

**DISTRIBUCION ALELICA DEL LOCUS HLA-DRB1 EN
POBLACIONES NATIVAS AMERICANAS. EVALUACION DE
AFINIDADES EVOLUTIVAS INTRA E INTERCONTINENTALES**

*María L. Parolín
Francisco R. Carnese*

PALABRAS CLAVE: Locus HLA-DRB1, Polimorfismo, Nativos americanos, Afinidades intra-intercontinentales

RESUMEN: Una de las características más sobresalientes del sistema HLA es su gran polimorfismo. Esta propiedad le ha conferido un papel destacable en los estudios sobre la variabilidad biológica humana. En la presente revisión hemos analizado la distribución alélica del locus HLA-DRB1 en 78 poblaciones, con el fin de estimar la diversidad genética, las distancias genéticas y las relaciones y afinidades biológicas establecidas entre los nativos americanos y otros grupos intercontinentales. Los indígenas americanos presentaron una reducida diversidad genética y compartieron diversas variantes alélicas con poblaciones del noreste asiático y Oceanía (HLA-DRB1*0403, *0404, *0407, *0411, *0802, *0901, *1402, *1406 y *1602). A su vez, se observó la presencia de variantes que son características en sudamerindios (DRB1*0417, *08024, *0807 y *1413). Los nativos que presentaron un elevado aporte de genes no amerindios exhibieron en general, un aumento de la diversidad genética. Sin embargo, la introgresión de variantes provenientes de otros continentes parecería no estar distorsionando las relaciones de parentesco entre esos grupos, quienes por otra parte, evidenciaron una relativa asociación entre las distancias genéticas, geográficas y lingüísticas. Es interesante señalar que el dendrograma de distancias genéticas dividió

Sección de Antropología Biológica. Instituto de Ciencias Antropológicas. Facultad de Filosofía y Letras. Universidad de Buenos Aires. 1406 Ciudad de Buenos Aires. Argentina.
e-mail: antbiol@filo.uba.ar

Correspondencia a: Dr. Francisco R Carnese. Sección de Antropología Biológica. ICA. Facultad de Filosofía y Letras. Universidad de Buenos Aires. Puán 480 of. 407. 1406 Ciudad de Buenos Aires. Argentina. Tel: 54-11-4432-0606 int.145. e-mail: antbiol@filo.uba.ar

Recibido 29 Octubre 2007; aceptado 28 Diciembre 2007.

a las poblaciones de Europa, Africa, Oceanía y a casi la totalidad de Asia, Siberia y América. En este último continente, la variabilidad biológica observada en las poblaciones analizadas, se explicaría principalmente, por la acción combinada de la deriva genética y el flujo génico. *Rev. Arg. Antrop. Biol.* 9(2): 123-144, 2007.

KEY WORDS: HLA-DRB1 locus, Polymorphism, Native American, Affinities at the intra-intercontinental level

ABSTRACT: An outstanding characteristic of the HLA system is its high polymorphism, which confer it a significant place in the studies on human biological diversity. In the present review we have analysed the allelic distributions of HLA-DRB1 locus in 78 populations. The aims of this study is to estimate the genetic diversity, the genetic distance and the biological relations and affinities among Native Americans and other intercontinental human groups. The Aboriginal Americans presented a low genetic diversity and shared several allelic variants with the Northeast of Asia and Oceania populations (HLA-DRB1*0403, *0404, *0407, *0411, *0802, *0901, *1402, *1406 y *1602). In addition, the presence of variants that are characteristic in South-Amerindians was observed (DRB1*0417, *08024, *0807 y *1413). Some indigenous groups that presented a high contribution of non-Amerindian genes showed, in general terms, an increase in genetic diversity. However, the introgression of allelic variants that come from other continents do not seem to distort the relationships among those groups, which, on the other hand, demonstrated relative association among genetic, geographic and linguistic distances. It is interesting to note that the dendrogram of genetic distance divided populations of Europe, Africa, Oceania and almost all Asian continents from those of Siberia and America. In this last continent, the biological variability observed in the population analysed could be mainly explained by the combined action between genetic drift and gene flow. *Rev. Arg. Antrop. Biol.* 9(2): 123-144, 2007.

INTRODUCCION

El sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6, entre las regiones 6p21.31 y 6p21.33. Al conjunto de genes HLA que codifican glicoproteínas de membrana se los ha clasificado en dos grandes grupos: moléculas de clase I y II. La función principal de estas moléculas es mediar en la presentación de péptidos antigénicos a los linfocitos T para generar algún tipo de respuesta inmune contra dicho agente (Fainboim et al., 1999; Travers, 2000). Una de las características más sobresaliente del sistema HLA es su gran polimorfismo. El desarrollo de las técnicas serológicas y moleculares ha permitido identificar hasta el momento 2.941 alelos de clase I (loci A, B y C) y II (loci DR, DP y DQ) (IMGT/HLA: Immunogenetics database, 2007), presentando estos últimos una distribución diferencial entre las distintas poblaciones humanas. En este sentido, el análisis de la variabilidad genética del

sistema HLA constituye una excelente herramienta para los estudios de interés bioantropológico, vinculados especialmente con la reconstrucción de rutas migratorias y con el establecimiento de las relaciones y afinidades biológicas interpoblacionales. A nivel mundial, se conocen numerosas investigaciones que describen las frecuencias alélicas de los loci HLA en diferentes poblaciones, siendo los informes publicados en los XI, XII y XIII Workshops de Histocompatibilidad (1992; 1997; 2004) algunos de los trabajos de referencia. En relación a los estudios realizados en comunidades nativas americanas, la mayoría de los autores concuerda en afirmar que estos grupos presentan una menor diversidad genética respecto de otras poblaciones (Cerna et al., 1993; Trachtenberg et al., 1996; Blagitko et al., 1997; Erlich et al., 1997; Fernández Viña et al., 1997; Salzano, 2002; Tsuneto et al., 2003; Parolín y Carnese, 2007) la cual estaría relacionada con el marcado efecto cuello de botella producido durante el ingreso a América y también por las epidemias, las guerras y la desnutrición que provocaron la muerte masiva de un significativo número de indígenas (Dobbins, 1993; Lazaro et al., 1999).

Por otra parte, los estudios filogenéticos basados en el polimorfismo del locus HLA-DRB1 se han circunscripto principalmente al análisis de las relaciones biológicas establecidas entre los indígenas de América y las poblaciones asiáticas, a fin de sostener o contrastar las diversas teorías sobre el poblamiento americano (Blagitko et al., 1997; Erlich et al., 1997; Lazaro et al., 1999; Monsalve et al., 1999; Tokunaga et al., 2001; Uinuk-Ool et al., 2002; Tsuneto et al., 2003) siendo escasos los trabajos que han incorporado otras poblaciones para esos análisis (Arnaiz-Villena et al., 2006). Por esa razón, a partir de la información disponible y de la incorporación de nuevos datos procedentes de un estudio reciente realizado en poblaciones indígenas de la Argentina y del Paraguay (mapuche, tehuelche, wichi y lengua; Parolín y Carnese, 2007) nos proponemos en esta revisión analizar la distribución alélica del locus HLA-DRB1 en 78 poblaciones mundiales, a fin de estimar la diversidad, las distancias genéticas y las posibles relaciones y afinidades biológicas establecidas entre los nativos americanos actuales y otros grupos mundiales, teniendo en consideración los diferentes orígenes lingüísticos y geográficos.

POBLACIONES Y ANALISIS ESTADISTICOS

Se utilizaron para este estudio los datos de las frecuencias alélicas HLA-DRB1 de 19.206 cromosomas provenientes de 78 poblaciones mundiales: 40 americanas, 13 asiáticas, 4 nativas de Oceanía, 14 europeas y 7 africanas. La distribución geográfica, lingüística y las referencias de las poblaciones se detallan en la Tabla 1 y en la Figura 1.

