

Inmunología

www.elsevier.es/inmunologia



Revisión

Los primeros pobladores de América y sus relaciones con poblaciones del Océano Pacífico según los genes HLA

Diego Rey^a, Cristina Areces^a, Mercedes Enríquez-de-Salamanca^a, Carlos Parga-Lozano^a, Sedeka Abd-El-Fatah^b, Mercedes Fernández^b y Antonio Arnaiz-Villena^{a,*}

^a Departamento de Inmunología, Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid, Universidad Complutense, Madrid, España

^b Departamento de Hematología, Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de junio de 2011

Aceptado el 23 de diciembre de 2011

On-line el 21 de marzo de 2012

Palabras clave:

Aleutianos

Atabascos

Amerindios

Esquimales

HLA

Poblamiento de América

R E S U M E N

Se han comparado las frecuencias alélicas de HLA de amerindios con las de otros primeros habitantes americanos y también con otras poblaciones del mundo, con el objetivo de esclarecer el discutido poblamiento de América y el origen de los amerindios. Se han utilizado todos los datos disponibles de HLA de las primeras poblaciones nativas americanas. Se utilizaron métodos para medir distancias genéticas y dendrogramas Neighbour-Joining (NJ). Los resultados y su discusión han originado las siguientes conclusiones: 1) los atabascos del noroeste canadiense muestran flujo génico con poblaciones vecinas, con amerindios, con habitantes de las islas del Pacífico, incluyendo australianos orientales, y con siberianos, ya que comparten haplotipos DRB1-DQB1 con estas poblaciones (por ejemplo: DRB1*14:01-DQB1*05:03, DRB1*09:01-DQB1*03:03); 2) la entrada de los amerindios en América pudo haber sido diferente a la de atabascos, aleutianos y esquimales; los amerindios pudieron haber llegado al continente mucho antes que los atabascos y esquimales ya que presentan un conjunto completamente diferente de frecuencias alélicas HLA-DRB1; 3) los amerindios muestran muy pocos alelos estrictamente particulares (DRB1*04:11, DRB1*04:17), pero presentan haplotipos extendidos únicos (por ejemplo: A*02-B*35-DRB1*04:07-DQB1*03:02, A*02-B*35-DRB1*08:02-DQB1*04:02); 4) nuestros resultados no apoyan el modelo clásico de poblamiento del continente de las tres oleadas migratorias, sino otro en el que la entrada pudo ser también por la costa pacífica. La llegada de gentes por el Océano Pacífico ha podido contribuir al perfil genético HLA americano. La migración inversa (de América a Asia) de gentes en diferentes épocas no se puede descartar.

© 2011 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aarnaiz@med.ucm.es (A. Arnaiz-Villena).

First american inhabitants and their relationship with pacific ocean populations according to HLA genes

A B S T R A C T

Keywords:

Aleuts
Amerindians
Athabaskans
Eskimo
HLA
Peopling of America

HLA allele frequencies were compared with those of other First American Natives and also those of other worldwide populations in order to clarify the still unclear peopling of the Americas and the origins of Amerindians. All possible HLA data already obtained on early Native American populations are used. Genetic distances and N-J dendrogram methods are applied. Results and discussion have led to the following conclusions: 1) North West Canadian Athabaskans have had gene flow with close neighbouring populations, Amerindians, Pacific Islanders, including East Australians, and Siberians, since they share DRB1-DQB1 haplotypes with these populations (i.e.: DRB1*14:01-DQB1*05:03, DRB1*09:01-DQB1*03:03); 2) Amerindians entrance to America may have been different to that of Athabaskans, Aleuts and Eskimos; Amerindians may have been in their lands long before Athabaskans and Eskimos as they present an altogether different set of HLA-DRB1 allele frequencies; 3) Amerindians show very few "particular" single-locus alleles (i.e.: DRB1*04:11, DRB1*04:17), but have unique extended haplotypes (i.e.: A*02-B*35-DRB1*04:07-DQB1*03:02, A*02-B*35-DRB1*08:02-DQB1*04:02); 4) Our results do not support the three-wave model of American peopling but another model, where the Pacific Coast is also an entrance point. Pacific Ocean sea voyages may have contributed to the HLA genetic American profile. Reverse migration (America to Asia) is not discarded, and different movements of people in either direction in different times are supported by the Athabaskan population admixture with Asian-Pacific population and with Amerindians.

© 2011 Sociedad Española de Inmunología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Se ha propuesto que los primeros amerindios proceden de Asia y entraron a través del Estrecho de Bering, entre 30.000 y 10.000 años antes del presente (AP). Estas conclusiones se basan en similitudes culturales, morfológicas y genéticas entre las poblaciones de América y Asia. Tanto Siberia¹ como Mongolia^{2,3} en Asia, se han sugerido como los lugares más probables del origen asiático. Greenberg fue el primero en postular la teoría de la triple migración para explicar el poblamiento de América⁴: amerindios (12.000 años AP), na-dene-atabascos, navajo y apaches- (8.000 años AP) y eskimo-aleutianos (6.000 años AP) (fig. 1); otros autores sugieren que hubo una única oleada migratoria de los ancestros de los primeros nativos americanos y habría tenido lugar desde Mongolia/Norte de China^{2,3}.

Los marcadores de ADN mitocondrial y cromosoma Y se han utilizado para estudiar los orígenes, tiempo y lugar de entrada de amerindios, atabascos y esquimales⁵ en América. También, han sido contrastados hallazgos arqueológicos con los datos genéticos^{1,5,6}. Finalmente, las conclusiones son diversas, y no existe consenso sobre el origen y el emparentamiento de los amerindios^{2,3,5,7}. La cuestión más importante es dilucidar si los inmigrantes (amerindios) estaban ya diferenciados (en Asia) en cada uno de los grupos étnicos cuyos descendientes permanecen todavía en Asia. El cómo y el cuándo cruzaron el Estrecho de Bering serían preguntas secundarias⁸.

