazatecos	Mayas	Zapotecos	Mixtecos	Mixes
<i>A*24-B*61-DRB1*04:07-DQB1*03:02<sup>†k</sup></i>	3.4									
<i>A*31-B*27-DRB1*14:02-DQB1*03:01<sup>♦</sup></i>	2.0		2.27							
<i>A*31-B*39-DRB1*04:11-DQB1*03:02<sup>†l</sup></i>		2.8								
<i>A*31-B*39-DRB1*16:02-DQB1*03:01</i>								3.0		10.0
<i>A*68-B*40-DRB1*04:07-DQB1*03:02<sup>•m</sup></i>		2.9								
<i>A*31-B*51-DRB1*08:02-DQB1*04:02</i>			11.37	4.55						
<i>A*68-B*35-DRB1*04:07-DQB1*03:02<sup>†</sup></i>	2.0		6.82					2.3	6.0	
<i>A*68-B*39-DRB1*04:07-DQB1*03:02<sup>♦</sup></i>		5.2						6.4		

★ Frecuencia acumulada

♦ Haplotipo considerado de origen amerindio

† Haplotipo reportado como exclusivo, sin embargo, se encontró que también ha sido reportado en otras poblaciones americanas.

§ Haplotipo de origen caucasoide/español.

• Haplotipo reportado como eskimo-aleutiano.

a Hallado en población aymara (1.8 %) y en peruanos (1.7 %)

b Encontrado en aymaras (1.7 %) y en peruanos (1.7 %)

c Compartido por aymaras (10.4 %) y peruanos (9.6)

d También reportado en indígenas warao (2.) %; terena (2.3 %) y bari (10.9 %)

e Reportado en indios terena (2.3 %)

f Encontrado en aymaras (2.3 %)

g Hallado entre los japoneses en un 0.8 %

h Compartido por aymaras (2.1 %); sioux (2.2 %) y quechuas (1.4 %)

i También encontrado como HLA-A\*68 en mazatecos

j Reportado entre los indios maori (3 %)

k Encontrado entre los indígenas de Bari (0.3 %) y los inuits (9.8 %)

l También se encontró entre los indígenas sioux de Lakota (1.6 %)

m Haplotipo de origen eskimo/amerindio reportado entre los lamas (1.8 %); los indios terena (4.6 %), los yupi'k de Alaska (2.1 %)



Tabla 6  
Haplotipos exclusivos de las poblaciones indígenas mexicanas.

Haplotipos	Nahuas	Teeneks	Seris	Tarahumaras	Mayos	Mazatecos	Mayas	Zapotecos	Mixtecos	Mixes
A*02-B*08-DRB1*04:07-DQB1*03:02					2.5					
A*02-B*14-DRB1*14:01-DQB1*05:03									5.0	
A*02-B*15-DRB1*04:04-DQB1*03:02							1.5			
A*02-B*39-DRB1*04:03-DQB1*03:02										3.0
A*02-B*40-DRB1*04:02-DQB1*03:01										3.0
A*02-B*48-DRB1*04:04-DQB1*03:02					3.3					
A*02-B*51-DRB1*08:02-DQB1*04:02										3.0
A*02-B*52-DRB1*14:02-DQB1*03:01	2.7									
A*02-B*52-DRB1*04:11-DQB1*03:02		3.7								
A*02-B*62-DRB1*16:02-DQB1*03:01						3.3				
A*24-B*15-DRB1*14:02-DQB1*03:01 ★				11.36						
A*24-B*40-DRB1*04:07-DQB1*03:02									4.0	
A*24-B*40-DRB1*08:02-DQB1*04:02				3.41						
A*24-B*51-DRB1*04:07-DQB1*03:02					3.3					
A*30-B*49-DRB1*10:01-DQB1*05:01	7.5									
A*31-B*35-DRB1*04:07-DQB1*03:02							2.6			
A*31-B*39-DRB1*14:06-DQB1*03:01									3.0	
A*31-B*40-DRB1*04:07-DQB1*03:02										3.0
A*31-B*51-DRB1*04:07-DQB1*03:02			6.82							
A*68-B*15-DRB1*04:07-DQB1*03:02			6.82							
A*68-B*15-DRB1*07:01-DQB1*02:01			2.27							
A*68-B*35-DRB1*14:02-DQBQ*03:02		2.8								
A*68-B*35-DRB1*14:06-DQB1*03:01		2.6								
A*68-B*40-DRB1*08:02-DQB1*04:02			2.27							
A*68-B*40-DRB1*16:02-DQB1*03:01		2.6								
A*68-B*51-DRB1*08:02-DQB1*04:02				3.41						
A*68-B*61-DRB1*16:02-DQB1*03:03	2.0									