Para el análisis de los datos se empleó el programa ARLEQUIN v.2000

(Schneider et al., 2000) y los programas contenidos en el software PHYLIP v.3.65 (Felsenstein, 2004). Se analizó la diversidad genética y las comparaciones entre los pares poblacionales se estimaron mediante el estadístico Fst (pairwise Fst's,

Tabla 1
Poblaciones analizadas en este estudio. Número de muestras y país de procedencia

Población	N	País	Referencia	Población	N	País	Referencia
1- Mapuche	34	Argentina	Parolin y Carnese, 2007	40- Inuit (Eskimo Aleut)	71	Groenlandia	Graugard et al., 1997
2- Tehuelche	23	Argentina	Parolin y Carnese, 2007	41- Eskimo Chukotka	80	Rusia	Grahovac et al., 1998
3- Wichi Santa Victoria	24	Argentina	Parolin y Carnese, 2007	42- Chukochi Chukotka	59	Rusia	Grahovac et al., 1998
4- Chiriguano	56	Argentina	Pando,1998	43- Koryak	92	Rusia	Grahovac et al., 1998
5- Wichi Oran	19	Argentina	Pando,1998	44- Nivkhs	32	Rusia	Grahovac et al., 1998
6- Wichi Formosa	49	Argentina	Cerna et al.,1993	45- Udegey	23	Rusia	Grahovac et al., 1998
7- Toba Este	135	Argentina	Cerna et al.,1993	46- China Harbin Man	172	China	Tanaka et al., 1997
8- Toba Oeste	19	Argentina	Cerna et al.,1993	47- China Harbin Corea	201	China	Tanaka et al., 1997
9- Toba Rosario	86	Argentina	Marcos, 2000	48- Corea del Sur	324	Corea del Sur	Chul-Woo et al., 2000
10- Buenos Aires	365	Argentina	Marcos, 2000	49- Mongolia Khalkha	200	Mongolia	Machulla et al., 2003
11- Chile amerindios	43	Chile	Blagitko et al., 1997	50- Japon Ainu Hokkaido	50	Japon	Bannai et al., 1996
12- Lengua	17	Paraguay	Parolin y Carnese, 2007	51- Japon Tokio	1018	Japon	Itoh et al., 2005
13- Aché	87	Paraguay	Tsuneto et al., 2003	52- Taiwan Aborigen	48	Taiwan	Zimdahl et al., 1999
14- Xavante	74	Brasil	Cerna et al., 1993	53- Walibri	190	Australia	Lester et al., 1997
15- Guarani-Mbyá	93	Brasil	Tsuneto et al., 2003	54- Yuendumu	191	Australia	Gao et al., 1992
16- Guarani-Kaiowá	160	Brasil	Tsuneto et al., 2003	55- Cape York	103	Australia	Gao et al., 1992
17- Guarani-Nandeva	87	Brasil	Tsuneto et al., 2003	56- Kimberley	41	Australia	Gao et al., 1992
18- Kaingang	235	Brasil	Tsuneto et al., 2003	57- Bergamo	101	Italia	Ferrara et al., 1998
19- Brasil Amazonas	41	Brasil	Tsuneto et al., 2003	58- Genova	97	Italia	Ferrara et al., 1998
20- Terena	59	Brasil	Lazaro et al., 1999	59- Pavia	179	Italia	Martini et al., 1997
21- Ticuna	50	Brasil	Erich, 2002	60- Roma	100	Italia	Testi y Mariani, 1998
22- Quecha	44	Peru	Tsuneto et al., 2003	61- Barcelona	941	España	Vidal et al., 2002
23- Lama	83	Peru	Arnaiz-Villena, 2004	62- Murcia	173	España	Muro et al., 2001
24- Cayapa	183	Ecuador	Trachtenberg et al., 1995	63- Andalucía	99	España	Lopez Nevot, 2005
25- Waumana	30	Colombia	Trachtenberg et al., 1996	64- País Vasco	83	España	Sánchez-Velasco et al., 2003
26- Ijka	30	Colombia	Trachtenberg et al., 1996	65- Cantabria	83	España	Sánchez-Velasco et al., 2003
27- Wayúu	52	Colombia	Pertzl-Erfer et al., 1997	66- Portugal	50	Portugal	Spinola et al., 2002
28- Yucpa	73	Venezuela	Layrisse et al., 2001	67- Francia	114	Francia	Bois, 1997
29- C.Rica-Panamá	56	C.Rica-Panamá	Erich, 2002	68- Inglaterra	177	Inglaterra	Doherty et al., 1992
30- Maya Guatemala	132	Guatemala	Gomez-Casado et al., 2002	69- Alemania	174	Alemania	Ferenck y Grosse, 1997
31- Mixe	55	Mexico	Hollenbach et al., 2001	70- Grecia	120	Grecia	Costantiniidou, 1999
32- Zapoteco	90	Mexico	Hollenbach et al., 2001	71- Israel-Arabia	109	Israel-Arabia	Amar et al., 1999
33- Mixteco	103	Mexico	Hollenbach et al., 2001	72- Túnez	104	Túnez	Hajej et al., 2006
34- Mazateco	89	Mexico	Arnaiz-Villena et al., 2000	73- Senegal Mandenka	198	Senegal	Tiercy et al., 1997
35- Pima	18	Estados Unidos	Erich, 2002	74- Camerun	126	Camerun	Prmtanohai et al., 2001
36- Navajo (Na-dene)	42	Estados Unidos	Erich, 2002	75- Bantú Congolese	85	Congo Kinshasa	Renuin et al., 2001
37- Penutian	26	Canadá	Monsalve et al., 1998	76- Harare Shona	230	Zimbabwe	Louie, 2002
38- Athabaska (Na-dene)	62	Canadá	Monsalve et al., 1998	77- Guinea-Bissau	65	Guinea-Bissau	Spinola et al., 2005
39- Yupik (Eskimo Aleut)	252	Alaska	Mary, 1998	78- Cabo Verde	124	Cabo Verde	Spinola et al., 2005

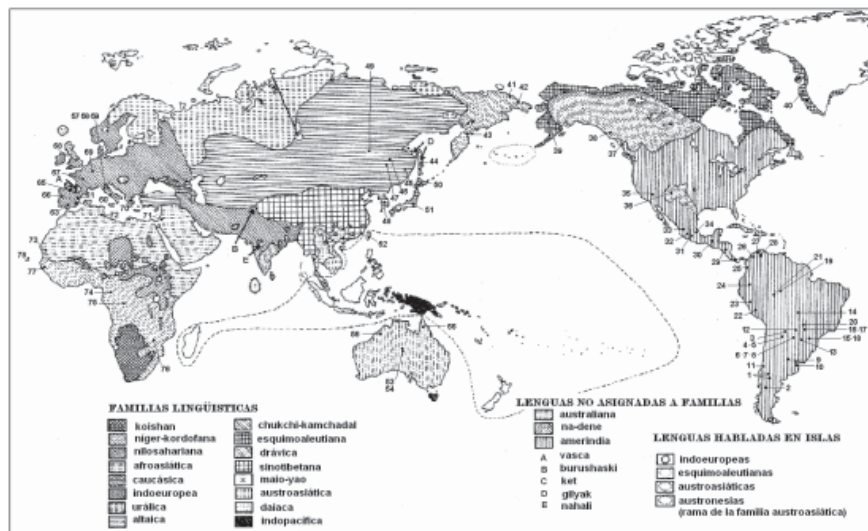


Figura 1
Distribución geográfica de las poblaciones analizadas, ubicadas en el mapa de familias lingüísticas de Ruhlen, 1987. Tomado de Cavalli-Sforza y Cavalli-Sforza (1994).

modificado por Slatkin, 1995). Las distancias genéticas fueron calculadas por el método de Nei (1972) mediante el programa GENEDIST. La construcción del correspondiente dendrograma se llevó a cabo por el algoritmo UPGMA (unweighted pair group method with arithmetic averaging) (Sneath y Sokal, 1973) ejecutando el módulo de NEIGHBOR y fue graficado con el programa TREEVIEW32 (Page, 1996). Por otra parte la estimación del aporte genético no amerindio en las poblaciones nativas americanas fue calculada mediante el recuento directo de las variantes alélicas HLA-DRB1 que se detectan comúnmente en otros continentes y que no se observan o son muy poco frecuentes entre los indígenas de América.

DISTRIBUCION ALELICA DEL LOCUS HLA-DRB1 EN EL CONTINENTE AMERICANO

Las poblaciones nativas americanas presentan un reducido número de variantes alélicas, que se distribuyen principalmente en cinco tipos HLA-DRB1: *04, *08, *09, *14 y *16 (Tabla 2). Asimismo los alelos DRB1*01, DRB1*03, DRB1*07, DRB1*10, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13 y DRB1*15 presentan bajas frecuencias y como veremos más adelante, parecen sugerir la existencia de flujo génico no amerindio, principalmente de origen Europeo y Africano.