En lo que a esto respecta, los datos de HLA pueden ser más informativos que los de cromosoma Y o ADN mitocondrial⁸, ya que se estudia, a la vez, los linajes maternos y paternos y

tanto las frecuencias (es decir, distancias genéticas, dendrogramas y análisis de correspondencia) como las genealogías (alelos y haplotipos HLA específicos) pueden ser estudiados para comparar poblaciones. La mejor evidencia de que HLA es un buen marcador genético para el estudio del emparentamiento entre poblaciones es que normalmente se correlaciona con la geografía.

La investigación de inserciones Alu ofrece resultados que tampoco concuerdan con la hipótesis de varias oleadas migratorias⁹. Estos resultados y otros procedentes de las investigaciones de las cepas de virus HTLV-1¹⁰, inducen a sugerir la existencia de una ruta transpacífica (adicional, al menos) para el poblamiento de América desde Asia o la Polinesia, que podría haber introducido algunos alelos HLA^{6,11}. Finalmente, tanto las evidencias genéticas¹² como las arqueológicas⁶ sugieren que una ruta transatlántica en ambos sentidos existió antes de que Colón descubriera América⁶ (fig. 1).

También, estas discrepancias e incertidumbres sobre el origen de los amerindios pueden deberse a errores metodológicos. Por ejemplo, marcadores genéticos menos estudiados y conocidos, como los Alu y STR se han utilizado de forma errónea pues constituyen marcadores intrónicos y exónicos no controlados en cuanto a significado cronológico y, a veces, en cuanto a situación genómica. Además, los movimientos de población deberían ser estudiados como movimientos de grupos de genes, es decir, con frecuencias génicas (distancias genéticas, dendrogramas y análisis de correspondencia), que reflejan mejor los desplazamientos poblacionales y los emparentamientos entre poblaciones, y posteriormente completados con genealogías (alelos HLA cuasi-específicos, haplotipos HLA, ADN mitocondrial y cromosoma Y). Hoy día, los estudios genéticos con una mezcla de todos estos



Figura 1 – Representa la teoría más popular del poblamiento de este continente desde Asia a través del Estrecho de Bering⁴. Gris: amerindios (30.000-12.000 años AP); gris claro: Na-Dene (8.000 años AP), atabascos de Canadá, grupos aislados de indios de California y Navajo y Apache del sur del Estados Unidos; gris oscuro: Eskimo (6.000 años AP). Los aleutianos de las islas Aleutianas en el Estrecho de Bering están separados de los Eskimo en cuanto a la lengua y otros parámetros antropológicos y estaban presentes en las islas antes de que los Eskimo alcanzaran Norteamérica; además, el perfil HLA aleutiano es diferente del perfil de los Eskimo³⁰. Otras teorías del poblamiento de América (flechas grandes): ruta Transpacífica (de Australia e islas del Pacífico), y del pueblo Solutrense de la Península Ibérica^{6,12}. También están representados los descubrimientos arqueológicos más relevantes⁶. El hombre de Kennewick (Estado de Washington, EE. UU.); Meadowcroft (Pensylvania, EE. UU.); Cactus Hill (Virginia, EE. UU.); Pedra Furada (Brasil); Monte Verde (Chile).

marcadores y de otros datos no han esclarecido todavía el poblamiento de América^{5,13}.

En el presente estudio, se hace una revisión genealógica y de comparación de genética de poblaciones HLA para intentar esclarecer el origen de los amerindios.

Material y métodos

Muestreo

Por lo tanto, en el presente trabajo, hemos estudiado las frecuencias génicas HLA de amerindios de Norte, Meso y Sudamérica y las hemos comparado con las de otros indios americanos de Norteamérica y de poblaciones de todo el mundo, particularmente con la poblaciones de Asia y del Pacífico. Hemos estudiado los siguientes grupos étnicos amerindios: Seri, Mixe, Mixtecos, Zapotecos, Guaraníes¹⁴, Lakota Sioux¹⁵, Mazatecos¹⁶, Teeneks¹⁷, Mayas¹⁸, Kogi, Arsario, Arhuacos, Wayu¹⁹, Cayapa²⁰, Lamas²¹, Aymaras²², Quechuas²³, indios Terena²⁴, Xavantes, Mayos²⁵, Uros²⁶, Nahuas²⁷, Tarahumaras²⁸, Toba Pilaga, Mataco Wichi, Toba orientales¹¹,

mestizos mexicanos y Jaidukama²⁹ y también aleutianos³⁰. Un total de 14.698 cromosomas fueron analizados.

Comparación de tipajes de HLA y comparaciones estadísticas

- Comparaciones genealógicas: determinar los linajes alélicos altamente específicos de HLA de clase I (A y B) y de clase II (DRB1 y DQB1) en amerindios (en lo sucesivo «alelos» para simplificar) o los haplotipos HLA específicos utilizando secuenciación de ADN y serología; en otras palabras, los alelos y haplotipos HLA más frecuentes en amerindios que no existen o existen en muy baja frecuencia en otras poblaciones.
- Comparaciones de grupos de genes: comparar las frecuencias alélicas de HLA en amerindios con las de otros primeros nativos americanos (na-dene, esquimales, aleutianos) y también las de otras poblaciones de todo el mundo con el fin de esclarecer el todavía nada claro poblamiento de América y el origen de los amerindios.

Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa Arlequín versión 2.0 suministrado amablemente por Excoffier y Slatkin³¹. En resumen, este programa calculó las frecuencias alélicas de HLA-A, -B, -DRB1 y -DQB1, el equilibrio de Hardy-Weinberg y el desequilibrio de ligamiento entre n alelos de n loci diferentes. Su nivel de significación (P) para comparaciones 2×2 fue determinado como se ha descrito previamente^{32,33}. Además, los haplotipos completos más frecuentes fueron deducidos a partir de: (1) las frecuencias haplotípicas para 2, 3 y 4 loci^{32,33}; (2) los haplotipos descritos previamente en otras poblaciones^{32,33}, y (3) los haplotipos si aparecen en dos o más individuos y se definió el haplotipo alternativo^{32,33}. Con la intención de comparar fenotipos y frecuencias haplotípicas HLA con otras poblaciones, se utilizaron las tablas de referencia del 11° y 12° International HLA Workshop^{34,35}. Los árboles de emparentamiento (dendrogramas) se construyeron con las frecuencias alélicas a partir del método Neighbour-Joining (NJ)³⁶ con las distancias genéticas entre poblaciones (DA)³⁷, utilizando el programa DISPAN que comprende los programas GNKDST y TREEVIEW^{38,39}. El análisis de correspondencias en 3 dimensiones y su representación bidimensional se llevó a cabo utilizando el programa VISTA versión 5.05^{40,41}. El análisis de correspondencias consiste en una técnica geométrica que puede ser utilizada para presentar una visión global de las relaciones entre poblaciones de acuerdo con las frecuencias alélicas HLA (u otras). Esta metodología se basa en la variancia de las frecuencias alélicas entre poblaciones (similar a la metodología de componentes clásica) y en la visualización estadística de las diferencias.

Resultados y discusión

Alelos HLA-DRB1 y haplotipos HLA en América

Hemos escogido los alelos DRB1 porque la mayoría de las poblaciones están tipadas para alelos de DRB1 de alta

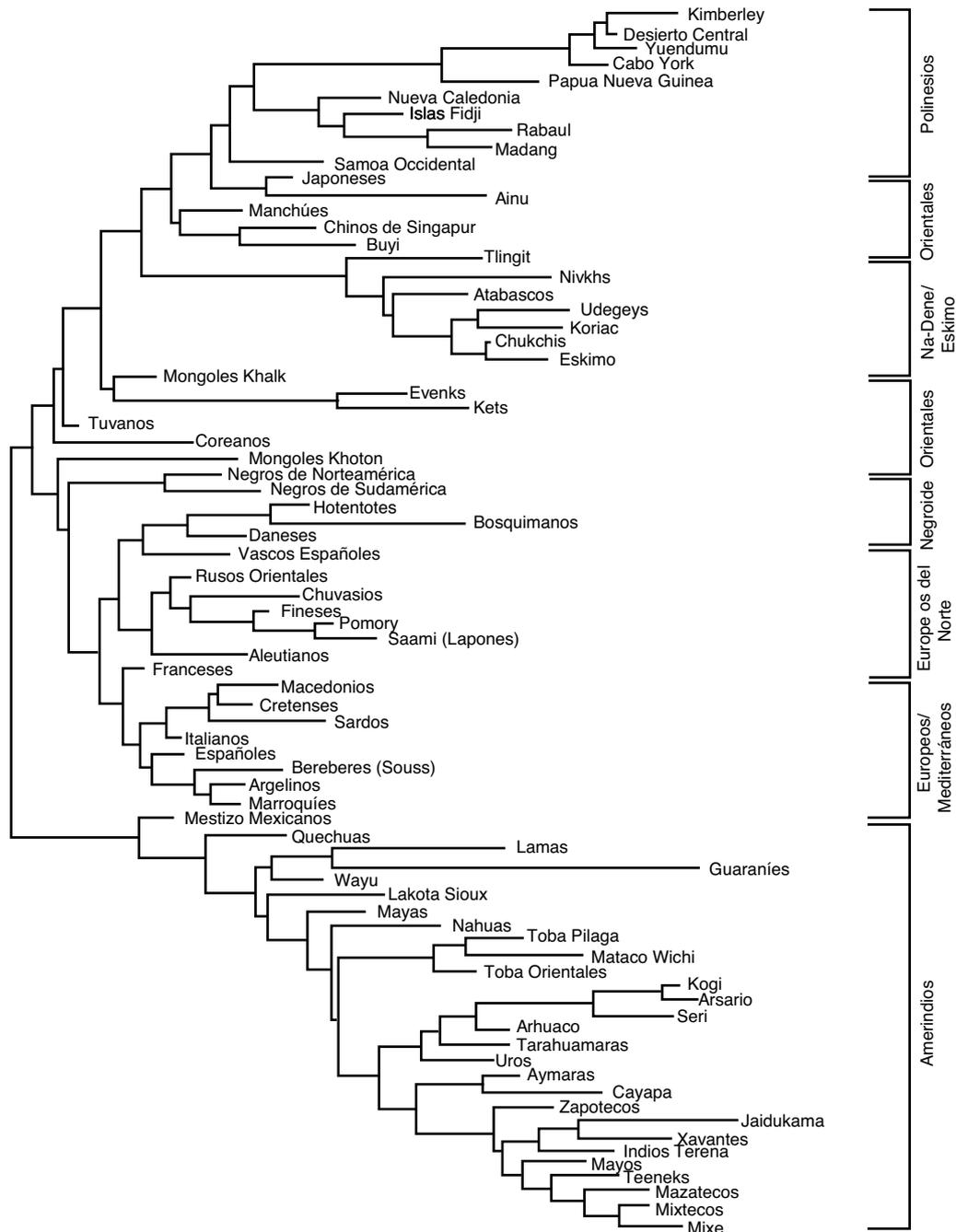


Figura 2 – Dendrograma Neighbor-Joining obtenido utilizando las frecuencias alélicas DRB1. El emparentamiento genético entre amerindios, Na-Dene, Eskimo, asiáticos, negroides, europeos y polinesios se ha determinado calculando las distancias genéticas entre poblaciones (DA), utilizando las frecuencias HLA-DRB1. Los amerindios se agrupan juntos y separados del resto de poblaciones del mundo^{25,26,28,30}.

resolución y muy pocas para loci HLA de clase I u otros de clase II. El número tan bajo de alelos de clase I encontrados puede ser un artefacto, ya que la mayoría de estos pueden no haber sido todavía detectados.

