

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio de genes HLA en atlánticos y mediterráneos: celtas e  
íberos**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**José Manuel del Palacio Grüber**

Directores

**Antonio Arnaiz Villena**  
**José Manuel Martín Villa**

Madrid

© José Manuel del Palacio Grüber, 2019

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DPTO. INMUNOLOGÍA**



**ESTUDIO DE GENES HLA EN ATLÁNTICOS Y  
MEDITERRÁNEOS: CELTAS E ÍBEROS**

**JOSÉ MANUEL DEL PALACIO GRUBER**

**CODIRECTORES: ANTONIO ARNAIZ VILLENA  
Y**

**JOSÉ MANUEL MARTÍN VILLA**

**MADRID, 2019**





U N I V E R S I D A D  
**COMPLUTENSE**  
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS  
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. José Manuel del Palacio Grüber estudiante en el Programa de Doctorado en Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada: ESTUDIO DE GENES HLA EN ATLÁNTICOS Y MEDITERRÁNEOS: CELTAS E ÍBEROS y dirigida por: Dr. Antonio Arnaiz-Villena y Dr. José Manuel Martín-Villa

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 9 de septiembre de 20 19

Fdo.: José Manuel del Palacio Grüber

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



# **TESIS DOCTORAL**

**TÍTULO: ESTUDIO DE GENES HLA EN ATLÁNTICOS Y MEDITERRÁNEOS: CELTAS E ÍBEROS**

**AUTOR: JOSÉ MANUEL DEL PALACIO GRÜBER**

**CODIRECTORES: PROF. DR. ANTONIO ARNAIZ<sup>1</sup>  
VILLENA Y PROF. DR. JOSÉ MANUEL MARTÍN VILLA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Catedrático de Inmunología y Coordinador I+D  
Centro de Transfusión de la Comunidad de  
Madrid Universidad Complutense de Madrid

<sup>2</sup>Catedrático de Inmunología de la Facultad de  
Medicina de la Universidad Complutense de  
Madrid

## **LUGAR DE REALIZACIÓN:**

- **Departamento de I+D del Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid,**
- **Departamento de Microbiología I (Inmunología) de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid**



**Don Antonio Arnaiz Villena, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Inmunología de la Universidad Complutense de Madrid y Coordinador de I+D del Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid y Don José Manuel Martín Villa Catedrático de Inmunología de la Universidad Complutense de Madrid,**

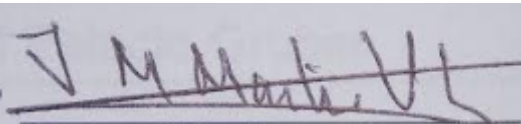
**CERTIFICAN:**

**Que Don José Manuel del Palacio Grüber, ha realizado bajo su dirección el trabajo de Tesis Doctoral que lleva por título: ESTUDIO DE GENES HLA EN ATLÁNTICOS Y MEDITERRÁNEOS: CELTAS E ÍBEROS**

**Revisado el presente trabajo, considero que tiene la debida calidad para su defensa y calificación**



**Fdo.: Prof. Dr. Antonio Arnaiz Villena**



**Fdo.: Prof. Dr. José Manuel Martín Villa**



*A mi madre Nuria, a mi hermano David, y a todos los que  
han estado apoyándome incansablemente*



Caminante, son tus huellas  
el camino y nada más;  
caminante, no hay camino,  
se hace camino al andar.

Al andar se hace camino  
y al volver la vista atrás  
se ve la senda que nunca  
se ha de volver a pisar.

**Antonio Machado**

Poeta y prosista español  
(1875-1939)

—Pero ¿cómo? ¡Si parece que hemos estado bajo este árbol todo el tiempo!  
¡Todo está igual que antes!

—¡Pues claro que sí! —convino la Reina—. Y, ¿cómo si no?

—Bueno, lo que es en mi país —aclaró Alicia, jadeando aún bastante—  
cuando se corre tan rápido como lo hemos estado haciendo y durante algún  
tiempo, se suele llegar a alguna otra parte...

—¡Un país bastante lento! —replicó la Reina—. Lo que es aquí, como ves,  
hace falta correr todo cuanto una pueda para permanecer en el mismo sitio.  
Si se quiere llegar a otra parte hay que correr por lo menos dos veces más  
rápido.

**Lewis Carrol**, *Alicia a través del espejo* (1871)



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar deseo hacer constar mi gratitud al Dr. Antonio Arnaiz Villena y al Dr. José Manuel Martín Villa, quienes como directores del presente trabajo de Tesis Doctoral han sido mis mentores durante todo este apasionante periodo de investigación, por su inestimable ayuda no sólo en este proyecto sino en todos los realizados, por transmitirme la pasión por el trabajo científico y el esfuerzo que conlleva, por introducirme en el estimulante campo de la genética de poblaciones humanas y la inmunología, así como por brindarme la oportunidad de realizar este proyecto. No solo como mentores en el ámbito científico sino también en el ámbito personal, ya que de ellos he aprendido y hecho míos muchos conocimientos que, además de ayudarme en mi carrera profesional, también lo harán en mi proyecto vital.

Al Ministerio de Sanidad y al Instituto de Salud Carlos III, cuya financiación ha permitido llevar a cabo éste y otros trabajos.

A la Universidad Complutense de Madrid, concretamente al Departamento de Inmunología de su Facultad de Medicina.

A todos mis compañeros, presentes y pasados, del Departamento de Investigación y Desarrollo del Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid y de la Universidad Complutense de Madrid, lugares en los que he desarrollado mi doctorado, especialmente a Ester Muñiz, Cristina Campos, Adrián López Nares y Jorge Nieto, por su apoyo y ayuda desinteresada, que han sido vitales durante la realización del presente trabajo.

Al Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid y a su personal, por su amable acogida y por las facilidades provistas para desempeñar mis tareas.

Y, por último, a todas las personas que a lo largo de este tiempo me han planteado problemas, polémicas y disputas, porque gracias a ello y a mi capacidad de solventarlos, soy quien soy en este momento.



## **DEDICATORIA**

Todo este trabajo es el resultado de años de gran dedicación y esfuerzo, que me ha reportado un sinfín de buenos momentos para recordar, pero que también ha supuesto una serie de etapas difíciles, también para recordar, que he podido sortear gracias al apoyo, la paciencia, la comprensión y las enseñanzas de grandes personas que afortunadamente han estado siempre a mí alrededor. Por ello me gustaría dedicárselo a los profesores que en las distintas etapas de mi vida han contribuido a formarme y a guiarme para descubrir mi vocación.

A toda mi familia, en especial a mi madre y a mi hermano, por su apoyo pasado, presente y futuro, por haberme dado estabilidad y por hacerme saber que siempre puedo y podré contar con ellos.

A mis amigos porque, aun sin comprender muy bien a que me he dedicado durante estos años, han comprendido el esfuerzo que ha supuesto y han estado siempre en el momento y lugar necesarios para apoyarme en este proceso de mi trayectoria vital.



# **INDICE**



<b>SUMMARY</b> .....	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>10</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>I. EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD HUMANO..</b>	<b>20</b>
1. DEFINICIÓN, GENERALIDADES E HISTORIA.....	20
1.2. Historia.....	21
2. LOCALIZACIÓN, CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA.....	23
2.1 Localización.....	23
2.2 Clasificación.....	24
2.2.1 Región de clase I extendida.....	24
2.2.2 Región de clase I.....	25
2.2.3 Región de clase II.....	26
2.2.4 Región de clase II extendida.....	27
2.2.5 Región de clase III.....	27
2.2.6 Repeticiones intercaladas.....	27
2.3 Sistema HLA de clase I.....	28
2.3.1 Estructura génica de los antígenos HLA de clase I clásicos.....	28
2.3.2 Estructura proteica de los antígenos HLA de clase I clásicos.....	29
2.3.3 Estructura génica de los antígenos HLA de clase I no clásicos.....	33
2.3.4 Estructura proteica de los antígenos HLA de clase I no clásicos.....	34
2.4 Sistema HLA de clase II.....	35
2.4.1 Estructura génica de los antígenos HLA de clase II.....	35
2.4.2 Estructura proteica de los antígenos HLA de clase II.....	37
3. NOMENCLATURA.....	39
4. FUNCIÓN DE LAS MOLÉCULAS HLA: PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA.....	41
4.1 Moléculas HLA de clase I.....	42
4.2 Moléculas HLA de clase II.....	43
5. DESEQUILIBRIO DE LIGAMENTO DE LOS GENES HLA.....	45
6. HLA Y FARMACOGENÓMICA.....	45
7. HLA Y TRASPLANTE.....	48
8. HLA Y ENFERMEDAD.....	48
<b>II. POBLAMIENTO Y POBLACIONES DE LA PENÍNSULA IBÉRICA E ISLAS CANARIAS</b> .....	<b>50</b>
9. ANTROPOLOGÍA Y POBLACIONES EN LA PENÍNSULA IBÉRICA.....	50
9.1. Poblamiento de la Península Ibérica.....	50
10. ASPECTOS LINGÜÍSTICOS Y CULTURALES DE LA PENÍNSULA IBÉRICA... ..	57
10.1. Aspectos lingüísticos de la Península Ibérica.....	57
10.2. Aspectos Culturales.....	58
11. EL ADN MITOCONDRIAL EN EL POBLAMIENTO DE LA PENÍNSULA IBÉRICA.....	60
12. EL CROMOSOMA Y EN EL POBLAMIENTO DE LA PENÍNSULA IBÉRICA ....	64
13. EL SISTEMA HLA EN EL POBLAMIENTO DE LA PENÍNSULA IBÉRICA.....	68
14. ANTROPOLOGÍA Y POBLACIONES EN LAS ISLAS CANARIAS.....	71
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>76</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>80</b>

1.	POBLACIONES ESTUDIADAS .....	82
1.1.	Selección de Individuos .....	82
1.2.	Recolección de muestras .....	83
2.	EXTRACCIÓN DE ADN GENÓMICO.....	84
3.	AMPLIFICACIÓN Y GENOTIPADO DE LOS GENES HLA DE CLASE I Y DE CLASE II .....	86
3.1.	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) .....	86
3.2.	Oligonucleótido-sondas específicas de secuencia (SSOP) .....	88
3.3.	La citometría de flujo: tecnología Luminex .....	89
3.4.	Metodología PCR-SSOP-Luminex .....	89
3.4.1.	<i>Amplificación PCR de los genes HLA-A, -B, -DRB1 y -DQB1</i> .....	89
3.4.2.	<i>Control de amplificación: electroforesis en gel de agarosa</i> .....	91
3.4.3.	<i>Hibridación con oligosondas</i> .....	92
3.4.4.	<i>Reacción de la estreptavidina-ficoeritrina</i> .....	93
3.4.5.	<i>Medición por fluorimetría en Luminex</i> .....	94
3.4.6.	<i>Interpretación de los resultados</i> .....	94
4.	AMPLIFICACIÓN Y GENOTIPADO DE LOS GENES HLA DE CLASE I Y DE CLASE II .....	94
4.1.	Cálculo de frecuencias alélicas.....	95
4.2.	Estimación de los haplotipos extendidos.....	95
4.3.	Estimación del desequilibrio de ligamiento .....	96
4.4.	Distancias genéticas y dendrogramas .....	97
4.5.	Análisis de Correspondencias .....	98
<b>RESULTADOS.....</b>		<b>100</b>
1.	ALELOS ENCONTRADOS EN LA POBLACIONES ESTUDIADAS.....	102
1.1.	Distribución de los alelos HLA de clase I en la población gallega .....	102
1.1.1.	<i>Locus HLA-A</i> .....	102
1.1.2.	<i>Locus HLA-B</i> .....	104
1.2.	Distribución de los alelos HLA de clase II en la población gallega y tenerfeña .....	105
1.2.1.	<i>Locus HLA-DRB1 en la población gallega</i> .....	105
1.2.2.	<i>Locus HLA-DRB1 en la población tenerfeña</i> .....	106
1.2.3.	<i>Locus HLA-DQB1 en la población tenerfeña</i> .....	109
2.	ESTUDIOS ANALÍTICOS BASADOS EN ALELOS HLA DE CLASE II.....	112
3.	ESTUDIOS DE HAPLOTIPOS BI- <i>LOCI</i> EN LA POBLACIÓN GALLEGA .....	126
3.1.	Estudio del desequilibrio de ligamiento en la población gallega .....	126
4.	HAPLOTIPOS HLA EXTENDIDOS PRESENTES EN LAS POBLACIONES GALLEGA Y DE TENERIFE .....	130
5.	UN METAANÁLISIS GLOBAL DE TODAS LAS POBLACIONES MEDITERRÁNEAS PUBLICADO RECIENTEMENTE (HAJJEJ ET AL., 2018).....	135
<b>DISCUSIÓN.....</b>		<b>138</b>
1.	GENÉTICA HLA DE LA POBLACIÓN GALLEGA .....	140
2.	GENÉTICA HLA DE LA POBLACIÓN DE TENERIFE .....	143
3.	RELACIONES ENTRE LA PENÍNSULA IBÉRICA Y OTRAS POBLACIONES .....	148
3.1.	Poblamiento de la Península Ibérica .....	148
3.1.1.	<i>Relación de la Península Ibérica con poblaciones de la cornisa atlántica</i> .....	149
3.1.2.	<i>Relación de la Península Ibérica con poblaciones norteafricanas atlánticas</i> .....	154
3.2.	Relación con poblaciones de Oriente Medio y Judíos Etopes .....	157
3.2.1.	<i>Poblaciones del Oriente Medio: Árabes y Yemenís</i> .....	157
3.2.2.	<i>Poblaciones de Judíos Etopes</i> .....	158

---

3.3.	Relación con poblaciones del Mediterráneo y con los Griegos.....	159
3.3.1.	<i>Poblaciones del Mediterráneo Oriental</i> .....	159
3.3.2.	<i>Poblaciones Griegas</i> .....	161
3.4.	Análisis de haplotipos .....	162
4.	RELACIONES ENTRE LAS ISLAS CANARIAS Y OTRAS POBLACIONES....	163
4.1.	Poblamiento del Archipiélago Canario: Guanches, Íberos y Norteafricanos .....	163
4.2.	“Inscripciones Latinas”: Inscripciones Íberas y Naviformes.....	166
5.	PROGRAMA DE TRASPLANTES Y ELABORACIÓN DE LISTAS DE ESPERA VIRTUALES EN POBLACIONES ATLÁNTICAS EUROPEAS .....	168
6.	ENFERMEDADES LIGADAS A HLA Y FARMACOGENÉTICA EN LAS POBLACIONES ATLÁNTICAS EUROPEAS.....	170
	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>172</b>
	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>176</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>206</b>
	ANEXO 1.....	208
	ANEXO 2.....	209
	ANEXO 3.....	212



# SUMMARY



## **Introduction**

The HLA system is the most polymorphic genetic system described in humans. It is on chromosome 6 and it consists of several closely linked *loci*. It encodes cell surface glycoproteins whose best-known function is activating immune system response through antigenic presentation. New *loci* and new alleles have been described since the discovery of this system and the current DNA typing and sequencing of these new alleles have increased the variety of HLA allelism. Since HLA system has a huge polymorphism and allele frequencies have a large degree of variability and a remarkable geographical correlation, HLA genes are an important and useful tool to infer genetic background and ethnical composition of modern human populations and for tracing migration of ancient ones. In addition, certain combinations of alleles due to the strong linkage disequilibrium between HLA neighbouring loci show a characteristic frequency and / or are distinctive in many current populations. Thus, HLA genetic system is a unique tool for studying the origin of people groups, like Iberians and Atlantic façade of Europe and North Africa, the populations under study. Finally, HLA polymorphism is crucial for the compatibility between donor and receptor in organ transplantation and several HLA alleles have been linked to diseases and to response to drug treatments, which accomplishes relationships of certain variants with different pathologies treatment including AIDS. This is important in personalized treatments design.

The settlement of the Iberian Peninsula and Canary Islands have always been a complex and controversial subject. The closeness to North Africa, the importance it has always had in the Mediterranean and the connection between Europe and Africa have prompted the publication of many articles in the scientific literature. For more than twenty years it has been known about the prehistoric relations that the Iberian and Guanche populations present with the populations of North Africa. Not only the HLA genetic system has given these results, but also the DNA analysis of pigs and goats have also made clear the relations between the Iberian Peninsula and North Africa. In addition, if one takes into account the desertification-greening cycles of the Sahara and the archaeological remains found in the Tassili N'Ajjer National Park (Algiers), there could be a large population inhabiting the Sahara. When this deserted, this population would fragment fleeing in the directions of the space, being able to arrive at the Iberian Peninsula, Canary Islands and the Mediterranean.

On the other hand, if we take into account the archaeological, genetic, linguistic and cultural data found in the European Atlantic façade it could be that they had a common origin in the Iberian Peninsula. Professor Oppenheimer of Oxford established that the origin of the Celts is found in the Iberian Peninsula by analysis of the Y chromosome. Professor Koch of Bristol has translated the Old Gaelic through the Tartessian and the Basque language. Professor Arnaiz-Villena also linked the European Atlantic cornice through the HLA system. In addition, the megaliths distributed throughout the cornice and Irish mythology whose origin is in the Iberian Peninsula. All this seems to indicate that the origin of the Atlantic Celts is found in the Iberian Peninsula. Also, the Iberian scripts in Canary Islands means a semi-permanent presence of Iberian populations in the islands.

In addition, numerous studies have been published in recent years talking about the entry of haplogroup R1b of the Y chromosome in the Iberian Peninsula and in Canary Islands through Europe by the Yamnaya steppe culture. This would happen with a 100 % replacement of the male population and 40,00 % in the general population. However, population genetics is not an unequivocal science and, therefore, we must rely on a multitude of data.

Therefore, in this work the settlement of the Iberian Peninsula and Canary Islands will be discussed in depth.

### **Aims**

We have undertaken the present study in order to: 1) Characterization of the polymorphism of the HLA genes of class I (A and B) and class II (DRB1) in a representative sample of the Galician population and characterization of the polymorphism of the HLA genes of class II (DRB1 and DQB1) in a representative sample of Tenerife Island population. 2) Calculate the genetic distances between these populations and the rest of the world's populations, placing great emphasis on geographically close populations (Atlantic and Mediterranean, both European and African and Asian) from the allele frequencies of the HLA loci of class II (typed in low resolution). 3) Construct matching trees (dendrogram) by the neighbour-joining method (NJ, the nearest neighbour), from the genetic distances in order to determine the degree of connection between the different populations of the world. 4) Perform correspondence analysis with all populations studied to observe the existing relationships between these

populations and see if there is a correlation between geography and HLA genetics. 5) To estimate the frequencies and linkage disequilibria of the haplotypes of two loci HLA-A-B and HLA-B-DRB1, as well as the extended haplotypes HLA-A-B-DRB1 characteristic of Galician and the DRB1-DQB1 haplotypes in Tenerife Island. Assign, if possible, the geographical origin of these haplotypes. 6) Discuss HLA genetic relationships among the study populations by comparing alleles and haplotypes. 7) Infer through all the data obtained, hypotheses about the migratory movements of the Celtic and Guanche populations, as well as their place of origin.

### **Results**

Eighteen different HLA-A and thirty-three different HLA-B alleles were found in Galician population. The more frequent HLA class I alleles found are: HLA-A\*01, -A\*02, -A\*03, -A\*11, -A\*23, -A\*24, -A\*29, -A\*30 -A\*68, HLA-B\*07, HLA-B\*08, HLA-B\*18, HLA-B\*35, HLA-B\*44, HLA-B\*49, HLA-B\*51 and HLA-B\*65. Thirteen different HLA-DRB1 alleles were found in Galician population. In this case, the more frequent HLA class II alleles found are HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*03, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*13 and HLA-DRB1\*15. Twenty-two different HLA-DRB1 and eleven different HLA-DQB1 alleles were found in Tenerife Island. The more frequent HLA class II alleles found are: HLA-DRB1\*01:01, HLA-DRB1\*01:02, HLA-DRB1\*03:01, HLA-DRB1\*07:01, HLA-DRB1\*08:01, HLA-DRB1\*11:01, HLA-DRB1\*12:01, HLA-DRB1\*13:01, HLA-DRB1\*13:03, HLA-DQB1\*02:01, HLA-DQB1\*03:01, HLA-DQB1\*04:02, HLA-DQB1\*05:01 and HLA-DQB1\*06:03.

One analysis was done in order to compare the studied population HLA frequencies with other World population frequencies: by using DRB1. It was not possible to carry out a study comparing HLA class I allele frequencies or HLA class I and II conjointly due to the lack of class I studies in many worldwide. Genetic distances based on these data between Galician people and populations included in the analysis have been calculated. It is shown that the sampled populations present the closest values with Atlantic façade of Europe and North Africa populations. The NJ relatedness dendrogram based on DRB1 allele frequencies separates populations in several well-differentiated clusters. One of them groups Atlantic façade of Europe and North Africa populations. The second cluster grouped Eastern Mediterranean populations. Greeks populations are not related with

Mediterranean populations. The studied population is integrated in the first cluster, in intermediate position between traditionally populations of Celtic origin and North Africa populations. Correspondence analyses based on previous data show similar results. Also, similar groups are clearly defined according to first dimension that explains most of the variability among populations. The first one is divided according to the second dimension into two subgroups. The first one includes the Atlantic façade of Europe and North Africa populations and the second one Eastern Mediterranean and Near and Middle East populations. This group may be could name like Mediterranean group. The other group is also divided into two subgroups. First subgroup clusters Greeks populations, while second subgroup clusters Sub-Saharan populations This group may be could name like non-Mediterranean group. Galicia is in Atlantic façade of Europe and North Africa group.

The most probable two loci haplotypes (A-B and B-DRB1) were calculated. These two-loci linkage disequilibrium data show that the most frequent combinations are characteristic of Atlantic façade of Europe and North Africa populations and they have found in several populations (A\*02-B\*07, A\*24-B\*07, A\*11-B\*35, B\*44-DRB1\*07, B\*08-DRB1\*03, B\*07-DRB1\*15, B\*35-DRB1\*01 and B\*18-DRB1\*11). Most frequent HLA extended haplotypes obtained has been described in Atlantic façade of Europe.

### **Conclusions**

From the HLA genetic study conducted in the Galician and Tenerife Island population and other Atlantic Celts and from the comparison with 31,440 chromosomes of other populations, it is concluded:

1) The population comparisons, through the dendrograms and correspondence analysis, allow to observe that the Galician population has a common genetic substrate that is related to the populations of the European and North African Atlantic front.

2) The HLA haplotype analysis of two and more loci places the study populations in the HLA context of the populations of the European Atlantic front, due to the presence of the most frequent haplotypes: A \* 01-B \* 08-DRB1 \* 03 , A \* 02-B \* 44-DRB1 \* 07, A \* 29-B \* 44-DRB1 \* 07 and A \* 02-B \* 07-DRB1 \* 15.

3) The findings of the HLA haplotypes: A \* 01-B \* 08-DRB1 \* 03, A \* 02-B \* 44-DRB1 \* 07, A \* 29-B \* 44-DRB1 \* 07 and A \* 02-B \* 07-DRB1 \* 15 of the European Atlantic front and the haplotype A \* 02-B \* 35-DRB1 \* 07 on the North African Atlantic

front supports that Saharan ancestral populations had migrated to this region at different times. It is also supported by the study of other genetic and archaeological data.

4) There is an obvious correlation between HLA genetics and geography and, also, between genetics and linguistics; in the populations of the European Atlantic cornice and between the Iberian Peninsula and North Africa, supported by the scientific literature.

5) The data obtained support the hypothesis of "glacial refuge" by which there is a cultural and linguistic colonization by populations that sought refuge in the Iberian Peninsula for both the northern glacial layer and southern desertification. They also support the existence of a prehistoric population that lived in the Sahara, which, when deserted, migrated to all directions of space, including the Iberian Peninsula and the European Atlantic coast.

6) The HLA profiles obtained in the Galician population can also be applied to the diagnosis and treatment of HLA-linked diseases, such as AIDS and its association with alleles B \* 57 and B \* 58 (serotype B17) and pharmacogenomics, since several alleles , such as A \* 24 and DRB1 \* 15, are associated with adverse reactions to certain drugs.



# RESUMEN



**Introducción**

El sistema HLA es el sistema genético más polimórfico descrito en humanos. Está en el cromosoma 6 y consta de varios *loci* estrechamente vinculados. Codifica las glicoproteínas de la superficie celular cuya función más conocida es la activación de la respuesta del sistema inmunitario a través de la presentación antigénica. Se han descrito nuevos *loci* y nuevos alelos desde el descubrimiento de este sistema y la caracterización actual de ADN y la secuenciación de estos nuevos alelos han aumentado el alelismo HLA. Dado que el sistema HLA tiene un gran polimorfismo y las frecuencias alélicas tienen un alto grado de variabilidad y una notable correlación geográfica, los genes HLA son una herramienta importante y útil para inferir antecedentes genéticos y composición étnica de poblaciones humanas modernas y para rastrear la migración de las antiguas. Además, ciertas combinaciones de alelos, debido al fuerte desequilibrio de ligamiento entre los *loci* vecinos, muestran una frecuencia característica y / o son distintivas en muchas poblaciones actuales. Por lo tanto, el sistema genético HLA es una herramienta única para estudiar el origen de grupos de personas, como las poblaciones ibéricas, atlánticas y mediterráneas de Europa y África del Norte, las poblaciones estudiadas. Finalmente, el polimorfismo de HLA es crucial para la compatibilidad entre el donante y el receptor en el trasplante de órganos y varios alelos de HLA se han relacionado con enfermedades y con la respuesta a los tratamientos farmacológicos, lo que logra relaciones de ciertas variantes con diferentes patologías, incluido el tratamiento del SIDA. Esto es importante en el diseño de tratamientos personalizados.

El poblamiento de la Península Ibérica y de las Islas Canarias siempre ha sido un tema complejo y polémico. La cercanía con el norte de África, la importancia que siempre ha tenido el Mediterráneo y la conexión entre Europa y África han impulsado la publicación de muchos artículos en la literatura científica. Desde hace más de veinte años se sabe de las relaciones prehistóricas que las poblaciones ibéricas presentan con las poblaciones del norte de África. No solo el sistema genético HLA ha dado estos resultados, sino también el análisis de ADN de cerdos y cabras también ha dejado claro las relaciones entre la Península Ibérica y el norte de África. Además, teniendo en cuenta los ciclos de desertificación y reverdecimiento del Sahara y los restos arqueológicos encontrados en el Parque Nacional Tassili N'Ajjer (Argelia), podría haber existido una gran población que habitaba el Sahara. Cuando este se desertizó, esta población se fragmentaría huyendo a

otras las localizaciones habitables, pudiendo llegar a la Península Ibérica, a las Islas Canarias y al Mediterráneo.

Por otro lado, si se toman en cuenta los datos arqueológicos, genéticos, lingüísticos y culturales encontrados en la fachada atlántica europea, podría ser que estas poblaciones tuvieran un origen común en la Península Ibérica. El profesor Oppenheimer, de Oxford, mediante el análisis del cromosoma Y estableció que el origen de los celtas se encuentra en la Península Ibérica. El profesor Koch, de Bristol, ha traducido el gaélico antiguo a través del tartésico y el euskera. El profesor Arnaiz-Villena también vinculó la cornisa del Atlántico europeo a través del sistema HLA. Además, los megalitos se distribuyen a lo largo de la cornisa y, por otro lado, el origen de la mitología irlandesa se encuentra en la Península Ibérica. Todo esto parece indicar que el origen de los celtas del Atlántico se encuentra en la Península Ibérica. Además, la presencia de inscripciones íberas en Canarias podría hacer pensar que hubo asentamientos más o menos permanentes en las Islas Canarias, teniendo que estudiar la genética de las islas.

Además, en los últimos años se han publicado numerosos estudios sobre la entrada del haplogrupo R1b del cromosoma Y en la Península Ibérica y en las Islas Canarias a través de Europa por parte de la cultura de la esteparia Yamnaya. Esto sucedería con un reemplazo del 100 % de la población masculina y del 40,00 % en la población general. Sin embargo, la genética de poblaciones no es una ciencia inequívoca y, por lo tanto, se debe analizar una multitud de datos.

Por ello, en este trabajo se analizará en profundidad el asentamiento de la Península Ibérica y en las Islas Canarias.

### **Objetivos**

Se ha realizado el presente estudio con el fin de: 1) Caracterizar el polimorfismo de los genes HLA de clase I (A y B) y clase II (DRB1) en una muestra representativa de la población gallega y caracterizar el polimorfismo de los genes de HLA de clase II (DRB1 y DQB1) en la población de Tenerife. 2) Calcular las distancias genéticas entre estas poblaciones y el resto de las poblaciones del mundo, poniendo gran énfasis en las poblaciones cercanas geográficamente (atlánticas y mediterráneas, tanto europeas como africanas y asiáticas) a partir de las frecuencias alélicas de los loci HLA de clase II (tipadas en baja resolución). 3) Construir árboles filogenéticos (dendrograma) por el

método de Neighbor-Joining (NJ, el vecino más cercano), a partir de las distancias genéticas para determinar el grado de conexión entre las diferentes poblaciones del mundo. 4) Realizar un análisis de correspondencia con todas las poblaciones estudiadas para observar las relaciones existentes entre estas poblaciones y ver si existe una correlación entre la geografía y la genética HLA. 5) Estimar las frecuencias y desequilibrios de ligamiento de los haplotipos de dos *loci* HLA-A-B y HLA-B-DRB1, así como los haplotipos extendidos HLA-A-B-DRB1 característicos de la población gallega y tinerfeña. Asignar, si es posible, el origen geográfico de estos haplotipos. 6) Discutir las relaciones genéticas de HLA entre las poblaciones de estudio comparando alelos y haplotipos. 7) Inferir a través de todos los datos obtenidos, hipótesis sobre los movimientos migratorios de las poblaciones celtas, así como su lugar de origen.

### **Resultados**

En la población de Galicia se encontraron dieciocho alelos HLA-A diferentes y treinta y tres alelos HLA-B diferentes en total. Los alelos HLA de clase I más frecuentes encontrados son: HLA-A\*01, -A\*02, -A\*03, -A\*11, -A\*23, -A\*24, -A\*29, -A\*30, -A\*68, B\*07, B\*08, B\*18, B\*35, B\*44, B\*49, B\*51 y B\*65. Se encontraron trece alelos HLA-DRB1 diferentes. En este caso, los alelos HLA de clase II más frecuentes encontrados son HLA-DRB1\*01, DRB1\*03, DRB1\*04, DRB1\*07, DRB1\*11, DRB1\*13 y DRB1\*15. En la población de Tenerife se encontraron veintidós alelos HLA-DRB1 diferentes y once alelos diferentes del *locus* HLA-DQB1. Los alelos más frecuentes encontrados en esta población fueron: DRB1\*01:01, DRB1\*01:02, DRB1\*03:01, DRB1\*07:01, DRB1\*08:01, DRB1\*11:01, DRB1\*12:01, DRB1\*13:01, DRB1\*13:03, DQB1\*02:01, DQB1\*03:01, DQB1\*04:02, DQB1\*05:01 y DQB1\*06:03.

Se realizó un análisis para comparar las frecuencias de HLA de la población estudiada con otras frecuencias de la población mundial: utilizando DRB1. No fue posible realizar un estudio que comparara las frecuencias de alelos HLA clase I o HLA clase I y II conjuntamente debido a la falta de estudios de clase I en muchos países del mundo. Las distancias genéticas basadas en estos datos entre los gallegos y tinerfeños y las poblaciones incluidas en el análisis se han calculado. Se muestra que las poblaciones muestreadas presentan los valores más cercanos con la fachada atlántica de las poblaciones de Europa y África del Norte. El dendrograma de relación de NJ basado en las frecuencias alélicas DRB1 separa las poblaciones en varios grupos bien diferenciados.

Uno de ellos agrupa las poblaciones de la fachada atlántica de Europa y norte de África. El segundo agrupamiento agrupó poblaciones del Mediterráneo oriental. Las poblaciones griegas no están relacionadas con las poblaciones mediterráneas. La población estudiada está integrada en el primer grupo, en una posición intermedia entre las poblaciones tradicionalmente de origen celta y las poblaciones del norte de África. Los análisis de correspondencia basados en datos anteriores muestran resultados similares. Además, grupos similares están claramente definidos de acuerdo con la primera dimensión que explica la mayor variabilidad entre las poblaciones. El primero se divide según la segunda dimensión en dos subgrupos. El primero incluye la fachada atlántica de las poblaciones de Europa y África del Norte y el segundo las poblaciones del Mediterráneo oriental y Oriente Próximo y Medio. Este grupo puede ser nombrado como grupo mediterráneo. El otro grupo también se divide en dos subgrupos. El primer subgrupo agrupa a las poblaciones griegas, mientras que el segundo subgrupo agrupa a las poblaciones subsaharianas. Este grupo puede ser denominado como grupo no mediterráneo. Galicia se encuentra en la fachada atlántica del grupo Europa y Norte de África.

Se calcularon los haplotipos *bi-loci* más probables (A-B y B-DRB1). Estos datos de desequilibrio de enlace de dos loci muestran que las combinaciones más frecuentes son características de la fachada atlántica de las poblaciones de Europa y África del Norte y se han encontrado en varias poblaciones (A\*02-B\*07, A\*24-B\*07, A\*11-B\*35, B\*44-DRB1\*07, B\*08-DRB1\*03, B\*07-DRB1\*15, B\*35-DRB1\*01 y B\*18-DRB1\*11). Los haplotipos extendidos HLA más frecuentes obtenidos se han descrito en la fachada atlántica de Europa.

### **Conclusiones**

A partir del estudio genético HLA realizado en la población gallega, tinerfeña y otros celtas del Atlántico y de la comparación con 31,440 cromosomas de otras poblaciones, se concluye:

- 1) Las comparaciones de población, a través del análisis de dendrogramas y análisis de correspondencia, permiten observar que la población gallega tiene un sustrato genético común que está relacionado con las poblaciones del frente atlántico europeo y norteafricano.

2) El análisis de haplotipos HLA de dos y más loci coloca a las poblaciones de estudio en el contexto HLA de las poblaciones del frente atlántico europeo, debido a la presencia de los haplotipos más frecuentes: A \* 01-B \* 08-DRB1 \* 03, A \* 02-B \* 44-DRB1 \* 07, A \* 29-B \* 44-DRB1 \* 07 y A \* 02-B \* 07-DRB1 \* 15.

3) Los hallazgos de los haplotipos HLA: A \* 01-B \* 08-DRB1 \* 03, A \* 02-B \* 44-DRB1 \* 07, A \* 29-B \* 44-DRB1 \* 07 y A \* 02-B \* 07-DRB1 \* 15 del frente atlántico europeo y el haplotipo A \* 02-B \* 35-DRB1 \* 07 en el frente atlántico del norte de África sostiene que las poblaciones ancestrales saharianas habían migrado a esta región en diferentes momentos. También es apoyado por el estudio de otros datos genéticos y arqueológicos.

4) Existe una correlación obvia entre la genética y la geografía de HLA y, también, entre la genética y la lingüística; En las poblaciones de la cornisa atlántica europea y entre la península ibérica y el norte de África, apoyado por la literatura científica.

5) Los datos obtenidos apoyan la hipótesis del "refugio glacial" por el cual existe una colonización cultural y lingüística por parte de las poblaciones que buscaron refugio en la Península Ibérica tanto para la capa glacial del norte como para la desertificación del sur. También apoyan la existencia de una población prehistórica que vivió en el Sahara, que, cuando comenzó la desertización, migró a otras localizaciones habitables, incluida la Península Ibérica y la costa atlántica europea.

6) Los perfiles HLA obtenidos en la población de Galicia también pueden aplicarse al diagnóstico y tratamiento de enfermedades relacionadas con HLA, como el SIDA y su asociación con los alelos B \* 57 y B \* 58 (serotipo B17) y farmacogenómica, ya que varios alelos, como A \* 24 y DRB1 \* 15, están asociados con reacciones adversas a ciertas drogas.



---

# **INTRODUCCIÓN**



---

# I. EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD HUMANO

## 1. DEFINICIÓN, GENERALIDADES E HISTORIA

El Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC, del inglés *Major Histocompatibility Complex*) constituye un sistema genético, siendo la mayoría de estos genes altamente polimórficos, que produce glicoproteínas que se expresan en la superficie de una gran variedad de células y son responsables de la respuesta inmune adaptativa. Se ha considerado que estos genes se encuentran en todos los vertebrados (Klein, 1986; Humphreys & Reinherz, 1994) y fueron descritos en 1948 por Briles en el pollo (*Gallus gallus*) (Briles & McGibbon, 1948).

Estas glicoproteínas de membrana son muy polimórficas y actúan como presentadoras de antígeno. Se han denominado tradicionalmente como antígenos de trasplante debido a que están involucrados en las reacciones de rechazo contra órganos injertados. El Complejo Principal de Histocompatibilidad del *Homo sapiens* se denomina sistema HLA (del inglés, *Human Leukocyte Antigen*). Se localiza físicamente en el brazo corto del cromosoma 6 humano en una región de aproximadamente 4 millones de pares de bases (4Mb) (Berger et al., 1979).

El sistema HLA es poligénico, dialélico, codominante y presenta ciertas características, como el desequilibrio de ligamiento. Como se ha comentado, es un sistema altamente polimórfico, existiendo multitud de alelos descritos para cada locus, cada uno de ellos con distinta afinidad y unión por los diferentes péptidos antigénicos. Hay que destacar que, en este sistema poligénico, los genes se agrupan en tres regiones o clases diferentes. Por último, el desequilibrio de ligamiento es una propiedad por la cual diferentes alelos de distintos genes se encuentran en el mismo cromosoma con una frecuencia mayor a la teóricamente esperada en una combinación al azar. Esta propiedad permite la existencia de haplotipos, lo cual tiene una elevada significancia en la inmunidad, en la asociación de este sistema a diferentes patologías (autoinmunes y tumores entre otros), en la asociación de efectos adversos a fármacos (farmacogenómica) y a la genética de poblaciones.

---

Todas estas propiedades hacen que del MHC uno de los sistemas genéticos más complejos y fascinantes descritos en la naturaleza del que aún queda por saber mucho más.

## 1.2. Historia.

El intento de trasplantar fluidos, tejidos u órganos entre seres humanos tiene una larga prehistoria difícil de datar. El trasplante entre individuos de la misma especie (alotrasplante) no empezó a desarrollarse científicamente hasta principios del siglo XX. En 1901, Landsteiner descubrió los diferentes grupos sanguíneos del sistema ABO. Así, se observó que el alotrasplante de sangre solo evitaba el rechazo cuando ambas sangres eran de idéntico grupo. Sin embargo, existe un donante universal (grupo O) y un receptor universal (grupo AB).

Más tarde se describió otro sistema que estaba implicado en el éxito o rechazo del trasplante de otros órganos. El descubrimiento del sistema HLA ocurrió estudiando el rechazo de trasplantes. En 1902, Alexis Carrel puso a punto la técnica de sutura de vasos sanguíneos pero los trasplantes seguían siendo infructuosos (Gracia et al., 1996).

En 1948 fueron identificados los antígenos eritrocitarios del pollo, comprobándose que estaban codificados en 2 *loci* independientes (A y B) (Briles & McGibbon, 1948; Briles et al., 1950). En ese mismo año, Snell describió el primer componente del Complejo Principal de Histocompatibilidad debido al papel que ejercía en los rechazos de trasplantes en ratones (Snell, 1948).

En 1958, Dausset descubrió en la superficie de los glóbulos blancos el primer antígeno en humanos. Dausset observó casos en los que realizándose transfusiones de sangre compatible con el sistema ABO, se sufría reacción inmunológica. Detectó que los anticuerpos estaban atacando a los glóbulos blancos del donante. Por eso, este sistema fue denominado Antígeno Leucocitario Humano (*Human Leukocyte Antigen*) y fue el primero en aislarlo (Dausset, 1958).

En ese tiempo Payne y Van Rood detectaron anticuerpos en el suero de mujeres multíparas debido al desarrollo de la inmunidad contra los antígenos leucocitarios paternos presentes en el feto (Dausset, 1958; Payne & Rolfs, 1958; van Rood et al., 1959).

---

En 1962, Van Rood definió dos sistemas alélicos que denominó grupo 4. Posteriormente, Payne definió un sistema aparentemente independiente de antígenos que denominó LA (L de leucocitos y A del primer locus) (Bodmer, 1987).

Con el tiempo se hizo evidente que estos antígenos pertenecían a dos series, ahora conocidos como los *loci* HLA-A y HLA-B. Seguidamente un tercer *locus* fue definido, HLA-C (Bodmer, 1987).

Con el tiempo, se determinó el *locus* HLA-DR. Así, estudios celulares y serológicos identificaron adicionalmente *loci* similares llamados HLA-DQ y DP (Bodmer, 1987).

El papel de los genes HLA en la respuesta inmune fue postulada en 1970 al demostrarse que los linfocitos T antígeno-específicos no reconocían antígenos en forma soluble, sino que reconocían porciones de proteínas antigénicas unidas a las moléculas HLA (Gómez-Casado et al., 2006).

En definitiva, esto hizo deducir la importancia fundamental de estos antígenos en la defensa del organismo contra agresiones externas o internas y, por ello, responsables de los fenómenos de rechazo en un trasplante de órganos, lo que obligó al establecimiento de nuevas estrategias.

Hoy en día, debido a toda la tecnología para poder detectar nuevos alelos, se ha conseguido describir una gran cantidad de alelos debido al gran polimorfismo que presenta el sistema HLA (Robinson et al., 2015). En la Tabla I.1 se muestran los alelos descritos a fecha de julio de 2018, siendo el *locus* HLA-B el más polimórfico.

**Tabla I.1.** Número de alelos descritos para cada locus funcional HLA (IMGT/HLA v. 3.33, julio 2018) (Robinson et al., 2015). En cursiva los *loci* no clásicos, mucho menos polimórficos.

HLA clase I		HLA clase II	
Locus	N.º Alelos	Locus	N.º Alelos
HLA-A	4340	HLA-DPA1	67
HLA-B	5212	HLA-DPB1	1014
HLA-C	3930	HLA-DQA1	95
<i>HLA-E</i>	27	HLA-DQB1	1257
<i>HLA-F</i>	31	HLA-DRA	7
<i>HLA-G</i>	61	HLA-DRB1	2268
		HLA-DRB3	171
		HLA-DRB4	80
		HLA-DRB5	61
		<i>HLA-DMA</i>	7
		<i>HLA-DMB</i>	13
		<i>HLA-DOA</i>	12
		<i>HLA-DOB</i>	13

## 2. LOCALIZACIÓN, CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

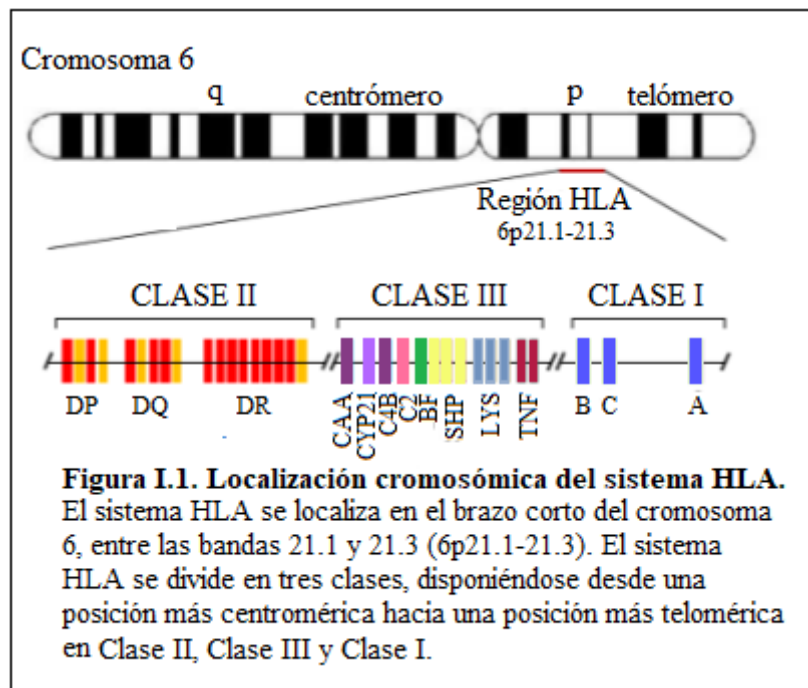
En 1991 fue publicado el primer mapa completo con las secuencias genómicas del sistema HLA (Trowsdale et al., 1991) y se completó en 1999 (The MHC Sequencing Consortium, 1999). Desde entonces, la plantilla de la secuencia genómica del HLA ha sido usada en numerosas ocasiones para investigar SNPs (en inglés, *Single Nucleotide Polymorphism*) y variaciones haplotípicas, expresión de genes, diversidad en las secuencias entre individuos de esta y de diferente especie y la evolución de la organización estructural del MHC (Shiina et al., 2009).