Los alelos DRB1*0802 y DRB1*1402 son los marcadores de mayor frecuencia en América. DRB1*0802 alcanza los máximos valores entre los ijka (62%) de Colombia, los kaingang (50%) de Brasil (Trachtenberg et al., 1996; Tsuneto et al., 2003) y los navajo (44%) de Estados Unidos (Erlich, 2002). El alelo DRB1*1402 también presenta elevadas frecuencias entre los pima (79%), penutian (35%) y na-dene (35%) de Norteamérica (Monsalve et al., 1998; Erlich, 2002) y registra una media del 16% entre los sudamerindios (Cerna et al., 1993; Ginther et al., 1993; Trachtenberg et al., 1995, 1996; Blagitko et al., 1997; Pando, 1998; Lazaro et al., 1999; Marcos, 2000; Layrisse et al., 2001; Tsuneto et al., 2003; Arnaiz-Villena, 2004; Parolín y Carnese, 2007).

La variante DRB1*1602 está ampliamente distribuida en América, mostrando las mayores frecuencias entre los indígenas de Brasil (30%), los waunana (33%) de Colombia y en los nativos de México (18-31%) (Cerna et al., 1993; Trachtenberg et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 2000; Hollenbach et al., 2001; Erlich, 2002; Tsuneto et al., 2003). En Argentina y Chile registra un rango de variación del 2-18% en grupos de Patagonia y Gran Chaco (Ginther et al., 1993; Blagitko et al., 1997; Pertzl-Erler et al., 1997; Pando, 1998; Parolín y Carnese, 2007).

El alelo DRB1*0901, que no se detecta en Mesoamérica, presenta una prevalencia que va del 18% en los quechua de Perú al 21% entre los cayapa de

Tabla 2
Alelos HLA-DRB1 con frecuencias \geq al 7% en cada una de las poblaciones analizadas

HLA-DRB1					HLA-DRB1					HLA-DRB1				
Población	Nº	Dg	subtipo	%	Población	Nº	Dg	subtipo	%	Población	Nº	Dg	subtipo	%
alelos		DRB1			alelos		DRB1			alelos		DRB1		
NORTEAMÉRICA					SUDAMÉRICA					SUDAMÉRICA				
Inuit-Eskimo	10	0.71	*0401	41	Wichi Formosa	11	0.83	*0404 [^]	11	AmazonasBr	5	0.57	*0411 [^]	63
			*1401	8				*0411 [^]	8				*0802 [^]	11
			*1402 [^]	24				*0417 [^]	12				*0804	9
			*1602 [^]	7				*0802 [^]	18				*1402 [^]	9
Yupik	20	0.85	*0401	23				*1402 [^]	26	G-M'bya	12	0.76	*0411 [^]	27
			*0802 [^]	14				*1406 [^]	17				*0804	8
			*0901 [^]	8	Wichi SantaV	6	0.74	*0403 [^]	10				*1413 [^]	15
			*1101	11				*0417 [^]	15				*1602 [^]	37
			*1402 [^]	22				*1402 [^]	25	G-Nandeva	22	0.87	*0411 [^]	7
Athabaska	15	0.83	*0403 [^]	10				*1406 [^]	42				*0802 [^]	10
			*0901 [^]	11	Toba Este	22	0.88	*0417 [^]	9				*1402 [^]	20
			*1201	9				*0802 [^]	22				*1602 [^]	29
			*1401	17				*1402 [^]	11	G-Kaiowá	10	0.80	*0407 [^]	8
			*1402 [^]	35				*1406 [^]	24				*0802 [^]	10
Navajo	8	0.67	*0802 [^]	44	Toba Oeste	11	0.87	*0411 [^]	9				*0807 [^]	12
			*1402 [^]	34				*0701	9				*0901 [^]	11
			*1602 [^]	11				*0802 [^]	13				*1402 [^]	20
Penutian	18	0.84	*0404 [^]	8				*1402 [^]	9				*1602 [^]	33
			*0802 [^]	8				*1406 [^]	27	Kaingang	13	0.65	*0404 [^]	26
			*0901 [^]	10	Toba Rosario	22	0.88	*0407 [^]	8				*0802 [^]	50
			*1401	8				*0802 [^]	20				*1602 [^]	32
			*1402 [^]	35				*1402 [^]	15	Ticuna	9	0.78	*0411 [^]	13
			*1501	8				*1406 [^]	19				*0807 [^]	22
Pima	5	0.35	*1402 [^]	79	Chiriguano	18	0.87	*0802 [^]	11				*0901 [^]	8
			*1602 [^]	12				*1402 [^]	21				*1602 [^]	25
MESOAMÉRICA								*1406 [^]	20	Lama	19	0.88	*0403 [^]	9
			*0404 [^]	10				*1602 [^]	18				*0407 [^]	17
Mazateco	13	0.83	*0407 [^]	28	Mapuche	15	0.91	*0407 [^]	21				*0411 [^]	17
			*0411 [^]	8				*0802 [^]	9				*0901 [^]	7
			*0802 [^]	13				*0901 [^]	7	Quechua	14	0.88	*0407 [^]	15
			*1406 [^]	8				*1402 [^]	12				*0802 [^]	13
			*1602 [^]	18				*1602 [^]	16				*0901 [^]	18
Mixe	9	0.78	*0407 [^]	18	Tehuelche	15	0.84	*0407 [^]	33				*1402 [^]	14
			*0802 [^]	28				*0802 [^]	11				*0403 [^]	7
			*1406 [^]	7				*0901 [^]	9	Ijka	9	0.60	*0407 [^]	12
			*1602 [^]	31				*1402 [^]	22				*0701	7
Mixteco	15	0.83	*0407 [^]	29	Buenos Aires	49	0.93	*0301	11				*0802 [^]	62
			*0802 [^]	21				*0701	14	Wayuu	10	0.84	*0403 [^]	15
			*1406 [^]	10				*1501	7				*0407 [^]	17
			*1602 [^]	18	Chile Amerind,	15	0.89	*0403 [^]	12				*1602 [^]	13
Zapoteco	16	0.87	*0404 [^]	15				*0407 [^]	16				*0411 [^]	27
			*0407 [^]	11				*0802 [^]	11				*1602 [^]	27
			*0802 [^]	22				*0901 [^]	8				*1602 [^]	13
			*1602 [^]	19				*1402 [^]	21	Waunana	9	0.79	*0407 [^]	15
Maya	28	0.80	*0407 [^]	39				*1602 [^]	13				*0411 [^]	12
			*0802 [^]	19	Lengua	5	0.55	*1402 [^]	21				*1402 [^]	27
			*0403 [^]	10				*1406 [^]	65				*1602 [^]	33
C.Rica-Panamá	11	0.82	*0407 [^]	25	Aché	6	0.43	*0411 [^]	74	Yukpa	6	0.58	*0403 [^]	11
			*1402 [^]	24				*0807 [^]	8				*0411 [^]	61
			*1602 [^]	20				*1413 [^]	8				*0807 [^]	13
SUDAMÉRICA								*0404 [^]	7				*1602 [^]	8
Wichi Orán	12	0.89	*0404 [^]	11	Xavante	5	0.74	*0407 [^]	7	Cayapa	13	0.83	*0407 [^]	29
			*0411 [^]	21				*0802 [^]	27				*0802 [^]	10
			*0417 [^]	8				*1402 [^]	30				*0802 [^]	7
			*0802 [^]	11				*1602 [^]	30				*0901 [^]	21
			*1402 [^]	16	Terena	12	0.83	*0404 [^]	9				*1402 [^]	15
			*1406 [^]	11				*0802 [^]	20				*1602 [^]	8
								*1402 [^]	18					
								*1406 [^]	11					
								*1602 [^]	27					

Ecuador (Trachtenberg et al., 1995; Tsuneto et al., 2003) y una media del 7% y 9% entre los nativos de Patagonia y Norteamérica respectivamente (Graugaard et al., 1997; Mary, 1998; Monsalve et al., 1998; Erlich, 2002; Parolín y Carnese, 2007).

Por otra parte DRB1*1406 prevalece en los indígenas del Gran Chaco Argentino (11-42%) y Paraguay (65%) (Cerna et al., 1993; Pando, 1998; Marcos, 2000; Parolín y Carnese, 2007) y se observa en menor medida en los terena (11%) de Brasil (Lazaro et al., 1999) y en los indígenas de México (6-10%) (Arnaiz-Villena et al., 2000; Hollenbach et al., 2001).

DRB1*04 es el tipo alélico de mayor diversidad, presentando cinco subtipos que son frecuentes en las poblaciones americanas. Entre estos, la variante DRB1*0403 muestra valores similares (11-15%) en los indígenas de Chile, Colombia y Venezuela (Blagitko et al., 1997; Pertzl-Erler et al., 1997; Layrisse et al., 2001) y el alelo DRB1*0404 registra su mayor frecuencia en los kaingang (26%) de Brasil (Tsuneto et al., 2003). Ambos marcadores se observan en menor proporción (2-15%) en los nativos del Gran Chaco, México y Norteamérica (Cerna et al., 1993; Graugaard et al., 1997; Mary, 1998; Monsalve et al., 1998; Pando, 1998; Marcos, 2000; Hollenbach et al., 2001; Erlich, 2002; Parolín y Carnese, 2007).