Los alelos DRB1 de amerindios de Meso y Sudamérica son casi específicos; los alelos DRB1*04:11 y DRB1*04:17 se han encontrado solamente en las poblaciones estudiadas de Meso y Sudamérica.

Por el contrario, los alelos de poblaciones de Norteamérica son compartidos claramente con otras poblaciones no amerindias (poblaciones de Asia y del Pacífico, no mostradas). Esto concuerda con la existencia de flujo génico entre amerindios y gentes de Siberia y de las islas del Pacífico, pero no necesariamente con una migración de amerindios desde áreas de Asia o del Pacífico, aunque hay signos de contacto cultural y genético con Asia o incluso con íberos^{6,12} (fig. 1). DRB1*08:02

está presente en una frecuencia significativa en casi todas las poblaciones amerindias y ausente o con una frecuencia no significativa en otras poblaciones. DRB1*04:03 está presente en uno de los haplotipos más frecuentes en poblaciones sudamericanas (A*02-B*48-DRB1*04:03-DQB1*03:02) pero también se encuentra frecuentemente a lo largo de las islas del Pacífico (Samoa, Papua Nueva Guinea, Nueva Zelanda Maorí, Taiwán, Tonga, Islas Cook)⁴². No se puede descartar tampoco un flujo génico en el Pacífico en ambas direcciones por este enfoque genealógico.

Análisis HLA genealógico (haplotipos) vs. análisis de frecuencias de alelos HLA en poblaciones (dendogramas, correspondencia)

Haplotipos HLA

- **Norteamericanos.** Los haplotipos HLA más frecuentes en Norteamérica son específicos de las poblaciones norteamericanas, Yupik (esquimales) y aleutianos. Uno de los haplotipos más frecuentes se ha encontrado también en poblaciones de Taiwán y de Japón (A*24-B*40-DRB1*14:01-DQB1*05:03). Esto muestra que se ha hallado un número bajo de haplotipos norteamericanos compartidos entre poblaciones de Norteamérica y de Asia y Pacífico. Sin embargo, hay un claro emparentamiento genético HLA entre poblaciones aisladas próximas a Beringia: esquimales, Udegeys, Nivkhs (en la costa noreste de Siberia), y Koryaks y Chukchi del extremo noreste de Siberia (fig. 2); y las poblaciones del noroeste de América: atabascos, esquimales de Alaska (Yupik) y Tlingit.

Estos resultados sugieren la existencia de una mezcla entre los grupos del extremo noreste de Siberia y los nadene (atabascos y Tlingit) y esquimales (Yupik), pero no nos dicen si hubo migraciones en ambos sentidos.

Por otro lado, las poblaciones de Asia que no se encuentran geográficamente próximas a Beringia (japoneses, Ainu, manchúes, chinos de Singapur, Buyi) no se agrupan con las de Norteamérica ni en el dendrograma NJ (fig. 2) ni en el análisis de correspondencia (fig. 3).

Por último, los amerindios Lakota-Sioux de los Estados Unidos de Norteamérica, no están emparentados con asiáticos o siberianos occidentales (fig. 2) pero sí con poblaciones de Meso y Sudamérica, es decir, con amerindios típicos.

- **Mesoamericanos.** Los haplotipos HLA más frecuentes (no mostrados), los dendogramas de emparentamiento (fig. 2), y los análisis de correspondencia (fig. 3) no relacionan estos amerindios con cualquiera de las poblaciones asiáticas, incluyendo los siberianos del noreste. Los haplotipos de poblaciones de Meso América son compartidos con otros amerindios y uno de ellos con los esquimales de Alaska (Yupik): A*02-B*35-DRB1*08:02-DQB1*04:02.

- **Sudamericanos.** Estos grupos de hablantes amerindios están emparentados con otras poblaciones amerindias de Meso y Sudamérica, pero no con asiáticos (fig. 2). Los haplotipos HLA más frecuentes son compartidos con otros amerindios, pero no con asiáticos.

En resumen, los amerindios muestran poco emparentamiento con asiáticos, de acuerdo con los estudios genealógicos de haplotipos. Las poblaciones de Norteamérica muestran solamente un haplotipo (A*24-B*40-DRB1*14:01-DQB1*05:03) compartido con taiwaneses y japoneses en baja frecuencia.

Haplotipos extendidos específicos para grupos étnicos amerindios y aleutianos

Algunos haplotipos extendidos nuevos de 4 loci han sido encontrados solamente en grupos específicos de amerindios y aleutianos y no en otras poblaciones de amerindios o de otras partes del mundo (tabla 1).

Llama la atención que en pequeños grupos de gente aparentemente suceden recombinaciones de 4 loci HLA específicas y estas se fijan. Las fuerzas evolutivas para lograr un haplotipo extendido adecuado pueden ser ventajosas para que una población haga frente a los patógenos específicos de su ambiente⁴³. En este caso, las fuerzas evolutivas que conducen a la aparición de novo de haplotipos HLA deben incluir los patógenos y no los genes de baja frecuencia fijados por selección. Sin embargo, ambos tipos de resultados selectivos para inducir variabilidad de genes HLA o de otros genes son matemáticamente indistinguibles⁴⁴.

Nuevos alelos HLA están siendo descritos continuamente en poblaciones^{42,45}, pero esto no significa necesariamente que se estén produciendo continuamente; podrían haber sido fijados como alelos de baja frecuencia en poblaciones durante mucho tiempo y descritos solamente en el presente gracias a los avances tecnológicos.

