

UNA PRIMERA APROXIMACIÓN
A LA GENERACIÓN DE UN MAPA INMUNOGENÉTICO
DE LA POBLACIÓN MEXICANA

Rodrigo Barquera,^{a, b} Víctor Acuña-Alonzo,^a Concepción López-Gil,^{c, d} Carmen Adalid-Sáinz,^c María del Rosario Vega-Martínez,^f Francisco Juárez-Nicolás,^g Jorge Arturo Pantoja-Torres,^h Raúl Solís-Martínez,ⁱ Tirzo Jesús Rodríguez-Munguía,^j Héctor Delgado-Aguirre,^c Ariadna Escutia-González,^g Margarita Valdez González,^b Lina Romero-Guzmán,^g Raquel García-Álvarez,^k Tannya Vázquez,ⁱ Guadalupe Aquino-Rubio,^j María Guadalupe Uribe,^l María de Jesús Ruiz,^l Federico Juárez-de la Cruz,^m Guadalupe Collado-Frías,ⁿ María de los Ángeles Pavón-Vargas,^{c, d} Norma Alicia Salgado Galicia^c y Julio Granados^{b, o}

^aLaboratorio de Genética Molecular, Escuela Nacional de Antropología e Historia, México

^bUnidad de Inmunogenética e Identificación Humana, Laboratorio de Biología Molecular, Laboratorios Diagnómicos, México

^cLaboratorio de Histocompatibilidad, Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 6, Puebla

^dLaboratorios Bioclínicos, Puebla

^eLaboratorio de Histocompatibilidad, Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 71, Torreón.

^fLaboratorio de Biología Molecular e Histocompatibilidad,

Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos, México

^gLaboratorio de Inmunogenética Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, México

^hSección de Inmunología, Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 1, León

ⁱDepartamento de Biología Molecular, Laboratorios Diagnósticos, Villahermosa

^jLaboratorio de Histocompatibilidad, Hospital General "Norberto Treviño Zapata", Servicios de Salud de Tamaulipas, Ciudad Victoria

^kLaboratorio de Farmacología, Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, México

^lSección de Histocompatibilidad y Genética Molecular,

Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 2, Ciudad Obregón

^mDepartamento de Trasplantes, Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 71, Torreón

ⁿDepartamento de Inmunología y Biología Molecular, Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 14 Centro Médico Nacional "Lic. Adolfo Ruíz Cortines", Veracruz

^oDepartamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán", México

RESUMEN

Dada la relevancia biológica, poblacional y epidemiológica del sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA), se recopiló información de frecuencias haplotípicas de poblaciones de México que difieren en su historia, ecología y demografía para mostrar un panorama desde la inmunogenética que en un futuro permitirá explicar no sólo la prevalencia de enfermedades infecciosas, autoinmunes y su relación con distintas epidemias, sino explorar el mestizaje y la contribución de sus componentes ancestrales al acervo genético de las poblaciones actuales de México. Se describe la variabilidad biológica en el sistema HLA en distintas poblaciones mestizas del país y se correlaciona la información obtenida con los datos sobre la historia demográfica, social y biológica de las poblaciones estudiadas. La presencia diferencial de haplotipos presenta un patrón de distribución geográfico y correlaciona principalmente con la historia colonial, con prevalencia de haplotipos europeos en las regiones noroccidental y occidental, asociaciones nativas americanas en las zonas centrales y surorientales e importante contribución genética africana en los lugares costeros de Veracruz. Se encontró una proporción elevada de haplotipos no reportados previamente en ninguna población. La presencia de haplotipos con componentes de distintas ancestrías podría implicar mestizaje biológico a nivel del sistema HLA.

PALABRAS CLAVE: inmunogenética, HLA, mestizaje, haplotipos, genética de poblaciones mexicanas.

ABSTRACT

Given the biological demographic and epidemiological relevance, Human Leukocyte Antigen (HLA) system, information was collected on haplotype frequency of Mexico populations that differ in their history, ecology and demography, to display a picture from immunogenetics which in the future will not only explain the prevalence of infectious and autoimmune diseases, and its relationship with different epidemics, but explore the mixing and the contribution of its ancestral components to the gene pool observed in current populations of Mexico. We describe the biological variability in the HLA system in different mixed populations country and correlate the information produced with the data on the demographic social and biological history of studied populations. The differential presence of haplotypes has a geographical distribution pattern and correlates mainly with colonial history, with European haplotype prevalence in northwestern and western regions, Native American associations in central and southeastern areas, and important African genetic contribution in coastal areas of Veracruz. We found a high proportion of haplotypes not previously reported in any population. The presence of various haplotypes with components of different ancestries could involve biological mixing HLA at system level.