La variante DRB1*0407 es frecuente en Mesoamérica (11-39%) (Arnaiz-Villena et al., 2000; Hollenbach et al., 2001; Erlich, 2002; Gómez-Casado et al., 2002), en los mapuche (20%) y tehuelche (32%) de la Patagonia Argentina (Parolín y Carnese, 2007) y en los cayapa de Ecuador (28%) (Trachtenberg et al., 1995). Asimismo este alelo presenta un rango de variación de 12-17% entre los indígenas de Chile, Perú y Colombia (Trachtenberg et al., 1996; Blagitko et al., 1997; Pertzl-Erler et al., 1997; Arnaiz-Villena, 2004).

El DRB1*0411 se observa principalmente en Sudamérica, mostrando elevadas frecuencias en los aché de Paraguay (74%), los yucpa de Venezuela (61%), los indios de Amazonas (63%) y ticuna (32%) de Brasil (Lazaro et al., 1999; Layrisse et al., 2001; Erlich, 2002; Tsuneto et al., 2003). Resulta interesante mencionar que el subtipo DRB1*0417, que fue determinado solamente entre los wichi (12%) y toba (6-9%) por Cerna et al. (1993) y Zhang et al. (1993) respectivamente, también fue detectado por nosotros entre los wichi (15%) de Santa Victoria Este, Provincia de Salta (Parolín y Carnese, 2007). Asimismo, en otras investigaciones realizadas en poblaciones sudamerindias, se ha constatado la existencia de nuevos alelos como DRB1*08042 en los cayapa de Ecuador (7%) (Trachtenberg et al., 1995), el alelo DRB1*0807 en los yukpa (13%) de Venezuela, en los guaraníes (2-12%)

y ticuna (22%) de Brasil, en los aché (8%) de Paraguay y en los quechua de Perú (1%) (Layrisse et al., 2001; Erlich, 2002; Tsuneto et al., 2003). A su vez, DRB1*1413 es característico de los guaraní-M'bya (15%) y de los aché (8%) y se presenta con bajas frecuencias en los guaraníes kaiowá (0.3%) y ñandeva (0.6%) (Tsuneto et al., 2003). Las observaciones realizadas nos permiten inferir que estos marcadores podrían haber tenido un origen reciente en Sudamérica.

DISTRIBUCION ALELICA HLA-DRB1 A NIVEL INTERCONTINENTAL

Las poblaciones de Europa, Africa y Asia presentan un número mayor de variantes alélicas, que se distribuyen entre los 13 tipos conocidos del locus HLA-DRB1: *01, *03, *04, *07, *08, *09, *10, *11, *12, *13, *14, *15 y *16 (Tabla 2). Entre estos, los subtipos DRB1*0101, DRB1*0301, DRB1*0701, DRB1*1104, DRB1*1501 y DRB1*1601 son frecuentes (2-31%) en los europeos, quienes también comparten con los africanos los alelos DRB1*1001, DRB1*1101, DRB1*1102, DRB1*1301 y DRB1*1302 (Doherty et al., 1992; Bois, 1997; Ferencik y Grosse, 1997; Martinetti et al., 1997; Testi y Mariani, 1998; Ferrara et al., 1998; Costantinidou, 1999; Muro et al., 2001; Spínola et al., 2002; Vidal et al., 2002; Sánchez-Velasco et al., 2003; Lopez Nevot, 2005). Asimismo las poblaciones de Africa presentan algunos subtipos específicos: DRB1*0804, DRB1*0302, DRB1*1304 y DRB1*1503 (3-29%) no detectados en otras poblaciones mundiales u observados en baja proporción (Pimtanonthai et al., 2001; Renquin et al., 2001; Louie, 2002; Spínola et al., 2005; Hajjej et al., 2006).

Los asiáticos de China, Corea, Mongolia y Japón exhiben las mayores frecuencias (3-20%) entre los alelos DRB1*0405, DRB1*0803, DRB1*1201, DRB1*1202, DRB1*1401, DRB1*1501 y DRB1*1502 y comparten con los indígenas americanos las variantes (1-17%) DRB1*0403, DRB1*0404, DRB1*0407, DRB1*0802, DRB1*0901, DRB1*1402, DRB1*1406 y DRB1*1602 (Bannai et al., 1996; Tanaka et al., 1997; Zimdahl et al., 1999; Chul-Woo et al., 2000; Machulla et al., 2003; Itoh et al., 2005).

Por su parte las poblaciones de Siberia y Oceanía presentan una relativamente menor diversidad. Los primeros comparten con los amerindios, na-dene y eskimo-aleutianos de Norteamérica, una mayor proporción (5-42%) de los alelos DRB1*0401, DRB1*0403, DRB1*0404, DRB1*0802, DRB1*0901, DRB1*1401 y DRB1*1402 (Grahovac et al., 1998). Los aborígenes de Oceanía muestran una alta prevalencia (3-35%) de los alelos que son característicos de esas poblaciones DRB1*0412, DRB1*0803, DRB1*1408 y DRB1*1409 y en menor medida (1-13%) algunos subtipos que son comunes también en Asia y América: DRB1*0403,

DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*0411, DRB1*1201, DRB1*1401, DRB1*1402, DRB1*1406, DRB1*1502 y DRB1*1602 (Gao et al., 1992; Lester et al., 1997).

DIVERSIDAD Y FLUJO GENICO EN LOS NATIVOS AMERICANOS

Los indígenas americanos presentan en general, una menor diversidad genética respecto de las restantes poblaciones analizadas (Tabla 2), a excepción de aquellos grupos que muestran un elevado aporte de genes no amerindios en su acervo genético (Tabla 3). Es así como se observa un importante flujo génico, principalmente de origen europeo en los mapuche (35%), tehuelche (22%) y toba (25%) de la Argentina, en los quechua (23%) y lamas (25%) de Perú, en los mayas (24%) de Guatemala y en los penutian, na-dene y eskimo-aleutianos (37-62%) de Norteamérica. Resulta interesante mencionar que el flujo génico no amerindio detectado en los mapuche y tehuelche concuerda con los datos demográficos que demuestran la existencia de matrimonios interétnicos en estas comunidades y se corresponden con los valores de mestizaje obtenidos mediante los estudios de marcadores proteicos realizados en las mismas poblaciones (Carnese et al., 2002; 2003). Los grupos que no evidenciaron el aporte de genes extracontinentales, presentan en general una baja variabilidad y una tendencia a la fijación de ciertos alelos DRB1. Entre estos se destacan los lengua (Dg=0.55; DRB1*1406=65%) y los aché de Paraguay (Dg=0.43; DRB1*0411=74%), los yukpa de Venezuela (Dg=0.58; DRB1*0411=61%) y los pima de Arizona, Estados Unidos (Dg=0.35; DRB1*1402=79%).

Población	alelos no amerindios (%)	Población	alelos no amerindios (%)
NORTEAMÉRICA		SUDAMÉRICA	
Inut-Eskimo	62	Mapuche	35
Yupik	48	Tehuelche	22
Athabaska	38	Chile Amerindios	18
Navajo	5	Lengua	0
Penutian	37	Aché	0
Pima	0	Xavante	0
MESOAMÉRICA		Guarani-M'bya	12
Mazateco	11	Brasil Amazonas	9
Mixe	3	Terena	7
Mixteco	10	Guarani-Nandeva	19
Zapoteco	13	Guarani-Kaiowá	0
Maya	24	Kaingang	7
C.Rica-Panamá	17	Ticuna	4
SUDAMÉRICA		Lama	25
Wichi SantaV	0	Quechua	23
Wichi Orán	13	Cayapa	1
Wichi Formosa	4	Waunana	2
Toba Este	12	Ijka	17
Toba Oeste	25	Wayuu	16
Toba Rosario	19	Yukpa	0
Chiriguano	15		

Tabla 3
Aporte de genes no amerindios observados en las poblaciones nativas americanas

Asimismo la menor diversidad observada en los lengua y wichi de Santa Victoria Este también ha sido constatada mediante el análisis de marcadores nucleares y proteicos (Catanesi, 2001; Goicoechea et al., 2001a). A su vez, en relación a los lengua, los datos etnohistóricos sugieren la existencia de infanticidios femeninos y la práctica frecuente de abortos, lo que podría haber incrementado los efectos de la deriva génica en esa comunidad (Métraux, 1946; Brown et al., 1974).

