

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

**DIEGO ANDRES MARTINEZ ORJUELA
ANTONIO JOSE DIAZ MONROY
HARVEY JAIR MARTINEZ SIERRA
HERMAN DARIO GORCIRA DIAZ**

**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
SAN JOSÉ DE CÚCUTA**

2016

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

**DIEGO ANDRES MARTINEZ ORJUELA
ANTONIO JOSE DIAZ MONROY
HARVEY JAIR MARTINEZ SIERRA
HERMAN DARIO GORCIRA DIAZ**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**MAURICIO FIGUERO LOZANO
MSc. Genética**

**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
SAN JOSÉ DE CÚCUTA
2016**

CONTENIDO

RESUMEN	viii
1. MARCO TEORICO	9
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivo General	14
2.2. Objetivos Específicos	14
3. METODOLOGÍA	15
4. RESULTADOS:	21
4.1 Relacion de la población mestiza colombiana con las principales etnias que coexisten hoy en día, mediante las frecuencias alélicas de los locus HLA A, HLA B Y HLA DRB1.	21
4.2 Relacion de la población mestiza colombiana con las principales etnias que pueblan el mundo, mediante frecuencias haplotípicas HLA A-B y HLA A-B-DRB1.	29
4.2.1 Haplotipo A-B:.....	29
4.2.2 Haplotipo HLA A-B-DRB1:	30
4.3 ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (PCA)	32
4.3.1 Frecuencias alélicas.....	32
4.3.2 Frecuencias haplotípicas	38
4.4 NIVEL DE MESTIZAJE EN LA POBLACIÓN MESTIZA COLOMBIANA	44
5. CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS	49

LISTA DE TABLAS

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

Tabla 2. Distancias genéticas locus HLA-A, calculadas con método Nei 1972.

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

Tabla 4. Distancias genéticas locus HLA-B, calculadas con método Nei 1972.

Tabla 5. Frecuencias alélicas del locus HLA B, de la población mestiza colombiana.

Tabla 6. Distancias genéticas locus HLA-DRB1, calculadas con método Nei 1972.

Tabla 7. Distancias genéticas loci HLA A-B-DRB1, calculadas con método Nei 1972.

Tabla 8. Distancias genéticas loci HLA A-B-DRB1, de las poblaciones más representativas de cada etnia, calculadas con método Nei 1972.

Tabla 9. Frecuencias haplotípicas de HLA A-B, de la población colombiana.

Tabla 10. Distancias genéticas según haplotipo HLA A-B, calculadas con método Nei 1972.

Tabla 11. Frecuencias haplotípicas de HLA A-b-DRB1, de la población mestiza colombiana.

Tabla 12. Distancias genéticas según haplotipo HLA A-B-DRB1, calculadas con método Nei 1972.

Tabla 13. Haplotipos HLA A-B-DRB1 que comparte la población mestiza colombiana con las etnias Amerindia y Caucásica.

Tabla 14. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas LA-A.

Tabla 15. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-B.

Tabla 16. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-DRB1

Tabla 17. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA A-B.

Tabla 18. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-B-DRB1.

Tabla 19. Relación de las Poblaciones mundiales y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA A-B-DRB1.

Tabla 20. Relación de las Etnias y la Población Colombiana Medellín: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

Tabla 21. Relación las Etnias y la Población Colombiana Universidad Javeriana: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

Tabla 22. Relación las Etnias y la Población Colombiana Suroccidente: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

Tabla 23. Relación las Etnias y la Población Colombiana y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

Tabla 24. Relación las Etnias y la Población Promedio Colombiana: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

Tabla 25. Relación las Población mundial y la Población Colombiana y Población Mestiza Colombia: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

Tabla 26. Frecuencias Haplotípicas HLA-A, B Y DRB1 de las Etnias en la relación con la Población Mestiza Colombiana.

LISTA DE FIGURAS

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

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

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.

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.

Figura 5. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población mestiza colombiana y algunas de las poblaciones representativas de cada etnia, según frecuencias alélicas del loci HLA A-B-DRB1.

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

Figura 6. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencia haplotípica HLA A-B-BRB1.

Figura 7. PAC Etnias y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-A.

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

Figura 9. PAC Etnias y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-DRB1

Figura 10. PAC Etnias y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA A-B.

Figura 11. PAC Etnias y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-A-B-DRB1.

Figura 12. PAC Población mundial y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA A-B-DRB1.

Figura 13. PAC Etnias y la Población Colombiana Medellín: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

Figura 14. PAC Etnias y la Población Colombiana Universidad Javeriana: Frecuencias haplotípicas HLA-A.

Figura 15. PAC Etnias y la Población Colombiana Suroccidente: Frecuencias haplotípicas HLA-A.

Figura 16. PAC Etnias y la Población Colombiana Suroccidente: Frecuencias haplotípicas HLA-A.

Figura 17. PAC Etnias y la Población Promedio Colombiana: Frecuencias haplotípicas HLA-A.

Figura 18. PAC Población mundial y la Población Colombiana y Población Mestiza Colombia: Frecuencias haplotípicas HLA-A.

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.allelefrequencies.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).

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.allelefrequencies.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).

1. MARCO TEORICO

El antígeno leucocitario humano (HLA) es un gran conjunto, estrechamente ligado de genes localizados en el cromosoma 6p21.3 (Lee, 1990; citado por Shen, Et al, 2008). 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 (Lawlor, Et al, 1991; Tiercy, 2002; citado por Shen, Et al, 2008). 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 étnicos (Tan, Et al, 2002; citado por Shen, Et al, 2008). 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 herramientas valiosas para el rastreo de las migraciones humanas antiguas y la determinación de los orígenes de los diferentes grupos étnicos (Shankarkumar, Et al, 2003; Spinola, Et al, 2005; citado por Shen, Et al, 2008).

Los genes HLA, están en el cromosoma 6, ocupando una región de 4000 kb (Marsh, 2006). En el sistema HLA se han identificado 224 loci, de los cuales 128 podrían expresarse y al 40% de estos se les relaciona con función inmunológica (The MHC Sequencing Consortium, 1999). Una de las características más interesantes de este sistema es el gran polimorfismo que posee, con la presencia de un amplio número de variantes alélicas de cada uno de los loci que lo constituyen (Echevarri., 1994).

Los HLA se encargan de dirigir funciones muy importantes dentro de la homeostasis del organismo, desde la regulación de la respuesta inmune celular y humoral, pasando por la presentación de antígenos de patógenos intra-celulares a los linfocitos T citotóxicos (LTc) encargados de la respuesta inmune efectora, hasta ser la fuente de adaptación más importante con los microorganismos que nos rodean (OSSA, Et al, 2007), responsable de la respuesta inmune adaptativa.

Tiempo atrás, se están utilizando datos genéticos en los estudios de la historia evolutiva humana (Cavalli Sforza et al., 1994). 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 utilizan 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 (Cavalli Sforza et al., 1994).

En cuanto a la población de Latinoamérica, las diferentes migraciones en su historia, hacen posible que esta región sea la más diversa del planeta (Catelli, Et al., 2011). El registro histórico reconoce, inicialmente la llegada de los cazadores asiáticos hace más de 12.000 años, luego los inmigrantes de la península ibérica fundadores de los primeros poblados amerindios en el noreste de Suramérica, durante los siglos XVI y XVII, y posteriormente, la

trata de esclavos que introdujo la población africana a la región, sin olvidar la llegada de inmigrantes de todas partes del mundo (Curtin et al., 1969)

Asimismo, 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 (Crawford, 1998). Tanto Siberia como Mongolia, se han sugerido como los lugares más probables del origen asiático de los primeros americanos (Kolman et al. 1996; Merriwether, 1996). Greenberg fue el primero en postular la teoría de la triple migración para explicar el poblamiento de América: Amerindios (12.000 atrás); nadene-atabasco; navajo y apache (8.000 años atrás) y eskimo-aleutianos (6.000 atrás) (Greenberg et al. 1986). 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 (Kolman et al. 1996; Merriwether, 1996).

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 (Rose et al. 1993).

Por otra parte, los marcadores uniparentales como el ADN mitocondrial y el cromosoma Y se han utilizado para estudiar los orígenes, el tiempo y lugar de entrada de amerindios, atabascos y esquimales en América y se han contrastado hallazgos arqueológicos con datos genéticos, siendo diversas las conclusiones, sin consenso sobre el origen y el emparentamiento de los amerindios (Goebel et al., 2008). Siendo, los datos de HLA probablemente más informativos, ya que estudian simultáneamente linajes maternos y paternos y tanto las frecuencias génicas (distancias genéticas, dendrogramas y análisis de correspondencia) como las genealogías (alelos y haplotipos HLA específicos) pueden ser estudiados para comparar poblaciones (Uinuk-Ool TS et al., 2002; citado por Rey et al., 2011).

Por lo tanto, la mejor evidencia de que el HLA es un buen marcador genético para el estudio del emparentamiento entre poblaciones es que normalmente se correlaciona geográficamente (Uinuk-Ool TS *et al.*, 2002; citado por Rey *et al.*, 2011). Además, los movimientos de poblaciones deberían ser estudiados como movimientos de grupos de genes; es decir, como frecuencias génicas, que reflejan mejor los desplazamientos poblacionales y los emparentamiento entre poblaciones (alelos HLA cuasi específicos, haplotipos HLA, ADN mitocondrial y cromosoma Y). Hoy, los estudios genéticos con una batería de todos estos marcadores y de otros datos no han esclarecido todavía el poblamiento de América (*Op. Cit.*).

Para determinar la contribución de cada población ancestral o etnia al acervo genético actual de la población mestiza colombiana, se utilizan investigaciones hechas a nivel mundial del MHC, que demuestran lo importante que es al determinar y comprender procesos de mestizaje, siendo el sistema HLA utilizado para identificar migraciones, definir mestizaje y se ha comprobado un desequilibrio de ligamiento entre alelos de diferentes loci (HLA-A, B y C, o HLA-DR, DP y DQ), con la consecuencia que dichos alelos se heredan juntos o en bloque (Rose et al. 1993). En la actualidad la identificación de genes asociados a

enfermedades complejas se centra en la estrategia conocida como mapeo por mestizaje que se basa en la disponibilidad de paneles de marcadores distribuidos a lo largo del genoma con diferencia de frecuencias entre poblaciones ancestrales (AIMs) (Smith MW et al., 2005).

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. (Gough *et al.*, 2007).

En la mayoría de las enfermedades autoinmunes es característica la expresión de moléculas HLA clase II sobre la superficie de células que normalmente no expresan ese tipo de moléculas, por lo que pueden “parecer” antigénicamente extrañas, lo cual produce su reconocimiento y rechazo por parte de las células asesinas naturales (Cortes L. M *et al.*, 2004).

No obstante, en la actualidad se realizan metaanálisis con ayuda de la epidemiología genética, que facilitan una extensa búsqueda de genes candidatos con el fin de obtener datos concluyentes y así poder hacer un diagnóstico oportuno de la susceptibilidad que tienen los individuos de padecer enfermedades o predecir su curso. Entre las patologías más estudiadas se encuentran la artritis reumatoide idiopática juvenil, leucemia, infección por virus de inmunodeficiencia humana, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, espondilitis anquilosante, psoriasis, lupus, cáncer de pulmón, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, diabetes tipo I y II, enfermedad celíaca, enfermedad de Graves, etc. (Garavito *et al.*, 2002).

Antecedentes internacionales

En el estudio de Shen C. Et al (2008) titulada “GENETIC POLYMORPHISMS AT HLA-A, -B, AND -DRB1 LOCI IN HAN POPULATION OF XI’AN CITY IN CHINA”, utiliza PCR (reacción en cade de la polimerasa) para determinar los alelos HLA-A, -B, y -DRB1 en 516 individuos no relacionados y saludables de la población Han en Xi’an, China. Las frecuencias de alelos en los loci HLA-A, -B, y -DRB1 se estimaron mediante el método de recuento directo y las frecuencias haplotípicas se calcularon a partir de datos de genotipo mediante la maximización de la expectativa. Se encontró un total de 14 alelos de HLA-A, 33 alelos de HLA-B, y 13 alelos de HLA-DRB1. Los alelos más comunes fueron HLA-A * 02 (28,39%), A * 11 (19,19%), y A * 24 (16,28%); HLAB * 13 (11,05%), B * 15 (B62: 9,30%), y B * 51 (8,53%); y HLADRB1 * 15 (17,15%), DRB1 * 09 (13,18%), y DRB1 * 04 (10,85%). Los haplotipos más comunes de haplotipo HLA-AB-DRB1 eran HLA-A * 30-B * 13-DRB1 * 07 (3,93%), HLA-A * 02-B * 46-DRB1 * 09 (3,20%), y HLA -A * 33-B * 58-DRB1 * 17 (1,63%) (Shen, Et al, 2008).

Para destacar, en el trasplante de órganos, la compatibilidad entre donante y receptor de los haplotipos HLA es más importante que la compatibilidad entre los fenotipos, por lo tanto, se

podrían utilizar en la búsqueda del donante adecuado. En la actualidad, faltan datos de haplotipos de HLA, que justifica más estudios sobre polimorfismos genéticos de HLA (Shen, Et al, 2008).

Para la investigación de Arnaiz A. Et al (2006) titulado “LA SINGULARIDAD DE LOS AMERINDIOS SEGÚN LOS GENES HLA Y EL POBLAMIENTO DE AMÉRICA”, basado en el estudio de 14.968 cromosomas HLA de todo el mundo y en análisis estadísticos utilizando el método de Neighbour Joining y los análisis de correspondencia, junto con las distancias genéticas de Nei entre grupos étnicos, encontraron que aparentemente los Amerindios no se relacionan genéticamente con ninguna otra población del mundo. De acuerdo con los genes HLA, los Amerindios son los primeros habitantes de las Américas y estaban allí cuando llegaron oleadas de gentes hablando lenguas Na Dene (Atabascos, Navajos, Apaches) y Esquimales. Mientras se observa que en todas las otras poblaciones mundiales existe un gradiente de emparentamiento, que va en general concordando con la proximidad o lejanía geográfica, los Amerindios se sitúan aparte de todos (ARNAIZ, Et al, 2006).

En Londres, Arrieta E. Et al (2012) es su estudio “HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN PROFILES OF LATIN AMERICAN POPULATIONS: DIFFERENTIAL ADMIXTURE AND ITS POTENTIAL IMPACT ON HEMATOPOIETIC STEMCELL TRANSPLANTATION”, compararon los perfiles de los alelos HLA-A y HLA-B para las 31 poblaciones de América Latina y 61 ancestrales de Iberia, Italia, África Subsahariana y América. Los resultados muestran una amplia variación en los perfiles de HLA para las poblaciones de América Latina que se correlacionan con diferentes proporciones de mezcla. Las poblaciones de América Latina parecen estar organizados en al menos tres grupos con (1) una fuerte mezcla amerindia, (2) fuerte componente de raza caucásica, y (3) un gradiente Europeo-africana. Estos resultados implican que la evaluación del riesgo genético de trasplante de células madre hematopoyéticas en América Latina tiene que ser adaptado para diferentes subgrupos de la población, más que como un análisis de pan- hispanos /latinos (Arrieta E. Et al, 2012).

Antecedentes nacionales

En Colombia, la investigación “FRECUENCIAS ALÉLICAS, GENOTÍPICAS Y HAPLOTÍPICAS DEL SISTEMA HLA CLASE I Y II EN DONANTES DE UNA POBLACIÓN DEL SUROCCIDENTE COLOMBIANO” por Arrunategui, Et al (2013), incluyó 1230 donantes (vivos y fallecidos) evaluados en el protocolo para trasplante renal y/o de médula ósea de la Fundación Valle del Lili para su tipificación alélica, genotípica y haplotípica. Identificaron 20 alelos para los locus HLA-A, 29 HLA-B y 13 HLADRB1, siendo los más frecuentes A*02 (25%), B*35 (17,7%) y DRB1*04 (23%). Los haplotipos más frecuentes para dos loci fueron A*24B*35(8,9%), B*35DRB*04 (8,1%) y A*24DRB*04 (10,9%) y para tres loci A*24B*35DRB1*04 (5,4%) y A*24B*40DRB1*04 (3,2%). Concluyendo, el estudio permitió conocer las frecuencias génicas esta población, lo que ayudará a calcular la probabilidad que tiene un receptor altamente sensibilizado hipersensibilizado, que se encuentre en lista de espera para trasplante renal, de encontrar un donante compatible en el suroccidente colombiano.