Nuevos haplotipos específicos se han encontrado en amerindios de Norte y Sudamérica, mientras que alelos específicos para una población particular amerindia se han encontrado raramente o no se han encontrado. Esto concuerda con el hecho de que las frecuencias haplotípicas muestran más variación entre grupos raciales que los alelos de cada locus individualmente⁴⁶. Por lo tanto, la aparición de nuevos alelos debe ser un evento relativamente raro (normalmente por conversión génica)⁴⁷, o bien desaparecen con la misma rapidez que aparecen⁴⁸. De hecho, la evolución de la variabilidad del sistema MHC podría ser más frecuente en haplotipos que en la diversificación de alelos. La selección de la variabilidad en las poblaciones amerindias de Norte y Sudamérica actúa sobre los haplotipos más que sobre los alelos. Este descubrimiento puede ser universal para todas las poblaciones del mundo.

Las lenguas no se correlacionan con los genes

Algunos autores encuentran correlación entre genes y lenguas cuando se utilizan grupos étnicos y lenguas seleccionados pero solamente a un nivel macrogeográfico; sin embargo, el dendrograma NJ (fig. 2) muestra que el grupo etnias nadene/esquimal/siberiano está muy próximo genéticamente al medirse por frecuencias alélicas de HLA-DRB1, y aunque sus lenguas son radicalmente diferentes. Esto lo confirma el análisis de correspondencia de HLA-DRB1 y HLA-DQB1 (fig. 3). Tanto el NJ como el análisis de correspondencia se correlacionan bastante bien con la geografía pero no con las lenguas. Esto es particularmente evidente en el grupo de los amerindios en el que sus agrupamientos genéticos (figs. 2 y 3) no se

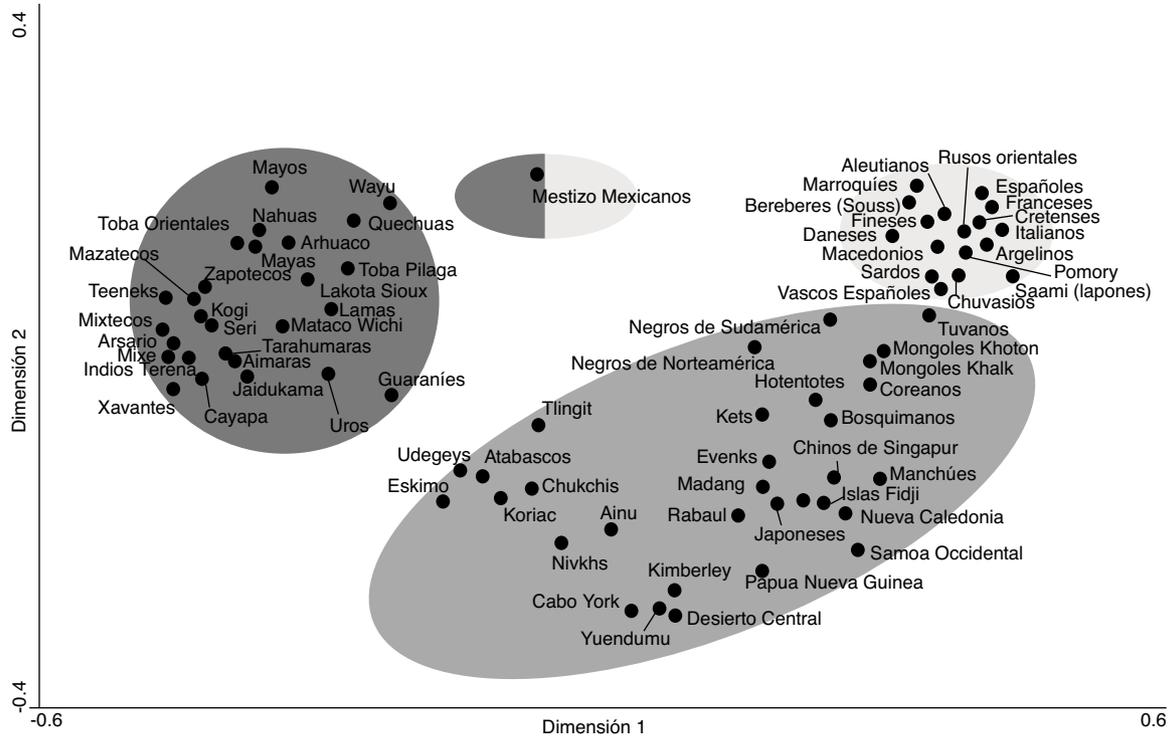


Figura 3 – Análisis de correspondencia basado en las frecuencias alélicas de HLA-DRB1 y HLA-DQB1. El análisis muestra una visión global de las relaciones genéticas entre las poblaciones amerindias, Na-Dene, esquimales, asiáticas, negroides y europeas de acuerdo a las frecuencias alélicas de HLA-DRB1 y HLA-DQB1. Las relaciones se han calculado en n dimensiones y representado en 2. Los círculos representan un agrupamiento aproximado de poblaciones^{25,26,28,30}.

correlacionan con sus lenguas, por ejemplo: los Mayas están muy próximos a los Lakota-Sioux y a los Nahuas de México, cuyas lenguas no están relacionadas en absoluto. Los genes se heredan y las lenguas han sido impuestas a lo largo de la historia o han variado por modas u otros motivos⁴⁹. También, la velocidad de evolución de genes y lenguas es diferente⁴⁹.