La región HLA abarca 4Mb, ocupando un 0,13 % del genoma humano ( $3 \times 10^9$  bp), pero conteniendo alrededor de un 0,50 % de los 32.000 genes codificantes conocidos. Esta región es una de las más densas y mejor estudiadas dentro del genoma humano, y las secuencias por definir representan un porcentaje bajo de la región (Horton et al., 2004; Shiina et al., 2009).

### 2.1 Localización

Como se ha mencionado, el sistema HLA se localiza físicamente en el brazo corto del cromosoma 6 humano, en la parte distal de la banda 6p21.3 (Figura I.1) ocupando

aproximadamente 4 millones de pares de bases y contiene al menos 300 genes, pseudogenes y fragmentos génicos (Horton et al., 2004).



Los genes que forman parte de este complejo se dividieron en tres regiones principales (más tarde ampliadas) dependiendo de su estructura y función: genes de Clase I que se encuentran en la zona telomérica del complejo (Figura I.1); genes de Clase II, situados en la región centromérica (Figura I.1), y por último, los genes de Clase III que comprenden las proteínas del complemento y el factor de necrosis tumoral (TNF) y otros no relacionados con la inmunidad (Arnaiz-Villena et al., 1995; Horton et al., 2004). Debido a la identificación y caracterización constante de nuevos genes está sometido a una constante revisión.

## 2.2 Clasificación

El super locus HLA es dividido tradicionalmente en 5 regiones que son: región de Clase I extendida, región de Clase I, región de Clase II, región de Clase II extendida y región de Clase III (Horton et al., 2004).

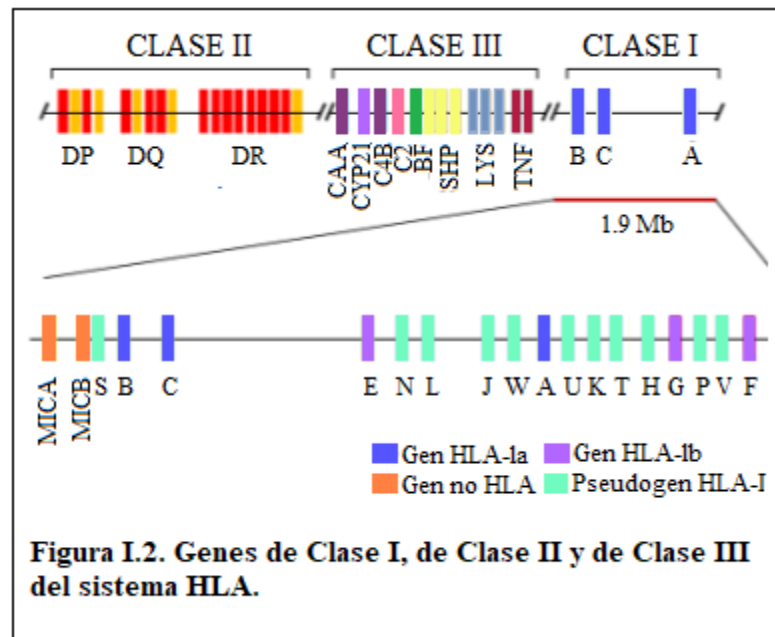
### 2.2.1 Región de clase I extendida

Es el segmento más telomérico. En esta región se encuentran genes que codifican receptores olfatorios, histonas, ARNt (ARN transferente), proteínas dedos de zinc (en inglés *zinc-finger*) y el gen de la hemocromatosis (HFE), estructuralmente parecido a los

genes HLA de clase I, codifica una proteína implicada en el metabolismo del hierro (Horton et al., 2004; Shiina et al., 2009).

### 2.2.2 Región de clase I

Esta región incluye desde HCP5P15 a MICB (Figura I.2) (Horton et al., 2004; Shiina et al., 2009). Comprende genes HLA de Clase I clásicos, de Clase I no clásicos, Pseudogenes y genes truncados cuya nomenclatura está relacionada con el orden cronológico de su descripción, estructura, funcionalidad y patrón de expresión celular.



- Genes HLA de Clase I clásicos o Ia.

A este grupo pertenecen los *loci* HLA-A, -B y -C (Figura I.2). Son los primeros que se describieron en el sistema HLA. Codifican para glicoproteínas de membrana que se expresan en todas las células nucleadas del organismo. Sin embargo, su nivel de expresión varía desde un máximo en células pertenecientes al sistema inmune (linfocitos T, B y macrófagos) hasta un mínimo en células musculares, del sistema nervioso y fibroblastos (Wu et al., 2013). Son moléculas implicadas en la restricción del reconocimiento antigénico mediada por linfocitos T citotóxicos.

- Genes HLA de Clase I no clásicos o Ib.

En este grupo se sitúan los genes HLA-E, -F y -G (Figura I.2). Codifican para proteínas estructuralmente similares a las de los genes clásicos. Se diferencian de los

---

anteriores por una expresión mucho más limitada, por un bajo polimorfismo y por una función que aún necesita más investigación (Gómez-Prieto et al., 2010; Robinson et al., 2015).

Además, en la región de Clase I se han descubierto una serie de secuencias de ADN, que se han clasificado en:

- Pseudogenes: Nombrados como HLA-H, -J, -K y -L (Figura I.2). Se sitúan en las proximidades del locus HLA-A, teloméricos o centroméricos a éste. Presentan deleciones que conllevan la aparición de codones de terminación prematuros. Se desconoce si tienen alguna función biológica (Horton et al., 2004; Shiina et al., 2009; Gray et al., 2013).
- Genes truncados: Son los denominados HLA-N, -P, -S, -T, -U, -V, -W, -X (Figura I.2). Presentan homología con los genes de clase I en zonas extensas (Horton et al., 2004).
- Genes no HLA que se encuentran dentro de la región de Clase I.

Existe un grupo de genes dentro de la región de clase I que no tienen ninguna función conocida que los relacione con la presentación antigénica, algunos podrían ser genes reguladores. Aquí se encuentran genes de la familia P5, genes MOG y los más destacables los genes MIC, entre otros (Figura I.2) (Zwirner et al., 1999; Horton et al., 2004).

### 2.2.3 Región de clase II

Esta región contiene los genes de las cadenas alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ) de las moléculas de Clase II. Se divide a su vez, en tres *loci* de centrómero a telómero: HLA-DP, -DQ y -DR (Figura I.2) (Horton et al., 2004). Los genes de Clase II se definen con la letra D, seguida de la subregión (P, Q o R) y de la letra A o de la letra B según codifiquen cadenas  $\alpha$  o  $\beta$ , respectivamente. Además, se le añade un número para designar cuantos genes A o B están presentes en cada subregión (-DRA, desde -DRB1 hasta -DRB9, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1). Existen alrededor de 27 *loci* en esta región, de los cuales 19 pertenecen al sistema HLA, siendo 15 genes HLA de Clase II clásicos y 4 genes HLA de Clase II no clásicos (-DOA, -DOB, -DMA y -DMB) (Tonnellet et al., 1985; Trowsdale & Kelly, 1985). Dentro de los genes no pertenecientes al sistema HLA encontramos, entre otros, los genes TAP (TAP1 y TAP2) (en inglés, *Transporter Associated with Antigen Processing*) que

---

codifican proteínas transportadoras de péptidos y los genes LMP (LMP2 y LMP7) (en inglés, *Low Molecular Weight Polypeptide*) y PSMB8 y PSMB9 (Spies et al., 1990; Trowsdale et al., 1990) que intervienen en el procesamiento antigénico (Glynne et al., 1991; Schmidt et al., 1999).

#### 2.2.4 Región de clase II extendida

Esta región, situada en la zona más centromérica, se sitúa desde el gen COL11A2 hasta KIFC1. Con 19 *loci*, de los cuales, 15 son genes codificantes, aunque para dos de ellos (WDR46 y PFDN6) era previamente desconocida su funcionalidad (Horton et al., 2004; Shiina et al., 2009).

#### 2.2.5 Región de clase III

Esta región se localiza entre Clase I y Clase II y contiene 75 *loci*. En la región de clase III se encuentran genes que no presentan y que sí presentan función inmunológica (Figura I.2). Estos genes son factores del complemento (C2, C4, CFB), genes de citoquinas como el TNF (en inglés, *Tumor Necrosis Factor*), LTA, LTB (en inglés *Lymphotoxin-Alfa y -Beta*) (Horton et al., 2004). Por otro lado, muchos de los productos de genes sin función inmunológica tienen papeles fundamentales en procesos celulares como regulación transcripcional (CREBL1, PBX2...), mantenimiento (DOM3Z, NEU1...), biosíntesis, transporte de electrones y actividad hidrolasa (DDAH2, ATP6V1G2...), interacción proteína-proteína, funciones de señalización y chaperonas (HSPA1A, TNXB...) (Horton et al., 2004).

La presencia de genes sin relación funcional o evolutiva en la Clase III del sistema HLA, hace que muchos autores no la consideren como perteneciente al Sistema Principal de Histocompatibilidad (Gómez-Casado et al., 2006).

#### 2.2.6 Repeticiones intercaladas

Aparte de los genes anteriormente comentados, el 49,50 % de las secuencias genómicas del sistema HLA, están compuestas por elementos de repetición intercalados como, por ejemplo, SINE (Alu, MIR), LINE (LINE1 y 2, L3/CR1), elementos LTR (ERVL, ERV clase I y clase II) y elementos ADN (hAI-Charlie, TeMar-Tigger) (Horton et al., 2004).

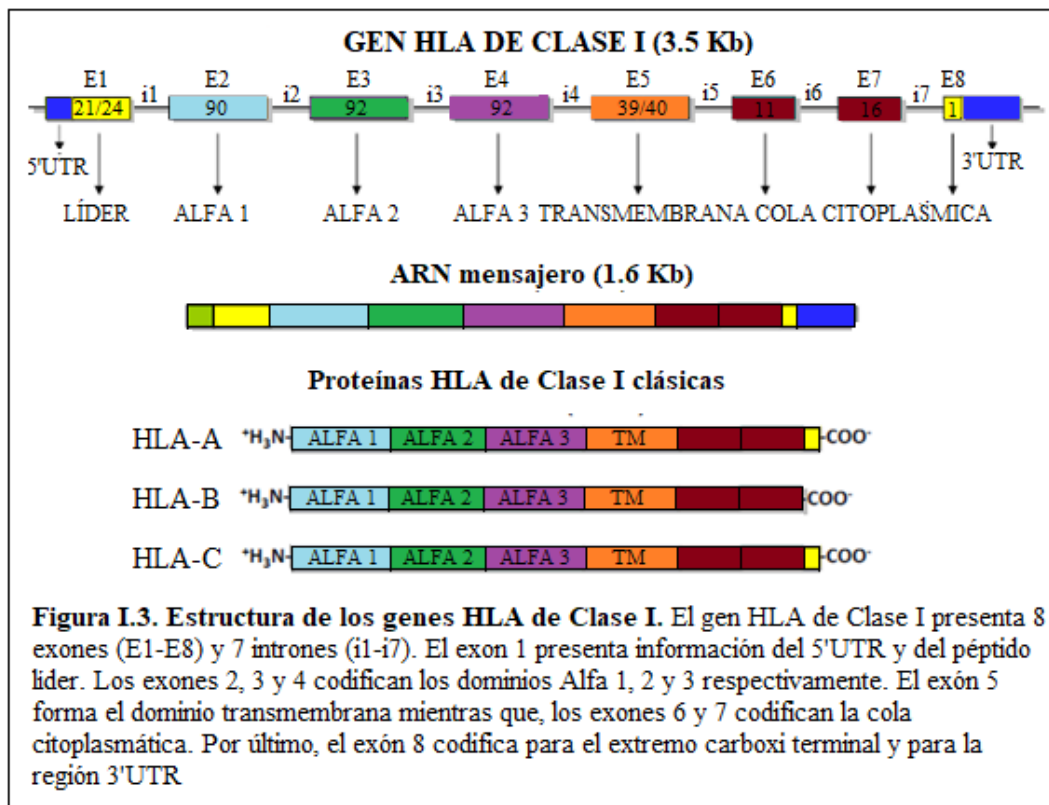
---

## 2.3 Sistema HLA de clase I

### 2.3.1 Estructura génica de los antígenos HLA de clase I clásicos

Los genes que codifican las moléculas HLA-A, -B y -C se caracterizan por su gran polimorfismo, por estar implicados en el rechazo de injertos y por expresarse de forma casi generalizada en las células del organismo.

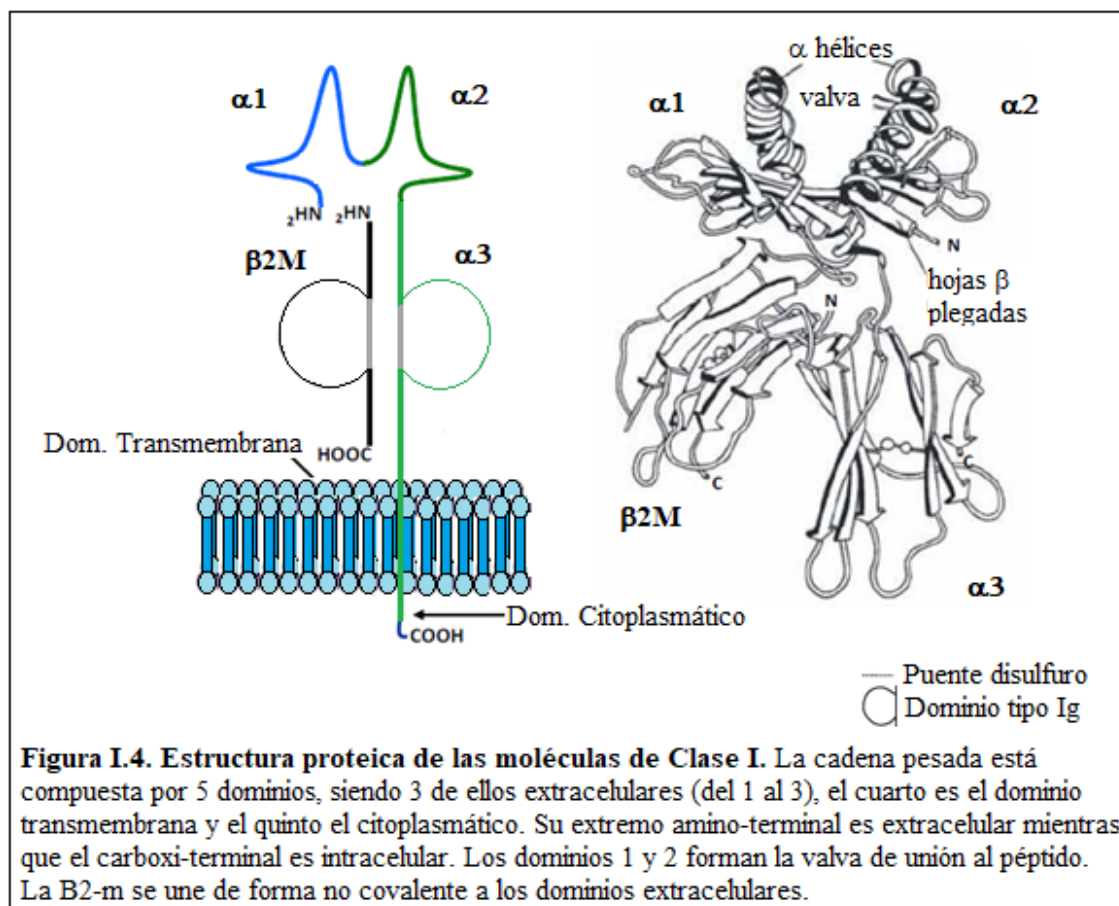
Estas moléculas presentan una cadena pesada  $\alpha$  codificada por 8 exones existiendo correspondencia exón/dominio estructural, excepto para los dominios citoplasmáticos que están codificados por dos o tres exones (Figura I.3) (Malissen et al., 1982; Jordan et al., 1985). El exón 1 codifica la región promotora 5' UTR (del inglés, *UnTranslated Region*) y un péptido líder de 24 aminoácidos que contiene un núcleo hidrofóbico característico de las proteínas que migran del Retículo Endoplasmático (Figura I.3). Los exones 2 y 3 son los más polimórficos y codifican los dominios  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  de la molécula respectivamente (Figura I.3). El exón 4, que es menos polimórfico, da lugar al dominio  $\alpha 3$  (Figura I.3). Los exones 5 y 6 codifican el dominio transmembrana hidrofóbico (Figura I.3). El dominio citoplasmático está codificado por los exones 6, 7 y parte del 8 para los genes HLA-A y -C, y por los exones 6 y 7 para HLA-B (Figura I.3). En este último, el exón 8 ya codifica para la región 3'UTR. La diferencia en el tamaño del dominio citoplasmático se debe a la situación que ocupa el codón de terminación, estando éste en el exón 8 para HLA-A y -C, y en el exón 7 para HLA-B (Figura I.3) (Gómez-Casado, 2002).



Por otro lado, las moléculas de clase I también están formadas por una cadena ligera llamada  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2-m) cuyo gen se encuentra fuera del sistema HLA, en el cromosoma 15 del ser humano (Ploegh et al., 1981).

### 2.3.2 Estructura proteica de los antígenos HLA de clase I clásicos

Las moléculas HLA de Clase I clásicos (HLA-A, -B y -C) son glicoproteínas de membrana compuestas por dos cadenas polipeptídicas, la cadena  $\alpha$  de unos 44 Kilodalton (Kda) y la  $\beta$ 2-m de 12 Kda (Figura I.4) (Grey et al., 1973; Peterson et al., 1974). La cadena  $\alpha$  es la única cadena proteica del heterodímero que atraviesa la membrana celular y cuyo extremo aminoterminal está orientado hacia el exterior de la célula. La cadena  $\alpha$  y la  $\beta$ 2-m se unen no covalentemente en su porción extracelular (Gómez-Casado et al., 2006).

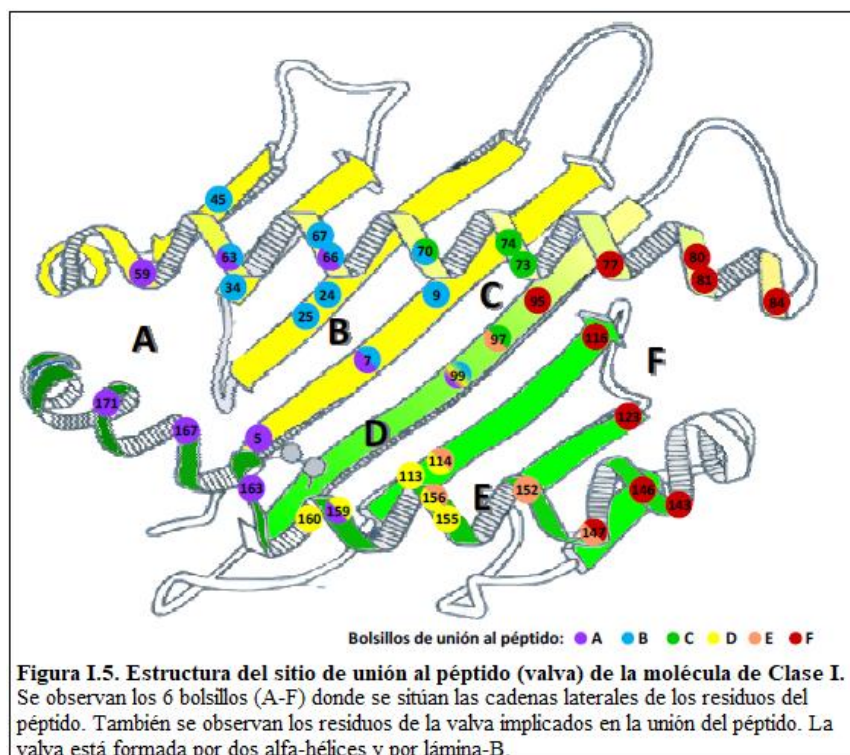


La cadena  $\alpha$  está formada por 338 aminoácidos en el caso de la molécula HLA-B y 341 aminoácidos en el caso de las moléculas HLA-A y -C. Su porción extracelular se divide en tres dominios globulares bien diferenciados con alrededor de 90 aminoácidos cada uno, denominados: dominio  $\alpha 1$  (del 1 al 90, porción N-terminal de la cadena  $\alpha$ ), dominio  $\alpha 2$  (del 91 al 182) y dominio  $\alpha 3$  (del 183 al 247) (Figura I.4) (Malissen et al., 1982). Estos dominios están codificados por los exones 2, 3 y 4 respectivamente y pueden escindirse de la superficie celular bajo la acción proteolítica de la enzima papaína (Figura I.4) (Malissen et al., 1982).

El dominio  $\alpha 3$  y la  $\beta 2$ -m presentan secuencias relativamente conservadas y de gran homología con los dominios constantes de las inmunoglobulinas (Bjorkman et al., 1987a; Bjorkman et al., 1987b; Saper et al., 1991). Sin embargo, los dominios  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  no presentan secuencias homólogas significativas con las regiones constantes o variables de las inmunoglobulinas debido a que son los dominios responsables del gran polimorfismo de estas moléculas (Corell et al., 1992). La porción transmembrana, con estructura de  $\alpha$ -hélice, de unos 27 aminoácidos, continúa con un tallo citoplasmático de 30 aminoácidos aproximadamente, rico en tirosinas y serinas.

La cristalización de las moléculas es un paso previo a la determinación de estructuras tridimensionales mediante difracción de rayos X (Bjorkman et al., 1987b; Saper et al., 1991). En 1987, Bjorkman y colaboradores definieron la primera estructura tridimensional de una molécula del sistema HLA, concretamente la molécula HLA-A2 (Bjorkman et al., 1987b; Saper et al., 1991). Esto supuso que se realizarán muchos trabajos sobre la relevancia funcional en el contacto con el receptor de la célula T (TCR en inglés, **T Cell Receptor**) (Bjorkman et al., 1987a; Bjorkman et al., 1987b). Todos los cristales obtenidos presentaban una región distal formada por los dominios  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  de la cadena pesada, y una región proximal a la que pertenecen los dominios  $\alpha 3$  y  $\beta 2$ -m (Figura I.4) (Corell et al., 1992; Gómez-Casado et al., 2006).

Los dominios distales ( $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ ) presentan una estructura compuesta por dos láminas  $\beta$ , formadas cada una por cuatro hebras antiparalelas, y una región de  $\alpha$ -hélice (Figura I.5). Las láminas  $\beta$  de ambos dominios forman la base de la valva flanqueada por las  $\alpha$ -hélices orientadas hacia el exterior. Esta valva, formada por los dominios  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  de las moléculas de clase I, constituye la estructura para la unión de los péptidos procesados (Figura I.5) (Moscoso, 2006).



El gran polimorfismo que muestran estas moléculas se encuentra, sobre todo, en esta valva. Estos sitios altamente polimórficos interactúan con los distintos péptidos y/o con

---

el TCR. De los 20 residuos aminoacídicos de alta variabilidad identificados en las moléculas de HLA, 14 constituyen residuos de posible contacto con el péptido (posiciones 9, 24, 45, 66, 67, 70, 74, 77, 80, 95, 97, 114, 116 y 156), uno contacta con el TCR (posición 65) y cuatro más contactan con el péptido y con el TCR (posiciones 62, 69, 76 y 163) (Figura I.5) (Parham et al., 1988; Li & Bouvier, 2004).

Existen diferentes puentes salinos que estabilizan la valva. Un puente salino entre las posiciones 55 del dominio  $\alpha 1$  y 170 del dominio  $\alpha 2$ . Dos puentes disulfuro unen las cisteínas de las posiciones 101 y 164 de  $\alpha 2$  y las posiciones 203 y 259 de  $\alpha 3$ . También existen varias interacciones de puentes salinos interdominios. Todas estas relaciones entre aminoácidos contribuyen a la estabilidad de la molécula de clase I en su parte distal (Madden et al., 1992).

La región proximal a la membrana está formada por el dominio  $\alpha 3$  y la  $\beta 2$ -m consistiendo en dos láminas  $\beta$  antiparalelas, una formada por cuatro hebras y la otra por tres. Las hebras de cada lámina se conectan entre sí por puentes disulfuro internos. La  $\beta 2$ -m se localiza en la parte inferior de la valva existiendo un mínimo contacto entre estos dos dominios y el  $\alpha 3$  (Moscoso, 2006).

Mientras que los dominios  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  interaccionan con el péptido y con el TCR, el dominio  $\alpha 3$  lo hace con el correceptor de las células T citotóxicas (CD8), reconociendo determinantes monomórficos en  $\alpha 3$ . La interacción con CD8 necesita la presencia de aminoácidos ácidos en las moléculas de clase I, en posiciones 223, 227 y 229, que ocupan una zona localizada en un lazo del dominio  $\alpha 3$ , en una cavidad justo debajo de la valva (Connolly et al., 1990; Salter et al., 1990).

Debido al alto polimorfismo de las moléculas HLA, existe una gran variabilidad entre las moléculas de clase I como consecuencia de cambios topológicos en los sitios de unión al péptido (Garrett et al., 1989; Madden et al., 1992). Las características químicas y la exclusiva configuración de la estructura de cada valva (o *Peptide-Binding Groove*) explica cómo pueden unir gran variedad de péptidos de entre 8 y 10 aminoácidos endógenos (Figura I.5) (Rammensee et al., 1993; Madden, 1995). En 1991, se identificaron una serie de depresiones en la valva, conocidas como "*Peptide-binding Pockets*" o bolsillos (Saper et al., 1991). Las cadenas laterales de los residuos aminoacídicos del péptido pueden ser acomodadas en estos bolsillos (Figura I.5). Se han identificado seis bolsillos denominados con letras de la A hasta la F. Cuatro de ellos están

---

localizados en las uniones de las láminas  $\beta$  con las  $\alpha$ -hélices (bolsillos B, C, D y E) y, los otros dos, en los extremos de las dos  $\alpha$ -hélices (bolsillos A y F) (Figura I.5) (Barber & Parham, 1993). Estos dos últimos contienen aminoácidos más conservados que los otros cuatro. De las 18 posiciones de alta variabilidad identificadas en las proteínas de clase I que interactúan con el péptido y/o con el TCR, 16 están situadas en la (Barber & Parham, 1993).

### 2.3.3 Estructura génica de los antígenos HLA de clase I no clásicos

Entre los genes del sistema HLA de Clase I clásicos y no clásicos no existen diferencias importantes en cuanto a su estructura génica. Sin embargo, existen ciertas peculiaridades que hay que tener en cuenta.

- HLA-E: Está localizado entre los *loci* HLA-C y HLA-A. Fue descubierto en 1988. Tiene bajo polimorfismo (Mizuno et al., 1988). La estructura genética es igual a las moléculas clásicas.

- HLA-F: Caracterizada como gen de Clase I no clásica en 1990 (Geraghty et al., 1990). Como se ha dicho anteriormente, HLA-F no presenta diferencias importantes en cuanto a la estructura exón/intrón. No obstante, posee dos características importantes: una mutación puntual en 3' del intrón 6, lo que provoca que en la maduración del ARN mensajero (ARNm) el exón 7 es eliminado por “*splicing*”, quedando un dominio citoplasmático más corto. La segunda característica se debe a un inusual extremo 3'UTR, exclusivo entre los genes de clase I, caracterizado por la inserción de una secuencia altamente conservada durante la evolución y semejante a la de una proteína ribosomal (Gómez-Casado et al., 2006).

- HLA-G: Al igual que las moléculas clásicas está codificada por 8 exones que equivalen de manera similar a los dominios proteicos de los genes clásicos. El exón 1 codifica para el péptido líder, el exón 2 y 3 codifican para los dominios  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  respectivamente, el exón 4 codifica para el dominio  $\alpha 3$ , exón 5 para la región transmembrana. Sin embargo, la diferencia con las moléculas clásicas es que el exón 6 que codifica para la cola citoplasmática es el último. Este corte es debido a un codón de terminación en el exón 6, por lo que el exón 7 está siempre ausente del ARNm maduro y el exón 8 no se traduce (Teixeira et al., 2013).

---

#### 2.3.4 Estructura proteica de los antígenos HLA de clase I no clásicos

- HLA-E: Se ha descrito la presencia de ARNm de HLA-E en todo tipo de tejidos, incluyendo tejidos fetales y placentarios (Gómez-Casado et al., 2006). Se ha visto que esta molécula se expresa en la superficie celular de citotrofoblastos en los últimos estadios del embarazo y, además, sus niveles de expresión pueden verse aumentados con el interferón gamma (INF- $\gamma$ ) (Gómez-Prieto et al., 2010). En el análisis cristalográfico de HLA-E, se mostró como su estructura era similar a las moléculas clásicas (O'Callaghan et al., 1998). Al contrario que las moléculas clásicas, HLA-E une un conjunto restringido de péptidos derivados del péptido líder del resto de moléculas de clase I (Lee et al., 1998; Robinson et al., 2015).

- HLA-F: Es un heterodímero formado por una cadena pesada  $\alpha$  (anclada a la membrana) y la  $\beta$ 2-m. También presenta bajo polimorfismo (Robinson et al., 2015). Su expresión está restringida a células B, timo, bazo, amígdalas e hígado fetal. También se expresa en el citoplasma de trofoblastos (semanalmente en los tres primeros meses de embarazo) (Gómez-Prieto et al., 2010). Posee residuos conservados de cisteína (posiciones 101 y 164) que son cruciales para conformar su estructura tridimensional. Por otro lado, conserva la mayoría de los residuos esenciales a la hora de unir la molécula CD8. Se cree que podría tener función inmunomoduladora o inmunosupresora (Gómez-Prieto et al., 2010).

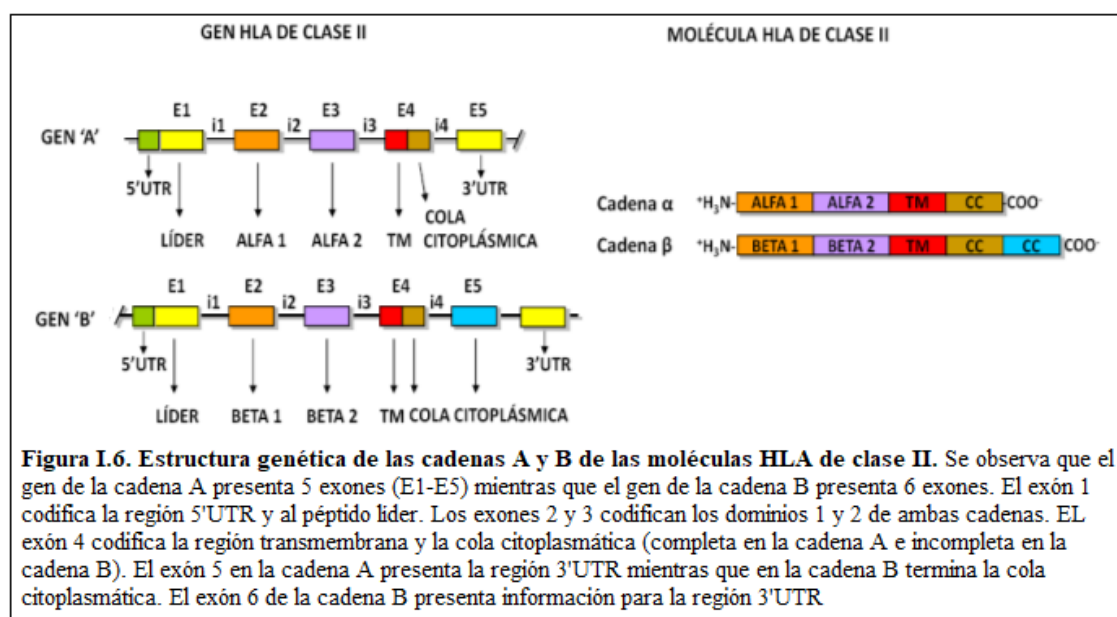
- HLA-G: Esta molécula de Clase I no clásica es un heterodímero con una estructura prácticamente igual que las moléculas clásicas. La cadena pesada  $\alpha$  está anclada a la membrana. Con todo, esta molécula puede presentar siete isoformas diferentes debido al “*splicing*” alternativo (Ishitani & Geraghty, 1992; Kirszenbaum et al., 1994; Fujii et al., 1994; Paul et al., 2000; Donadi et al., 2011). Las isoformas varían desde la estructura proteica, similar a los clásicos, anclada a la membrana o pueden ser libres, llamadas solubles (Ishitani & Geraghty, 1992; Kirszenbaum et al., 1994; Fujii et al., 1994; Paul et al., 2000; Donadi et al., 2011). Además, estas isoformas presentan variabilidad en función de si presentan los dominios completos o si existe ausencia de alguno de ellos (Ishitani & Geraghty, 1992; Kirszenbaum et al., 1994; Fujii et al., 1994; Paul et al., 2000; Donadi et al., 2011). Esta molécula también posee un reducido polimorfismo (Robinson et al., 2015), distribución limitada en tejidos y propiedades inmunosupresoras (Gómez-Prieto et al., 2010).

## 2.4 Sistema HLA de clase II

### 2.4.1 Estructura génica de los antígenos HLA de clase II

Como ya se ha comentado, los genes de clase II se localizan en la región más centromérica, además, se divide a su vez en tres *loci*, de centrómero a telómero: -DP, -DQ y -DR.

La organización exón/intrón de los genes de clase II es similar a la organización de los genes de clase I, dado que los exones codifican por separado, para los dominios de la proteína (Marsh et al., 1999). Sin embargo, el gen de la cadena  $\alpha$  de estas moléculas presenta 5 exones: el exón 1 codifica para la secuencia líder que contiene una región promotora 5', la secuencia señal y además codifica los primeros 5 aminoácidos de la proteína. Los exones 2 y 3 codifican para los dominios  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ . Al contrario que las moléculas de clase I, el exón 4 codifica los dominios transmembrana y citoplasmático y, por último, el exón 5 codifica para la región 3'UTR. La estructura del gen de la cadena  $\beta$  está constituida por 6 exones. El péptido líder está codificado por el exón 1, el exón 2 y 3 para los dominios de proteína  $\beta 1$  y  $\beta 2$  respectivamente, el exón 4 para el péptido conector, el dominio transmembrana, parte del dominio citoplasmático y el resto de este dominio está originado por, al menos, dos exones más, si bien esto último varía en las diferentes subregiones (Gómez-Casado, 2002; Muro et al., 2015).



- Región -DR: Dependiendo del haplotipo (genes o alelos que se heredan conjuntamente), aparece un solo gen DRA que codifica para las cadenas  $\alpha$  (HLA-

---

DRA), cinco genes para las cadenas  $\beta$  (HLA-DRB1-5), o 4 pseudogenes (HLA-DRB6-9) (Muro et al., 2015). No todos los genes HLA-DRB están presentes en todos los haplotipos, de modo que algunas combinaciones son específicas, pueden ocurrir varios reordenamientos dentro de este locus. El gen DRB1, es el más polimórfico (Gómez-Casado, 2002).

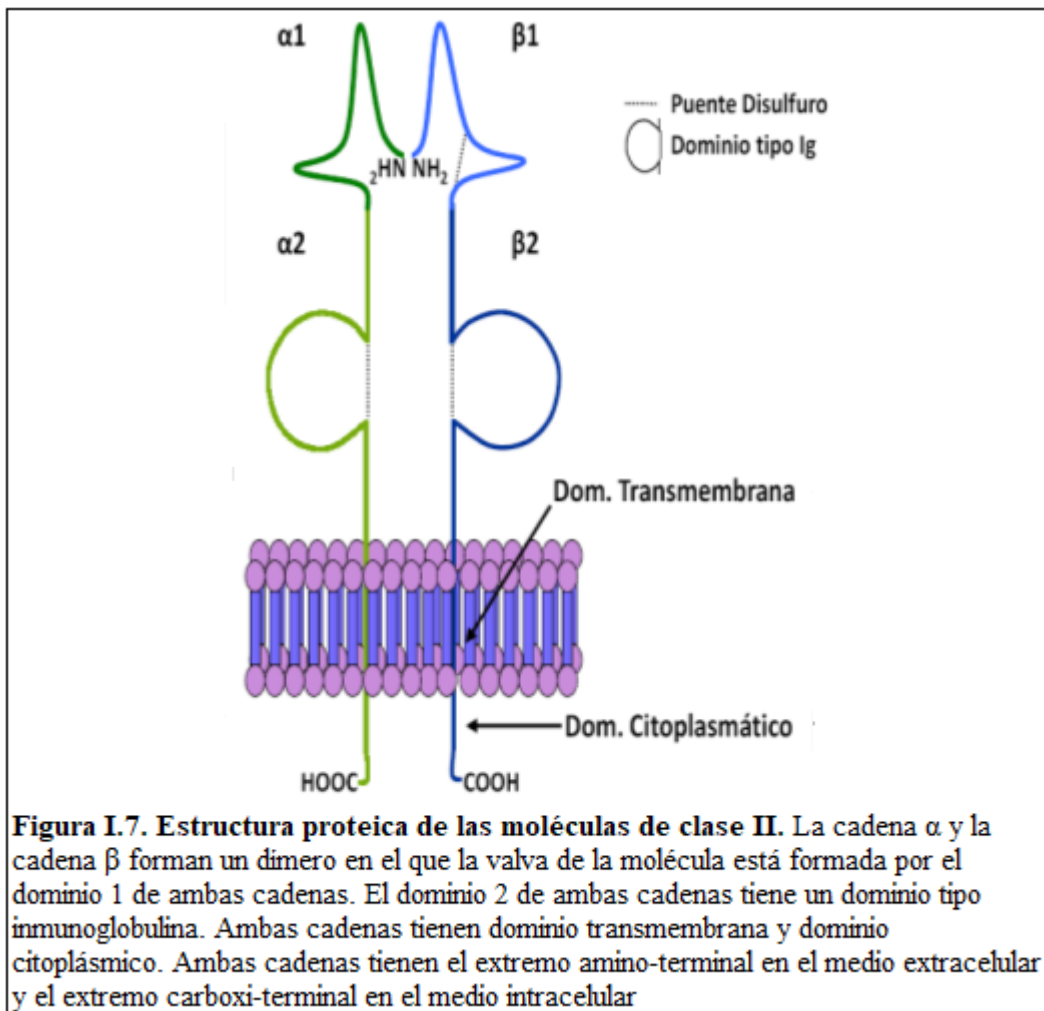
- Región -DQ: Consta de dos genes para la cadena  $\alpha$  (-DQA1, -DQA2) y tres para las cadenas  $\beta$  (-DQB1, -DQB2 y -DQB3). Las cadenas -DQA1 y -DQB1 se asocian para formar los antígenos HLA-DQ (Muro et al., 2015). Los demás son pseudogenes. HLA-DQA1 presenta la estructura típica de los genes A de clase II. No obstante, -DQB1 tiene un dominio citoplasmático más corto debido a que el exón 5 es eliminado en la maduración de su ARNm (Radley et al., 1994).

- Región -DP: Contiene los siguientes genes para la cadena  $\alpha$  (-DPA1, -DPA2) y los genes para las cadenas  $\beta$  (-DPB1 y -DPB2). Los genes -DPA1 y -DPB1 codifican para un heterodímero típico de clase II. -DPA2 y -DPB2, no se expresan, por lo que se consideran pseudogenes. Las causas de esta no expresión son desconocidas (Gómez-Casado, 2002).

Sin embargo, existen otros genes en Clase II (Tonnellet et al., 1985; Trowsdale & Kelly, 1985). Entre las subregiones -DP y -DQ hay toda una serie de genes cuya estructura y función empieza a conocerse en la actualidad. Entre ellos están los genes -DOA, -DOB, -DMA y -DMB (también denominados de Clase II no clásicos) (Tonnellet et al., 1985; Trowsdale & Kelly, 1985). Los genes -DMA, -DMB y -DOA se sitúan más próximos a la subregión -DP y el gen -DOB lo hace cerca de -DQ (Horton et al., 2004). El gen -DM (A y B) codifica para las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la proteína, no es polimórfico y se encuentra implicado en el procesamiento y la presentación antigénica. Cada uno de sus genes está estructurado en secuencias de intrones y exones relacionados con los dominios estructurales de la proteína codificada por ellos. El gen -DO (A y B) también codifica para las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  formando un heterodímero. No es polimórfico. Su cadena  $\beta$  contiene 6 exones, al igual que el resto de los genes de Clase II. El exón 1 codifica para el péptido líder, los exones 2 y 3 codifican para los dos dominios extracelulares, el exón 4 para el dominio transmembrana y el exón 5 para la cola citoplasmática.

### 2.4.2 Estructura proteica de los antígenos HLA de clase II

Las moléculas de Clase II (HLA-DP, -DQ y -DR) son glicoproteínas de membrana y forman heterodímeros transmembrana que constan de dos cadenas, una cadena  $\alpha$  de 33-35 (Kd) y otra  $\beta$  de 26-28 Kd unidas de manera no covalente (Figura I.7) (Gómez-Casado et al., 2006). Esta diferencia de tamaño se debe a la cantidad de carbohidratos en los residuos de cada cadena. Cada una de ellas, consta de una región citoplásmica de 12 a 15 aminoácidos, una región transmembrana de 20-25 aminoácidos, y una región extracelular formada por dos dominios de unos 90-100 aminoácidos. Los dominios próximos a la membrana de cada cadena,  $\alpha 2$  y  $\beta 2$ , poseen una estructura del tipo de la superfamilia de las inmunoglobulinas, mientras que los dominios distales,  $\alpha 1$  y  $\beta 1$ , forman la estructura de unión al péptido (Figura I.7) (Kaufman et al., 1984).



Las cadenas  $\alpha$  contienen dos puntos de N-glicosilación, uno en cada dominio extracelular y un puente disulfuro intradominio en  $\alpha 2$ , mientras que las cadenas  $\beta$  solo

---

presentan un sitio de N-glicosilación en  $\beta 1$  y dos puentes disulfuro intradominio, uno en  $\beta 1$ , que genera un asa de 64 aminoácidos, y otro en  $\beta 2$  (Corell et al., 1992).