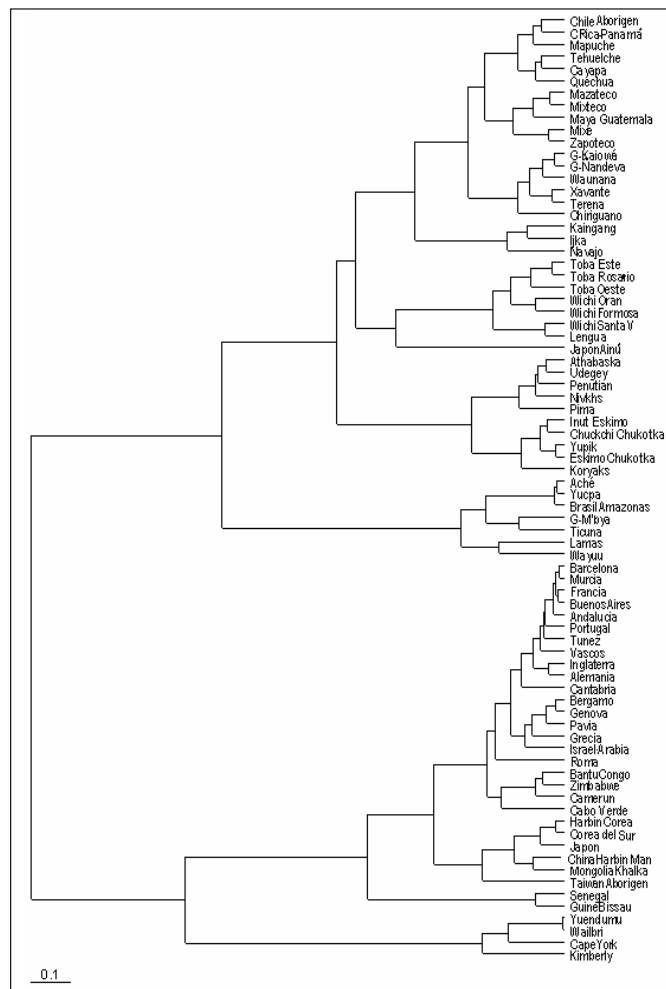


Figura 2
Dendrograma (UPGMA) obtenido a partir de las distancias genéticas poblacionales calculadas por el método de Nei (1972).

RELACIONES Y AFINIDADES BIOLÓGICAS INTERCONTINENTALES

El dendrograma de distancias genéticas evidenció una clara divergencia entre las poblaciones de América y Siberia, por un lado y de Europa, África, Oceanía y resto de Asia, por el otro (Figura 2).

Los indígenas de América mostraron diferencias significativas ($P < 0.05$) respecto de todas las poblaciones de Europa, África, Asia y Oceanía, exceptuando a los penutian y athabaska que no presentaron diferencias con los udegeys de Siberia ($P > 0.05$).

Dentro del continente americano se detectaron diferencias significativas ($P < 0.05$) en casi todos los pares analizados a excepción de los mapuche, tehuelche, amerindios de Chile y quechua ($P < 0.05$). Estos grupos tienen un mismo origen geográfico y pertenecen a la misma división lingüística *Andina* (Greenberg, 1987). A su vez registran junto con los cayapa de Ecuador y los nativos de Costa Rica y Panamá, frecuencias relativamente elevadas (7-33%) de los alelos DRB1*0407, DRB1*0802, DRB1*0901, DRB1*1402 y DRB1*1602. Adicionalmente, también comparten un significativo aporte de genes de origen no amerindio (1-35%). Es interesante mencionar que a pesar de las distancias geográficas y de pertenecer a diferentes troncos lingüísticos, los cayapa y tehuelche no presentaron diferencias significativas ($P < 0.05$).

Asimismo los toba, wichi y lengua del Chaco Argentino y Paraguay, habitan en la misma región geográfica y conforman un subconjunto que podría explicarse por compartir elevadas frecuencias (6-65%) de los alelos DRB1*0411, DRB1*1402, DRB1*1406. A su vez, los wichi y toba, que no presentan diferencias significativas ($P < 0.05$), comparten además la variante característica DRB1*0417 (5-15%) y pertenecen al tronco lingüístico Mataco Guaicurú (Loukotka, 1968; Greenberg, 1987). Resulta interesante que, próximos a éstos, se encuentran los ainu de Hokkaido, al norte de Japón. Estos asiáticos comparten con los nativos de América los alelos DRB1*0802 (10%) y DRB1*0901 (14%) y particularmente con los indígenas del Gran Chaco, una mayor prevalencia de la variante DRB1*1406 (17%). Las similitudes genéticas observadas entre los ainu y las poblaciones sudamerindias, también han sido constatadas por Tokunaga et al. (2001) en su estudio de marcadores de HLA y por Howells mediante el análisis de caracteres craneométricos (Cavalli-Sforza y Cavalli-Sforza, 1994:133-135).

Otro subconjunto se encuentra formado por los nativos de Mesoamérica (maya, mazateco, mixe, mixteco y zapoteco) quienes muestran una mayor proporción (11-39%) de los subtipos DRB1*0407, DRB1*0802 y DRB1*1602 y habitan en la misma región geográfica. Además los mazateco, mixteco y zapoteco pertenecen al tronco lingüístico Otomangue (Rensch, 1997).

Los guaraní-ñandeva, kaiowá, xavante y terena de Brasil se agrupan con los waunana de Colombia y los chiriguano del Norte Argentino. Estas poblaciones presentan elevadas frecuencias (10-33%) de los alelos DRB1*0802, DRB1*1402 y DRB1*1602. A su vez los guaraníes de Brasil y los chiriguano de Argentina comparten el mismo origen geográfico y lingüístico, Tupí-Guaraní (Loukotka, 1968; Greenberg, 1987). Los ijka, kaingang y navajo se separan del resto formando un subconjunto que podría explicarse debido al marcado predominio (62%, 50% y 44%) de la variante DRB1*0802 en las tres poblaciones.

Los indígenas de Amazonas, ticuna y guaraní-M'bya de Brasil, se agrupan con los aché, yukpa, lamas y wayuu. Estas siete poblaciones exhiben elevadas frecuencias del alelo DRB1*0411 (17-74%). Asimismo los guaraní-M'bya y los aché comparten particularmente el subtipo DRB1*1413 y los lamas y wayuu presentan un elevado aporte (25% y 16%) de genes no amerindios.

Los nativos de Norteamérica que se unen a los grupos de Siberia, registran una elevada frecuencia (5-79%) de los alelos DRB1*0802, DRB1*0901 y DRB1*1402. Particularmente los na-dene y eskimo-aleutianos también comparten con los asiáticos una alta prevalencia (8-41%) de los subtipos DRB1*0401 y DRB1*1401. Las similitudes biológicas entre estas poblaciones se corresponden con los resultados obtenidos mediante el estudio de piezas dentales (Turner, 1984), de ADN mitocondrial (Torrioni et al., 1993; Bonatto y Salzano, 1997; Starikovskaya et al., 1998; 2005) y del cromosoma Y (Lell et al., 1997; 2002).

Por otra parte, se separa de los anteriores el conjunto formado por las poblaciones de Europa, Africa, resto de Asia y Oceanía. En el primer agrupamiento están España, Francia, Portugal, Inglaterra y Alemania, conjuntamente con Buenos Aires y Túnez. Próximas a estas se encuentran Italia, Grecia e Israel-Arabia. Todas ellas comparten elevadas frecuencias (8-31%) de los alelos DRB1*0101, DRB1*0301, DRB1*0701, DRB1*1101 y DRB1*1501. En el caso particular de Buenos Aires, el 86% de las variantes alélicas HLA-DRB1 son comunes a las poblaciones de origen Europeo y el 14% son frecuentes en grupos amerindios, lo que podría explicar en parte su mayor proximidad genética con las primeras. Estos valores también se corresponden con los datos obtenidos en los estudios de marcadores proteicos de los sistemas ABO, RH, Gm y Km (Avena et al., 2001; 2003).

Los africanos se separan en dos subconjuntos, uno formado por las poblaciones del Congo, Camerún, Zimbabwe y Cabo Verde, quienes comparten las variantes específicas DRB1*0804, DRB1*0302 y DRB1*1503 (3-29%) y el otro formado por Senegal y Guiné Bissau que presentan elevadas frecuencias (20% y 26%) del subtipo característico DRB1*1304.

