

# ESTUDIOS DE ANTROPOLOGÍA BIOLÓGICA

VOLUMEN XIII

\*

Editoras

Magalí Civera Cerecedo  
Martha Rebeca Herrera Bautista



Instituto Nacional  
de Antropología  
e Historia



Consejo Nacional  
para la  
Cultura y las Artes



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES ANTROPOLÓGICAS  
INSTITUTO NACIONAL DE ANTROPOLOGÍA E HISTORIA  
ASOCIACIÓN MEXICANA DE ANTROPOLOGÍA BIOLÓGICA  
MÉXICO 2007

*Comité editorial*

Xabier Lizarraga Cruchaga  
Abigail Meza Peñaloza  
Florencia Peña Saint Martin  
José Antonio Pompa y Padilla  
Carlos Serrano Sánchez  
Luis Alberto Vargas Guadarrama

Todos los artículos fueron dictaminados

Primera edición: 2007

© 2007, Instituto de Investigaciones Antropológicas  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F.

© 2007, Instituto Nacional de Antropología e Historia  
Córdoba 45, Col. Roma, 06700, México, D.F.  
sub\_fomento.cncpbs@inah.gob.mx

© 2007, Asociación Mexicana de Antropología Biológica

ISSN 1405-5066

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización  
escrita del titular de los derechos patrimoniales

D.R. Derechos reservados conforme a la ley  
Impreso y hecho en México  
*Printed in Mexico*

# ESTUDIO DE LOS GENES HLA-DQ-ALFA1 Y KIR EN POBLACIONES MEXICANAS

Leonor Buentello Malo  
Rosenda Peñaloza Espinoza\*  
Rosa Palma Martínez\*\*  
Margarita Gutiérrez Rodríguez\*  
Fabio Salamanca Gómez\*

*Instituto de Investigaciones Antropológicas, UNAM*

*\*Unidad Investigación Médica, Genética Humana, CMN Siglo XXI, IMSS*

*\*\*Escuela de QFB Universidad del Valle de México*

## RESUMEN

El sistema HLA es el más polimórfico de nuestra especie y su interés radica en que no sólo permite la caracterización de las poblaciones sino que su estudio ha llevado a establecer interesantes relaciones de susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, a diversas infecciones y a propensión a las neoplasias. Dos genes de este sistema revisten interés: los DQalfa1 y los KIR que codifican para los receptores de inmunoglobulinas en los linfocitos “killer” (NK). Los polimorfismos de los genes KIR no han sido estudiados previamente en nuestra población.

El objetivo del presente trabajo fue establecer la frecuencia de los polimorfismos DQalfa-1 en poblaciones de origen nahua, otomí y tzeltal, y la de los polimorfismos de genes activadores e inhibidores KIR en poblaciones nahua y purépecha. Los datos encontrados se compararon con los observados en la población mestiza.

El establecimiento del repertorio individual de los genes HLA y KIR y de sus frecuencias en nuestra población tiene importancia, ya que implican susceptibilidad a enfermedades tan frecuentes como la diabetes y la capacidad de respuesta a las infecciones y contribuyen a establecer la estructura genética de las diferentes poblaciones de nuestro país.

**PALABRAS CLAVE:** población mexicana, genes DQalfa1 y KIR.

## ABSTRACT

HLA is the most polymorphic system in human beings and its study has permitted to establish close relationships to susceptibility to autoimmune, infections and neoplastic diseases. Two interesting genes of this system are DQ $\alpha$  and killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genes. The polymorphisms of these genes have not been previously studied in our population. The individual repertory of HLA and KIR genes and its frequencies in our population is relevant because the polymorphisms implied genetic susceptibility to diabetes and infection diseases that are very frequent in the general population. The study contributes to the establishment of the genetic structure of the Mexican population and to deepen in the epidemiologic panorama related to preventive tools to offer better health conditions in our population.

KEY WORDS: Mexican Population, DQ $\alpha$  and KIR genes.

