

ARTÍCULO ORIGINAL

DETERMINACIÓN DEL ORIGEN ÉTNICO DE LA POBLACIÓN MESTIZA COLOMBIANA MEDIANTE LOS SISTEMAS HLA-A, B Y DRB1

Diego Andrés Martínez,  Antonio José Díaz, Harvey Jair Martínez, Herman Darío Górcira, Mauricio Figueroa.

Grupo de Investigación en Salud Pública y Epidemiología, Departamento de Medicina, Universidad de Pamplona.

RESUMEN

La presente investigación tiene como objetivo establecer el acervo genético de la población mestiza colombiana mediante la comparación de las frecuencias alélicas y haplotípicas del sistema HLA-A, B, DRB1 de las etnias caucásica, amerindia, asiática y africana, con la nuestra. Se realizará un estudio observacional de tipo cuantitativo a través de la recolección de datos obtenidas en la página www.allelfrequencies.net y dentro la literatura colombiana, agrupando las poblaciones por etnias y calculando un promedio de las frecuencias alélicas para cada locus, de igual manera se calculan las frecuencias de los haplotipos, a partir de estos datos se construirán cladogramas y se hará un análisis de componentes principales, realizando los análisis estadísticos por medio del software GENECLASS Versión 2.0. Esta metodología nos permite acercarnos a evaluar el grado de parentesco y de miscegenación de la población mestiza colombiana, con las diferentes etnias que documentadamente participaron en su formación.

Palabras claves: alelos, haplotipos, cladogramas, Antígeno Leucocitario Humano (HLA).

SUMMARY

The present investigation this research aims to establish the gene pool of the Colombian mestizo population by comparing the allele and haplotype frequencies of HLA-A, B, DRB1 of Caucasian ethnic groups, Native American, Asian and African system with ours. An observational study was conducted quantitative through data collection obtained in the www.allelfrequencies.net page in Colombian literature, gathering the ethnic populations and calculating an average of allele frequencies for each locus, likewise haplotype frequencies are calculated from these data cladograms be built and principal component analysis will, performing statistical analyzes through GENECLASS version 2.0 software. This methodology allows us to approach to assess the degree of kinship and miscegenation of Colombian mestizo population with different ethnic groups documentadamente participated in their training.

Keywords: alleles, haplotypes, cladograms, Human Leukocyte Antigen (HLA).

 Correspondencia: Diego Andrés Martínez. Correo electrónico: Dianmaor@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El antígeno leucocitario humano (HLA) es un gran conjunto, estrechamente ligado de genes localizados en el cromosoma 6p21.3 (1). El sistema HLA es uno de los sistemas genéticos inmunológicos más polimórficos en el genoma humano y por lo general utilizado en el análisis antropológicos, análisis de ligamiento de la enfermedad, genética de poblaciones, ciencias forenses, y trasplante de órganos, especialmente trasplante de médula ósea (2)(3)(4). Estudios previos han demostrado que la distribución de alelos y haplotipos en el sistema HLA difieren de un grupo étnico a otro o entre los miembros del mismo grupo étnico que vive en diferentes áreas geográficas, además, ciertos alelos se encuentran exclusivamente en algunos grupos (5)(2).

Las comparaciones entre diferentes poblaciones utilizando distancias genéticas calculadas a partir de las frecuencias alélicas y haplotípicas de los HLA se han utilizado para determinar la relación genética entre diferentes grupos étnicos, por lo que estos marcadores genéticos son una herramienta valiosa para el rastreo de las migraciones humanas antiguas y la determinación de los orígenes de los diferentes grupos étnicos (6)(7)(2).

Tiempo atrás, se están utilizando datos genéticos en los estudios de la historia evolutiva humana ⁽⁸⁾. La evaluación de la historia evolutiva de las poblaciones humanas, resulta relevante para el diseño de estudios de identificación de determinantes genéticos de las enfermedades complejas. La mayoría utiliza las frecuencias alélicas de marcadores autosómicos (biparentales). El análisis comparativo de marcadores autosómicos, recientemente es complementado con el estudio del DNAm y el Cromosoma Y, permitiendo establecer el

patrón demográfico masculino y femenino actual (8).

Igualmente, se ha propuesto que los primeros amerindios proceden de Asia y que entraron a través del estrecho de Bering entre 30.000 y 10.000 años atrás. Esta teoría se basa en similitudes culturales, morfológicas y genéticas entre las poblaciones de América y Asia (9). Tanto Siberia como Mongolia, se han sugerido como los lugares más probables del origen asiático de los primeros americanos (10)(11).