En el segundo agrupamiento se encuentran China, Corea, Mongolia y Japón con una mayor prevalencia (4-17%) de los alelos DRB1*0405, DRB1*0803, DRB1*1201, DRB1*1202 y DRB1*1502 y de los subtipos también frecuentes en los indígenas americanos DRB1*0403, DRB1*0802 y DRB1*0901. Los nativos de Oceanía se separan del resto exhibiendo un mayor predominio (3-35%) de los alelos característicos en estos grupos: DRB1*0412, DRB1*0803, DRB1*1408 y DRB1*1409.

CONCLUSIONES

Los nativos americanos registraron diferencias significativas con todas las poblaciones a nivel intercontinental, a excepción de los penutian y athabaska de Norteamérica respecto de los udegeys de Siberia. Dentro de América, las poblaciones del área Andina Central y Meridional (mapuche, tehuelche, amerindios de Chile, quechua y cayapa) y los de la región del Chaco Argentino, como los wichi y toba, no presentaron diferencias significativas.

La menor diversidad detectada en indígenas americanos se corresponde, en general, con lo observado por otros autores a diferentes niveles jerárquicos de análisis: ADN nuclear (Catanesi, 2001), ADN mitocondrial (Salzano, 2002; Bravi, 2004), cromosoma Y (Lell et al., 1997; 2002; Bianchi et al., 1998; Zegura et al., 2004) y marcadores proteicos (Salzano y Callegari-Jacques, 1988; Callegari-Jacques et al., 1993; Carnese 1995; Carnese et al., 1996; 2003; Goicoechea et al., 2001a; b).

Estos resultados nos sugieren la existencia de un marcado efecto cuello de botella producido principalmente, durante el ingreso a América de los primeros pobladores. Por otra parte, se observó que las poblaciones indígenas que presentan un mayor aporte de alelos no amerindios, muestran en general un aumento de la variabilidad genética. No obstante, la introducción de genes provenientes de otros continentes parecería no estar distorsionando sensiblemente las relaciones de parentesco entre los grupos analizados, dado que los mismos exhibieron una relativa asociación entre las distancias genéticas, geográficas y lingüísticas.

En base a los datos analizados, podríamos estimar que las diferencias detectadas dentro del continente americano se explicarían por la acción aislada y combinada del flujo génico y de la deriva génica. Sin embargo, hay que tener en consideración que en este trabajo se analizó un solo locus del sistema HLA que, por otra parte, podría estar sometido a la acción de factores selectivos que hayan tenido influencia también, en la variabilidad biológica observada.

Finalmente, resulta interesante remarcar que la variante DRB1*0417 que fue detectada por nosotros en la población wichi de Santa Victoria Este (Provincia de Salta) (Parolín y Carnese, 2007) y anteriormente por otros autores entre los wichi y en toba del Chaco Argentino (Cerna et al., 1993; Zhang et al., 1993) no ha sido observada hasta el momento en ninguna otra población mundial y parece por lo tanto, ser originaria de la región Chaqueña.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación recibió apoyo financiero del CONICET y de la Universidad de Buenos Aires (UBACyT). A los evaluadores que contribuyeron a mejorar el contenido de este artículo.

BIBLIOGRAFIA CITADA

- Amar A, Kwon OJ, Motro U, Witt CS, Bonne-Tamir B, Gabison R y Brautbar C (1999) Molecular analysis of HLA class II polymorphisms among different ethnic groups in Israel. *Hum. Immunol.* 60(8):723-730.
- Arnaiz-Villena A, Vargas-Alarcon G, Grandados J, Gomez-Casado E, Longas J, González-Hevilla M, Zuñiga J, Salgado N, Moscoso M, Zamora J, Hernandez Pacheco G, Guillen J y Martinez-Laso J (2000) Disponible en <http://www.allelefrequencias.net>
- Arnaiz-Villena A (2004) Disponible en <http://www.allelefrequencias.net>
- Arnaiz-Villena A, Moscoso J, Serrano-Vela J y Martinez-Laso J (2006) The uniqueness of Amerindians according to HLA genes and the peopling of the Americas. *Inmunología* 25(1):13-24.
- Avena SA, Goicoechea AS, Dugoujon J, Rey JA, Slepoy AS, Dejean CB y Carnese FR (2003) Estimación de los aportes europeo, indígena y africano en poblaciones cosmopolitas de Buenos Aires a partir de la determinación de los sistemas Gm y Km. En Aluja P, A Malgosa y R Nogués (eds): *Antropología y Biodiversidad*. Barcelona, Ediciones Bellaterra, pp.41-47.
- Avena SA, Goicoechea AS, Dugoujon JM, Slepoy MG, Slepoy AS y Carnese FR (2001). Análisis antropogenético de los aportes indígena y africano en muestras hospitalarias de la ciudad de Buenos Aires. *Rev. Arg. Antrop. Biol.* 3(2):79-99.
- Bannai M, Tokunaga K, Imanishi T, Harihara S, Fujisawa K, Juji T y Omoto K (1996) HLA class II alleles in Ainu living in Hidaka District, Hokkaido, northern Japan. *Am. J. Phys. Anthropol.* 101:1-9.

- Bianchi N, Catanesi C, Bailliet G, Martinez-Marignac V, Bravi C, Vidal-Rioja L, Herrera R y López-Camelo J (1998) Characterization of ancestral and derived Y-chromosome haplotypes of New World native populations. *Am. J. Hum. Genet.* 63(6):1862-1871.
- Blagitko N, O'hUigin C, Figueroa F, Horai S, Sonoda S, Tajima K, Watkins D y Klein J (1997) Polymorphism of the HLA-DRB1 locus in Colombian, Ecuadorian, and Chilean Amerinds. *Hum. Immunol.* 54:74-81.
- Bois M (1997) French Normal. En Terasaki P y D Gjertson (eds): *HLA 1997*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp.219.
- Bonato SL y Salzano FM (1997) A single and early migration for the peopling of the Americas supported by mitochondrial DNA sequence data. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94:1866-1871.
- Bravi C (2004) Análisis de Linajes Maternos en Poblaciones Indígenas Americanas. Tesis Doctoral. La Plata, Facultad de Ciencias Naturales y Museo. Universidad Nacional de La Plata.
- Brown SM, Gajdusek DC, Leyshon WC, Steinberg AG, Brown KS y Curtain CC (1974) Genetic studies in Paraguay: blood group, red cell, and serum genetic patterns of the Guayaki and Ayoreo Indians, Mennonite settlers, and seven other Indian tribes of the Paraguayan Chaco. *Am. J. Phys. Anthropol.* 41(2):317-343.
- Callegari-Jacques SM, Salzano FM, Constans J y Maurieres P (1993) Gm haplotype distribution in Amerindians: relationship with geography and language. *Am. J. Phys. Anthropol.* 90 (4):427-444.
- Carnese FR (1995) Genetics markers in the aboriginal populations of Argentina. *Rev. Bras. Genet.* 18(4):651-656.
- Carnese F, Caratini A, Goicoechea A (2002) Interethnic relations in Native-American populations of Argentine Patagonia: A genetic demographic analysis. En Briones C y J Lanata (eds): *Contemporary Perspectives on the Native Peoples of Pampa, Patagonia, and Tierra del Fuego*. London, Westport, Connecticut, pp.121-134.
- Carnese F, Avena S, Goicoechea A, Dejean C, Sevin A y Dugoujon J (2003) Sistemas Gm y Km en poblaciones aborígenes de la Patagonia Argentina. En Aluja M, A Malgosa y R Nogués (eds): *Antropología y Biodiversidad*. Barcelona, Ediciones Bellaterra, pp.67-73.
- Carnese FR, Caratini AL, Goicoechea AS, Weimer TA, Franco MH, Hutz M y Salzano FR (1996) Demography and blood genetics of Argentinean Mapuche Indians. *Int. J. Anthropol.* 11:31-40.
- Catanesi C (2001) Análisis de Marcadores Microsatélites en Poblaciones Humanas.