★ Frecuencia acumulada

La información del gen *HLA-B* es particularmente pertinente en los estudios poblacionales, pues parece haber sido susceptible de la selección natural y su alto grado de polimorfismo puede ser el resultado de mutaciones puntuales en los exones. Los alelos más comunes son el *HLA-B\*15:01*; el *HLA-B\*35:01/\*35:12*, *HLA-B\*39*, *HLA-\*40:02*, *HLA-B\*51* y el *HLA-B\*61*. El subtipo *HLA-B\*15:41* encontrado en un individuo de origen nahua, al parecer es un alelo nuevo (Olivo *et al.* 2008: 651).

Los alelos *HLA-B\*7*, *-B\*8* y *-B\*44*, característicos de europeos caucásicos (Alfaro E. *et al.* 2004: 18), se presentan con frecuencias bajas en las poblaciones mexicanas analizadas. El *HLA-B\*07* destaca en los nahuas con un 4.8% y en los mestizos con el 3.4%; el *HLA-B\*08* se presenta entre los mayos (2.5%) y el *HLA-B\*44* destaca en los mestizos con un 6.8% y en los mazatecos con un valor de 3.9%.

Retomando el caso del alelo *HLA-B\*27*, se puede apuntar que su frecuencia es extremadamente alta en Norteamérica -por arriba del 16% entre los inuits y tinglit-, mientras que va decreciendo a medida que alcanza el sur del continente. En México, los valores para el *B\*27* son de 4.1% en nahuas, 3.3% en mayos y 1.92% en seris.

Aunque el alelo *HLA-B\*39* es relativamente frecuente a lo largo del continente americano, está ausente en los seris, tarahumaras y grupos oaxaqueños -mixes, mixtecos y zapotecos-. Este alelo está presente entre los indios zuni, los navajo y los havasupai en el actual territorio de EUA; los subtipos *HLA-B\*39:09* y *B\*39:05* presentan valores muy altos entre los yucpa de Venezuela, con frecuencias del 44% y 30.5% respectivamente. El subtipo molecular *HLA-B\*35:12* es elevado entre los mixes con el 24%, los mixtecos con el 15.7% y en zapotecos con el 5.2%, estando ausente en el resto de las poblaciones.

En cuanto al locus *HLA-DRB1*, los indígenas americanos presentan una diversidad genética reducida y comparten diversas variantes alélicas con las poblaciones del noreste asiático y Oceanía (*HLA-DRB1\*04:03/\*04:04/\*04:07/\*04:11/\*08:02/\*09:01/\*14:02/\*14:06* y *\*16:02*) de los cuales, los alelos *DRB1\*08:02* y *\*14:02* son los de mayor frecuencia. El alelo *DRB1\*08:02* alcanza su valor máximo entre los ijka de Colombia (62%), los kaingang de Brasil (50%) y los navajo de EUA (44%), mientras que en México se encuentra presente en todas las poblaciones indígenas alcanzando el máximo valor entre los tarahumaras (35.2%).

Asimismo, se reporta que el alelo *HLA-DRB1\*14:02* tiene elevadas frecuencias entre los pima (79%), penutíes (35%) y na-dené (35%), en contraste con los valores que presentan las poblaciones mexicanas; esta variante es muy alta entre los tarahumaras (31.8%), los seris (16.1%) y los nahuas (9.5%), mientras que en el resto se presenta con frecuencias moderadas por debajo del 10%.

Los alelos *HLA-DQB1\*03:01* y *-DQB1\*03:02* son los más frecuentes entre los grupos estudiados, ambos reportados entre población amerindia. El *HLA-DQB1\*02:01* ha sido identificado comúnmente entre

los europeos. En las poblaciones analizadas, se presenta con una frecuencia del 16.2% en mestizos y del 6.4% entre los mayas.