Greenberg fue el primero en postular la teoría de la triple migración para explicar el poblamiento de América: Amerindios (12.000 años atrás); nadene-atabasco; navajo y apache (8.000 años atrás) y eskimo-aleutianos (6.000 años atrás) (12). Otros autores sugieren que hubo una única oleada migratoria de los ancestros de los primeros nativos americanos y que habría tenido lugar desde el norte de China Mongolia (10)(11).

Por tanto, las frecuencias alélicas del HLA se relacionan con la existencia o no de flujo genético entre poblaciones y éste puede ser "medido", ya que los marcadores en el HLA no se diluyen con el paso de los años, por esto y por el gran polimorfismo, el HLA se convierte en uno de los sistemas genéticos usados con mayor regularidad para la identificación de variabilidad genética en las poblaciones humanas (13). Siendo, los datos de HLA probablemente más informativos, ya que estudian simultáneamente linajes maternos y paternos y tanto las frecuencias genéticas (distancias genéticas, dendrogramas y análisis de correspondencia) como las genealogías (alelos y haplotipos HLA específicos) pueden ser estudiados para comparar poblaciones (14)(15).

La acción aunada de múltiples genes, especialmente del sistema HLA y de factores ambientales, entre otros, puede influir en el desarrollo de un grupo de patologías denominado multifactorial, ya que no siguen un patrón clásico de herencia mendeliana. La búsqueda de información para dilucidar los mecanismos moleculares etiopatogénicos de las enfermedades multifactoriales -y entre ellas especialmente las enfermedades autoinmunes- tiene gran popularidad en la actualidad ya que permite determinar la presencia de marcadores de riesgo, ligados a la susceptibilidad de padecer la enfermedad y el hallazgo de un posible blanco terapéutico (16).

METODOLOGÍA

La investigación a realizar es un estudio observacional de tipo cuantitativo que se llevó a cabo a través de la recolección de datos, los cuales pertenecen a las frecuencias alélicas y haplotípicas de las cuatro principales etnias que pueblan el mundo, junto con los datos de la población mestiza colombiana. Los datos a nivel mundial fueron tomados de una página web específica de frecuencias alélicas y haplotípicas (17), con una base de 189 poblaciones agrupadas en cuatro etnias: Amerindia, Europea, Asiática, y Africana. En lo referente a la población mestiza colombiana, 1368 muestras fueron recopiladas a partir de pacientes que ingresaron a la lista de trasplante renal entre enero de 2003 y julio de 2009, a los cuales se les realizó la tipificación HLA-A-B y DRB1 por PCR-SSP de mediana resolución, que fueron recopiladas de la lista de espera de trasplante renal de la red colombiana de trasplantes integrada por la Clínica Marly, Hospital Universitario San Ignacio, Hospital San José, Clínica San Rafael y la Fundación Cardioinfantil, entre enero de 2003 y julio de 2009, a los cuales se les realizó la tipificación

HLA-A-B y DRB1 por PCR-SSP de mediana resolución (18).

Además, se incluyó Colombia como una etnia aparte con el fin de observar su distancia génica en relación con las 189 poblaciones a nivel mundial y con la muestra de la población mestiza Colombiana; para tal fin se tomó una muestra total de 3071 pacientes de diferentes estudios que describen frecuencias alélicas y haplotípicas observadas para los loci HLA-A, HLA-B y HLA-DRB1, para poblaciones todo el país: laboratorio de Inmunología de la Universidad de Antioquia; (19) Clínica Colsánitas en Bogotá; (20) Universidad Javeriana en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Militar Central de Bogotá; (21) Laboratorio de Inmunología de Trasplantes Fundación Valle de Lili (22).

Para la etnia Amerindia se tomaron 13 poblaciones, con 2810 personas. De la etnia Europea se tomaron 23 poblaciones, con un total de 395908 muestras de 68 estudios. En cuanto la etnia Asiática se tomó 9 poblaciones, con 122177 muestras de 38 estudios. Para la etnia Africana, 16 poblaciones, con un total de 3752 muestras de 29 estudios.

Posteriormente se utilizaron las frecuencias alélicas acumuladas, tanto de las poblaciones a nivel mundial como las de la población mestiza colombiana para la construcción de cladogramas con la ayuda de la filogenética computacional. Para este paso se utilizan básicamente dos programas: 1) una calculadora de distancia genética entre poblaciones y 2) un software algorítmico de reconstrucción filogenética, basado en agrupamiento según las diferencias entre las distancias génicas.