Para Rodríguez, Et al (2007) en “FRECUENCIAS ALÉLICAS, GENOTÍPICAS Y HAPLOTÍPICAS HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 EN DONANTES FALLECIDOS, MEDELLÍN, COLOMBIA” se evaluaron 926 donantes a los cuales se les realizó la tipificación HLA-A, -B, -DRB1 por PCR-SSP (single specific primer-polymerase chain reaction) de mediana resolución. En los cuales se identificaron 22, 43 y 14 alelos para los loci HLA-A, -B, -DRB, respectivamente, de los cuales los más frecuentes fueron: A*02, A*24, B*35 y DRB1*04. Los haplotipos más frecuentes fueron HLA-A*24, B*35 (7,7%), HLA-B*35 DRB1*04 (6,4%) y HLA-A*24, DRB1*04 (8,9%) para HLA-A, -DRB1, y para 3 loci fueron HLA-A*24, B*35, DRB1*04 (4,6%) y HLA-A*24, B*61, DRB1*04 (2,0%). Los anteriores resultados corroboran la composición étnica de la población analizada, en la cual predomina el grado de mezcla caucásica, a diferencia de otras latinoamericanas (RODRÍGUEZ, Et al, 2007).

Asimismo, Aria, Et al (2010), “ANALYSIS OF HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 ALLELIC, GENOTYPIC, AND HAPLOTYPIC FREQUENCIES IN COLOMBIAN POPULATION”, evaluaron 561 pacientes de diferentes regiones colombianas, atendidos en 8 laboratorios clínicos de la Clínica Colsanita S.A., donde se tipificó los HLA-A, -B Y -DRB1 vía PCR-SSP, y se estimó la frecuencia alélica, genotípica y haplotípica. Se identificaron 19 alelos para los loci HLA-A, 28 HLA-B y 15 HLA-DRB1. Obtuvieron de resultado: los alelos más frecuentes fueron A*24 (26.2%), A*02 (26%), B*35(22.7%), y DRB1*04 (24%); los genotipos más frecuentes fueron A*02,24 (14.2%), B*07,35 (5.5%), DRB1*01,04, y DRB1*04,04 (6.9%); los haplotipos fueron HLA A*24, B*35 (9.2%), A*24, DRB1*04 (8.1%); B*35, DRB1*04 (7.8%), A*2 DRB1*04 (7.4%). Siendo importante ya que este estudio permite cálculos de probabilidad de compatibilidad que se deben realizar para trasplantes de órganos.

Antecedentes locales

En nuestra región, Ossa, Et al (2009), con su estudio titulado “FRECUENCIAS ALÉLICAS Y HAPLOTÍPICAS DEL SISTEMA HLA CLASE I (LOCI A*, B*) EN UNA POBLACIÓN DE INDÍGENAS MOTILÓN-BARÍ, NORTE DE SANTANDER, COLOMBIA” determinaron la frecuencia haplotípica para el Sistema HLA CLASE I por medio de la técnica PCR-SSP en 72 indígenas integrantes de la población Motilón-Bari del Catatumbo, Norte de Santander. Encontrando la frecuencia alélica más común: HLA-A*02(47.14%), A*24(47.14%), y B*65(40%), B*8(32.86%). Los haplotipos más frecuentes: A*24 B*65 (32.35%), A*02 B*08 (17.64%) y A*02 B*35 (11.76%).

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo General.

- Establecer el origen étnico de la población mestiza colombiana mediante los sistemas HLA-A, B y DRB1.

2.2. Objetivos Específicos.

- Constituir la relación de la población mestiza colombiana con otras poblaciones a nivel mundial mediante frecuencias alélicas de los loci HLA-A, B y DRB1, utilizando el método de reconstrucción filogénica basado en distancias génicas: UPGMA Neighbor Joining, y Análisis de Componentes Principales.
- Comprobar la relación de la población mestiza colombiana con otras poblaciones a nivel mundial mediante frecuencias haplotípicas de los loci HLA-A, B, DRB1, utilizando el método de reconstrucción filogénica basado en distancias génicas: UPGMA Neighbor Joining, y Análisis de Componentes Principales.
- Prever el grado de mestizaje de la población colombiana con los grupos étnicos caucásicos, amerindios, asiáticos y africanos mediante frecuencias haplotípicas de los loci HLA-A-B-DRB1 por medio del programa GeneClass 2.0.

3. 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 (www.allelefrequencies.net), 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 (OSSA, Et al, 2009).

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.

3.1 Relación de la población mestiza colombiana con otras poblaciones a nivel mundial mediante frecuencias alélicas de los loci HLA A, B y DRB1.

Como ya se mencionó, las 189 poblaciones a nivel mundial se agruparon en las cuatro principales etnias que coexisten hoy en día, de la siguiente forma:

Para la etnia Amerindia se tomaron 13 poblaciones: México, Perú, Venezuela, Brasil, Paraguay, Canadá, Bolivia, Guatemala, Chile, Costa Rica, Argentina, Ecuador y Colombia; con un total de 2810 (ANEXO)).

De la etnia Europea se tomaron 23 poblaciones: Albania, Austria, Bosnia Her, Bulgaria, Croacia, Inglaterra, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda del sur, Italia, Holanda, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, España, Suecia, Reino Unido, Gales, Serbia, Eslovaquia y Irlanda del norte; con un total de 395908 muestras de 68 estudios (ANEXO).

En cuanto la etnia Asiática se tomaron 9 poblaciones: Japón, Mongolia, Korea del sur, China, Malasia, Singapur, Taiwán, Tailandia y Vietnam; con un total de 122177 muestras de 38 estudios (ANEXO).

Para la etnia Africana se tomaron 16 poblaciones: Burkina Faso, Camerún, Ghana, Guinea, Mozambique, Nigeria, Rwanda, Kenia, Senegal, Uganda, Zambia, Republica Central de África, Zimbabwe, Cabo Verde, Sur de Sudan y Mali; con un total de 3752 muestras de 29 estudios (ANEXO).

En lo referente a la muestra de la población mestiza colombiana se utilizó una base de datos de 1368 personas 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 (OSSA, Et al, 2009) (ANEXO).

Por ultimo para la población Colombiana se revisaron cuatro estudios: laboratorio de Inmunología de la Universidad de Antioquia (RODRÍGUEZ *Et al.*, 2007); Clínica Colsánitas en Bogotá (ARIAS, *Et al.*, 2010); Universidad Javeriana en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Militar Central de Bogotá (ÁVILA *et al.*, 2010); Laboratorio de Inmunología de Trasplantes Fundación Valle de Lili (ARRUANATEGUI, Et al, 2013), en total estos estudios proporcionaron una muestra total de 3071 personas (ANEXO).

Seguidamente mediante un programa estadístico básico de computadora se obtienen las frecuencias alélicas de los loci HLA-A, HLA-B y HLA-DRB1 para cada una de estas poblaciones utilizando la siguiente formula:

$((\text{SUMAPRODUCTO}(A,B))/(\text{SUMA}(B)))$, donde A son las frecuencias alélicas en decimales y B el tamaño de las muestras.

Ejemplo de la frecuencia acumulada de un país que tiene: Estudio 1 y Estudio 2.

$((\text{SUMAPRODUCTO } (A1:A2,B1:B2))/(\text{SUMA}(B1:B2))$, donde A1 es la frecuencia en decimales del primer estudio, A2 es la frecuencia en decimales del segundo estudio, B1 es la población del primer estudio y B2 la población del segundo estudio.

Para el cálculo de las frecuencias de cada etnia se incluyen las frecuencias alélicas acumuladas de cada población y se aplica la misma fórmula pero cambiando de estudios a países.

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 génica 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.

El proceso para diseño de los cladogramas de este estudio fue el siguiente:

1. Se realizó un cladograma para cada loci por separado en los cuales se incluyó las 189 poblaciones agrupadas en las 4 etnias, la población colombiana y la población mestiza colombiana, luego se obtuvieron combinaciones entre los loci HLA-A con HLA-B y entre los loci HLA-A, HLA-B y HLA-DRB1, con las mismas poblaciones.
2. Se escogieron los países más representativos y con mayor cantidad de muestra de cada etnia y se relacionaron tanto con la población mestiza de Colombia como con la población colombiana, para observar su relación en cuanto a su ubicación en un mismo plano factorial, utilizando los loci HLA A-B-DRB1 en conjunto.

Por último, se realizan los Análisis de Componentes Principales. Aunque se dispone de diferentes métodos estadísticos multivariados, se utiliza el Análisis de Componentes Principales (PCA), ya que, tiene como objetivo representar en un espacio de baja dimensión problemas con varias variables numéricas. Posteriormente de elegir el método, se realiza análisis de componentes principales por medio de la herramienta XLSTAT 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.

El ACP consiste en llevar a cabo una combinación lineal de todas las variables de modo que el primer componente principal sea una combinación que explique la mayor proporción de la varianza de la muestra, el segundo, la segunda mayor proporción de la varianza y que a su vez esté incorrelacionado con el primero y así sucesivamente (Jones, Et al, 2013).

El proceso para el análisis de Componentes Principales de este estudio fue el siguiente:

1. Se analizan las frecuencias alélicas de cada locus HLA A, B y DRB1 de las etnias y se correlacionaron con la población mestiza colombiana.
2. Se analizan las frecuencias alélicas de dos locus HLA A-B de las etnias y se correlacionaron con la población mestiza colombiana.
3. Se analizan las frecuencias alélicas de tres locus HLA A-B-DRB1 de las etnias y se correlacionaron con la población mestiza colombiana.

a. Relación de la población mestiza colombiana con otras poblaciones a nivel mundial mediante frecuencias haplotípicas de los loci HLA-A, B y DRB1.

Para el estudio de los haplotipos se tomó 65 poblaciones a nivel mundial las cuales se agruparon en cuatro etnias y en haplotipos HLA A-B y HLA A-B-DRB1 con frecuencias superiores a 0.05, de la siguiente forma:

- Haplotipo HLA A-B:

Para la etnia Amerindia se tomaron 2 poblaciones: Alaska Yupik y North American Native; con un total de 439 muestras.

De la etnia Europea se tomaron 3 poblaciones: Irlanda del Norte, Rumania y Grecia; con un total de 1848 muestras de 3 estudios.

En cuanto la etnia Asiática se tomaron 4 poblaciones: Mongolia, Corea del Sur, Singapur y Taiwán; con un total de 8327 muestras de 19 estudios.

Para la etnia Africana se tomaron 6 poblaciones: Kenia, Uganda, Camerún, Zambia y Mali; con un total de 940 muestras de 5 estudios.

Para la población Colombiana se revisaron cuatro estudios: laboratorio de Inmunología de la Universidad de Antioquia (RODRÍGUEZ *Et al.*, 2007); Clínica Colsánitas en Bogotá (ARIAS, *Et al.*, 2010); Laboratorio de Inmunología de Trasplantes Fundación Valle de Lili (ARRUANATEGUI, *Et al.*, 2013), en total estos estudios proporcionaron una muestra total de 2717 personas.

- Haplotipo HLA A-B-DRB1:

Para la etnia Amerindia se tomaron 2 poblaciones: México y Costa Rica; con un total de 605 muestras de 5 estudios.

De la etnia Europea se tomaron 8 poblaciones: Portugal, Croacia, Bulgaria, Irlanda del Norte, Suecia, Alemania, Grecia y Wales; con un total de 62638 muestras de 13 estudios.

En cuanto la etnia Asiática se tomaron poblaciones: China, Corea del Sur, Tailandia y Taiwán; con un total de 47481 muestras de 14 estudios.

Para la etnia Africana se tomaron 3 poblaciones: Cabo Verde, Mozambique y Guinea; con un total de 329 muestras de 4 estudios.

En lo referente a la muestra de la población mestiza colombiana se utilizó una base de datos de 1368 personas 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 (OSSA, *Et al.*, 2009).

Para la población Colombiana se revisaron cuatro estudios: laboratorio de Inmunología de la Universidad de Antioquia (RODRÍGUEZ *Et al.*, 2007); Universidad Javeriana en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Militar Central de Bogotá (ÁVILA *et al.*, 2010); Laboratorio de Inmunología de Trasplantes Fundación Valle de Lili (ARRUANATEGUI, *Et*

al, 2013), en total estos estudios proporcionaron una muestra total de 2353 personas (ANEXO).

Seguidamente mediante un programa estadístico básico de computadora se obtienen las frecuencias Haplotípicas de HLA A-B y HLA A-B-DRB1 para cada una de estas poblaciones utilizando la siguiente fórmula:

$((\text{SUMAPRODUCTO}(A,B))/(\text{SUMA}(B)))$, donde A son las frecuencias haplotípicas en decimales y B el tamaño de las muestras.

Ejemplo de la frecuencia acumulada de un país que tiene: Estudio 1 y Estudio 2.

$((\text{SUMAPRODUCTO}(A1:A2,B1:B2))/(\text{SUMA}(B1:B2)))$, donde A1 es la frecuencia en decimales del primer estudio, A2 es la frecuencia en decimales del segundo estudio, B1 es la población del primer estudio y B2 la población del segundo estudio.

Para el cálculo de las frecuencias de cada etnia se incluyen las frecuencias haplotípicas acumuladas de cada población y se aplica la misma fórmula pero cambiando de estudios a países.

Posteriormente se utilizaron las frecuencias haplotípicas 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 génica de Nei's 1972 y se introdujeron estos datos 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.

El proceso para diseño de los cladogramas de este estudio fue el siguiente:

1. Se realizaron cladogramas para los haplotipos HLA A-B y HLA A-B-DRB1 en los cuales se incluyó las 65 poblaciones agrupadas en las 4 etnias, la población colombiana y la población mestiza colombiana.

Por último, se realizan los Análisis de Componentes Principales. Aunque se dispone de diferentes métodos estadísticos multivariados, se utiliza el Análisis de Componentes

Principales (PCA), ya que, tiene como objetivo representar en un espacio de baja dimensión problemas con varias variables numéricas. Posteriormente de elegir el método, se realiza 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.

El ACP consiste en llevar a cabo una combinación lineal de todas las variables de modo que el primer componente principal sea una combinación que explique la mayor proporción de la varianza de la muestra, el segundo, la segunda mayor proporción de la varianza y que a su vez esté incorrelacionado con el primero y así sucesivamente (Jones, Et al, 2013).

El proceso para el análisis de Componentes Principales de este estudio fue el siguiente:

1. Se analizan las frecuencias alélicas de cada locus HLA A, B y DRB1 de las etnias y se correlacionaron con la población mestiza colombiana.
2. Se analizan las frecuencias alélicas de dos locus HLA A-B de las etnias y se correlacionaron con la población mestiza colombiana.
3. Se analizan las frecuencias alélicas de tres locus HLA A-B-DRB1 de las etnias y se correlacionaron con la población mestiza colombiana.

4. RESULTADOS:

4.1 Relacion de la población mestiza colombiana con las principales etnias que coexisten hoy en día, mediante las frecuencias alélicas de los locus HLA A, HLA B Y HLA DRB1.

4.1.1 Locus HLA-A:

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 genética estrecha entre la población mestiza colombiana y la etnia Amerindia, siendo su distancia genética de 0.09002 según la matriz de distancia obtenida. La etnia más distante a la población mestiza colombiana es la etnia Africana con una distancia genética de 0.44179 (tabla 2).

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 gráfico 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).

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

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

Nº	Etnia	Distancia Génica
1	AFRICANA	0.44179
2	CAUCASICA	0.13124
3	ASIATICA	0.12738
4	AMERINDIA	0.09002

Tabla 2. Distancias genéticas locus HLA-A, calculadas con método Nei 1972.

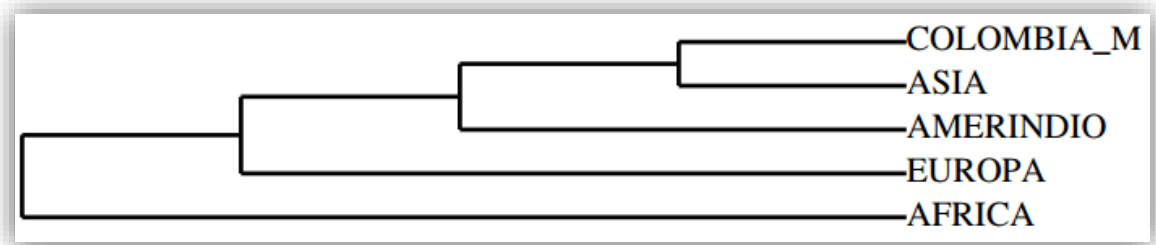


Figura 1. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población mestiza colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencias alélicas del locus HLA-A.

