

ESTUDIOS DE ANTROPOLOGÍA BIOLÓGICA

VOLUMEN XVII (1)

Editores

Bernardo Adrián Robles Aguirre
María Elena Sáenz Faulhaber
Liliana Torres Sanders



Instituto Nacional
de Antropología
e Historia

 **CONACULTA**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES ANTROPOLÓGICAS
INSTITUTO NACIONAL DE ANTROPOLOGÍA E HISTORIA
ASOCIACIÓN MEXICANA DE ANTROPOLOGÍA BIOLÓGICA
MÉXICO 2015

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^e, María del Rosario Vega-Martínez^f, Francisco Juárez-Nicolás^g, Jorge Arturo Pantoja-Torres^h, Raúl Solís-Martínezⁱ, Tirzo Jesús Rodríguez-Munguía^j, Héctor Delgado-Aguirre^e, Ariadna Escutia-González^g, Margarita Valdez González^b, Lina Romero-Guzmán^g, Raquel García-Álvarez^k, Tannya Vázquezⁱ, Guadalupe Aquino-Rubio^j, María Guadalupe Uribe^l, María de Jesús Ruíz^l, Federico Juárez-de la Cruz^m, Guadalupe Collado-Fríasⁿ, María de los Ángeles Pavón-Vargas^{c d}, Norma Alicia Salgado Galicia^f y Julio Granados^{b o}

^a Laboratorio de Genética Molecular, Escuela Nacional de Antropología e Historia, México, D.F., ^b Unidad de Inmunogenética e Identificación Humana, Laboratorio de Biología Molecular, Laboratorios Diagnómicos, México, D.F. ^c Laboratorio de Histocompatibilidad, Unidad Médica de Alta Especialidad # 6, Puebla, Puebla, México, ^d Laboratorios Bioclínicos, Puebla, México, ^e Laboratorio de Histocompatibilidad, Unidad Médica de Alta Especialidad # 71, Torreón, Coahuila, México, ^f Laboratorio de Biología Molecular e Histocompatibilidad, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos, México, D.F. ^g Laboratorio de Inmunogenética Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F. ^h Sección de Inmunología, Unidad Médica de Alta Especialidad # 1, León, Guanajuato, México, ⁱ Departamento de Biología Molecular, Laboratorios Diagnósticos, Villahermosa, Tabasco, México, ^j Laboratorio de Histocompatibilidad, Hospital General "Norberto Treviño Zapata", Servicios de Salud de Tamaulipas, Cd. Victoria, Tamaulipas, México, ^k Laboratorio de Farmacología, Unidad de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F. ^l Sección de Histocompatibilidad y Genética Molecular, Unidad Médica de Alta Especialidad # 2, Cd. Obregón, Sonora, México, ^m Departamento de Trasplantes, Unidad Médica de Alta Especialidad # 71, Torreón, Coahuila, México, ⁿ Departamento de Inmunología y Biología Molecular, Unidad Médica de Alta Especialidad # 14, Centro Médico Nacional "Lic. Adolfo Ruíz Cortines", Veracruz, Veracruz, México. ^o Departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F.

RESUMEN

Dada la relevancia biológica, poblacional y epidemiológica del sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA), se recopiló información de frecuencias haplotípicas de

poblaciones mexicanas que difieren en su historia, ecología y demografía para mostrar un panorama desde la inmunogenética que permita 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 observado en las poblaciones actuales de México. Se describe la variabilidad biológica en el sistema HLA en distintos grupos y se correlaciona la información obtenida con los datos sobre su historia demográfica, social y biológica. 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 las zonas costeras de Veracruz. Se encontró una proporción elevada de haplotipos no reportados previamente. 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 of the Human Leukocyte Antigens (HLA), we compiled information on haplotypic frequencies of populations from Mexico that differ from each other in their history, ecology and demography, to show a panorama from immunogenetics that allows the explanation for not only the prevalence of infectious and autoimmune diseases –and their relationship with epidemics–, but also to explore admixture processes and the contribution of their ancestral components to the observed genetic pool in the contemporary populations of Mexico. The biological variability at the HLA system is described in distinct populations of the country and the information obtained was correlated with demographic, social and biological history of the studied populations. The differential presence of haplotypes presents a geographical distribution pattern and correlates mainly with colonial history, with prevalence of European haplotypes in the northeast and western regions, Native American associations in central and southeastern zones, and an important African genetic contribution in the coastal parts of Veracruz. An important proportion of previously unknown haplotypes was found. The presence of haplotypes with components of distinct ancestries may imply biological admixture within the HLA system.