Antes de su expresión en la membrana celular, las proteínas de clase II se asocian con un tercer elemento proteico no polimórfico, de 31 Kd, denominado Cadena Invariante y codificado fuera del sistema HLA (Corell et al., 1992; Gómez-Casado et al., 2006). Este complejo formado por la Cadena Invariante y el heterodímero se forma durante la síntesis y transporte de las moléculas de clase II; sin embargo, se disocian antes de su expresión en la superficie celular. La Cadena Invariante podría jugar un papel importante en el transporte intracelular de las moléculas de clase II y en la unión del péptido (Kvist et al., 1982).

En 1993, se consiguió obtener la estructura tridimensional de la molécula HLA-DR1 gracias a las técnicas de difracción de rayos X. Pudieron observar que esta molécula era muy similar a las de clase I (Figura I.7). Los dominios  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  de HLA-DR1 se asemejaban al dominio  $\alpha 1$  y  $\beta 2$ -m de las moléculas de clase I y los dominios  $\beta 1$  y  $\beta 2$  de HLA-DR1 eran superponibles respectivamente a los dominios  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$  (Figura I.7) (Brown et al., 1993).

Los dominios distales de la proteína, ( $\alpha 1$  y  $\beta 1$ ), forman la valva de unión del péptido que consiste en una lámina  $\beta$  formada ocho hebras antiparalelas y flanqueada por dos regiones en  $\alpha$ -hélice. La región helicoidal del dominio  $\alpha 1$  presenta un extremo amino terminal en cadena extendida y su extremo carboxi-terminal se pliega hacia la base de la valva. Esta peculiaridad hace que la zona de unión al péptido muestre los extremos abiertos (Figura I.7). En esta valva abierta por los extremos se puede acomodar un péptido más grande que en las moléculas de Clase I, de entre 12 y 24 aminoácidos. Este péptido puede permanecer en la valva en conformación extendida y sus extremos amino y carboxi-terminales sobresalir fuera de la molécula (Chicz et al., 1992; Rudensky et al., 1992; Stern et al., 1994; Rammensee, 1995).

El polimorfismo de estos genes se concentra en el exón 2, que es el responsable de codificar la estructura de la unión al péptido. Las regiones hipervariables, para las moléculas HLA-DRB1, se sitúan entre las posiciones aminoacídicas 25 a 40 y 65 a 80, y son las regiones diana de los métodos de determinación de alelos usados para definir los polimorfismos en el ADN mediante PCR (del inglés, *Polymerase Chain Reaction*) (Saiki

---

et al., 1985). Las moléculas HLA-DQ y -DP son polimórficas en las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  (Muro et al., 2015).

Por otro lado, las moléculas -DO forman un heterodímero  $\alpha/\beta$ . No son polimórficas, se encuentran en los lisosomas de los linfocitos B y suprimen la carga de péptidos de las moléculas de HLA de clase II por inhibición de HLA-DM (van Ham et al., 1997). Las moléculas -DMA y -DMB también se organizan en un heterodímero  $\alpha/\beta$ , de membrana, con 263 aminoácidos aproximadamente, aunque no aparecen en la superficie celular. La estructura proteica de este dímero sería ligeramente diferente a la del resto de los antígenos de clase II; los dominios proximales a la membrana pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas y los dos dominios distales contienen aminoácidos que pueden formar múltiples puentes disulfuro que darían lugar a una conformación muy rígida y probablemente cerrada. Estos genes poseen una función relacionada con la presentación antigénica mediante moléculas HLA de clase II (Gómez-Casado et al., 2006).

### **3. NOMENCLATURA**

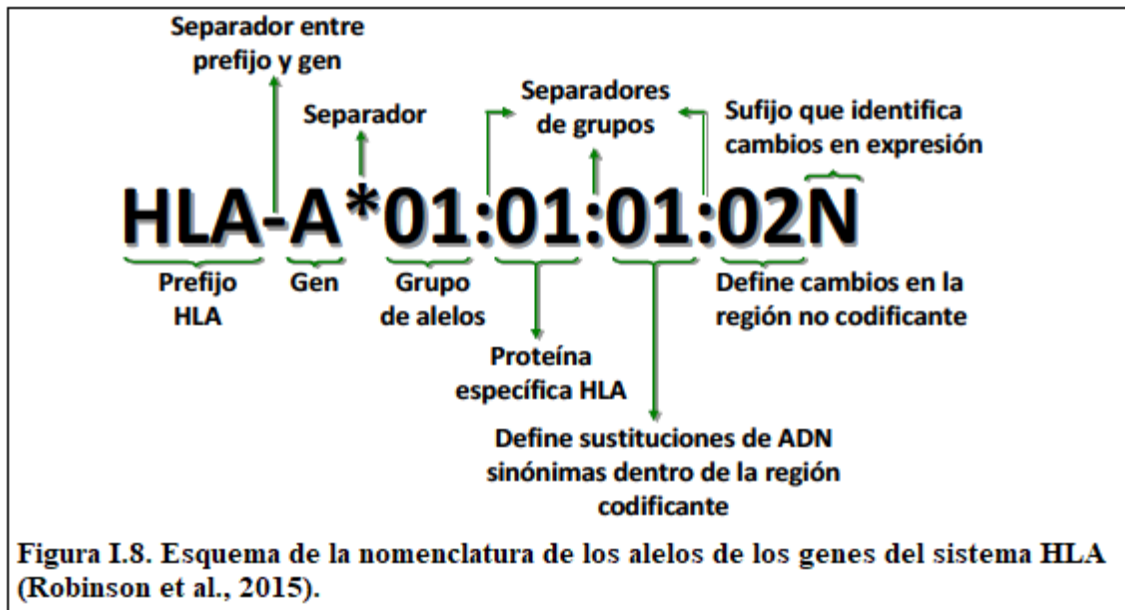
En 1964 se inician los talleres internacionales o *Workshops* Internacionales de Histocompatibilidad, provocando que el desarrollo del sistema HLA creció mucho (WHO Nomenclature Committee, 1968). Los trabajos de los talleres definen el desarrollo del sistema HLA (Bodmer et al., 1997). En el primer encuentro internacional se puso de relieve las dificultades de este tipo de trabajo de colaboración masiva. Los diferentes métodos experimentales, la inconsistencia en la ejecución de las mismas pruebas y una falta de homogeneidad de los sistemas de asignación de nombres, sumaban para hacer una colaboración internacional y evitar una situación caótica.

El sistema de nomenclatura más reciente para el sistema HLA, se desarrolló en el 2010 por el Comité para Factores del Sistema HLA de la OMS (Organización Mundial de la Salud) que se reunieron por primera vez en 1968 (WHO, 1968), dejando cerrados los criterios para las sucesivas reuniones. Este comité se reúne regularmente para discutir cuestiones de nomenclatura y ha publicado 19 informes importantes que documentan, en primer lugar, las moléculas HLA y, más recientemente, los genes y alelos (Robinson et al., 2015).

---

Desde 1989, cuando un gran número de secuencias de alelos HLA se analizaron y se nombraron, el trabajo de mantenimiento de una base de datos de secuencias se hizo imprescindible (Robinson et al., 2015).

De tal manera, la nomenclatura actual se rige por una serie de normas para facilitar el uso de los alelos (Robinson et al., 2015). Cada alelo HLA puede tener dos, tres o cuatro pares de dígitos, según la resolución con la que se trabaje. Todos los alelos reciben, por lo menos, un nombre de cuatro cifras; el sexto y octavo dígito se asignan solamente cuando son necesarios. El primer par de dígitos describen el serotipo, el segundo par de dígitos se utilizan para enumerar los alelos proteicos, números que son asignados de acuerdo con el orden en que se han determinado las secuencias. Los alelos cuyos números difieran en los primeros cuatro dígitos, se diferencian en, al menos, una sustitución de nucleótidos que provoque cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada. El tercer par de dígitos informan de las sustituciones sinónimas en la región codificante en la secuencia del ADN, por lo tanto, dos alelos que sólo difieran en este par de dígitos no presentarán cambios en la secuencia de aminoácidos, pero sí en la secuencia de nucleótidos en los exones. El cuarto par de dígitos informa sobre cambios en la secuencia de nucleótidos en regiones no codificantes como intrones o las regiones 5'UTR o 3'UTR. Es decir, si dos alelos solo difieren en estos dígitos, la secuencia de aminoácidos será idéntica, y la secuencia de nucleótidos en la región codificante de igual manera, sin embargo, la secuencia de nucleótidos de regiones no codificantes serán diferentes. Aparte de los dígitos, dependiendo de la expresión del alelo, se pueden añadir letras como sufijos. Los alelos que no se expresan, aunque sea portados, se les añadirá "N" de nulo (*Null* en inglés), los que tengan una baja expresión se les añadirá "L" de baja (*Low* en inglés), aquellos alelos que sean secretables y no permanezcan en la membrana, se les añadirá "S" de soluble (*Soluble* en inglés). Una "C" añadida como sufijo indica que el producto del alelo está presente en el citoplasma, pero no en la superficie de la célula. El sufijo "A" indica una expresión aberrante, donde hay una cierta duda de si una proteína se expresa o no. La "Q" es agregada como sufijo cuando la expresión de un alelo es cuestionable, dado que la mutación considerada en el alelo se ha demostrado previamente que afecta a la expresión normal (Robinson et al., 2015).



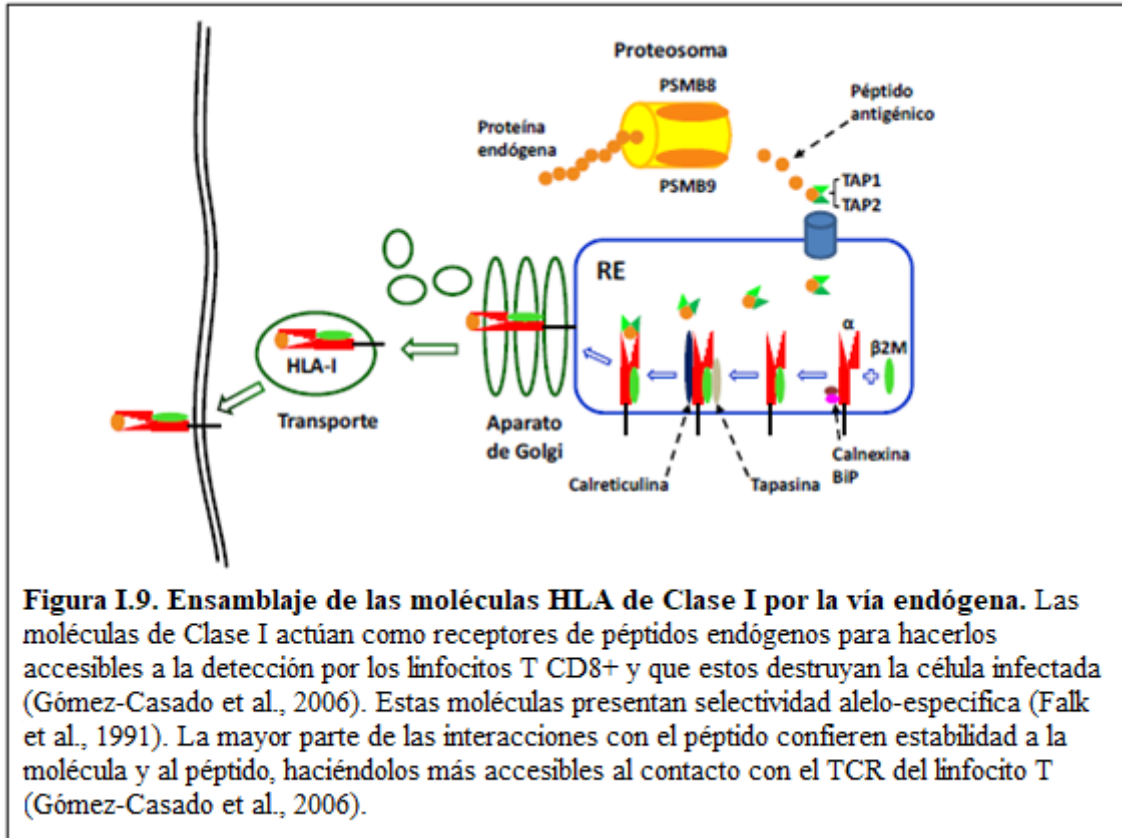
#### 4. FUNCIÓN DE LAS MOLÉCULAS HLA: PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA

La función inmunitaria de los linfocitos T depende de su capacidad para reconocer lo propio de lo extraño. Para ello, los linfocitos T entran en contacto con células que portan agentes patógenos o sus productos. Los linfocitos T reconocen fragmentos peptídicos de proteínas derivadas de los agentes patógenos. Estos péptidos se encuentran en forma de complejos con las moléculas HLA en la superficie de esas células. La generación de péptidos a partir de un antígeno intacto conlleva la modificación de la proteína nativa, y suele denominarse procesamiento antigénico, mientras que el acto de desplegar el péptido en la superficie celular por moléculas de HLA se denomina presentación antigénica (Janeway et al., 2009).

Las moléculas HLA de Clase I y II corresponden a dos vías diferentes de procesamiento de los antígenos, se asocian con dos sistemas diferentes de defensa inmunitaria y presentan a dos tipos de linfocitos T diferentes. Las de Clase I presentan estos complejos péptido-HLA a los linfocitos T citotóxicos, que presentan la molécula CD8 en su membrana; si bien, las de Clase II presentan estos complejos a los linfocitos T cooperadores, que presentan la molécula CD4 en su membrana.

#### 4.1 Moléculas HLA de clase I

Las moléculas de clase I actúan como receptores de péptidos endógenos, propios, normales, alterados (tumoraes), bacterianos y virales, para hacerlos accesibles a la detección por los linfocitos T que llevan en su superficie celular el marcador CD8+ (mayoritariamente linfocitos citotóxicos) y destruyan la célula infectada (Gómez-Casado et al., 2006). En la Figura I.9 se muestra el proceso de presentación antigénica.



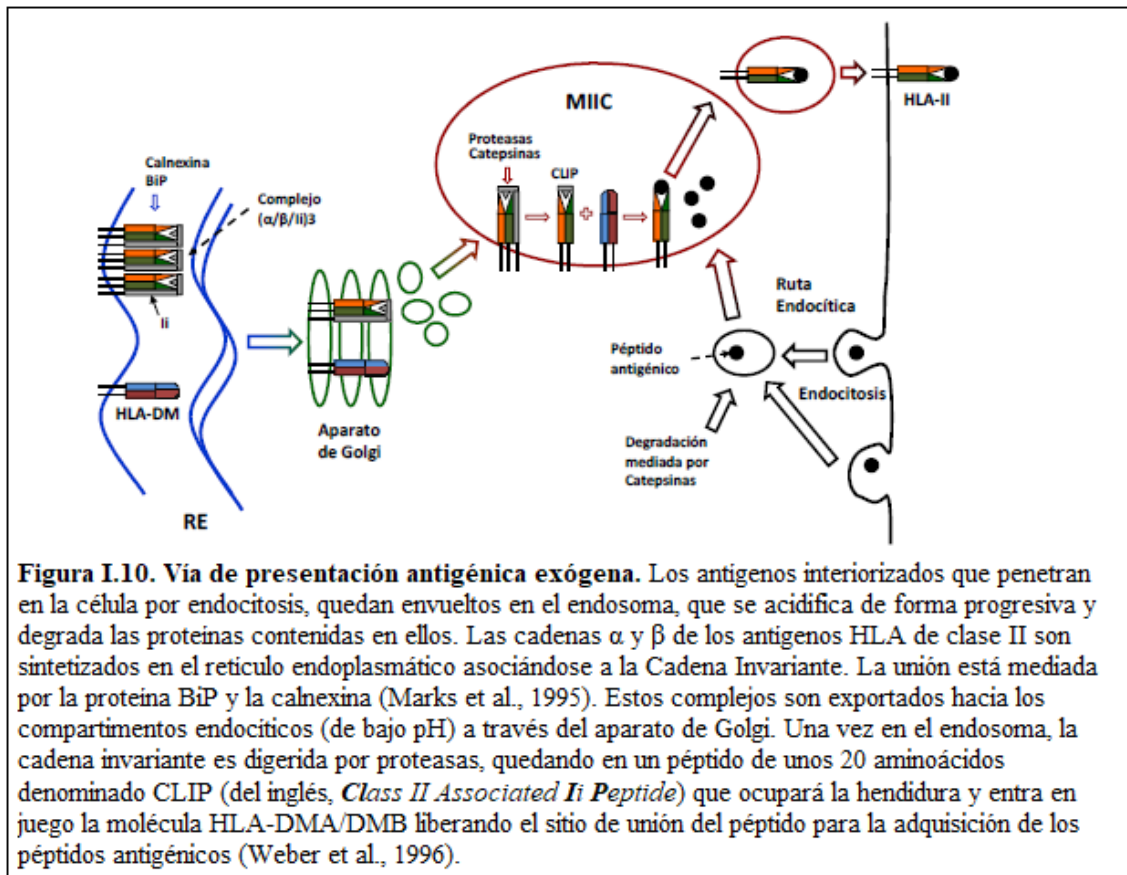
La vía de ensamblaje de los péptidos a las moléculas de Clase I se realiza por la presentación antigénica endógena. Las moléculas de Clase I actúan como receptores de péptidos endógenos para hacerlos accesibles a la detección por linfocitos T CD8+ y destruyan la célula infectada (Gómez-Casado et al., 2006). Estas moléculas presentan selectividad alelo-específica (Falk et al., 1991). Todos los péptidos son degradados por proteosomas. Estos proteosomas están formados por las subunidades PSMB8 y PSMB9 (Koopmann et al., 1997). Después de esta degradación producida en el citosol, los péptidos son translocados al lumen del retículo endoplasmático, donde se plegarán de manera correcta (Belich et al., 1994; Fruh et al., 1994; Koopmann et al., 1997). Esta translocación al retículo se realiza por los transportadores de péptidos TAP1 y TAP2

---

(Abele & Tampe, 2004). La cadena  $\alpha$  de la molécula HLA de clase I recién sintetizada se une a calnexina, que retendrá a la molécula en un estado parcialmente plegado en el retículo endoplasmático. Cuando la  $\beta$ 2-m se une a la cadena  $\alpha$ , se disocian de la calnexina uniéndose a un complejo proteico, formado por la calreticulina y por la tapasina. Finalmente, la unión de un péptido al heterodímero, lo libera del complejo TAP-tapasina-calreticulina, permitiendo a la molécula HLA de clase I ser transportada hacia la membrana celular a través del cis y trans-Golgi (Janeway et al., 2009). La mayor parte de las interacciones con el péptido confieren estabilidad a la molécula y al péptido, haciéndolos más accesibles al contacto con el TCR del linfocito T (Gómez-Casado et al., 2006).

#### **4.2 Moléculas HLA de clase II**

Las moléculas de clase II unen un grupo heterogéneo de péptidos procedentes, en su mayor parte, del exterior celular y se encargan de exponerlos en la superficie de las células presentadoras de antígenos (linfocitos B, células dendríticas, macrófagos, células endoteliales y enterocitos) (Martín-Villa et al., 1997; Wu et al., 2013), ahí son reconocidos por el TCR de los linfocitos T CD4+. Los péptidos presentados por las moléculas de clase II provienen de la degradación endocítica de proteínas exógenas o de proteínas endógenas que acceden a los endosomas. En la Figura I.10 se muestra el proceso de presentación antigénica.



La vía de ensamblaje de los péptidos a las moléculas de Clase II se realiza por la presentación antigénica exógena (Katunuma et al., 1994). Los antígenos interiorizados penetran en la célula por endocitosis quedando envueltos en un endosoma ácido que degrada las proteínas contenidas (Katunuma et al., 1994). Las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de los antígenos HLA de clase II se sintetizan en el retículo endoplasmático asociándose a la Cadena Invariante (proteína de membrana de tipo II invertida) que bloquea la hendidura del heterodímero impidiendo la unión del péptido. La unión está mediada por la proteína BiP y la calnexina (Marks et al., 1995). además de otras chaperonas que ayudan a la estabilización y ensamblaje correcto de complejos nonaméricos  $(\alpha/\beta)_3Ii_3$  (Roche et al., 1991). Estos complejos son exportados hacia los endosomas a través del aparato de Golgi (Pieters, 1997). La cadena invariante será digerida por proteasas, resultando un péptido de unos 20 aminoácidos denominado CLIP (del inglés, *Class II Associated Ii Peptide*) que ocupará la hendidura. Los complejos nonaméricos se disocian en dímeros  $\alpha/\beta$  entrando en juego la molécula HLA-DMA/DMB, que actuará como catalizador en la separación de la molécula HLA de clase II de CLIP, liberando el sitio de unión del péptido para la adquisición de los péptidos antigénicos (Weber et al., 1996). Dicho compartimento

---

endocítico se denomina MIIC (del inglés, *MHC Class II Compartment*) (Sloan et al., 1995; Taxman et al., 2000).

## 5. DESEQUILIBRIO DE LIGAMENTO DE LOS GENES HLA

El término haplotipo se refiere a la combinación de determinantes antigénicos individuales que son controlados positivamente por alelos. Este término lo expresó por primera vez Ceppellini y sus colaboradores (Ceppellini et al., 1967). Aplicado para los genes HLA se puede derivar en “combinación de alelos de *loci* en un único cromosoma de un determinado individuo”.

Supongamos que tenemos dos *loci* (A y B) que son cercanos en el mismo cromosoma, teniendo cada uno de ellos dos alelos (A1, A2, B1 y B2). En el doble heterocigoto resultantes A1B1/A2B2, la combinación A1B1 es el haplotipo 1 y la combinación A2B2 es el segundo, siendo este el ejemplo más sencillo de haplotipo. Sin embargo, en el sistema HLA no es tan sencillo, siendo que un haplotipo “extendido” consta de varios *loci*, cada uno de ellos con multitud de posibilidades alélicas.

El desequilibrio de ligamiento presente en el sistema HLA se encuentra representado por la presencia de haplotipos con una frecuencia mayor a la esperada por el azar. En el equilibrio, el total de haplotipos esperados de dos *loci* sería el producto de las frecuencias génicas de los alelos de esos *loci*, lo que no se ha encontrado nunca cuando se realizan estudios de población (Imanishi et al., 1992b; Clayton & Lonjou, 1997).

Este fenómeno se denomina “desequilibrio de ligamiento” y representa la diferencia entre las frecuencias haplotípicas esperadas y las observadas (Mattiuz et al., 1971). El conocimiento de los haplotipos HLA se puede obtener a partir de estudios familiares o genealógicos (Hiller et al., 1978; Martínez-Laso et al., 2011) o también en estudios de poblaciones (Cavalli-Sforza et al., 1994) y son útiles para estudios de genética de poblaciones, programas de trasplante de órganos y tejidos, asociación a enfermedades y estudios epidemiológicos.

## 6. HLA Y FARMACOGENÓMICA

La farmacogenómica es el estudio de la contribución de los polimorfismos genéticos de un individuo a la variación en las respuestas a los medicamentos, para asegurar la

---

eficacia terapéutica de los mismos y minimizar los posibles efectos adversos de acuerdo con el perfil genético configurado por esos polimorfismos.

Debido a la mejora en la determinación de alelos HLA y de los fenotipos clínicos en las reacciones a fármacos, se han descrito un gran número de asociaciones entre los alelos HLA y el desarrollo de varias Reacciones Adversas a Fármacos (en inglés, *Adverse Drug Reactions*) y Síndromes de Hipersensibilidad a Fármacos (SHF) que han sido publicados (Becquemont, 2010; Pavlos et al., 2012).

Los residuos clave en la unión de la molécula HLA al péptido permiten la formación de enlaces no covalentes con ciertos fármacos. Por lo tanto, la fuerte especificidad entre un alelo HLA y un fármaco puede ser explicada por una complementariedad estérica junto con otras fuertes interacciones no covalentes entre la molécula del fármaco y la hendidura de presentación antigénica. De esta manera se altera así el repertorio de péptidos que se pueden unir y ser presentados a los linfocitos T (Becquemont, 2010; Pavlos et al., 2012).

El concepto de interacción no covalente entre el fármaco y la molécula HLA puede ocurrir con el fármaco original o con sus metabolitos.

En la última década, se ha producido un incremento significativo del volumen de publicaciones que asocian distintos alelos HLA con diferentes SHF. En general, las diferentes poblaciones tienen distintas asociaciones genéticas. Estas diferencias podrían ser el reflejo de diversas frecuencias alélicas, así como la presencia de otros genes que contribuyen al desarrollo de los distintos síndromes, tales como los genes implicados en el metabolismo de fármacos (Imanishi et al., 1992c; Becquemont, 2010; Pavlos et al., 2012).

Ciertos fármacos pueden producir enfermedades como el síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), que consisten en reacciones mucocutáneas poco frecuentes que destacan por su gravedad.

Los fármacos que causan esta enfermedad, generalmente se superponen con los que causan SHF, siendo los más comunes el alopurinol (Tabla I.2), anticonvulsivantes aminas aromáticas, antirretrovirales (particularmente Nevirapina), los AINEs y sulfamicrobianos (Tabla I.2) (Cheng et al., 2014). En 2004, Chung y colaboradores, detectaron una fuerte asociación entre el alelo HLA-B\*15:02 con el SSJ/NET inducido por carbamazepina (Chung et al., 2004). Observaron que dicho alelo era específico para

la inducción por carbamazepinas de la activación de linfocitos T CD8 en pacientes con SSJ/NET (Tabla I.2). Por otro lado, también existe una asociación significativa entre el alelo HLA-B\*58:01 y el SSJ/NET inducido por alopurinol en poblaciones orientales, surasiáticas y caucasoides (Tabla I.2) (Becquemont, 2010; Pavlos et al., 2012; Cheng et al., 2014).

**TABLA I.2.** Factores de riesgo HLA para efectos adversos a fármacos.

Fármaco	Uso	Efecto Adverso	Alelo HLA asociado
Abacavir	Inhibidor de la Transcriptasa (VIH-1)	SHS <sup>c,d</sup>	B*57:01
Alopurinol	Gota e Hiperuricemia	SJS <sup>a, b, c</sup>	B*58:01
Aminopenicilina	Antibiótico	SHS retardada <sup>c</sup>	A2, DR52
Aspirina	Analgésico	Urticaria <sup>a</sup>	DRB1*13:02-DQB1*06:09-DPB1*02:01
		Asma <sup>a</sup>	DPB1*03:01
Carbamazepina	Anticonvulsivo	SJS Rush cutáneo SHS	A*24:02/A*31:01 B*15:02/B*15:11 B*15:18/B*59:01
Clozapina	Antipsicótico	Neutropenia <sup>c</sup> Agranulocitos <sup>c</sup>	DRB5*02:01 B38, DR4, DQ3
Co-amoxiclav	Combinación de Antibióticos	Daño hepático <sup>c</sup>	A*02:01/DRB1*15:01 DRB1*15:01-DQB1*06:02
Efavirenz	Inhibidor de la Transcriptasa (VIH-1)	Rush cutáneo <sup>c</sup>	DR1
Fenitoína	Antiepiléptico	SJS <sup>a</sup>	B*15:02/B13:01 C*08:01/DRB1*16:02
Feprazona	AINE	Erupción por fármaco <sup>c</sup>	B22
Flucloxacilina	Antibiótico betalactámico	Daño hepático <sup>c</sup>	B*57:01 DRB1*01:07-DQB1*01:03
Hidralazina	Antihipertensivo	LEIF <sup>c</sup>	DR4
Lamotrigina	Antiepiléptico	SJS / NET <sup>c</sup>	B*38:01 DRB1*13:01/DQB1*06:09

SJS: síndrome de Stevens-Johnson (consistente en erupciones eritematosas múltiples); SHS: síndrome de hipersensibilidad (consistente en fiebre, lesiones cutáneas como rash cutáneo y daños en órganos tales como hepatitis); NET: necrólisis epidérmica tóxica (consistente en ampollas y lesiones exfoliativas de la piel); AINE: antiinflamatorio no esteroideo; LEIF: lupus eritematoso inducido por fármacos. (a) en orientales, (b) en surasiáticos, (c) en caucasoides, (d) en africanos (Becquemont, 2010; Gonzalez-Galarza et al., 2011; Pavlos et al., 2012)).

---

## **7. HLA Y TRASPLANTE.**

Se ha comprobado, mediante estudios realizados tras seguimientos de pacientes con órganos trasplantados, que la compatibilidad entre donante y receptor en las moléculas HLA es necesaria para la supervivencia del injerto en los casos de riñón, páncreas, pulmón, corazón, córnea, hígado e intestino. Esta compatibilidad, debe ser, al menos, con los antígenos pertenecientes a los loci HLA-B y -DR. La compatibilidad debe de ser máxima cuando hablamos de trasplante de médula ósea para evitar que se produzca el llamado rechazo de “injerto contra huésped”; un único cambio en un aminoácido es suficiente para que se produzca este rechazo.

Si se analiza el tiempo de supervivencia de un injerto, se demuestra que cuanto mayor es la compatibilidad HLA, mayor es la supervivencia de este. Por ello, es necesario realizar la tipificación HLA de aquellos pacientes que entran en lista de espera para recibir un determinado órgano.

## **8. HLA Y ENFERMEDAD.**

Existen muchos estudios que relacionan ciertos alelos HLA, como factores de protección y susceptibilidad a padecer ciertas enfermedades. Aún no se sabe a ciencia cierta el mecanismo íntimo que provoca estas asociaciones, únicamente se han observado con valores estadísticos. El primero en observar este tipo de asociaciones fue J. Amiel en 1967, quien describió como el alelo HLA-A2 estaba ligado a la enfermedad de Hodgkin (Amiel, 1967).

Algunas enfermedades humanas ocurren con mayor frecuencia en individuos portadores de determinados alelos (Tabla I.3). Por ejemplo, las mayores asociaciones HLA-enfermedad conocidas la presentan la espondilitis anquilosante con el HLA-B27 y la narcolepsia con HLA-DQ6 (HLA-DQA1\*01:02 y HLA-DQB1\*06:02) (Tabla I.3). Sin embargo, estas asociaciones estadísticas no son absolutas, lo cual es indicador de que algunos otros genes, así como factores ambientales, desempeñan su papel en el mecanismo fisiopatogénico de las mismas.

**TABLA I.3.** Algunos ejemplos de enfermedades asociadas a antígenos HLA. Entre paréntesis figuran los alelos supuestos de predisposición.

Alelo HLA	Enfermedad	Alelo HLA	Enfermedad
A29	Coriorretinopatía en perdigonada	Cw6 (C*06:02)	Psoriasis
B27 (B*27:05, B*27:04)	AS	DQ6 (DQA1*01:02- DQB1*06:02)	Narcolepsia
B27	Uveítis	DR3 / DR4 (DRB1*03:01 / DRB1*04:01)	DMI
B51(5) (B*51)	Artritis reactiva	DR4 (DRB1*04:02)	PV
	Síndrome de Behcet	DQ2 (DQA1*05-DQB1*02)	Celiaquía

AS: espondilitis anquilosante (del inglés *Ankylosing Spondylitis*); DMI: diabetes mellitus tipo 1; PV: pénfigo vulgar.

Para entender estas asociaciones, se han postulado varias teorías:

- El mimetismo molecular entre ciertos patógenos y péptidos autólogos podría desencadenar una respuesta específica autoinmune.
- También se postula que, durante el desarrollo del tejido linfoide en la etapa embrionaria, los linfocitos T deben realizar un aprendizaje para reconocer los antígenos propios de cada organismo. Puede ocurrir que por un fallo en esta maduración (debido a un aislamiento de ciertas células), existan células que no hayan sido expuestas a las moléculas HLA, y al ser expuestas, estas no las reconozcan como propias y desencadenen una respuesta inmunológica.
- Existe también, la teoría de la molécula HLA como receptor de virus, como ocurre en el caso del adenovirus tipo II que se une a moléculas HLA clase I.

Por último, la hipótesis de la alteración de lo propio, donde el agente que causa la enfermedad alteraría las moléculas del propio organismo, éstas serían el blanco de las respuestas autoinmunes (Moscoso, 2006).

---

## II. POBLAMIENTO Y POBLACIONES DE LA PENÍNSULA IBÉRICA E ISLAS CANARIAS

### 9. ANTROPOLOGÍA Y POBLACIONES EN LA PENÍNSULA IBÉRICA

#### 9.1. Poblamiento de la Península Ibérica

En los últimos años se han publicado numerosos estudios sobre el poblamiento de la Península Ibérica favoreciendo una polémica sobre este asunto (Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Valdiosera et al., 2018; Reich, 2018; Olalde et al., 2019). Estos estudios consideran que existió una transición entre Mesolítico y Neolítico provocada por el influjo de genes desde Oriente Próximo a través de Europa y del Mediterráneo siguiendo la difusión de la agricultura asunto (Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Valdiosera et al., 2018; Reich, 2018; Olalde et al., 2019). También consideran un recambio genético del 40,00 % en la población general y un 100 % en la población masculina con la introducción del haplogrupo R1b del cromosoma Y procedente de las poblaciones esteparias - caucásicas de la cultura Yamnaya (Reich, 2018; Olalde et al., 2019). Sin embargo, otros estudios consideran que este cambio en las poblaciones de la Península Ibérica no fue tan dramático (Martíniano et al., 2017; Szécsényi-Nagy et al., 2017; Palencia-Madrid et al., 2017; Valdiosera et al., 2018). Además, Sánchez-Mazas y colegas (Romón et al., 2016) publicaron que existía gran variabilidad genética en el sistema HLA cuando ya se estableció que esto no existía. Del mismo modo, cuando ya estaban establecidos los intercambios genéticos prehistóricos entre la Península Ibérica y el Norte de África, se ha considerado que no los hubo hasta tiempos históricos (conquista musulmana en el 711) (Reich, 2018; Olalde et al., 2019). Además, recientemente se relaciona la genética de las Islas Británicas con la Península Ibérica y, suponiendo que las poblaciones ibéricas tienen un origen en Oriente Próximo, se establece ese mismo origen, equivocado, a las poblaciones de las Islas Británicas (Brace et al., 2018).

El mayor problema de estos estudios que traen una polémica ya superada es la no realización de estudios multidisciplinarios asunto (Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Valdiosera et al., 2018; Reich, 2018; Olalde et al., 2019). La genética poblacional no es un campo de estudio inequívoco, sobre todo cuando se estudian poblamientos y migraciones en tiempos pasados. Basar unos resultados sólo en

---

datos genéticos puede falsear resultados. Las poblaciones humanas no siguen migraciones unidireccionales si no que son multidireccionales. Además, en los estudios genéticos poblacionales, las fechas de aparición de determinados haplogrupos no coinciden con la aparición de restos arqueológicos asociados a esos haplogrupos. Para poder extraer conclusiones sólidas en este tipo de estudios se necesitan datos arqueológicos, paleoclimáticos, lingüísticos, culturales y genéticos, tanto de poblaciones humanas como de animales domesticados por el ser humano (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2015; Martínez et al., 2016; Arnaiz-Villena et al., 2017a; Soria-Boix et al., 2017; Hajjej et al., 2018;).

Hay cuestiones muy importantes en los estudios que utilizan ADN antiguo asunto (Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Valdiosera et al., 2018; Reich, 2018; Olalde et al., 2019). Las muestras arqueológicas del estudio de Olalde y colaboradores (271 muestras de íberos) fueron excavadas hace más de 10 años cuando no estaban establecidas las técnicas moleculares por lo que los restos pudieron ser contaminados al excavarlos, falseando los resultados y conclusiones (Olalde et al., 2019). Además, el ADN antiguo puede encontrarse degradado. Para saber si un ADN antiguo puede ser empleado, se realiza un estudio de racemización (MacHugh et al., 2000). Si la proporción de aminoácidos con estereoisomería dextrógira es mayor que los de estereoisomería levógira, ese ADN antiguo no sería amplificable (MacHugh et al., 2000). Aunque pueda ser amplificable, no da idea de la contaminación con ADN moderno, lo que solo podría verse al secuenciarlo si aparecen dobles picos superpuestos (MacHugh et al., 2000). Otro problema importante de estos estudios, como el de Olalde y colaboradores, es que, a partir de resultados discretos, es decir de un número pequeño de individuos antiguos, es muy aventurado extrapolarlo a toda la población ancestral asunto (Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Valdiosera et al., 2018; Reich, 2018; Olalde et al., 2019). Esto es debido a que las altas tasas de mutación de los cromosomas ligados al sexo (cromosoma Y y ADN mitocondrial) puede provocar discontinuidades genéticas que no sean debidas a alteraciones poblacionales. Sin tener una muestra suficientemente grande y representativa de una población no se pueden extraer conclusiones generales para dicha población.

---

Sin embargo, un estudio reciente (González-Fortes et al., 2019) con una metodología similar a los estudios citados anteriormente, establece una ruta de migración prehistórica (10.000 – 8.000 a.C.) desde el África Subsahariana hacia la Península Ibérica. Este estudio, mediante ADN antiguo y Estudios de Genoma Ancho (*Genome-wide assays*), establecen un influjo genético entre la Península Ibérica y el Norte de África (González-Fortes et al., 2019). Es decir, estudios siguiendo metodologías y muestras similares obtienen resultados y conclusiones diametralmente opuestas asunto (Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Valdiosera et al., 2018; Reich, 2018; Olalde et al., 2019; González-Fortes et al., 2019). Para solventar esta polémica habría que ver datos de diferentes tipos de estudios que permitan construir una visión multidisciplinar y unas conclusiones robustas y coherentes.

En los estudios de genética poblacional antigua, como ya se ha dicho, se tienen que incluir datos arqueológicos, paleoclimáticos, lingüísticos, culturales y de animales domesticados que acompañan a las poblaciones humanas.

En cuanto a los datos arqueológicos podemos encontrar una relación muy importante en las fechas de la construcción de los grandes megalitos de la cornisa atlántica. A la luz de las dataciones arqueológicas (Fábregas Valcarce, 1988; Villares, 2016) se asume el inicio del megalitismo atlántico sobre el 4.300 a.C. que se extendió hacia la cornisa atlántica de Europa (Scarre, 2005). La cultura del “megalitismo atlántico” vive su apogeo peninsular entre el 3.000 a. C. y el 2.300 a. C. y se manifiesta de forma homogénea desde Stonehenge (Inglaterra) hasta los Dólmenes de Antequera (Málaga, España) observándose características similares entre ellas. Además, las últimas dataciones de la construcción de estos megalitos son muy próximos entre sí. El inicio de la construcción de Stonehenge se sitúa entre el 3.100 y el 2.000 a.C. (James, 2008; Legge, 2012; Maev, 2013) mientras que el Dolmen de Menga (el más antiguo del complejo de los Dólmenes de Antequera) fue construido entre 3.750 – 3.650 a.C. (1.200 años antes que la Gran Pirámide de Keops) (García Sanjuan, 2010; Camalich Massieu & Martín Socas, 2013) y el Dolmen de El Romeral (el más reciente del conjunto) ha sido datada su construcción entre el 3.000 a.C. y el 2.200 a.C. (Fernández Ruiz & Márquez Romero, 2010). De esto se observa que la construcción de los Dólmenes de Antequera es más antigua que la de Stonehenge.

---

El gran número de dólmenes (registrados unos 10.000 pero se considera que pudieron existir unos 20.000) (Fábregas Valcarce & Vilaseco Vázquez, 2009) inducen la existencia de una población densa y dispersa que podría haber iniciado el megalitismo atlántico.

Se ha afirmado que el estadio final de la cultura megalítica se corresponde con la llegada de la cultura del Vaso Campaniforme asociada, de manera errónea, con la llegada de poblaciones centroeuropeas en el Calcolítico (Reich, 2018; Olalde et al., 2019). Ni siquiera coinciden las dataciones estimadas de la llegada del haplogrupo R1b con las dataciones de esta cultura. Según Olalde y colaboradores, el R1b llegó, como se ha dicho anteriormente, sobre el 2.000 a.C. (Reich, 2018; Olalde et al., 2019). Con todo, las piezas encontradas son en torno a 500-900 años más antiguas. En Portugal han sido datadas en torno al 2.900-2.500 a.C. y, en Andalucía sobre el 2.500-2.200 a.C. (Muller & van Willigen, 2001). Los estudios que lo asocian (Reich, 2018; Olalde et al., 2019) lo hacen de una forma artificial para poder justificar la supuesta entrada del R1b en la Península Ibérica, obviando que los restos más antiguos de esta cultura fueron encontrados en la Península. Es decir, los datos arqueológicos estudiados, correspondientes al megalitismo atlántico y al Vaso Campaniforme contradicen los datos genéticos encontrados por Olalde y Reich (Reich, 2018; Olalde et al., 2019).

Por otro lado, los elementos que sobreviven de la cultura megalítica atlántica y las aportaciones que proceden de las culturas mediterráneas más occidentales, acaban derivando en lo que se ha denominado la Cultura Castreña. Esta denominación hace referencia a las características poblaciones celtas llamados dùn, dùin o don en lengua gaélica y que los romanos llamaron Castros en sus crónicas (Alberro, 2008). En estos Castros se ha observado una ausencia absoluta de material procedente de las culturas célticas de Hallstat o La Tène (teóricamente origen y centro de la cultura céltica continental) y, sin embargo, presentan varias similitudes los castros de Irlanda (Dun Aengus y Dun Dubhcahair, Condado de Galway, Irlanda) e Inglaterra con los de Galicia (Alberro, 2008). Por lo tanto, la arqueología sigue contradiciendo las conclusiones de Olalde y Reich, ya que no se observan trazas culturales centroeuropeas o caucásicas en la cornisa atlántica europea (Reich, 2018; Olalde et al., 2019). A pesar de ello, el estudio realizado por Brace y colaboradores (Brace et al., 2018) relaciona el poblamiento de la cornisa atlántica europea con el poblamiento de la Península Ibérica, pero volviendo a establecer un origen de la población ibérica en Oriente Próximo, lo cual ya se ha visto que es erróneo. Con todo, la arqueología y la genética HLA sí que coinciden al considerar

---

un poblamiento desde el Sur hacia el Norte de la cornisa atlántica europea con un origen en la Península Ibérica (Scarre, 2005; Alberro, 2008; Koch, 2009; Arnaiz-Villena et al., 2017a).

En cuanto al estudio paleoclimático se han estudiado dos eventos relevantes para el poblamiento de la Península Ibérica y de las regiones cercanas a ella: el fin de la última Época Glacial y la desertización del Sáhara.

Por un lado, el Sur de Europa fue refugio para las poblaciones humanas durante la última Época Glacial, siendo uno de los refugios europeos la zona de la Península Ibérica y el sur de Francia. Con la retirada de los hielos, estas poblaciones migraron hacia el norte desde la Península Ibérica (Oppenheimer, 2007; Arnaiz-Villena et al., 2017a). Esta repoblación ocurrió en la Bretaña francesa, Inglaterra, Gales, Escocia e Irlanda estableciendo una fachada atlántica europea o fachada celta atlántica en Europa (Oppenheimer, 2007; Arnaiz-Villena et al., 2017a). Sin embargo, según los resultados de Olalde, Reich y colaboradores, la presencia del haplogrupo R1b del cromosoma Y es mucho más tardía que la construcción de los grandes megalitos y que la retirada de los hielos de la última Época Glacial (Hay, 2009b; Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Reich, 2018; Valdiosera et al., 2018; Olalde et al., 2019).