Determinados alelos HLA en amerindios muestran flujo génico con asiáticos, australianos y habitantes del Océano Pacífico

Los dendrogramas HLA o los análisis de correspondencia basados en frecuencias HLA muestran que los amerindios (en el sentido de la definición de Greenberg⁴) parecen estar separados de otras poblaciones de todo el mundo, incluyendo los atabascos del norte de Canadá y de los esquimales (figs. 2 y 3). Los últimos se agrupan con los siberianos (fig. 2). Esto significa que las frecuencias alélicas de HLA-DRB1 y de HLA-DQB1 son completamente diferentes en amerindios comparados con otros primeros nativos americanos u otras poblaciones del mundo.

Además, las poblaciones estudiadas muestran haplotipos HLA de 4 loci particulares para cada población (tabla 1). Esto no es el caso de los alelos de HLA-DRB1: excepto para dos alelos DRB1*DRB1*04:11 y DRB1*04:17-, los amerindios de Meso y Sudamérica comparten alelos con 1) siberianos; 2) otros primeros habitantes de América incluyendo atabascos y esquimales, pero no aleutianos³⁰; 3) poblaciones de la costa asiática del Pacífico (Ainu, japoneses, taiwaneses) y en menor

medida con gentes de Indochina, y 4) aborígenes de el este de Australia y habitantes de las islas del Pacífico, como Papua Nueva Guinea o Samoa⁴².

Un estudio genealógico del haplotipo DRB1-DQB1³⁰, que complementa nuestro estudio poblacional de frecuencias, mostró que los genes DRB1-DQB1 de atabascos son compartidos con: 1) sus vecinos, incluyendo esquimales de Alaska (Yupik); 2) amerindios de Norte y Sudamérica; 3) siberianos, y 4) habitantes de las islas del Pacífico, e incluso con aborígenes del este de Australia. Esto sugiere que los atabascos están compuestos de una mezcla genética HLA y que el flujo génico tuvo lugar entre estos y todas las poblaciones asiáticas y del Pacífico mencionadas anteriormente. El hipotético flujo génico HLA ocurrió en diferentes tiempos en direcciones distintas. Esto muestra que no solamente Beringia fue un paso activo de amerindios primitivos, sino que la navegación por el Pacífico también lo fue. Los resultados de los alelos HLA de las poblaciones de Norte y Sudamérica apoyan también esta interpretación.

Por qué hoy en día las poblaciones amerindias son completamente diferentes al resto de las poblaciones del mundo con respecto a las frecuencias HLA, es solamente materia de especulación: alrededor de 80 millones de los nativos americanos murieron durante el siglo XVI⁵⁰, debido principalmente a la falta de una respuesta inmune apropiada a las enfermedades transmitidas por los europeos, fundamentalmente el sarampión, la gripe y la peste⁵⁰. Este «cuello de botella» genético pudo haber conformado el perfil HLA de los nativos americanos al aumentar alelos raros HLA capaces de

Tabla 1 – Haplotipos extendidos encontrados solamente en poblaciones amerindias

HAPLOTIPO				Frec. (%)	POBLACIÓN
A	B	DRB1	DQB1		
02	39	16:02	03:01	3,3	Mazatecos
02	62	16:02	03:01	3,3	Mazatecos
02	15	04:04	03:02	1,5	Mayas
02	39	08:02	04:02	3,4	Aymaras
02	39	09:01	03:03	3,4	Aymaras
02	48	04:03	03:02	7,8	Lamas
02	48	08:04	04:02	7,8	Lamas
02	39	14:02	03:01	3,6	Lamas
66	41	13:03	03:01	3,6	Lamas
02	48	04:11	03:02	2,4	Lamas
24	15	09:01	03:03	1,8	Lamas
33	38	11:04	03:01	1,8	Lamas
68	35	08:02	04:02	3,6	Quechua
02	48	14:02	03:01	2,9	Quechua
02	48	08:02	04:02	2,2	Quechua
02	52	04:11	03:02	3,7	Teeneks
68	35	14:02	03:01	2,8	Teeneks
68	40	16:02	03:01	2,6	Teeneks
68	35	14:06	03:01	2,6	Teeneks
02	35	14:06	03:01	4,2	Mayos
02	48	04:04	03:02	3,3	Mayos
24	51	04:07	03:02	3,3	Mayos
02	08	04:07	03:02	2,5	Mayos
30	49	10:01	05:01	7,5	Nahuas
02	52	14:02	03:01	2,7	Nahuas
68	61	16:02	03:03	2,0	Nahuas
24	15	14:02	03:01	3,2	Uros
68	35	04:04	03:02	3,2	Uros
24	48	04:03	03:02	2,2	Uros
02	40	01:01	05:01	5,6	Aleutianos
24	37	08:01	04:02	4,2	Aleutianos
24	39	04:04	03:02	4,2	Aleutianos
24	39	12:01	03:01	4,2	Aleutianos
02	15	04:01	03:01	2,8	Aleutianos
02	51	15:01	06:02	2,8	Aleutianos
26	40	14:01	05:03	2,8	Aleutianos
32	44	07:01	02	2,8	Aleutianos
68	40	04:04	03:02	2,8	Aleutianos
68	40	08:02	04:02	2,8	Aleutianos
68	39	12:01	03:01	2,8	Aleutianos

Fuente:16-18,21-23,25-27,30.

presentar nuevos patógeno a las células T^{44,46,51}. Sin embargo, otros primeros habitantes americanos, de Norteamérica (no amerindios), también sufrieron muchas epidemias⁵⁰ y no tienen un perfil HLA tan diferente al de asiáticos (por ejemplo los atabascos na-dene del Yukon, Canadá), como sí lo tienen los amerindios.

Conclusiones

1. Los indios atabascos de Canadá han sufrido flujo génico con a) poblaciones vecinas cercanas; b) amerindios; c) habitantes de las islas del Pacífico incluyendo australianos orientales, y d) siberianos.
2. La entrada de los amerindios a América pudo haber sido distinta a la de atabascos y esquimales y los primeros pudieron haberse encontrado en tierras americanas mucho

antes que estos últimos, ya que presentan un conjunto de frecuencias HLA-DRB1 completamente diferente.