KEYWORDS: immunogenetics, HLA, miscegenation, haplotypes, Mexican population genetics.

INTRODUCCIÓN

Los genes clásicos del sistema HLA (*Human Leukocyte Antigens*, Antígenos de Leucocitos Humanos) se albergan en una zona de cuatro millones de pares de bases conocida en los vertebrados como MHC (Major Histocompatibility Complex, Complejo Principal de Histocompatibilidad) en la región cromosómica 6p21 –reconocida como la más variable del genoma humano–, y comprende las clases I (HLA-A, -B, -C, -E, -F y -G) y II (HLA-DRA, -DRB, -DQA, -DQB, -DM y -DP). Su relevancia biológica radica en la presentación de antígenos a las células T CD8+ (clase I) y CD4+ (clase II), esencial en el reconocimiento de lo propio y lo no propio (Horton *et al.* 2008). La clase I presenta péptidos procesados de manera endógena, y por tanto, está directamente relacionada con las infecciones virales y las enfermedades tipo cáncer. Por el contrario, la clase II se encarga de la presentación de péptidos exógenos fagocitados por células presentadoras de antígenos profesionales, lo que la relaciona directamente con la respuesta a bacterias, hongos y parásitos (Olivo Díaz *et al.* 2004), pero también en algunos procesos de daño tisular. Por ello, están implicadas no sólo en la respuesta del organismo a los patógenos (Prugnotte *et al.* 2005), sino también en la respuesta al cáncer (Kaneko *et al.* 2011) y son fundamentales en las enfermedades autoinmunes (Colbert *et al.* 2010; Ding *et al.* 2009; Moser *et al.* 2009).

La mortalidad se asocia fuertemente con las epidemias infecciosas, aun cuando suceden en periodos relativamente cortos de la historia humana, por lo que cualquier cambio heredable que pueda afectar la resistencia a la infección por patógenos, se espera que esté sometido a selección natural en cierto grado (Novembre y Han 2012). El sistema HLA está sujeto a presión selectiva y, dado que cada población se encuentra sometida a distintos retos inmunes, es de esperar que el sistema presente una marcada variación geográfica y una elevada variabilidad producto de la conversión génica interalélica, así como patrones de selección específicos de cada población (Johnson *et al.* 2011). Tal es el argumento para emplearlos como marcadores de identidad poblacional en los grupos humanos, sin olvidar que se debe hacer uso de marcadores poblacionales adicionales para una mejor aproximación en el estudio de los movimientos migratorios humanos (Salzano 2002; Fernández-Viña *et al.* 2012). Los distintos genes del sistema HLA se heredan preferentemente en bloques,

es decir, segregan conjuntamente de una generación a otra con una baja probabilidad de recombinación. Estos bloques o haplotipos son definidos únicamente cuando se analiza la herencia de los alelos en familias, y no por inferencia estadística (Yunis *et al.*, 2003). A la conservación de tales haplotipos entre individuos no relacionados de un grupo humano o entre generaciones se le denomina “estabilidad genética” en este contexto, y tal estabilidad hace posible que distintos grupos humanos posean diferentes haplotipos HLA, los cuales pueden ser tomados como característicos y, por tanto, específicos de ancestría (Yunis *et al.* 2003, 2005).

Sin embargo, en el momento de definir las poblaciones, en la ancestría es relativamente sencillo, pues por lo general se trata de regiones amplias con diferencias suficientes a nivel genético como para considerarlas *diferentes*, como por ejemplo, Asia, Australia/Oceanía, Europa Oriental, Europa Occidental, Medio Oriente, norte de África, África subsahariana, América del Norte, América Central y del Sur (González Galarza *et al.* 2011); sin embargo, en zonas geográficas más restringidas, en particular en aquellas en las que se ofrece una limitación sociopolítica, en ocasiones no refleja el flujo poblacional existente entre distintos grupos humanos. En el caso de México nos enfrentamos a dos términos que provocan mucha inexactitud en la asignación de ancestría: *hispano/latino* y *mestizo mexicano*. En el primer caso, se trata de un término ampliamente utilizado por los investigadores en biomedicina, principalmente en Estados Unidos e indirectamente en México, y agrupa a los étnicamente diversos habitantes de Latinoamérica y sus descendientes en cualquier parte del mundo (Acuña *et al.* 2005; Bryc *et al.* 2010). El segundo término resulta tan impreciso como las categorías raciales: se trata de una definición que posee más una carga ideológica que un fundamento biológico o sociocultural, que en su laxa amplitud ofrece una tentadora propuesta para clasificar de manera tajante, generalizadora y miope en torno a divisiones ulteriores a un grupo biológico, social, demográfica y culturalmente diverso, para efectos de limitación de grupos humanos (Acuña *et al.* 2005).