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario protege al organismo de una amplia variedad de agentes infecciosos (bacterias, hongos, parásitos y virus), al reconocer específicamente a los componentes del agente patógeno. El éxito de esta respuesta depende de la interacción entre los factores genéticos del huésped y los del agente agresor. La primera barrera defensiva frente a una amplia variedad de agentes infecciosos es la integridad de la superficie corporal; una vez superada ésta se ponen en marcha mecanismos defensivos innatos o inespecíficos del sistema inmunitario, como las células asesinas naturales (*natural killer*, NK), los macrófagos y determinados tipos de interferón que estimulan los mecanismos dirigidos a aumentar la eficacia de la respuesta inmunitaria adquirida, al inducir un aumento de la expresión de moléculas HLA de clases I y II cuyas características fundamentales son la especificidad y la memoria.

Las células NK funcionan como puentes entre los sistemas inmunitarios innatos y los adquiridos, ya que son la defensa inicial mientras se activa la producción de citocinas específicas para cada tipo de antígeno. Las combinaciones de genes HLA y los genes KIR que codifican para los receptores de inmunoglobulinas en los linfocitos NK se han asociado con enfermedades tan diversas como las autoinmunes (artritis reumatoide, artritis soriática), infecciones virales, infertilidad y actualmente con el cáncer (Rajagopalan 2005).

Los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) se conocen como región HLA (antígenos leucocitarios humanos). Es el que presenta mayor número de polimorfismos en nuestra especie y su interés antropológico radica en que no sólo permite la caracterización de las poblaciones, sino que su estudio ha llevado a establecer interesantes relaciones de susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, diversas infecciones y propensión a las neoplasias. Es un conjunto de más de mil de genes muy polimórficos, que se localizan en una región del brazo corto del cromosoma 6. Deben su nombre a su participación en la aceptación o rechazo de trasplantes, ya que codifican para antígenos que participan, en diversas formas, en la respuesta inmune. Este conjunto de genes se encuentra en casi todas las células nucleadas del organismo.

El sistema HLA está dividido en: clase I, que comprende los loci -A, -B, y -C; y clase II, que comprende la región HLA-D, a su vez dividida en las subregiones DR, DQ y DP. El uso de técnicas moleculares del ADN ha permitido que el número de polimorfismos nucleares que se conoce vaya aumentando exponencialmente, principalmente en las subregiones ocupadas por los genes DR y DQ. Mediante la determinación de los haplotipos HLA, actualmente se pueden reexaminar la estructura y las relaciones entre las poblaciones, que anteriormente se estudiaron con los marcadores clásicos, como grupos sanguíneos, proteínas séricas, enzimas de las células rojas, etcétera.

Los genes HLA se han estudiado en muchas poblaciones de diferentes países y continentes, incluidas las mexicanas. Así, se han encontrado frecuencias diferentes para cada variante y algunos alelos específicos para cada población (Helmuth *et al.* 1990, Jankowski *et al.* 1998).

Las células NK expresan en su membrana plasmática al receptor tipo inmunoglobulina (KIR). Son una familia de aproximadamente 15 genes ligados muy cercanamente en el cromosoma 19q13.4, que codifican tanto para receptores inhibidores como activadores de las células NK. Los receptores activadores reconocen las moléculas derivadas o inducidas por patógenos, que al ser expresadas en la superficie de células infectadas provocan su lisis por las células NK. En contraste, en los tejidos sanos las vías de activación de estas células son controladas por receptores de inhibición (Carrington *et al.* 2003).

La variación de los haplotipos depende en gran parte del número de genes KIR activadores, cuya unión con HLA es más débil y difícil de detectar, en tanto que los genes inhibidores KIR tienen ligados HLA definidos y muestran una distribución más conservada. Como consecuencia de esta variación genética, la expresión de las células NK varía mucho entre individuos.

En diversas poblaciones se ha identificado una gran variedad de polimorfismos de los genes KIR, pero esto no se había hecho en nuestro medio. Por lo que el objetivo de este estudio fue determinar los haplotipos y la frecuencia de polimorfismos de los genes activadores e inhibidores KIR en las células NK de dos poblaciones indígenas mexicanas nahua y purépecha, y establecer la frecuencia de los polimorfismos HLA-DQ alfa-1 en las de origen nahua, otomí y tzeltal, así como comparar los resultados de éstas con los encontrados en la población mestiza.

#### COMPOSICIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Para los genes HLA-DQA-1 se estudiaron 768 personas originarias de las siguientes poblaciones:

- 56 nahuas que ocupan la parte montañosa de la Delegación Xochimilco, D. F.
- 63 nahuas de San Pedro Atocpan y Santa Ana Tlacotenco, en Milpa Alta, D. F.
- 38 nahuas de Zitlala, Guerrero.
- 41 nahuas de Ixhuatlancillo, Veracruz.
- 25 nahua-africanos de Coyolillo, Veracruz.
- 110 otomíes del valle del Mezquital en Hidalgo.
- 52 tzeltales de Yajalón, Sitalá, Ocosingo, Margaritas, Chilón y Altamirano en Chiapas.

Para los genes KIR se analizaron:

- 31 nahuas de Zitlala, Guerrero.
- 24 purépechas de los municipios de Quiroga y Tangamandapio de Michoacán.
- 86 mestizos de diferentes regiones del país para ambos genes.

Criterios de selección: donantes voluntarios, no emparentados entre sí, de uno y otro sexo, aparentemente sanos, y cuyos cuatro abuelos reunían la condición de ser autóctonos de la misma población. Los seleccionados otorgaron su consentimiento informado y por escrito.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La extracción de ADN se hizo a partir de sangre periférica obtenida por punción venosa en tubos Vacutainer conteniendo EDTA, siguiendo el método estándar de sales, y la purificación del ADN mediante extracciones fenólicas; la integridad se determinó en geles de agarosa al 2% y se cuantificó mediante espectrofotometría.

La amplificación de los genes estudiados se realizó en un termociclador Perkin Elmer (1995). La presencia y tamaño de los productos amplificados se verificó mediante electroforesis en geles de agarosa o de poliacrilamida.

La tipificación del loci HLA-DQalfa-1 se realizó mediante el método reverso de “dot blot” con oligo-nucleótidos alelo-específicos usando el *Kit* Amplitype-PM, de acuerdo con el protocolo del fabricante. Los alelos KIR se amplificaron por PCR-SSP con *primers* específicos (Uhrberg *et al.* 1997, Crum *et al.* 2000).

Analizamos la frecuencia de las variantes (alelos) del locus HLA-DQalfa-1: \*0101, \*0102, \*0103, \*0201, \*0301, \*0501, \*0401, \*0601 (Bodmer *et al.* 1998).

Se identificaron diez genes KIR:

Seis de funciones inhibitoras: 2DL1, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 3DL1 y 3DL3, y cuatro de señales activadoras: 2DS1, 2DS4, 2DS5 y 3DS1. Además, se determinaron los alelos. \*002, \*003 y \*004 del gen KIR 2DL1, \*001 y \*002/006 del gen KIR 2DL3, \*005 y \*002/008 del gen KIR 3DL1. Para el resto de genes estudiados sólo se identificó la presencia o ausencia del gen.

Para el análisis estadístico se usó el programa POPGENE mediante el cual se calcularon, entre otros datos, el equilibrio de Hardy-Weinberg y la homogeneidad genética. El análisis discriminante se obtuvo mediante el programa SPSS, con lo que se determinó si las relaciones gené-

ticas de las poblaciones que tenemos en nuestra base de datos presentan también una lógica geográfica.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