Todas estas incongruencias pueden ser debidas a una mala datación del haplogrupo R1b del cromosoma Y, en su origen y en la cornisa atlántica europea (Hay, 2009b; Raghavan et al., 2013). Esto es debido a que la aparición del *Homo sapiens* se ha adelantado 100.000 años en el tiempo con el descubrimiento de los restos de *Homo sapiens* moderno más antiguos (Hublin et al., 2017; Richter et al., 2017; Hublin & McPherron, 2017). En vez de en la región de Etiopía, Tanzania y Kenia, estos restos son encontrados en el Norte de África con una datación de 315.000 años (Hublin et al., 2017; Richter et al., 2017; Hublin & McPherron, 2017). Esto significa que la especie *Homo sapiens* es 100.000 años más antigua de lo que se creía, que también pudiera salir de África a través del Estrecho de Gibraltar, y la existencia de rutas de migración alternativas a la Salida de África por el Estrecho de Omán (Hublin et al., 2017; Richter et al., 2017; Hublin & McPherron, 2017). Es decir, incluso, habría que replantear las hipótesis sobre el poblamiento del mundo Fuera de África. Desde el poblamiento de Europa, de Asia y de América con la hipótesis de las tres olas de poblamiento sugeridas por Greenberg (Greenberg et al., 1986), hasta la posibilidad de que la cultura Solutrense (zona del País

---

Vasco español y francés) hubiese llegado en tiempos prehistóricos a las costas de América, sugerido por la presencia de herramientas idénticas a las herramientas solutrenses (Stanford & Bradley, 2012). Es decir, se necesitan muchos más estudios y comprobar dónde apareció por primera vez el haplogrupo R1b.

Por otro lado, el clima del Sahara ha sufrido enormes variaciones en el tiempo, oscilando desde estado húmedo hasta seco durante los últimos cientos de miles de años (Ehret, 2002; Balter, 2011). Esta variabilidad se debe a un ciclo de 41.000 años en el que el eje de la tierra cambia entre 22° y 24,5° (Ehret, 2002). Actualmente, se encuentra en un período seco, pero se espera que el Sahara vuelva a ser verde en unos 15.000 años.

Debido a estos ciclos de desertización-reverdecimiento, es posible que en la última etapa húmeda habitasen poblaciones humanas más o menos grandes y más o menos diversas (Arnaiz-Villena et al., 2002; Balter, 2011). El Parque Nacional de Tassili N'Ajjer en Argelia muestra un registro de arte rupestre que prueba el poblamiento humano en el Sáhara. Sin embargo, cuando la desertización comenzó alrededor del 10.000 a.C. (Claussen et al., 1999) las poblaciones que habitaban el Sáhara huyeron a otras zonas más habitables. Una ruta de migración sería hacia el norte atravesando el Estrecho de Gibraltar, alcanzando la Península Ibérica (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2015; Martínez et al., 2016; Soria-Boix et al., 2017; Hajjej et al., 2018). Curiosamente, se ha encontrado el haplogrupo R1b en los restos del Parque Nacional de Tassili N'Ajjer (Hay, 2009b) e, incluso, Haak y colaboradores encontraron en Cataluña unos restos que portaban el haplogrupo R1b típico de Tassili N'Ajjer (Haak et al., 2015). Este estudio confirma los contactos entre Norte de África y la Península Ibérica hace 8.000 años (6.000 a.C.). Esto contradice claramente los estudios de Reich, Olalde y otros que niegan los contactos prehistóricos con África asunto (Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Valdiosera et al., 2018; Reich, 2018; Olalde et al., 2019).

Por último, en cuanto a los animales domésticos que acompañan a las poblaciones humanas, Soria-Boix, Martínez y colaboradores establecen relaciones estrechas entre la Península Ibérica y el Norte de África. La genética de cerdos y cabras peninsulares y

---

norteafricanas empezó a diferenciarse hace solo 9.000 años (Martínez et al., 2016; Soria-Boix et al., 2017). Pudiendo concluir que existió un flujo genético humano y de animales hasta después de que el proceso de desertización hubiese comenzado.

Además, los historiadores clásicos ya relacionaron a los íberos con los celtas, siendo Herodoto el primero, al describir el país de los celtas en el siglo V a.C. En su obra *Historias* (Herodoto, 1989) mientras comparaba la longitud del río Nilo con la del río Danubio (llamado Ister) (Oppenheimer, 2007), estableció mediante referencias geográficas el país u origen de los celtas. Según Herodoto, el río Danubio nacía en la ciudad de Pirineo situada en el país de los celtas, el cual se encontraba detrás de los Pilares de Hércules y que lindaban con los Cinetos, el pueblo que vivía en la zona donde más duraba el ocaso (situándolo lo más al occidente de Europa, probablemente el Sur de Portugal) (Oppenheimer, 2007). Hay que señalar que Herodoto nunca salió de su país y las referencias geográficas que daba podían contener errores debido a la transmisión de estas por marinos o comerciantes. Por ello, cuando habla de la ciudad de Pirineo se refiere a los montes Pirineos (Hubert, 2000) y el error de localizar el nacimiento del río Danubio en los montes Pirineos se debe a que en su tiempo se creía que nacía en esta cordillera y no en su verdadero nacimiento.

Por lo tanto, estos estudios recientes que hablan de una sustitución de poblaciones ibéricas por poblaciones de Oriente Próximo y de la estepa caucásica y, por ende, relacionándolo con las Islas Británicas son estudios parciales poco concluyentes debido a los problemas relacionados con el estudio de ADN antiguo y por la falta de datos multidisciplinarios (arqueología, climatología, lingüística y cultura, y análisis de animales domesticados) asunto (Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Valdiosera et al., 2018; Reich, 2018; Olalde et al., 2019). Cuando se tienen en cuenta todos estos datos, se obtienen unos resultados menos parciales, más completos y concluyentes en los que se observa que la población de la Península Ibérica tenía una estrecha relación con el Norte de África y con la cornisa atlántica europea, mientras que con Oriente Próximo y la estepa caucásica sería mucho más débil (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2015; Martínez et al., 2016; Soria-Boix et al., 2017; Arnaiz-Villena et al., 2017a; Hajjej et al., 2018). Es evidente que se necesitan más estudios

---

y datos que estudien el complejo poblamiento de la Península Ibérica de una manera que concuerden datos genéticos, arqueológicos, climáticos y culturales.

Aun así, según lo expuesto anteriormente, entraría en discusión el proceso de aculturación “Orientalizante”, por el cual el occidente del Mediterráneo se vería fuertemente influenciado por las poblaciones de Oriente Próximo y, quizás, podría ser un proceso de aculturación “Occidentalizante” en el que las poblaciones del occidente no se vieron influenciadas por Oriente Próximo.

## **10. ASPECTOS LINGÜÍSTICOS Y CULTURALES DE LA PENÍNSULA IBÉRICA**

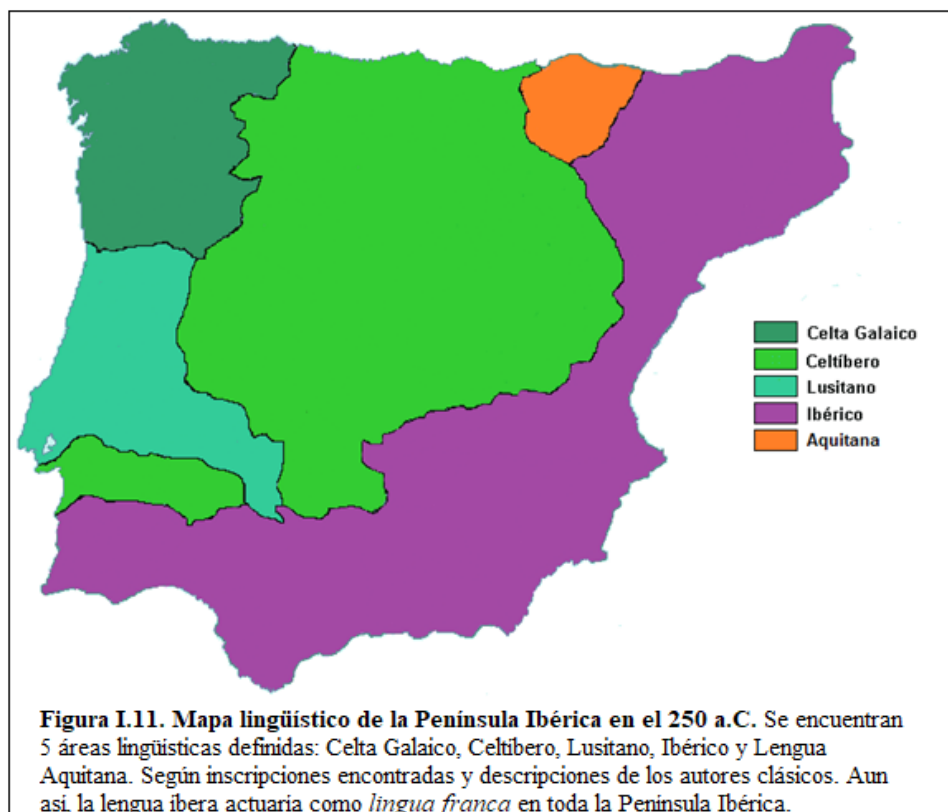
### **10.1. Aspectos lingüísticos de la Península Ibérica**

En cuanto al estudio lingüístico, se han elaborado estudios que relacionan el idioma ibérico con las lenguas gaélicas antiguas como el galés antiguo a través de traducciones utilizando lengua vasca (Koch, 2009; Koch, 2011). El Profesor John Koch, de la Universidad de Bristol, publicó el resultado de estas traducciones del gaélico antiguo a través del vasco (Koch, 2009; Koch, 2011). Por otro lado, el Profesor Arnaiz-Villena ya relacionó el idioma ibérico con el tamazigh (hablado por poblaciones norteafricanas) a través del idioma vasco (Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2015). Además, también relacionó las, mal llamadas, “Inscripciones Latinas” de Fuerteventura y Lanzarote (Islas Canarias, España) con el íbero utilizando el vasco y el silabario ibérico de Gómez-Moreno (Gómez-Moreno, 1939; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2015).

Sin embargo, más allá de la genética poblacional se han delimitado las áreas de influencia íbera, céltica, celtíbera o aquitania según la lingüística mediante las descripciones que hicieron los historiadores clásicos (Hecateo de Mileto, Herodoto, Avieno, Plinio) (Figura I.11) (García Bellido, 1986). Los pueblos o tribus íberas se encontraban en el Este, probablemente desde el río Ródano hasta Huelva donde se establecerían la lengua Íbera y, en Huelva, el tartésico que se incluye en área íbera debida a su difícil clasificación (García Bellido, 1986). En el centro de la península se establecería una zona celtíbera-celta dónde sería difícil establecer diferencias entra

---

lenguas celtas y celtiberas (García Bellido, 1986). En el noroeste se define por una influencia claramente de origen celta mientras que en la zona del actual Portugal se define un área lusitano-celta de difícil diferenciación entre celta y celtibera. Por último, se encontraría un área de influencia aquitánica en la zona del País Vasco, Navarra y País Vasco francés de origen preindoeuropeo, mostrando ese aislamiento del que tanto se ha escrito. Sin embargo, se tiene bastante claro que el íbero sería la *lingua franca* en toda la península (García Bellido, 1986).



## 10.2. Aspectos Culturales

También hay que resaltar la relación que presenta la mitología irlandesa con la zona norte de la Península Ibérica (Alberro, 2009) por la cual, la casa real irlandesa de la época medieval se encuentra relacionada con los Milesianos, ancestros legendarios de origen ibérico (Alberro, 2009) y, también, la Leyenda de Jaun Zuria por la que el mítico primer señor de Vizcaya tendría origen escocés (Llorente, 1808).

El Lebor Gabála Érenn describe el origen de la gente goidélica (sinónimo de gaélicas) (Alberro, 2009). Descienden de Goídel Glas, un escitio que estaba presente en la caída de la torre de Babel, y Scota, la hija de un faraón de Egipto (Alberro, 2009). Dos ramas de sus descendientes dejaron Egipto y Escitia en los tiempos del éxodo de Moisés,

---

y después de un período vagando por las orillas del Mediterráneo llegaron a la península Ibérica, donde se asentaron después de varias batallas (Alberro, 2009). Uno de ellos, Breogán, construyó una torre en un lugar llamado Brigantia (probablemente en la costa de Galicia, cerca de La Coruña, y donde una tribu céltica llamada "Brigantes" se atestigua que vivía en tiempos antiguos). Desde lo alto de dicha torre (que se cree es la torre de Hércules) él, o su hijo Ith, fue el primero en ver Irlanda (Alberro, 2009).

Ith hizo la primera expedición a Irlanda, pero fue muerto por los tres reyes de Irlanda, Mac Cuill, Mac Cecht y Mac Gréine de los Tuatha Dé Danann (Alberro, 2009). En venganza los sobrinos de Ith los ocho hijos de Míl Espáine (el "Soldado de Hispania", cuyo nombre era Galam o Golam), lideró una fuerza invasora para derrotar a los Tuatha Dé y conquistar Irlanda (Alberro, 2009). Los hijos de Míl llegaron al condado de Kerry y lucharon hasta la colina de Tara (Alberro, 2009). Entonces, las esposas de los tres reyes, Ériu, Banba y Fodla pidieron que la isla se nombrase como ellas: Ériu es la forma anterior del nombre moderno Éire, y Banba y Fodla eran de uso frecuente como nombres poéticos para Irlanda, así como Albión lo es para Gran Bretaña (Alberro, 2009).

En Tara los hijos de Míl encontraron a los tres reyes, y fue decretado que los invasores volvieran a sus naves y navegaran una distancia de nueve olas de Irlanda, y si pudieran volver a tierra otra vez, Irlanda sería suya (Alberro, 2009). Partieron, pero los Tuatha Dé usaron magia para levantar una tormenta, en la que cinco de los hijos se ahogaron, quedando solamente Eber Finn, Éremón y Amergin el poeta, para llegar a tierra y tomar la isla (Alberro, 2009). Amergin dividió el reino entre Éremón, que gobernó la mitad norte, y Eber Finn, la mitad sur (Alberro 2009).

También cabe reseñar la leyenda del mítico Primer Señor de Vizcaya, llamado Jaun Zuria (Ramos, 2014). La primera referencia a la fundación mítica del Señorío de Vizcaya está en el *Livro de Linhagens* escrito entre 1323 y 1344 por Pedro Alfonso de Portugal, conde de Barcelos (Ramos, 2014). En él relata la llegada a Vizcaya de un hombre llamado From, hermano del rey de Inglaterra, quien le expulsó de su reino. From, que traía consigo a su hijo Fortun Froes, derrotó a los asturleoneseos cuando, al mando del conde don Moñino, fueron a Vizcaya a reclamar los impuestos no pagados (un buey, una vaca y un caballo blanco) en Busturia (Ramos, 2014). Muerto From en combate, su hijo, Fortun fue nombrado primer señor de Vizcaya, quien fue llamado Jaun Zuria (Señor Blanco) debido a su pelo rubio y la piel blanca (Ramos, 2014).

---

Sin embargo, en 1454, en Las Bienandanzas e Fortunas de Lope García de Salazar aparece la versión más conocida de la batalla de Padura y la fundación del señorío por parte de Jaun Zuria (Llorente, 1808; Ramos, 2014). Según el autor, una hija del rey de Escocia llegó en una nave a Mundaca y allí tuvo un hijo (Llorente, 1808; Ramos, 2014). Madre e hijo vivieron luego en Altamira de Busturia (Llorente, 1808; Ramos, 2014). Cuando el hijo cumplió 22 años los vizcaínos lo eligieron capitán de sus tropas para detener el avance del ejército de un hijo del rey de León que había invadido Vizcaya (Llorente, 1808; Ramos, 2014). La elección del hijo de la princesa como capitán se debió a su sangre real, condición que había impuesto el hijo del rey leonés para luchar en batalla formal (Llorente, 1808; Ramos, 2014). El ejército leonés fue derrotado en Arrigorriaga y los vizcaínos eligieron señor de Vizcaya al hijo de la princesa, a quien le dieron el nombre de Jaun Zuria (Llorente, 1808; Ramos, 2014).

## **11. EL ADN MITOCONDRIAL EN EL POBLAMIENTO DE LA PENÍNSULA IBÉRICA**

Los estudios antropológicos y lingüísticos han ayudado a conocer cuándo y cómo se pudo poblar la región del frente atlántico europeo. Además, con las tecnologías desarrolladas en el campo de la biología molecular, se puede continuar descubriendo datos que arrojen más información sobre este poblamiento. Tecnologías como estudios de polimorfismos de ADN en el cromosoma Y, estudio de polimorfismos de ADNmt y análisis de las variantes alélicas de los genes HLA entre otros, han incrementado favorablemente el conocimiento de las características genéticas de los pobladores de esta región y permiten su comparación con otras poblaciones alrededor del mundo con el fin de desarrollar análisis de emparentamiento para relacionar poblaciones y finalmente hacer un estudio en conjunto con los datos históricos, lingüísticos y antropológicos.

El ADNmt humano tiene características únicas que lo hacen apropiado para estudios microevolutivos. Posee una alta tasa de mutación (de 5 a 10 veces superior que la del ADN nuclear), no sufre recombinación génica y tiene una transmisión unidireccional por vía materna a lo largo de las generaciones (Brown & Wright, 1979). Fue descubierto en 1963, pero su secuencia se conoce totalmente desde el año 1981, y comprende 16569 pb (Anderson et al., 1981). Posee un total de 37 genes que codifican para los ARN ribosómicos (ARNr) 12s y 16s, para 22 ARNts, y para 13 proteínas implicadas en la maquinaria energética de la célula en la mitocondria (Wallace et al., 1999). El ADNmt

tiene muy pocas regiones no codificantes, entre las que destaca la denominada región D-loop (1122 pb), que constituye el fragmento más largo de secuencia no codificante, encargada de regular e iniciar la replicación del ADNmt. Además, la región D-loop posee un alto grado de polimorfismo, y es ahí donde se han centrado la mayoría de los estudios evolutivos recientes (Cann et al., 1987; Macaulay et al., 1999; Quintana-Murci et al., 2004).

Estos estudios están basados en dos estrategias metodológicas diferentes. La primera de ellas consiste en el análisis de polimorfismos en la secuencia del ADNmt mediante el uso de enzimas de restricción (RFLP, del inglés *Restriction Fragment Length Polymorphism*). Los resultados obtenidos a partir de la aplicación de esta metodología permitieron caracterizar sitios de restricción polimórficos propios de determinados grupos étnicos (Vigilant et al., 1991). La segunda corresponde al análisis de polimorfismos de secuencia (SNPs) en el ADNmt, mediante la secuenciación de las regiones hipervariables I, II y III del D-loop (Merriwether et al., 1996).

Los análisis evolutivos mediante este marcador genético sólo informan de manera macrogeográfica, es decir, no tienen tanta afinidad geográfica como lo puedan tener los estudios realizados con otros marcadores como los genes HLA. Por otro lado, parece ser que sobre este genoma recaen muchas asociaciones a distintas enfermedades, con lo que, seguramente la selección natural actúe de manera efectiva para eliminar algunos haplogrupos (conjunto de haplotipos que comporten determinadas variantes alélicas) y mantener algunos otros (Tabla I.3).

**TABLA I.3.** Principales enfermedades asociadas a genes mitocondriales.

<b>Enfermedades asociadas</b>	<b>Genes mitocondriales afectados</b>
<b><i>Encefalomiopatías</i></b>	
Síndrome MERF	Genes ARNt (MTTK, MTTF, MTTH, ...)
Síndrome MELAS	Genes ARNt (MTTL1, MTTQ, MTTH, ...)
Síndrome de Kearns-Sayre	Gen ARNt MTTL1
Oftalmoplegia externa progresiva (PEO)	Delección de ADNmt
Miopatía mitocondrial infantil transitoria	Gen ARNt MTTE
Miopatía mitocondrial infantil letal	Gen ARNt MTTT
Déficit del complejo I mitocondrial	Genes NADH deshidrogenasa, genes ARNt
Déficit del complejo IV mitocondrial	Genes citocromo c oxidasa (MTCO), genes ARNt
Déficit del complejo V mitocondrial	Genes ATP sintasa (MTATP), genes ARNt
<b><i>Sistema Nervioso</i></b>	

---

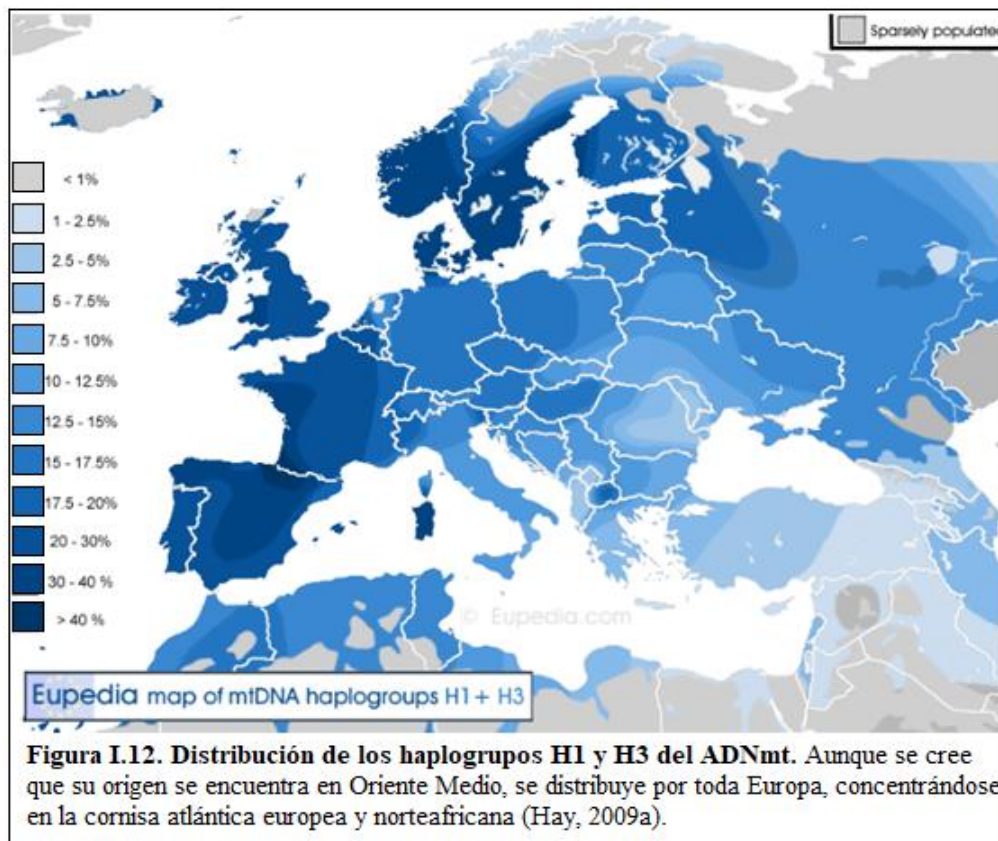
Síndrome de Leigh	Genes ARNt, genes ATP sintasa, genes NADH deshidrogenasa
Síndrome de NARP	Gen MTATP6
Atrofia óptica de Leber (LHON)	Genes NADH deshidrogenasa, MTCO1, MTCO3, MTATP6
<b><i>Otras enfermedades mitocondriales</i></b>	
Diabetes mellitus y sordera (DAD)	Genes ARNt (MTTE, MTTK, MTTL1)
Síndrome de Pearson	Delección de ADNmt (4977 pb)

---

MERRF: epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (del inglés *Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers*); MELAS: encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a un accidente cerebrovascular (del inglés *Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*); NARP: neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria (McKusick, 2014).

Debido a las migraciones hacia el Norte desde el Sáhara y desde la Península Ibérica, provocadas por el establecimiento de las condiciones áridas en el Sáhara (12.000 años antes del presente (Claussen et al., 1999)) y al retroceso de los hielos después del Último Máximo Glacial (en torno a 26.500 – 19.000 años antes del presente), se produjo una repoblación en el frente atlántico europeo que puede ser estudiada mediante los marcadores genéticos del ADNmt.

El haplogrupo dominante del ADN mitocondrial en Eurasia occidental (H) desciende de la familia hipervariable (HV) de haplogrupos (Roostalu et al., 2007). El haplogrupo H1 es, con mucho, el más común en Europa (Figura I.12), y representa aproximadamente la mitad de los linajes H en Europa occidental (Roostalu et al., 2007; Hay, 2009a). Se estima que el H1 surgió hace unos 22.500 años (Roostalu et al., 2007). H1 se divide en 65 variantes (Roostalu et al., 2007). El más grande, H1c, tiene más de 20 variantes basales, la mayoría con ramificaciones más profundas. El H1 se encuentra en toda Europa, el norte de África, el Levante, Anatolia, el Cáucaso y hasta Asia Central y Siberia (Figura I.12). Las frecuencias más altas de H1 se observan en la península Ibérica, suroeste de Francia y Cerdeña. H3 tiene una distribución muy similar a H1, pero más limitada a Europa y al Magreb, y es generalmente de dos a tres veces menos común que H1 (Figura I.12).



Durante el Último Máximo Glacial (26.500 a 19.000 años), las poblaciones humanas en Europa se limitaron principalmente a refugios en el sur de Francia, Iberia, Italia, los Balcanes y la Estepa Póntica (Hay, 2009a). Cuando el clima comenzó a calentarse y las capas de hielo retrocedieron progresivamente, las poblaciones recolonizaron Europa desde estos refugios (Hay, 2009a). Sólo unas pocas secuencias antiguas de ADNmt de este período han sido probadas. Las muestras de España, Portugal e Italia que datan de 18,000 a 10,500 años atrás podrían haber pertenecido al haplogrupo H, incluso al H1 o al H3, siendo las más antiguas encontradas (Hay, 2009a). Las distribuciones modernas de H1 y H3 apoyan una recolonización de los glaciares tardíos de Europa occidental y central desde el refugio franco-cantábrico (Hay, 2009a).

Los linajes H1 y H3 habrían sido algunos de los haplogrupos del ADNmt más prevalentes entre las culturas megalíticas de Europa occidental abarcando todo el período neolítico y calcolítico, desde el 5º milenio a.C. (Roostalu et al., 2007; Hay, 2009a). No hay que olvidar que el haplogrupo H3 también se distribuye por el Magreb (Hay, 2009a).

Es sorprendente ver cómo, siguiendo prácticamente la misma distribución que el haplogrupo R1b del cromosoma Y, la explicación de la repoblación desde el refugio

---

franco-cántabro sí es válido para los haplogrupos H1 y H3, pero no para el haplogrupo R1b del cromosoma Y. A pesar de ello, como se ha explicado anteriormente (ver apartado 9.1 y siguientes), utilizando datos genéticos, arqueológicos, climáticos, lingüísticos y genéticos de animales domesticados se obtienen resultados multidisciplinares coherentes; la explicación de la distribución para los haplogrupos H1 y H3 del ADNmt también valdría para el haplogrupo R1b del cromosoma Y. Aunque los estudios de Reich, Olalde y otros (Martíniano et al., 2017; Szécsényi-Nagy et al., 2017; Reich, 2018; Valdiosera et al., 2018; Olalde et al., 2019) dicen que existe un impacto de un 40,00 % en el ADNmt de la población ibérica por el influjo de genes de Oriente Próximo y de Europa, se ve en revisiones y estudios multidisciplinares que no sucedió así (ver apartado 9.1 y siguientes) (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Hay, 2009a; Arnaiz-Villena et al., 2015; Martínez et al., 2016; Arnaiz-Villena et al., 2017a; Hajjej et al., 2018; Soria-Boix et al., 2017).

## **12. EL CROMOSOMA Y EN EL POBLAMIENTO DE LA PENÍNSULA IBÉRICA**

El cromosoma Y, uno de los dos cromosomas sexuales, se divide atendiendo a su funcionalidad en tres regiones: las dos primeras, son las regiones pseudoautosómicas, PAR1 y PAR2 (del inglés, *Pseudoautosomal Region I, II*), llamada así porque es homóloga con ciertas secuencias del cromosoma X para poder aparearse correctamente los cromosomas sexuales durante la meiosis. La tercera región es la específica del hombre, MSY (del inglés, *Male Specific Region Y*), antes conocida como NRY (del inglés, *Non-recombining Region Y*) (Skaletsky et al., 2003). Esta región comprende el 95,00 % del cromosoma Y. Con excepción de una región PAR1, el cromosoma Y se hereda en bloque, del padre al hijo, sin que haya recombinación, lo que representa un registro enorme de mutaciones que se han ido “grabando” en el ADN a lo largo de la evolución humana.

El cromosoma Y es un buen marcador genético para este tipo de estudios ya que no se han descrito muchas enfermedades asociadas a este marcador, las cuales están relacionadas principalmente con el aparato reproductor masculino y la espermatogénesis,

---

como la disgenesia gonadal o la azoospermia (Tabla I.7), con lo que la selección natural no ha influido en mantener diversos haplogrupos específicos.

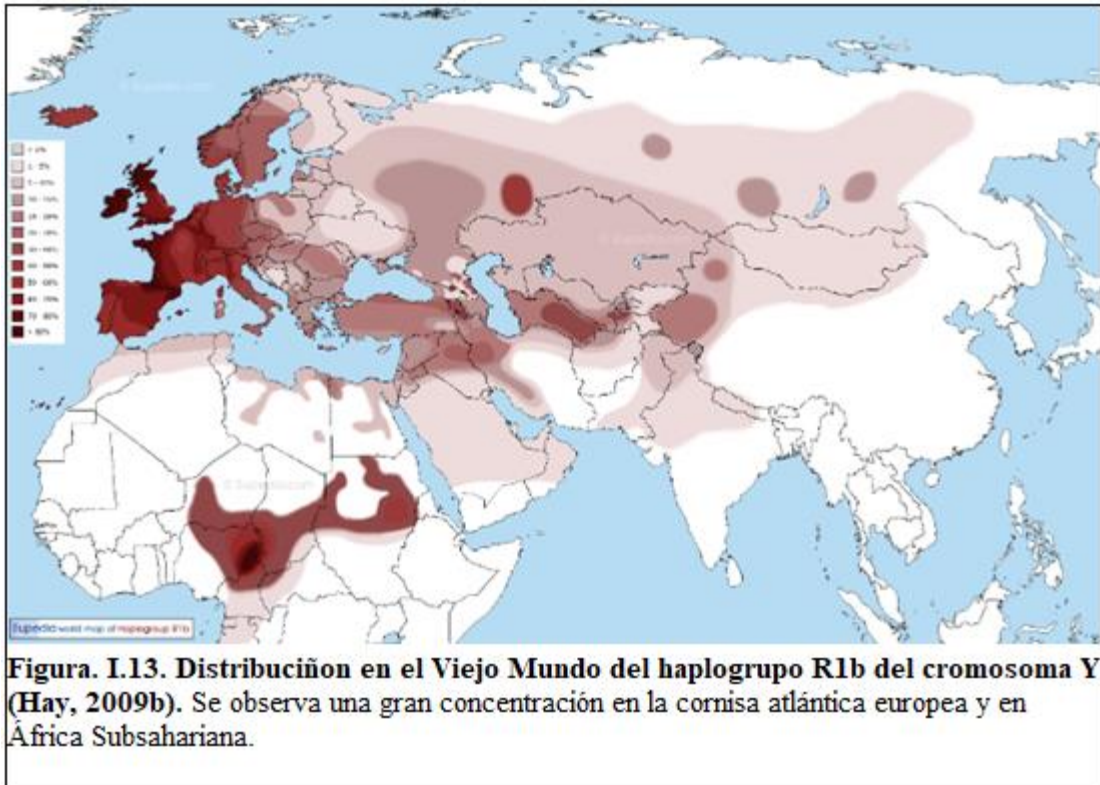
**TABLA I.4.** Principales enfermedades asociadas a genes del cromosoma Y.

<b>Enfermedades asociadas</b>	<b>Genes afectados (localización)</b>
Disgenesia gonadal XY (Síndrome de Swyer)	SRY (Yp11.31)
Azoospermia	USP9Y (Yq11.21)
Síndrome de células de Sertoli	Deleciones en la región AZF (Yq11)
Retinosis pigmentaria	RPY (Y)
Discondrosteosis de Leri-Weill	SHOXY (Yp11.32)
Displasia mesomérica de Langer	
Sordera ligada a cromosoma Y	DFNY1 (Y)
Síndrome de las orejas peludas	HEY (Yq)

SRY: región Y determinante del sexo (del inglés Sex-determining Region Y); AZF: factor azoospermico (del inglés Azoospermia Factor) (McKusick, 2014).

En la región MSY del cromosoma Y, sólo se han identificado 27 genes, que en su mayoría están involucrados en funciones específicas del varón, entre ellas su determinación sexual, como el gen SRY, implicado en el desarrollo testicular (Skaletsky et al., 2003; Krausz et al., 2004). Es en la región no recombinante donde se genera el polimorfismo que define los distintos haplogrupos del cromosoma Y.

El haplogrupo R del cromosoma Y (Figura I.13) se originó en el norte de Asia justo antes del último máximo glacial (hace 26.500-19.000 años). Este haplogrupo ha sido identificado en los restos de un niño de 24.000 años de la región de Altai, en el centro-sur de Siberia (Raghavan et al., 2013). Este individuo pertenecía a una tribu de cazadores de mamuts que pudieron haber vagado por Siberia y partes de Europa durante el Paleolítico.



Las formas más antiguas de R1b se encuentran dispersas en frecuencias muy bajas desde Europa occidental hasta la India, una vasta región donde podrían haber vagado los cazadores-recolectores nómadas de R1b durante la Edad de Hielo. Las tres ramas principales de R1b1 (R1b1a, R1b1b, R1b1c) parecen provenir de Medio Oriente (Hay, 2009b). Sin embargo, las máximas frecuencias poblacionales de este haplogrupo se encuentran en la cornisa atlántica de Europa, encontrándose la mayor de todas en el País Vasco (Hay, 2009b). Esto ocurre de manera similar con los haplogrupos H1 y H3 del ADNmt, como se ha comentado anteriormente, con una expansión desde la Península Ibérica y el Magreb después del último máximo glacial (Hay, 2009a). Se necesitan más estudios sobre el R1b en la Península Ibérica, ya que, probablemente, suceda lo mismo con este marcador genético que con los haplogrupos H1 y H3 del ADNmt.

Como se ha comentado anteriormente (ver apartado 9.1 y siguientes), los estudios de Reich, Olalde y otros establecen la entrada del R1b a través de una vía europea procedente de la estepa caucásica debido a los movimientos de la cultura Yamnaya (Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Reich, 2018; Valdiosera et al., 2018Olalde et al., 2019). Es más, estos estudios establecen un recambio del 100 % de la línea masculina en la Península por este recambio entorno al 2.000 a.C. (Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Reich, 2018; Valdiosera et al., 2018Olalde et al., 2019). Con todo,

---

como se ha explicado anteriormente, estos estudios presentan diversos problemas. Los más importantes son la falta de datos de otros estudios (arqueología, climatología, ...) y los problemas que concurren con el ADN antiguo, como la degradación y, sobre todo, la contaminación con ADN moderno que falsea los resultados y las conclusiones. Otro problema importante que hay con estos estudios es la falta de coherencia con las dataciones arqueológicas. Mientras que el megalitismo atlántico se ha asociado con el haplogrupo R1b del cromosoma Y, las dataciones entre ambos (construcciones megalíticas y la supuesta entrada del R1b) no coinciden, siendo la construcción de los Dólmenes de Antequera (construcción más antigua que la de Stonehenge) 1.500 años más antigua que la entrada del R1b en la Península (ver apartado 9.1) (James, 2008; Maev, 2013; Legge, 2012; García Sanjuan, 2010; Camalich Massieu & Martín Socas, 2013; Fernández Ruiz & Márquez Romero, 2010; Reich, 2018; Olalde et al., 2019). No solo esto, la cultura del Vaso Campaniforme también está asociada con la entrada del R1b en la Península Ibérica, a pesar de ello, los restos más antiguos de esta cultura se han encontrado en Portugal y Andalucía (Muller & van Willigen, 2001). Existe incoherencia en que se diga en los estudios de Olalde y Reich que ambos estuviesen asociados y que ambos entren en la Península Ibérica (Reich, 2018; Olalde et al., 2019), cuando ya se ha visto que el Vaso Campaniforme es originario de la Península (Muller & van Willigen, 2001).

Por otro lado, el Sur de Europa fue refugio para las poblaciones humanas durante la última Época Glacial, es decir, uno de los refugios europeos fue la Península Ibérica y el sur de Francia (Hay, 2009b). Sin embargo, la presencia del haplogrupo R1b del cromosoma Y es mucho más tardía que la construcción de los grandes megalitos y que la retirada de los hielos de la última Época Glacial (Hay, 2009b). La solución podría ser una mala datación de la presencia del haplogrupo R1b del cromosoma Y en la cornisa atlántica europea. Esto es debido a que se han encontrado los restos de *Homo sapiens* moderno más antiguos en el Norte de África con una datación de 315.000 años (se creía la aparición del *Homo sapiens* alrededor de hace 200.000 años) (Hublin et al., 2017; Richter et al., 2017; Hublin & McPherron, 2017). Por ello se necesitan más estudios sobre el R1b, para conseguir afinar su origen y su datación, porque es posible que los restos más antiguos del R1b puedan estar en la Península Ibérica y no en el Centro de Asia (Raghavan et al., 2013).

---

Además, existe un grupo poblacional con frecuencias muy altas en el Sub-Sáhara (Hay, 2009b). Se encontró un individuo en Cataluña que portaba la misma variante de R1b que esta población subsahariana, con 6.200 años de antigüedad, unos 4.000 años antes de lo que indican Reich y Olalde (Haak et al., 2015; Reich, 2018; Olalde et al., 2019).

Todo esto indica lo que se ha denominado la aculturación “Orientalizante”, es decir, desde Oriente Próximo hasta el Mediterráneo occidental. Sin embargo, según los datos arqueológicos, culturales y genéticos, es posible que este paradigma sea erróneo y no existiese (siendo dos núcleos independientes) o que fuesen intercambios multidireccionales y recíprocos en todo el Mediterráneo. Si se cuenta con los datos obtenidos de la genética de la cornisa atlántica europea y africanos en su totalidad (Figuras I.12 y I.13) y de animales domesticados, los datos antropológicos (ver apartado 9.1) y los datos culturales (megalitismo atlántico, leyendas fundacionales de Irlanda y orígenes de las lenguas célticas) (Oppenheimer, 2007, Hay, 2009a, Hay, 2009b; Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2015; Arnaiz-Villena et al., 2017a; Hajjej et al., 2018; Alberro, 2009; Koch, 2009; Koch, 2011; Cunliffe, 2012; Soria-Boix et al., 2017; Martínez et al., 2016) se observa que el paradigma o dogma de la aculturación “Orientalizante” debería ser revisada en la Península Ibérica.

### **13. EL SISTEMA HLA EN EL POBLAMIENTO DE LA PENÍNSULA IBÉRICA**

Como ya se ha dicho anteriormente el poblamiento de la Península Ibérica es una cuestión muy compleja que no deja de generar polémica. Sin embargo, el estudio de la genética poblacional mediante el sistema HLA lleva realizándose desde hace más de 50 años. En 1974, Degos y Dausset establecieron las bases del estudio del sistema HLA en la genética poblacional (Degos & Dausset, 1974). Hay que decir que el sistema HLA es un buen sistema genético para poder estudiar el poblamiento y las migraciones de las poblaciones antiguas. Al ser un sistema genético situado en el cromosoma 6, es autosómico y, por ello, no está ligado al sexo como el cromosoma Y o el ADNmt. Que no se encuentre sesgado por el sexo es importante ya que se pueden observar los cambios

---

poblaciones en la población en general. De igual manera, al ser un sistema dialélico, con un alto grado de polimorfismo en sus *loci*, se puede estudiar el origen y las relaciones antiguas que pudiese tener una población actual en el pasado. Al tener un alto grado de polimorfismo, las relaciones entre las poblaciones se estudian mediante el análisis de las frecuencias de los alelos que son portados por la población. El desequilibrio de ligamiento también permite un estudio de los haplotipos presentes en la población. Como se ha indicado anteriormente, el desequilibrio de ligamiento es una propiedad del sistema HLA por la cual, durante la formación de los gametos, los diferentes alelos no segregan según la segunda Ley de la Herencia de Mendel (Imanishi et al., 1992b; Clayton & Lonjou, 1997). Por lo tanto, un conjunto de alelos en diferentes *loci* se heredará conjuntamente formando un haplotipo (Ceppellini et al., 1967). Un haplotipo es un segmento de ADN que se encuentra definido por al menos dos *loci*, de tal manera que se pueden tener haplotipos HLA A-B o tener haplotipos A-B-C-DRB1-DQB1, según los *loci* estudiados (Ceppellini et al., 1967). Estos haplotipos pueden permanecer en una población durante cientos de generaciones y, de igual manera a los alelos, se puede estudiar las frecuencias de los haplotipos de las poblaciones, deduciendo su historia pasada. De tal manera, que, si un conjunto de poblaciones presenta un grupo de alelos de diferentes *loci*, o un grupo de haplotipos, en frecuencia elevada se podría entender que estas poblaciones o descienden de una población parental o sufrieron algún tipo de alteración (Imanishi et al., 1992c; Clayton & Lonjou, 1997). Al igual que si una población presenta un perfil HLA similar a otras dos, puede entenderse que la población estudiada procede de la fusión de las otras dos, o de una fracción de ellas. Por ello, al estudiar el sistema HLA en un cierto número de poblaciones, se observa una correlación geográfica debido a las migraciones de las poblaciones antiguas (Imanishi et al., 1992c; Clayton & Lonjou, 1997).

En 1974, Degos y Dausset ya establecieron una serie de haplotipos que definieron para ciertas zonas geográficas. El haplotipo asociado a la Península Ibérica y al Norte de África sería el HLA-A\*30-B\*18-DRB1\*03, evidenciando desde entonces una relación genética estrecha entre la Península y el Norte de África (Degos & Dausset, 1974). También asocian haplotipo HLA-A\*29-B\*44-DRB1\*07 a la cornisa atlántica europea (Península Ibérica, Bretaña francesa e Islas británicas) evidenciando de igual manera la relación que presenta la cornisa atlántica europea (Degos & Dausset, 1974).

Desde hace años más de 20 años, el grupo de investigación del profesor Arnaiz-Villana ha ido publicando que las poblaciones del Norte de África y de la Península

---

Ibérica presentan una relación genética muy estrecha desde tiempos prehistóricos (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Gómez-Casado et al., 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001a; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Currat et al., 2010; Arnaiz-Villena et al., 2015). Ya sea porque son descendientes de una población sahariana ancestral común entre ellas o porque existiese un flujo de genes a través del Estrecho de Gibraltar (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Gómez-Casado et al., 2000, Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001a; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Currat et al., 2010). Aunque actualmente está bastante extendida la idea de que las poblaciones pudieron relacionarse a través del Estrecho de Gibraltar, siempre ha existido polémica y sigue existiendo entre partidarios y detractores de esta idea. Como se ha mencionado anteriormente (ver apartado 9.1 y apartado 12), los recientes estudios de Reich, Olalde y otros niegan la relación estrecha que existió entre la península y el norte de África a partir de datos del cromosoma y del ADNmt (Reich, 2018; Olalde et al., 2019; Valdiosera et al., 2018 y Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017). Aunque el Profesor Arnaiz-Villena ha defendido durante años esta idea de flujo genético (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Gómez-Casado et al., 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001a; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Currat et al., 2010; Arnaiz-Villena et al., 2015), han existido grupos de investigación que han estado en contra de ello (Comas et al., 2000; Bosch et al., 2001) pero al final han tenido que reconocer la evidencia (Botigue et al., 2013). Como se ve, esta relación no está basada en un solo marcador genético como podría ser el sistema HLA, sino que además el ADNmt relaciona el Norte de África con la Península Ibérica a través de los haplogrupos H1 y H3 (ver apartado 11). Además, se han encontrado los restos de un individuo en una necrópolis de la antigua ciudad de Cartago (actual Túnez) cuyo ADNmt era identificado como tipo de la Península Ibérica (Matisoo-Smith et al., 2016). Un estudio reciente también ha observado esta relación genética prehistórica entre la Península Ibérica y el Norte de África (González-Fortes et al., 2019).