Se reportan 27 haplotipos exclusivos de las poblaciones indígenas mexicanas, mientras que éstos comparten con otras poblaciones indígenas del continente americano 13 de los 30 haplotipos comunes reportados. Se contrastaron con los pueblos sudamericanos de Bolivia (quechuas y aymaras), Venezuela (warao), Brasil (terena) y los indios bari de Venezuela y Colombia. Del territorio que actualmente ocupa Estados Unidos, también se citan a los sioux de Lakota y a los yupi'k e inuits de Alaska. A nivel del continente americano, los haplotipos reportados en la bibliografía como de origen amerindio son los siguientes: A\*02-B\*35-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02; A\*02-B\*35-DRB1\*08:02-DQB1\*04:02; A\*02-B\*35-DRB1\*16:02-DQB1\*03:01; A\*02-B\*39-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02; A\*24-B\*35-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02; A\*24-B\*39-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02; A\*24-B\*39-DRB1\*14:06-DQB1\*03:01; A\*31-B\*27-DRB1\*14:02-DQB1\*03:01 y A\*68-B\*39-DRB1\*04:07-DQB1\*03:02.

El análisis del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) es una poderosa herramienta en la investigación relacionada con la variabilidad poblacional, la inmunogenética y la susceptibilidad a enfermedades (Trachtenberg *et al.* 1988). Hasta el momento, los estudios de HLA en las poblaciones indígenas mexicanas apuntan *grosso modo* lo siguiente:

- 1) Hay una reducida diversidad genética, excepto entre las poblaciones que presentan un elevado aporte de genes no amerindios en su acervo genético, al mismo tiempo que nuevas variantes alélicas han sido identificadas.
- 2) Los denominados amerindios meso y sudamericanos aparecen aislados respecto a las distancias genéticas, los análisis de correspondencia y los dendrogramas *Neighbor-Joining*, mientras que el resto de poblaciones aparecen genéticamente relacionadas (incluyendo grupos africanos, europeos, asiáticos, australianos, polinesios, indios na-dené y esquimales).
- 3) Existe un marcado efecto de cuello de botella producido durante el ingreso de los primeros pobladores a América.
- 4) Las diferencias detectadas a nivel intracontinental se pueden explicar por la acción del flujo génico y la deriva genética.

## Bibliografía

- ACHILLI, A, PEREGO, U. A., BRAVI, C. M., COBLE, M. D., KONG, Q-P, *et al.*  
 2008 The Phylogeny of the Four Pan-American MtDNA Haplogroups: Implications for Evolutionary and Disease Studies. *PLoS ONE* 3(3): 1764.