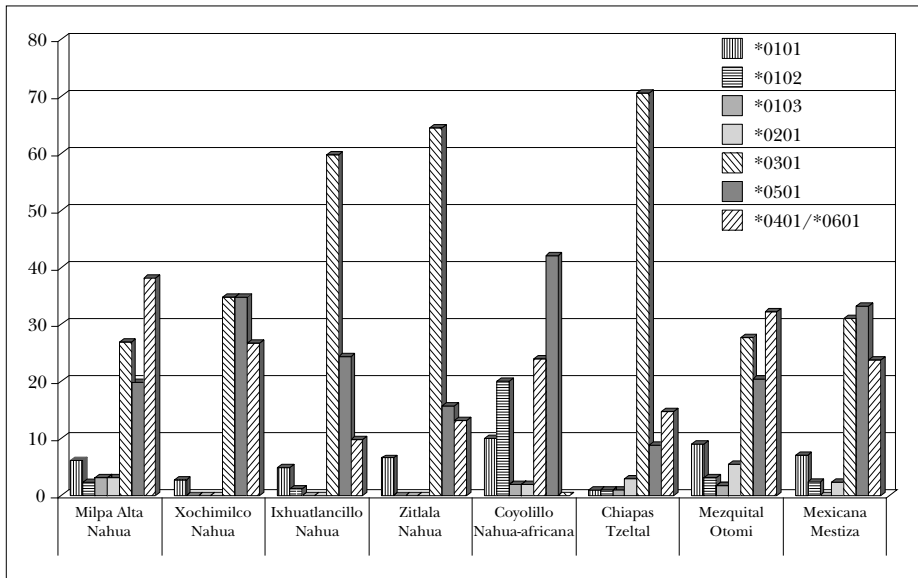
En los cuadros 1 y 2 se observa que, en el caso de los genes HLA-DQalfa-1, el alelo \*0301 es el más frecuente en las poblaciones indígenas. Sin embargo, muestra variaciones que van del 70% en los tzeltales, 65% en Zitlala y 60% en Ixhuatlancillo, al 35% en Xochimilco y 27% en Milpa Alta, otomíes, y 31% en mestizos. En Coyolillo, población con claro componente africano, la frecuencia es sólo 24%, pero tiene mayor proporción del alelo \*0102, que es característico de poblaciones del África-occidental, y también muestra elevada frecuencia del alelo \*0501 (gráfica 1).

Por otra parte, la frecuencia de DQalfa1-\*0301 que encontramos en la población indígena es comparable con la observada en inupiaq y yupik de Alaska (38.3%) (Walkinsha *et al.* 1996), y en sioux de EUA (49.4%) (Scholl *et al.* 1996).

*Cuadro 1*

Alelo	Nahua Milpa Alta	Nahua Xochimilco	Nahua Ixhuatlancillo	Nahua Zitlala	Nahua-africana Coyolillo	Tzeltal Chiapas	Otomí Mezquital	Mestiza Mexicana
n=	126	112	82	76	50	102	220	42
*0101	6.35	2.68	4.88	6.58	10	1	9.1	7.1
*0102	2.38	0.89	1.22	0	20	1	3.2	2.4
*0103	3.18	0	0	0	2	1	1.8	0
*0201	3.18	0	0	0	2	2.9	5.5	2.4
*0301	26.98	34.82	59.76	64.47	24	70.6	27.7	31
*0501	19.8	34.8	24.4	15.8	42	8.8	20.5	33.3
*0401/*0601	38.1	26.8	9.8	13.2	0	14.7	32.3	23.8
Homocigocidad	28.56	35.71	48.78	63.16	36	69.29	18.18	28.57
X2	0.154	0.46	0.586	4.38	0.694	4.53	1.757	0.268
Probabilidad	0.694	0.497	0.443	0.036*	0.404	0.025*	0.185	0.869
Heterocigocidad	0.736	0.673	0.555	0.375	0.705	30.71	0.765	0.73
X2	0.154	0.227	0.312	0.007*	0.508	0.005*	1.757	0.026*





Gráfica 1. Distribución de alelos DQ-alfa1 en poblaciones mexicanas.

La mayor homocigocidad corresponde a Zitlala (63.16%), población con elevada proporción de hablantes de náhuatl y geográficamente más aislada. Como se esperaba, las poblaciones con mayor heterocigocidad son las de Milpa Alta (73.6%) y Xochimilco (67.3%), cuyos valores son semejantes a los de la población mestiza (73.0%).

Se han descrito alelos del complejo mayor de histocompatibilidad como marcadores de susceptibilidad a una amplia gama de enfermedades humanas y a la toxicidad de los antígenos microbianos, que son variantes diferentes para cada grupo poblacional. Un ejemplo es la reacción inmunológica para los antígenos del estreptococo que depende de la cadena DQAlfa que se encuentre en el individuo afectado, ya que la unión de la exotoxina es mayor al polimorfismo HLA-DQA1\*01 que a DQA1\*03/05. Los resultados sugieren que la heterogeneidad genética del anfitrión pudo haber desempeñado un papel importante en la evolución de la enfermedad (Llewelyn *et al.* 2004).