Más aún, esta evidencia también se detecta mediante los animales domesticados como la cabra (Martínez et al., 2016) o el cerdo (Soria-Boix et al., 2017); evidencian contactos entre el Norte de África y la Península Ibérica en los últimos 90.000 años

---

(Soria-Boix et al., 2017), en torno a la fecha del fósil más antiguo encontrado en el Norte de África (108.000 años) (Balter, 2011), hasta hace 7.000 años. Todos estos datos, hacen pensar que no sólo hubo “simples” contactos entre las poblaciones de la Península Ibérica y el Norte de África, si no que pudieran estar más relacionadas genéticamente, como si procediesen de una misma población africana.

Por otro lado, durante la Última Edad de Hielo, el Sur de Europa fue refugio para las poblaciones humanas, es decir uno de los refugios europeos fue la Península Ibérica y el sur de Francia. Con la retirada de los hielos, estas poblaciones migraron hacia el norte desde la Península Ibérica (Oppenheimer, 2007; Arnaiz-Villena et al., 2017a). Esta repoblación ocurrió en la Bretaña francesa, Inglaterra, Gales, Escocia e Irlanda estableciendo una fachada atlántica europea o fachada celta atlántica en Europa (Oppenheimer, 2007; Arnaiz-Villena et al., 2017a).

Esta fachada celta atlántica puede ser la razón para la coalescencia de las lenguas célticas en el Oeste de Europa, desde el Sur de la Península Ibérica hasta las Islas Shetland (Cunliffe, 2012). Por esto, las lenguas actuales de origen céltico deben ser consideradas de origen Atlántico Céltico y su origen continental debería ser discutido (McEvoy et al., 2004). Además, el Profesor John T. Koch de la Universidad de Gales ha realizado traducciones del irlandés, Escocés y Galés usando el Tartésico como lengua base (Koch, 2009; Koch, 2011). También hay que resaltar la relación que presenta la mitología irlandesa con la zona norte de la Península Ibérica (Alberro, 2009) por la cual, la casa real irlandesa en época medieval se encuentra relacionada con los Milesianos, de origen ibérico (Alberro, 2009) y, también, la Leyenda de Jaun Zuria por la que el mítico primer señor de Vizcaya tendría origen escocés (Llorente, 1808).

#### **14. ANTROPOLOGÍA Y POBLACIONES EN LAS ISLAS CANARIAS**

Hoy en día, sigue sin estar claro cómo se produjo el poblamiento de las Islas Canarias. Existen varias hipótesis sobre este poblamiento siendo algunas de ellas el origen bereber de las poblaciones originales de las islas (aunque existían varias etnias de las cuales los guanches eran solo una de ellas, en este trabajo se llamará guanches a la población original del archipiélago por realizar una aproximación más sencilla sin utilizar los nombres de todas las poblaciones) o el origen mixto sahariano-ibérico de estas poblaciones (Arnaiz-Villena et al., 2015).

---

Se han realizado estudios genéticos sobre los habitantes de las Islas Canarias. Se llevaron estudios utilizando el ADN autosómico (inserciones de Alu), el ADNmt, los marcadores del cromosoma Y (Maca-Meyer et al., 2004, Fregel et al., 2009) y el sistema genético HLA (Arnaiz-Villena et al., 2015; Martínez-Laso et al., 2018). Con estos artículos se ve la polémica que se encuentra en el poblamiento del archipiélago. Según los grupos de Maca-Meyer (Maca-Meyer et al., 2004) y de Martínez-Laso (Martínez-Laso et al., 2018) la población original tendría una base de origen púnico-bereber. A pesar de ello, observan este origen púnico-bereber en las líneas femeninas, discutiendo que las líneas masculinas de este origen púnico-bereber fueron eliminadas con la conquista normanda-castellana del siglo XV, reemplazándolas por líneas masculinas de origen peninsular (Maca-Meyer et al., 2004; Martínez-Laso et al., 2018). Con todo, en el estudio publicado por Fregel (Fregel et al., 2009) en el que se estudian genéticamente momias guanches anteriores a la conquista normando-castellana se encuentra un 10,00 % de frecuencia del haplogrupo R1b. Como se ha visto en apartados anteriores, el R1b es típico de la Europa atlántica (Hay 2009b; Oppenheimer, 2007), y un 10,00 % de las momias guanches lo presentan, entonces sería posible que hubiera un sustrato de la Europa atlántica (principalmente ibérico) en la población original del archipiélago (Arnaiz-Villena et al., 2015). Sin embargo, si se elimina el sesgo del sexo, utilizando marcadores autosómicos como el HLA en el estudio del Profesor Arnaiz-Villena (Arnaiz-Villena et al., 2015) se observa un sustrato mixto ibérico-africano en la población original del archipiélago. Por ello, esta hipótesis puede ser muy simplista. En el contexto de la desertización del Sáhara y del flujo bidireccional entre la Península Ibérica y el Norte de África, que ya se han mencionado anteriormente en este trabajo (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Gómez-Casado et al., 2000, Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001a; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Currat et al., 2010; Martínez et al., 2016; Soria-Boix et al., 2017), hablar de un origen africano (púnico-bereber) con aportación tardía de marcadores atlánticos (por la conquista normando-castellana) o de un origen mixto africano-ibérico es algo artificial, ya que el flujo genético en la zona daría lugar a la presencia de genes norteafricanos y atlánticos (Arnaiz-Villena et al., 2015). Como ya se ha repetido anteriormente en este trabajo, la genética debe interpretarse junto con rasgos culturales, lingüísticos y antropológicos para alcanzar una composición precisa entre las poblaciones.

---

Con respecto a los datos antropológicos en el archipiélago canario, existe consenso sobre los dos tipos de individuos se pueden encontrar de acuerdo con las descripciones históricas más antiguas y los estudios de las momias "guanche" (González, 1992; Braem, 2010, Arnaiz-Villena y Alonso-García, 2000a; Verneau, 1887; Hooton, 1916). Un tipo antropológico muestra huesos gruesos cuerpos similares a los caracterizados como individuos Cromañón encontrados en la cornisa atlántica europea (Portugal, Norte España, Bretaña francesa e islas británicas). El segundo tipo es caracterizado como mediterráneo, mostrando un cuerpo más ligero y un cráneo típico del Norte África / Mediterráneo / Sahara Occidental. Estos tipos de momias guanche concuerdan con la mayoría de los hallazgos genéticos estableciendo una mezcla poblacional como resultado de ese flujo genético bidireccional entre la Península Ibérica y el Norte de África.

De acuerdo con los datos culturales y lingüísticos hay que hablar de las mal llamadas "Inscripciones Latinas" y de las "Líneas Naviformes". En 1983 fueron encontradas unas inscripciones realizadas en rocas en la Isla de Lanzarote, aunque posteriormente se encontraron en las demás islas, sobre todo en Fuerteventura y El Hierro (Hernández Bautista & Perera, 1983), sin embargo, en la década de los años 90, dos investigadores austriacos, Ulbricht y Pichler, presentaron una colección de este tipo de inscripciones en Fuerteventura y también en Lanzarote (Ulbricht, 1990; Pichler, 1995; Pichler, 1997). Además, estas inscripciones en la roca también fueron encontradas en la isla de El Hierro (Nowak, 1994). Estas inscripciones fueron nombradas como "latinas" e identificadas con la expresión de este idioma, aunque su traducción desde el latín resultó imposible (Arnaiz-Villena et al., 2015). Además, se ha hipotetizado el origen bereber de estas inscripciones, aunque si se revisa el semisilabario ibérico publicado por Gómez-Moreno en el siglo pasado se observan caracteres ibéricos (Figura I.14) (Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000a; Arnaiz-Villena et al., 2015). En el año 2000, Arnaiz-Villena y Alonso García mostraron que estas inscripciones eran ibéricas y se las tradujeron utilizando el euskara como lengua base debido a su cercanía con el ibérico (Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000a; Arnaiz-Villena et al., 2015). Una confirmación indirecta de que estas inscripciones no eran de origen bereber o latinas es debido a la presencia de las "Líneas Naviformes" asociadas a estas inscripciones (Arnaiz-Villena et al., 2015; Campmajo & Crabol, 2009). Se denominan "Naviformes" ya que se asemejan a la forma de la quilla de una embarcación vista desde el fondo del mar y en la Península

Ibérica (costa Mediterránea) se encuentran siempre asociadas a inscripciones en idioma ibérico (Arnaiz-Villena et al., 2015; Campmajo & Crabol, 2009).



Además, es posible que existiesen factorías relacionadas con la pesca del atún de origen ibérico en estas islas (Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000a; Arnaiz-Villena et al., 2015). Plutarco, en su obra "Vidas Paralelas", al hablar de la vida del comandante ibero-romano Sertorio cuenta que unos pescadores ibéricos de la zona de Cádiz conocían sobre las Islas Canarias (Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000a; Arnaiz-Villena et al., 2015). Siguiendo la ruta de apareamiento y crecimiento del atún, es posible que existiesen factorías más o menos estables en el archipiélago (Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000a; Arnaiz-Villena et al., 2015).



# **OBJETIVOS**



Existen poblaciones de la fachada atlántica de Europa, clasificadas como celtas en bases lingüísticas y culturales. Se pretende una identificación genética de las mismas, así como estudiar su emparentamiento y origen mediante el estudio de los genes autosómicos de trasplante o HLA. Concretamente en este trabajo se va a efectuar:

1. Caracterización del polimorfismo de los genes HLA de clase I (A y B) y de clase II (DRB1) en muestra representativa de la población gallega. Caracterización del polimorfismo de los genes HLA de clase II (DRB1 y DQB1) en muestra representativa de la población tinerfeña

2. Calcular las distancias genéticas existentes entre poblaciones de celtas atlánticos y el resto de las poblaciones del mundo, sobre todo europeas y Mediterráneas con frecuencias alélicas de los *loci* HLA.

3. Construir árboles de emparentamiento por el método de neighbor-joining, a partir de las distancias genéticas para determinar el grado de emparentamiento entre las distintas poblaciones.

4. Realizar análisis de correspondencia en las poblaciones estudiadas para calcular las relaciones existentes entre estas poblaciones según la varianza de las frecuencias alélicas HLA de las poblaciones.

5. Estimar las frecuencias y desequilibrios de ligamiento de los haplotipos de dos loci HLA-A-B y HLA-B-DRB1, así como los haplotipos extendidos HLA-A-B-DRB1-DQB1 característicos de los gallegos. Así como, estimar las frecuencias y desequilibrios de ligamiento de los haplotipos, HLA-DRB1-DQB1, de la población tinerfeña.

6. Asignar la procedencia geográfica de estos haplotipos.

7. Discutir las relaciones genéticas HLA entre la población de estudio mediante las comparaciones señaladas y las relaciones de proximidad geográfica.

8. Efectuar un metaanálisis comparativo de la relación conjunta de la población mediterránea, especialmente la de Oriente Próximo y África del Norte.



# **MATERIALES Y MÉTODOS**



## 1. POBLACIONES ESTUDIADAS

### 1.1. Selección de Individuos

Se han obtenido los perfiles genéticos HLA mediante técnicas de genética molecular de muestras de 125 individuos sanos no relacionados procedentes del Centro de Transfusión de Santiago de Compostela, Galicia; y de muestras de 83 individuos sanos no relacionados procedentes del Museo de Ciencias Naturales de Tenerife, Islas Canarias, España. Sus familias han vivido en estas ciudades desde hace varias generaciones, por tanto, son una parte representativa de la población gallega y tinerfeña.

Para realizar este estudio se ha realizado un metaanálisis utilizando las poblaciones Mediterráneas (europeas y norteafricanas) y del frente atlántico europeo publicadas desde hace varias décadas. Las poblaciones utilizadas en la comparación están registradas en la Tabla M.1 y en la Figura M.1.

**TABLA M.1.** BASE DE DATOS DE POBLACIONES UTILIZADA EN LA COMPARACIÓN. *Total cromosomas analizados = 31.440. Relación de las poblaciones incluidas en el estudio comparativo de la población gallega y tinerfeña. En la figura M.1 se detalla la localización geográfica de cada población. N, número de individuos.*

Población	N	Referencia	Población	N	Referencia
Amhara	98	(Imanishi et al., 1992a)	Irán	120	(Farjadian et al., 2009)
Árabes (EAU)	373	(Gonzalez-Galarza et al., 2011)	Irlanda del Norte	1000	(Gonzalez-Galarza et al., 2011)
Arabia Saudí	158	(Hajeer et al., 2013)	Islas Orcadas – Escocia	158	(Winney et al., 2012)
Argelia	106	(Arnaiz-Villena et al., 1995)	Italia	244	(Imanishi et al., 1992a)
Armenia	97	(Imanishi et al., 1992a)	Jordania	146	(Sanchez-Velasco et al., 2001)
Azerís	97	(Arnaiz-Villena et al., 2017c)	Judíos Askenazis	80	(Martínez-Laso et al., 1996)
Baloch	100	(Farjadian et al., 2004)	Judíos Etiópes	122	(Amar et al., 1999)
Bahréin	72	(Almawi et al., 2004)	Judíos Iranís	101	(Amar et al., 1999)
Bengasi – Libia	118	(Galgani et al., 2013)	Judíos Libia	119	(Amar et al., 1999)
Bereberes de Souss	98	(Izaabel et al., 1998)	Judíos No Askenazis	80	(Martínez-Laso et al., 1996)
Rumania	55	No publicado	Judíos Yemenís	76	(Amar et al., 1999)
Cabuérnigos	95	(Sanchez-Velasco et al., 2003)	Kurdos – Irán	60	(Amirzargar et al., 2015)

*Continuación Tabla M.1*

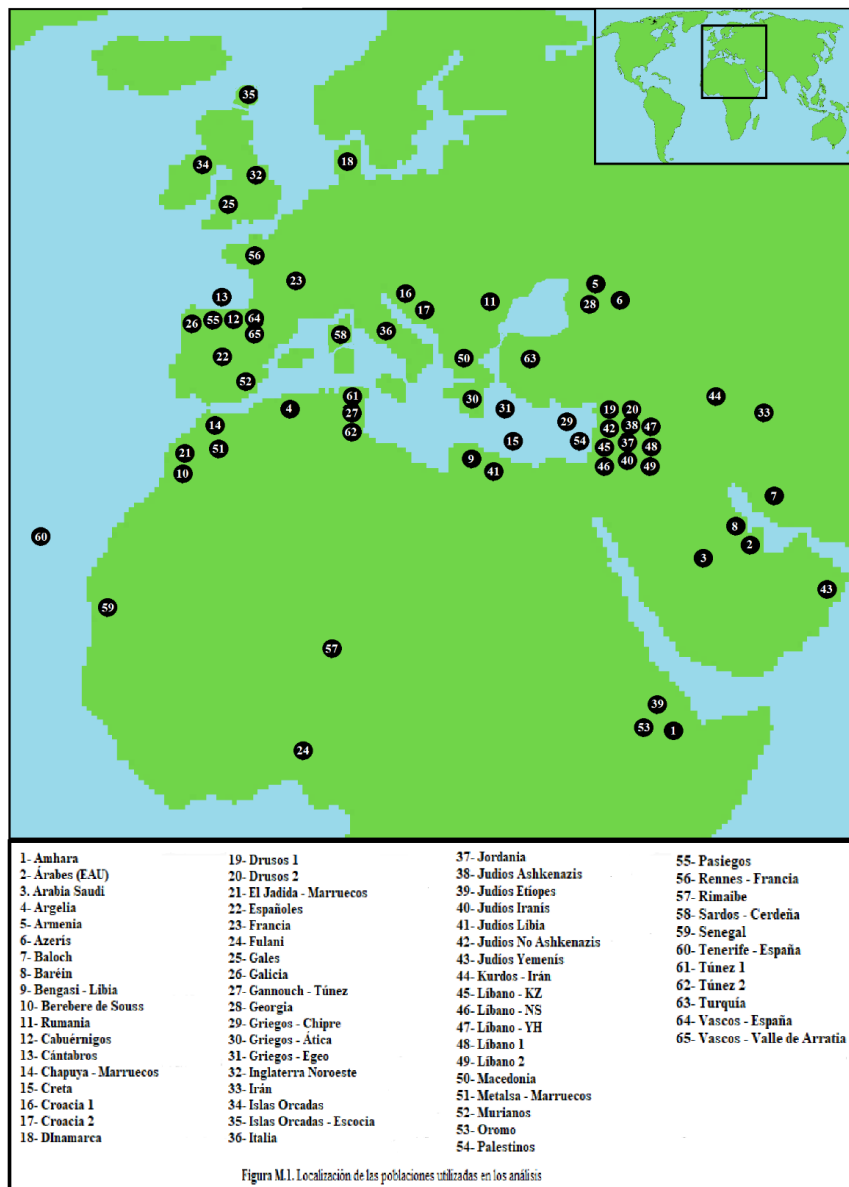
Cántabros	83	(Sanchez-Velasco et al., 2003)	Líbano – KZ	93	(Imanishi et al., 1992a)
Chaouya - Marruecos	98	(Oumhani et al., 2002)	Líbano – NS	59	(Imanishi et al., 1992a)
Creta	135	(Arnaiz-Villena et al., 1999)	Líbano – YH	75	(Imanishi et al., 1992a)
Croacia 1	105	(Grubic et al., 2000)	Líbano 1	1123	(Khansa et al., 2012)
Croacia 2	4000	(Grubic et al., 2014)	Líbano 2	191	(Samaha et al., 2003)
Dinamarca	124	(Imanishi et al., 1992a)	Macedonia	172	(Arnaiz-Villena et al., 2001a)
Drusos 1	100	No publicado	Metalsa Marruecos	– 99	(Oumhani et al., 2002)
Drusos 2	100	(Gonzalez-Galarza et al., 2011)	Murcianos	173	(Muro et al., 2001)
El Jadida - Marruecos	96	(Gómez-Casado et al., 2000)	Oromo	83	(Imanishi et al., 1992a)
Españoles	176	(Martínez-Laso et al., 1995)	Palestinos	165	(Arnaiz-Villena et al., 2001b)
Francia	244	(Imanishi et al., 1992a)	Pasiegos	88	(Sanchez-Velasco et al., 2003)
Fulani	38	(Imanishi et al., 1992a)	Rennes - Francia	244	(Imanishi et al., 1992a)
Gales	1798	(Gonzalez-Galarza et al., 2011)	Rimaibe	39	(Imanishi et al., 1992a)
Galicia	125	(Arnaiz-Villena et al., 2017a)	Sardos - Cerdeña	91	(Imanishi et al., 1992a)
Gannouch -Túnez	82	(Hajjej et al., 2006)	Senegal	177	(Clayton & Lonjou, 1997)
Georgia	119	(Imanishi et al., 1992a)	Tenerife - España	83	(Arnaiz-Villena et al., 2015)
Griegos - Chipre	97	(Imanishi et al., 1992a)	Túnez 1	154	(Ayed et al., 2004)
Griegos Ática	95	(Imanishi et al., 1992a)	Túnez 2	101	(Guenounou et al., 2006)
Griegos Egeo	96	(Imanishi et al., 1992a)	Turquía	228	(Arnaiz-Villena et al., 2001c)
Inglaterra Noroeste	298	(Gonzalez-Galarza et al., 2011)	Vascos - España	82	(Martínez-Laso et al., 1995)
			Vascos - Valle Arratia	83	(Sanchez-Velasco et al., 2003)

## 1.2. Recolección de muestras

La extracción de las muestras de sangre periférica recolectadas se realizó con un sistema de vacío en tubos con conservante EDTA-Na<sup>+</sup> como anticoagulante. Los tubos se almacenaron y se conservaron en refrigeración a -20°C hasta realizar la extracción del ADN como es explicado a continuación.

## 2. EXTRACCIÓN DE ADN GENÓMICO

La extracción se realizó mediante el método de extracción estándar de fenol-cloroformo-alcohol isoamílico (FCA) (Sambrook et al., 1989). Las muestras procesadas para el desarrollo de este trabajo tenían como volumen máximo 2 ml de sangre. Por ello, se optó por utilizar un método de extracción automático, en vez del manual, utilizando un extractor automático (Nucleic Acid Isolation System QuickGene-810, Fujifilm, Japón). Así se garantiza el mayor rendimiento posible con el mínimo gasto de muestra y, además, se reduce el riesgo de contaminación y se aumenta la pureza del ADN extraído. Por eso las muestras tienen que ser tratadas previamente con un kit comercial (Quick Gene Whole Blood Extraction Kit S, Fujifilm, Japón) indicado para la extracción a partir de sangre total. A continuación, se describe el protocolo seguido para ello:



Paso previo: descongelar las muestras primero a 4°C y, después, a temperatura ambiente. Esto es para evitar la degradación del ADN por el cambio brusco de temperatura.

- Diluir 100 µl de sangre en 100 µl de tampón fosfato salino (PBS, pH 7,4, Gibco, Invitrogen, CA, EE. UU.) en un tubo de 1,5 ml.
- Incorporar 30 µl de proteasa (DNA Whole Blood Protease EDB-01, Fujifilm, Japón) para degradar las histonas.
- Añadir 250 µl de solución de lisis (DNA Whole Blood Lysis Buffer LDB-04, Fujifilm, Japón) para la degradación de las membranas tanto celulares como nucleares. Mezclar mediante agitador vórtex unos segundos.
- Incubar en baño a 56°C hasta la desaparición de posibles coágulos (2-10 min).
- Añadir 250 µl de etanol absoluto (Ethanol Absolute PRS – CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, Panreac, España) conservado en refrigeración a -20°C. Mezclar bien mediante agitador vórtex.
- Pasar la muestra a una columna del kit e introducirla en el extractor automático. Esta columna tiene una membrana microporosa que posee una gran capacidad de adsorción. La muestra pasa por tres etapas de presurización sin necesidad de centrifugación: 1- unión y adsorción del ADN a la membrana, 2- lavado (tres veces) mediante tampón de lavado (DNA Whole Blood Wash Buffer WDB-03, Fujifilm, Japón) y, por último, 3- elución en 200 µl de una solución de elución (DNA Whole Blood Elution Buffer CDB-02, Fujifilm, Japón).
- El producto se recoge en un tubo colector suministrado por la misma casa comercial.

En algunos casos, la adición del etanol absoluto provoca la aglutinación del ADN (se forma lo que se denomina “medusa”, observándose a simple vista). En estos casos se retira antes de pasar la muestra a la columna, ya que quedaría retenido y se perdería. La medusa, se procesará como se describe a continuación:

- Añadir 600 µl de etanol absoluto y dejarlo evaporar.
- Añadir 600 µl de etanol al 70,00 % (Ethanol 70,00 % v/v BP CODEX-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, Panreac, España) y dejarlo evaporar. Repetir hasta que la medusa sea de color blanquecino.

- Añadir 200  $\mu$ l de agua destilada o de solución de lución (DNA Whole Blood Elution Buffer CDB-02, Fujifilm, Japón) que se suministra con el kit de extracción.

La concentración y pureza de cada muestra de ADN extraída fueron medidas mediante espectrofotometría con un espectrofotómetro NanoDrop (ND-1000 spectrophotometer, NanoDrop, DE, USA). Se midió la absorbancia de la muestra a diferentes longitudes de onda, 260, 280 y 230 nm. Esto es debido a que los ácidos nucleicos absorben a una longitud de onda de 260 nm, las proteínas a 280 nm y el etanol a 230 nm y estas medidas tienen como fin calcular la pureza mediante las relaciones A260/A280 y A260/A230; para que sea considerado “puro” la primera relación debe tener un valor mayor que 1,8 y la segunda relación por encima de 2. El software del NanoDrop mide la concentración de ADN usando la medida de Densidad Óptica (DO) mediante la relación:

$$1 \text{ A260 nm} = 1 \text{ DO ADN} = 50 \text{ ng}/\mu\text{l}$$

Una vez obtenida la concentración, se adquiere una alícuota ajustada a una concentración de 100-150 ng/ $\mu$ l mediante la evaporación a 60°C o mediante la adición de agua destilada y autoclava según se precise concentrar o diluir, respectivamente.

### **3. AMPLIFICACIÓN Y GENOTIPADO DE LOS GENES HLA DE CLASE I Y DE CLASE II**

Para conseguir el perfil genético HLA, denominado también como “tipaje HLA”, de los individuos del estudio, se lleva a cabo la técnica basada en la combinación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, que viene del inglés *Polymerase Chain Reaction*), con oligosondas específicas de secuencia (SSOP, que viene del inglés *Sequence-Specific Oligonucleotide Probes*) y con la citometría de flujo, es decir, el método PCR-SSOP-Luminex (Itoh et al., 2005).

#### **3.1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**

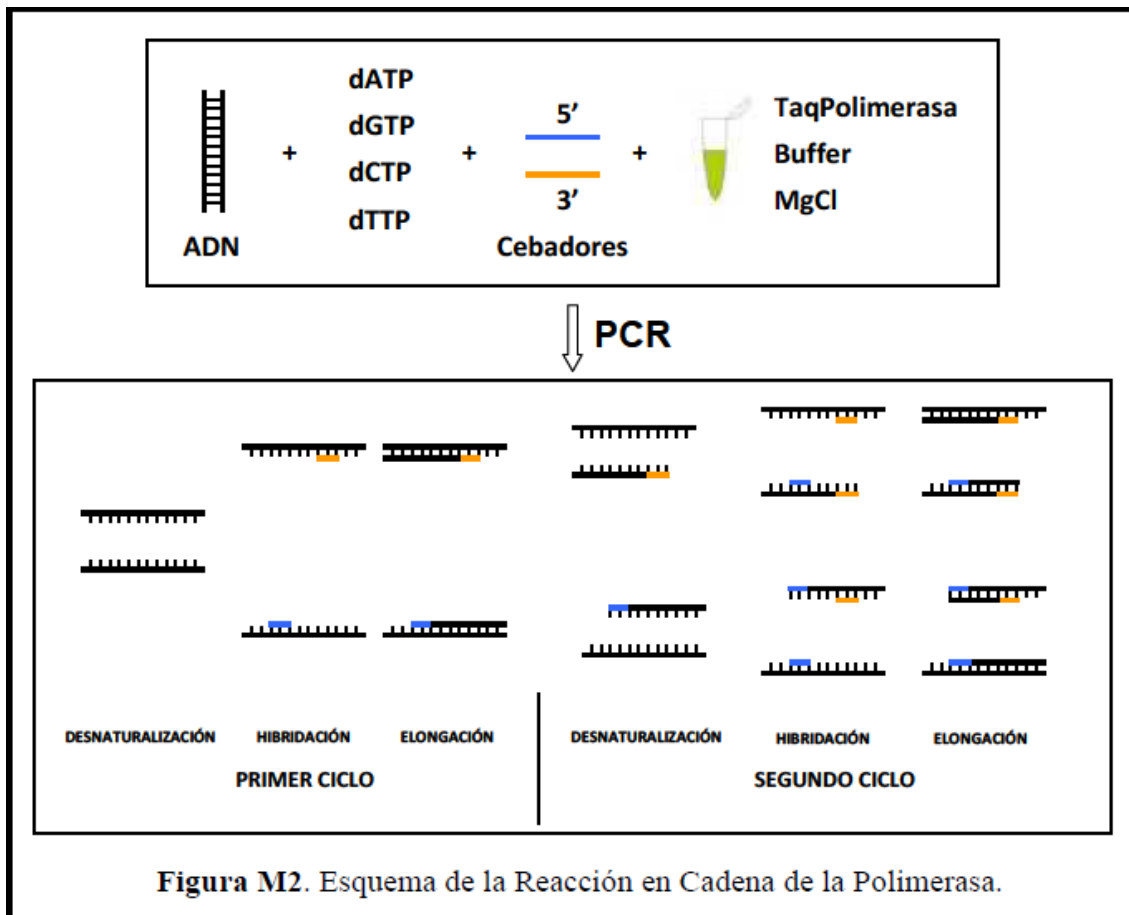
La PCR es el método de síntesis in vitro mediante enzimas, basado en la selección específica y concreta de una región del genoma para conseguir un aumento exponencial del número de copias de esa región genómica (Saiki et al., 1985). Partiendo de una

muestra, que actuará como molde, con un sustrato de ADN de cualquier origen, la PCR se basa en la repetición cíclica de tres etapas en orden:

**Desnaturalización.** Separación de las hebras del ADN sustrato incubándose la muestra a altas temperaturas (93-97°C). Las dos cadenas seguirán separadas hasta que la temperatura disminuya lo suficiente (37-65°C) para permitir la renaturalización.

**Anillamiento o hibridación.** Es la unión de los cebadores a las secuencias homólogas en el ADN sustrato objeto de estudio. Estos cebadores son los oligonucleótidos sintéticos que complementan ciertas zonas de ADN de manera muy específica. Para ello, se requiere una alta concentración de los cebadores y la disminución de temperatura, hasta llegar a la renaturalización (temperatura en la cual las moléculas de ADN se encuentran, la mitad en forma de doble cadena y otra la mitad en forma de una sola cadena). Dependiendo de la longitud de la cadena de ADN sustrato y de su composición de nucleótidos -el número de puentes de hidrógeno que se forman con las uniones de las bases, adenina con timina, y guanina con citosina, son 2 y 3, respectivamente, por lo que, una temperatura elevada será el resultado de una mayor concentración de guaninas y citosinas-. Para amplificar una región de ADN “molde”, se necesitan un par de cebadores, cada uno específico y complementario de cada hebra, flanqueando el segmento de ADN que se quiere amplificar. Estos cebadores se definen por la secuencia del ADN sustrato, con una cantidad de nucleótidos de entre 18 y 28 nucleótidos, siendo necesario que sus temperaturas de renaturalización no se diferencien en 5°C (garantizando la simultaneidad en la unión de ambos) y que sus secuencias no sean ni autocomplementarias ni complementarias entre sí.

**Elongación o síntesis.** Se produce la extensión de la cadena en sentido 5' -> 3' del complejo cebador-molde. La enzima usada es la ADN polimerasa que incorpora los desoxinucleotidos monofosfato, a partir de los trifosfato (dNTPs) que están presentes en la solución. Se utiliza la enzima Taq-polimerasa (porque proviene de la bacteria *Thermus aquaticus*) cuya actividad catalítica es máxima a los 72-75°C (Saiki et al., 1985) (Figura M.2).



### 3.2. Oligonucleótido-sondas específicas de secuencia (SSOP)

La técnica SSOP para conocer el perfil genético HLA de un individuo consiste en la detección fluorimétrica de microesferas formadas por fluorocromos (pequeñas moléculas que, al excitarse con fotones, emiten radiación en forma de fluorescencia) que están unidas a oligonucleótidos específicos para cada polimorfismo. Los diferentes alelos HLA (los de clase I y los de clase II) se caracterizan por una sucesión de SNPs que los diferencian entre sí, y, cada uno de los oligonucleótidos es específico para cada una de estas variantes. Cada una de las microesferas tienen dos colorantes fluorescentes (fluoróforos) distintos (rojo e infrarrojo) con diferente relación de concentraciones de cada uno (es decir, una microesfera tendrá un 100 % de un colorante y un 0 % del otro, la siguiente presentará un 99,00 % de uno y un 1,00 % del otro, y así sucesivamente). Cada microesfera está unida de forma covalente a los oligonucleótidos que hibridarán con el ADN de la muestra (el conjugado recibe el nombre de oligosonda; (Fulton et al., 1997, Dunbar et al., 2003)). Si se ajustan las concentraciones de los dos colorantes se pueden conseguir hasta 100 microesferas con diferentes y únicas intensidades de fluorescencia, permitiendo su codificación e identificación por un citómetro Luminex.

### **3.3. La citometría de flujo: tecnología Luminex**

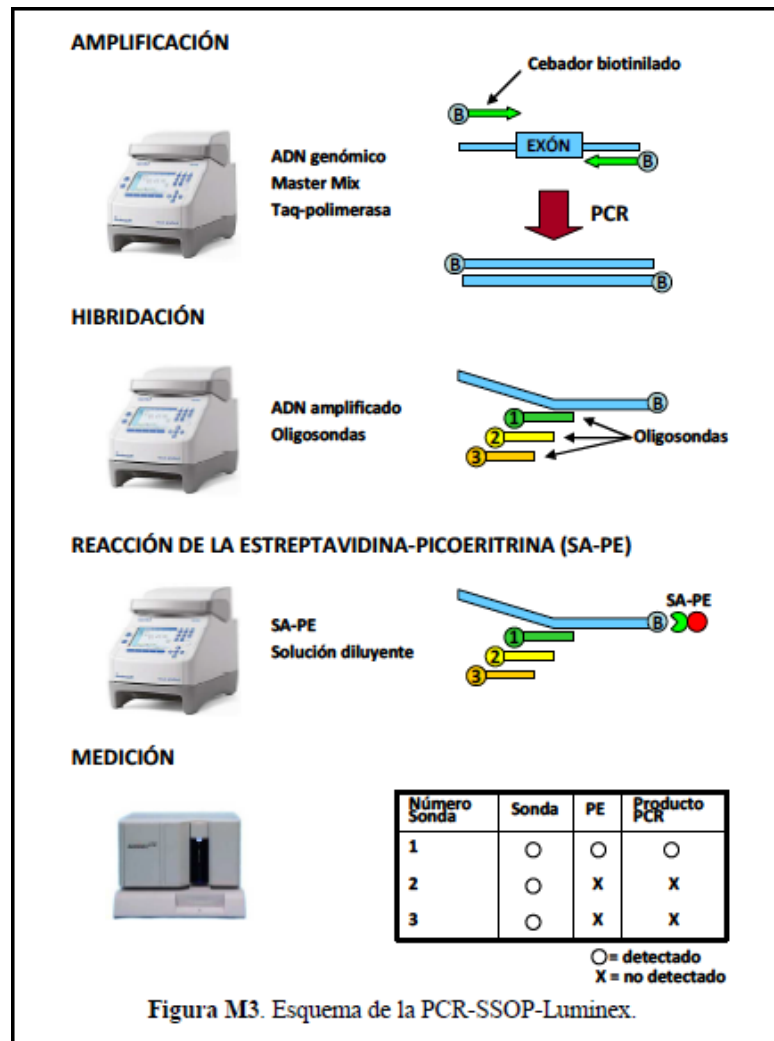
La citometría de flujo es el método por el cual se puede medir de manera sensible e inmediata múltiples parámetros celulares o moleculares (como es el caso de la tecnología Luminex, que nos permite analizar el ADN) marcados con fluorocromos, que excitándose emiten fluorescencia. Las células o moléculas se las hace pasar por un flujo laminar sobre el que inciden diferentes láseres a longitudes de onda determinadas. Estos láseres excitan a los fluoróforos haciéndoles emitir fluorescencia, la cual será detectada por los detectores. La tecnología Luminex es una tecnología basada en la citometría de flujo que permite el análisis de reacciones múltiples (Itoh et al., 2005), que consta de un citómetro de flujo o luminómetro Luminex 100 (Luminex Corporation, TX, USA) poseyendo dos láseres: uno rojo emitiendo a 633 nm y uno verde que emite a 532 nm. EL rojo excita los fluorocromos de las microesferas (ver apartado anterior) y el verde excita la picroeritrina (ver apartado 3.4.4).

### **3.4. Metodología PCR-SSOP-Luminex**

El genotipado HLA por el método PCR-SSOP-Luminex consta de cuatro fases: amplificación del ADN mediante PCR, hibridación de la estreptavidina-picroeritrina y la medida de fluorimetría, descrita en la Figura M.3.

#### *3.4.1. Amplificación PCR de los genes HLA-A, -B, -DRB1 y -DQB1*

En esta etapa de amplificación se va a aplicar la técnica PCR con la diferencia de que los cebadores que se van a usar están biotinilados (incorporan biotina en el extremo 5'). Para amplificar los genes HLA de clase I y HLA-DQB1 se utilizan cebadores que son diseñados por una marca comercial (Gen-Probe, CA, EEUU) que se unirán a las regiones intrónicas que se encuentran flanqueando los exones 2 y 3, basados en (Cereb et al., 1996). Asimismo, para amplificar el locus HLA-DRB1 se utilizan cebadores diseñados por la misma casa comercial (Gen-Probe, CA, EEUU) que flanquean al exón 2, basados en el diseño de (Cereb et al., 1996).



La mezcla para reacción de PCR se realiza de la siguiente manera:

- Solución que contiene el buffer (tampón) de amplificación, los cebadores y los dNTPs (MasterMix, Lifecodes HLA-SSO Typing Kit, Gen-Probe, CA, EE. UU.), 7,5 µl por muestra.
- Taq-polimerasa con concentración inicial de 5 U/µl (Invitrogen, CA, EEUU), 0,15 µl por muestra.
- ADN genómico, 1 µl por muestra.
- Agua bidestilada y autoclavada hasta obtener un volumen final de 25 µl.

Las condiciones de la amplificación son las siguientes:

- La casa comercial posee estándares sobre las condiciones de amplificación aplicadas al termociclador Mastercycler Eppgradient S (Eppendorf, Alemania): 1 ciclo de desnaturalización a 95° C durante 5 min.

- 8 ciclos de las siguientes etapas: Desnaturalización (95° C, 30 segundos), Hibridación (60° C, 45 segundos) y Extensión (72° C, 45 segundos).
- 32 ciclos de las siguientes etapas: Desnaturalización (95° C, 30 segundos), Hibridación (63° C, 45 segundos) y Extensión (72° C, 45 segundos).
- 1 ciclo de extensión final de 72° C durante 15 minutos.

El protocolo mediante el cual se lleva a cabo la reacción es el siguiente:

- Se deja atemperar el MasterMix a temperatura ambiente. Se agita en agitador vórtex para homogeneizar la mezcla y se centrifuga durante 10 segundos.
- Se prepara la mezcla de amplificación en un tubo de 1,5 ml añadiendo todos los componentes enumerados anteriormente salvo el ADN, para n+1 reacciones y se lleva hasta a un volumen final de 25 µl por reacción. Se agita, se centrifuga durante 10 segundos y se conserva en hielo.
  - Se añade el ADN genómico en tubos de PCR.
  - Se alícuota la mezcla de amplificación en los tubos que contienen el ADN (el volumen total de mezcla de amplificación y ADN debe ser igual a 25 µl por reacción).
  - Se introducen los tubos de PCR tapados en el termociclador y se inicia el programa de amplificación.

### *3.4.2. Control de amplificación: electroforesis en gel de agarosa*

La gran sensibilidad de la técnica PCR (se pueden obtener hasta más de un millón de copias de la región que es flanqueada por los cebadores utilizados) obliga a un gran cuidado en la manipulación de las muestras evitando contaminaciones. Para ello, en cada reacción PCR que se realice, se introducirá un control negativo de amplificación, que consta de los mismos elementos que una reacción, salvo que, se sustituye el ADN molde por agua destilada. La PCR realizada por el método PCR-SSOP-Luminex mediante Lifecodes HLA-SSO Typing Kits (Gen-Probe, CA, EE. UU.) es diseñada para obtener tanto ADN de doble cadena como de cadena sencilla. El control de la reacción se realiza incluyendo las muestras (también el control negativo) es un gel de agarosa concentrada al 2,00 % con bromuro de etidio. Esta electroforesis se hace en presencia de tampón TBE

1x en una cubeta de electroforesis. En cada uno de los pocillos se van a cargar 5  $\mu\text{L}$  de la mezcla constituida por:

-2,5  $\mu\text{L}$  del producto de la PCR

-2,5  $\mu\text{L}$  del tampón de carga

Por otro lado, se añade un marcador de peso molecular (Molecular Weight Marker XIV, Roche Molecular Biochemicals, Manheim, Alemania) para identificar el tamaño de los amplificadores de cada muestra. Se prepara añadiendo 2,5  $\mu\text{L}$  del marcador más 2,5  $\mu\text{L}$  del tampón de carga. Una vez dispuestas las muestras y el marcador en el gel, se somete a una corriente de 100 voltios durante 35 minutos. El resultado se visualizará en un transiluminador ultravioleta (254 nm). Se fotografiará el gel como registro. En la Tabla M.2 se recogen las bandas resultantes de la amplificación de los genes HLA de clase I y de clase II.

**TABLA M.2.** Tamaño en pares de bases (pb) de las bandas resultantes de la amplificación de los genes de clase I y de clase II.

	HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1	HLA-DQB1
Doble cadena (pb)	$\approx 420$	$\approx 370, \approx 340$	$\approx 280$	$\approx 260, \approx 160$
Cadena sencilla (pb)	$\approx 240$	$\approx 200$	$\approx 180$	$\approx 170, \approx 100$

### 3.4.3. Hibridación con oligosondas

Esta fase consiste en la hibridación de los productos amplificados y biotinilados con las diferentes oligosondas específicas para cada polimorfismo, conteniendo las microesferas con los dos fluoróforos a diferentes concentraciones, cada una específica del oligonucleótido al que se une. La mezcla para la reacción de hibridación es la siguiente:

- 2,5  $\mu\text{L}$  de ADN amplificado y biotinilado

- 7,5  $\mu\text{L}$  de la mezcla de oligosondas suministradas por la casa comercial (Probe Mix, Lifecodes HLA-SSO Typing Kit, Gen-Probe, CA, EUU) por muestra.

La casa comercial tiene estándares sobre las condiciones de amplificación aplicadas al termociclador Mastercycler egradient S (Eppendorf, Hamburgo, Alemania). Se

realizará un ciclo de desnaturalización inicial de 97° C durante 5 minutos, un ciclo de hibridación a 47° C durante 30 minutos y, por último, un ciclo a 56° C durante 10 minutos. Una vez finalizado, se mantienen en el termociclador a 56° C. El protocolo utilizado es el siguiente:

-Se calienta la mezcla de oligosondas a temperaturas entre 55° C y 60° C en baño durante 8 minutos para disolver los diferentes componentes de la mezcla.

-Limpieza ultrasónica breve (15 segundo) de la mezcla de oligosondas en el baño Ultrasonic Cleaner (Nahita). Se agita en vórtex durante 15 segundos.

-Se añade el producto amplificado en una placa de 96 pocillos que es suministrada por la casa comercial.

Añadir la mezcla de oligosondas en cada uno de los pocillos en los que se encuentra el ADN amplificado.

#### *3.4.4. Reacción de la estreptavidina-ficoeritrina*

Durante esta etapa, los productos hibridados se incuban en el termociclador junto la estreptavidina-picoeritrina. La estreptavidina es una molécula con gran afinidad por la biotina, por lo que se unen, de ahí que los productos amplificados estén biotinilados. La mezcla para llevar a cabo la reacción es:

-0,43 µL por muestra de Estreptavidina-Ficoeritrina (SA-PE, Lifecodes, HLA-SSO Typing Kit, Gen-Probe, CA, EUU).

-100 µL por muestra de la solución diluyente (Dilution Solution, Lifecodes HLA-SSO Typing Kit, Gen-Probe, CA, EE. UU.).

El protocolo que ha sido utilizado es el siguiente:

-Mientras las muestras se encuentran hibridando, se prepara la mezcla solución diluyente / SA-PE para n+1 muestras. Esta mezcla ha de mantenerse a temperatura ambiente en condiciones de oscuridad debido a que la estreptavidina es fotosensible.