- ALAEZ, C., INFANTE, E., PUJOL, J., DURÁN, C., NAVARRO, J. L., Y GORODEZKY, C.  
2002 Molecular analysis of HLA-DRB1, DQA1, DQB 1, DQ promoter polymorphism and extended class I/class II haplotypes in the Seri Indians from Northwest Mexico. *Tissue Antigens* (59): 388–396.
- ALFARO, E.L., DIPIERRI, J. E., GUTIÉRREZ, N., Y VULLO, C. M.  
2004 Frecuencias génicas haplotípicas del sistema HLA en el Noroeste argentino. *Antropo* (6): 15–23.
- ARNAIZ-VILLENA, A., VARGAS-ALARCÓN, G., GRANADOS, J., GOMEZ-CASADO, E., LONGAS, J., GONZÁLES-HEVILLA, M., ZÚNIGA, J., SALGADO, N., HERNÁNDEZ-PACHECO, G., GUILLÉN, J., Y MARTÍNEZ-LASO, J.  
2000 HLA alleles in Mexican Mazatecos, the peopling of the Americas and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens* (56): 405–416.
- ARNAIZ-VILLENA, A., SILES, N., MOSCOSO, J., ZAMORA, J., SERRANO-VELA, J. I., GÓMEZ-CASADO, E., CASTRO, M.J., Y MARTÍNEZ-LASO, J.  
2005 Origin of Aymaras from Bolivia and their relationship with other Amerindians according to HLA genes. *Tissue Antigens* (65): 379–390.
- ARNAIZ-VILLENA, A., MOSCOSO, J., SERRANO-VELA, J., Y MARTÍNEZ-LASO, J.  
2006 The uniqueness of Amerindians according to HLA genes and the peopling of the Americas. *Inmunología* 25(1): 13–24.
- ARNAIZ-VILLENA, A., MOSCOSO, J., GRANADOS, J., SERRANO-VELA, J. I., PEÑA DE LA A., REGUERA, A., FERRI1, A., SECLÉN, E., IZAGUIRRE, R., PÉREZ-HERNÁNDEZ, N., Y VARGAS-ALARCÓN, G.  
2007 HLA Genes in Mayos Population from Northeast Mexico. *Current Genomics* (8): 466–475.
- ARNAIZ-VILLENA, A., ARECES, C., GOMEZ-PRIETO, P., PARGA-LOZANO, C., MORENO, E. ABD-EL-FATAH-KALIL, S., Y REY, D.  
2010 The peopling of the Americas: a complex issue for Amerindian, Na-Dene, Aleut and Eskimo first inhabitants. *International Journal of Modern Anthropology* (3): 65–79.
- BERGSTROM, T., JOSEFSSON, A., ERLICH, H., Y GYLLENSTEN, U.  
1998 Recent origin of HLA-DRB1 alleles and implication for human evolution. *Nature Genetics* (18): 237–242.
- BONATTO, S. Y SALZANO, F.  
1997 Diversity of age of the four major mtDNA haplogroups, and their implications for the peopling of the New World, *Am J Hum Genet* (61): 1413–1423.
- BRUGES-ARMAS J., MARTÍNEZ-LASO J., MARTINS B., ALLENDE L., Y GÓMEZ-CASADO E.  
1999 HLA in the Azores Archipelago: possible presence of Mongoloid genes. *Tissue Antigens* 54: 349–359.

- CAMPBELL, LYLE
- 1987 En Language. *Journal of the Linguistic Society of America*, septiembre, 64(3): 591-615.
- 1988 Reseña al libro *Language in the Americas* de Joseph Greenberg
- CERNA, M., FALCO, M., FRIEDMAN, H., MACCAGNO, A., RAIMONDI, E., FERNÁNDEZ-VIÑA, M. Y STASTNY, P.
- 1993 Differences in HLA class II Alleles of isolated South American Indian populations from Brazil and Argentina. *Human Immunology* (37): 213-220.
- DEBAZ, H., OLIVO, A., VÁZQUEZ, M. N., LINO, L., BURGOS, R., FERNÁNDEZ, M., STASTNY, P. Y GORODEZKY, C.
- 1998 Relevant residues of DRB1 third hypervariable region contributing to the expresión and to severity of rheumatoid arthritis (RA) in Mexicans. *Human Immunology* (59): 287-294.
- ERLICH, H. A., MACK, S. J., BERGSTROM, T., Y GYLLENSEN, U. B.
- 1997 HLA class II alleles in Amerindian populations: implication for the evolution of HLA polymorphism and the colonization of the Americas. *Hereditas* (127): 19-24.
- FORSTER, P., HARDING, R., TORRONI, A. Y BANDELT, H.
- 1996 Origin and evolution of native American mDNA variation: a reappraisal. *American Journal of Human Genetics* (59): 935-945.
- GARAVITO, GLORIA
- 2003 *Asociación HLA y artritis reumatoidea juvenil. En busca de las bases moleculares dependientes del MHC*, tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, España, 210 p.
- GARCÍA-ORTIZ, J. E., SANDOVAL-RAMÍREZ, L., RANGEL-VILLALOBOS, H., MALDONADO-TORRES, H., COX, S., GARCÍA-SEPÚLVEDA, C. A., FIGUERA, L. E., MARSH, S. G., LITTLE, A. M., MADRIGAL, J. A., MOSCOSO, J., ARNAIZ-VILLENA, A., Y ARGÜELLO, J. R.
- 2006 High-resolution molecular characterization of the HLA class I and class II in the Tarahumara Amerindian population. *Tissue Antigens* Aug; 68 (2): 135-46.
- GARCÍA-RAMOS, G., TÉLLEZ-ZENTENO, J. F., ZAPATA-ZÚÑIGA, M., YAMAMOTO-FURUSHO, J. K., RUIZ-MORALES, J. A., VILLARREAL-GARZA, C., VARGAS-ALARCÓN, G., ESTAÑOL, B., LLORENTE, L., Y GRANADOS, J.
- 2003 HLA class II genotypes in Mexican Mestizo patients with myasthenia gravis. *European Journal of Neurology* Nov; 10 (6): 707-10.
- GÓMEZ-CASADO, E., MARTÍNEZ-LASO, J., ARNAIZ-VILLENA, A., Y GRANADOS, J.
- 2000 HLA-DR4 allele frequencies on Indian and Mestizo