En este tenor, el presente trabajo propone el estudio de haplotipos en distintas poblaciones de México, provenientes de las principales concentraciones urbanas del país, con la finalidad de exponer la riqueza genética de los distintos tipos de mestizos mexicanos y brindar un argumento biológico para evidenciar la pérdida de diversidad que se sufre en el momento de englobar grupos tan distintos bajo un término genérico inapropiado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron datos de haplotipos HLA de clase I (HLA-A, -B) y clase II (-DRB1, -DQB1) de familias que provienen de distintas concentraciones urbanas de los siguientes estados del país: Aguascalientes ($n=21$), la zona metropolitana del valle de México (incluye estado de México, Distrito Federal, Hidalgo [Rébora *et al.* 2001] y Morelos, $n=939$), Chihuahua ($n=20$), Coahuila ($n=28$), Durango ($n=15$), Jalisco ($n=142$), Michoacán ($n=94$), Nuevo León ($n=85$), Querétaro ($n=21$), Puebla ($n=461$), Sinaloa ($n=124$), Sonora ($n=119$), Tamaulipas ($n=32$), Veracruz ($n=628$) y Yucatán ($n=230$). Todas las tipificaciones se realizaron por medio de metodologías basadas en PCR-SSP (*Polymerase Chain Reaction-Sequence Specific Primer*) equivalentes (*ABDRDQ SSP Unitray*, Invitrogen, Life Technologies Corp., Carlsbad, California, Estados Unidos de América; *Morgan HLA SSP ABCDRDQ*, Texas BioGene Inc., Richardson, Texas, Estados Unidos de América). Los parámetros estadísticos relevantes para este trabajo (equilibrio de Hardy-Weinberg, frecuencia haplotípica) se estimaron con la ayuda del software *Arlequin v. 3.0* (Excoffier *et al.* 2007). De acuerdo con otros autores (Yunis *et al.* 2005), únicamente se analizaron los haplotipos de cuatro puntos (HLA-A, -B, -DRB1, -DQB1) con frecuencias $\geq .01$. Sobre el 100 % de estos haplotipos se calcularon los porcentajes que corresponden a cada una de las ancestrías propuestas: africana, asiática, nativa americana y europea, con base en la presencia/ausencia de cada asociación en las regiones geográficas antes mencionadas (González Galarza *et al.* 2011).

El análisis del equilibrio de Hardy-Weinberg se realizó para dos *loci*: HLA-B y HLA-DRB1, los más polimórficos de la clase I y II, respectivamente, con la finalidad de evaluar efectos de presión selectiva sobre la respuesta a patógenos intracelulares y extracelulares.

RESULTADOS

La figura 1 muestra la proporción de los principales haplotipos encontrados en las regiones geográficas estudiadas. Como se puede observar, las proporciones de contribución de cada población parental varían geográficamente, con un marcado aumento de ancestría nativa americana hacia la región centro y sureste, elevada contribución europea en los estados del

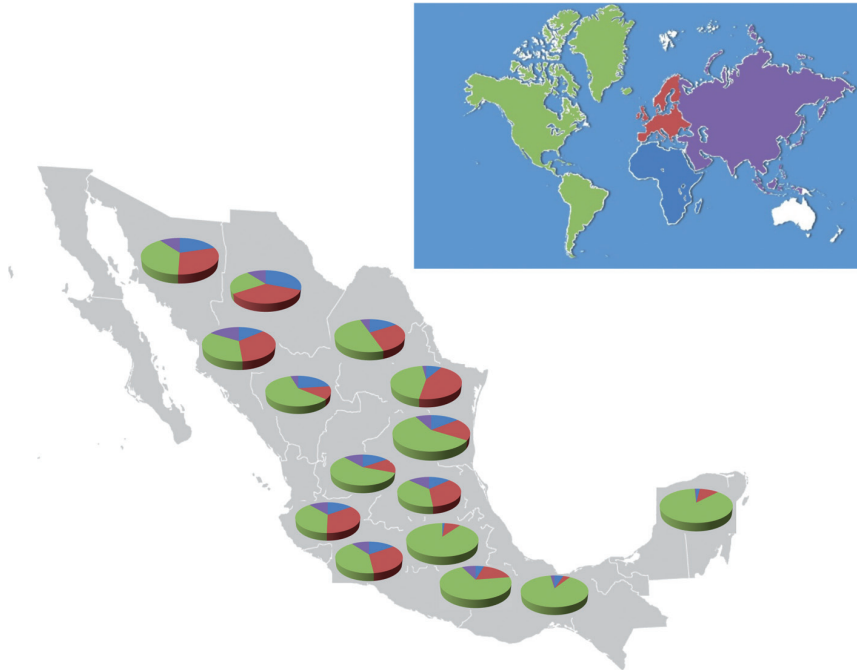


Figura 1. Distribución de la proporción de los haplotipos ancestrales en las poblaciones analizadas. El color de la figura corresponde con el del continente en el que se han reportado los haplotipos en poblaciones nativas de la región.