4.1.2 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 3.

En este locus la población mestiza colombiana se relacionó más estrechamente con la etnia Caucásica que con la etnia Amerindia, siendo sus distancias génicas de 0.20796 y 0.33257 respectivamente, según la matriz de distancia obtenida. La etnia más distante a la población mestiza colombiana es la etnia Africana con una distancia genética de 0.74013 (tabla 4).

La matriz de distancia en el cladograma se agrupó en dos subgrupos, el primero compuesto por Asia y África, y el segundo por la población mestiza colombiana, Amerindios y Europa. En esta gráfica 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	%
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 3. Frecuencias alélicas del locus HLA B, de la población mestiza colombiana.

Nº	Etnia	Distancia Génica
1	AFRICANA	0.74013
2	CAUCASICA	0.20796
3	ASIATICA	0.98573
4	AMERINDIA	0.33257

Tabla 4. Distancias genéticas locus HLA-B, calculadas con método Nei 1972.

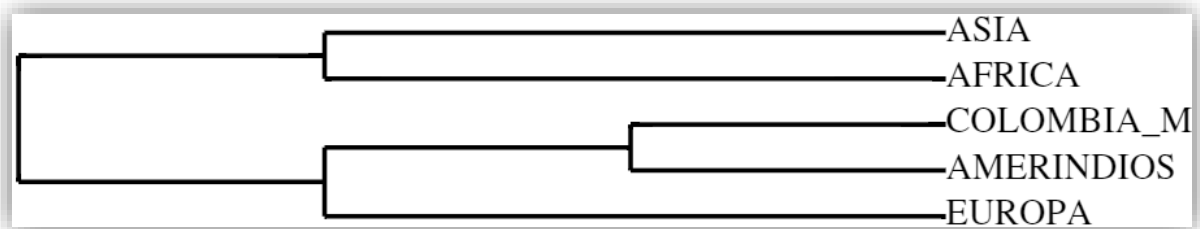


Figura 2. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población mestiza colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencias alélicas del locus HLA-B.

4.1.3 Locus HLA- DRB1:

Para este locus 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 5.

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 genética con la población mestiza colombiana es la etnia Amerindia con 0.19767 de distancia, seguida de la etnia caucásica con 0.25548 de distancia; la etnia más distante es la etnia Africana con una distancia genética de 0.53958 según matriz obtenida (tabla 6).

En el cladograma se observa claramente la relación entre distancias genéticas de la población mestiza colombiana con la etnia Amerindia, ya que se subdividen del mismo nodo interno (figura 3).

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

Nº	Etnia	Distancia Génica
1	AFRICANA	0.53958
2	CAUCASICA	0.25548
3	ASIATICA	0.28354
4	AMERINDIA	0.19767

Tabla 6. Distancias genéticas locus HLA-DRB1, calculadas con método Nei 1972.

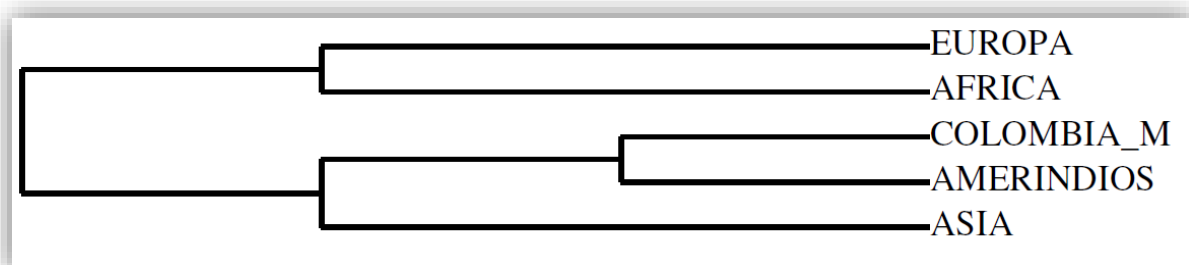


Figura 3. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población mestiza colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencias alélicas del locus HLA-DRB1.

4.1.4 Locus HLA A-B-DRB1:

Comparando las frecuencias de los tres locis en estudio se obtuvo una diferenciación genética muy baja entre la población mestiza colombiana y las etnias Amerindia y Caucásica, con una relación de tan solo 0.00984 entre estas dos últimas, siendo la más baja la etnia Amerindia con 0.18090 de distancia génica. La etnia más distante en relación a la población mestiza Colombia fue la etnia africana con 0.54506 de distancia génica (tabla 7).

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).

N°	Etnia	Distancia Génica
1	AFRICA	0.54506
2	EUROPA	0.19074
3	ASIA	0.31385
4	AMERINDIOS	0.18090

Tabla 7. Distancias genéticas loci HLA A-B-DRB1, calculadas con método Nei 1972.

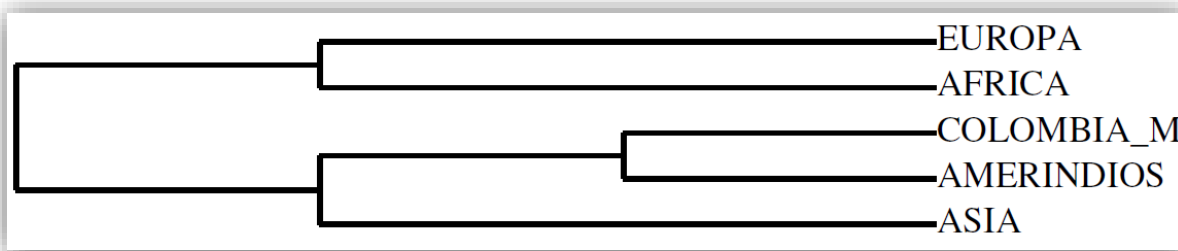


Figura 4. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población mestiza colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencias alélicas del loci HLA A-B-DRB1.

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 (figura 5). La población más cercana a la población mestiza colombiana fue Costa Rica con una distancia génica de 0.12767 y la más lejana fue Zimbabwe con una distancia de 0.75962, poblaciones representativas de la etnia Amerindia y de la etnia Africana respectivamente (tabla 8).

N°	Poblaciones	Distancias Genéticas
1	GANA	0.67235
2	CAMERUN	0.66561
3	RWANDA	0.58233
4	NIGERIA	0.66850
5	MOZAMBIQUE	0.71221
6	ZIMBABWE	0.75962
7	GUINEA	0.52849
8	IRLANDA DEL SUR	0.35660
9	HOLANDA	0.28556
10	PORTUGAL	0.17824
11	ITALIA	0.21590
12	ALEMANIA	0.21216
13	INGLATERRA	0.28036
14	ESPAÑA	0.28756
15	JAPON	0.24694
16	MONGOLIA	0.23592
17	COREA DEL SUR	0.22039
18	CHINA	0.36784
19	SINGAPUR	0.50632
20	TAIWAN	0.55404
21	TAILANDIA	0.44889
22	BOLIVIA	0.30156
23	GUATEMALA	0.17642
24	CHILE	0.20570
25	COSTA RICA	0.12767
26	ARGENTINA	0.39282
27	MEXICO	0.23349
28	PERU	0.23102
29	VENEZUELA	0.34054
30	BRASIL	0.38859

Tabla 8. Distancias genéticas loci HLA A-B-DRB1, de las poblaciones más representativas de cada etnia, calculadas con método Nei 1972.

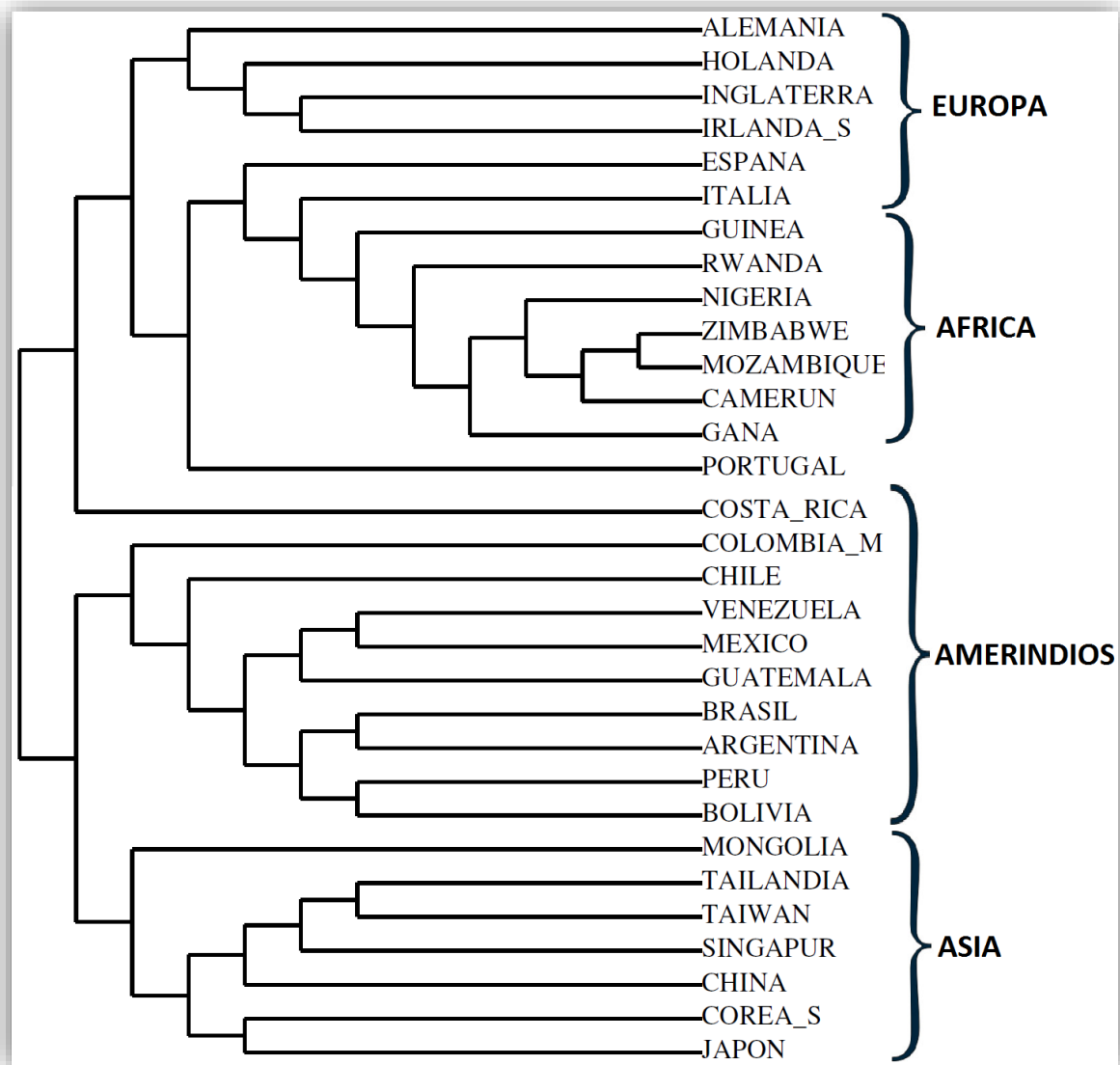


Figura 5. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población mestiza colombiana y algunas de las poblaciones representativas de cada etnia, según frecuencias alélicas del loci HLA A-B-DRB1.

4.2 Relación de la población mestiza colombiana con las principales etnias que pueblan el mundo, mediante frecuencias haplotípicas HLA A-B y HLA A-B-DRB1.

4.2.1 Haplotipo A-B:

Se observaron 8 haplotipos, de los cuales solamente 1 tuvo una frecuencia superior al 5% HLA A-B, A*01-B*35, convirtiendolo entonces como el haplotipo mas comun (tabla 9).

Para este haplotipo la población colombiana quedo estrechamente ligada a la etnia Amerindia con una distancia génica de 0.07655; no obstante la etnia Caucásica también tiene una relación cercana a la población colombiana con una distancia génica de 0.09380. La etnia más disímil fue la Asiática con 0.18781 de distancia génica (tabla 10).

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.

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

Nº	Etnia	Distancia Génica
1	AFRICA	0.12696
2	EUROPA	0.09380
3	ASIA	0.18781
4	AMERINDIOS	0.07655

Tabla 10. Distancias genéticas según haplotipo HLA A-B, calculadas con método Nei 1972.

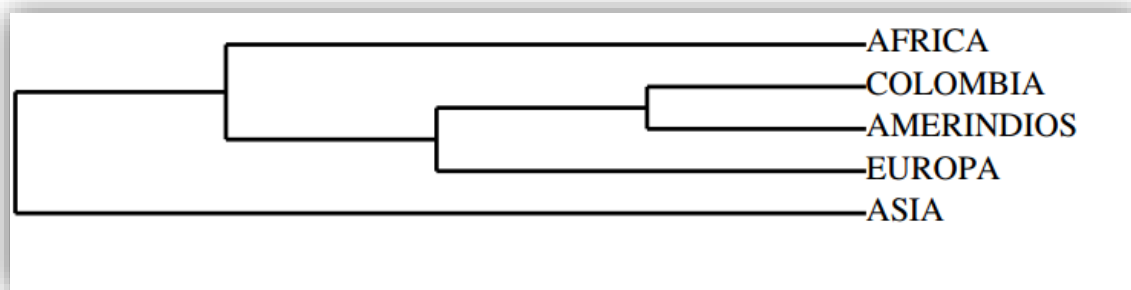


Figura 6. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencia haplotípica HLA A-B.

4.2.2 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, convirtiendolo entonces como el haplotipo mas comun (tabla 11).

Según la distancia génica obtenida para este haplotipo la población mestiza colombiana está estrechamente emparentada con la etnia Amerindia, con una distancia génica de 0.10075; la etnia más distante es la Caucásica con 0.22178 de distancia génica como se muestra en la tabla 12.

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.

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

Nº	Etnia	Distancia Génica
1	AFRICA	0.17977
2	EUROPA	0.22178
3	ASIA	0.19568
4	AMERINDIOS	0.10075

Tabla 12. Distancias genéticas según haplotipo HLA A-B-DRB1, calculadas con método Nei 1972.

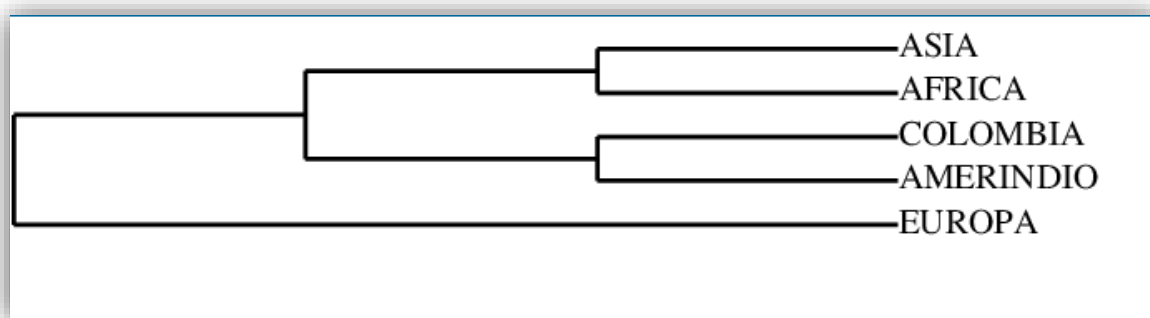


Figura 6. Cladograma Neighbor-Joining mostrando la relación entre la población colombiana y las principales etnias del mundo, según frecuencia haplotípica HLA A-B-DRB1.

Se obtuvieron siete haplotipos en la población mestiza colombiana, los cuales se compararon con los haplotipos de las cuatro etnias en las que se agrupó 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 13).

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

4.3 ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (PCA)

4.3.1 Frecuencias alélicas

4.3.1.1 Población Mestiza Colombiana vs Etnias: Frecuencias Alélicas HLA A.

La tabla 7 presentan los valores propios, la variabilidad individual y acumulada porcentualmente de los mismos. Estos referencian la proporción de varianza total explicada por cada factor para una solución rotada. Siendo el objetivo de realizar una “solución rotada”, ayudar a interpretar los resultados, en el supuesto de que no quede claro en la solución que se hiciera inicialmente sin rotar. La rotación no afecta el porcentaje de varianza explicada por el modelo.