- population from Mexico. *Human Immunology* (61): 341–344.
- GÓMEZ-CASADO, E., MARTINEZ-LASO, J., MOSCOSO, J., ZAMORA, J., MARTÍN-VILLA, M., PÉREZ-BLAS, M., LÓPEZ-SANTALLA, M., LUCAS GRAMAJO, P., SILVERA, C., LOWY, E., Y ARNAIZ-VILLENA, A.  
 2003 Origin of Mayans according to HLA genes and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens* (61): 425–436.
- GORODEZKY, C., ALAEZ, C., MURGUÍA, A., RODRÍGUEZ, A., BALLADARES, S., VÁZQUEZ, A., FLORES, H., Y ROBLES C.  
 2006 HLA and autoimmune diseases: Type 1 diabetes (T1D) as an example. *Autoimmunity Reviews* 5(3): 187–194.
- GREENBERG, JOSEPH  
 1987. Language in the Americas, Stanford, Stanford University Press.
- GREENBERG, J., TURNER, C. Y ZEGURA, S.  
 1986 The settlement of the Americas: a comparison of the linguistic, dental and genetic evidence. *Current Anthropology*, diciembre 27(5): 477–497.
- HARTL, D. L.  
 1980 *Principles of populations genetics*. Sinauer Associates. Inc. Publishers.
- HOJYO, T., GRANADOS, J., VARGAS-ALARCÓN, G., YAMAMOTO, J., VEGA, E., CORTTS, R., FLORES, O., TEIXEIRA, F., Y DOMÍNGUEZ, L.  
 1997 Further evidence of the role of HIA-DR4 in the genetic susceptibility to actinic prurigo. *Journal of the American Academy of Dermatology* (36): 935–7.
- HOLDEN, C.  
 1999 Were Spaniards among the first Americans?. *Science* (286): 1467–1468.
- HOLLENBACK, J. A., THOMSON, G., CAO, K., FERNÁNDEZ-VIÑA, M., ERLICH, H. A., BUGAWAN, T. L., WINKLER, C., WINTER, M., Y KLITZ, W.  
 2001 HLA diversity, differentiation, and haplotype evolution in Mexican Natives. *Human Immunology* (62): 378–390.
- HORAI, S., KONDO, R., NAKAGAWA-HATTORI, Y., HAYASHI, S., SONODA, S. Y TAJIMA, K.  
 1993 Peopling of the Americas founded by four major lineages of mitochondrial DNA. *Molecular Biology and Evolution* 10: 23–47.
- INFANTE, E., OLIVO, A., Y ALAEZ, C.  
 1999 Molecular analysis of HLA class I alleles in the Mexican Seri Indians: implications for their origin. *Tissue Antigens* (54): 35–42.
- LEÓN, S., ARIZA, F., LEÓN, A., Y ARIZA, C.  
 1996 Peopling the Americas. *Science* (273): 723–725.