- Durante la hibridación, se diluyen las muestras que están el termociclador con la mezcla solución diluyente / SA-PE.

Sacar la placa de las muestras del termociclador y se introduce en el Luminex.

### *3.4.5. Medición por fluorimetría en Luminex*

Por último, el último procedimiento es la medición de los diferentes productos amplificados, hibridados y unidos a la SA-EP en el citómetro Luminex 100. Como se ha mencionado anteriormente, el Luminex consta de dos láseres que emiten luz a diferentes longitudes de onda, uno emite a 635 nm y el otro a 532 nm. El láser a 635 nm excita las microesferas emitiendo, cada una, una señal de fluorescencia determinada entre el rojo y el infrarrojo que el aparato va a identificar con un código (al valorar la ratio entre ambos fluoróforos) que a su vez identifica al oligonucleótido unido a la microesfera y, por ende, identificando al polimorfismo. El segundo láser excita la picroeritrina sólo si está unida al ADN que a su vez está unido a las oligosondas que identifican el polimorfismo, a través de la unión estreptavidina-biotina.

### *3.4.6. Interpretación de los resultados*

La plataforma Luminex contiene un programa informático, Luminex100 IS software (Luminex Corporation, TX, EE. UU.) que reconoce las diferentes emisiones de fluorescencia de las oligosondas si están unidas al ADN, es decir, si la emisión de fluorescencia de éstas es simultánea a la emisión de fluorescencia de la picroeritrina unida al ADN. De esta manera cada alelo tendrá un patrón específico de sondas. Estos datos son analizados por el software Quick type for Lifematch v2.6.1 (Gen-Probe, CA, EE. UU.) y asigna cada patrón con su alelo correspondiente al cotejarlo con la base de datos de Lifematch suministrada por la casa comercial para este fin.

Por otro lado, si el programa informático obtiene un patrón de sondas anormal, el paquete informático notifica que no ha encontrado ningún alelo asociado a ese patrón de sondas detectado. Por lo tanto, se realizará un proceso de secuenciación directa del ADN de la muestra en cuestión.

## **4. AMPLIFICACIÓN Y GENOTIPADO DE LOS GENES HLA DE CLASE I Y DE CLASE II**

Los diferentes tipajes HLA de clase I y de clase II que se han caracterizado en la muestra la población estudiada se analizaron mediante programas informáticos para el cálculo de los valores estadísticos. Estos resultados son comparados con los estudios

poblacionales de los 11° y 12° Talleres Internacionales de Histocompatibilidad (Imanishi et al., 1992a, Clayton & Lonjou, 1997) y los estudios que se encuentran en la literatura.

### 4.1. Cálculo de frecuencias alélicas

La frecuencia de cada alelo se obtiene mediante el programa informático Arlequin v3.0. Este programa realiza un recuento de cada variante alélica y lo divide entre el número de variantes alélicas de cada *loci* en la población de estudio (Schneider et al., 2000).

### 4.2. Estimación de los haplotipos extendidos

Las muestras de la población estudiada corresponden a diferentes individuos no emparentados. Por ello, no se conocen *a priori* las asociaciones alélicas o haplotipos reales formados por los alelos HLA de acuerdo con la segregación. Para poder eliminar este inconveniente, se realiza un estudio estadístico que estimará los haplotipos formados por los alelos de los diferentes *loci*.

La manera de realizar el cálculo de los haplotipos, su desequilibrio de ligamiento, la frecuencia de ellos y el valor estadístico  $p$  para cada asociación fue mediante el programa informático Arlequin v3.0 (Schneider et al., 2000, Excoffier et al., 2005). El programa combina el algoritmo de expectación-maximización (EM) con el método de máxima probabilidad (maximum-likelihood). Esto es un proceso iterativo que dará como resultado estimaciones de máxima probabilidad de frecuencias haplotípicas, obtenidos a partir de datos genotípicos de varios *loci* cuando su distribución gamética es desconocida. El algoritmo EM sigue el siguiente principio:

- Cálculo inicial aleatorio de frecuencias haplotípicas.
- Uso de las estimaciones para computar las frecuencias genotípicas esperadas para cada fenotipo asumiendo que se da el equilibrio de Hardy-Weinberg (expectación).
- Las diferentes frecuencias genotípicas relativas actuarán como pesos para los dos haplotipos que se construyen en un procedimiento de contaje génico, lo que da lugar a nuevas estimaciones de frecuencias haplotípicas (maximización).
- Repite los dos pasos anteriores hasta que las frecuencias de los haplotipos alcancen el equilibrio.

Los haplotipos extendidos HLA-A-B-DRB1-DQB1 fueron deducidos a partir de los criterios de selección de los 11° y 12° Talleres Internacionales de Histocompatibilidad (Imanishi et al., 1992a, Clayton & Lonjou, 1997):

- Que sean haplotipos extendidos que se encuentren en al menos dos individuos y que hayan sido previamente definidos en otras poblaciones.
- Que sean haplotipos extendidos que sin haber sido definidos previamente en otras poblaciones aparezcan en, al menos, dos individuos y, que el haplotipo alternativo que resulte pueda ser biológicamente viable

### 4.3. Estimación del desequilibrio de ligamiento

Al menos dos alelos de *loci* diferentes serán considerados asociados o encontrándose en desequilibrio de ligamiento cuando aparecen juntos en un mismo cromosoma con mayor frecuencia de la que cabría esperar por azar (Reich et al., 2001). El desequilibrio de ligamiento ( $D$  o  $\Delta$ ) es definido de forma matemática como:

$$D(A_i B_j) = FH(A_i B_j) - a_i \cdot b_j$$

siendo  $FH$  la frecuencia del haplotipo  $A_i B_j$  en la población objeto de estudio.  $a_i$  es la frecuencia del alelo  $i$  del locus  $A$  y  $b_j$  es la frecuencia del alelo  $j$  del locus  $B$ . Las parejas alélicas que resulten con  $D \leq 0$  no formarán haplotipos, sin embargo, las parejas que resulten con  $D > 0$  componen estos haplotipos y no otros. En cuanto al desequilibrio de ligamiento relativo ( $D'$ ) (cociente de  $D$  entre la  $D$  máxima teórica para las frecuencias alélicas observadas ( $D_{max}$ ), apartado de la Introducción 7.2). De igual manera, los alelos con  $D' \leq 0$  tienden a no asociarse, mientras que las asociaciones con  $D' > 0$  tenderán a asociarse entre ellos. Los haplotipos con valores  $D > 0$  pueden a su vez tener una probabilidad estadísticamente significativa para un grado de libertad de  $p < 0,05$ , lo que significa que existe una probabilidad del 95,00 % de que la asociación de los alelos es real y no se debe al azar. En este trabajo se describen aquellos haplotipos de dos *loci* con desequilibrio de ligamiento positivo ( $D > 0$ ,  $D' > 0$ ) y  $p < 0,05$ .

Para calcular el desequilibrio de ligamiento entre alelos de dos *loci* diferentes (haplotipos *bi-locus*) entre parejas de *loci* HLA-A-B, HLA-B-DRB1 y HLA-DRB1-DQB1 fue empleado el programa Arlequin v3.0 (Schneider et al., 2000, Excoffier et al., 2005).

#### 4.4. Distancias genéticas y dendrogramas

Estos dos parámetros se calculan con el uso del paquete informático DISPAN (Ota T, Universidad del Estado de Pennsylvania). Para poder utilizar el programa se crea una matriz con las frecuencias alélicas de los *loci* seleccionados (HLA-DRB1 y HLA-DQB1) de todas las poblaciones (incluidas en el estudio) que se van a comparar (Tabla M.1). Así, mediante el programa GNKDST, contenido en el paquete DISPAN, se calculan las distancias genéticas  $D_A$  (Nei, 1972) mediante la comparación de las frecuencias alélicas de todos los *loci* de todas las poblaciones incluídas en el análisis entre sí. Para ello, se emplea el siguiente algoritmo:

$$D_{Aij} = 1 - \sum \sqrt{p_{ni} \cdot p_{nj}}$$

siendo  $D_{Aij}$  la distancia genética entre las dos poblaciones  $i$  y  $j$ ,  $p_{ni}$  la frecuencia del alelo  $n$  en la población  $i$ , y  $p_{nj}$  la frecuencia del alelo  $n$  en la población  $j$ . Aparte de las distancias genéticas, el programa GNKDST proporciona los valores de la heterocigosidad esperada en la población ( $H_T$ ), lo cual informa de la diversidad genética de las poblaciones analizadas como una sola para cada *locus* y para todos los *loci*, dando una idea del polimorfismo del gen; el valor de la heterocigosidad media esperada en las subpoblaciones ( $H_s$ ) siendo subpoblación cada una de las poblaciones incluídas en el análisis, para cada *locus* y para cada *loci*, dando una idea de la variabilidad genética de la población; y el valor de la diferenciación genética relativa entre poblaciones ( $G_{ST}$ ), definido como la proporción de la diversidad genética existente entre poblaciones para cada *locus* y para todos los *loci* estudiados (Nei, 1973). A partir de las frecuencias alélicas y de las distancias  $D_A$  obtenidas y, a través, del programa TREEVIEW (incluido en el paquete informático DISPAN) se obtiene una representación gráfica en forma de dendrograma mediante el método Neighbor-Joining (NJ, unión de vecinos) (Saitou & Nei, 1987). En este método, a partir de una matriz de distancias genéticas ( $D_A$ , en este caso) entre taxones (poblaciones humanas, en este caso) se aplica un logaritmo que comienza con un árbol sin resolver y, con una serie de iteraciones, lleva a cabo una serie de pasos necesarios hasta la resolución conociendo las longitudes de sus ramas. Los pasos que se siguen son los siguientes:

- A partir de la matriz de distancias genéticas se calcula la matriz  $Q$ .

- Se busca un par de poblaciones con el valor más bajo en esta matriz, añadiéndose un nuevo nodo al árbol para unir a estas dos poblaciones.
- Cálculo de la distancia de cada una de las poblaciones del par que al nuevo nodo.
- Se calcula la distancia de cada una de las poblaciones analizadas, que no están en el par, al nuevo nodo.
- Nueva iteración sustituyendo el par de vecinos unos y usando las distancias calculadas en el paso anterior para construir una nueva matriz  $Q$ . Se realizan las iteraciones necesarias hasta completar el árbol.

La matriz  $Q$  se calcula de la siguiente manera:

$$Q(i, j) = (r - 2) \cdot d(i, j) - \sum d(i, k) - \sum d(j, k)$$

Siendo  $r$  el número de poblaciones,  $d(i, j)$  la distancia entre las poblaciones  $i$  y  $j$ , y  $k$  cualquier otra población no  $i$  ni  $j$ . Para cada dendrograma se realiza el test de Bootstrap (Felsenstein, 1985) dando idea de la bondad estadística del árbol mediante un proceso iterativo.

En este análisis comparativo de las diferentes poblaciones, fue imposible realizar estudios con los alelos HLA de clase I individualmente y /o en conjunto con clase II ya que algunas de ellas no cuentan con el “tipaje HLA” de clase I. Además, el tipaje genérico HLA (baja resolución) de clase I tiende a homogeneizar el análisis obtenido a partir de las frecuencias alélicas de HLA-DRB1 de alta resolución.

#### **4.5. Análisis de Correspondencias**

El Análisis de Correspondencias es una técnica estadística empleada para analizar de una manera gráfica las relaciones de dependencia o similitud de un conjunto de variables categóricas a partir de los datos de una tabla de contingencias (tabla de correspondencias). Para ello asocia a cada una de las modalidades de las variables un punto en el espacio  $R^n$  ( $n$  serían las dimensiones de ese espacio) de forma que las distancias entre ellas refleja las relaciones de dependencia / similitud que existen entre ellas (Salvador Figueras, 2003).

Este procedimiento se realizó mediante el programa informático VISTA (del inglés, *Visual Statistics System*) y consiste en la representación geométrica n-dimensional de las diferencias entre poblaciones en base a la varianza (la dispersión de los valores respecto al valor promedio) de las distancias genéticas entre las poblaciones analizadas (Young & Bann, 1996). Está basado en la reducción de un sistema multivariante (matriz de distancias genéticas) en unas “componentes principales” o dimensiones, siendo cada una de ellas capaz de explicar mayor o menor cantidad de la varianza. Las dos dimensiones que más información de esta varianza puedan dar serán representadas gráficamente, basándose en el valor de la inercia principal (mide el grado total de similitud que existe entre las modalidades de las variables) y sus proporciones explicadas y acumuladas, que ayudan a calibrar la importancia de cada una de ellas a la hora de explicar las dependencias o similitudes observadas (Salvador Figueras, 2003).

# **RESULTADOS**



## 1. ALELOS ENCONTRADOS EN LA POBLACIONES ESTUDIADAS

Se han obtenido los perfiles genéticos HLA mediante técnicas de genética molecular de muestras de 125 individuos sanos no relacionados procedentes del Centro de Transfusión de Santiago de Compostela, Galicia; y de muestras de 83 individuos sanos no relacionados procedentes del Museo de Ciencias Naturales de Tenerife, Islas Canarias, España. Sus familias han vivido en estas ciudades desde hace varias generaciones, por tanto, son una parte representativa de la población gallega y tinerfeña.

### 1.1. Distribución de los alelos HLA de clase I en la población gallega

En la Tabla R.1 están mostradas las frecuencias alélicas de los diferentes alelos de los loci HLA de clase I (HLA-A y HLA-B) obtenidos en las diferentes muestras de la población gallega. Los perfiles genéticos obtenidos mediante las técnicas especificadas en el apartado de Materiales y Métodos se encuentran en baja resolución. Debido a la baja resolución del tipaje no se puede acotar con exactitud la distribución mundial de determinados alelos de estos *loci*. Existe mayor diversidad alélica en el locus HLA-B que en el locus HLA-A.

#### 1.1.1. Locus HLA-A

Se han obtenido 18 alelos para el *locus* A en la población gallega. Los alelos que superan el 4,00 % de frecuencia alélica son 9: HLA-A\*01, -A\*02, -A\*03, -A\*11, -A\*23, -A\*24, -A\*29, -A\*30 -A\*68. Estos 9 alelos mayoritarios suman un 78,90 % de la frecuencia total, es decir la mitad de los alelos encontrados acumulan una frecuencia de casi el 80,00 % haciendo que los otros 9 sean minoritarios dentro de la población. El alelo HLA-A\*01 tiene una distribución mayoritaria por Europa y Oriente Próximo; sin embargo, HLA-A\*02 presenta una distribución amplia por todo el mundo (Gonzalez-Galarza et al., 2011). HLA-A\*03 se distribuye de manera similar a HLA-A\*01, teniendo sus frecuencias mayores en países escandinavos, mientras que HLA-A\*11 se distribuye principalmente por el Sudeste Asiático (Gonzalez-Galarza et al., 2011). HLA-A\*23 se distribuye alrededor del desierto del Sáhara mientras que, HLA-A\*24 tiene una distribución mayormente circumpacífica (Gonzalez-Galarza et al., 2011). HLA-A\*29 es un alelo con poca distribución a lo largo del mundo encontrando sus mayores frecuencias en la cuenca mediterránea y en el Sub-Sáhara (Gonzalez-Galarza et al., 2011). HLA-A\*30 tiene una distribución mayoritaria por el Viejo Mundo, con sus mayores frecuencias en

África y algunas poblaciones de la cuenca mediterránea (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Por último, HLA-A\*68 se encuentra distribuido principalmente por el África subsahariana y, en consecuencia, entre poblaciones negras o mestizas de Sudamérica (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Son alelos ampliamente distribuidos por todo el mundo, sin embargo, como fueron tipados en baja resolución, las poblaciones que muestran las frecuencias más altas se encuentran en diferentes puntos del mundo por esta falta de resolución.

**TABLA R.1.** Frecuencias alélicas de los loci HLA de clase I (HLA-A y -B) en la población estudiada. Los alelos más frecuentes figuran en negrita.

HLA-A	Frecuencia (%)	HLA-B	Frecuencia (%)
<b>01</b>	<b>9.00</b>	<b>07</b>	<b>8.55</b>
<b>02</b>	<b>27.05</b>	<b>08</b>	<b>5.75</b>
<b>03</b>	<b>13.35</b>	13	1.50
<b>11</b>	<b>5.85</b>	<b>18</b>	<b>6.30</b>
<b>23</b>	<b>5.25</b>	27	2.60
<b>24</b>	<b>9.50</b>	<b>35</b>	<b>10.65</b>
25	1.50	37	1.65
26	3.65	38	1.50
<b>29</b>	<b>4.70</b>	39	0.95
<b>30</b>	<b>4.20</b>	41	0.70
31	3.05	42	0.10
32	3.50	<b>44</b>	<b>15.10</b>
33	3.05	45	1.75
34	0.35	47	0.25
66	0.45	<b>49</b>	<b>5.00</b>
<b>68</b>	<b>4.90</b>	50	2.80
69	0.35	<b>51</b>	<b>10.20</b>
74	0.10	52	0.35
		53	1.05
		55	0.80
		56	0.45
		57	3.25
		58	2.00
		60	2.70
		61	1.75
		62	3.75
		63	0.25
		64	2.00
		<b>65</b>	<b>5.50</b>
		71	0.35
		72	0.60

76	0.10
78	0.10

### 1.1.2. Locus HLA-B

Para el locus HLA-B, que es el más polimórfico del sistema HLA, se han encontrado 33 alelos en la población gallega y se encuentran presentados en la Tabla R.1. De los 33 alelos encontrados, 8 alelos superan el 4,00 % de frecuencia alélica: HLA-B\*07, HLA-B\*08, HLA-B\*18, HLA-B\*35, HLA-B\*44, HLA-B\*49, HLA-B\*51 y HLA-B\*65. Estos 8 alelos suman un total de 67,05 % de frecuencia acumulada entre ellos. Debido a este gran polimorfismo del *locus* HLA-B, los restantes 24 alelos acumulan alrededor de un 33,00 % de frecuencia, haciéndolos menos minoritarios que lo que ocurría en el *locus* HLA-A. Los alelos HLA-B\*07 y HLA-B\*08 se encuentran distribuidos por todo el mundo; aunque, sus frecuencias más elevadas se encuentran en la zona de la Europa atlántica (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo HLA-B\*18 se encuentra distribuido por todo el mundo, aunque sus frecuencias más significativas se encuentran en la cuenca mediterránea, con todo, su frecuencia más elevada se encuentra en Malasia (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo HLA-B\*44 se encuentra distribuido por todo el mundo, sin embargo, sus frecuencias más elevadas se encuentran en la fachada atlántica de Europa (también llega hasta el norte de África) y además se le encuentra en el África Subsahariana (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo HLA-B\*49 se distribuye por todo el mundo mientras que sus frecuencias más elevadas se localizan en el norte de África, en África subsahariana y en el Cáucaso (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo HLA-B\*51 se distribuye a lo largo del mundo, estando más concentrado en la cornisa atlántica europea y en la cuenca mediterránea, aunque, sus frecuencias más elevadas se encuentran en poblaciones de Pakistán y de Colombia (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Al igual que sucedió con el *locus* HLA-A, son alelos ampliamente distribuidos por todo el mundo, mas, al ser tipados en baja resolución, las poblaciones que muestran las frecuencias más altas se encuentran en diferentes puntos del mundo y no se puede extraer conclusiones de la distribución de los alelos. Algunos alelos de este *locus* acotan la región geográfica, de una manera algo más específica, a la cornisa atlántica de Europa.

## 1.2. Distribución de los alelos HLA de clase II en la población gallega y tinerfeña

En la Tabla R.2 están mostradas las frecuencias alélicas de los diferentes alelos del *locus* HLA de clase II (HLA-DRB1) obtenidos en las muestras de la población gallega. Los perfiles genéticos obtenidos mediante las técnicas especificadas en el apartado de Materiales y Métodos se encuentran en baja resolución debido a necesidades del laboratorio sin embargo, en la población tinerfeña se pudo realizar el tipaje en alta resolución, lo que dará más información sobre el perfil genético HLA de la población.

### 1.2.1. *Locus HLA-DRB1 en la población gallega*

Para el *locus* HLA-DRB1 se han obtenido 13 alelos en la población gallega, que se encuentran representados en la Tabla R.2. De estos 13 alelos, 7 de ellos presentan una frecuencia mayor del 4,00 %: HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*03, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*13 y, por último, HLA-DRB1\*15. Estos 7 alelos presentan una frecuencia acumulada de 88,80 %, es decir, casi un 54,00 % de los alelos mayoritarios acumulan alrededor del 90,00 % de la frecuencia alélica para este *locus* mostrando poca diversidad.

El HLA-DRB1\*01 es un alelo que se encuentra distribuido por todo el mundo. Se encuentran en Europa (cornisa atlántica y cuenca mediterránea) diferentes poblaciones con frecuencias altas de este alelo (Gonzalez-Galarza et al., 2011). En cuanto al alelo HLA-DRB1\*03, se distribuye por todo el mundo; se encuentran las poblaciones con mayores frecuencias para este alelo en la cuenca mediterránea, a pesar de ello, también se encuentra en altas frecuencias en Oriente Medio, África Subsahariana y Sur de África y en una población de Sudamérica (Gonzalez-Galarza et al., 2011). La distribución del alelo HLA-DRB1\*04 se localiza de manera mayoritaria en América Central, Sudamérica y ciertas zonas del Pacífico, aunque, mas, se encuentran poblaciones con altas frecuencias en la cuenca mediterránea (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo DRB1\*07 tiene una distribución mayoritariamente mediterránea (tanto en Europa como en África) pero también se encuentran frecuencias altas en poblaciones de Siberia, India y mestizos cubanos (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Aunque encontramos una distribución mayoritariamente mediterránea para el alelo HLA-DRB1\*07 (tanto europea como africana), también se pueden encontrar poblaciones con alta frecuencia para este alelo en el África subsahariana, en Oriente Próximo y Medio, y en zonas específicas del Sudeste

Asiático (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo HLA-DRB1\*13 se presenta sobre todo en la cuenca mediterránea europea y en el África Subsahariana, aunque se puede encontrar una población con frecuencia elevada en India (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Por último, el alelo HLA-DRB1\*15 aunque se distribuye mayoritariamente en Papúa Nueva Guinea y en el Sudeste Asiático, se pueden encontrar poblaciones con frecuencias relativamente elevadas en la cornisa atlántica europea y en el África Subsahariana (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Al igual que sucedió con los *loci* HLA de clase I, son alelos ampliamente distribuidos por todo el mundo, aunque ciertos alelos de este *locus* acotan la región geográfica, de una manera algo más específica, a la cornisa atlántica de Europa y al África Subsahariana. Si se hubiese podido realizar el tipaje en alta resolución, se habrían encontrado más alelos, ya que según la nomenclatura (apartado I...) el primer par de dígitos hacen referencia a un grupo de alelos que comparten serología, por lo que en cada uno de los alelos serológicos encontrados podría haber más alelos de proteínas. Esto daría más información del perfil genético HLA de la población gallega y daría más información de las relaciones genéticas con otras poblaciones.

**TABLA R.2.** Frecuencias alélicas del *locus* HLA de clase II HLA-DRB1 en la población gallega. Los alelos más frecuentes figuran en negrita.

HLA-DRB1	Frecuencia (%)
<b>01</b>	<b>12.20</b>
<b>03</b>	<b>8.55</b>
<b>04</b>	<b>12.50</b>
<b>07</b>	<b>20.70</b>
08	2.90
09	1.20
10	1.90
<b>11</b>	<b>11.70</b>
12	1.30
<b>13</b>	<b>13.80</b>
14	2.60
<b>15</b>	<b>9.35</b>
16	1.30

### 1.2.2. *Locus HLA-DRB1 en la población tinerfeña*

En la Tabla R.3 están mostradas las frecuencias alélicas de los diferentes alelos del *locus* HLA de clase II (HLA-DRB1) obtenidos en las muestras de la población

tinerfeña. Los perfiles genéticos obtenidos mediante las técnicas especificadas en el apartado de Materiales y Métodos se encuentran en alta resolución. Al contrario que en la población gallega, en este caso sí se pudo realizar el tipaje en alta resolución, pudiendo acotar con mayor exactitud la distribución mundial de los alelos de este *locus*.

**TABLA R.3.** Frecuencias alélicas del *locus* HLA de clase II HLA-DRB1 en la población tinerfeña. Los alelos más frecuentes figuran en negrita.

<b>HLA-DRB1</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
<b>01:01</b>	<b>4,40</b>
<b>01:02</b>	<b>7,35</b>
<b>03:01</b>	<b>8,80</b>
03:02	1,50
04:03	3,00
04:07	3,00
<b>07:01</b>	<b>13,20</b>
<b>08:01</b>	<b>8,80</b>
10:01	1,50
<b>11:01</b>	<b>4,40</b>
11:02	1,50
<b>11:03</b>	<b>4,40</b>
11:04	3,00
11:06	1,50
<b>12:01</b>	<b>13,20</b>
<b>13:01</b>	<b>13,20</b>
13:02	3,00
<b>13:03</b>	<b>10,30</b>
14:01	1,50
14:06	1,50
15:01	1,50
16:01	1,50

Para el *locus* HLA-DRB1 se han obtenido 22 alelos en la población tinerfeña. De estos 22 alelos, 10 de ellos presentan una frecuencia mayor del 4,00 %: HLA-DRB1\*01:01, HLA-DRB1\*01:02, HLA-DRB1\*03:01, HLA-DRB1\*07:01, HLA-DRB1\*08:01, HLA-DRB1\*11:01, HLA-DRB1\*11:03, HLA-DRB1\*12:01, HLA-DRB1\*13:01 y, por último, HLA-DRB1\*13:03. Estos 10 alelos presentan una frecuencia acumulada de 88,05 %, es decir, casi un 50,00 % de los alelos mayoritarios acumulan alrededor del 90,00 % de la frecuencia alélica para este *locus* mostrando poca diversidad.

El HLA-DRB1\*01:01 es un alelo que se encuentra distribuido por todo el mundo, se encuentran en Europa (cornisa atlántica y cuenca mediterránea) y en la zona de Oriente Medio, encontrándose en Irán y en la India, con frecuencias altas de este alelo (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El HLA-DRB1\*01:02 es un alelo que se encuentra distribuido por todo el mundo sin embargo, se encuentra en diferentes grupos poblacionales de Israel y en la población etíope de Amhara y, además en una población tunecina de origen bereber (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Este alelo muestra una relación genética clara de la población tinerfeña con bereberes, etíopes y judíos situando el origen de este alelo en la población tinerfeña en el Mediterráneo y en el Sáhara. El HLA-DRB1\*03:01 es un alelo que se encuentra distribuido por todo el mundo encontrándose en alta frecuencia en toda Europa, en el África norteafricana, Oriente Próximo y en poblaciones centroasiáticas (Mongolia) (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Con todo, las poblaciones con una frecuencia más alta de este alelo se encuentra en el Mediterráneo, en la cornisa atlántica de Europa, en el Norte de África y en la Península Arábiga. Siguiendo la hipótesis de la desertización del Sáhara, es posible que este alelo tuviera un origen sahariano y que las poblaciones que lo portasen migraran a otras zonas más habitables (hacia el Norte: Mediterráneo y Europa atlántica, hacia el Oeste: Islas Canarias, y hacia el Este: Península Arábiga). El HLA-DRB1\*07:01 es un alelo que se encuentra distribuido por todo el mundo encontrándose en alta frecuencia en toda Europa, en el África norteafricana, Oriente Próximo y en India (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Se puede deducir que el origen de este alelo, al igual que ocurre con el HLA-DRB1\*03:01, estuviese ubicado en el Sáhara ocurriendo su dispersión (hacia el Norte, Oeste y Este) con la desertización del Sáhara. El alelo HLA-DRB1\*08:01 es un alelo que se distribuye por todo el mundo, aunque su frecuencia más alta se encuentra en Finlandia y en Siberia (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo HLA-DRB1\*11:01 es un alelo con amplia distribución mundial, pero las distribuciones más altas se encuentran en Oceanía (Papúa Nueva Guinea) aún así, se encuentra un apoblación del Líbano con una alta frecuencia (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo HLA-DRB1\*11:03 es un alelo con una distribución más reducida, típicamente mediterránea, siendo las poblaciones con frecuencia más alta los Kurdos de Irán y los Azerís de Irán (Amirzargar et al., 2015; Arnaiz-Villena et al., 2017c; Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo HLA-DRB1\*12:01 es un alelo con una distribución amplia, típicamente de Oceanía, aunque se encuentran altas frecuencias en una población de Siberia y del Centro de África (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo HLA-DRB1\*13:01 es un alelo con una distribución amplia, pudiendo decirse que tuvo un

origen Sahariano ya que, se encuentra en altas frecuencias en el África subsahariana, en el Norte de África, en la Europa Atlántica, en el Mediterráneo, en la Península Arábiga y en Oriente Próximo llegando hasta la India. Se puede decir que tuvo un origen sahariano ya que cuando ocurrió la desertización del Sáhara, este alelo se dispersó en la totalidad de las direcciones del espacio (Norte, Sur, Este y Oeste) (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo HLA-DRB1\*13:03 es un alelo con una distribución menos amplia y con unas frecuencias algo más bajas que en los alelos anteriores (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Se encuentra sobre todo en África, en la Europa Atlántica y en Oriente Próximo, por lo tanto también podría pensarse en un origen Sahariano de este alelo.

Habiendo estudiado el *locus* HLA-DRB1 de clase II en la población tinerfeña se encuentra una gran diversidad de alelos con un posible origen también diverso. Sin embargo, de los 10 alelos más frecuentes encontrados en este *locus* en la población tinerfeña se puede especular del origen sahariano de 5 alelos (HLA-DRB1\*01:02, HLA-DRB1\*03:01, HLA-DRB1\*07:01, HLA-DRB1\*13:01 y HLA-DRB1\*13:03). La mitad de los alelos más frecuentes de este *locus* en la población tinerfeña son de origen sahariano, acumulando una frecuencia del 52, 85 % del total en la población. Es decir, más de la mitad del perfil genético en el *locus* HLA-DRB1 de la población tinerfeña tendría un origen sahariano. Cabe destacar que en la población gallega, en el *locus* HLA-DRB1 (Tabla R.2), entre los alelos más frecuentes, se encuentran también los alelos HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*03, HLA-DRB1\*07 y HLA-DRB1\*13. Aunque no se puede asegurar, ya que en la población gallega este estudio se realizó en baja resolución, es posible que aparecieran los 5 alelos de origen sahariano. Esto establecería un origen sahariano de las poblaciones de la Península Ibérica (además de las Islas Canarias) y, por ello de las poblaciones de la Europa atlántica que tienen relación genética con la población de la Península Ibérica.

### 1.2.3. *Locus HLA-DQB1 en la población tinerfeña*

En la Tabla R.4 están mostradas las frecuencias alélicas de los diferentes alelos del *locus* HLA de clase II (HLA-DQB1) obtenidos en las muestras de la población tinerfeña. Los perfiles genéticos obtenidos mediante las técnicas especificadas en el apartado de Materiales y Métodos se encuentran en alta resolución.

**TABLA R.4.** Frecuencias alélicas del *locus* HLA de clase II HLA-DQB1 en la población tinerfeña. Los alelos más frecuentes figuran en negrita.

HLA-DQB1	Frecuencia (%)
<b>02:01</b>	<b>20,60</b>
02:02	1,50
<b>03:01</b>	<b>29,40</b>
03:02	2,95
<b>04:02</b>	<b>10,30</b>
<b>05:01</b>	<b>13,20</b>
05:02	1,50
05:03	1,50
06:02	1,50
<b>06:03</b>	<b>16,20</b>
06:09	1,50

Para el *locus* HLA-DQB1 se han obtenido 11 alelos en la población tinerfeña, que se encuentran representados en la Tabla R.4. De estos 11 alelos, 5 de ellos presentan una frecuencia mayor del 4,00 %: HLA-DQB1\*02:01, HLA-DQB1\*03:01, HLA-DRB1\*04:02, HLA-DRB1\*05:01 y, por último, HLA-DRB1\*06:03. Estos 5 alelos presentan una frecuencia acumulada de 89,70 %, es decir, casi un 50,00 % de los alelos mayoritarios acumulan alrededor del 90,00 % de la frecuencia alélica para este *locus* mostrando poca diversidad.

El HLA-DQB1\*02:01 es un alelo que se encuentra distribuido por todo el mundo, se encuentran en grandes frecuencias en la Europa atlántica y en el Norte de África, aunque también se encuentran altas frecuencias en el África subsahariana, en la Península Arábiga, llegando hasta la India y Mongolia (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Debido a la distribución de este alelo, se puede concluir que su origen fue el Sáhara, dispersándose en las cuatro direcciones del espacio (Norte, Sur, Este y Oeste) cuando ocurrió la desertización del Sáhara. El HLA-DQB1\*03:01 es un alelo que se encuentra distribuido por todo el mundo, se encuentra en grandes frecuencias en todos los continentes habitados, por lo que no se puede establecer un origen determinado (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El HLA-DQB1\*04:02 es un alelo que se encuentra distribuido por todo el mundo, a pesar de ello, se encuentra en frecuencias elevadas en poblaciones amerindias, tanto del Norte como del Sur de América (Gonzalez-Galarza et al., 2011). En estudios publicados, se observó como existen alelos de los *loci* HLA-DRB1 y HLA-DQB1 que son específicos o cuasi-específicos de poblaciones amerindias (Arnaiz-Villena et al.,

2010; Arnaiz-Villena et al., 2014). El HLA-DQB1\*05:01 es un alelo que se encuentra distribuido por todo el mundo, se encuentra en grandes frecuencias en todos los continentes habitados, por lo que no se puede establecer un origen determinado (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El HLA-DQB1\*06:03 es un alelo que se encuentra distribuido por todo el mundo, a pesar de ello, sus frecuencias más elevadas se encuentran en la cuenca mediterránea (Gonzalez-Galarza et al., 2011).

A diferencia del *locus* HLA-DRB1, el *locus* HLA-DQB1 es menos polimórfico y, por ello, sus alelos se encuentran ampliamente distribuidos por todo el mundo. Sin embargo, el alelo HLA-DQB1\*02:01 es el único de los más frecuentes en la población tinerfeña que podría tener un origen sahariano. Esto representa un 20,60 % del perfil genético del *locus* HLA-DQB1 tendría un origen sahariano.

Como se observa en el estudio de los *loci* de clase II en la población tinerfeña es posible que el origen, o al menos uno de los posibles orígenes de esta población se encuentra en el Sáhara, teniendo relación genética con aquellas poblaciones que pudieran tener un origen sahariano que, por culpa de la desertización, huyeran a otras localizaciones habitables, como poblaciones subsaharianas, poblaciones de la Península Arábiga y poblaciones de la Europa atlántica y de la cuenca mediterránea.

Al ser *loci* HLA, que se encuentran en el cromosoma 6, siguiendo una herencia autosómica, se elimina el sesgo del sexo. Por tanto, se encuentra una relación con la genética de la Península Ibérica y, por ello, con la Europa atlántica y con el Norte de África, sin utilizar la conquista normando-castellana de las islas como argumento por la presencia de estos alelos. Estos resultados van en consonancia con los estudios publicados desde hace años por el Profesor Arnaiz-Villena y por el grupo de Hajjej (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Currat et al., 2010; Arnaiz-Villena et al., 2015; Arnaiz-Villena et al., 2017a; Hajjej et al., 2018).

## 2. ESTUDIOS ANALÍTICOS BASADOS EN ALELOS HLA DE CLASE II

Las distancias genéticas  $D_A$  se han calculado mediante el método de Nei (Nei, 1972) comparando las frecuencias alélicas de los genes HLA en la población gallega respecto a otras poblaciones del mundo (Tabla M.1 y Figura M.1). La construcción de los dendrogramas se realiza mediante el método NJ usando las distancias genéticas (Saitou & Nei, 1987). El análisis de correspondencias también se obtiene usando las distancias genéticas proporcionando una idea global de las relaciones filogenéticas entre las poblaciones comparadas (ver apartados 4.5 de Materiales y Métodos).

Estos análisis se llevaron a cabo con un conjunto de datos: las frecuencias alélicas del *locus* HLA-DRB1 en baja resolución. Debido a que muchas de las poblaciones utilizadas en estos análisis fueron tipadas en alta resolución fueron convertidas en baja resolución para poder ser comparadas con la población gallega tipada en baja resolución. Para estos análisis no fue posible incluir datos de frecuencias alélicas HLA de clase I por falta de estos tipajes en muchas de las poblaciones (europeos, africanos y asiáticos) utilizadas en los análisis de emparentamiento.

### 2.1. Análisis basados en el locus HLA-DRB1

A partir de las frecuencias alélicas del *locus* HLA-DRB1 se han calculado las distancias genéticas entre las distintas poblaciones de estudio y el resto de las poblaciones (Tabla R.5 y Tabla R.6). Esto permite comparar un gran número de poblaciones analizadas en baja resolución para este *locus* y ver en general la relación de la población gallega y tinerfeña con el resto de las poblaciones con proximidad geográfica, como poblaciones europeas y mediterráneas con otras más alejadas geográficamente, como poblaciones africanas y asiáticas.

Como primera observación de las distancias genéticas  $D_A$  con respecto a los gallegos (Tabla R.5), las poblaciones más cercanas a los gallegos son: Túnez 2 (Guenounou et al., 2006), España (Martínez-Laso et al., 1995), Murcia (Muro et al., 2001), Rennes – Francia (Imanishi et al., 1992a), Bengasi – Libia (Galgani et al., 2013), Argelia (Arnaiz-Villena et al., 1997), El Jadida – Marruecos (Gómez-Casado et al., 2000) e Inglaterra Noroeste (Gonzalez-Galarza et al., 2011) ( $1,50 \times 10^{-2}$ ,  $1,70 \times 10^{-2}$ ,  $2,00 \times 10^{-2}$ ,  $2,45 \times 10^{-2}$ ,  $2,65 \times 10^{-2}$ ,  $2,80 \times 10^{-2}$ ,  $2,90 \times 10^{-2}$ ,  $3,00 \times 10^{-2}$ , respectivamente). Son poblaciones mediterráneas

cercanas a la vertiente atlántica europea o poblaciones atlánticas, lo cual explica su cercanía, geográfica y genética con la población gallega. Las siguientes poblaciones serían las poblaciones que se siguen encontrando en la vertiente atlántica europea y / o africana y poblaciones mediterráneas más o menos alejadas según la geografía. En este segundo grupo se puede resaltar la presencia de la población de Arabia Saudí (Hajeer et al., 2013) lo cual será analizado más adelante. Cabe destacar que las poblaciones pertenecientes al Mediterráneo Oriental (poblaciones de Oriente Próximo, como las de Líbano, Líbano-YH (Imanishi et al., 1992a), Líbano-NS (Imanishi et al., 1992a), Líbano-KZ (Imanishi et al., 1992a), Líbano 1 (Khansa et al., 2012) y Líbano 2 (Samaha et al., 2003) se encuentran en la segunda mitad de la tabla, mostrando que estas poblaciones se encuentran alejadas de las poblaciones atlánticas o del Mediterráneo Occidental. La Tabla R.5 muestra con mayor detalle las distancias genéticas obtenidas de las 65 poblaciones incluidas en el estudio con relación a la población de Galicia.

**TABLA R.5.** Distancias genéticas (DA) a partir de las frecuencias alélicas de HLA-DRB1( $\times 10^{-2}$ ) entre la población analizada (gallegos) y el resto de las poblaciones del mundo.

Población	DA	Población	DA
Gallegos		Gallegos	
Túnez 2	1,50	Líbano 2	6,60
Espanoles	1,70	Armenia	6,65
Murcianos	2,00	Creta	7,25
Rennes - Francia	2,45	Judíos Iranís	7,40
Bengasi - Libia	2,65	Judíos Libia	7,65
Argelia	2,80	Vascos Valle de Arratia	7,70
El Jadida - Marruecos	2,90	Vascos – España	7,70
Inglaterra Noroeste	3,00	Islas Orcadas - Escocia	7,80
Túnez 1	3,10	Pasiegos	8,20
Palestinos	3,50	Jordania	8,30
Irlanda del Norte	3,70	Líbano – YH	8,50
Francia	3,75	Líbano 1	9,30
Croacia 2	3,90	Macedonia	9,40
Arabia Saudí	3,95	Líbano – KZ	9,70
Azerís	4,00	Bahréin	10,40
Turquía	4,00	Drusos 1	10,50
Gales	4,00	Rumania	10,75
Metalsa - Marruecos	4,40	Drusos 2	11,40
Judíos Askenazis	4,70	Griegos Ática	12,55
Judíos No Askenazis	4,70	Árabes (EAU)	12,65
Italia	4,75	Cabuérnigos	14,30
Kurdos - Irán	4,80	Sardos – Cerdeña	14,80
Georgia	5,00	Líbano – NS	15,40
Tenerife - España	5,30	Gannouch – Túnez	15,85
Chaouya - Marruecos	5,30	Baloch	16,00
Croacia 1	5,45	Griegos Egeo	18,75
Dinamarca	5,50	Griegos – Chipre	19,00
Judíos Yemenís	5,50	Senegaleses	20,95
Judíos etíopes	5,65	Oromo	24,90
Irán	6,25	Amhara	30,10
Bereberes de Souss	6,25	Fulani	45,10
Cántabros	6,55	Rimaibe	57,00

**TABLA R.6.** Distancias genéticas ( $D_A$ ) a partir de las frecuencias alélicas de HLA-DRB1( $\times 10^{-2}$ ) entre la población analizada (Tenerife) y el resto de las poblaciones del mundo.