norte del país. Los haplotipos africanos y asiáticos permanecen siempre con bajas frecuencias; en el caso de los asiáticos, la frecuencia alcanza su máximo hacia el noroeste del país, mientras que la proporción de haplotipos africanos es mayor en la región nororiental, con excepción de Chihuahua. Sus frecuencias se muestran en el cuadro 1. Los datos para el cálculo del equilibrio de Hardy-Weinberg se recopilan en el cuadro 2.

DISCUSIÓN

La diversidad de haplotipos observada en esta muestra de poblaciones mexicanas queda puesta en evidencia. De los haplotipos observados, veinte se encuentran en al menos dos poblaciones distintas (cuadro 1) en

frecuencias superiores a .01. Nueve de los haplotipos ancestrales son de origen nativo americano (Arnaiz Villena *et al.* 2000; Gómez Casado *et al.* 2003; Galarza González *et al.* 2011; Hollenback *et al.* 2001; Vargas Alarcón *et al.* 2006, 2007), mientras que el resto corresponde principalmente a ancestría europea (Arnaiz Villena *et al.* 2003; Galarza González *et al.* 2011; Muro *et al.* 2001). Aunque la presencia de haplotipos de origen africano y asiático es una constante en todas las poblaciones estudiadas, la diversidad que exhiben tales bloques impide que alcancen frecuencias considerables cuando se realiza el análisis con los cuatro genes estudiados.

El análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg muestra que no existen desviaciones estadísticamente significativas en la mayoría de las poblaciones (cuadro 2), excepto en el caso de la ciudad de México y Monterrey, en donde tanto HLA-B como HLA-DRB1 se encuentran desviadas del equilibrio ($p < .05$). Esto puede deberse a los sendos procesos migratorios que tales ciudades viven, en particular la recepción de habitantes indígenas de otras partes del país (Martínez *et al.* 2003). En el caso de Puebla, se puede apreciar que la heterocigosidad observada es mayor a la esperada, lo que refleja un exceso de heterocigotos en el sistema, mayor a lo que estadísticamente correspondería. Posiblemente se trate de eventos de migración que incorporan nuevos alelos al acervo genético de Puebla. Para Michoacán, se encontró que la región de clase II (representada por el gen HLA-DRB1) no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p < .05$), mientras que la clase I sí lo está. Caso contrario sucede con los estados de Veracruz y Yucatán, en los que la clase II se encuentra en equilibrio, pero el gen HLA-B no ($p < .05$). Esto podría ser indicativo de procesos de selección sobre estas regiones genómicas en cada caso por patógenos contra los cuales su respuesta se encuentra relacionada directamente con la presentación de antígenos, es decir, virus en el caso de la clase I y bacterias, hongos o parásitos en los grupos con desviaciones en la clase II. Tanto Veracruz como Yucatán se caracterizaron por poseer una alta contribución nativa americana, mientras que Michoacán posee un fuerte componente europeo. Estudios de asociación gen-patógeno-morbilidad deberán realizarse para poder confirmar tales hipótesis, pero se debe tener en mente que algunas asociaciones entre genes HLA y enfermedades infecciosas ya se han llevado a cabo y muestran tanto protección como predisposición a padecer enfermedades, como la lepra (HLA-DR/-DQ) de origen bacteriano (Zhang *et al.* 2009) o la infección por VIH (International HIV Controllers Study 2010).

Cuadro 1
Presencia diferencial de los haplotipos principales
del sistema HLA en distintas poblaciones de México

Haplotipo	Ancestría	Ags.	Chi.	Coah.	Cd. Méx
A*02 B*15:01 DRB1*08 DQB1*04	Desconocida	.0714	.050		.0123
A*68 B*39 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana	.0476			.0261
A*33 B*14:02 DRB1*01 DQB1*05	Europea	.0476			.0107
A*30 B*13 DRB1*07 DQB1*02	Asiática	.0476			
A*02 B*39 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana	.0476			.0288
A*24 B*39 DRB1*14 DQB1*03:01	Nativa americana	.0476			.0112
A*30 B*53 DRB1*13 DQB1*06	Desconocida		.050		
A*03 B*07 DRB1*15 DQB1*06	Europea		.025		
A*02 B*51 DRB1*04 DQB1*03:02	Europea (Mediterránea)			.0357	
A*02 B*35 DRB1*08 DQB1*04	Nativa americana				.0288
A*02 B*35 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana				.0272
A*24 B*35 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana				.0155
A*24 B*39 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana				.0133
A*02 B*40:02 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana				.0112
A*02 B*15:01 DRB1*04 DQB1*03:02	Desconocida				.0101
A*01 B*08 DRB1*03:01 DQB1*02	Europea				
A*02 B*48 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana				
A*01 B*35 DRB1*11 DQB1*03:01	Europea (Mediterránea)				
A*29 B*44 DRB1*07 DQB1*02	Europea				
A*02 B*39 DRB1*16 DQB1*03:01	Nativa americana				
A*24 B*35 DRB1*16 DQB1*03:01	Nativa americana				
A*24 B*40:02 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana				