Por medio de las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 14, 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.

	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 14. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas LA-A.

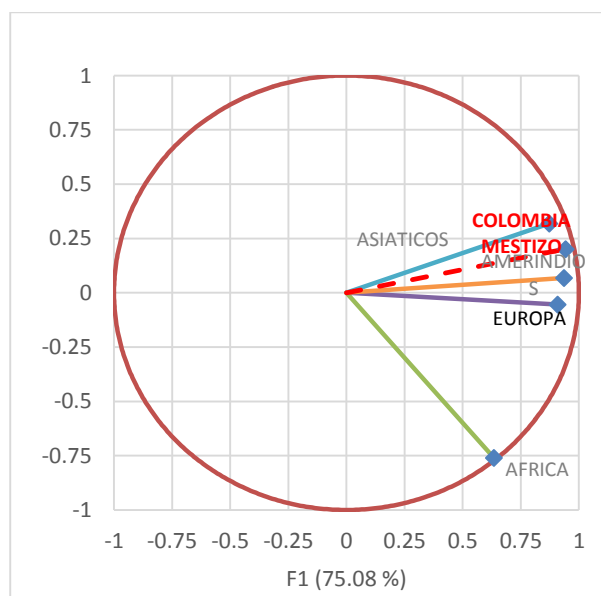


Figura 7. PAC Etnias y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-A.

4.3.1.2 Población Mestiza Colombiana vs Etnias: frecuencias alélicas HLA B.

A través de las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 15, se puede observar que el factor 1 factor 3 explica un 88,145% de la varianza total de la matriz. Sumando el porcentaje del cuarto factor se obtiene un 97,223% de la variabilidad total.

	F1	F2	F3	F4	F5
Valor propio	2.701	0.997	0.709	0.454	0.139
Variabilidad (%)	54.010	19.946	14.189	9.078	2.777
% acumulado	54.010	73.956	88.145	97.223	100.000

Tabla 15. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-B.

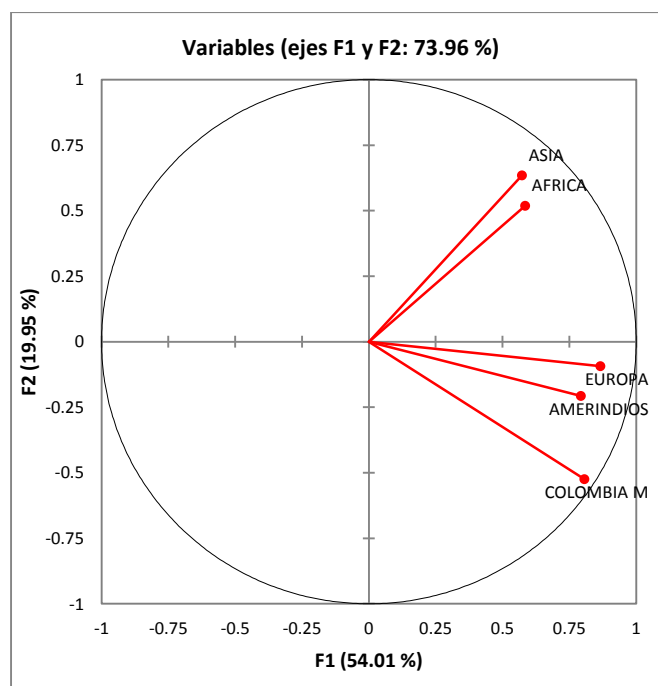


Figura 8. PAC Etnias y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-B.

4.3.1.3 Población Mestiza Colombiana vs Etnias: frecuencias alélicas HLA DRB1

Por medio de las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 16, se puede observar que el factor 1 y factor 2 explica un 79.405% de la varianza total de la matriz. Sumando el porcentaje del tercer factor se obtiene un 93,094% de la variabilidad total.

	F1	F2	F3	F4	F5
Valor propio	2.291	1.679	0.684	0.236	0.110
Variabilidad (%)	45.829	33.576	13.689	4.711	2.195
% acumulado	45.829	79.405	93.094	97.805	100.000

Tabla 16. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-DRB1

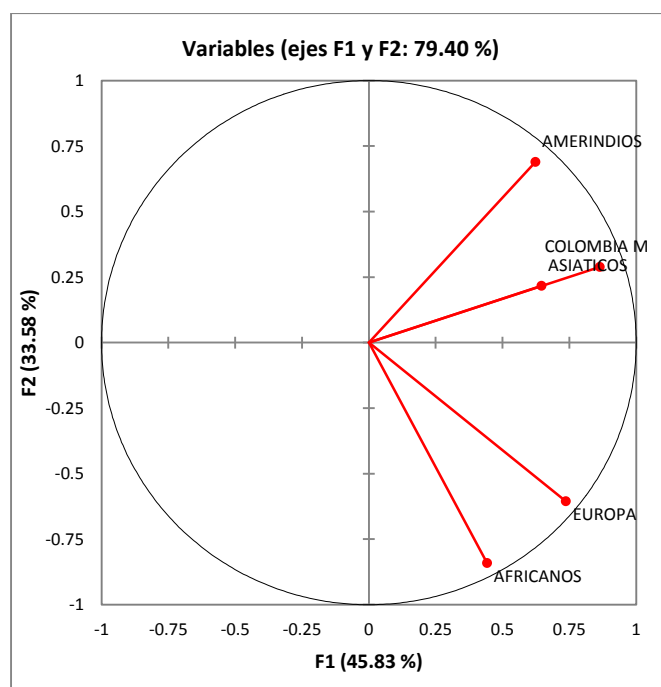


Figura 9. PAC Etnias y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-DRB1

4.3.1.4 Población Mestiza Colombiana vs Etnias: frecuencias alélicas HLA A-B.

Por medio de las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 17, se puede observar que el factor 1 y factor 2 explica un 83,043% de la varianza total de la matriz. Sumando el porcentaje del tercer factor se obtiene un 91,421% de la variabilidad total.

	F1	F2	F3	F4	F5
Valor propio	3.449	0.703	0.419	0.298	0.131
Variabilidad (%)	68.982	14.060	8.378	5.952	2.628
% acumulado	68.982	83.043	91.421	97.372	100.000

Tabla 17. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA A-B.

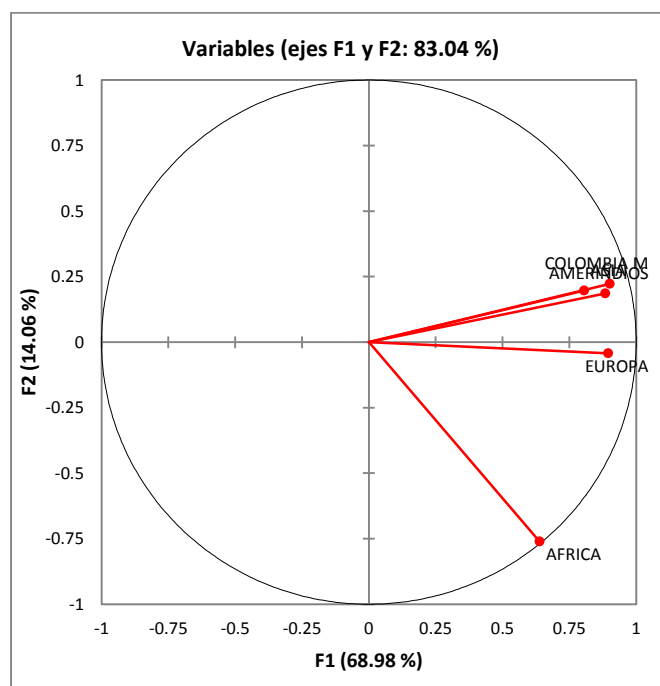


Figura 10. PAC Etnias y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA A-B.

4.3.1.5 Población Mestiza Colombiana vs Etnias: frecuencias alélicas HLA A-B-DRB1.

Según las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 11, se puede observar que el factor 1 y 8factor 2 explica un 82,577% de la varianza total de la matriz. Sumando el porcentaje del tercer factor se obtiene un 91,471% de la variabilidad total.

	F1	F2	F3	F4	F5
Valor propio	3.249	0.880	0.445	0.303	0.124
Variabilidad (%)	64.982	17.596	8.894	6.058	2.470
% acumulado	64.982	82.577	91.471	97.530	100.000

Tabla 18. Relación de las Etnias y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-B-DRB1.

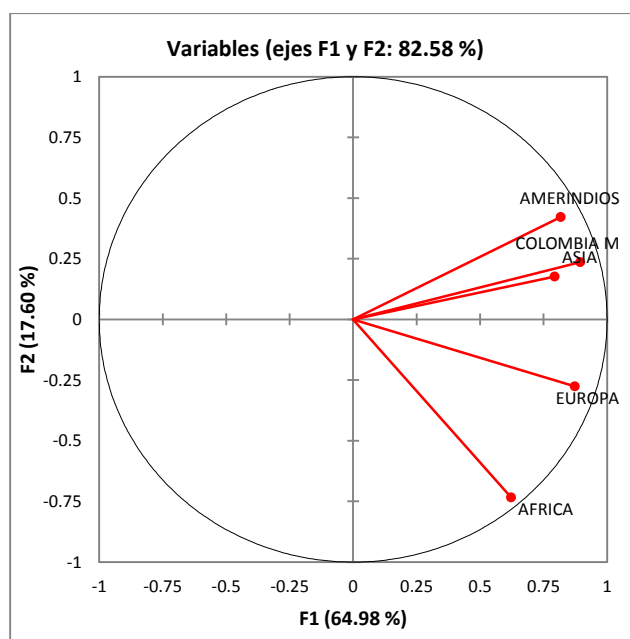


Figura 11. PAC Etnias y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA-A-B-DRB1.

4.3.1.6 Población Mestiza Colombiana vs Población mundial: frecuencias alélicas HLA A-B-DRB1

Por medio de las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 19, se puede observar que el factor 1 a factor 4 explica un 82,577% de la varianza total de la matriz, cuando comparamos las poblaciones más representativas de cada etnia contra las población mestiza colombiana.

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Valor propio	16.59 2	5.427	2.593	2.098	0.622	0.612	0.439	0.436	0.379	0.266
Variabilidad (%)	53.52 1	17.50 7	8.366	6.769	2.006	1.976	1.417	1.406	1.222	0.858
% acumulado	53.52 1	71.02 8	79.39 4	86.16 3	88.16 9	90.14 5	91.56 2	92.96 8	94.189	95.04 7
F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20	F21
0.222	0.206	0.184	0.143	0.125	0.111	0.094	0.090	0.075	0.069	0.048
0.715	0.664	0.595	0.460	0.405	0.357	0.303	0.290	0.242	0.223	0.154
95.762	96.42 6	97.02 1	97.48 1	97.88 6	98.24 3	98.54 6	98.83 6	99.07 8	99.301	99.45 5
F22	F23	F24	F25	F26	F27	F28	F29	F30	F31	
0.042	0.035	0.023	0.020	0.017	0.013	0.008	0.007	0.003	0.001	
0.134	0.113	0.075	0.064	0.054	0.042	0.027	0.024	0.009	0.002	
99.589	99.70 2	99.77 7	99.84 2	99.89 6	99.93 8	99.96 5	99.98 9	99.99 8	100.00 0	

Tabla 19. Relación de las Poblaciones mundiales y la Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA A-B-DRB1.

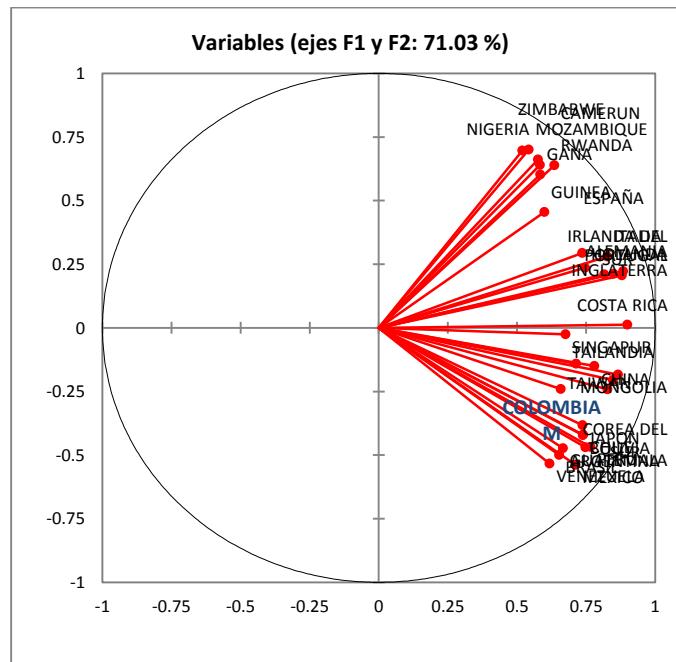


Figura 12. PAC Población mundial y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias Alélicas HLA A-B-DRB1.

4.3.2 Frecuencias haplotípicas

4.3.2.1 Población Colombiana Medellín vs Etnias

Según las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 20, se puede observar que el factor 1 a factor 3 explica un 91.64% de la varianza total de la matriz, cuando comparamos las frecuencias haplotípicas de Medellín vs las etnias mundiales escogidas.

	F1	F2	F3	F4	F5
Valor propio	1.296	1.175	1.112	1.086	0.332
Variabilidad (%)	25.913	23.494	22.231	21.729	6.633
% acumulado	25.913	49.407	71.638	93.367	100.000

Tabla 20. Relación de las Etnias y la Población Colombiana Medellín: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

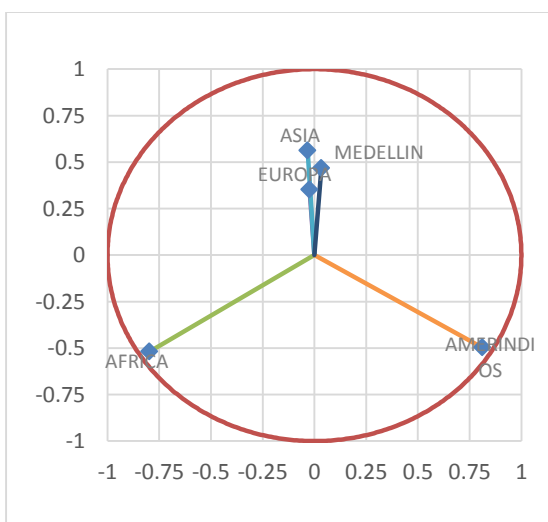


Figura 13. PAC Etnias y la Población Colombiana Medellín: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

4.3.2.2 Población Colombiana Universidad Javeriana vs Etnias

Las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 21, se puede observar que el factor 1 a factor 3 explica un 71.522% de la varianza total de la matriz, cuando comparamos las frecuencias haplotípicas de la Universidad Javeriana vs las etnias mundiales escogidas.

	F1	F2	F3	F4	F5
Valor propio	1.332	1.137	1.107	1.041	0.383
Variabilidad (%)	26.636	22.739	22.147	20.827	7.651
% acumulado	26.636	49.375	71.522	92.349	100.000

Tabla 21. Relación las Etnias y la Población Colombiana Universidad Javeriana: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

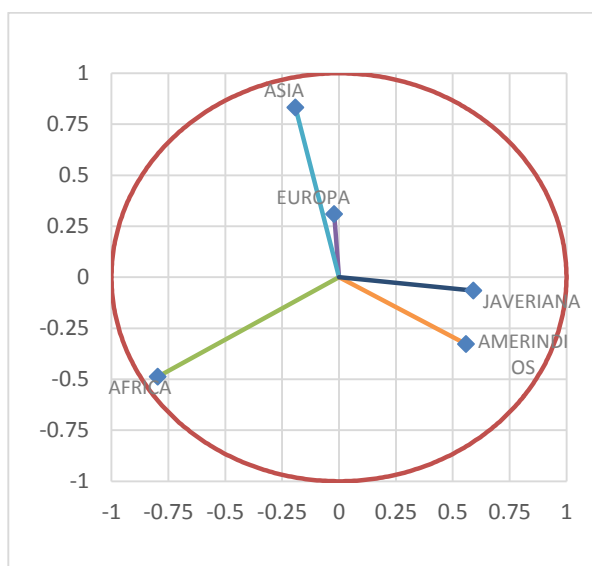


Figura 14. PAC Etnias y la Población Colombiana Universidad Javeriana: Frecuencias haplotípicas HLA-A.