Población	$D_A$	Población	$D_A$
Tenerife - España		Tenerife – España	
Túnez 2	4,70	Bahréin	12,05
Gallegos	5,30	Creta	12,20
Bengasi - Libia	5,80	Inglaterra Noroeste	12,50
El Jadida - Marruecos	6,25	Gales	12,60
Judíos Askenazis	6,40	Macedonia	12,80
Judíos No Askenazis	6,40	Líbano 1	13,15
Palestinos	6,50	Dinamarca	13,25
Croacia 2	6,55	Irlanda del Norte	13,35
Murcianos	6,60	Chaouya - Marruecos	13,75
Italia	6,70	Armenia	13,75
Georgia	7,00	Griegos Ática	13,80
Croacia 1	7,30	Líbano – NS	14,00
Túnez 1	7,70	Drusos 1	14,35
Kurdos - Irán	7,85	Vascos – España	14,70
Judíos etíopes	8,05	Jordania	15,15
Argelia	8,15	Drusos 2	15,30
Turquía	8,20	Líbano – YH	15,45
Francia	8,25	Sardos – Cerdeña	17,20
Rennes - Francia	8,35	Baloch	17,60
Espanoles	8,65	Cántabros	17,70
Metalsa - Marruecos	9,40	Vascos Valle de Arratia	17,80
Judíos Yemenís	9,40	Islas Orcadas - Escocia	17,90
Rumania	10,20	Árabes (EAU)	18,55
Líbano 2	10,20	Griegos Egeo	19,40
Bereberes de Souss	10,70	Pasiegos	20,10
Arabia Saudí	10,85	Griegos – Chipre	21,85
Líbano – KZ	10,95	Cabuérnigos	25,55
Azerís	11,10	Gannouch – Túnez	25,70
Judíos Iranís	11,20	Oromo	25,80
Senegaleses	11,25	Amhara	27,90
Judíos Libia	11,35	Fulani	44,65
Irán	11,65	Rimaibe	56,85

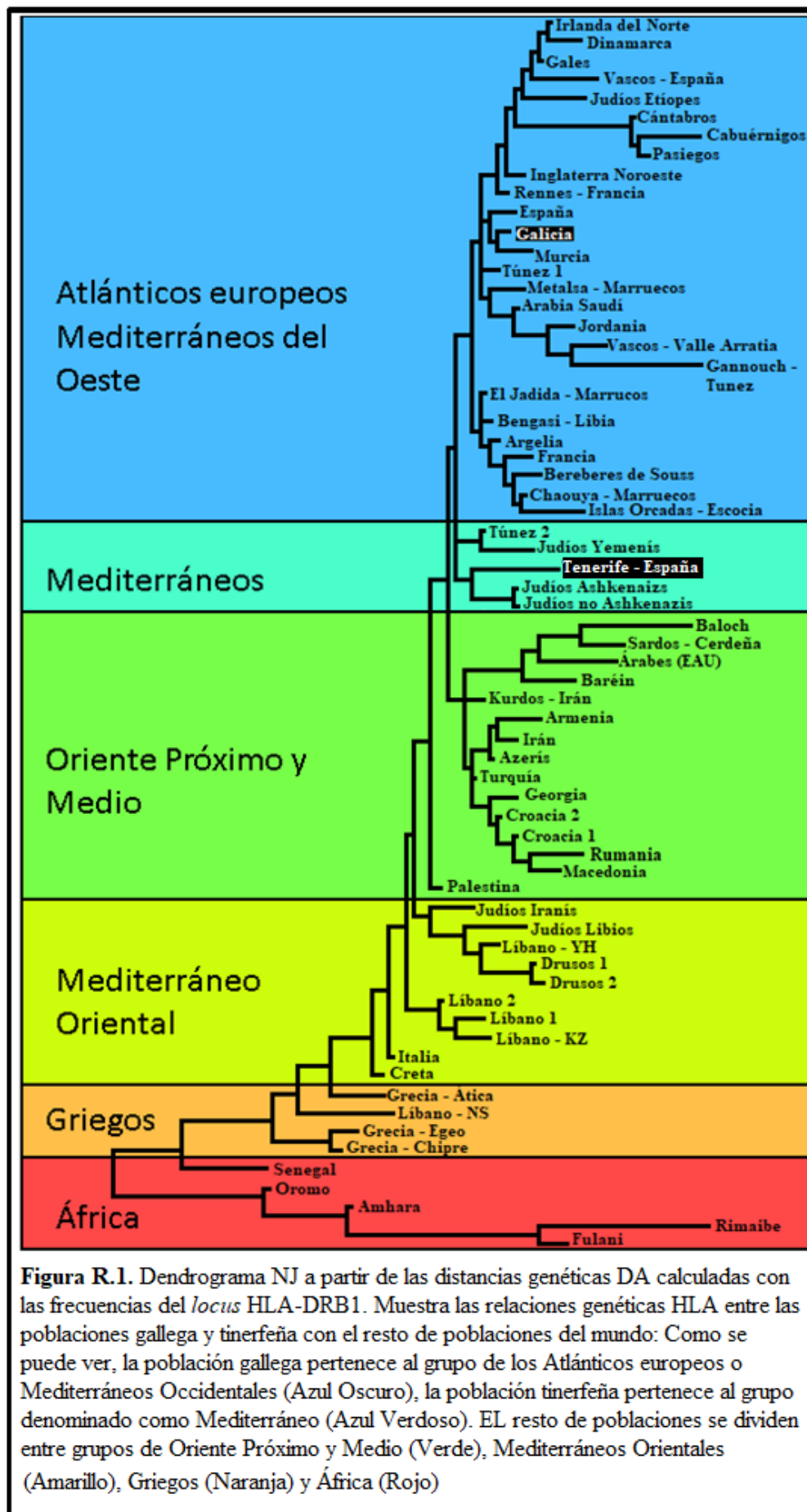
Como primera observación de las distancias genéticas  $D_A$  con respecto a la población tinerfeña (Tabla R.6) es que las distancias son menos grandes al contrario de lo que pasaba con la población de Galicia (Tabla R.5). Otra observación es que las poblaciones no se encuentran ordenadas pudiendo ver poblaciones del Mediterráneo Occidental con poblaciones del Mediterráneo Oriental. Las poblaciones más cercanas según la Tabla R.6

son Túnez 2 ( $4,70 \times 10^{-2}$ ) (Guenounou et al., 2006), Gallegos ( $5,30 \times 10^{-2}$ ) (Arnaiz-Villena et al., 2017a), Bengasi – Libia ( $5,80 \times 10^{-2}$ ) (Galgani et al., 2013), El Jadida – Marruecos ( $6,25 \times 10^{-2}$ ) (Gómez-Casado et al., 2000), Judíos Askenazis ( $6,40 \times 10^{-2}$ ) (Martínez-Laso et al., 1996), Judíos No Askenazis ( $6,40 \times 10^{-2}$ ) (Martínez-Laso et al., 1996) y Palestinos ( $6,50 \times 10^{-2}$ ) (Arnaiz-Villena et al., 2001b), siendo las cuatro poblaciones más cercanas genéticamente a la población tinerfeña Túnez 2, Galicia, Bengasi – Libia y El Jadida – Marruecos, lo cual marca claramente el origen sahariano atlántico de esta población, pero, a pesar de ello, las siguientes tres poblaciones demuestran que existe cierto grado de mezcla de poblaciones del Mediterráneo Occidental y Oriental. También se encuentra la población de Senegaleses ( $11,25 \times 10^{-2}$ ) (Clayton & Lonjou, 1997) lo cual puede ser debido al comercio de esclavos ocurrido a partir del siglo XV. Esta mezcla de diferentes poblaciones pudo ser debido por influjos de gentes en tiempos históricos. Se tiene constancia de expediciones realizadas por el rey de Mauritania Juba II, relatado por Plinio el Viejo en su obra *Naturalis Historia*. Además, en el entorno del siglo I d.C. hubo un influjo de diferentes pueblos romanizados procedentes de las diferentes provincias romanas del Norte de África (Santana, 2009).

El dendrograma (Figura R.1) basado en las distancias genéticas calculadas en base al locus HLA-DRB1, muestra a la población gallega incluida en un subconjunto junto a la población de Españoles y a la de Murcianos. En el dendrograma (Figura R.1), construido mediante las distancias genéticas del locus HLA-DRB1, estas poblaciones se encuentran situadas en el primer gran conjunto de los seis en los que se ha dividido el dendrograma, los cuales serían: un primer grupo con las poblaciones de la cornisa atlántica europea o mediterráneas del Oeste (Azul Oscuro), un segundo grupo algo más pequeño de poblaciones mediterráneas que a simple vista no tendrían gran relación genética, como Tenerife, Túnez y los Judíos Askenazis y no Askenazis (Azul Verdoso), un tercer grupo con poblaciones de Oriente Próximo y de Oriente Medio (Verde), un cuarto grupo cuyas poblaciones se circunscriben al Mediterráneo Oriental (Amarillo), un quinto grupo donde se encuentran las poblaciones griegas (Naranja) y, por último, un sexto grupo donde se agrupan las poblaciones africanas subsaharianas (Rojo). A pesar de ello, se observa cómo la población de Tenerife no se encuentra en este grupo de poblaciones de atlánticos europeos o de mediterráneos occidentales (Figura R.1) con todo, entra en un grupo de poblaciones mediterráneas (Azul Verdoso).

En este análisis (Figura R.1) se puede observar como las tres poblaciones de individuos españoles (Españoles (Martínez-Laso et al., 1995), Galicia (Arnaiz-Villena et al., 2017a) y Murcianos (Muro et al., 2001)) aparecen en el primer grupo incluidas con poblaciones de la fachada atlántica europea (Irlanda del Norte (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Islas Orcadas – Escocia (Winney et al., 2012), Inglaterra Noroeste (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Gales (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Rennes – Francia (Imanishi et al., 1992a) y Francia (Imanishi et al., 1992a)), con otras poblaciones de la Península Ibérica (Vascos – España (Martínez-Laso et al., 1995), Vascos – Valle de Arratia (Sanchez-Velasco et al., 2003), Pasiegos (Sanchez-Velasco et al., 2003), Cántabros (Sanchez-Velasco et al., 2003) y Cabuérnigos (Sanchez-Velasco et al., 2003)) y con poblaciones de la fachada atlántica del Norte de África (Túnez 1 (Ayed et al., 2004), Metalsa – Marruecos (Oumhani et al., 2002), Gannouch – Túnez (Hajje et al., 2006), El Jadida – Marruecos (Gómez-Casado et al., 2000), Bengasi – Libia (Galgani et al., 2013), Argelia (Arnaiz-Villena et al., 1995), Chaouya – Marruecos (Oumhani et al., 2002) y Bereberes de Souss (Izaabel et al., 1998)). Cabe destacar que, de manera inesperada, se han incluido en este grupo poblaciones típicamente de Oriente Próximo, como Jordania (Sanchez-Velasco et al., 2001), de Oriente Medio como Arabia Saudí (Hajje et al., 2013) y del África subsahariana como los Judíos etíopes (Amar et al., 1999).

Este resultado se indica en estudios anteriormente publicados (Hajje et al., 2018) en los que se analizaron las relaciones genéticas de poblaciones musulmanas de África con poblaciones de proximidad geográfica. En el estudio de Hajje del año 2018 (Hajje et al., 2018) se observa cómo las poblaciones africanas del Norte de África, y algunas de la Península Arábiga, presentaban una relación genéticamente estrecha con las poblaciones del Mediterráneo Occidental. En este trabajo se completa ese estudio incluyendo las poblaciones atlánticas europeas de las que ya se sabía que presentaban relación genética con la Península Ibérica para ver si estas relaciones eran o no independientes entre sí o si se agrupaban los tres grupos (atlánticos europeos, Península Ibérica y Norte de África) formando uno solo, habiendo sido este el resultado del dendrograma. Más adelante se discutirá si este resultado es un artificio del método utilizado o si tiene alguna base genética o geográfica en las migraciones que pudieran darse en el pasado.



**Figura R.1.** Dendrograma NJ a partir de las distancias genéticas DA calculadas con las frecuencias del *locus* HLA-DRB1. Muestra las relaciones genéticas HLA entre las poblaciones gallega y tinerfeña con el resto de poblaciones del mundo: Como se puede ver, la población gallega pertenece al grupo de los Atlánticos europeos o Mediterráneos Occidentales (Azul Oscuro), la población tinerfeña pertenece al grupo denominado como Mediterráneo (Azul Verdoso). EL resto de poblaciones se dividen entre grupos de Oriente Próximo y Medio (Verde), Mediterráneos Orientales (Amarillo), Griegos (Naranja) y África (Rojo)

En el grupo de Oriente Próximo y Medio (Figura R.1) aparecen incluidas poblaciones que son típicas de esta zona geográfica y compartiendo nodo en el dendrograma, como son los Kurdos de Irán (Amirzargar et al., 2015), los azerís (Arnaiz-Villena et al., 2017c) y la población de Irán (Farjadian et al., 2009). También hay poblaciones que, aunque son de la zona del Mediterráneo Oriental, aparecen situadas en este grupo, como las poblaciones de Croacia (Grubic et al., 2000; Grubic et al., 2014), Macedonia (Arnaiz-Villena et al., 2001a), Turquía (Arnaiz-Villena et al., 2001c) y Rumania (no publicado) que, además de compartir nodo, también aparecen relacionadas con poblaciones del Cáucaso como Georgia (Imanishi et al., 1992a) y Armenia (Imanishi et al., 1992a). Estos dos grupos de poblaciones comparten la misma raíz en el dendrograma. Además, aparecen poblaciones como Bahrein (Almawi et al., 2004), Árabes de Emiratos Árabes Unidos (EAU) (Gonzalez-Galarza et al., 2011) y Sardos de Cerdeña (Imanishi et al., 1992a) compartiendo nodo. Mientras que las dos primeras poblaciones si comparten zona geográfica y pudieran tener relación de parentesco, los Sardos no tendrían por qué presentarse en este nodo, por lo que más adelante se discutirá si esto vuelve a ser un artificio del método o pudiese haber una explicación genética o sobre las migraciones pasadas para este resultado. Por último, la población de Palestinos (Arnaiz-Villena et al., 2001b) aparece en este grupo y aunque no comparte nodo con ninguna población en general, sí comparte el nodo de este grupo.

El grupo del Mediterráneo Oriental (Figura R.1) está bien representado en el dendrograma debido a que aparecen las diferentes poblaciones del Líbano (Líbano 1 (Khansa et al., 2012), Líbano 2 (Samaha et al., 2003), Líbano – YH (Imanishi et al., 1992a) y Líbano – KZ (Imanishi et al., 1992a), las dos poblaciones de Drusos (Drusos 1 (no publicado) y Drusos 2 (Gonzalez-Galarza et al., 2011)), dos poblaciones de judíos (judíos – Libia (Amar et al., 1999) y judíos – Irán (Amar et al., 1999)). Además, en este grupo aparece la isla de Creta (Arnaiz-Villena et al., 1999) e Italia (Imanishi et al., 1992a). La presencia de Italia podría deberse a un artificio o explicarse mediante la genética y / o migraciones ocurridas en el pasado.

En el grupo del Mediterráneo (Figura R.1) se encuentran diferentes poblaciones que pertenecen al Mediterráneo (Occidental y Oriental) además de una población que pertenece a la fachada atlántica del Norte de África. Aunque geográficamente no están relativamente cerca, el agruparlo de esta manera puede ser debido a relaciones genéticas y / o geográficas. Estas poblaciones serían: Túnez 2 (Guenounou et al., 2006), Judíos

---

Yemenís (Amar et al., 1999), Tenerife – España (Arnaiz-Villena et al., 2015), Judíos Askenazis (Martínez-Laso et al., 1996) y Judíos No Askenazis (Martínez-Laso et al., 1996). Es sorprendente como las poblaciones de Túnez 2 y Tenerife – España no aparecen en el grupo de atlánticos europeos o mediterráneos occidentales, a pesar de ello, aparecen cerca de ellos. Es decir, se observa como la población del archipiélago canario presencia influencias genéticas de la vertiente atlántica europea-africana y del Mediterráneo Oriental. Esto puede deberse a todos los procesos poblacionales ocurridos en las islas. Mas, aunque en las distancias genéticas (Tabla R.6) se observa cierta relación con la población senegalesa, al disponer las distancias en forma de dendrograma, se observa que esta no es tan relevante como se pudiera suponer en un principio.

Es interesante ver que el grupo de Griegos (Grecia – Ática (Imanishi et al., 1992a), Grecia – Egeo (Imanishi et al., 1992a) y Grecia – Chipre (Imanishi et al., 1992a)) junto con Líbano – NS (Imanishi et al., 1992a)) no aparecen junto con los demás mediterráneos en el dendrograma (Figura R.1). Sorprendentemente, estas cuatro poblaciones han aparecido más cerca de las poblaciones del África subsahariana que del resto de poblaciones.

En el dendrograma (Figura R.1), como era de esperar, se ve como las poblaciones del África subsahariana (Rimaibe (Imanishi et al., 1992a), Fulani (Imanishi et al., 1992a), Amhara (Imanishi et al., 1992a) y Oromo (Imanishi et al., 1992a)) aparecen juntas en el dendrograma. Esto, como es lógico, indica que estas poblaciones tienen una relación genética y geográfica bastante estrecha.

En el Análisis de Correspondencias (Figura R.2) se pueden ver unos resultados muy similares a los obtenidos por el dendrograma (Figura R.1). Sin embargo, en vez de obtener seis grupos, se han obtenido cinco. Los grupos de mediterráneos del Este y de Oriente Próximo y Medio se han incluido en el grupo de Mediterráneos del Este, en Amarillo. Como se puede ver en el gráfico del Análisis de Correspondencias es que la Dimensión 1 divide a los grupos poblacionales en Mediterráneos y No Mediterráneos. Dentro de los Mediterráneos se encuentran los tres grupos poblacionales que aparecen en el dendrograma (Figura R.1), siendo los mediterráneos del Este (que engloba a los mediterráneos del Este y a los de Oriente Próximo y Medio del dendrograma, Figura R.1), los mediterráneos (Azul Verdoso) y los atlánticos europeos o mediterráneos occidentales (Azul Oscuro) y, en los No Mediterráneos aparecen un grupo que incluye a los Griegos

(Naranja) y otro que incluye a los Africanos (Rojo). Aunque en este análisis los Griegos no aparecen en ningún grupo de Mediterráneos, y esto pueda resultar extraño, esto coincide con el dendrograma (Figura R.1).

En el grupo de los europeos atlánticos o mediterráneos occidentales (Figura R.1), se encuentran las mismas poblaciones que en el mismo grupo del dendrograma (Figura R.2). En este grupo se confirman las relaciones de cercanía genética y geográfica de las poblaciones españolas (España, Galicia y Murcianos) con las poblaciones atlánticas del Norte de África como Túnez 1, El Jadida – Marruecos, Metalsa – Marruecos, Chaouya – Marruecos, Bengasi – Libia, Argelia, Bereberes de Souss, Gannouch – Túnez. También se confirma la misma relación para otras poblaciones de la Península Ibérica como los Vascos – España, Vascos – Valle de Arratia, Cabuérnigos y Pasiegos. Además, también aparecen las poblaciones de la fachada atlántica europea como Irlanda del Norte, Inglaterra Noroeste, Gales, Islas Orcadas – Escocia y Rennes – Francia. Como se vio en el dendrograma (Figura R.1), en este grupo aparecen poblaciones que no son típicas de esta región geográfica como Jordania, Arabia Saudi y los Judíos Yemenís. Por lo tanto, aunque pueda parecer extraño que se hayan incluido estas poblaciones en este grupo, al menos se confirma en el gráfico del Análisis de Correspondencias. Es interesante ver como la población de Francia, que en el dendrograma (Figura R.1) aparece en el grupo de atlánticos europeos o mediterráneos occidentales ya no se encuentra en este grupo si no que se traslada al grupo de mediterráneos.

En el grupo de los Mediterráneo Oriental (Figura R.2) están incluidos los mediterráneos del Este y los de Oriente Próximo y Medio que aparecen en el dendrograma (Figura R.1). Esto podría significar que estos dos grupos poblacionales no están tan separados como se indica en el dendrograma (Figura R.1). Se puede observar que las poblaciones pertenecientes al Líbano (Líbano 1, Líbano 2, Líbano – YH, Líbano – KZ) o cercanas (Drusos 1 y Drusos 2) se encuentran cerca y relacionados con poblaciones como Italia, Rumania, Sardos – Cerdeña, Bahréin, Creta, Macedonia, Judíos – Irán, Creta, Georgia, Armenia, Irán, Turquía, Croacia 1, Croacia 2 y Kurdos – Irán. En este mismo grupo, se observa un grupúsculo formado por las poblaciones de Azerís, Palestinos, Judíos Askenazis y Judíos No Askenazis. Es interesante ver como las poblaciones de Judíos Askenazis y No Askenazis se encuentran incluidos en el grupo de mediterráneos del Este y no en el de mediterráneos, al igual que ha pasado con los Árabes (EAU) que en vez de estar con los mediterráneos del Este han aparecido en el grupo de mediterráneos.

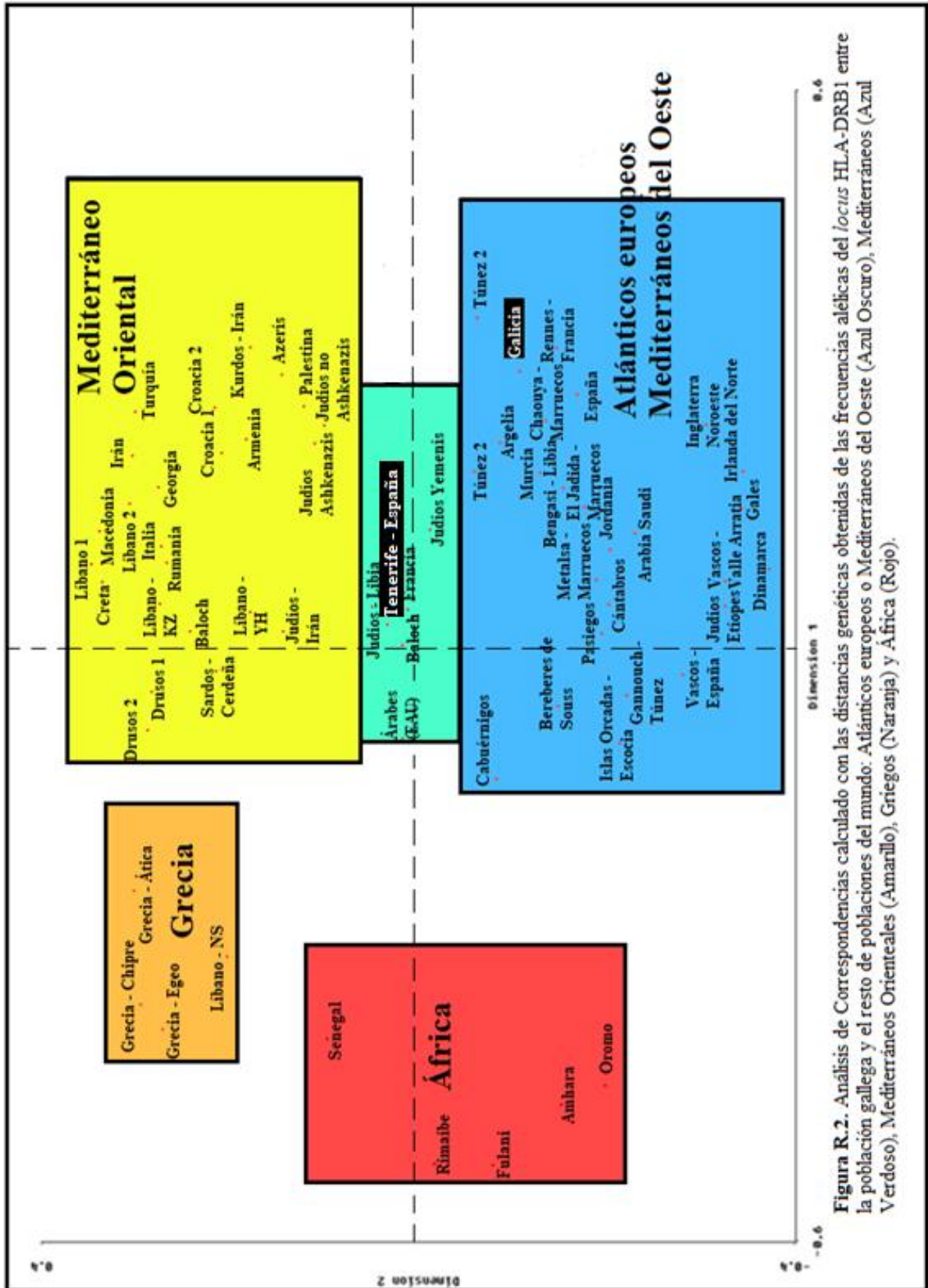


Figura R.2. Análisis de Correspondencias calculado con las distancias genéticas obtenidas de las frecuencias alélicas del locus HLA-DRB1 entre la población gallega y el resto de poblaciones del mundo: Atlánticos europeos o Mediterráneos del Oeste (Azul Oscuro), Mediterráneos (Azul Verdoso), Mediterráneos Orientales (Amarillo), Griegos (Naranja) y África (Rojo).

Como se ha comentado, en este gráfico se encuentran diferencias en el grupo de los mediterráneos entre el dendrograma (Figura R.1) y el Análisis de Correspondencias (Figura R.2). Esto podría significar que este grupo de mediterráneos no se diferencia de una manera total de los otros dos grupos de mediterráneos, atlánticos europeos o mediterráneos occidentales y mediterráneos del Este. Por ello, se podría afirmar que existe cierta relación genética entre estos tres grupos poblacionales. En este grupo aparecen las poblaciones de Tenerife, Francia, Judíos de Libia, Judíos yemenís y Baloch, Árabes de EAU. Las diferencias con el dendrograma (Figura R.1) son que Francia y Judíos Yemenís se encontraban en el grupo de los atlánticos europeos, mientras que los Baloch y los Árabes se encontraban en los grupos del Mediterráneo Oriental. Además, junto a la población de Tenerife deberían aparecer las de los Judíos Askenazis y no Askenazis y la población de Túnez 2. Esto puede significar que la población de Tenerife presenta similitudes con poblaciones del Mediterráneo Oriental y con poblaciones de los atlánticos europeos.

Al igual que ha sucedido con el dendrograma (Figura R.1), el grupo de los Griegos (Griegos – Ática, Griegos – Egeo y Griegos – Chipre) junto con la población del Líbano, Líbano – NS, aparecen segregados de los grupos de Mediterráneos. De la misma forma estas poblaciones aparecen más cerca de los africanos subsaharianos (Rimaibe, Fulani, Amhara y Oromo) que de los Mediterráneos. Era de esperar que los africanos subsaharianos aparecieran separados de los Mediterráneos, sin embargo, es inesperado ver como el Análisis de Correspondencias separa, de una manera significativa, del grupo de Mediterráneos a los Griegos, incluyéndolos con los No Mediterráneos, cerca de los africanos.

Estos tres análisis, las distancias genéticas (Tabla R.5 y Tabla R.6), el dendrograma (Figura R.1) y el análisis de correspondencias (Figura R.2) confirman la estrecha relación genética entre las poblaciones del Norte de África y la Península Ibérica que ya fue descrita desde hace casi tres décadas por el grupo del Profesor Arnaiz-Villena y por el grupo de Hajjej y colaboradores (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2015; Arnaiz-Villena et al., 2017a; Hajjej et al., 2011a; Hajjej et al., 2011b; Hajjej et al., 2015; Hajjej et al., 2017; Hajjej et al., 2018). Lo que esto quiere decir es que

el Estrecho de Gibraltar nunca fue una barrera geográfica para el flujo genético entre el Norte de África y la Península Ibérica en tiempos antiguos, incluso pudo haber sido un flujo genético bidireccional. Este flujo genético bidireccional no es debido a la conquista musulmana de la Península Ibérica en el año 711 d.C. como muchos estudios afirman (Reich, 2018; Olalde et al., 2019; Valdiosera et al., 2018 y Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martiniano et al., 2017) ya que existen datos que sitúan este intercambio genético en la Prehistoria. Como ya se ha mencionado anteriormente, estudiando el genoma de cerdos y cabras a ambos lados del Estrecho de Gibraltar se encontró que poblaciones norteafricanas y peninsulares de ambas especies evolucionaron conjuntamente hasta hace al menos 9.000 años (Soria-Boix et al., 2017; Martínez et al., 2016). Como es evidente, las cabras y los cerdos no pudieron cruzar por sus propios medios el Estrecho de Gibraltar, por lo que tuvo que ser el ser humano quien los transportase. Además, si ambas poblaciones (cabras y cerdos norteafricanas y peninsulares) evolucionaron conjuntamente quiere decir que existieron cruces tanto en la Península Ibérica como en el Norte de África evitando que se produjese una diferenciación entre ambas poblaciones hasta, al menos, 9.000 años (Soria-Boix et al., 2017; Martínez et al., 2016). Además, los haplogrupos H1 y H3 del ADN mitocondrial se distribuyen por la Península Ibérica y por el Norte de África, como ya se ha mencionado anteriormente (y también por el resto de Europa) (Hay, 2009a). Esto confirmaría el flujo bidireccional de genes del ser humano entre la Península Ibérica y el Norte de África.

Por otro lado, estos análisis (distancias genéticas (Tabla R.5 y Tabla R.6), dendrograma (Figura R.1) y el análisis de correspondencias (Figura R.2)) además confirman la estrecha relación genética que presenta la cornisa atlántica europea. Como se observa existe una continuidad en el perfil genético HLA Sur-Norte desde la Península Ibérica hasta las Islas Orcadas en el Norte de Escocia. Estos resultados coinciden con los resultados publicados por el Profesor Oppenheimer (Oppenheimer 2007) usando el haplogrupo R1b del cromosoma Y. Como ya se ha mencionado anteriormente, el haplogrupo R1b del cromosoma Y tiene sus máximos picos de frecuencia en la cornisa atlántica europea, siendo el máximo absoluto en el País Vasco (Hay, 2009b). Además, estos resultados coinciden con la distribución de los haplogrupos H1 y H3 del ADN mitocondrial que tiene una amplia distribución con elevada frecuencia en la cornisa atlántica europea. Con todo, existen ciertas contradicciones en el haplogrupo R1b y los haplogrupos H1 y H3 ya que, aunque sus frecuencias máximas se encuentran en la cornisa

atlántica europea, se cree que su origen se encuentra en Oriente Medio, aunque esto pudiera ser debido a la falta de estudios de ADN antiguo en la Península Ibérica o en el Norte de África (Hay, 2009a; Hay, 2009b). Además, no solo los datos genéticos apoyan una relación estrecha entre todo la cornisa atlántica europea, desde la lingüística (Koch, 2009; Koch, 2011), la arqueología (James, 2008; Maev, 2013; Legge, 2012; García Sanjuan, 2010; Camalich Massieu & Martín Socas, 2013; Fernández Ruiz & Márquez Romero, 2010) y la mitología (Alberro, 2009; Llorente, 1808) se encuentran las mismas relaciones pudiendo elaborar la hipótesis del origen de la cornisa atlántica europea en la Península Ibérica y por ello, también, en el Norte de África (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2015; Arnaiz-Villena et al., 2017a; Hajjej et al., 2011a; Hajjej et al., 2011b; Hajjej et al., 2015; Hajjej et al., 2017; Hajjej et al., 2018). Todos estos datos serán discutidos más adelante.

Además, es interesante ver como la población de Tenerife se encuentra entre el Mediterráneo Oriental y el Occidental. Esto puede ser debido a los diferentes procesos poblacionales ocurridos en estas islas. Ya desde tiempos de la Grecia clásica eran conocidas las islas del archipiélago, pudiendo ser este el hecho de que la población de Tenerife tenga relaciones genéticas con el Mediterráneo Oriental. Además, los procesos e influjos poblacionales y humanos ocurridos con la desertización del Sáhara (anteriores a los tiempos de la Grecia clásica) hubieran situado una base genética sahariana, enriquecida después con la genética traída desde el Mediterráneo Oriental (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2015; Arnaiz-Villena et al., 2017a; Hajjej et al., 2011a; Hajjej et al., 2011b; Hajjej et al., 2015; Hajjej et al., 2017; Hajjej et al., 2018).

### 3. ESTUDIOS DE HAPLOTIPOS BI-*LOCI* EN LA POBLACIÓN GALLEGA

La Tabla R.7 muestra los haplotipos bi-*loci* con desequilibrio de ligamiento significativo y mayor representación en la población de estudio (con una frecuencia haplotípica (FH %) mayor que 1,00 %). Esta población corresponde a grupo de individuos no relacionados, por lo que no se conoce la segregación familiar de sus haplotipos.

Mediante el programa estadístico Arlequin v 3.0 (Schneider et al., 2000), se calcula la frecuencia de cada haplotipo (combinaciones posibles de 2-*loci*), desequilibrio de ligamiento y la probabilidad (p) de que cada asociación sea estadísticamente significativa. Los resultados de los haplotipos encontrados en la población de estudio, se comparan con las poblaciones descritas en la literatura y en los Talleres Internacionales 11º, 12º y 13º de Histocompatibilidad (Imanishi et al., 1992a; Clayton & Lonjou, 1997; Mack & Erlich, 2007) y con la base de datos de Internet [www.allelefrequencies.net](http://www.allelefrequencies.net) (Gonzalez-Galarza et al., 2011). A continuación, se describen todos aquellos haplotipos con desequilibrio de ligamiento positivo ( $D > 0$ ,  $D' > 0$ ),  $p < 0.05$  y con frecuencias por encima del 1,00 % (Tabla R.7).

#### 3.1. Estudio del desequilibrio de ligamiento en la población gallega

Debido a la baja resolución del tipaje y para evitar la incongruencia a la hora de realizar las comparaciones en la base de datos [www.allelefrequencies.net](http://www.allelefrequencies.net) (Gonzalez-Galarza et al., 2011) se restringe la búsqueda a las regiones geográficas de Europa y el Norte de África.

Se han encontrado haplotipos HLA-A-B con desequilibrio de ligamiento positivo, una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) y una frecuencia en la población por encima del 1,00 % en un total de 3 haplotipos para la población gallega (Tabla R.7). En esta población, los tres haplotipos presentan el mismo valor de desequilibrio de ligamiento ( $D = 0,1$ ). El haplotipo encontrado con mayor frecuencia fue el A\*02-B\*07 (FH = 2,23 %) (Tabla R.7). Este haplotipo se encuentra distribuido sobre todo por la zona atlántica de Europa y del Norte de África, presentando sus mayores frecuencias en: Irlanda del Norte (13,40 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Irlanda del Sur (5,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), donantes de sangre ingleses (3,64 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Inglaterra Noroeste (3,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Sami del Sur

(Suecia, 3,80 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Córcega (4,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Este de Sicilia (6,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Alemania (6,20 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Cántabros (3,00 %) (Sanchez-Velasco et al., 2003), Pasiegos (3,80 %) (Sanchez-Velasco et al., 2003), Bengasi - Libia (1,27 %) (Galgani et al., 2013), Gabes - Túnez (1,57 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Marruecos (3,10 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El haplotipo A\*24-B\*07 (FH = 1,27 %) se encuentra distribuido, sobre todo, en la fachada atlántica tanto de Europa como del Norte de África y fue encontrado en alta frecuencia en: Gannouch - Túnez (3,70 %) (Hajjej et al., 2006), Islas Orientales de Azores (3,80 %) (Spínola et al., 2005), Irlanda del Sur (1,50 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Donantes de Reino Unido (1,50 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011) e Irlanda del Norte (1,20 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Por último, en cuanto a los haplotipos bi-*loci* HLA-A-B, el haplotipo A\*11-B\*35 (FH = 1,17 %) se encuentra distribuido, sobre todo, en la fachada atlántica europea y fue encontrado en alta frecuencia en: Donantes de Sangre Inglaterra (1,20 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Sur de Portugal (4,00 %) (Spínola et al., 2002), Irlanda del Norte (4,50 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Irlanda del Sur (1,40 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Islas Orientales de Azores (2,70 %) (Spínola et al., 2005), Córcega (4,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Cerdeña (3,50 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Este de Sicilia (5,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011) y Mallorca y Menorca (3,30 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011).

**TABLA R.7.** Haplotipos HLA-A-B y HLA-B-DRB1 con desequilibrio de ligamiento (D, D') significativo en gallegos. Están presentados los haplotipos con una frecuencia mayor del 1 %.

Haplotipo (A-B)	D	D'	FH (%)	Haplotipo (B-DRB1)	D	D'	FH (%)
A*02-B*07	0,01	0,24	2,23	B*44-DRB1*07	0,03	0,29	6,25
A*24-B*07	0,01	0,08	1,27	B*08-DRB1*03	0,04	0,69	4,06
A*11-B*35	0,01	0,13	1,17	B*07-DRB1*15	0,03	0,43	3,84
				B*35-DRB1*01	0,01	0,14	2,51
				B*18-DRB1*11	0,02	0,33	2,46
				B*57-DRB1*07	0,02	0,73	2,44
				B*62-DRB1*04	0,02	0,50	2,03
				B*35-DRB1*11	0,01	0,08	1,90
				B*18-DRB1*03	0,01	0,23	1,87

Se han encontrado haplotipos HLA-B-DRB1 con desequilibrio de ligamiento positivo, una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) y una frecuencia en la población por encima del 1% en un total de 9 haplotipos para la población gallega (Tabla R.7). Los tres haplotipos HLA-B-DRB1 más frecuentes en la población coinciden con los haplotipos que presentan mayor desequilibrio de ligamiento. Sobre estos tres haplotipos se expondrá a continuación su desequilibrio de ligamiento, su frecuencia haplotípica y su distribución en las poblaciones con frecuencias altas. El haplotipo más frecuente es el B\*44-DRB1\*07 ( $D = 0,03$ ;  $FH = 6,25$  %) se encuentra distribuido, sobre todo, en la fachada atlántica tanto de Europa como del Norte de África y fue encontrado en alta frecuencia en: Marruecos (1,62 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Gannouch - Túnez (2,40 %) (Hajje et al., 2006), Túnez (3,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Túnez (4,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Centro de Portugal (6,50 %) (Spínola et al., 2002), Sur de Portugal (2,00 %) (Spínola et al., 2002), Portugal Norte (5,40 %) (Spínola et al., 2002), Islas Orientales de Azores (7,70 %) (Spínola et al., 2005), Islas Centrales de Azores (4,50 %) (Spínola et al., 2005), Ibiza (3,50 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Gales (3,30 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Cántabros (3,00 %) (Sanchez-Velasco et al., 2003), Cabuérnigos (5,90 %) (Sanchez-Velasco et al., 2003), Madeira (1,40 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Murcia (6,60 %) (Muro et al., 2001), Vascos - Valle de Arratia (9,30 %) (Sanchez-Velasco et al., 2003), Pasiegos (4,30 %) (Sanchez-Velasco et al., 2003), Inglaterra Noroeste (2,20 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Mallorca (2,30 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Menorca (3,9 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Irlanda del Sur (3,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El haplotipo B\*08-DRB1\*03 ( $D = 0,04$ ;  $FH = 4,06$  %) se encuentra distribuido, sobre todo, en la fachada atlántica tanto de Europa como del Norte de África y fue encontrado en alta frecuencia en: Madeira (2,40 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Norte de Portugal (2,20 %) (Spínola et al., 2002), Centro de Portugal (3,00 %) (Spínola et al., 2002), Inglaterra Noroeste (9,70 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Irlanda del Sur (34,90 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Irlanda del Norte (10,80 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Islas Orientales de Azores (2,60 %) (Spínola et al., 2005), Mallorca (5,70 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Noruega (4,50 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Gales (10,10 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Portugal Aveiro (3,10 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Portugal Braga (3,70 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Portugal Castelo Branco (3,90 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Vascos - Valle Arratia (4,00 %) (Sanchez-Velasco et al., 2003), Gannouch - Túnez (4,30 %) (Hajje et al., 2006), Túnez (3,00 %) (Gonzalez-Galarza et

al., 2011), Marruecos (2,08 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Bengasi - Libia (1,70 %) (Galgani et al., 2013). El haplotipo B\*07-DRB1\*015 ( $D = 0,03$ ;  $FH = 3,84$  %) se encuentra distribuido, sobre todo, en la fachada atlántica tanto de Europa como del Norte de África y fue encontrado en alta frecuencia en: Centro de Portugal (3,00 %) (Spínola et al., 2002), Irlanda del Sur (26,70 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Inglaterra Noroeste (9,20 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Irlanda del Norte (7,90 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Sami del Sur - Suecia (10,70 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Alemania (6,20 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Gales (5,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Cántabros (7,80 %) (Sanchez-Velasco et al., 2003), Madeira (1,80 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Cabuérnigos (5,10 %) (Sanchez-Velasco et al., 2003), Pasiegos (10,30 %) (Sanchez-Velasco et al., 2003), Murcia (1,90 %) (Muro et al., 2001), Sami del Norte - Suecia (3,10 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Ibiza (2,60 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Islas Orientales de Azores (3,80 %) (Spínola et al., 2005), Marruecos (2,31 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011), Túnez (1,80 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011).

Como se puede ver en la distribución de los haplotipos *bi-locus*, que están presentes en la población gallega, son haplotipos típicamente representados en la cornisa atlántica europea y africana. Esto confirma que el Estrecho de Gibraltar nunca ha supuesto una barrera geográfica que impidiese el flujo bidireccional de genes entre el Norte y el Sur del estrecho (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2015; Arnaiz-Villena et al., 2017a; Hajjej et al., 2011a; Hajjej et al., 2011b; Hajjej et al., 2015; Hajjej et al., 2017; Hajjej et al., 2018). Por lo tanto, no tiene ningún sentido ignorar o negar una relación estrecha entre el Norte de África y la Península Ibérica (y por ello, al resto de la Europa Atlántica), o asumir que está relación genética es posterior al año 711 d.C., cuando se inició la conquista musulmana de la Península (Reich, 2018; Olalde et al., 2019; Valdiosera et al., 2018 y Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martiniano et al., 2017). Esto queda claro cuando recientemente se ha visto que los genomas de poblaciones de cerdos y cabras situadas a uno y otro lado del estrecho, evolucionaron conjuntamente hasta hace al menos 9.000 años (Soria-Boix et al., 2017; Martínez et al., 2016).

#### 4. HAPLOTIPOS HLA EXTENDIDOS PRESENTES EN LAS POBLACIONES GALLEGA Y DE TENERIFE

Mediante el programa Arlequin v3.0 (Schneider et al., 2000) se han obtenido y descrito los haplotipos HLA extendidos (HLA-A-B-DRB1) en la población gallega y en la población tinerfeña (HLA-DRB1-DQB1). En la Tabla R.8 y Tabla R.9 figuran los haplotipos más frecuentes encontrados en la población gallega y tinerfeña, respectivamente, que se han comparado con los haplotipos descritos previamente en la literatura para buscar poblaciones que los compartan y así poder inferir en el origen de estos. Los haplotipos extendidos, se han deducido a partir de los haplotipos de 2, 3 y 4 loci. También se han considerado aquellos haplotipos que no fueron estimados estadísticamente por el programa informático pero que estaban presentes en al menos dos individuos y mostraban un haplotipo alternativo descrito previamente (véase Materiales y Métodos apartado 4.3).

En la población gallega no se observan frecuencias muy elevadas en los haplotipos extendidos debido a que han recibido influencia genética externa y no se trata de aislados genéticos (Tabla R.8).

Los doce haplotipos HLA extendidos más frecuentes (cuya frecuencia es mayor que 1,00 %) encontrados en gallegos son recogidos en la Tabla R.8. Suman el 18,68 % del total de haplotipos encontrados en esta población. Se observa que algunos haplotipos *bi-loci* que conforman estos haplotipos extendidos aparecen asociados de distintas formas: el haplotipo de clase I A\*02-B\*07 está presente en asociación con B\*07-DRB1\*15. En cuanto a los haplotipos *bi-loci* B-DRB1, el haplotipo B\*44-DRB1\*07 presenta asociación con A\*02, A\*29 y A\*23, el haplotipo B\*08-DRB1\*03 está asociado con A\*01, el haplotipo B\*07-DRB1\*15, aparte de asociarse con A\*02, también se asocia con A\*03, haplotipo B\*35-DRB1\*01 se asocia con A\*03 y, por último, el haplotipo B\*18-DRB1\*11 se asocia con el alelo A\*02. Estos doce haplotipos extendidos se han encontrado en frecuencias haplotípicas altas en diferentes poblaciones europeas y norteafricanas. Como se observa en la Tabla R.8 y su pie de tabla estos haplotipos tienen una marcada influencia del frente atlántico europeo:

**TABLA R.8.** Los 12 Haplotipos HLA extendidos más frecuentes (Frecuencia Haplotípica = >1,00 %) encontrados en la población gallega. El Posible Origen del haplotipo se deduce según la distribución de las frecuencias más altas encontradas. En el pie de tabla se han incluido las poblaciones encontradas en [www.allelefrequencies.net](http://www.allelefrequencies.net) (Gonzalez-Galarza et al., 2011) o en la literatura que presenten una frecuencia haplotípica mayor del 1,00 %.