Para hallar la distancia genética se empleó la calculadora de distancia genética de Nei's 1972 y se introdujo la matriz de distancia obtenida

en el software PHYLIP 3.67 que utiliza el método Neighbor-Joining y UPGMA (Método de agrupamiento de pares con la media aritmética no ponderada) para crear cladogramas. Lo anterior, se hizo tanto para alelos por etnias, por países y también por frecuencia haplotípica.

Por último, se realizan los Análisis de Componentes Principales por medio de la herramienta XLSTA versión 2014. Todo lo anterior, buscando la variación de las frecuencias alélicas y haplotípicas entre poblaciones y la visualización estadística de las diferencias, ayudando a establecer el grado de relación entre etnias, y explicando cuáles datos se agrupa mejor dentro de un mismo componente. Igualmente, se tomó tanto para alelos por etnias, por países y también por frecuencia haplotípica.

Recíprocamente, los análisis estadísticos para prever el grado de mestizaje de la población colombiana con los grupos étnicos caucásicos, amerindios, asiáticos y africanos mediante frecuencias haplotípicas se realizaron con el software GeneClass 2.0, el cual muestra el porcentaje de mestizaje, que identifica que tanto porcentaje de otras etnias presenta la población mestiza colombiana. Se utilizó la distancia genética estándar de Nei, 1972, ya que ésta, se utiliza para evaluar relaciones entre poblaciones e individuos; distancias pequeñas indican una estrecha relación genética mientras que valores mayores indican una relación genética más distante (23).

RESULTADOS

Se observaron 17 alelos para este locus, de los cuales 6 tenían frecuencias superiores al 5% HLA A, A*01, A*02, A*03, A*24, A*29 y A*68, siendo los alelos más comunes los HLA A, A*02 y A*24 como se muestra en la tabla 1. Utilizando las frecuencias alélicas del locus

HLA-A, se observó una distancia génica estrecha entre la población mestiza colombiana y la etnia Amerindia. En el cladograma se muestran dos subgrupos, el primero está conformado por: la población mestiza colombiana, Asia, Amerindios y Europa, y el segundo está conformado solamente por África; en este grafico se evidencia una relación cercana de la población mestiza colombiana con las etnias asiática, amerindia y europea, siendo la relación más cercana con la etnia amerindia. La etnia africana se aparta por completo del resto de las etnias (figura 1).

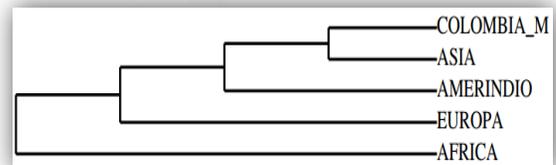


Figura 1. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población mestiza colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencias alélicas del locus HLA-A.

Para los locus HLA-B se hallaron 35 alelos para este locus de los cuales 7 tenían frecuencias superiores al 5% HLA B, B*07, B*18, B*35, B*39, A*44, B*51 y B*61 siendo los alelos más comunes los HLA B, B*35 y B*51 como se muestra en la tabla 2. En este locus la población mestiza colombiana se relacionó más estrechamente con la etnia Caucásica que con la etnia Amerindia. La matriz de distancia en el cladograma se agrupo en dos subgrupos, el primero compuesto por Asia y África, y el segundo por la población mestiza colombiana, Amerindios y Europa. En esta grafica se evidencia una relación cercana de la población mestiza colombiana con la etnia Amerindia y la etnia Europea, siendo la relación más estrecha con la etnia Europea. La etnia Asiática y la etnia Africana

indiscutiblemente se distancian de la población mestiza colombiana (figura 2).

ALELOS	FRECUENCIA	
	En decimales	%
A*01	0.071	7.1
A*02	0.262	26.2
A*03	0.054	5.4
A*11	0.046	4.6
A*23	0.022	2.2
A*24	0.265	26.5
A*25	0.005	0.5
A*26	0.024	2.4
A*29	0.058	5.8
A*30	0.042	4.2
A*31	0.033	3.3
A*32	0.023	2.3
A*33	0.023	2.3
A*34	0.004	0.4
A*36	0.003	0.3
A*66	0.003	0.3
A*68	0.056	5.6
A*69	0.002	0.2
A*74	0.003	0.3

Tabla 1. Frecuencias alélicas del locus HLA A, de la población mestiza colombiana.

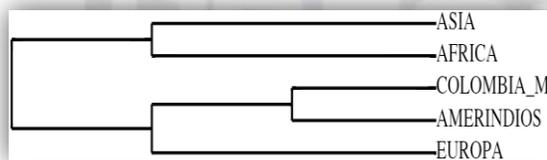


Figura 2. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población mestiza colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencias alélicas del locus HLA-B.