<i>Dur.</i>	<i>Jal.</i>	<i>Mich.</i>	<i>Nvo. L.</i>	<i>Qro.</i>	<i>Pue.</i>	<i>Sin.</i>	<i>Son.</i>	<i>Tam.</i>	<i>Ver.</i>	<i>Yuc.</i>
				.0476				.0323		
.100		.0213			.0239				.0374	.0783
			.0235			.0161	.0210			
		.0160					.0252			
	.0211	.0372			.0260	.0121		.0968	.0271	.0304
	.0211				.0184			.0323	.0175	.0196
							.0168			
										.0109
			.0176	.0476						
		.0266	.0471		.0293		.0252		.0311	.0109
		.0213	.0176		.0130	.0121	.0420		.0414	.0457
			.0353	.0476			.0546		.0151	.0457
	.0106	.0213				.0202			.0151	.0196
						.0161	.0210			
						.0202	.0252			
	.0211	.0266	.0529							
	.0106							.0323		
	.0106									.0109
				.0476		.0242				
					.0195					
					.0130					
					.0130					

Cuadro 2

Análisis del equilibrio de Hardy-Weimberg. Valores de heterocigosidad esperada y observada para cada *loci* en las poblaciones analizadas, y valores de p para la diferencia entre estos valores

<i>Estado</i>	<i>Gen</i>	<i>Heterocigosidad observada</i>	<i>Heterocigosidad esperada</i>	<i>Valor de p</i>
Aguascalientes	HLA-B	.80952	.86760	.24734
	HLA-DRB1	.85714	.86527	.73388
Ciudad de México	HLA-B	.89339	.91228	.01028
	HLA-DRB1	.84648	.84953	.04827
Chihuahua	HLA-B	.9500	.91538	.27970
	HLA-DRB1	.8500	.88974	.58072
Coahuila	HLA-B	1.	.94026	.15371
	HLA-DRB1	.85714	.82792	.36182
Durango	HLA-B	.93333	.90115	.84501
	HLA-DRB1	.93333	.89425	.99494
Jalisco	HLA-B	.97182	.93463	.30564
	HLA-DRB1	.88732	.88389	.10523
Michoacán	HLA-B	.92553	.92883	.22629
	HLA-DRB1	.81915	.87080	.00539
Nuevo León	HLA-B	.91765	.89286	.00043
	HLA-DRB1	.90588	.88653	.00006
Querétaro	HLA-B	1.	.91173	.29579
	HLA-DRB1	.90476	.82114	.42449
Puebla	HLA-B	.90672	.89298	.00920
	HLA-DRB1	.89154	.86388	.03364
Sinaloa	HLA-B	.95161	.95191	.72132
	HLA-DRB1	.90323	.87779	.05183
Sonora	HLA-B	.90756	.92203	.00050
	HLA-DRB1	.83193	.82938	.00412
Tamaulipas	HLA-B	.93548	.90851	.35162
	HLA-DRB1	.87097	.85722	.09026
Veracruz	HLA-B	.90764	.89052	.03491
	HLA-DRB1	.81051	.82253	.58023
Yucatán	HLA-B	.84348	.84831	.04101
	HLA-DRB1	.69130	.72657	.18348