- Tesis Doctoral. La Plata, Facultad de Ciencias Naturales y Museo. Universidad Nacional de La Plata.
- Cavalli-Sforza L y Cavalli-Sforza F (1994) *Quiénes Somos. Historia de la Diversidad Humana*. Barcelona, Editorial Crítica.
- Cerna M, Falco M, Friedman H, Maccagno A, Raimondi E, Fernández-Viña M y Stastny P (1993) Differences in HLA class II alleles of isolated South American Indian populations from Brazil and Argentina. *Hum. Immunol.* 37:213-220.
- Chul-Woo P, Seong-Suk H, Yang-Kyum K, Hyong-Jae K, Ji-Yeon C, Hee-Baeg C y Tai-Gyu K (2000) Disponible en <http://www.allelefrequencies.net>
- Constantinidou N (1999) Disponible en <http://www.allelefrequencies.net>
- Dobbins F (1993) Disease transfer contact. *Annu. Rev. Anthropol.* 22:273-291.
- Doherty D, Vaughan R, Donaldson P y Mowat A (1992) HLA DQA, DQB, and DRB genotyping by oligonucleotide analysis: distribution of alleles and haplotypes in British caucasoids. *Hum. Immunol.* 34(1):53-63.
- Erlich H (2002) Disponible en <http://www.allelefrequencies.net>
- Erlich HA, Mack SJ, Bergstrom T y Gyllensen UB (1997) HLA class II alleles in Amerindian populations: implications for the evolution of HLA polymorphism and the colonization of the Americas. *Hereditas* 127:19-24.
- Fainboim L, Satz, M y Geffner J (1999) *Introducción a la Inmunología Humana*. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana.
- Felsenstein J (2004) PHYLIP (Phylogeny Inference Package) version 3.6. Washington, Department of Genome Sciences and Department of Biology. University of Washington.
- Ferencik S y Grosse W (1997) German Normal. En Terasaki P y D Gjertson (eds): *HLA 1997*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp.222-223.
- Fernández-Viña M, Lázaro A, Marcos C, Nulf C, Raimondi E, Haas E y Stastny P (1997) Dissimilar evolution of B-locus versus A-locus and class II loci of the HLA region in South American Indian tribes. *Tissue Antigens* 50:233-250.
- Ferrara G, Delfino L, Longo A, Morabito A, Pera C y Pozzi S (1998) Caucasian Italian normal. En Terasaki P y D Gjertson (eds): *HLA 1998*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp.166-167.
- Gao X, Serjeantson S y Veale A (1992) HLA class II diversity in Australian aborigines: unusual HLA-DRB1 alleles. *Immunogenetics* 36(5):333-337.
- Ginther C, Corach D, Penacino G, Rey J, Carnese F, Hutz M, Anderson A, Just J, Salzano F y King M (1993) Genetic variation among the Mapuche Indians from the Patagonian region of Argentina. En Pena SD, R Chakraborty, JT Epplen y AJ Jeffreys (eds): *Mitochondrial DNA Sequence Variation Allele Frequencies of Several Nuclear Genes*. Basel, Birkhäuser Verlag, pp.211-219.

- Goicoechea A, Carnese F, Dejean C, Avena S, Weimer T, Estalote A, Simoes M, Palatnik M, Salamoni P, Salzano F y Callegari-Jacques M (2001a) New genetic data on Amerindians from the paraguayan Chaco. *Am. J. Hum. Biol.* 13:660-667.
- Goicoechea A, Carnese F, Dejean C, Avena S, Weimer T, Franco M, Callegari-Jacques S, Estalote A, Simoes M, Palatnik M y Salzano F (2001b) Genetic relationships between Amerindian populations of Argentina. *Am. J. Phys. Anthropol.* 115:133-143.
- Gómez-Casado E, Martínez-Laso J, Moscoso J, Zamora J, Martín-Villa J, Pérez-Blas M, López-Santalla M, Lucas-Gramajo P, Silvera C, Lowy E y Arnaiz-Villena A (2002) Disponible en <http://www.allelefreqencies.net>
- Grahovac B, Sukernik R, O'huigin C, Zaleska-Rutczynska Z, Blagitko N, Raldugina O, Kosutic T, Satta Y, Figueroa F, Takahata N y Klein J (1998) Polymorphism of the HLA class II loci in Siberian populations. *Hum. Genet.* 102(1):27-43.
- Graugaard B, Bonde L y Grunnet N (1997) Inuts/Eskimos normal. En Terasaki P y D Gjertson (eds): *HLA 1997*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp.302.
- Greenberg J (1987) *Language in the Americas*. Stanford California, Stanford University Press.
- Hajje A, Kaabi H, Sellami MH, Dridi A, Jeridi A, El borgi W, Cherif G, Elgaaied A, Almawi WY, Boukef K y Hmida S (2006) The contribution of HLA class I and II alleles and haplotypes to the investigation of the evolutionary history of Tunisians. *Tissue Antigens* 68 (2):153-162.
- Hollenbach J, Thomson G, Cao K, Fernández-Viña M, Erlich H, Bugawan L, Winkler C, Winter M y Klitz W (2001) HLA diversity, differentiation, and haplotype evolution in Mesoamerican natives. *Hum. Immunol.* 62:378-390.
- IMGT/HLA Immunogenetics database (2007) <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla>
- Itoh Y, Mizuki N, Shimada T, Azuma F, Itakura M, Kashiwase K, Kikkawa E, Kulski JK, Satake M y Inoko H (2005) High-throughput DNA typing of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 loci by a PCR-SSOP-Luminex method in the Japanese population. *Immunogenetics* 57(10):717-729.
- Layrisse Z, Guedez Y, Dominguez E, Paz N, Montagnani S, Matos M, Herrera F, Ogando V, Balbas O y Rodríguez-Larralde A (2001) Extended HLA haplotypes in a Carib Amerindian population: the Yucpa of the Perija Range. *Hum. Immunol.* 62(9):992-1000.
- Lazaro A, Moraes M, Marcos C, Moraes J, Fernández-Viña M y Stastny P (1999) Evolution of HLA-class I compared to HLA-class II polymorphism in Terena, a South-American Indian tribe. *Hum. Immunol.* 60:1138-1149.

- Lell JT, Brown MD, Schurr TG, Sukernik RI, Starikovskaya YB, Torroni A, Moore LG, Troup GM y Wallace DC (1997) Y chromosome polymorphisms in native American and Siberian populations: identification of native American Y chromosome haplotypes. *Hum. Genet.* 100:536-543.
- Lell JT, Sukernik RI, Starikovskaya YB, Su B, Jin L, Schurr TG, Underhill PA y Wallace DC (2002) The dual origin and Siberian affinities of Native American Y chromosomes. *Am. J. Hum. Genet.* 70(5):1377-1380.
- Lester S, Gao X, Varney M, Tilanus M, Boettcher B y McCluskey J (1997) Australian aboriginal normal. En Terasaki P y D Gjertson (eds): *HLA 1997*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp.303-304.
- Lopez Nevot M (2005) Disponible en <http://www.allelefrequencies.net>
- Louie L (2002) Disponible en <http://www.allelefrequencies.net>
- Loukotka C (1968) *Classification of South American Indian Languages*. Los Angeles, Latin American Center, University of California.
- Machulla H, Batnasan D, Steinborn F, Uyar F, Saruhan-Direskeneli G, Oguz F, Carin M y Dorak M (2003) Genetic affinities among Mongol ethnic groups and their relationship to Turks. *Tissue Antigens* 61(4):292-299.
- Marcos C (2000) Disponible en <http://www.allelefrequencies.net>
- Martinetti M, Daielli C, Salvaneschi L y Cuccia M (1997) Caucasian italian normal. En Terasaki P y D Gjertson (eds): *HLA 1997*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp.238-239.
- Mary S (1998) Disponible en <http://www.allelefrequencies.net>
- Métraux A (1946) *Ethnography of the Gran Chaco*. En Steward J (ed): *Handbook of South American Indians*. Washington, Smithsonian Institution 143(1):197-370.
- Monsalve M, Edin G y Devine D (1998) Analysis of HLA class I and class II in Na-Dene and Amerindian populations from British Columbia, Canada. *Hum. Immunol.* 59:48-55.
- Monsalve MV, Helgason A y Devine DV (1999) Languages, geography and HLA haplotypes in native American and Asian populations. *Proc. Biol. Sci.* 266(1434):2209-2216.
- Muro M, Marín L, Torio A, Moya-Quiles M, Minguela A, Rosique-Roman J, Sanchis MJ, García-Calatayud M, García-Alonso A y Alvarez-López MR (2001) HLA polymorphism in the Murcia population (Spain): In the cradle of the archeologic iberians. *Hum. Immunol.* 62:910-921.
- Nei M (1972) Genetic distance between populations. *American Naturalist* 106:283-292.
- Page RD (1996) *TREEVIEW: An application to display phylogenetic trees on*