ALELOS	FRECUENCIA	
	En decimales	%
B*07	0.070	7
B*08	0.034	3.4
B*13	0.012	1.2
B*18	0.076	7.6
B*27	0.027	2.7
B*35	0.192	19.2
B*37	0.004	0.4
B*38	0.029	2.9
B*39	0.057	5.7
B*41	0.016	1.6
B*42	0.004	0.4
B*44	0.072	7.2
B*45	0.011	1.1
B*47	0.002	0.2
B*48	0.019	1.9
B*49	0.029	2.9
B*50	0.010	1
B*51	0.084	8.4
B*52	0.012	1.2
B*53	0.012	1.2
B*54	0.002	0.2
B*55	0.010	1
B*56	0.004	0.4
B*57	0.008	0.8
B*58	0.015	1.5
B*60	0.030	3
B*61	0.063	6.3
B*62	0.027	2.7
B*63	0.008	0.8
B*64	0.014	1.4
B*65	0.040	4
B*70	0.001	0.1
B*72	0.003	0.3
B*76	0.002	0.2
B*78	0.002	0.2

Tabla 2. Frecuencias alélicas del locus HLA B, de la población mestiza colombiana.

Para el locus DRB1 se observaron 17 alelos, de los cuales 8 tenían frecuencias superiores al 5% HLA DRB1, DRB1*01, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13, DRB1*15 y DRB1*17 siendo los alelos más comunes los HLA DRB1, DRB1*04 y DRB1*13 como se muestra en la tabla 3.

El comportamiento de la población mestiza colombiana con el locus HLA DRB1 varía un poco en relación a los resultados obtenidos anteriormente. La población que tiene menos distancia génica con la población mestiza colombiana es la etnia Amerindia. En el cladograma se observa claramente la relación entre distancias génicas de la población mestiza colombiana con la etnia Amerindia, ya que se subdividen del mismo nodo interno (figura 3).

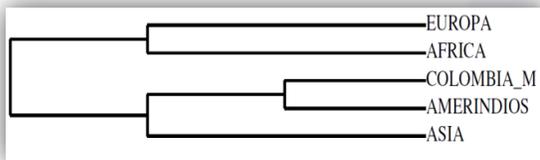


Figura 3. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población mestiza colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencias alélicas del locus HLA-DRB1.

En el locus HLA A-B-DRB1 se obtuvo una diferenciación genética muy baja entre la población mestiza colombiana y las etnias Amerindia y Caucásica, siendo la más baja la etnia Amerindia (tabla 4). La etnia más distante en relación a la población mestiza Colombia fue la etnia africana. En cuanto al cladograma las distancias genéticas se agruparon en dos grupos, encontrándose a la población mestiza Colombia y a la etnia Amerindia dentro de un mismo grupo, y proyectándose del mismo nodo interno (figura 4).

ALELOS	FRECUENCIA	
	En decimales	%
DRB1*01	0.081	8.1
DRB1*04	0.257	26.7
DRB1*07	0.087	8,7
DRB1*08	0.087	8.7
DRB1*09	0.016	1.6
DRB1*10	0.021	2.1
DRB1*11	0.080	8
DRB1*12	0.014	1.4
DRB1*13	0.109	10.9
DRB1*14	0.050	5
DRB1*15	0.076	7.6
DRB1*16	0.044	4.4
DRB1*17	0.069	6.9
DRB1*18	0.012	1.2

Tabla 3. Frecuencias alélicas del locus HLA DRB1, de la población mestiza colombiana.

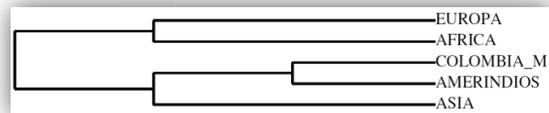


Figura 4. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población mestiza colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencias alélicas del loci HLA A-B-DRB1.

Nº	Etnia	Distancia Génica
1	AFRICA	0.54506
2	EUROPA	0.19074
3	ASIA	0.31385
4	AMERINDIOS	0.18090

Tabla 4. Distancias genéticas loci HLA A-B-DRB1, calculadas con método Nei 1972.

Al relacionar la población mestiza Colombia con algunas de las poblaciones más representativas y con mayor tamaño de muestra de cada una de las etnias estudiadas, se obtuvo que las poblaciones se agrupan según la etnia a la que representan, quedando la población mestiza Colombia dentro del grupo de las poblaciones representativas de la etnia Amerindia. La población más cercana a la población mestiza colombiana fue Costa Rica y la más lejana fue Zimbabwe, poblaciones representativas de la etnia Amerindia y de la etnia Africana respectivamente.