4.3.2.3 Población Colombiana Suroccidente vs Etnias

Las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 22, se puede observar que el factor 1 a factor 3 explica un 76.42% de la varianza total de la matriz, cuando comparamos las frecuencias haplotípicas del Suroccidente del país vs las etnias mundiales escogidas.

	F1	F2	F3	F4	F5
Valor propio	1.516	1.175	1.130	0.762	0.417
Variabilidad (%)	30.317	23.494	22.609	15.240	8.340
% acumulado	30.317	53.811	76.420	91.660	100.000

Tabla 22. Relación las Etnias y la Población Colombiana Suroccidente: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

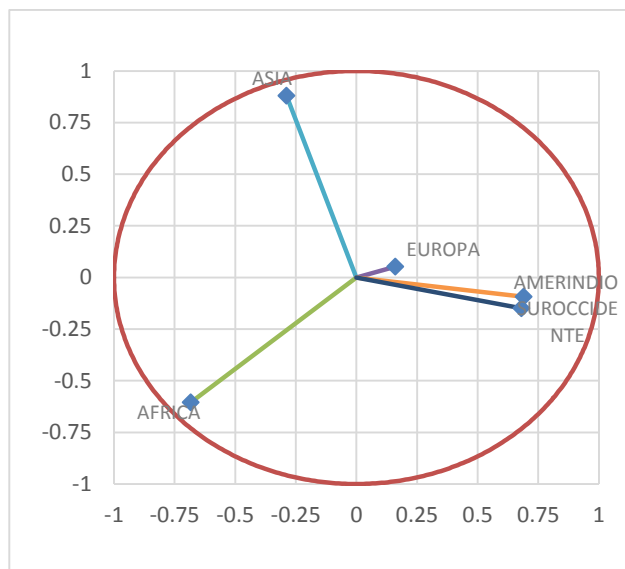


Figura 15. PAC Etnias y la Población Colombiana Suroccidente: Frecuencias haplotípicas HLA-A.

4.3.2.4 Población Colombiana Medellín, Universidad Javeriana, Suroccidente, Mestiza Colombiana vs Etnias

Las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 23, se puede observar que el factor 1 a factor 6 explica un 84.501% de la varianza total de la matriz, cuando comparamos las frecuencias haplotípicas de los estudios seleccionados realizado en el país (Medellín, Javeriana, Suroccidente) vs las etnias mundiales escogidas. Donde se observa como la comunidad antioqueña seleccionada se acerca a los europeos, y los demás estudios en Colombia se acercan a los Amerindios.

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Valor propio	2.375	1.213	1.096	1.059	1.016	0.847	0.792	0.390	0.213
Variabilidad (%)	26.384	13.473	12.181	11.770	11.284	9.409	8.796	4.335	2.368
% acumulado	26.384	39.857	52.038	63.808	75.092	84.501	93.297	97.632	100.000

Tabla 23. Relación las Etnias y la Población Colombiana y Población Mestiza Colombiana: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

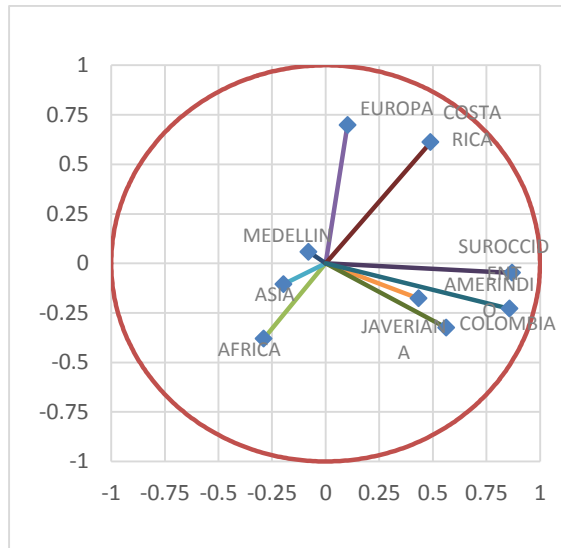


Figura 16. PAC Etnias y la Población Colombiana Sueroccidente: Frecuencias haplotípicas HLA-A.

4.3.2.5 Población Promedio Colombiana vs Etnias

Las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 24, se puede observar que el factor 1 a factor 4 explica un 89,063% de la varianza total de la matriz, cuando comparamos las frecuencias haplotípicas de los estudios seleccionados realizado en el país (Medellín, Javeriana, Sueroccidente y Colombia Mestizo) vs las etnias mundiales escogidas. Donde se observa que el promedio de lade los estudios tomados, se relacionan a los Amerindios.

	F1	F2	F3	F4	F5
Valor propio	1.421	1.141	1.079	0.813	0.547
Variabilidad (%)	28.413	22.815	21.573	16.262	10.937
% acumulado	28.413	51.228	72.801	89.063	100.000

Tabla 24. Relación las Etnias y la Población Promedio Colombiana: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

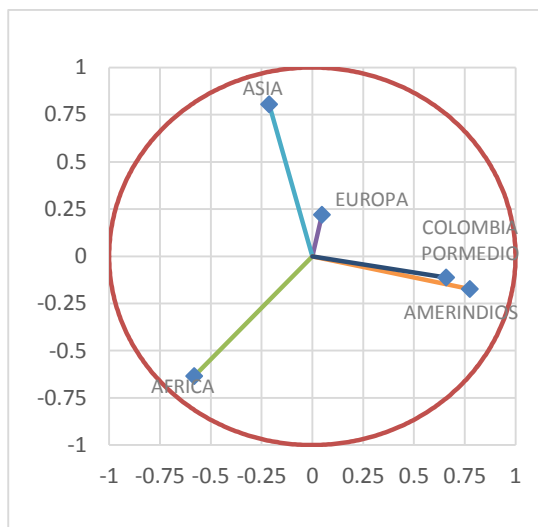


Figura 17. PAC Etnias y la Población Promedio Colombiana: Frecuencias haplotípicas HLA-A.

4.3.2.6 Población Colombiana Medellín, Universidad Javeriana, Suroccidente, Mestiza Colombiana vs Población mundial

Las frecuencias relativas y acumuladas, en la tabla 25, se puede observar que el factor 1 a factor 18 explica un 81,362% de la varianza total de la matriz, cuando comparamos las frecuencias haplotípicas de los estudios seleccionados realizado en el país (Medellín, Javeriana, Suroccidente y Colombia Mestizo) vs poblaciones mundiales más representativas de las diferentes etnias.

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Valor propio	5.495	4.173	3.582	2.499	1.737	1.658	1.481	1.348	1.264
Variabilidad (%)	13.737	10.432	8.955	6.247	4.341	4.144	3.702	3.371	3.161
% acumulado	13.737	24.169	33.124	39.371	43.712	47.856	51.558	54.929	58.089
	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18
Valor propio	1.156	1.120	1.081	1.039	1.025	1.021	1.007	0.944	0.916
Variabilidad (%)	2.890	2.799	2.702	2.598	2.564	2.554	2.517	2.360	2.289
% acumulado	60.979	63.779	66.481	69.079	71.643	74.196	76.713	79.073	81.362
	F19	F20	F21	F22	F23	F24	F25	F26	F27

Valor propio	0.764	0.679	0.636	0.617	0.555	0.524	0.446	0.372	0.363
Variabilidad (%)	1.910	1.697	1.591	1.544	1.388	1.309	1.115	0.930	0.907
% acumulado	85.338	87.035	88.626	90.170	91.558	92.867	93.982	94.912	95.819
	F28	F29	F30	F31	F32	F33	F34	F35	F36
Valor propio	0.292	0.281	0.239	0.156	0.149	0.129	0.120	0.105	0.074
Variabilidad (%)	0.731	0.703	0.597	0.389	0.372	0.324	0.301	0.263	0.185
% acumulado	96.550	97.253	97.850	98.239	98.611	98.935	99.236	99.500	99.685
	F37	F38	F39	F40					
Valor propio	0.074	0.064	0.052	0.010					
Variabilidad (%)	0.185	0.161	0.130	0.025					
% acumulado	99.685	99.845	99.975	100.000					

Tabla 25. Relación las Población mundial y la Población Colombiana y Población Mestiza Colombia: Frecuencias haplotípicas HLA A-B-DRB1.

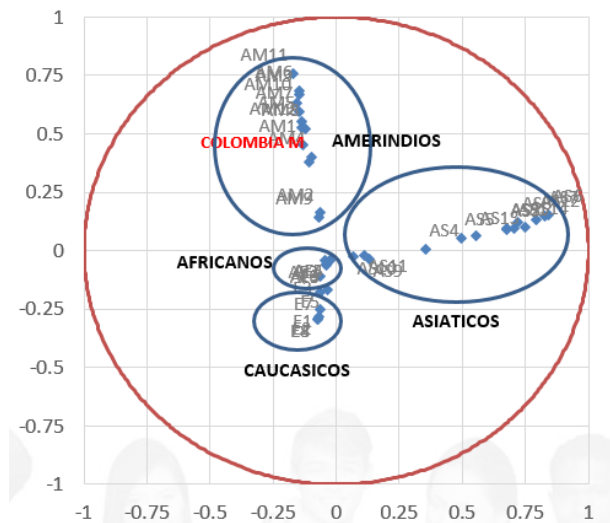


Figura 18. PAC Población mundial y la Población Colombiana y Población Mestiza Colombia: Frecuencias haplotípicas HLA-A.

4.4 NIVEL DE MESTIZAJE EN LA POBLACIÓN MESTIZA COLOMBIANA

Para el cálculo del nivel de mestizaje de la población mestiza colombiana se utilizaron las frecuencias haplotípicas de las etnias africanas, europeas, asiáticas y amerindias mediante el programa Gene Class versión 2.0 utilizando el método de distancia de Nei Standard (1972). Obteniendo como resultado en la población mestiza colombiana se relaciona por medio del complejo mayor de histocompatibilidad HLA en un 95% con la etnia amerindia.

	Rank	score	rank	score	rank	score	rank	score
Assigned simple	1	%	2	%	3	%	4	%
COLOMBIA	AMERINDIO	95.516	CAUCASICO	3.484	ASIA	0.00	AFRIC	0.00
A	S		S			0	A	0

Tabla 26. Frecuencias Haplotípicas HLA-A, B Y DRB1 de las Etnias en la relación con la Población Mestiza Colombiana.

5. CONCLUSIONES

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 1 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-AO2, 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. En cuanto, a la cercanía con las demás etnias, la población mestiza colombiana se relaciona por medio del complejo mayor de histocompatibilidad HLA en un 95% con la etnia amerindia.

BIBLIOGRÁFICAS

Arnaiz, A., Moscoso, J., Serrano, J. y Martínez, J. (2006). La Singularidad De Los Amerindios Según Los Genes Hla Y El Poblamiento De América, Departamento de Inmunología, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, Spain. Vol. 25 / Núm 1/ Enero-Marzo 2006: 13-24.

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

Arrieta, E., Maldonado, H., Dimitriu, O., Hoddinott, M., Fowles, F., Shah, A., Rlich, P., McWhinnie, A., Alfaro, W., Buján, W., Little, A., Salazar, L. y Madrigal, A. (2011) Frecuencias Alélicas y Haplotipos HLA-A, -B, -C, -DQB1, y -DRB1, 3, 4, 5 de la Población del Valle Central y su Relación con Otras Poblaciones del Mundo. Costa Rica.

Ávila, L., Carmona A., Franco L., Briceño I., Casas M. C. 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.

Cavalli, L., Menozzi, P. y Piazza, A. (1994). The history and geography of human genes. Princeton University Press, Princeton 1994.

Cortes, L., Baltazar, L., Lopes, M., Olivares, N., Ramos, C. y Salazar, M. (2004). HLA class II haplotypes in Mexican systemic lupus erythematosus patients. Hum Immunol; 65:1469-76, 2004.

Crawford, M. (1998). The Origins of Native Americans: evidence from anthropological genetics. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.

Curtin, P. (1969). The Atlantic slave trade: a census. University of Wisconsin Press, Madison 1969.

Días, M., Guillermo, L. (2002). Estadística Multivariable: Inferencia Y Métodos; Primera Edición 2002. Pag 191-232.

Echevarri, D. (1994). Análisis serológico y molecular del sistema HLA y su relación con la susceptibilidad a Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en la población española. Madrid. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid.

Garavito, G., Iglesias, A., Egea, E. (2002). Una aproximación al significado biológico del polimorfismo del complejo mayor de Histocompatibilidad. El modelo de la asociación HLA y ARJ. Salud Uninorte; 16: 53-72, 2002.

Goebel, T., Waters, MR., O'Rourke, DH. (2008). The late Pleistocene dispersal of modern humans in the Americas. Science; 319:1497-502, 2008.

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.

Jones, C., Alderete, M. y Motta, J. (2013). Adopción del comercio electrónico en Micro, Pequeñas y Medianas empresas comerciales y de servicios de Córdoba, Argentina. Cuadernos de Administración, Vol 29, no 50 (2013)

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.

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

Leal Hurtado V. E., Determinación de las Frecuencias Alélicas y Haplotípicas de los Loci HLA-A* B* DRB*1 en una Muestra de la Población de Bogotá, (Colombia) 2010.

Lee J, editor. *The HLA system: a new approach*. New York (NY): Springer-Verlag Press; 1990.

M. L. Catelli, V. Alvarez-Iglesias, A. Gomez-Carballa et al., “The impact of modern migrations on present-day multiethnic Argentina as recorded on the mitochondrial DNA genome,” *BMC Genetics*, vol. 12, article 77, 2011.

Marsh S, WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. Nomenclature for factors of the HLA system, update September 2006. *Hum Immunol*. 67:1022-4, 2006.

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.

MHC Sequencing Consortium. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. MHC Sequencing Consortium. *Nature*. 1999;401:921-923.

Montanero, F (2015). *Manual abreviado de Análisis Multivariante*. Universidad de Extremadura. P 61-74. España. Enero 2015.

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

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

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 No 12 julio-Diciembre de: 111-174, 2009.

Ossa, H.; Manrique A.; Quintanilla, S. y 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.

Rey D, et al. Los primeros pobladores de América y sus relaciones con poblaciones del Océano Pacífico según los genes HLA. *Inmunología*. 2012. doi:10.1016/j.inmuno.2011.12.002.

Rodríguez L.M., Giraldo M.C., García N., Belasquez L., Paris S.C. & García L.F. Frecuencias Alélicas, Genotípicas y Haplotípicas HLA-A, 2007.

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 clinical laboratory immunology*. 4a.edición. Washington, D.C.: American Society for Microbiology. 1993.

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.

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

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

Smith MW & O'Brien SJ (Mapping by admixture linkage disequilibrium: advances, limitations and guidelines. *Nat Rev Genet* 6, 623-632 2005.

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

Tan JM, Zhou YC, Tang XD. The technology and clinical application of tissue matching. Beijing: People's Medical Publishing House; 2002.

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

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.

ANEXO 1

Frecuencias alélicas en decimales del loci HLA-A en la etnia Amerindia.