KEYWORDS: Immunogenetics, HLA, admixture, haplotypes, Mexican populations' genetics.

INTRODUCCIÓN

Los genes clásicos del sistema HLA (*Human Leukocyte Antigens*, Antígenos de Leucocitos Humanos) se encuentran albergados 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-DR, -DQ, -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 tales razones están implicadas no sólo en la respuesta del organismo a los patógenos (Prugnolle *et al.* 2005), sino también en la del cáncer (Kaneko *et al.* 2011) y tienen un papel importante en las enfermedades autoinmunes (Colbert *et al.* 2010; Ding *et al.* 2009; Moser *et al.* 2009).

La mortalidad se ha asociado fuertemente a las epidemias infecciosas aun cuando éstas intervienen durante periodos relativamente cortos en la historia humana, por lo que cualquier cambio heredable que pueda afectar la resistencia a la infección por patógenos se espera que en cierto grado esté sometida a selección natural (Novembre y Han 2012). Esto implica que 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. Este 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 contar con 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 en este contexto se le denomina “estabilidad genética”, y tal estabilidad hace posible que distintos grupos 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

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); en zonas geográficas más restringidas y en particular en aquellas en las que se ofrece una limitación sociopolítica, en ocasiones no se refleja el flujo poblacional existente entre distintos grupos. En México, en particular, nos enfrentamos a dos términos que provocan mucha inexactitud en la asignación de ancestría: el término *hispano/latino* y el término *mestizo mexicano*. En el primer caso, se trata de un término acuñado por los investigadores en biomedicina, principalmente en Estados Unidos e indirectamente en México y se 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 biológica, 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 al 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) a partir 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), 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 Norteamérica; *Morgan HLA SSP*

ABCDRDQ, Texas BioGene Inc., Richardson, Texas, Estados Unidos de Norteamérica). Los parámetros estadísticos relevantes para este trabajo (equilibrio de Hardy-Weinberg, frecuencia haplotípica) se calcularon 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 ≥ 0.01 . 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 estas regiones (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 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 norte del país. Los haplotipos africanos y asiáticos permanecen siempre con bajas frecuencias; en el caso de los haplotipos 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. Las frecuencias de estos haplotipos se encuentran en el cuadro 1. Los datos para el cálculo del equilibrio de Hardy-Weinberg se recopilan en el cuadro 2.

DISCUSIÓN

La extraordinaria diversidad de la población mexicana queda puesta en evidencia en la gran cantidad de haplotipos hallados en las 14 poblaciones analizadas. De éstos, 19 se encuentran en al menos dos poblaciones distintas (cuadro 1) en frecuencias superiores a 0.01. 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 corresponden principalmente a ancestría europea (Arnaiz