Mediante frecuencias haplotípicas, los se observaron 8 haplotipos HLA A-B, de los cuales solamente 1 tuvo una frecuencia superior al 5% HLA A-B, A*01-B*35, convirtiéndolo entonces como el haplotipo más común (tabla 8).

HAPLOTIPOS	FRECUENCIA	
	En decimales	%
A*02-B*35	0.034	3.4
A*02-B*39	0.029	2.9
A*02-B*40	0.018	1.8
A*02-B*44	0.023	2.3
A*02-B*51	0.036	3.6
A*24-B*35	0.084	8.4
A*24-B*40	0.029	2.9
A*29-B*44	0.018	1.8

Tabla 8. Frecuencias haplotípicas de HLA A-B, de la población colombiana.

Para este haplotipo la población colombiana quedo estrechamente ligada a la etnia Amerindia; no obstante la etnia Caucásica también tiene una relación cercana a la población colombiana. La etnia más disímil fue la asiática. En el cladograma se observó que un mismo nodo interno surgen la población colombiana y la etnia Amerindia,

las cuales a su vez comparten un mismo grupo con la etnia Europea. Las etnias Asiática y Africana se distancian vistosamente del grupo donde se encuentra la población colombiana (figura 6).

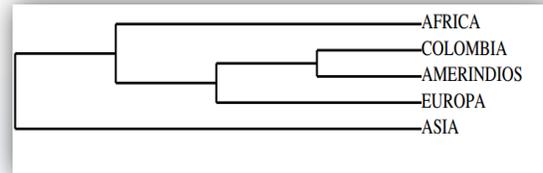


Figura 6. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencia haplotípica HLA A-B.

Y para el haplotipo HLA A-B-DRB1, se hallaron 7 haplotipos, de los cuales solamente 1 tuvo una frecuencia superior al 5% HLA A-B-DRB1, A*24-B*35-DRB1*04, convirtiéndolo entonces como el haplotipo más común (tabla 9). Según la distancia génica obtenida para este haplotipo la población mestiza colombiana está estrechamente emparentada con la etnia Amerindia; la etnia más distante es la Caucásica. Las distancias génicas en el cladograma se agruparon en tres grupos, quedando la población mestiza colombiana y la etnia Amerindia en el grupo dos compartiendo el mismo nodo interno. Las demás etnias se distancian de la población mestiza colombiana como se muestra en la figura 7.

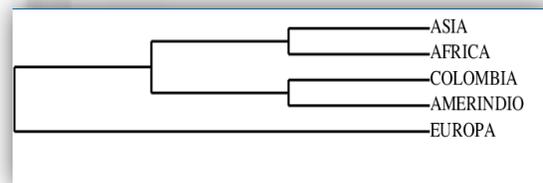


Figura 7. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencia haplotípica HLA A-B-BRB1.

HAPLOTIPOS	FRECUENCIA	
	En decimales	%
A*02 B*35 DRB1*04	0.015	1.5
A*02 B*51 DRB1*04	0.014	1.4
A*24 B*35 DRB1*04	0.050	5
A*24 B*35 DRB1*08	0.011	1.1
A*24 B*35 DRB1*16	0.018	1.8
A*24 B*61 DRB1*04	0.012	1.2
A*29 B*44 DRB1*07	0.013	1.3

Tabla 9. Frecuencias haplotípicas de HLA A-b-DRB1, de la población mestiza colombiana.

Se obtuvieron siete haplotipos en la población mestiza colombiana, los cuales se compararon con los haplotipos de las cuatro etnias en las que se agrupo la población mundial. Cuatro de estos haplotipos se comparten con la etnia Amerindia y solo uno de ellos se comparte con la etnia Caucásica (tabla 10).

Haplotipos	Población mestiza colombiana	Etnia Amerindia	Etnia Caucásica
A*02 B*35 DRB1*04	0.0150	0.0170	-
A*02 B*51 DRB1*04	0.0143	-	-
A*24 B*35 DRB1*04	0.0497	0.0235	-
A*24 B*35 DRB1*08	0.0110	0.0273	-
A*24 B*35 DRB1*16	0.0179	0.0147	-
A*24 B*61 DRB1*04	0.0117	-	-
A*29 B*44 DRB1*07	0.0132	-	0.0139

Tabla 10. Haplotipos HLA A-B-DRB1 que comparte la población mestiza colombiana con las etnias Amerindia y Caucásica.