3. Los amerindios muestran muy pocos «alelos particulares»; casi todos los comparten con otros amerindios, atabascos, habitantes de las islas del Pacífico (incluyendo australianos orientales) y siberianos. Sin embargo, se han encontrado haplotipos extendidos específicos en casi todos los grupos aislados estudiados (Mazatecos¹⁶, Teeneks¹⁷, Mayas¹⁸, Lamas²¹, Aymaras²², Quechuas²³, Mayos²⁵, Uros²⁶, Nahuas²⁷, Tarahumara²⁸, Jaidukama).
4. Los genes y las lenguas evolucionan de muy diferente forma y, en general, no correlacionan.
5. Nuestros datos no apoyan el modelo de las 3 oleadas migratorias postuladas para el poblamiento de América⁴, pero sí otro modelo en el que la entrada a América no fue solamente a través de Beringia, sino también por la costa del Pacífico. Los viajes en barco a través del Océano Pacífico pudieron haber contribuido al perfil genético HLA amerindio. La migración inversa (de América a Asia) no se descarta y pudieron ocurrir diferentes movimientos de gentes en ambas direcciones en tiempos distintos; esta hipótesis se basa en la mezcla genética HLA observada de la población atabasca con poblaciones de Asia y del Pacífico y con amerindios.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte por subvenciones del Ministerio de Sanidad de España (FISS PI051039 y PI080838), y tres subvenciones distintas de la Mutua Madrileña Automovilística.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Se agradece también la colaboración de Javier Alonso Rubio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crawford MH. The Origins of Native Americans: evidence from anthropological genetics. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
2. Kolman CJ, Sambuughin N, Bermingham E. Mitochondrial DNA analysis of Mongolian populations and implications for the origin of New World founders. *Genetics*. 1996;142:1321-34.
3. 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*. 1996;59:204-12.
4. Greenberg JH, Turner CG, Zegura SL. The settlement of the Americas: a comparison of the linguistic, dental and genetic evidence. *Curr Anthropol*. 1986;27:477-98.
5. Goebel T, Waters MR, O'Rourke DH. The late Pleistocene dispersal of modern humans in the Americas. *Science*. 2008;319:1497-502.