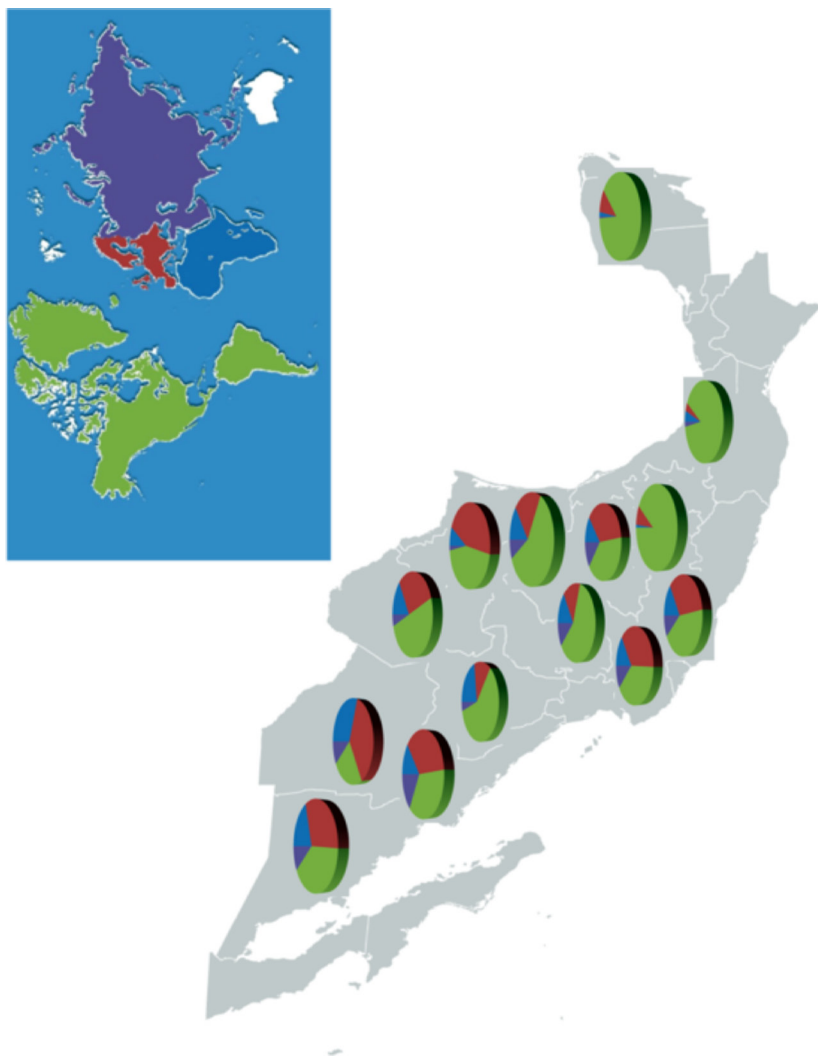


Figura 1. Distribución de la proporción de los haplotipos ancestrales en las poblaciones analizadas. El color del gráfico corresponde con el color del continente del que proviene.

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

Haplotipo	Ancestría	Ags.	Chi.	Coah.	Cl. Mex.	Duc.	Jal.	Mich.	Nva. L.	Qro.	Son.	Tam.	Tec.	Yuc.
A*02 B*15:01 DRB1*08 DQB1*04	Desconocida	0.0714	0.050		0.0123					0.0476		0.0323		
A*68 B*39 DRB1*04 DQB1*03:02	Native americana	0.0476			0.0261	0.100		0.0213					0.0374	0.0783
A*33 B*14:02 DRB1*01 DQB1*05	Europea	0.0476			0.0107				0.0235		0.0161	0.0210		
A*30 B*13 DRB1*07 DQB1*02	Asiática	0.0476						0.0160				0.0252		
A*02 B*39 DRB1*04 DQB1*03:02	Native americana	0.0476			0.0288		0.0211	0.0372		0.0121		0.0968	0.0271	0.0304
A*24 B*39 DRB1*14 DQB1*03:01	Native americana	0.0476			0.0112		0.0211					0.0323	0.0175	0.0196
A*30 B*53 DRB1*13 DQB1*06	Desconocida		0.050											0.0168
A*03 B*07 DRB1*15 DQB1*06	Europea		0.025											0.0109
A*02 B*51 DRB1*04 DQB1*03:02	Europea (Medit.)			0.0357					0.0176	0.0476				
A*02 B*35 DRB1*08 DQB1*04	Native americana				0.0288			0.0266	0.0471			0.0252	0.0311	0.0109
A*02 B*55 DRB1*04 DQB1*03:02	Native americana				0.0272			0.0213	0.0176		0.0121	0.0420	0.0414	0.0457

Cuadro 1. Presencia diferencial de los haplotipos principales del sistema HLA en distintas poblaciones de México (cont.)

Haplotipo	Ancestría	Algs.	Chi.	Coah.	Cl. Mex.	Dur.	Jal.	Méch.	Nva. L.	Qro.	Sin.	Son.	Tám.	Yuc.	Yuc.
A*24 B*35 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana				0.0155				0.0353	0.0476		0.0546		0.0151	0.0457
A*24 B*39 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana				0.0133		0.0106	0.0213			0.0202			0.0151	0.0196
A*02 B*40:02 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana				0.0112						0.0161	0.0210			
A*02 B*15:01 DRB1*04 DQB1*03:02	Desconocida				0.0101						0.0202	0.0252			
A*01 B*08 DRB1*03:01 DQB1*02	Europea						0.0211	0.0266	0.0529						
A*02 B*43 DRB1*04 DQB1*03:02	Nativa americana						0.0106						0.0323		
A*01 B*35 DRB1*11 DQB1*03:01	Europea (Medit.)						0.0106								0.0109
A*29 B*44 DRB1*07 DQB1*02	Europea									0.0476	0.0242				