- personal computers. *Comp. Appl. Biosci.* 12:357-358.
- Pando M (1998) Estudio Molecular de la Distribución de Alelos HLA-DR-DQ en Poblaciones Normales Argentinas y en Pacientes con Hepatitis Crónica Autoinmune. Buenos Aires, Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
- Parolín ML y Carnese FR (2007) Distribución alélica del locus HLA-DRB1 en poblaciones sudamerindias. Sus relaciones biológicas a nivel intercontinental. *Rev. Arg. Antrop. Biol.* 9 (1):138.
- Pertzl-Erler ML, Gorodezky C, Layrisse Z, Klitz W, Fainboim L, Vullo C, Bodmer J, Egea E, Navarrete C, Infante E, Alaez C, Olivo A, Debaz H, Bautista N, de la Rosa G, Vazquez MN, Navarro JL, Pujol MJ, Duran C, Schafhauser C, Fauz FR, Janzen M, Maciag P, Boldt ABW, Souza PSA, Probst CM, Silva GF, Makhatadze N, Dominguez E, Montagnani S, Matos M, Martinez A, Herrera F, Hollenbach J, Thomson G, Pando M, Satz L, Larriba J, Fernandez G, Pesoa SA, Borosky A, Garavito G, Angel L, Brown J y Llop E (1997) Anthropology report for region Latin-America: Amerindian and admixed populations. En Charron D (ed): *Genetic Diversity of HLA. Functional and Medical Implications*. Sèvres, EDK: Medical and Scientific International Publisher, pp.337-345.
- Pimthanohai N, Hurley C, Leke R, Klitz W y Johnson A (2001) HLA-DR and -DQ polymorphism in Cameroon. *Tissue Antigens* 58:1-8.
- Renquin J, Sanchez-Mazas A, Halle L, Rivalland S, Jaeger G, Mbayo K, Bianchi F y Kaplan C (2001) HLA class II polymorphism in Aka Pygmies and Bantu Congolese and a reassessment of HLA-DRB1 African diversity. *Tissue Antigens* 58:211-222.
- Rensch CR (1977) Classification of the Otomanguean languages and the position of Tlapanec. En Rensch CR y D Oltrogge (eds): *Two Studies in Middle American Comparative Linguistics*. Dallas, Summer Institute of Linguistics and University of Texas at Arlington, pp.108.
- Ruhlen M (1987) *A Guide to the World's Languages*. California, Stanford University Press.
- Salzano F (2002) Molecular variability in Amerindians: widespread but uneven information. *An. Acad. Bras. Cienc.* 74:223-263.
- Salzano F y Callegari-Jacques S (1988) *South American Indians. A Case Study in Evolution*. Oxford, Oxford University Press.
- Sánchez-Velazco P, Gomez-Casado E, Martinez-Laso J, Moscoso J, Zamora J, Lowy E, Silvera C, Cemborain A, Leyva-Cobian F y Arnaiz-Villena A (2003) HLA alleles in isolated populations from North Spain: Origin of the Basques

- and the ancient Iberians. *Tissue Antigens* 61:384-392.
- Schneider S, Roessli D y Excoffier L (2000) ARLEQUIN: software for population genetics data analysis. Genetics and Biometry Laboratory. Department of Anthropology, University of Geneva.
- Slatkin M (1995) A measure of population subdivision based on microsatellite allele frequencies. *Genetics* 139(3):1463.
- Sneath PH y Sokal RR (1973) *Numerical Taxonomy*. San Francisco, Freeman WH and Company.
- Spínola H, Brehm A, Williams F, Jesus J y Middleton D (2002) Distribution of HLA alleles in Portugal and Cabo Verde. Relationships with the slave trade route. *Ann. Hum. Genet.* 66:285-296.
- Spínola H, Bruges-Armas J, Middleton D y Brehm A (2005) HLA polymorphisms in Cabo Verde and Guine-Bissau inferred from sequence-based typing. *Hum. Immunol.* 66:1082-1092.
- Starikovskaya YB, Sukernik RI, Schurr T, Kogelnik A y Wallace DC (1998) mtDNA diversity in Chukchi and Siberian Eskimos: implications for the genetic history of Ancient Beringia and the peopling of the New World. *Am. J. Hum. Genet.* 63(5):1473-1491.
- Starikovskaya EB, Sukernik RI, Derbeneva OA, Volodko NV, Ruiz-Pesini E, Torroni A, Brown MD, Lott MT, Hosseini SH, Huoponen K y Wallace DC (2005) Mitochondrial DNA diversity in indigenous populations of the southern extent of Siberia, and the origins of Native American haplogroups. *Ann. Hum. Genet.* 69:67-89.
- Tanaka H, Tokunaga K, Inoko H, Tsuji K, Ching N, Jia J, Park M, Han H, Nose Y, Nagao N, Saitou S, Ajaza T y Juji T (1997) Distribution of HLA-A, B, and DRB1 alleles and haplotypes in Northeast Asia. En Charron D (ed): *Genetic Diversity of HLA. Functional and Medical Implications*. Sèvres, EDK: Medical and Scientific International Publisher.
- Testi M y Mariani M (1998) Caucasian italian normal. En Terasaki P y D Gjertson (eds): *HLA 1998*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp.165.
- Tiercy JM, Sánchez-Mazas A, Excoffier L y Langaney A (1997) Senegalese normal. En Terasaki P y D Gjertson (eds): *HLA 1997*. Los Angeles, UCLA, Tissue Typing Laboratory, pp.177-178.
- Tokunaga K, Ohashi J, Bannai M y Juji T (2001) Genetic link between Asians and Native Americans: Evidence from HLA genes and haplotypes. *Hum. Immunol.* 62:1001-1008.
- Torroni A, Sukernik RI, Schurr TG, Starikovskaya YB, Cabell MF, Crawford MH, Comuzzie AG y Wallace DC (1993) mtDNA variation of aboriginal Siberians

- reveals distinct genetic affinities with Native Americans. *Am. J. Hum. Genet.* 53(3):591-608.
- Trachtenberg E, Erlich H, Rickards O, DeStefano GF y Klitz W (1995) HLA class II linkage disequilibrium and haplotype evolution in the Cayapa Indians of Ecuador. *Am. J. Hum. Genet.* 57(2):415-424.
- Trachtenberg E, Keyeux G, Bernal J, Rhodas M y Erlich H (1996) Results of Expedicion Humana. I. Analysis of HLA class II (DRB1-DQA1-DPB1) alleles and DR-DQ haplotypes in nine Amerindian populations from Colombia. *Tissue Antigens* 48(3):174-181.
- Travers P (2000) Immune recognition and the MHC. En Bidwell J y C Navarrete (eds): *Histocompatibility Testing*. London, Imperial College Press, pp.11-39.
- Tsuneto L, Probst C, Hutz M, Salzano F, Rodriguez-Delfin L, Zago M, Hill K, Hurtado A, Ribeiro-dos-Santos A y Petzl-Erler M (2003) HLA class II diversity in seven Amerindian populations. Clues about the origins of the Ache. *Tissue Antigens* 62:512-526.
- Turner C (1984) Advances in the dental search for Native American Origins. *Acta Anthropogen.* 8:23-78.
- Uinuk-Ool TS, Takezaki N, Sukernik RI, Nagl S y Klein J (2002) Origin and affinities of indigenous siberian populations as revealed by HLA class II gene frequencies. *Hum. Genet.* 110(3):209-226.
- Vidal S, Morante M, Moga A, Mosquera A, Querol S, Garcia J y Rodríguez-Sanchez J (2002) Molecular analysis of HLA-DRB1 polymorphism in north-east Spain. *Eur. J. Immunogenet.* 29:75-77.
- Workshop HLA 1992: Proceedings of the 11th International Histocompatibility Workshop and Conference (Yokohama) (1991). En Tsuji K, M Aizawa y T Sasazuki (eds). Oxford, Oxford Univ. Press.
- Workshop HLA 1997: Proceedings of the 12th International Histocompatibility Workshop and Conference (1996) En Charron D (ed): *Genetic Diversity of HLA. Functional and Medical Implications*. Sèvres, EDK: Medical and Scientific International Publisher.
- Workshop HLA 2004: Proceedings of the 13th International Histocompatibility Workshop and Congress (2002). En Hansen JA y B Dupont (eds): *Immunobiology of the Human MHC*. Seattle, IHWG Press.
- Zegura SL, Karafet TM, Zhivotovsky LA y Hammer MF (2004) High-resolution SNPs and microsatellite haplotypes point to a single, recent entry of Native American Y chromosomes into the Americas. *Mol. Biol. Evol.* 21(1):164-175.
- Zhang S, Fernandez-Viña M, Falco M, Cerna M, Raimondi E y Stastny P (1993) A novel HLA-DRB1 allele (DRB1*0417) in South American Indians.

Immunogenetics 38:463.

Zimdahl H, Schiefenhövel W, Kayser M, Roewer L y Nagy M (1999) Towards understanding the origin and dispersal of austronesians in the Solomon sea: HLA class II polymorphism in eight distinct populations of Asia-Oceania. Eur. J. Immunogenet. 26(6):405-416.