6. Holden C. Were Spaniards among the first Americans. *Science*. 1999;286:1467-8.
7. Santos FR, Pandya A, Tyler-Smith C, Pena SD, Schanfield M, Leonard WR, et al. The central Siberian origin for native American Y chromosomes. *Am J Hum Genet*. 1999;64:619-28.
8. 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*. 2002;110:209-26.
9. Novick GE, Novick CC, Yunis J, Yunis E, Antunez dM, Scheer WD, Deininger PL, et al. Polymorphic Alu insertions and the Asian origin of Native American populations. *Hum Biol*. 1998;70:23-39.
10. Leon-S FE, Ariza-Deleon A, Leon-S ME, Ariza C. Peopling the Americas. *Science*. 1996;273:723-5.
11. Cerna M, Falco M, Friedman H, Raimondi E, Maccagno A, Fernandez-Vina M, et al. Differences in HLA class II alleles of isolated South American Indian populations from Brazil and Argentina. *Hum Immunol*. 1993;37:213-20.
12. Bruges-Armas J, Martinez-Laso J, Martins B, Allende L, Gomez-Casado E, Longas J, et al. HLA in the Azores Archipelago: possible presence of Mongoloid genes. *Tissue Antigens*. 1999;54:349-59.
13. Mulligan CJ, Kitchen A, Miyamoto MM. Updated three-stage model for the peopling of the Americas. *PLoS One*. 2008;3:e3199.
14. Petzl-Erler ML, Gorodezky C. En: Charron D, editor. *Layrisse Zeal Anthropology report for the Latin-American Region: Amerindian and admixture populations*. 1 ed. Paris: EDK; 1997. p. 337-45.
15. Leffell MS, Fallin MD, Hildebrand WH, Cavett JW, Iglehart BA, Zachary AA. HLA alleles and haplotypes among the Lakota Sioux: report of the ASHI minority workshops, part III. *Hum Immunol*. 2004;65:78-89.
16. Arnaiz-Villena A, Vargas-Alarcon G, Granados J, Gomez-Casado E, Longas J, Gonzales-Hevilla M, et al. HLA genes in Mexican Mazatecans, the peopling of the Americas and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens*. 2000;56:405-16.
17. Vargas-Alarcon G, Hernandez-Pacheco G, Moscoso J, Perez-Hernandez N, Murguia LE, Moreno A, et al. HLA genes in Mexican Teeneks: HLA genetic relationship with other worldwide populations. *Mol Immunol*. 2006;43:790-9.
18. Gomez-Casado E, Martinez-Laso J, Moscoso J, Zamora J, Martin-Villa M, Perez-Blas M, et al. Origin of Mayans according to HLA genes and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens*. 2003;61:425-36.
19. Yunis JJ, Ossa H, Salazar M, Delgado MB, Deulofeut R, De la Hoz A, et al. Major histocompatibility complex class II alleles and haplotypes and blood groups of four Amerindian tribes of northern Colombia. *Hum Immunol*. 1994;41:248-58.
20. Titus-Trachtenberg EA, Rickards O, De Stefano GF, Erlich HA. Analysis of HLA class II haplotypes in the Cayapa Indians of Ecuador: a novel DRB1 allele reveals evidence for convergent evolution and balancing selection at position 86. *Am J Hum Genet*. 1994;55:160-7.
21. Moscoso J, Seclen S, Serrano-Vela JI, Villena A, Martinez-Laso J, Zamora J, et al. HLA genes in Lamas Peruvian-Amazonian Amerindians. *Mol Immunol*. 2006;43:1881-9.
22. Arnaiz-Villena A, Siles N, Moscoso J, Zamora J, Serrano-Vela JI, Gomez-Casado E, et al. Origin of Aymaras from Bolivia and their relationship with other Amerindians according to HLA genes. *Tissue Antigens*. 2005;65:379-90.
23. Martinez-Laso J, Siles N, Moscoso J, Zamora J, Serrano-Vela JI, Ira-Cachafeiro J, et al. Origin of Bolivian Quechua Amerindians: their relationship with other American Indians and Asians according to HLA genes. *Eur J Med Genet*. 2006;49:169-85.
24. Lazaro AM, Moraes ME, Marcos CY, Moraes JR, Fernandez-Vina MA, Stastny P. Evolution of HLA-class I compared to HLA-class II polymorphism in Terena, a South-American Indian tribe. *Hum Immunol*. 1999;60:1138-49.
25. Arnaiz-Villena A, Moscoso J, Granados J, Serrano-Vela JI, De la Peña A, Reguera R, et al. HLA Genes in Mayos Population from Northeast Mexico. *Curr Genomics*. 2007;8:466-75.
26. Arnaiz-Villena A, Gonzalez-Alcos V, Serrano-Vela JI, Reguera R, Barbolla L, Parga-Lozano C, et al. HLA genes in Uros from Titikaka Lake, Peru: origin and relationship with other Amerindians and worldwide populations. *Int J Immunogenet*. 2009;36:159-67.
27. Vargas-Alarcon G, Moscoso J, Martinez-Laso J, Rodriguez-Perez JM, Flores-Dominguez C, Serrano-Vela JI, et al. Origin of Mexican Nahuas (Aztecs) according to HLA genes and their relationships with worldwide populations. *Mol Immunol*. 2007;44:747-55.
28. Garcia-Ortiz JE, Sandoval-Ramirez L, Rangel-Villalobos H, Maldonado-Torres H, Cox S, Garcia-Sepulveda CA, et al. High-resolution molecular characterization of the HLA class I and class II in the Tarahumara Amerindian population. *Tissue Antigens*. 2006;68:135-46.
29. Martinez-Laso J, Montoya F, Areces C, Moscoso J, Silvera C, Rey D, et al. HLA in Jaidukama: an Amerindian secluded Colombian population with new haplotypes and Asian and Pacific-shared alleles. *Mol Biol Rep*. 2010.
30. Moscoso J, Crawford MH, Vicario JL, Zlojutro M, Serrano-Vela JI, Reguera R, et al. HLA genes of Aleutian Islanders living between Alaska (USA) and Kamchatka (Russia) suggest a possible southern Siberia origin. *Mol Immunol*. 2008;45:1018-26.
31. Excoffier L, Slatkin M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol Biol Evol*. 1995;12:921-7.
32. Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T. Estimation of allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci. En: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, editores. *HLA 1991*. 1 ed. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 76-9.
33. Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T. Genetic relationships among various human populations indicated by MHC polymorphisms. En: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, editores. *HLA 1991*. 1 ed. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 627-32.
34. Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T. Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. En: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, editores. *HLA 1991*. 1 ed. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 1065-220.
35. Clayton J, Lonjou C. Allele and Haplotype frequencies for HLA loci in various ethnic groups. En: Charron D, editor. *Genetic diversity of HLA. Functional and medical implications*. 1 ed. Paris: EDK; 1997. p. 665-820.
36. Saitou N, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol*. 1987;4:406-25.
37. Nei M. Genetic distances between populations. *Am Nat*. 1972;106:283.
38. Nei M. Analysis of gene diversity in subdivided populations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1973;70:3321-3.
39. Nei M, Tajima F, Tatenno Y. Accuracy of estimated phylogenetic trees from molecular data II. Gene frequency data. *J Mol Evol*. 1983;19:153-70.
40. Young FW, Bann CM. A visual statistics system. En: Stine RA, Fox J, editores. *Statistical Computing Environments for Social Researches*. London: Sage Publications; 1996. p. 207-36.
41. Forrest W. Young [consultado 1 Jul 2005]. Disponible en: <http://forrest.psych.unc.edu/>.
42. Middleton D, Menchaca L, Rood H, Komerofsky R. New allele frequency database: <http://www.allelefrequencies.net>. *Tissue Antigens*. 2003;61:403-7.

43. Dawkins R, Leelayuwat C, Gaudieri S, Tay G, Hui J, Cattley S, et al. Genomics of the major histocompatibility complex: haplotypes, duplication, retroviruses and disease. *Immunol Rev.* 1999;167:275-304.
44. Takahata N, Nei M. Allelic genealogy under overdominant and frequency-dependent selection and polymorphism of major histocompatibility complex loci. *Genetics.* 1990;124:967-78.
45. The Anthony Nolan Trust [consultado 1 Ago 2010]. Disponible en: <http://www.anthonynolan.org.uk>. Acceso el 1 del 8 de 2010.
46. Bodmer WF, Bodmer JG. Evolution and function of the HLA system. *Br Med Bull.* 1978;34:309-16.
47. Martinez-Laso J, Moscoso J, Zamora J, Martin-Villa M, Lowy E, Vargas-Alarcon G. Different evolutionary pathway of B*570101 and B*5801 (B17 group) alleles based in intron sequences. *Immunogenetics.* 2004;55:866-72.
48. Klitz W, Hedrick P, Louis E. Understanding the new allele problem. *Tissue Antigens.* 2011;77:370.
49. Ruhlen M. *A guide of the world's languages. I Classification.* London: Edward Arnold; 1991.
50. Dobbins F. Disease transfer contact. *Annu Rev Anthropol.* 1993;22:273-91.
51. Slade RW, McCallum HI. Overdominant vs frequency-dependent selection at MHC loci. *Genetics.* 1992;132:861-4.