En los genes KIR se observa una elevada proporción de los genes inhibidores 2DL1, 2DL3, 2DL4, 3DL1 y 3DL3, sólo el gen 2DL5 mostró una frecuencia menor a 50%. El gen KIR2DL1 se identificó en el 100% de los individuos de las tres poblaciones. Caso contrario presentaron

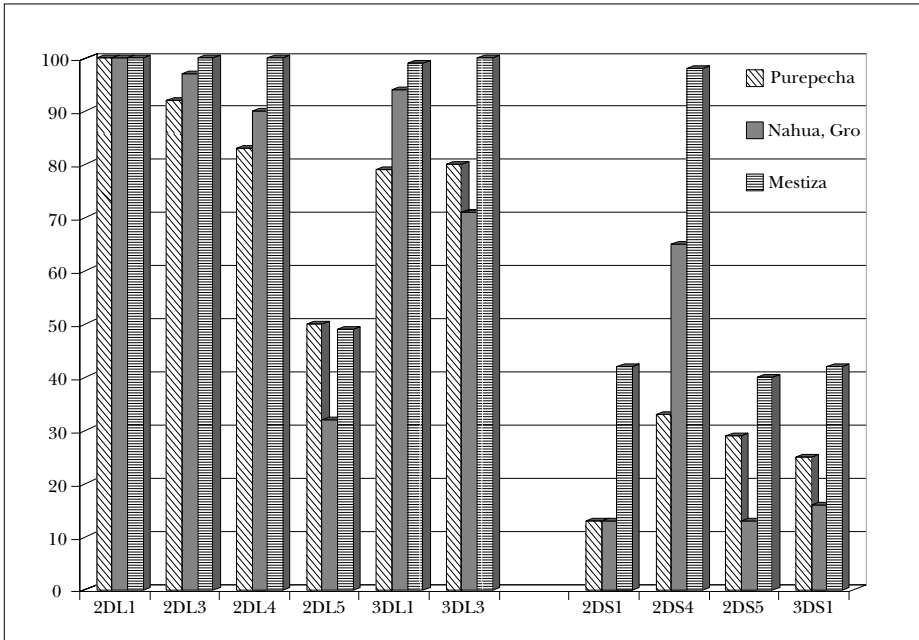
los cuatro genes activadores estudiados, ya que la proporción de 2DS1 y 3DS1 fue menor en las poblaciones indígenas que en la mestiza. Sólo para el gen 2DS4 la diferencia fue significativa, ya que la frecuencia resultó mayor en los nahuas y mestizos que en los purépechas.

Los resultados obtenidos en la determinación de nueve alelos inhibidores en las poblaciones nahua y purépecha mostraron una frecuencia muy baja para KIR2DL1\*002, 2DL3\*002/006 y 3DL1\*005. El alelo 2DL1\*004 sólo se observó en 5% de la población nahua de Zitlala, Guerrero (cuadro 2 y gráfica 2). Los alelos más frecuentes en ambas poblaciones indígenas fueron 2DL1\*003, 2DL3\*001 y 3DL1\*002/008.

Como observamos en las poblaciones estudiadas, los genes KIR2DL1 y 2DL3 también están presentes en el 95 a 100% de casi todas las poblaciones analizadas: irlandeses, caucásicos, vietnamitas, japoneses (Norman *et al.* 2002, Uhrberg *et al.* 1997, Yawata *et al.* 2002). KIR3DL3 tiene alta frecuencia en griegos (Dimitra *et al.* 2003) y japoneses (Parham 2002), mientras que en nuestro estudio alcanzó una frecuencia de 70%. El gen 2DL5 tiene menor frecuencia en mexicanos, africanos (Norman *et al.* 2002) y japoneses (40-50%). Al determinar los diferentes