Seguidamente, los resultados obtenidos en el análisis de componentes principales, en la tabla 11 se presentan los valores propios, la variabilidad individual y acumulada porcentualmente de los mismos, en el alelo HLA A. Según las frecuencias relativas acumuladas, se puede observar que el factor 1 y factor 2 explican un 86.61% de la varianza total de la matriz. Sumando el porcentaje del tercer factor se obtiene un 94.213% de la variabilidad total, lo que puede interpretarse como un porcentaje alto incluso teniendo en cuenta sólo los dos primeros factores. Estos corresponden a las etnias de África, Europa y Asia. Se muestran graficamente las correlaciones entre las variables y los factores (figura 8).

	F1	F2	F3	F4	F5
Valor propio	3.754	0.726	0.230	0.203	0.086
Variabilidad (%)	75.082	14.528	4.603	4.066	1.721
% acumulado	75.082	89.610	94.213	98.279	100.000

Tabla 11. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-A.

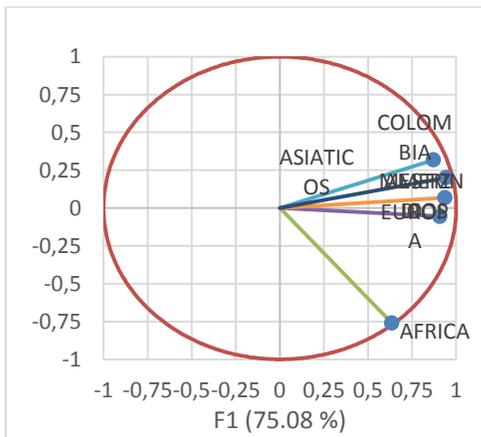


Figura 8. PAC Etnias y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-B.

Evaluando el haplotipo A-B-D, los resultados obtenidos en el análisis de componentes principales, en la tabla 12 se presentan sus valores propios, la variabilidad individual y acumulada de los mismos. Según las frecuencias relativas acumuladas, se puede observar que el factor 1 y factor 2 explican un 86.61% de la varianza total de la matriz. Sumando el porcentaje del tercer factor se obtiene un 94.213% de la variabilidad total, lo que puede interpretarse como un porcentaje

	F1	F2	F3	F4	F5
Valor propio	1.515	1.192	1.133	0.845	0.315
Variabilidad (%)	30.295	23.843	22.665	16.904	6.293
% acumulado	30.295	54.138	76.803	93.707	100.000

Tabla 12. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Haplotípicas HLA A-B-DRB1.

alto incluso teniendo en cuenta sólo los dos primeros factores. Estos corresponden a las etnias de África, Europa y Asia. Se hace representación gráfica de las correlaciones entre las variables y los factores (figura 9).

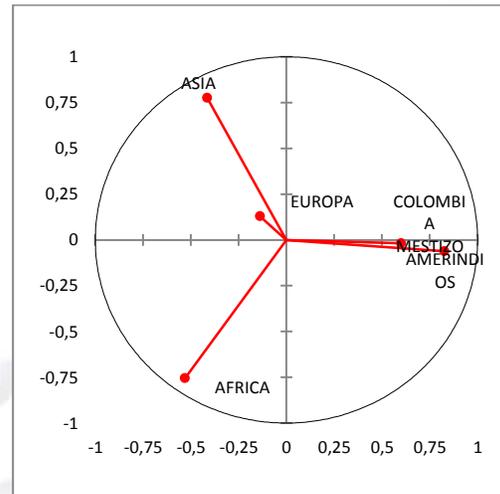


Figura 9. PAC Etnias y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Haplotípicas HLA A-B-DRB1.

	Rank	score	rank	score	rank	score	rank	score
Assigned simple	1	%	2	%	3	%	4	%
COLOMBIA	AMERINDIOS	95.516	CAUCASICOS	3.484	ASIA	0.000	AFRICA	0.000

Tabla 13. GENECLASS Frecuencias Haplotípicas HLA-A, B Y DRB1 de las etnias en la relación de la Población Mestiza Colombiana.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se evidencia el polimorfismo del sistema HLA. En la población mestiza colombiana mestizo en los 3 loci (HLA-A, B y DR) observándose 67 grupos alélicos. Para el locus A se encontraron 19 grupos alélicos; con la mayor frecuencia en el alelo A-24 (26.5%) y A-02 (26.2%). En el locus B se encontraron 35 grupos alélicos; donde la mayor frecuencia observada es en el alelo B51 (8.44%), B44 (7.24%), y B61 (6.32%). En el locus DR se encontraron 14 grupos alélicos; donde la mayor frecuencia observada es en el alelo DR04 (25.7%) y DR13 (10.9%).