A pesar de que todas las poblaciones anteriores son consideradas en términos generales *mestizos*, y más aún, *mestizos mexicanos*, se puede observar que presentan suficiente diversidad (entendida como la presencia diferencial de una gran cantidad de haplotipos en todas las poblaciones estudiadas –algunos de ellos presentes principalmente en regiones específicas–) como para no definirlos como un tipo promedio “mexicano” homogéneo, sino que se deben reconocer y estudiar sus diferencias regionales. Aquellas que se asemejan en su proporción ancestral de haplotipos (como es el caso de Michoacán, Jalisco y Querétaro), no necesariamente poseen la misma estructura de asociaciones en su acervo genético (cuadro 1); incluso en aquellas en que se cuenta con una gran cantidad de población indígena, se puede observar que la composición de esta ancestría es muy diversa: los haplotipos que poseen los mayas no son los mismos que en nahuas, ni están en la misma proporción los que se comparten. De la misma manera, los grupos indígenas no tienen la misma representatividad en todas las concentraciones urbanas: mientras que en la zona metropolitana del valle de México y Puebla existe una importante proporción de migrantes nahuas y otomíes (sólo por debajo de los grupos nativos de Oaxaca), en el caso de Mérida, Yucatán, la migración está principalmente determinada por individuos pertenecientes a grupos mayas (Martínez *et al.* 2003; Hernández-Bringas *et al.* 2006). Es importante diferenciar entre los componentes indígenas ancestrales y no tomarlos como una componente constante y representativa de una ancestría, dado que la historia adaptativa de los grupos nativos americanos varía considerablemente, y por tanto se deben estudiar separadamente (Johnson *et al.* 2011). Prueba de ello se pone en evidencia al observar que ciertos haplotipos de los denominados de origen “nativo americano” muestran una distribución geográfica diferencial y se encuentran restringidos a ciertas poblaciones (cuadro 1).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Este trabajo ofrece un panorama amplio acerca de la diversidad genética en las poblaciones mestizas mexicanas a partir del análisis de un sistema compuesto por marcadores autosómicos sometidos a presión selectiva. Se observó la presencia de una gran cantidad de haplotipos, entre los cuales

hay algunos que se comparten en varias poblaciones, mientras que otros más permanecen en regiones específicas. La mayoría de estos haplotipos son de ancestría probable nativa americana, pero también hay representación de haplotipos encontrados en poblaciones europeas, africanas y asiáticas. Una gran cantidad de trabajo queda por realizarse antes de poder formar una imagen de lo que es la inmunogenética de poblaciones en los distintos grupos mexicanos. El presente análisis no contempla grupos indígenas del país (de los cuales se posee poca información) ni tampoco otros marcadores, como los genes KIR (*Killer Immunoglobulin-like Receptors*), contraparte imprescindible para entender cabalmente el papel del sistema HLA en las infecciones virales. Quedan estados por analizar, así como un incremento sustancial en la cantidad de individuos tipificados en algunas de las poblaciones ya estudiadas. El empleo de una mayor resolución en estos análisis mostraría datos extraordinariamente informativos sobre migraciones y mestizaje con lo que grupos específicos podrían diferenciarse suficientemente como para refinar la fotografía instantánea que poseemos en este momento. Pero dentro de las aplicaciones inmediatas, este trabajo aporta elementos para la elaboración de nuevas políticas de salud que incluyan el estudio de la composición genética (a nivel poblacional e individual) como factor de interés en el desarrollo de la epidemiología, el estudio de la autoinmunidad, los avances en la farmacogenética y la inmunología del trasplante.

REFERENCIAS

ACUÑA ALONZO, V., R. BARQUERA Y J. GRANADOS

- 2005 Una mirada al mestizo mexicano, ¿hay necesidad de replantear el concepto?, ponencia presentada en la mesa temática: Antropología genética, XIII Coloquio Internacional de Antropología Física Juan Comas, 7 de noviembre, Campeche.

ARNAIZ VILLENA, A., G. VARGAS ALARCÓN, J. GRANADOS, E. GÓMEZ CASADO, J. LONGAS, M., GONZÁLES HEVILLA, J. ZÚÑIGA, N. SALGADO, G. HERNÁNDEZ PACHECO, J. GUILLÉN Y J. MARTÍNEZ LASO

- 2000 HLA alleles in Mexican Mazatecans, the peopling of the Americas and the uniqueness of Amerindians, *Tissue Antigens*, 56: 405-416.