*Cuadro 2*  
Frecuencia de genes y alelos KIR en poblaciones mexicanas

Genes Inhibidores	Purépecha n=24	Nahua n=31	Mestiza n=86	Genes Inhibidores	Purépecha n=24	Nahua n=31
2DL1	100%	100%	100%	Alelos		
2DL3	91.67	96.77	100	2DL1-002	4%	20%
2DL4	83.33	90.32	100	2DL1-003	96	76
2DL5	45.83	32.26	49	2DL1-004	0	5
3DL1	79.17	93.55	99	2DL3-001	93	95
3DL3	83.33	70.97	100	2DL3-002/006	5	7
Activadores				3DL1-002/008	80	84
2DS1	12.5	12.91	42	3DL1-005	16	20
2DS4	33.33	64.52	98			
2DS5	29.17	12.91	40			
3DS1	25.01	16.13	42			



Gráfica 2. Frecuencia de genes inhibidores y activadores KIR en poblaciones mexicanas.

alelos de los genes inhibidores mostraron un amplio polimorfismo, aunque la diferencia fue estadísticamente significativa sólo para el alelo \*002 del gen KIR2DL1 entre nahuas y purépecha.

En relación con los genes activadores, el hecho más importante consiste en que los porcentajes son significativamente menores en las poblaciones indígenas que en la mestiza, mientras que el gen KIR2DS5 varió en nuestra población entre 13 y 40%. Este gen activador no se encontró en australianos ni en vietnamitas (Toneva *et al.* 2001) y tiene baja frecuencia (<40%) en mexicanos, irlandeses, griegos, africanos, palestinos y japoneses (Norman *et al.* 2001, Uhrberg *et al.* 1997, Yawata *et al.* 2003). En todas las poblaciones, incluida la mexicana, el 2DS4 es el más frecuente (50-85%) de los genes activadores.

Se ha observado gran diversidad en la distribución de los genes KIR de activación en las diferentes poblaciones: KIR3DS1 es frecuente en Asia (53%), en africano-americanos se reporta 24%; KIR2DS2 y 2DS3 son más frecuentes en africano-americanos (61% y 43%,

respectivamente) y menos frecuente en asiáticos (37% y 25%, respectivamente) (Zeying *et al.* 2003).

La diversidad étnica en la distribución de los genes KIR activadores probablemente es debida a la selección diferencial en las poblaciones que se han desarrollado en distintas áreas geográficas.

El estudio de los genes KIR reviste notable interés porque una vez que se establece su repertorio en cada individuo es posible derivar implicaciones funcionales relacionadas con susceptibilidad para algunas enfermedades. Este aspecto adquiere importancia desde el punto de vista epidemiológico por la distinta propensión genética que los individuos y las poblaciones muestran a los agentes terapéuticos y a diferentes enfermedades.

Se ha demostrado que la interacción se lleva al cabo entre las células que tienen HLAC1 y HLAC2 con los receptores KIR2DL que inhiben la acción de las células NK. Dado que la interacción entre KIR2DL3 y HLAC1 es más débil, los individuos con este genotipo pueden defenderse, por ejemplo, más rápidamente de la infección con virus de hepatitis C que los individuos que tienen otros genotipos.

Además, se ha demostrado que la combinación de los genes activadores KIR2DS2 y sus respectivos ligandos HLA, con los que interactúan, se encuentra más frecuentemente en casos con diabetes tipo 1 que en los sujetos control, y que un aumento en los genes activadores KIR2DS2 combinados con una pérdida de genes inhibitorios KIR incrementa el riesgo para desarrollar esta enfermedad.

En el análisis discriminante (figura 1) se observa claramente la separación de los diferentes grupos de la población indígena y la mayor similitud de la población de Coyolillo con la población africana.

## CONSIDERACIONES

Éste es un estudio pionero sobre los genes KIR en la población mexicana y los datos observados han permitido establecer algunas diferencias significativas entre las poblaciones nahua de Guerrero y purépecha y la mestiza mexicana.