- LOEZA, F., VARGAS-ALARCÓN, G., ANDRADE, F., VERGARA, Y., RODRÍGUEZ-PÉREZ, J. M., RUÍZ-MORALES, J., ALARCÓN-SEGOVIA, D., Y GRANADOS, J.  
2002 Distribution of Class I and Class III MHC Antigens in the Tarasco Amerindians. *Human Immunology* (63): 143-148.
- LORENZ, JOSEPH Y SMITH, DAVID  
1996 Distribution of four founding mtDNA haplogroups among Native North Americans. *American Journal of Physical Anthropology* (101): 307-323.  
1997 Distribution of sequence variation in the mtDNA control region of native North Americans. *Human Immunology* (69): 749-776.
- MERRIWETHER, D., ROTHHAMMER, F. Y FERRELL, R.  
1995 Distribution of the four founding lineage haplotypes in native Americans suggests a single wave of migration for the New World. *American Journal of Physical Anthropology* (98): 411-430.
- MIDDLETON, D., WILLIAMS, F., MEENAGH, A., DAAR, A. S., GORODEZKY, C., HAMMOND, M., NASCIMENTO, E., BRICEÑO, I. Y PEREZ, P.  
2000 Analysis of the distribution of HLA-A alleles in populations from five continents. *Human Immunology* (61): 1048-52.
- MONSALVE, M. V., HELGASON, A., Y DEVINE, D. V.  
1999 Languages, geography and HLA haplotypes in native American and Asian populations. *Proceedings Biological Sciences* Nov 7; 266(1434): 2209-16.
- NEMECEK, SASHA  
2000 Who were the first Americans?. *Scientific American*, september 282(3): 80-87.
- NETTLE, DANIEL  
1998 Explaining global patterns of language diversity. *Journal of Anthropological Archaeology* (17): 354-374.
- NICHOLS, JOHANNA  
1990 Linguistic diversity and the 1st settlement of the New World. *Language* (66): 475-521.
- OLIVO-DÍAZ, A., GÓMEZ-CASADO, E., GORODEZKY, C., MARTÍNEZ-LASO, J., LONGÁS, J., GONZÁLEZ-HEVILLA, M., ALVAREZ, M. Y ARNAIZ-VILLENA, A.  
1998 A new HLA-B15 allele (B\*1541) found in a Mexicano Nahua (Aztec) descent. *Immunogenetics* (48): 148-151.
- PAROLÍN, M. Y CARNESE, F.  
2007 Distribución alélica del locus HLA-DRB1 en poblaciones nativas americanas. Evaluación de afinidades evolutivas intra e intercontinentales. *Revista Argentina de Antropología Biológica* 9(2): 123-144.

- ROGERS, R., MARTIN, L. Y NICKLAS, T. D.  
 1990 Ice-Age geography and the distribution of native North American languages. *Journal of Biogeography* (17): 131-143.
- SCHURR, T., BALLINGER, S., GAN, Y., HODGE, J., MERRIWETHER, D., LAWRENCE, D., KNOWLER, W., WEISS, K. Y WALLACE, D.  
 1990 Amerindian mitochondrial DNAs have rare Asian mutations at high frequencies, suggesting they derived from four primary maternal lineages. *American Journal of Human Genetics* (46): 613-623.
- SILVA, W., BONATTO, S., HOLANDA, A., RIBEIRO-DOS-SANTOS, A., PAIXÃO, B., GOLDMAN, G., ABE, K., RODRIGUEZ, L., BARBOSA, M., PAÇÓ, M., PETZL, M., VALENTE, V., SANTOS, B. Y ZAGO, M. A.  
 2002 Mitochondrial genome diversity of Native Americans supports a single early entry of founder populations into America. *American Journal of Human Genetics* (71): 187-192.
- STARIKOVSKAYA, Y., SUKERNIK, R., SCHURR, T., KOGELNIK, A. Y WALLACE, D.  
 1998. mtDNA diversity in Chukchi and Siberian Eskimos: implications for the genetic history of ancient Beringia and the peopling of the New World. *American Journal of Human Genetics* (63): 1473-1491.
- TORRONI, A., SCHURR, T., CABELL, M., BROWN, M., NEEL, J., LARSEN, M., SMITH, D., VULLO, C. Y WALLACE, D.  
 1993 Asian affinities and continental radiation of the four founding Native American mtDNAs. *The American Journal of Human Genetics* 5(3): 563-590.
- TORRONI, A., SCHURR, T., YANG, C., SZATHMARY, E., WILLIAMS, R., SCHANFIELD, M., TROUP, G., KNOWLER, W., LAWRENCE, D., WEISS, K. Y WALLACE, D.  
 1992 Native American mitochondrial DNA analysis indicates that the Amerind and the Nadene populations were founded by two independent migrations. *Genetics* (130): 153-162.
- TRACHTENBERG, A., JOBIM, L. F. J., KRAEMER, E., SALZANO, F., MORAES, M. E. M., MORAES, J. R. F., GERBASE DE LIMA, M., ARCE, B., FERREIRA, E.  
 1988 The HLA polymorphism in five Brazilian populations. *Annals of Human Biology* 15(3): 213-221.
- TRACHTENBERG, E., ERLICH, H., RICKARDS, O., DE STEFANO, G. F. Y KLITZ, W.  
 1995 HLA class II disequilibrium and haplotype evolution in the Cayapa Indians of Ecuador. *American Journal of Human Genetics* 57(2): 415-424.