- ARNAIZ VILLENA, A., J. MARTÍNEZ LASO, J. MOSCOSO, G. LIVSHITS, J. ZAMORA, E. GÓMEZ CASADO, C. SILVERA REDONDO, K. MELVIN Y M. H. CRAWFORD
2003 HLA genes in the Chuvashian population from European Russia: Admixture of central European and Mediterranean populations, *Human Biology*, 75: 375-392.
- BRYC, K., C. VÉLEZ, T. KARAFET, A. MORENO-ESTRADA, A. REYNOLDS, A. AUTON, M. HAMMER, C. D. BUSTAMANTE Y H. OSTRER
2010 Colloquium paper: genome-wide patterns of population structure and admixture among Hispanic/Latino populations, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107 (Suplemento 2): 8 954-8 961.
- COLBERT, R. A., M. L. DE LAY, E. I. KLENK Y G. LAYH-SCHMITT
2010 From HLA-B27 to spondyloarthritis: a journey through the ER, *Immunological Reviews*, 233: 181-202.
- DING, B., L. PADVUKOV, E. LUNDSTRÖM, M. SEIELSTAD, R. M. PLENGE, J. R. OKSENBERG, P. K. GREGERSEN, L. ALFREDSSON Y L. KLARESKOG
2009 Different patterns of associations with anti-citrulinated protein antibody-positive and anti-citrulinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in the extended major histocompatibility complex region, *Arthritis and Rheumatism*, 60: 30-38.
- EXCOFFIER, L., G. LAVAL Y S. SCHNEIDER
2007 Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis, *Evolutionary Bioinformatics Online*, 1: 47-50.
- FERNÁNDEZ VIÑA, M. A., J. A. HOLLENBACH, K. E. LYKE, M. B. SZTEIN, M. MAIERS, W. KLITZ, P. CANO, S. MACK, R. SINGLE, C. BRAUTBAR, S. ISRAEL, E. RAIMONDI, E. KHORIATY, A. INATI, M. ANDREANI, M. TESTI, M. E. MORAES, G. THOMSON, P. STASTNY Y K. CAO
2012 Tracking human migrations by the analysis of the distribution of HLA alleles, lineages and haplotypes in closed and open populations, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*. 367: 820-829.

GÓMEZ CASADO, E., J. MARTÍNEZ LASO, J. MOSCOSO, J. ZAMORA, M. MARTÍN VILLA, M. PÉREZ BLAS, M. LÓPEZ SANTALLA, P. LUCAS GAMAJO, P. C. SILVERA, E. LOWY Y A. ARNAIZ VILLENA

2003 Origin of Mayans according to HLA genes and the uniqueness of Amerindians, *Tissue Antigens*, 61: 425-436.

GONZÁLEZ GALARZA, F. F., S. CHRISTMAS, D. MIDDLETON Y A. R. JONES

2011 Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations, *Nucleic Acid Research*, 39: D913-D919.

HERNÁNDEZ BRINGAS, H. H., R. FLORES ARENALES, G. PONCE SERNICHARO Y A. M. CHÁVEZ GALINDO

2006 La población indígena en la zona metropolitana del valle de México, 2000, *Papeles de Población*, 47: 155-200.

HOLLENBACK, J. A., G. THOMPSON, K. CAO, M. FERNÁNDEZ VIÑA, H. A. ERLICH, T. L. BUGAWAN, C. WINKLER, M. WINTER Y W. KLITZ

2001 HLA diversity, differentiation, and haplotypes evolution in Mexican Natives, *Human Immunology*, 62: 378-390.

HORTON, R., P. GIBSON, M. COGGILL, M. MIRETTI, R. J. ALLCOCK, J. ALMEIDA, S. FORBES, J. G. GILBERT, K. HALLS, J. L. HARROW, E. HART, K. HOWE, D. K. JACKSON, S. PALMER, A. N. ROBERTS, S. SIMS, C. A. STEWART, J. A. TRAHERNE, S. TREVANION, L. WILMING, J. ROGERS, P. J. DE JONG, J. F. ELLIOT, S. SAWCER, J. A. TODD, J. TROWSDALE Y S. BECK

2008 Variation analysis and gene annotation of eight MHC haplotypes: the MHC Haplotype Project, *Immunogenetics*, 60: 1-18.

INTERNATIONAL HIV CONTROLLERS STUDY

2010 The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation, *Science*, 330: 1 551-1 557.

JOHNSON, N. A., M. A. CORAM, M. D. SHRIVER, I. ROMIEU, G. S. BARSH, S. J. LONDON Y H. TANG

2011 [en línea] Ancestral components of admixed genomes in a Mexican cohort, *PLoS Genetics*, 7: e1002410, <<http://www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.10024107>>.