El estudio de los genes KIR reviste interés no sólo por su notable polimorfismo sino por sus esenciales interacciones con los genes HLA

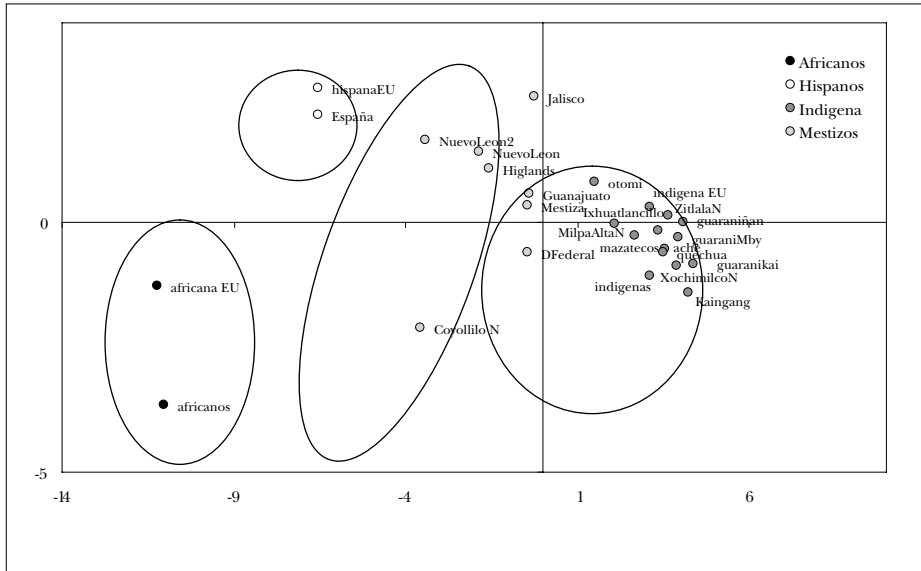


Figura 1. Distribución de las poblaciones según al análisis de componentes principales.

del sistema inmunológico, también notablemente polimórficos en el presente trabajo con los DQalfa-1.

El establecimiento del repertorio individual de los genes KIR y de sus frecuencias en nuestra población tiene importancia desde el punto de vista epidemiológico, ya que implican susceptibilidad a enfermedades tan frecuentes como la diabetes y la capacidad de respuesta a las infecciones.

La utilidad de un marcador genético en el diagnóstico molecular depende de su polimorfismo y de la heterocigocidad que presenta en una población específica. Establecer la magnitud de la heterogeneidad genética, las variantes y sus frecuencias en personas sanas de la población mestiza mexicana y en los diferentes grupos étnicos, se vuelve indispensable para identificar oportunamente, con más precisión, a los individuos susceptibles de presentar y transmitir enfermedades de origen genético, y así poder proporcionar un asesoramiento más adecuado y establecer medidas preventivas.

Los resultados obtenidos permiten identificar el grado relativo de diferenciación genética entre individuos que provienen de diferentes grupos étnicos.

### **Agradecimientos**

Agradecemos en forma especial la colaboración en el análisis estadístico de la bióloga Amaya Gorostiza, de la Escuela Nacional de Antropología e Historia.

### **REFERENCIAS**

- BODMER, J. G., S. G. E. MARSH, E. D. ALBERT, W. F. BODMER, R. E. BONTROP, B. DUPONT, H. A. ERLICH, J. A. HANSEN, B. MACH, W. R. MAYR, P. PARHAM, E. W. PETERSDORF, T. SASAZUKI, G. M. T. SCHREUDER, J. L. STROMINGER, A. SVEIGAARD, P. I. TERASAKI  
1999 Nomenclature for factors of the HLA system, *Tissue antigens*, 53: 407-446.
- CARRINGTON, M. & P. NORMAN  
2003 The KIR Gene Cluster. Bethesda. MD: National Library of Medicine, National Center of Biotechnology Information, EUA, *Journal of forensic sciences*, 41: 478-484.
- CRUM, K. A., S. E. LOGUE, M. D. CURRAN, D. MIDDLETON  
2000 Development of a PCR-SSOP approach capable of defining the natural killer cell inhibitory receptor (KIR) gene sequence repertoires, *Tissue antigens*, 56: 313.
- DIMITRA, NIOKOU SPYROPOULOU, V. M. DARLAMITSOU, ARETE STAVROPOULOS  
2003 GC. Distribution of Killer cell Immunoglobulin-like Receptors in the Greek Population, *Human immunology*, 64: 1167-1176.
- HELMUTH, R., N. FILDES, E. BLAKE, M. C. LUCE, J. CHIMERA, R. MADEJ, C. GORODEZKY, M. STONEKING, N. SCHMILL, W. KLITZ, R. HIGUCHI, H. ERLICH  
1990 HLA-DQA allele and genotype frequencies in various human populations, determined by using enzymatic amplification and oligonucleotide probes, *American journal of human genetics*, 47: 515-523.