En el estudio realizado por Rodríguez et al 2007 en la ciudad de Medellín, Colombia incluyeron frecuencias alélicas (HLA-A, B, DR) y haplotípicas (HLA-A-B) en donantes fallecidos se comparan los siguientes resultados. Los alelos más comunes tanto para la población mestiza colombiana comparada con el estudio de Medellín para el locus HLA-A fue A-02, A-24, mientras hubo una diferencia en el alelo A-03 donde en Medellín se encontró 7.9% en comparación con 5.4% en la población colombiana mestiza. El locus para HLA-B se observó que el alelo B-35 es el más frecuente con una frecuencia mayor de 15% para los dos estudios comparados como la población colombiana mestiza y Medellín. Con respecto al locus para HLA-DR, los alelos más comunes son DR04 (22.1%) y DR13 (13.4%), datos similares con el estudio. En los 2 estudios se

encontró como el haplotipo con mayor frecuencia a A-24 B-35 DRB1-04 (4.6%) respecto a la población mestiza colombiana (4.97%). En el haplotipo HLA A-B encontrado en Medellín con mayor frecuencia fue A24-B35 (7.73%), igualmente en la población colombiana mestiza (8.4%).

En el estudio realizado por Ávila-Portillo sobre el bajo polimorfismo de antígenos de leucocitos humanos en el hospital militar central de Bogotá se encontró, el locus HLA-A encontrado con mayor frecuencia alélica es el A02 y A24 que concuerdan en los estudios realizados por Ossa et al. Y por Rodríguez et al. La frecuencia del alelo HLA- B*35 concordó con los estudios realizados por Rodríguez et al. por Ossa et al y Ávila-portillo con la población colombiana mestiza. En el locu HLA-DR, la frecuencia más alta hallada Ávila-portillo fue el alelo DR-04 (17.2%) al igual que en la población colombiana mestiza. El haplotipo más frecuente hallada por Ávila-portillo trabajo fue el A-24 B-35 DRB1-04 (15.6%), igualmente en la población colombiana mestizo. En este estudio no se halló el loci del haplotipo HLA A-B en comparación con la población Colombiana mestizo.

En conclusión, los diferentes estudios realizados en Colombia en comparación con la población colombiana mestiza concuerdan en los locus HLA-A, HLA-B y HLA-DRB con el mismo alelo en común (HLA-A02, A24; HLA-B35; HLA-DR04) al igual que con el loci del haplotipo HLA-A24-B35-DR04 realizado en

los estudios lo que nos indica que estos alelos y haplotipos son propios de la población colombiana mestiza

La diferencia observada en las frecuencias alélicas se debe a que cada estudio tomo diferente tamaño de muestra y es de esperar que haya muestras con frecuencias diferentes.

Una gran diferencia entre las frecuencias alélicas y haplotípicas resultan que las primeras se encuentran distribuidas alrededor del mundo en las diferentes etnias las cuales no se podría utilizar para relacionar una persona a cual pertenece, se deduciría que se presenta en mayor frecuencia los alelos antes mencionados en la población mestiza colombiana, que se encontraron en los estudios anteriores.

Las frecuencias haplotípicas se encuentra en una región determinada y son específicas en cada etnia, pero no se podría descartar ya que hay una mínima posibilidad de recombinación genética, aunque es posible, pero se presenta en la menor posibilidad.