- KANEKO, K., S. ISHIGAMI, Y. KIJIMA, Y. FUNASAKO, M. HIRATA, H. OKUMURA, H. SHINCHI, C. KORIYAMA, S. UENO, H. YOSHINAKA Y S. NATSUGOE
2011 Clinical implication of HLA class I expression in breast cancer, *BioMed Central Cancer*, 11: 454.
- MARTÍNEZ, M. A., J. E. GARCÍA Y P. FERNÁNDEZ
2003 Indígenas en zonas metropolitanas, *La situación demográfica de México, 2003*, Consejo Nacional de Población, México: 155-164.
- MOSER, K. L., J. A. KELLY, C. J. LESSARD Y J. B. HARLEY
2009 Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus, *Genes and Immunity*, 10: 373-379.
- MURO, M., L. MARÍN, A. TORIO, M. R. MOYA QUILES, A. MINGUELA, J. ROSIQUE ROMÁN, M. J. SANCHIS, M. C. GARCÍA CALATAYUD, A. M. GARCÍA ALONSO Y M. R. ÁLVAREZ LÓPEZ
2001 HLA polymorphism in the Murcia population (Spain): In the cradle of the archaeological Iberians, *Human Immunology*, 62: 910-921.
- NOVEMBRE, J. Y E. HAN
2012 Human population structure and the adaptive response to pathogen-induced selection pressures, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*. 367: 878-886.
- OLIVO DÍAZ, A., H. DEBAZ, C. ALÁEZ, V. JUÁREZ-ISLAS, H. PÉREZ PÉREZ, O. HOBART Y C. GORODEZKY
2004 Role of HLA class II alleles in susceptibility to and protection from localized cutaneous leishmaniasis, *Human Immunology*, 65: 255-261.
- PRUGNOLLE, F., C. MANICA, M. CHARPENTIER, J. F. GUÉGAN, V. GUERNIER Y F. BALLOUX
2005 Pathogen-driven selection and worldwide HLA class I diversity, *Current Biology*, 15: 1 022-1 027.
- RÉBORA TOGNO, A., J. RODRÍGUEZ Y A. AZUELA DE LA CUEVA
2001 *Programa de ordenamiento de la Zona Metropolitana del Valle de México (POZ-MVM): Evaluación y perspectivas*, El Colegio Mexiquense, Zinacantepec.
- SALZANO, F. M.
2002 Molecular variability in Amerindians: widespread but uneven information, *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 74: 223-263.

VARGAS ALARCÓN, G., G. HERNÁNDEZ PACHECO, J. MOSCOSO, N. PÉREZ HERNÁNDEZ, L. E. MUNGÍA, A. MORENO, J. I. SERRANO-VELA, J. GRANADOS Y A. ARNAIZ VILLENA
2006 HLA genes in Mexican Teeneks: HLA genetic relationship with other worldwide populations, *Molecular Immunology*, 43: 790-799.

VARGAS ALARCÓN, G., J. MOSCOSO, J. MARTÍNEZ LASO, J. M. RODRÍGUEZ PÉREZ, C. FLORES DOMÍNGUEZ, J. I. SERRANO-VELA, A. MORENO, J. GRANADOS Y A. ARNAIZ VILLENA
2007 Origin of Mexican Nahuas (Aztec) according to HLA genes and their relationship with worldwide populations, *Molecular Immunology*, 44: 747-755.

YUNIS, E. J., C. E. LARSEN, M. FERNÁNDEZ VIÑA, Z. L. AWDEH, T. ROMERO, J. A. HANSEN Y C. A. ALPER
2003 Inheritable variable sizes of DNA stretches in the human MHC: conserved extended haplotypes and their fragments or blocks, *Tissue Antigens*, 62: 1-20.

YUNIS, E. J., J. ZÚÑIGA, C. E. LARSEN, M. FERNÁNDEZ VIÑA, J. GRANADOS, Z. L. AWDEH Y C. A. ALPER
2005 Single Nucleotide Polymorphism blocks and haplotypes: Human MHC block diversity, R. A. Meyers (ed.), *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*, Wiley-VCH, Weinheim, 13: 191-215.

ZHANG, F. R., W. HUANG, S. M. CHEN, L. D. SUN, H. LIU, Y. CUI, X. X., YAN, H. T. YANG, R. D. YANG, T. S. CHU, L. ZHANG, J. W. HAN, G. Q. YU, C. QUAN, Y. X. YU, Z. ZHANG, B. Q. SHI, L. H. ZHANG, H. CHENG, C. Y. WANG, Y. LIN, H. F. ZHENG, X. A. FU, X. B. ZUO, Q. WANG, H. LONG, Y. P. SUN, Y. L. CHENG, H. Q. TIAN, F. S. ZHOU, H. X. LIU, W. S. LU, S. M. HE, W. L. DU, M. SHEN, Q. Y. JIN, Y. WANG, H. Q. LOW, T. ERWIN, N. H. YANG, J. Y. LI, X. ZHAO, Y. L. JIAO, L. G. MAO, G. YIN, Z. X. JIANG, X. D. WANG, J. P. YU, Z. H. HU, C. H. GONG, Y. Q. LIU, R. Y. LIU, D. M. WANG, J. X. LIU, W. K. CAO, H. Z. CAO, Y. P. LI, W. G. YAN, S. Y. WEI, K. J. WANG, M. L. HIBBERD, S. YANG, X. J. ZHANG Y J. J. LIU
2009 Genomewide association study of leprosy, *The New England Journal of Medicine*, 361: 2 609-2 618.