ALELOS	MEXICO (n=400)	PERU (n=188)	VENEZUELA (n=128)	BRAZIL (n=60)	BOLIVIA (n=102)	GUATEMALA (n=132)	CHILE (n=125)	COSTA RICA (n=260)	ARGENTINA (n=362)	ECUADOR (n=183)
A*01	0.00999	0.00809	0.00473	0.00000	0.01200	0.02200	0.04576	0.07090	0.02208	0.00000
A*02	0.44227	0.55916	0.35905	0.37500	0.60300	0.36300	0.22953	0.26200	0.33212	0.76200
A*03	0.00158	0.00530	0.00000	0.00000	0.00600	0.01900	0.07313	0.05400	0.00404	0.00000
A*11	0.00868	0.00000	0.00000	0.00000	0.00600	0.01500	0.07774	0.04640	0.00681	0.00000
A*23	0.00121	0.00265	0.00000	0.00000	0.01700	0.00400	0.00449	0.02190	0.00000	0.00000
A*24	0.20210	0.18608	0.39155	0.17500	0.16000	0.23100	0.08760	0.26490	0.12003	0.67400
A*25	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00400	0.00449	0.00510	0.00134	0.00000
A*26	0.00000	0.00279	0.00000	0.00000	0.00000	0.00700	0.00449	0.02410	0.00134	0.00600
A*29	0.00121	0.00265	0.00000	0.00000	0.00000	0.02300	0.04342	0.05840	0.00538	0.00000
A*30	0.00403	0.00000	0.00000	0.01700	0.00600	0.01400	0.00449	0.04230	0.00136	0.00000
A*31	0.10047	0.08189	0.03308	0.18300	0.04000	0.10900	0.05491	0.03250	0.29857	0.00000
A*32	0.00400	0.00000	0.00000	0.00000	0.00600	0.00000	0.00915	0.02300	0.00143	0.00000
A*33	0.00767	0.01589	0.00000	0.00000	0.01200	0.01500	0.02746	0.02330	0.00554	0.00000
A*34	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00400	0.00000	0.00000
A*36	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00290	0.00000	0.00000
A*43	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
A*66	0.00124	0.01589	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00290	0.00000	0.00000
A*68	0.15379	0.10371	0.21216	0.25000	0.12600	0.15800	0.02225	0.05550	0.17881	0.09600
A*69	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00600	0.00000	0.00000	0.00180	0.00546	0.00000
A*74	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00320	0.00143	0.00000
A*80	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00400	0.00449	0.00000	0.00000	0.00000

ANEXO 2

Frecuencias alélicas en decimales del loci HLA-A en la etnia Europea

ALELOS	ALBANIA (n=592)	AUSTRIA (n=200)	BOSNIA HER (n=254)	BULGARI A (n=55)	CROACIA (n=4370)	INGLATERR A (n=15501)	FRANCIA (n=11209)	ALEMANI A (n=59958)	GRECIA (n=12210)
A*01	0.09796	0.14500	0.13973	0.07300	0.12463	0.19303	0.13032	0.15160	0.10531
A*02	0.32169	0.31200	0.36023	0.34500	0.30041	0.28517	0.27577	0.28693	0.24129
A*03	0.09552	0.15200	0.13190	0.04600	0.12405	0.14532	0.12767	0.15356	0.09068
A*11	0.07091	0.03200	0.04921	0.07300	0.06746	0.05828	0.06141	0.05475	0.07498
A*23	0.02455	0.02200	0.02948	0.05500	0.02479	0.01808	0.02697	0.02316	0.03506
A*24	0.15192	0.10500	0.09446	0.11800	0.11508	0.07925	0.09786	0.09654	0.15394
A*25	0.00922	0.02200	0.02159	0.02700	0.03168	0.01668	0.01714	0.02366	0.01137
A*26	0.05153	0.04200	0.04327	0.07300	0.04914	0.02125	0.03577	0.03562	0.05558
A*29	0.01446	0.02000	0.01179	0.00900	0.00913	0.04442	0.05636	0.02760	0.02070
A*30	0.01095	0.03800	0.00394	0.01800	0.01698	0.02257	0.03276	0.02257	0.03708
A*31	0.01110	0.02000	0.02162	0.01800	0.02374	0.02750	0.03043	0.02299	0.01898
A*32	0.06669	0.02800	0.02558	0.08200	0.03965	0.03458	0.04318	0.03677	0.07118
A*33	0.01030	0.01000	0.00587	0.01800	0.02068	0.00740	0.01493	0.01331	0.02814
A*34	0.00000	0.00800	0.00000	0.00000	0.00037	0.00079	0.00127	0.00063	0.00055
A*36	0.00168	0.00000	0.00000	0.00000	0.00009	0.00000	0.00004	0.00001	0.00055
A*43	0.00250	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00009
A*66	0.00088	0.00200	0.00589	0.00000	0.00390	0.00291	0.00387	0.00141	0.00557
A*68	0.04736	0.04200	0.05312	0.01800	0.04495	0.03882	0.04054	0.04271	0.04042

A*69	0.00504	0.00000	0.00000	0.01800	0.00082	0.00015	0.00039	0.00087	0.00646
A*74	0.00418	0.00000	0.00195	0.00000	0.00009	0.00042	0.00106	0.00100	0.00156
A*80	0.00000	0.00000	0.00000	0.00900	0.00076	0.00005	0.00017	0.00013	0.00009

ALELOS	IRLANDA S (n=17874)	ITALIA (n=163501)	HOLANDA (n=1305)	NORUEGA (n=776)	POLONIA (n=3107)	PORTUGAL (n=41615)	RUMANIA (n=8753)	ESPAÑA (n=1050)	SUECIA (n=2897)
---------------	------------------------------------	------------------------------	-----------------------------	----------------------------	-----------------------------	-------------------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------

A*01	0.23610	0.12067	0.17500	0.12958	0.14498	0.10911	0.12156	0.10321	0.13169
A*02	0.27583	0.25397	0.30400	0.32496	0.26644	0.27673	0.26393	0.26742	0.33814
A*03	0.13434	0.11401	0.15000	0.18954	0.13255	0.10388	0.09256	0.11877	0.17581
A*11	0.06861	0.05962	0.05200	0.05068	0.06463	0.06658	0.08156	0.05692	0.04975
A*23	0.01254	0.02533	0.01300	0.12285	0.02542	0.04276	0.03044	0.03976	0.01943
A*24	0.06514	0.12215	0.09400	0.00000	0.10114	0.10289	0.12179	0.08210	0.09836
A*25	0.02555	0.01892	0.01000	0.04365	0.05570	0.01361	0.03027	0.01734	0.01732
A*26	0.01610	0.04990	0.02800	0.00000	0.05357	0.03461	0.04898	0.04801	0.02418
A*29	0.04401	0.03586	0.02700	0.08538	0.01456	0.04715	0.01964	0.07448	0.01467
A*30	0.01439	0.05004	0.02100	0.00000	0.02553	0.03002	0.02016	0.05580	0.01015
A*31	0.02170	0.02497	0.03300	0.00000	0.02105	0.02518	0.01997	0.02032	0.03289
A*32	0.03956	0.05269	0.03100	0.00000	0.02996	0.03879	0.04068	0.03210	0.03369
A*33	0.00665	0.02213	0.00600	0.00000	0.01103	0.03269	0.02797	0.02358	0.00904
A*34	0.00032	0.00102	0.00200	0.00000	0.00000	0.00455	0.00000	0.00183	0.00033
A*36	0.00010	0.00012	0.00000	0.00000	0.00000	0.00112	0.00023	0.00047	0.00000
A*43	0.00000	0.00010	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00005	0.00000	0.00000
A*66	0.00277	0.00111	0.00300	0.00000	0.00809	0.00775	0.00061	0.00190	0.00136

A*68	0.03606	0.03920	0.05000	0.05337	0.03823	0.04842	0.03048	0.03782	0.04545
A*69	0.00013	0.00012	0.00000	0.00000	0.00085	0.00343	0.00057	0.00190	0.00017
A*74	0.00010	0.00023	0.00100	0.00000	0.00056	0.00181	0.00040	0.00000	0.00000
A*80	0.00000	0.00001	0.00000	0.00000	0.00000	0.00100	0.00005	0.00086	0.00000

ALELOS	REINO UNIDO (n=892)	GALES (n=41777)	SERBIA (n=2778)	ESLOVAQUIA (n=4234)	IRLANDA N (n=1000)
A*01	0.19810	0.19760	0.14003	0.14380	0.20200
A*02	0.28312	0.29243	0.29026	0.23990	0.28700
A*03	0.15615	0.13874	0.11114	0.12840	0.07100
A*11	0.06741	0.06122	0.06307	0.06510	0.08000
A*23	0.01629	0.01478	0.02351	0.03160	0.01400
A*24	0.07973	0.07670	0.10688	0.10340	0.06100
A*25	0.01628	0.02100	0.03006	0.05060	0.02100
A*26	0.02026	0.02304	0.05875	0.05610	0.01800
A*29	0.03708	0.04270	0.00666	0.01860	0.04900
A*30	0.02808	0.01796	0.02301	0.02940	0.02300
A*31	0.02585	0.02904	0.01892	0.02800	0.02600
A*32	0.04046	0.03500	0.04736	0.04240	0.03200
A*33	0.00674	0.00687	0.02443	0.00980	0.00900
A*34	0.00112	0.00096	0.00144	0.00200	0.00100
A*36	0.00000	0.00096	0.00000	0.00000	0.00000
A*43	0.00000	0.00096	0.00000	0.00000	0.00000
A*66	0.00000	0.00200	0.00357	0.01110	0.00100
A*68	0.03035	0.03878	0.03947	0.03760	0.03500
A*69	0.01122	0.00096	0.00199	0.00180	0.00000
A*74	0.00000	0.00096	0.00000	0.00050	0.00000
A*80	0.00000	0.00096	0.00000	0.00000	0.00000

Frecuencias alélicas en decimales del loci HLA-B en la etnia Europea

ALELOS	ALBANIA (n=592)	AUSTRIA (n=200)	BOSNIA HER (n=254)	BULGARI A (n=55)	CROACIA (n=4370)	INGLATERR A (n=15501)	FRANCIA (n=11209)	ALEMANI A (n=59958)	GRECIA (n=12210)
B*07	0.05387	0.12900	0.06885	0.04500	0.07164	0.14862	0.10387	0.12931	0.04408
B*08	0.05148	0.11000	0.08261	0.01800	0.07656	0.14260	0.08934	0.09755	0.03832
B*13	0.02199	0.05500	0.02357	0.02700	0.03734	0.02055	0.01967	0.03364	0.03580
B*14	0.00834	0.02800	0.01176	0.00900	0.02452	0.03867	0.04339	0.02458	0.02744
B*15	0.03001	0.06500	0.04720	0.03600	0.04792	0.06987	0.06606	0.07883	0.03305
B*18	0.14621	0.05200	0.08261	0.10000	0.08340	0.03971	0.06079	0.05011	0.11317
B*27	0.02785	0.04800	0.04330	0.07300	0.06246	0.04375	0.03742	0.04286	0.02728
B*35	0.13295	0.11500	0.09051	0.12700	0.13807	0.06479	0.09360	0.10209	0.17572
B*37	0.03169	0.01000	0.01179	0.00900	0.00998	0.01414	0.01270	0.01368	0.01634
B*38	0.02617	0.02200	0.05508	0.03600	0.04521	0.00918	0.02217	0.02334	0.26975
B*39	0.02287	0.00800	0.04529	0.00000	0.03078	0.01729	0.02172	0.01946	0.02891
B*40	0.04399	0.05000	0.04522	0.04500	0.03690	0.06337	0.05555	0.06555	0.03624
B*41	0.01008	0.01500	0.01178	0.02700	0.00905	0.00637	0.00884	0.01052	0.02225
B*42	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00009	0.00043	0.00040	0.00018
B*44	0.07005	0.12000	0.15747	0.08100	0.09115	0.17326	0.15588	0.12351	0.07830
B*45	0.00330	0.00500	0.00000	0.00000	0.00174	0.00664	0.00532	0.00497	0.00299
B*46	0.00000	0.00000	0.00198	0.00000	0.00000	0.00000	0.00215	0.00039	0.00009
B*47	0.00942	0.00200	0.00198	0.00900	0.00265	0.00378	0.00357	0.00332	0.00475
B*48	0.00169	0.00000	0.00000	0.00000	0.00140	0.00005	0.00017	0.00065	0.00059
B*49	0.01425	0.00800	0.02558	0.01800	0.01835	0.01262	0.02485	0.01535	0.03449

B*50	0.01008	0.01800	0.00920	0.02700	0.01479	0.00989	0.01463	0.01284	0.01522
B*51	0.16726	0.05200	0.09251	0.20900	0.11287	0.03901	0.07790	0.06448	0.13047
B*52	0.02699	0.01500	0.01964	0.03600	0.01438	0.00435	0.00769	0.01030	0.02819
B*53	0.01191	0.00800	0.00198	0.00000	0.00747	0.00275	0.00722	0.00337	0.00618
B*54	0.00336	0.00500	0.00195	0.00000	0.00027	0.00000	0.00000	0.00015	0.00059
B*55	0.02536	0.01200	0.01964	0.01800	0.01260	0.01846	0.01820	0.01535	0.02588
B*56	0.00249	0.00800	0.00586	0.00000	0.01054	0.00415	0.03960	0.00864	0.00546
B*57	0.01446	0.03000	0.03145	0.01800	0.02629	0.04201	0.02641	0.03320	0.01520
B*58	0.01609	0.00800	0.00783	0.01800	0.01097	0.00515	0.01225	0.00922	0.01798
B*59	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00009
B*60	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*61	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*62	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*63	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*64	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*65	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*67	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00009	0.00008	0.00000
B*70	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*72	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*73	0.00330	0.00200	0.00000	0.00900	0.00082	0.00005	0.00013	0.00073	0.00303
B*76	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*78	0.00498	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00009	0.00000	0.00083
B*81	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*82	0.00169	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*83	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

ALELOS	IRLANDA S (n=17874)	ITALIA (n=163501)	HOLANDA (n=1305)	NORUEGA (n=776)	POLONIA (n=3107)	PORTUGA L (n=41615)	RUMANI A (n=8753)	ESPAÑA (n=1050)	SUECIA (n=2897)
B*07	0.17090	0.05698	0.15500	0.15986	0.11591	0.06001	0.05054	0.07866	0.15184
B*08	0.18101	0.05867	0.12800	0.10447	0.09820	0.06763	0.06203	0.05909	0.10663
B*13	0.01101	0.03401	0.02700	0.00894	0.05175	0.01406	0.03102	0.01531	0.01552
B*14	0.05875	0.03595	0.01900	0.02004	0.01813	0.07292	0.02101	0.06744	0.01754
B*15	0.04480	0.05175	0.08700	0.12308	0.05703	0.05449	0.03014	0.05413	0.11318
B*18	0.03582	0.09707	0.03300	0.02081	0.08020	0.05262	0.10291	0.08431	0.03018
B*27	0.03851	0.01896	0.03200	0.09562	0.06427	0.02721	0.04149	0.02446	0.08459
B*35	0.05259	0.15931	0.08700	0.08301	0.10004	0.12331	0.14227	0.09163	0.07803
B*37	0.02107	0.01404	0.02200	0.01124	0.01201	0.01222	0.00178	0.00833	0.01681
B*38	0.00623	0.03508	0.01800	0.03314	0.03388	0.02498	0.03031	0.03951	0.00583
B*39	0.01720	0.02691	0.02100	0.00000	0.02043	0.01480	0.02970	0.01990	0.01742
B*40	0.04745	0.02701	0.08000	0.12073	0.05010	0.03472	0.05155	0.04212	0.10034
B*41	0.00401	0.01406	0.00700	0.00297	0.01853	0.01089	0.01971	0.01103	0.00549
B*42	0.00023	0.00064	0.00000	0.00074	0.00019	0.00113	0.00027	0.00298	0.00100
B*44	0.18186	0.09162	0.11700	0.11722	0.11177	0.15059	0.08035	0.15402	0.11632
B*45	0.00377	0.00507	0.00800	0.00000	0.00384	0.01228	0.00096	0.01131	0.00327
B*46	0.00000	0.00010	0.00000	0.00000	0.00019	0.00000	0.00009	0.00000	0.00131
B*47	0.00210	0.00401	0.00200	0.00223	0.00300	0.00309	0.00145	0.00411	0.00452
B*48	0.00010	0.00022	0.00000	0.00148	0.00065	0.00075	0.00033	0.00134	0.00169
B*49	0.01155	0.03616	0.00900	0.01262	0.01365	0.03462	0.01935	0.27846	0.00909
B*50	0.00734	0.01818	0.00600	0.00000	0.01238	0.03379	0.02172	0.02335	0.00611
B*51	0.02669	0.10377	0.05700	0.03210	0.04335	0.10658	0.08975	0.07005	0.04782
B*52	0.00304	0.01408	0.00700	0.00000	0.01678	0.00999	0.03904	0.01232	0.00577
B*53	0.00170	0.00903	0.00200	0.00000	0.00263	0.01247	0.01698	0.00888	0.00131
B*54	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00021	0.00219	0.00062
B*55	0.02010	0.02576	0.01900	0.01438	0.01154	0.01156	0.01990	0.01093	0.01327
B*56	0.00306	0.00014	0.00500	0.00000	0.01565	0.00402	0.00988	0.00699	0.00657

B*57	0.04560	0.04842	0.03400	0.03838	0.03679	0.02701	0.01095	0.02481	0.02025
B*58	0.00361	0.00040	0.00600	0.00000	0.00588	0.02034	0.01871	0.00905	0.00415
B*59	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*60	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*61	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*62	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*63	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*64	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*65	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*67	0.00000	0.00010	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*70	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*72	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*73	0.00010	0.01952	0.00000	0.00000	0.00047	0.00042	0.00012	0.00000	0.00000
B*76	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*78	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00119	0.02434	0.00117	0.00031
B*81	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00012	0.00000	0.00000
B*82	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*83	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