- TRACHTENBERG, E., KEYEUX, G., BERNAL, J., RHODAS, M., ERLICH, H.  
 1996 Results of Expedición Humana. I. Analysis of HLA class II (DRB1.DQA1-DPB1) alleles and DR-DQ haplotypes in nine Amerindian populations from Colombia”, *Tissue Antigens* 48(3): 174–181.
- VARGAS-ALARCÓN, G., GAMBOA, R., ZÚNIGA, J., HERNÁNDEZ-PACHECO, G., RAMOS- KURI, M., CASTILLO, E., GÓMEZ-CASADO, E., MARTÍNEZ-LASO, J., ARNAIZ-VILLENA, A., Y GRANADOS, J.  
 2000 HLA-DR4 allele frequencies on Indian and Mestizo population from Mexico. *Human Immunology* (61): 341–344.
- VARGAS-ALARCÓN, G., HERNÁNDEZ-PACHECO, G., MOSCOSO, J., PÉREZ-HERNÁNDEZ, N., MURGUIA, L. E., MORENO, A., SERRANO-VELA, J. I., GRANADOS, J., Y ARNAIZ-VILLENA, A.  
 2006 HLA genes in Mexican Teeneks: HLA genetic relationship with other worldwide populations. *Molecular Immunology* (43): 790–799.
- VARGAS-ALARCÓN, G., MOSCOSO, J., MARTINEZ-LASO, J., RODRÍGUEZ-PEEZ, J. M., FLORES-DOMÍNGUEZ, C., SERRANO-VELA, J. I., MORENO, A., GRANADOS, J., Y ARNAIZ-VILLENA, A.  
 2007 Origin of Mexican Nahuas (Aztec) according to HLA genes and their relationship with worldwide populations. *Molecular Immunology* (44): 747–755.
- WALLACE, D., GARRISON, K. Y KNOWLER, W.  
 1985 Dramatic founder effects in Amerindian mitochondrial DNA species. *American Journal of Physical Anthropology* (68): 149–156.
- WEISS, D. Y SMITH, D.  
 (n.d.[1991]) Evidence for a recent mtDNA bottleneck among Native Americans from the Southeastern United States. Submitted *American Journal of Physical Anthropology*.
- WEISS, D., SCHULTZ, B., CAMPBELL, L. Y GODDARD, I.  
 2004 Problematic Use of Greenberg’s Linguistic Classification of the Americas in Studies of Native American Genetic Variation. *American Journal of Human Genetics* 75(3): 519–523.

---

Ana I. Juárez-Martín<sup>1</sup>, Ramcés Falfán-Valencia<sup>2</sup>, Blanca Z. González-Sobrino<sup>1</sup> y Ángel E. Camarena-Olvera<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Antropológicas / Universidad Nacional Autónoma de México. [anajuana13@yahoo.com.mx](mailto:anajuana13@yahoo.com.mx), [blancagsobrino@yahoo.com.mx](mailto:blancagsobrino@yahoo.com.mx).

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), Departamento de Inmunogenética, Laboratorio de HLA, Calzada de Tlalpan 4502, Colonia Sección XVI, México, D.F., 14080; Teléfono: +52(55) 52 55 54 87, extensión 5152. [ang\\_edco@yahoo.com.mx](mailto:ang_edco@yahoo.com.mx), [dcb\\_rfalfanv@hotmail.com](mailto:dcb_rfalfanv@hotmail.com).

Correspondencia:

Ángel Eduardo Camarena-Olvera

Laboratorio de HLA, Departamento de Inmunogenética. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER). Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, D.F., 14080. Teléfono: +52(55) 52 55 54 87, extensión 5152. [ang\\_edco@yahoo.com.mx](mailto:ang_edco@yahoo.com.mx)