En congruencia se puede pensar que un individuo mestizo que contiene un haplotipo originario y otro importado, puede tener una mayor inmunidad a diferentes epidemias con respecto a un individuo autóctono que contenga 2 copias de haplotipos originados en una misma región. Se demostró por la epidemia de viruela cuando llego a América, quien afecto de manera importante a la tercera parte de la población indígena la cual murió. Esta enfermedad importada del viejo mundo para la cual los españoles parecían tener una respuesta inmunológica bastante efectiva, resultó mortal para los nativos, quienes acostumbrados a los patógenos existentes en América no pudieron manejarla. Por lo contrario, si el indígena sobrevivía mantendría su haplotipo original o autóctono.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee J, editor. The HLA system: a new approach. New York (NY): Springer-Verlag Press; 1990.
2. Shen, Zhu1, Liu, Li, (2008). Genetic Polymorphisms at HLA-A, -B, and -DRB1 Loci in Han Population of Xi'an City in China. *Croat Med J.* 2008; 49:476-82. doi: 10.3325/cmj.2008.4.476.
3. Lawlor DA, Dickel CD, Hauswirth WW, Parham P. Ancient HLA genes from 7,500-year-old archaeological remains. *Nature.* 1991; 349:785-8. Medline:2000147 doi:10.1038/349785a0.
4. Tiercy JM (2002). Molecular basis of HLA polymorphism: implications in clinical transplantation. *Transpl Immunol.* 2002; 9:173-80. Medline: 12180827 doi: 10.1016 / S0966 - 3274(02)00007-2.
5. Ossa H, Manrique A, Quintanilla S, Peña A (2007). Polimorfismos del sistema HLA (loci A*, B* y DRB1*) en población colombiana Laboratorio de Genética y Biología Molecular. Universidad Distrital Francisco José de Caldas. VOL.5 No. P 25-30. 2007 ISSN:1794-2470
6. Shankarkumar U, Sridharan B, Pitchappan RM. HLA diversity among Nadars, a primitive Dravidian caste of South India. *Tissue Antigens.* 2003;62:542-7. Medline:14617038 doi: 10.1046/j.1399-0039.2003.00118.x.
7. Spinola H, Brehm A, Bettencourt B, Middleton D, Bruges-Armas J. HLA class I and II polymorphisms in Azores show different settlements in Oriental and Central islands. *Tissue Antigens.* 2005; 66:217-30. Medline: 16101833 doi:10.1111/j.1399-0039.2005.00471.x.

8. Cavalli, L, Menozzi P. y Piazza A. (1994). The history and geography of human genes. Princeton University Press, Princeton 1994.
9. Crawford, M. (1998). The Origins of Native Americans: evidence from anthropological genetics. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
10. Kolman CJ, Sambuughin N, Bermingham E. Mitochondrial DNA analysis of Mongolian populations and implications for the origin of New World founders. *Genetics*; 142:1321–34 1996.
11. Merriwether DA, Hall WW, Vahlne A, Ferrell RE. MtDNA variation indicates Mongolia may have been the source for the founding population for the New World. *Am J Hum Genet*; 59:204–12, 1996.
12. Greenberg JH, Turner CG, Zegura SL. The settlement of the Americas: a comparison of the linguistic, dental and genetic evidence. *Curr Anthropol*; 27:477–98, 1986.
13. Rose N, Conway de Macario E, Fahey J, Friedman H, Penn GM. Quantitative 369 Univ. Méd. Bogotá (Colombia), 51 (4): 359-370, octubre-diciembre, 2010 aspects of HLA. Manual of clinicallaboratory immunology. 4a.edición. Washington, D.C.: American Society for Microbiology. 1993.
14. Uinuk-Ool TS, Takezaki N, Sukernik RI, Nagl S, Klein J. Origin and affinities of indigenous Siberian populations as revealed by HLA class II gene frequencies. *Hum Genet*; 110:209–26, 2002.
15. Rey D, et al. Los primeros pobladores de América y sus relaciones con poblaciones del Océano Pacífico según los genes HLA. *Inmunología*. 2012. Arrieta E., Madrigal J y Shaw B. (2012). Human Leukocyte Antigen Profiles of Latin American Populations: Differential Admixture and Its Potential Impact on Hematopoietic StemCell Transplantation. Hindawi Publishing Corporation Bone Marrow Research Volume 2012, Article ID 136087, 13 pages doi:10.1155/2012/136087.
16. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. Gonzalez-Galarza FF, Takeshita LY, Santos EJ, Kempson F, Maia MH, Silva AL, Silva AL, Ghattaoraya GS, Alfirevic A, Jones AR and Middleton D *Nucleic Acid Research* 2015, 28, D784-8.
17. Ossa H, Torres L & Nieto L. Frecuencias alélicas y haplotípicas del Sistema hla clase i (loci a*, b*) en una población de indígenas Motilón-Barí, Norte de Santander, Colombia. *Publicación Científica en ciencias Biomédicas-ISSN: 1794-2470 Vol. 7 N0 12 julio-Diciembre de: 111-174, 2009.*
18. MHC Sequencing Consortium. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *MHC Sequencing Consortium. Nature.* 1999;401:921-923.
19. Ávila L, Carmona A, Franco L, Briceño I, Casas MC. y Gómez A. (2010). Bajo polimorfismo en el sistema de antígenos de leucocitos humanos en población mestiza colombiana. *Pontificia Universidad Javeriana. Univ. Méd. Bogotá (Colombia), 51 (4): 359-370.*
20. Piry, S., Alapetite, A., Cornuet, J., Paetkau, D., Baudouin, L., y Estoup, A. (2004). *GeneClass2: A Software for Genetic Assignment and First-Generation Migrant Detection* 2004.