ALELOS	REINO UNIDO (n=892)	GALES (n=41777)	SERBIA (n=2778)	ESLOVAQUIA (n=4234)	IRLANDA N (n=1000)
B*07	0.15474	0.14600	0.04998	0.09240	0.17300
B*08	0.13042	0.15065	0.08626	0.08930	0.16200
B*13	0.01363	0.01596	0.03475	0.04650	0.01700
B*14	0.03788	0.03891	0.03352	0.02130	0.05800
B*15	0.07190	0.06396	0.03534	0.05810	0.04400
B*18	0.04565	0.03504	0.09598	0.08480	0.02900
B*27	0.05998	0.04483	0.04966	0.05670	0.03100
B*35	0.08960	0.06404	0.13033	0.10710	0.06300

B*37	0.01139	0.01400	0.01177	0.01120	0.01600
B*38	0.00967	0.00896	0.05445	0.04480	0.00900
B*39	0.01210	0.01691	0.02791	0.02260	0.01800
B*40	0.04834	0.07087	0.03716	0.04860	0.05700
B*41	0.00399	0.00491	0.01236	0.01900	0.00400
B*42	0.00853	0.00096	0.00000	0.00040	0.00000
B*44	0.11524	0.17209	0.08987	0.10900	0.19600
B*45	0.02266	0.00900	0.00143	0.00460	0.00700
B*46	0.00000	0.00096	0.00049	0.00030	0.00000
B*47	0.00175	0.00396	0.00526	0.00300	0.00200
B*48	0.00000	0.00096	0.00086	0.00290	0.00100
B*49	0.01250	0.01091	0.02702	0.02490	0.01000
B*50	0.01314	0.00897	0.01066	0.01360	0.01000
B*51	0.05467	0.03891	0.12596	0.05670	0.02800
B*52	0.01037	0.00496	0.01513	0.01660	0.00300
B*53	0.01483	0.00300	0.00194	0.00200	0.00200
B*54	0.00911	0.00096	0.00064	0.00030	0.00000
B*55	0.01138	0.02000	0.01193	0.01560	0.02300
B*56	0.00000	0.04000	0.01278	0.01240	0.00200
B*57	0.04561	0.04191	0.02065	0.02830	0.03900
B*58	0.00463	0.00596	0.00752	0.00630	0.00300
B*59	0.00230	0.00000	0.00014	0.00000	0.00000
B*60	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*61	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*62	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*63	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*64	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*65	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*67	0.00000	0.00096	0.00000	0.00000	0.00000
B*70	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*72	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*73	0.00000	0.00096	0.00000	0.00100	0.00000

B*76	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*78	0.00340	0.00096	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*81	0.00000	0.00096	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*82	0.00000	0.00096	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*83	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

Frecuencias alélicas en decimales del loci HLA-DRB1 en la etnia Europea

ALELOS	ALBANIA (n=592)	AUSTRIA (n=200)	BOSNIA HER (n=254)	BULGARI A (n=55)	CROACIA (n=4220)	INGLATERR A (n=15501)	FRANCIA (n=11107)	ALEMANI A (n=59958)	GRECIA (n=12210)
DRB1*01	0.04687	0.13800	0.08269	0.06400	0.11204	0.12457	0.10646	0.11054	0.07361
DRB1*03	0.06091	0.11800	0.08852	0.08200	0.09934	0.14835	0.11206	0.10385	0.07248
DRB1*04	0.08106	0.09500	0.11612	0.12700	0.09505	0.18005	0.13628	0.13313	0.09528
DRB1*07	0.06606	0.13200	0.09247	0.06400	0.09668	0.15447	0.13730	0.12293	0.07810
DRB1*08	0.02578	0.02500	0.04131	0.04500	0.03367	0.02232	0.03586	0.03308	0.01581
DRB1*09	0.00000	0.00800	0.00000	0.00000	0.00270	0.01192	0.00850	0.00946	0.00354
DRB1*10	0.01918	0.00200	0.00587	0.00000	0.01033	0.00594	0.01208	0.00910	0.02253
DRB1*11	0.28967	0.14300	0.15350	0.23700	0.16761	0.05993	0.12815	0.12766	0.25441

DRB1*1									
2	0.02275	0.01200	0.01769	0.00000	0.01543	0.01447	0.01179	0.01928	0.01488
DRB1*1									
3	0.11324	0.14200	0.12004	0.13600	0.11998	0.09828	0.13546	0.13424	0.09137
DRB1*1									
4	0.06675	0.02500	0.06296	0.01800	0.03995	0.02213	0.03805	0.03060	0.06399
DRB1*1									
5	0.07965	0.13200	0.12004	0.05400	0.10088	0.14784	0.11257	0.14080	0.08139
DRB1*1									
6	0.12218	0.02800	0.09842	0.17300	0.10450	0.00684	0.02760	0.02761	0.13179
DRB1*1									
7	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
DRB1*1									
8	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

ALELOS	IRLANDA S (n=17874)	ITALIA (n=163501)	HOLANDA (n=1305)	NORUEGA (n=957)	POLONIA (n=3107)	PORTUGA L (n=41615)	RUMANI A (n=8405)	ESPAÑA (n=774)	SUECIA (n=2597)
--------	---------------------------	----------------------	---------------------	--------------------	---------------------	------------------------	----------------------	-------------------	--------------------

DRB1*01	0.11113	0.08968	0.11900	0.10774	0.11030	0.12305	0.08110	0.12459	0.11042
DRB1*03	0.17749	0.10036	0.13600	0.11365	0.11360	0.10971	0.11112	0.11578	0.12314
DRB1*04	0.17617	0.07995	0.09700	0.18687	0.09878	0.13032	0.08965	0.10608	0.17895
DRB1*07	0.16084	0.12680	0.10700	0.08390	0.14004	0.16086	0.07184	0.15794	0.07765
DRB1*08	0.01873	0.03182	0.03100	0.08366	0.03355	0.04129	0.01962	0.03309	0.06527
DRB1*09	0.00621	0.00788	0.08000	0.02557	0.00730	0.00739	0.00072	0.00442	0.02724
DRB1*10	0.00532	0.01705	0.01600	0.00731	0.00925	0.01515	0.01059	0.00967	0.01246
DRB1*11	0.04007	0.23860	0.05800	0.00946	0.13810	0.11064	0.19451	0.15864	0.06623
DRB1*12	0.00894	0.00034	0.01800	0.00378	0.02332	0.01600	0.01885	0.00805	0.01958
DRB1*13	0.08831	0.15603	0.11800	0.02459	0.11858	0.15101	0.14234	0.11369	0.13540
DRB1*14	0.01834	0.00167	0.03500	0.13835	0.02029	0.02588	0.06794	0.02881	0.02324

DRB1*15	0.18490	0.12922	0.15500	0.14859	0.12855	0.07989	0.09049	0.12052	0.14855
DRB1*16	0.00327	0.00159	0.01100	0.00000	0.05736	0.02422	0.10126	0.00448	0.00921
DRB1*17	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
DRB1*18	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

ALELOS	REINO UNIDO (n=892)	GALES (n=41777)	SERBIA (n=2778)	ESLOVAQUIA (n=4234)	IRLANDA N (n=1000)
DRB1*01	0.10272	0.10901	0.10187	0.09950	0.12000
DRB1* 03	0.14985	0.15260	0.10763	0.10180	0.16000
DRB1*04	0.19425	0.20417	0.08979	0.10820	0.18800
DRB1*07	0.11306	0.14700	0.07436	0.13860	0.16000
DRB1*08	0.03355	0.02191	0.03350	0.03090	0.02200
DRB1*09	0.01592	0.01196	0.00386	0.00710	0.00700
DRB1*10	0.00396	0.00696	0.00959	0.00980	0.00700
DRB1*11	0.07608	0.05778	0.16443	0.14890	0.04100
DRB1*12	0.01877	0.01691	0.01964	0.02740	0.01300
DRB1*13	0.10108	0.09704	0.12922	0.11670	0.08100
DRB1*14	0.02904	0.02304	0.05686	0.03540	0.01500
DRB1*15	0.13626	0.14278	0.09663	0.11390	0.18600
DRB1*16	0.00911	0.00596	0.10434	0.06200	0.00200
DRB1*17	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
DRB1*18	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

ANEXO 3

Frecuencias alélicas en decimales del loci HLA-A en la etnia Asiática

ALELOS	JAPON (n=19891)	MONGOLIA (n=650)	KOREA DEL SUR (n=12033)	CHINA (n=63932)	MALASIA (n=144)	SINGAPUR (n=249)	TAYWAN (n=7851)	THAYLANDIA (n=17207)	VIETNAM (n=220)
A*01	0.00409	0.09866	0.01895	0.03147	0.01919	0.00380	0.00291	0.02186	0.03618
A*02	0.24986	0.27440	0.28854	0.30221	0.16046	0.33395	0.31691	0.29114	0.23609
A*03	0.00495	0.05235	0.02017	0.02775	0.02061	0.00620	0.00300	0.00888	0.00459
A*11	0.09301	0.09287	0.10501	0.19725	0.21949	0.18898	0.35009	0.27598	0.28132
A*23	0.00000	0.01706	0.00014	0.00275	0.00000	0.00000	0.00000	0.00098	0.00000
A*24	0.37313	0.20310	0.22554	0.16733	0.31489	0.17259	0.16636	0.17335	0.20032
A*25	0.00000	0.00315	0.00000	0.00020	0.00000	0.00000	0.00009	0.00000	0.00000
A*26	0.11556	0.05477	0.06793	0.02811	0.02504	0.01398	0.01300	0.01870	0.02305
A*29	0.00000	0.00778	0.00726	0.00981	0.00708	0.01201	0.00091	0.00616	0.06609
A*30	0.00249	0.01733	0.04525	0.07449	0.00692	0.02023	0.01236	0.01984	0.00232
A*31	0.08459	0.06804	0.05303	0.03752	0.00664	0.01620	0.01155	0.01300	0.02077
A*32	0.00028	0.01391	0.00592	0.01338	0.00639	0.00419	0.00182	0.00491	0.00000
A*33	0.07518	0.06793	0.16068	0.09325	0.12404	0.11385	0.11491	0.13747	0.11159
A*34	0.00009	0.00000	0.00000	0.00052	0.05169	0.00581	0.00100	0.00937	0.00691
A*36	0.00000	0.00311	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
A*43	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
A*66	0.00000	0.00154	0.00000	0.00075	0.00236	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
A*68	0.00019	0.00928	0.00220	0.00766	0.02078	0.00201	0.00100	0.00791	0.00695
A*69	0.00000	0.00000	0.00000	0.00442	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
A*74	0.00000	0.00154	0.00000	0.00059	0.00861	0.00180	0.00000	0.00621	0.00459
A*80	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

Frecuencias alélicas en decimales del loci HLA-B en la etnia Asiática

ALELOS	JAPON (n=19891)	MONGOLIA (n=650)	KOREA DEL SUR (n=12033)	CHINA (n=63932)	MALASIA (n=144)	SINGAPUR (n=249)	TAYWAN (n=7851)	THAYLANDIA (n=17207)	VIETNAM (n=220)
B*07	0.05622	0.04294	0.04633	0.02772	0.03278	0.04467	0.00282	0.02726	0.07764
B*08	0.00019	0.03163	0.00366	0.00951	0.00000	0.00201	0.00091	0.00491	0.00232
B*13	0.01542	0.04401	0.05274	0.11843	0.05422	0.10301	0.08336	0.07933	0.05445
B*14	0.00023	0.00155	0.01278	0.00291	0.00881	0.00000	0.00009	0.00098	0.00000
B*15	0.10777	0.08841	0.12889	0.14483	0.23144	0.12061	0.13246	0.14770	0.25000
B*18	0.00009	0.00656	0.00005	0.00359	0.11890	0.04253	0.00191	0.03984	0.02082
B*27	0.00278	0.02473	0.02900	0.02693	0.01854	0.03388	0.02682	0.03342	0.01150
B*35	0.08241	0.06174	0.06134	0.04688	0.14201	0.03000	0.02637	0.04500	0.04086
B*37	0.00524	0.04375	0.01470	0.01219	0.00903	0.00180	0.00200	0.00593	0.00227
B*38	0.00301	0.01241	0.01007	0.02582	0.06100	0.04218	0.03709	0.04226	0.05918
B*39	0.03911	0.00618	0.01337	0.02322	0.00388	0.02620	0.02618	0.02737	0.01850
B*40	0.18604	0.17646	0.12748	0.14475	0.07092	0.14040	0.24273	0.13272	0.08705
B*41	0.00009	0.00470	0.00000	0.00388	0.00172	0.00000	0.00000	0.00098	0.00000
B*42	0.00000	0.00000	0.00000	0.00016	0.00319	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*44	0.07110	0.03551	0.10425	0.03720	0.03910	0.01384	0.00482	0.04472	0.03618
B*45	0.00009	0.00155	0.00003	0.00236	0.00000	0.00000	0.00091	0.00000	0.00000
B*46	0.04727	0.00613	0.04817	0.09464	0.01675	0.14926	0.14691	0.13216	0.11386
B*47	0.00000	0.00154	0.00138	0.00004	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*48	0.02874	0.03952	0.03624	0.02294	0.01228	0.01017	0.01155	0.00891	0.00232
B*49	0.00000	0.00463	0.00017	0.00135	0.02056	0.00000	0.00009	0.00000	0.00000
B*50	0.00019	0.02638	0.00127	0.00556	0.00000	0.00000	0.00091	0.00105	0.00000
B*51	0.09226	0.10171	0.09868	0.06932	0.03249	0.08052	0.05964	0.05158	0.05914

B*52	0.11014	0.03100	0.02795	0.03021	0.02944	0.01201	0.00800	0.02247	0.00914
B*53	0.00000	0.00311	0.00000	0.00028	0.00756	0.00000	0.00273	0.00000	0.00000
B*54	0.07568	0.04337	0.05865	0.03400	0.00000	0.01017	0.02418	0.01388	0.02536
B*55	0.02779	0.02470	0.01761	0.02546	0.00707	0.02799	0.03009	0.02256	0.02236
B*56	0.01016	0.00622	0.00350	0.00398	0.01094	0.01017	0.00800	0.01367	0.01855
B*57	0.00009	0.03816	0.00273	0.01338	0.00867	0.00000	0.00773	0.01307	0.02695
B*58	0.00582	0.07684	0.06201	0.06188	0.04631	0.09677	0.10645	0.08486	0.06386
B*59	0.02066	0.00154	0.01760	0.00214	0.00000	0.00000	0.00009	0.00000	0.00000
B*60	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*61	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*62	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*63	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*64	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*65	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*67	0.01217	0.00160	0.01077	0.00713	0.00000	0.00000	0.00100	0.00195	0.00000
B*70	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*72	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*73	0.00000	0.00154	0.00000	0.00004	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*76	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*78	0.00009	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00002	0.00000
B*81	0.00009	0.00000	0.00007	0.00095	0.00000	0.00000	0.00000	0.00098	0.00000
B*82	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*83	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

Frecuencias alélicas en decimales del loci HLA-DRB1 en la etnia Asiática

ALELO S	JAPON (n=19891)	MONGOLI A (n=650)	KOREA DEL SUR (n=12033)	CHINA (n=63932)	MALASI A (n=144)	SINGAPU R (n=249)	TAYWA N (n=7851)	THAYLANDI A (n=17207)	VIETNA M (n=220)
DRB1*0 1	0.05786	0.02164	0.06389	0.02202	0.01167	-	0.00318	0.00491	0.00000
DRB1*03	0.00150	0.10034	0.02183	0.02645	0.06063	-	0.08327	0.06491	0.04086
DRB1*04	0.23938	0.16692	0.19667	0.12057	0.06911	-	0.14855	0.11328	0.08214
DRB1*07	0.00360	0.10646	0.06799	0.10905	0.08785	-	0.02191	0.08147	0.07009
DRB1*08	0.12581	0.11786	0.09980	0.07275	0.01249	-	0.09164	0.04135	0.05909
DRB1*09	0.14158	0.06795	0.09819	0.16282	0.04781	-	0.15427	0.11398	0.09768
DRB1*10	0.00484	0.04462	0.01671	0.01417	0.02049	-	0.00500	0.01716	0.06145
DRB1*11	0.02582	0.10687	0.04654	0.06002	0.05539	-	0.08146	0.05688	0.01386
DRB1*12	0.05622	0.08017	0.07912	0.12588	0.23401	-	0.13991	0.16819	0.34109
DRB1*13	0.06573	0.05723	0.10949	0.05726	0.02847	-	0.03709	0.03593	0.04609
DRB1*14	0.08569	0.11126	0.07893	0.05262	0.01878	-	0.06291	0.07600	0.06845
DRB1*15	0.18273	0.08972	0.10989	0.13505	0.30879	-	0.09918	0.17700	0.09773
DRB1*16	0.00886	0.00465	0.01094	0.01845	0.01765	-	0.03900	0.04765	0.02300