- JANKOWSKI, L., B. BUDOWLE, N. T. SWEC, J. A. PINO, S. FRECK-TOOTELL, H. W. COREY, R. SCHWARTZ, E. J. LARUE, W. L. ROCHIN, C. J. KEARNEY, M. L. TARVER  
 1998 Caucasian, african american and hispanic population data on the PCR-base loci HLA-DQA1, and Polymarker, *Journal of forensic sciences*, 43-5: 1037-1040.
- LLEWELYN, MARTIN, S. SRISKANDAN, M. PEAKMAN, D. R. AMBROZAK, D. C. DOUEK, W. WILLIAM, K. J. COHEN & D. M. ALTMANN  
 2004 HLA Class II Polymorphisms retermine responses to bacterial superantigens, *The journal of immunology*, 172: 1719-1726.
- NORMAN, P. J., C. V. CARRINGTON, M. BYNG, L. D. MAXWELL, M. D. CURRAN, H. A. STEPHENS  
 2001 Natural killer cell immunoglobulin-like receptor. (KIR) locus profiles in african and south asian populations, *Genes immunology*, 3: 86-95.
- PALMA MARTÍNEZ, R. J.  
 2005 *Identificación de genes KIR en grupos étnicos*, tesis para obtener el título de Químico Fármaco Bióloga, Universidad del Valle de México.
- PARHAM, R.  
 2002 Predominance of group A KIR haplotypes in japanese associated with diverse cell repertoires of KIR expression, *Immunogenetics*, 54: 543.
- PERKIN, ELMER  
 1995 *Amplitype PM PCR amplification and typing kit user guide*, Roche Molecular Systems. Inc., New Jersey, EUA: 5
- POPGENE: <http://www.ualberta.ca/~fyeh/>
- RAJAGOPALAN, S. & ERIC LONG  
 2005 Understanding how combinations of HLA and KIR genes influence disease, *Journal of experimental medicine*, 201: 1025-1029.
- SCHOLL, S., B. BUDOWLE, K. RADECKI, M. SALVO  
 1996 Navajo, pueblo, and sioux population data on the loci HLA-DQA1, LDLR, GYP A, HBGG, Gc and D1S80, *Journal of forensic sciences*, 41: 47-51.

- TONEVA, M., V. LEPAGE, G. LAFAY, N. DULPHY, M. BUSSON, S. LESTER, A. VU-  
TRIEU, A. MICHAYLOVA, E. NAUMOVA, J. MCCLUSKEY  
2001 Genomic diversity of natural killer cell receptor genes in three  
populations, *Tissue antigens*, 57: 358.
- UHRBERG, M., N. M. VALIANTE, B. P. SHUM, H. G. SHILLING, W. K. LIENERT, B.  
CORLISS, D. TYAN, LL. LANIER, P. PARHAM  
1997 Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes, *Immunity*,  
7: 753.
- WALKINSHA, W. STRICKLAND, M. HAMILTON, L. DENNING, H. GAYLEY. K. T.  
1996 DNA profiling in two Alaskan native populations using HLA-DQA1,  
PM, and D1S80, *Journal of forensic sciences*, 41: 478-484.
- YAWATA, M., N. YAWATA, K. L. MCQUEEN, N. W. CHENG, L. A. GUETHLEIN, R.  
RAJALINGAM, H. G. SHILLING  
2002 Predominance of group KIR haplotypes in Japanese associated with  
diverse NK cell repertoires of KIR expression, *Immunogenetics*, 54: 543.
- YAWATA, M.  
2003 Variation within the human killer cell immunoglobulin-like recep-  
tor (KIR) gene family, *Critical review immunology*, 22: 463-482.
- ZEYING, D. U., ELAINE F. REED & RAJA RAJALINGAM  
2003 Population diversity of killer cell Ig-like receptor (KIR) genes, *Ame-  
rican journal of transplantation*, 3-5: 359-362.