Cuadro 2. Análisis de equilibrio de Hardy-Weimberg. Valores de heterocigocidad 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>Heterocig. observada</i>	<i>Heterocig. esperada</i>	<i>Valor de p</i>
Aguascalientes	HLA-B	0.80952	0.86760	0.24734
	HLA-DRB1	0.85714	0.86527	0.73388
Cd. de México	HLA-B	0.89339	0.91228	0.01028
	HLA-DRB1	0.84648	0.84953	0.04827
Chihuahua	HLA-B	0.9500	0.91538	0.27970
	HLA-DRB1	0.8500	0.88974	0.58072
Coahuila	HLA-B	1.00000	0.94026	0.15371
	HLA-DRB1	0.85714	0.82792	0.36182
Durango	HLA-B	0.93333	0.90115	0.84501
	HLA-DRB1	0.93333	0.89425	0.99494
Jalisco	HLA-B	0.97182	0.93463	0.30564
	HLA-DRB1	0.88732	0.88389	0.10523
Michoacán	HLA-B	0.92553	0.92883	0.22629
	HLA-DRB1	0.81915	0.87080	0.00539
Nuevo León	HLA-B	0.91765	0.89286	0.00043
	HLA-DRB1	0.90588	0.88653	0.00006
Querétaro	HLA-B	1.00000	0.91173	0.29579
	HLA-DRB1	0.90476	0.82114	0.42449
Sinaloa	HLA-B	0.95161	0.95191	0.72132
	HLA-DRB1	0.90323	0.87779	0.05183
Sonora	HLA-B	0.90756	0.92203	0.00050
	HLA-DRB1	0.83193	0.82938	0.00412
Tamaulipas	HLA-B	0.93548	0.90851	0.35162
	HLA-DRB1	0.87097	0.85722	0.09026
Veracruz	HLA-B	0.90764	0.89052	0.03491
	HLA-DRB1	0.81051	0.82253	0.58023
Yucatán	HLA-B	0.84348	0.84831	0.04101
	HLA-DRB1	0.69130	0.72657	0.18348

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 ($p < 0.05$ para todos los casos). 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 Michoacán la región de clase II (representada por el gen HLA-DRB1) no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p < 0.05$), pero 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 ($p < 0.05$). Esto podría ser indicativo de procesos de selección sobre estas regiones genómicas en cada caso, por patógenos contra los cuales su respuesta está 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. Veracruz y Yucatán tuvieron una gran contribución nativa americana, mientras que Michoacán presentó 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 e indican tanto protección como predisposición a padecer enfermedades como la lepra (HLA-DR/-DQ) de origen bacteriano (Zhang *et al.* 2009) o la infección por HIV (*The International HIV Controllers Study* 2010).

A pesar de que todas las poblaciones son consideradas en términos generales *mestizos*, y más aún *mestizos mexicanos*, se puede observar que genéticamente no son comparables. Incluso aquellas que se asemejan en su proporción ancestral de haplotipos (como Michoacán, Jalisco y Querétaro) no necesariamente poseen la misma estructura de asociaciones en su acervo genético (cuadro 1, mismos estados). Incluso en aquellas en que se cuenta con una gran cantidad de población indígena, se observa que la composición de esta ancestría es muy diversa: los haplotipos de los mayas no son los mismos que aquellos en los individuos 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 existe una alta 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).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Es la primera vez que desde el análisis de un marcador autosómico sometido a presión selectiva se ofrece un panorama amplio acerca de la diversidad genética en las poblaciones mestizas mexicanas. Sin embargo, 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 hay escasa información), ni 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 incremento en la resolución empleada en estos análisis daría datos extraordinariamente informativos sobre migraciones y mestizaje en el 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 instrumentación de nuevas políticas de salud que incluyan el estudio de la composición genética (a nivel tanto poblacional como 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?
Mesa Temática: Antropología Genética, XIII Coloquio Internacional de Antropología Física Juan Comas, Campeche, 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 *ET AL.*

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 *ET AL.*

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 VILLENNA

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 *ET AL.*

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.

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, *BMC Cancer* 11: 454.

MARTÍNEZ, M. A., J. E. GARCÍA Y P. FERNÁNDEZ

2003 Indígenas en zonas metropolitanas, *La situación demográfica en México: Consejo Nacional de Población (CONAPO)*: 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. ALAEZ, 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 (POZMVM): 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*, 2a. edición, Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 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.