DRB1*1									
7	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	-	0.00000	0.00000	0.00000
DRB1*1									
8	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	-	0.00000	0.00000	0.00000

ANEXO 4

Frecuencias alélicas en decimales del loci HLA-A en la etnia AFRICANA

ALELO S	BURKINA FASO (n=149)	CAMEROO N (n=343)	GHANA (n=560)	GUINEA (n=192)	MOZAMBIQU E (n=202)	NIGERIA (n=258)	RWANDA (n=280)	KENYA (n=649)	SENEGAL (n=165)
A*01	0.07055	0.01589	0.02527	0.05702	0.02400	0.01550	0.13600	0.10085	0.04300
A*02	0.20123	0.17625	0.20336	0.20251	0.15100	0.17830	0.21800	0.21981	0.18800
A*03	0.02316	0.08313	0.11271	0.03921	0.05700	0.09110	0.06500	0.03770	0.03800
A*11	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00400	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
A*23	0.13080	0.15209	0.12253	0.17790	0.11200	0.09880	0.07000	0.07413	0.17700
A*24	0.03044	0.00286	0.00383	0.02324	0.01800	0.00580	0.01800	0.01458	0.00500
A*25	0.00000	0.00152	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00200	0.00000	0.00000
A*26	0.01338	0.03364	0.00242	0.02868	0.00400	0.01160	0.03800	0.00822	0.04300
A*29	0.03701	0.07871	0.01673	0.01816	0.09900	0.01550	0.04200	0.06578	0.03800
A*30	0.08368	0.13587	0.15900	0.06503	0.23900	0.13370	0.15700	0.12394	0.16700
A*31	0.00978	0.00853	0.00089	0.00000	0.00000	0.00190	0.00200	0.01826	0.00500
A*32	0.04048	0.01310	0.00460	0.03103	0.00200	0.00970	0.00000	0.01986	0.01100
A*33	0.11435	0.03215	0.07252	0.11952	0.04400	0.06780	0.01500	0.01268	0.10800

A*34	0.05372	0.02797	0.02310	0.05219	0.02400	0.04850	0.02400	0.03687	0.02200
A*36	0.02356	0.03051	0.02706	0.00000	0.02900	0.09300	0.03000	0.03259	0.00000
A*43	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00200	0.00000	0.00200	0.00000	0.00000
A*66	0.00000	0.05839	0.02718	0.01016	0.03900	0.04070	0.01700	0.05518	0.00500
A*68	0.12402	0.05461	0.13954	0.07302	0.10100	0.11630	0.09400	0.10868	0.09100
A*69	0.00676	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
A*74	0.03339	0.06562	0.04467	0.09388	0.04400	0.06400	0.07500	0.06864	0.02200
A*80	0.00329	0.00731	0.01583	0.00796	0.00700	0.00780	0.00200	0.00000	0.03800

ALELOS	UGANDA (n=336)	ZAMBIA (n=44)	R.C. AFRICA (n=36)	ZIMBABWE (n=230)	CABO VERDE (n=124)	SUR DE SUDAN (n=46)	MALI (n=138)
A*01	0.08340	0.03500	0.00000	0.00400	0.05600	0.04440	0.01800
A*02	0.21567	0.17500	0.20620	0.16000	0.15900	0.27750	0.18500
A*03	0.05019	0.05800	0.01510	0.04000	0.09300	0.04440	0.04400
A*11	0.02060	0.00000	0.00000	0.00000	0.02400	0.00000	0.00000
A*23	0.07998	0.08100	0.02780	0.12700	0.11450	0.02170	0.22800
A*24	0.02817	0.00000	0.02780	0.00400	0.07650	0.01100	0.00800
A*25	0.00575	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
A*26	0.01788	0.01200	0.00000	0.01600	0.04400	0.02170	0.00000
A*29	0.05158	0.05800	0.05660	0.10000	0.03200	0.01100	0.03300
A*30	0.11892	0.37300	0.27190	0.24900	0.13700	0.19250	0.17500
A*31	0.02279	0.03500	0.00000	0.00700	0.02000	0.01100	0.00000
A*32	0.01523	0.00000	0.00000	0.01500	0.04400	0.01100	0.00700
A*33	0.02933	0.01200	0.04080	0.02400	0.05200	0.01100	0.11200

A*34	0.02383	0.01200	0.00000	0.03500	0.00400	0.00000	0.03600
A*36	0.02085	0.03500	0.00000	0.02900	0.00000	0.01100	0.00000
A*43	0.00000	0.01200	0.00000	0.00400	0.00000	0.00000	0.00000
A*66	0.05248	0.01200	0.02780	0.04200	0.01600	0.03300	0.00000
A*68	0.08313	0.04700	0.04290	0.11100	0.06400	0.11510	0.09800
A*69	0.00144	0.00000	0.00000	0.00000	0.03200	0.05600	0.00000
A*74	0.07844	0.02300	0.01510	0.02900	0.02800	0.00000	0.03600
A*80	0.00144	0.02300	0.00000	0.00200	0.00400	0.00000	0.01500

Frecuencias alélicas en decimales del loci HLA-B en la etnia AFRICANA.

ALELOS	BURKINA FASO (n=149)	CAMEROON (n=343)	GHANA (n=560)	GUINEA (n=65)	MOZAMBIQUE (n=202)	NIGERIA (n=258)	RWANDA (n=280)	KENYA (n=649)	SENEGAL (n=277)
B*07	0.07365	0.08010	0.08756	0.04600	0.02900	0.07560	0.05600	0.02626	0.07247
B*08	0.00676	0.02141	0.00383	0.07700	0.07700	0.00580	0.01300	0.03614	0.07645
B*13	0.00000	0.02259	0.00613	0.02300	0.01100	0.00390	0.00400	0.02128	0.00000
B*14	0.01340	0.03761	0.01813	0.01500	0.03800	0.01740	0.03600	0.02893	0.03590
B*15	0.13741	0.09051	0.12932	0.15400	0.15600	0.15500	0.16600	0.13395	0.11119
B*18	0.03010	0.01986	0.04187	0.03800	0.05200	0.03300	0.03500	0.05151	0.02336
B*27	0.04030	0.00371	0.00153	0.01500	0.00200	0.00190	0.00900	0.01643	0.01681
B*35	0.11403	0.07827	0.08489	0.14400	0.05000	0.08330	0.03400	0.03430	0.14964
B*37	0.04012	0.00227	0.00000	0.01500	0.00200	0.00580	0.01100	0.00296	0.00655
B*38	0.00320	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00202
B*39	0.00000	0.00862	0.00689	0.00000	0.01800	0.01550	0.01300	0.01464	0.01549

B*40	0.01348	0.01038	0.00000	0.00800	0.00500	0.00000	0.01100	0.01093	0.01253
B*41	0.01023	0.00134	0.00613	0.03900	0.00900	0.00780	0.01800	0.02506	0.00857
B*42	0.07723	0.04663	0.12358	0.02300	0.09300	0.04650	0.04700	0.07545	0.01615
B*44	0.02343	0.11461	0.07352	0.03900	0.07900	0.06010	0.02800	0.01737	0.05231
B*45	0.02703	0.05591	0.02975	0.06200	0.06100	0.03100	0.11000	0.06023	0.01608
B*46	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*47	0.00000	0.01997	0.00000	0.00000	0.00000	0.00190	0.00400	0.01922	0.00953
B*48	0.01005	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00700	0.00000	0.00000
B*49	0.00000	0.03498	0.01673	0.03100	0.00500	0.03490	0.11600	0.02708	0.03660
B*50	0.01005	0.00421	0.01225	0.01500	0.00500	0.00390	0.00700	0.00082	0.01155
B*51	0.08397	0.01858	0.02132	0.01500	0.00500	0.01940	0.02300	0.02936	0.04645
B*52	0.00000	0.00000	0.10057	0.00000	0.00500	0.01740	0.00200	0.00000	0.02730
B*53	0.17130	0.09781	0.15561	0.10000	0.08100	0.22090	0.05300	0.08338	0.07645
B*54	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00200	0.00000	0.00000
B*55	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00200	0.00000	0.00000
B*56	0.00000	0.00000	0.00000	0.00800	0.00000	0.00000	0.00500	0.00141	0.01810
B*57	0.01672	0.03066	0.03946	0.01600	0.05000	0.03880	0.06900	0.04075	0.02802
B*58	0.05390	0.15598	0.03305	0.07800	0.13300	0.10270	0.11400	0.18132	0.06091
B*59	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*60	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*61	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*62	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*63	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*64	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*65	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*67	0.00000	0.00000	0.00077	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*70	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*72	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*73	0.00320	0.00693	0.00000	0.00000	0.00200	0.00000	0.00200	0.00156	0.00000

B*76	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*78	0.04040	0.00304	0.00549	0.02300	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.06230
B*81	0.00000	0.02334	0.00089	0.00000	0.02900	0.01740	0.00200	0.04632	0.00000
B*82	0.00000	0.00152	0.00000	0.00800	0.00200	0.00000	0.00000	0.01072	0.00000
B*83	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

ALELOS	UGANDA (n=336)	ZAMBIA (n=44)	R.C. AFRICA (n=36)	ZIMBABWE (n=230)	CABO VERDE (n=124)	SUR DE SUDAN (n=46)	MALI (n=138)
B*07	0.05379	0.05700	0.10000	0.04800	0.05200	0.01100	0.05800
B*08	0.05210	0.03400	0.04290	0.04400	0.06450	0.01100	0.00700
B*13	0.02383	0.01100	0.02780	0.02400	0.00400	0.05600	0.00400
B*14	0.04310	0.08000	0.00000	0.03900	0.06450	0.00000	0.02200
B*15	0.13833	0.13700	0.04340	0.18200	0.12450	0.32390	0.11700
B*18	0.03998	0.04500	0.00000	0.06400	0.03600	0.03300	0.00700
B*27	0.00863	0.00000	0.04080	0.00000	0.03200	0.03300	0.00400
B*35	0.04000	0.02300	0.05660	0.01900	0.14350	0.03300	0.12700
B*37	0.00456	0.00000	0.27190	0.00000	0.00800	0.02170	0.00000
B*38	0.00288	0.00000	0.00000	0.00000	0.00400	0.00000	0.00000
B*39	0.01079	0.00000	0.03040	0.00200	0.00000	0.00000	0.00700
B*40	0.02002	0.02300	0.02780	0.00400	0.02400	0.03300	0.00000
B*41	0.01304	0.03400	0.15760	0.00400	0.01200	0.05600	0.00700
B*42	0.04444	0.14800	0.01510	0.08000	0.02800	0.07910	0.13800
B*44	0.05079	0.03400	0.07260	0.07100	0.03600	0.00000	0.01500
B*45	0.07019	0.04600	0.01510	0.09300	0.01200	0.00000	0.06200
B*46	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*47	0.00600	0.01100	0.01510	0.00000	0.00800	0.09110	0.00000
B*48	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.06720	0.00000

B*49	0.04585	0.01100	0.00000	0.00900	0.03200	0.01100	0.02500
B*50	0.00156	0.00000	0.00000	0.00900	0.01200	0.00000	0.01100
B*51	0.03008	0.05700	0.00000	0.00400	0.08500	0.02170	0.02500
B*52	0.00767	0.00000	0.00000	0.00000	0.00800	0.00000	0.08300
B*53	0.07917	0.10200	0.01510	0.09300	0.09800	0.04440	0.15900
B*54	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*55	0.00575	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*56	0.00144	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00700
B*57	0.04144	0.09100	0.00000	0.05500	0.04400	0.01100	0.01800
B*58	0.12515	0.02300	0.06860	0.10800	0.06800	0.06720	0.02200
B*59	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*60	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*61	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*62	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*63	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*64	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*65	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*67	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*70	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000		
B*72	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000		
B*73	0.00156	0.00000	0.00000	0.00200	0.00000	0.00000	0.00000
B*76	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000		
B*78	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.06900
B*81	0.02515	0.02300	0.00000	0.04000	0.00000	0.00000	0.00000
B*82	0.00613	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
B*83	0.00000	0.00000	0.01510	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

Frecuencias alélicas en decimales del loci HLA-DRB1 en la etnia AFRICANA.

ALELOS	BURKINA FASO (n=149)	CAMEROO N (n=126)	GHANA (n=429)	GUINEA (n=65)	MOZAMBIQU E (n=202)	NIGERIA (n=258)	RWANDA (n=280)	KENYA (n=0)	SENEGAL (n=112)
DRB1*0									
1	0.04067	0.05200	0.04300	0.02300	0.05100	0.05250	0.09000	0.00000	0.03300
DRB1*									
03	0.08342	0.13800	0.21400	0.06200	0.18100	0.12260	0.10000	0.00000	0.05500
DRB1*0									
4	0.04275	0.00800	0.00300	0.07700	0.02100	0.00590	0.02600	0.00000	0.07800
DRB1*0									
7	0.11725	0.05500	0.05400	0.06200	0.06000	0.07590	0.05700	0.00000	0.01100
DRB1*0									
8	0.13235	0.06700	0.07800	0.01600	0.04500	0.06230	0.04000	0.00000	0.05500
DRB1*0									
9	0.01698	0.00400	0.04000	0.07700	0.00900	0.03110	0.00500	0.00000	0.03300
DRB1*1									
0	0.04919	0.01100	0.04800	0.10000	0.06000	0.01560	0.03600	0.00000	0.18900
DRB1*1									
1	0.18550	0.07900	0.07100	0.19300	0.19600	0.14980	0.13500	0.00000	0.17700
DRB1*1									
2	0.00685	0.06700	0.01700	0.00800	0.04000	0.04670	0.03000	0.00000	0.00000
DRB1*1									
3	0.21738	0.20800	0.24700	0.31200	0.19800	0.19840	0.24100	0.00000	0.34400
DRB1*1									
4	0.00000	0.01500	0.04300	0.03100	0.01300	0.03500	0.01900	0.00000	0.00000
DRB1*1									
5	0.09685	0.28900	0.12400	0.00800	0.12600	0.19270	0.16800	0.00000	0.02200
DRB1*1									
6	0.00711	0.00000	0.01700	0.03100	0.00200	0.01170	0.00200	0.00000	0.00000
DRB1*1									
7	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

DRB1*1									
8	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000

ALELOS	UGANDA (n=0)	ZAMBIA (n=0)	R.C. AFRICA (n=93)	ZIMBABWE (n=230)	CABO VERDE (n=124)	SUR DE SUDAN (n=46)	MALI (n=0)
---------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	-----------------------

DRB1*01	-	-	0.00600	0.08100	0.10500	0.03300	-
DRB1* 03	-	-	0.12500	0.14700	0.13700	0.01100	-
DRB1*04	-	-	0.01200	0.02400	0.08400	0.05600	-
DRB1*07	-	-	0.24400	0.04600	0.06900	0.02170	-
DRB1*08	-	-	0.00000	0.04600	0.02800	0.19250	-
DRB1*09	-	-	0.00600	0.01500	0.06050	0.00000	-
DRB1*10	-	-	0.00600	0.03700	0.06450	0.09110	-
DRB1*11	-	-	0.06600	0.19700	0.14950	0.34040	-
DRB1*12	-	-	0.14300	0.06500	0.01600	0.00000	-
DRB1*13	-	-	0.21500	0.16200	0.21850	0.19250	-
DRB1*14	-	-	0.03600	0.01700	0.01200	0.01100	-
DRB1*15	-	-	0.12600	0.15500	0.05200	0.10330	-
DRB1*16	-	-	0.00600	0.00900	0.00400	0.00000	-
DRB1*17			0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	
DRB1*18			0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	