Haplotipos	Frecuencia Haplotípica (%)	Posible Origen
A*01-B*08-DRB1*03 <sup>a</sup>	2.61	Europa Atlántica
A*02-B*44-DRB1*07 <sup>b</sup>	1.94	Europa Atlántica
A*29-B*44-DRB1*07 <sup>c</sup>	1.74	Ibérico / Atlántico
A*02-B*07-DRB1*15 <sup>d</sup>	1.58	Europa Atlántica
A*33-B*65-DRB1*01 <sup>e</sup>	1.51	Europa Atlántica
A*02-B*44-DRB1*13 <sup>f</sup>	1.46	Europa Atlántica
A*02-B*51-DRB1*07 <sup>g</sup>	1.45	Europa Atlántica
A*02-B*18-DRB1*11 <sup>h</sup>	1.32	Mediterráneo
A*03-B*35-DRB1*01 <sup>i</sup>	1.32	Europa
A*23-B*44-DRB1*07 <sup>j</sup>	1.32	Ibérico / Mediterráneo
A*02-B*35-DRB1*07 <sup>k</sup>	1.29	Norte Africano Atlántico
A*03-B*07-DRB1*15 <sup>l</sup>	1.14	Europa Atlántica

<sup>a</sup> Encontrado en Irlanda del Sur (25,20 %), Gales (10,10 %), Inglaterra Noroeste (9,50 %), Irlanda del Norte (9,00 %), Ibiza (6,10 %), Mallorca (5,70 %), Macedonia (4,90 %), Vascos – España (4,00 %), Madeira (2,60 %), Murcia (2,30 %), Chuvasio (1,20 %), Pasiegos (1,10 %) y Creta (1,10 %) (Martínez-Laso et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1999; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Muro et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2003; Sanchez-Velasco et al., 2003; Arnaiz-Villena et al., 2009; Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>b</sup> Encontrado en Norte de Portugal (5,40 %), Ibiza (3,50 %), Túnez (3,00 %), Orientales de Azores (2,60 %), Ghannouch - Túnez (2,40 %), Cabuérnigos (2,20 %), Centro de Portugal (2,00 %), Cántabros (1,80 %), Madeira (1,80 %), Islas Centrales de Azores (1,80 %), Gales (1,80 %), Murcia (1,50 %) e Inglaterra Noroeste (1,30 %) (Muro et al., 2001; Spínola et al., 2002; Sanchez-Velasco et al., 2003; Spínola et al., 2005; Hajje et al., 2006; Arnaiz-Villena et al., 2009; Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>c</sup> Encontrado en Ibiza (6,10 %), Vascos - Valle de Arratia (5,30 %), Vascos – España (5,30 %), Murcia (5,10 %), Túnez (4,00 %), Pasiegos (2,70 %), Mallorca (2,30 %), Irlanda del Norte (2,30 %), Inglaterra Noroeste (2,20 %), Norte de Portugal (2,20 %), Cabuérnigos (2,20 %), Sur de Portugal (2,00 %), Gales (1,50 %), Madeira (1,40 %), Irlanda del Sur (1,30 %) y Centro de Portugal (1,00 %) (Martínez-Laso et al., 1995; Muro et al., 2001; Spínola et al., 2002; Sanchez-Velasco et al., 2003; Arnaiz-Villena et al., 2009; Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>d</sup> Encontrado en Inglaterra Noroeste (4,60 %), Sami del Sur - Suecia (3,80 %), Pasiegos (3,80 %), Centro de Portugal (3,00 %), Irlanda del Norte (3,00 %), Cántabros (3,00 %), Irlanda del Sur (2,40 %), Cabuérnigos (2,20 %), Gales (2,00 %), Tuvínios (2,00 %), Alpujarras (2,00 %), Murcia (1,90 %) y Chuvasio (1,20 %) (Martínez-Laso et al., 2001; Muro et al., 2001; Spínola et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2003; Sanchez-Velasco et al., 2003; Gonzalez-Galarza et al., 2011; Longás et al., 2012).

<sup>e</sup> Encontrado en Madeira (2,30 %), Islas Orientales de Azores (1,30 %) y Sur de Portugal (1,00 %) (Spínola et al., 2002, Spínola et al., 2005, Arnaiz-Villena et al., 2009).

<sup>f</sup> Encontrado en Bragança – Portugal (2,10 %) y Viana do Castelo - Portugal (1,80 %), Madeira (1,60 %), Islas Orientales de Azores (1,30 %) y Sur de Portugal (1,00 %) (Spínola et al., 2002; Spínola et al., 2005; Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>g</sup> Encontrado Islas Orientales de Azores (2,60 %), Viana do Castelo – Portugal (1,50 %), Bragança – Portugal (1,30 %) y en Norte de Portugal (1,10 %) (Spínola et al., 2002; Spínola et al., 2005; Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>h</sup> Encontrado en Macedonia (4,10 %), Norte de Grecia (3,40 %), Bulgaria (3,60 %), Islas Orientales de Azores (2,60 %), Madeira (1,60 %), Croacia (1,48 %), Kosovo (1,22 %), Cántabros (1,20 %) y Norte de Portugal (1,10 %) (Arnaiz-Villena et al., 2001a; Sanchez-Velasco et al., 2003; Spínola et al., 2005; Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>i</sup> Encontrado en Chuvasio (5,50 %), Sami del Sur - Suecia (3,10 %) Sur de Portugal (3,00 %) y Norte de Portugal (2,20 %) (Spínola et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2003; Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>j</sup> Encontrado en Aveiro – Portugal (1,50 %), Guarda – Portugal (1,40 %), Islas Orientales de Azores (1,30 %) y Palestinos (1,20 %) (Arnaiz-Villena et al., 2001b; Spínola et al., 2002; Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>k</sup> Encontrado en Gabes – Túnez (1,57 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>l</sup> Encontrado en Irlanda del Sur (7,90 %), Pasiegos (6,50 %), Irlanda del Norte (4,90 %), Chuvasio (4,90 %), Inglaterra Noroeste (4,20 %), Sami del Sur - Suecia (4,20 %), Gales (3,00 %), Cabuérnigos (2,90 %), Sami del Norte - Suecia (2,60 %), Ibiza (2,60 %), Cántabros (2,40 %), Túnez (1,80 %) y Madeira (1,40 %) (Arnaiz-Villena et al., 2003; Sanchez-Velasco et al., 2003; Arnaiz-Villena et al., 2009; Gonzalez-Galarza et al., 2011).

De los doce haplotipos extendidos expuestos en la Tabla R.8, siete de ellos tienen un posible origen situado en las poblaciones del frente atlántico europeo. Alguno de ellos presenta frecuencias muy elevadas en varias poblaciones del frente atlántico europeo, como el haplotipo A\*01-B\*08-DRB1\*03 cuya frecuencia más alta encontrada se sitúa en Irlanda del Sur con un 25,50 % (Tabla R.8 y pie de tabla). Dos de los doce haplotipos extendidos presentados en la Tabla R.8 tienen un posible origen en la Península Ibérica o en el frente atlántico europeo, esto es debido a que presentan las frecuencias más altas en poblaciones de la Península Ibérica y, además, también presentan frecuencias relativamente altas en otras poblaciones del frente atlántico europeo (A\*29-B\*44-DRB1\*07 y A\*02-B\*35-DRB1\*07) (Tabla R.8 y pie de tabla). De los tres haplotipos que quedan, cada uno tiene como posible origen el Mediterráneo (A\*02-B\*18-DRB1\*11), el continente europeo (A\*03-B\*35-DRB1\*01) y la parte atlántica del Norte África (A\*02-B\*35-DRB1\*07) (Tabla R.8 y pie de tabla). El que tiene como origen el Mediterráneo fue encontrado en altas frecuencias en Macedonia, Grecia, Bulgaria y Kosovo desplazando el origen de este haplotipo hacia el Este del Mediterráneo (Tabla R.8 y pie de tabla). El que tiene origen europeo se encuentra presente, en frecuencias similares, en distintas poblaciones de Europa como pueden ser Portugal, los Sami de Suecia y los habitantes de Chuvasia (forma parte de Rusia, se encuentra en la zona de los Montes Urales) (Tabla R.8 y pie de tabla). Por último, el haplotipo con posible origen en el Norte de África atlántico solo fue encontrado en la población de Gabes en Túnez (Tabla R.8 y pie de tabla).

En la Tabla R.9 aparecen representados los haplotipos más frecuentes encontrados en la población de Tenerife (con una frecuencia mayor del 1,00 %). Debido a que no se pudieron caracterizar los alelos de clase I del sistema HLA, los haplotipos son bi-*loci* HLA-DRB1-DQB1. Debido a que el grado de polimorfismo del *locus* HLA-DQB1 es más bajo que los *loci* de clase I o que el *locus* de clase II HLA-DRB1, la distribución mundial de estos haplotipos puede ser equívoca con posibles orígenes que no sean del todo exactos, sin embargo, se puede observar que incluso con estos dos *loci* sí se puede determinar un posible origen sahariano o atlántico. Si se caracterizan los alelos de clase I del sistema HLA es posible que se pudiera acotar con mayor exactitud el origen de estos haplotipos. En la Tabla R.9 aparecen los 11 haplotipos más frecuentes de la población tinerfeña y en el pie de tabla se describe la distribución, de cada uno de ellos, encontrada en [www.allelefreqencies.net](http://www.allelefreqencies.net) (Gonzalez-Galarza et al., 2011) o en la literatura.

**TABLA R.9.** Los 11 Haplotipos HLA extendidos más frecuentes (Frecuencia Haplotípica = >1,00 %) encontrados en la población tinerfeña. El Posible Origen del haplotipo se deduce según la distribución de las frecuencias más altas encontradas. En el pie de tabla se han incluido las poblaciones encontradas en [www.allelefreqencies.net](http://www.allelefreqencies.net) (Gonzalez-Galarza et al., 2011) o en la literatura.

Haplotipos	Frecuencia haplotípica (%)	Posible Origen
DRB1*13:01-DQB1*06:03 <sup>a</sup>	13,25	Europa
DRB1*07:01-DQB1*02:01 <sup>b</sup>	11,75	Inglaterra
DRB1*13:03-DQB1*03:01 <sup>c</sup>	10,30	Sáhara
DRB1*03:01-DQB1*02:01 <sup>d</sup>	8,80	Mediterráneo
DRB1*01:02-DQB1*05:01 <sup>e</sup>	7,35	Sáhara
DRB1*08:01-DQB1*04:02 <sup>f</sup>	5,90	Rusia
DRB1*01:01-DQB1*05:01 <sup>g</sup>	4,40	Europa
DRB1*11:03-DQB1*03:01 <sup>h</sup>	4,40	Oriente Medio
DRB1*04:07-DQB1*04:02 <sup>i</sup>	2,95	Tenerife
DRB1*11:01-DQB1*03:01 <sup>j</sup>	2,95	Asia / Oceania
DRB1*11:04-DQB1*03:01 <sup>k</sup>	2,95	Mediterráneo Oriental

<sup>a</sup> Encontrado en Alemania (10,8 %), Eslovenia (10,00 %), Saami del Sur de Suecia (9,20 %), Khanti Mansi de la Siberia rusa (8,10 %), Judíos de Libia (7,70 %), Italia (7,60 %), Judíos Iranís (7,40 %), Bereberes de Matmata en Túnez (6,80 %). (Gonzalez-Galarza et al., 2011; Amar et al., 1999).

<sup>b</sup> Encontrado en etnia Han – China (8,70 %), Región Autónoma de Mongolia Interior, China (5,20 %), Inglaterra Noroeste (12,00 %). (Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>c</sup> Encontrado en Judíos Árabes (7,60 %), Judíos Etiópes (6,40 %), Chaouya Settat – Marruecos (5,50 %), Judíos Libia (5,20 %), Árabes de Gabes – Túnez (5,10 %), Eslavos – Rusia (5,00 %), Túnez (4,50 %), Jerba – Túnez (4,50 %), Italia (3,80 %), Judíos Iranís (3,50 %), Oromo – Etiopía (3,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011; Imanishi et al., 1992a; Amar et al., 1999).

<sup>d</sup> Encontrado en diferentes poblaciones de Cerdeña – Italia (49,20%, 25,30 %, 23,10 %, 22,10 %), Eslovenia (22,00 %), Región de Souss – Marruecos (17,30 %), Irán (16,70 %), Alemania (16,20 %), Árabes de Gabes – Túnez (15,00 %), Irlanda del Sur (13,70 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>e</sup> Encontrado en Guinea Ecuatorial (12,50 %), Etiopía Amhara (12,20 %), Judío Etopes (10,80 %), Bereberes – Matmata, Túnez (10,00 %), Judíos Askenazis (10,00 %), Túnez (17,00 %), Argelia (8,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011; Amar et al., 1999; Ayed et al., 2004; Arnaiz-Villena et al., 1995).

<sup>f</sup> Encontrado en Saami del Norte – Suecia (20,70 %), población siberiana del Yenisei – Rusia (11,80 %), Tofalar – Rusia (7,00 %), Saami del Sur – Suecia (6,40 %), Evenki – Rusia (6,00 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>g</sup> Encontrado en Eslovenia (21,40 %), Alemania (14,40 %), Inglaterra (10,20 %), Irán (10,00 %), Sami del Norte – Suecia (9,20 %), Tuva – Rusia (9,00 %), (Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>h</sup> Encontrado en Kurdos – Irán (20,00 %), Azerís – Irán (17,00 %), China (6,00 %), Yazidís – Irán (5,40 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011; Farjadian et al., 2009).

<sup>i</sup> Solo encontrado en la población de Tenerife (Gonzalez-Galarza et al., 2011; Arnaiz-Villena et al., 2015).

<sup>j</sup> Encontrado en dos poblaciones de Papúa Nueva Guinea (57,80 %, 54,30 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011).

<sup>k</sup> Encontrado en Grecia (19,70 %), Judíos Iranís (18,20 %), Macedonia (18,10 %), Judíos no Askenazis (11,80 %), Eslovenia (11,40 %), Judíos – Libia (10,70 %), Judíos Marroquíes (9,80 %) (Gonzalez-Galarza et al., 2011).

Como se puede observar en la Tabla R.9, los 11 haplotipos más frecuentes en la población tinerfeña acumulan un 75,00 % del total de haplotipos. Esto quiere decir que ha sido una población algo aislada ya que se observa poca diversidad en los haplotipos. Sin embargo, esta afirmación es algo gratuita, ya que son haplotipos de solo dos *loci*, si se hubieran tipado los alelos de los *loci* de clase I se encontraría una menor frecuencia acumulada llegando a la conclusión de que no sería una población aislada. De los 11 haplotipos más frecuentes, se pueden observar tres haplotipos que tendrían un origen sahariano debido a que las poblaciones donde se han encontrado se encuentran en los alrededores del desierto o son poblaciones atlánticas europeas que, como ya se ha visto, proceden del desierto. Estos tres haplotipos con origen sahariano acumulan una frecuencia del 29,40 %. Es decir, casi un tercio del perfil del sistema HLA en la población tinerfeña de poblaciones que pudieron haber habitado el Sáhara en tiempos antiguos. Además, se encuentran otros tres haplotipos que se encuentran relacionados con el Mediterráneo (de forma más general), con el Mediterráneo Oriental y con Oriente Medio; acumulando una frecuencia del 16,15 %. Aunque la frecuencia de haplotipos de origen sahariano sería de casi el doble que la de haplotipos con origen en el Mediterráneo Oriental, indica un poblamiento del archipiélago que sería complicado, con diversos procesos poblacionales ocurridos por los influjos de gentes del Sáhara y del Mediterráneo Oriental. Por otro lado, aparecen dos haplotipos que tendrían una procedencia europea,

que acumulan una frecuencia del 17,65 %. Estos haplotipos sí que pudieron haber entrado en el archipiélago debido a la conquista Normando-Castellana que ocurrió a lo largo del siglo XIV d.C. Estos haplotipos siguen mostrando un poblamiento complejo de las Islas Canarias, por lo que hablar de un origen bereber o púnico-fenicio como única hipótesis es algo bastante artificial y simplista.

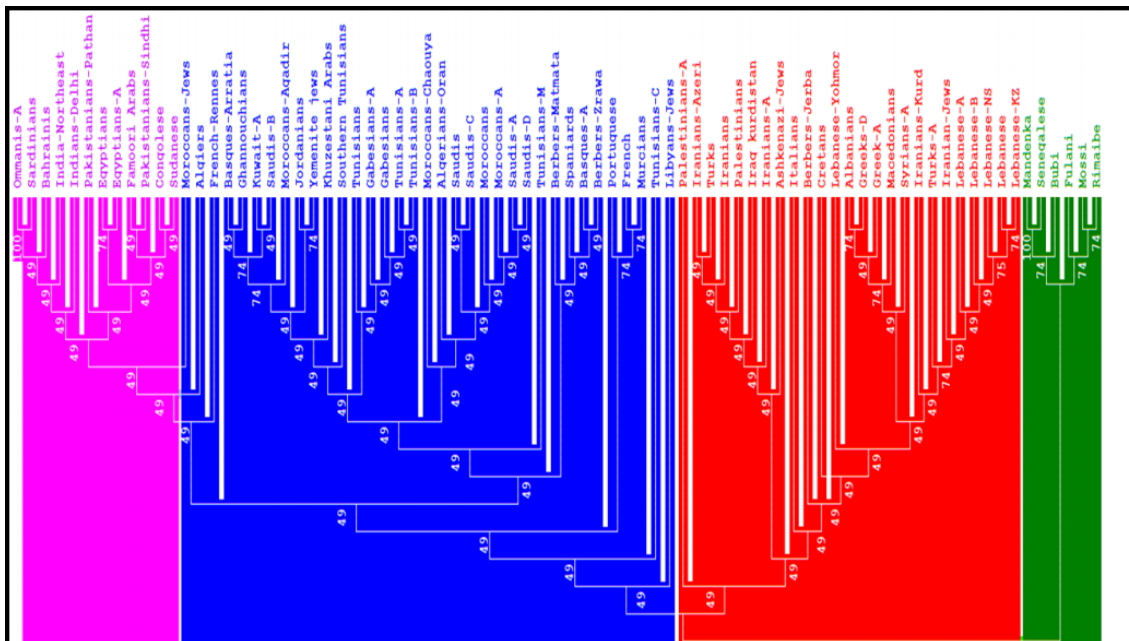
Debido a la poca resolución del análisis de haplotipos, aparece un haplotipo sorpresa que procedería del Sudeste Asiático u Oceanía. Aunque este haplotipo se encuentra distribuido en diferentes partes del mundo, es curioso ver que en Papúa Nueva Guinea existen dos poblaciones con más de un 50,00 % de frecuencia de este haplotipo. Como ya se ha dicho, si se hubieran analizado los *loci* de clase I, probablemente no se vería este resultado, ya que estos *loci* podrían haber mejorado la resolución y exactitud del análisis. Además, hay un haplotipo con un 2,95 % que solo se ha encontrado en frecuencia elevada en esta población de Tenerife. La presencia de este haplotipo casi específico de Tenerife, podría llegar a significar que la población tinerfeña sí presentaría algún grado de aislamiento.

## **5. UN METAANÁLISIS GLOBAL DE TODAS LAS POBLACIONES MEDITERRÁNEAS PUBLICADO RECIENTEMENTE (HAJJEJ ET AL., 2018)**

Recientemente se publicó un estudio que realizaba un metaanálisis comparativo de las poblaciones mediterráneas europeas, africanas y de Oriente Próximo publicado en conjunto por el Profesor Doctor Antonio Arnaiz-Villena y por el grupo de Hajjej (Hajjej et al., 2018). Siguiendo la misma metodología que ha sido usada en este trabajo, los autores hicieron un análisis de las relaciones de parentesco de las poblaciones mediterráneas de Europa, del Norte de África y de Oriente Medio. Este proyecto de tesis complementa este estudio publicado al añadir las poblaciones del frente atlántico europeo.

En la Figura R.3 se observa un dendrograma del análisis efectuado en el artículo (Hajjej et al., 2018). Las poblaciones estudiadas se dividen en cuatro grupos similares a los grupos encontrados en el dendrograma de este trabajo (Figura R.1). A pesar de ello, surgen algunas diferencias al compararlos entre sí. La principal diferencia que se encuentra es la posición de las poblaciones griegas. En este trabajo, las poblaciones griegas se agrupan en el entorno de las poblaciones subsaharianas pero en el artículo

publicado se encuentran en el grupo de los Mediterráneos del Este y de Oriente Próximo (Hajje et al., 2018). La causa de esta diferencia es la elección de las poblaciones. En este trabajo se utilizaron las poblaciones estudiadas en uno de los Talleres Internacionales de Histocompatibilidad (Clayton & Lonjou, 1997) mientras que en el artículo publicado aparecen estas tres poblaciones junto con otra procedente de la base de datos [www.allelefrequencies.net](http://www.allelefrequencies.net) (González-Galarza et al., 2011) alterando el resultado del análisis. El resultado de este trabajo, que sitúa a los griegos con poblaciones subsaharianas se encuentra apoyado por diferentes trabajos del Prof. Arnaiz-Villena y del propio grupo de Hajje que utilizaron las tres poblaciones del Talle Internacional de Histocompatibilidad (Clayton & Lonjou, 1997; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Hajje et al., 2006; Hajje et al., 2011a; Hajje et al., 2011b; Hajje et al., 2015). Por lo tanto, la población que distorsiona el análisis sería la extraída de la base de datos de Internet.



**Figura R.3. Dendrograma construido mediante el método del Neighbor-Joining publicado en el artículo de Hajje y colaboradores (Hajje et al., 2018).** Como se puede observar las poblaciones estudiadas en este metaanálisis se agrupan en conjuntos similares a los de este trabajo. La diferencia más notable es la situación de las poblaciones griegas. Como se ha explicado en el texto, esta diferencia puede deberse a que una de las poblaciones griegas esté distorsionando el resultado. La situación de las poblaciones del Mediterráneo Occidente (europeas y africanas) agrupadas con las de la Península Arábiga confirman los resultados obtenidos en este trabajo, en el que se agregan las poblaciones típicamente celtas, estando todas ellas en el mismo grupo. Esto confirmaría una relación de parentesco estrecha entre ellas que podría indicar que procediesen de una población ancestral que habitase el desierto del Sáhara cuando este era aún habitable.

Por el contrario, las similitudes entre ambos dendrogramas (Figura R.1 y R.3) se encuentran en los grupos de Mediterráneos Occidentales y de Mediterráneos del Este (a excepción de la situación de los griegos). Como se ve, las poblaciones norteafricanas de la fachada atlántica y las poblaciones mediterráneas de la fachada atlántica se encuentran agrupadas en el mismo grupo. Además, en este grupo se sitúan también las poblaciones de la Península Arábiga en los dos trabajos. Este grupo de Mediterráneos del Oeste o

Celtas Atlánticos, como se han denominado en este trabajo, no se ve alterado por la inclusión de las poblaciones típicamente celtas (Bretaña Francesa, Inglaterra, Irlanda, Escocia) (Figura R.1 y R.3), por lo cual se puede afirmar que la relación de parentesco entre las poblaciones celtas, las mediterráneas del oeste (europeas y africanas) y las de la Península Arábiga es sólida.

La obtención de resultados similares entre este trabajo y el artículo publicado por Hajjej y colaboradores (Hajjej et al., 2018), incluyendo muestras en este trabajo que no aparecen en el de Hajjej, parece confirmar que las relaciones de parentesco entre las poblaciones celtas, mediterráneas del Oeste (europeas y africanas) y la Península Arábiga son sólidas y que estas poblaciones podrían proceder de una población ancestral situada en el desierto del Sáhara cuando en tiempos prehistóricos no había empezado a desertizarse y todavía era un lugar habitable.

# DISCUSIÓN



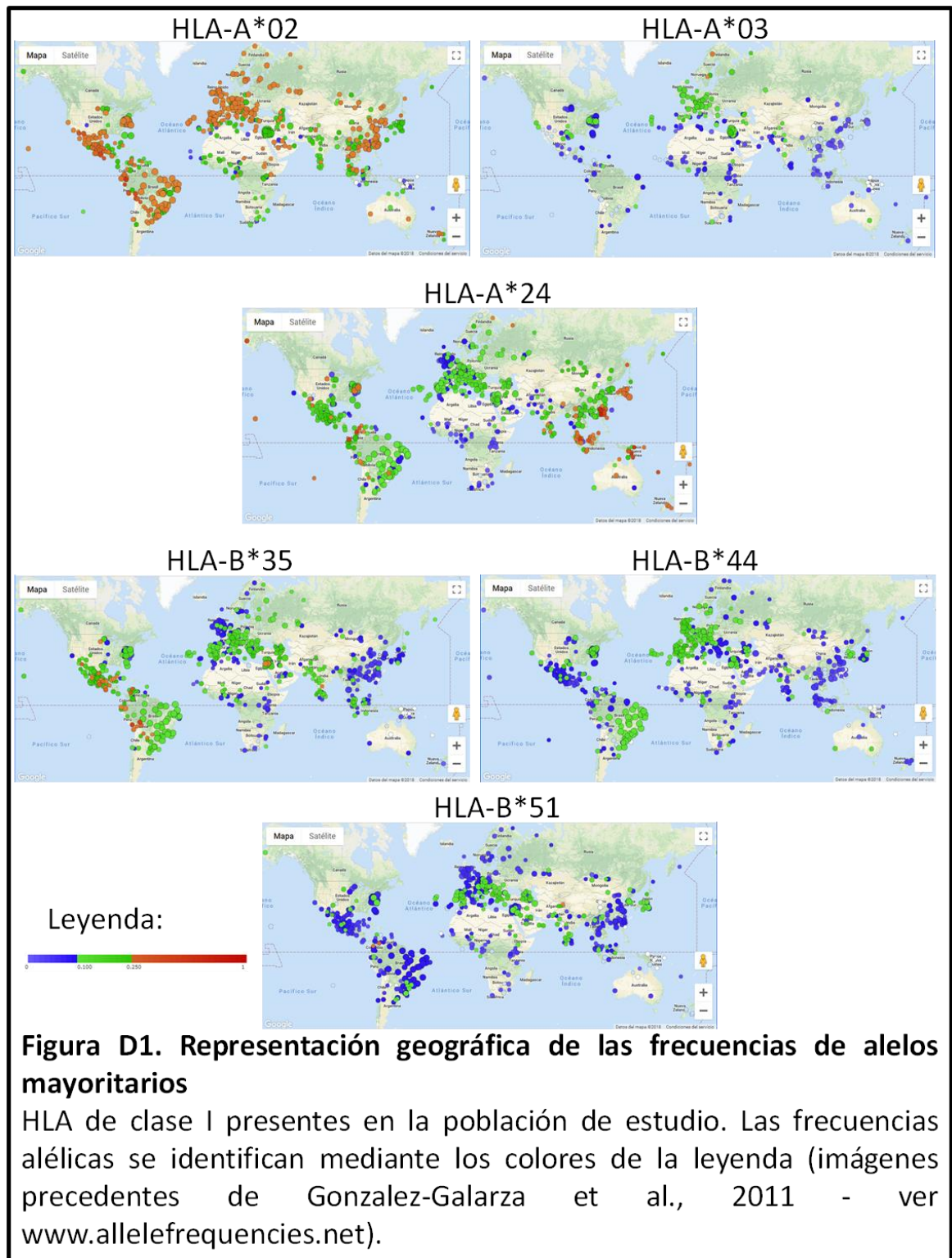
---

## 1. GENÉTICA HLA DE LA POBLACIÓN GALLEGA

La población gallega presenta una gran diversidad de alelos de HLA clase I (18 alelos de HLA-A y 33 alelos de HLA-B), mas, el *locus* HLA-B presenta mayor diversidad que el *locus* HLA-A. Así los alelos más representativos en esta población se agrupan fundamentalmente en nueve grupos serológicos en HLA-A: 01, 02, 03, 11, 23, 24, 30 y 68; y en ocho grupos serológicos para HLA-B: 07, 08, 18, 35, 44, 49, 51, 65; siendo el 02 y el 44 como los más representados para HLA-A y HLA-B respectivamente.

Otras poblaciones del frente atlántico, tanto europeo como africano, presentan, también, grandes frecuencias para estos grupos. Con todo, es interesante que en la literatura (Imanishi et al., 1992a, Clayton & Lonjou, 1997) y en las bases de datos de internet (Gonzalez-Galarza et al., 2011) se observe que el grupo 02 y 24 para el *locus* HLA-A y el 18, 35 y 51 para el HLA-B no se distribuyan de una manera clara por el frente europeo atlántico, pero sí por el resto del continente. El grupo 02 para el *locus* HLA-A se encuentra bien distribuido por la fachada atlántica del Norte de África, pero no en la de Europa, mas, el grupo 44 para *locus* HLA-B se distribuye de una manera clara por los frentes atlánticos de Europa y de África.

Los tres alelos más frecuentes para cada *loci* (HLA-A\*02, HLA-A\*03 y HLA-A\*24, HLA-B\*35, HLA-B\*44 y HLA-B\*51) son alelos que se encuentran en altas frecuencias en la región atlántica del Norte de África y, además, sólo el HLA-A\*03 y el HLA-B\*44 se encuentran también en la región atlántica de Europa. Sin embargo, son alelos que se encuentran distribuidos alrededor de todo el mundo ((González-Galarza et al., 2011) Figura D.1). Si los individuos de la población gallega de este estudio hubiesen sido tipados en alta resolución, se podría haber conseguido más información de los *loci* de clase I.

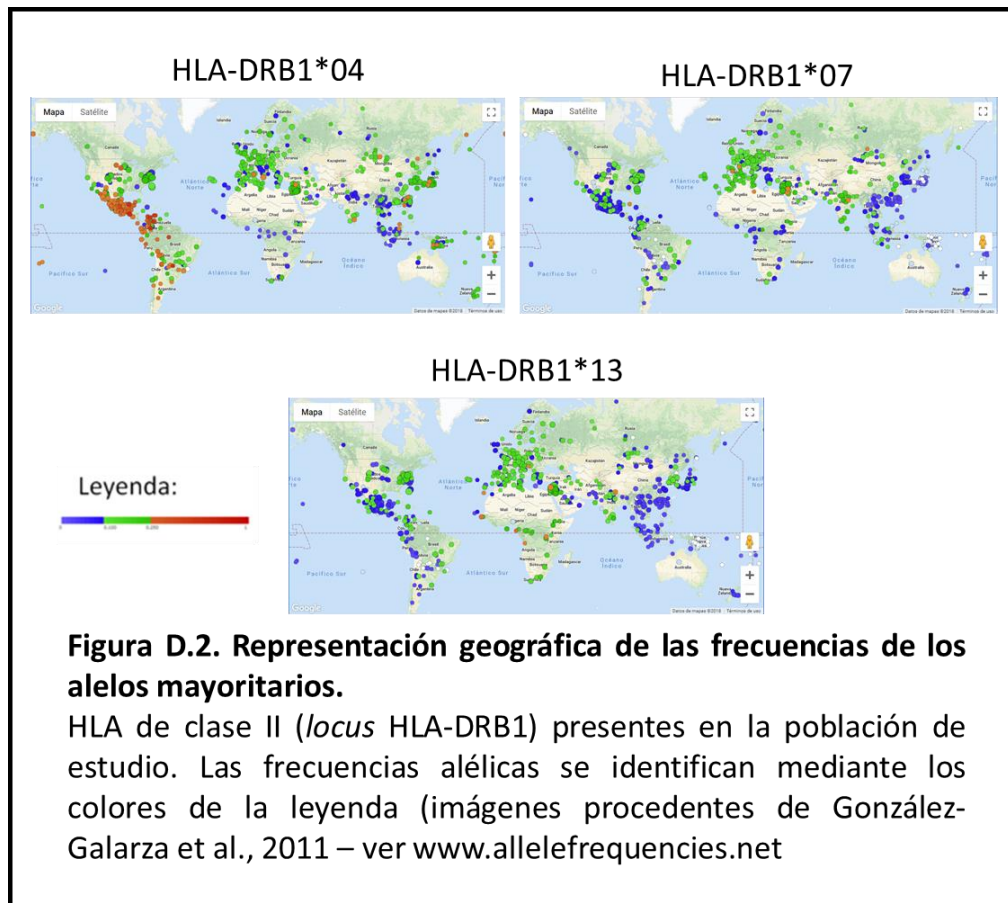


Sobre los alelos encontrados en el *locus* HLA-DRB1, de clase II, no se encuentra una gran diversidad, ya que, de trece alelos, siete presentan frecuencias mayores al 4,00 % (más de la mitad de los alelos presentan frecuencias por encima del 4,00 %). Así los grupos serológicos más representativos del *locus* HLA-DRB1 en la población gallega son

los siguientes: HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*03, HLA-DRB1\*04, HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*13 y HLA-DRB1\*15.

Otras poblaciones del frente atlántico, tanto europeo como africano, presentan, también, grandes frecuencias para estos grupos. Con todo, es interesante que en la literatura (Imanishi et al., 1992a, Clayton & Lonjou, 1997) y en las bases de datos de internet (Gonzalez-Galarza et al., 2011) se observe que el grupo 11 para el *locus* HLA-DRB1 no se distribuya de una manera clara por el frente europeo atlántico, pero sí por el resto del continente.

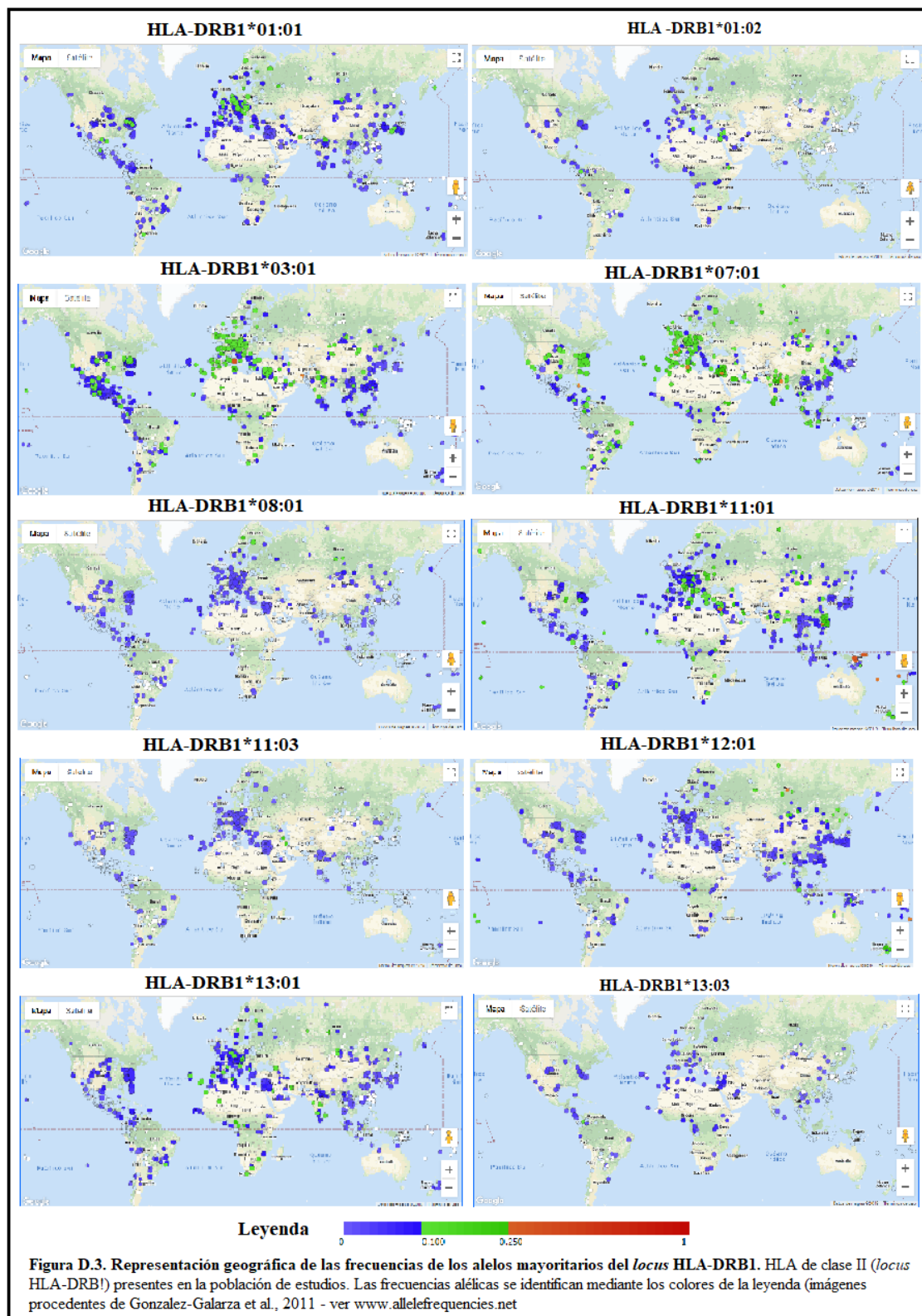
Los tres alelos más frecuentes para el *locus* HLA-DRB1 (HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*13 y HLA-DRB1\*04) son alelos que se encuentran en altas frecuencias en la región atlántica del Norte de África y se encuentran también en la región atlántica de Europa. A pesar de ello, son alelos que se encuentran distribuidos alrededor de todo el mundo ((González-Galarza et al., 2011) Figura D.2). Por ejemplo, el alelo HLA-DRB1\*04 se encuentra distribuido en altas frecuencias en Centro y Sudamérica, pudiendo considerarlo cuasiespecífico de aquellas poblaciones (Arnaiz-Villena et al., 2010; Arnaiz-Villena et al., 2014). Con todo ello, en la Figura D.2 se puede observar cómo, aunque son distribuidos por todo el mundo, se encuentra una concentración de poblaciones portadores de los dos alelos restantes en Europa y África. Si los individuos de la población gallega de este estudio hubiesen sido tipados en alta resolución, se podría haber conseguido más información del *locus* de clase II.



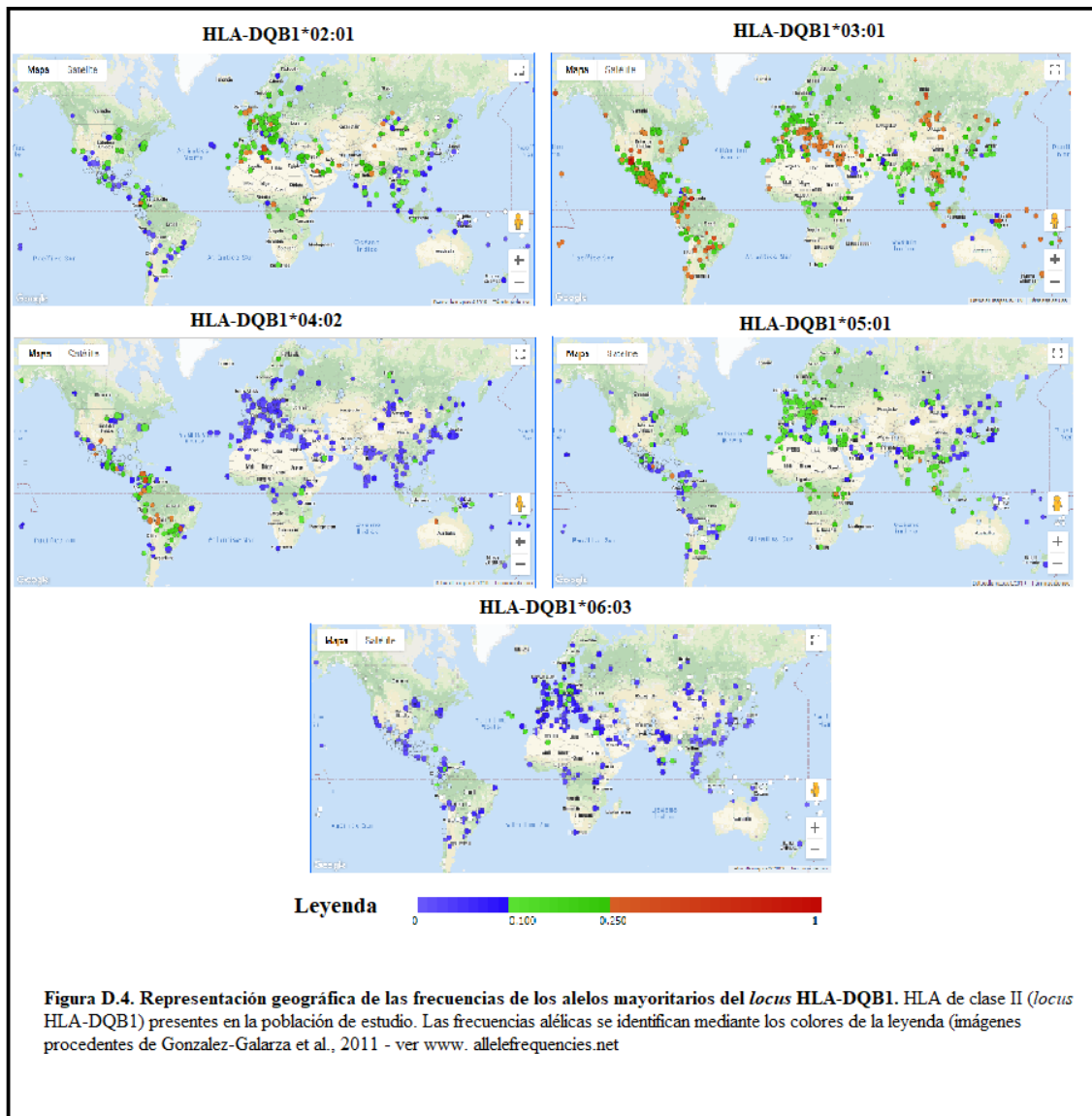
## 2. GENÉTICA HLA DE LA POBLACIÓN DE TENERIFE

La población de Tenerife presenta una gran diversidad de alelos de HLA clase II (22 alelos de HLA-DRB1 y 11 alelos de HLA-DQB1), sin embargo, el *locus* HLA-DRB1 presenta mayor diversidad debido a que este *locus* presenta un mayor polimorfismo, aunque esta diferencia es solo ligeramente superior, HLA-DRB1 presenta 11 alelos de 22 con frecuencias superiores a 4,00 % mientras que el *locus* HLA-DQB1 presenta 5 alelos de 11 con frecuencias alélicas superiores a 4,00 % (un 50,00 % de los alelos de HLA-DRB1 frente a un 45,45 % de los alelos de HLA-DQB1). Así los alelos más representativos en esta población serían para HLA-DRB1: HLA-DRB1\*01:01, HLA-DRB1\*01:02, HLA-DRB1\*03:01, HLA-DRB1\*07:01, HLA-DRB1\*08:01, HLA-DRB1\*11:01, HLA-DRB1\*11:03, HLA-DRB1\*12:01, HLA-DRB1\*13:01 y HLA-DRB1\*13:03; y para el *locus* HLA-DQB1: HLA-DQB1\*02:01, HLA-DQB1\*03:01, HLA-DQB1\*04:02, HLA-DQB1\*05:01 y HLA-DQB1\*06:03; siendo los alelos HLA-DRB1\*07:01, HLA-DRB1\*12:01 y HLA-DRB1\*13:01 y el HLA-DQB1\*03:01 como los más representados en la población tinerfeña. En la Figura D.3 aparece representada la

distribución mundial de las frecuencias de los alelos mayoritarios del *locus* HLA-DRB1 de la población tinerfeña.



Como se puede ver en la Figura D.3, todos los alelos mayoritarios del *locus* HLA-DRB1 se encuentran bien representados a nivel mundial. Sin embargo, existen alelos con una distribución que se concentra en el entorno de la Europa atlántica o del Norte de África. Entre estos alelos, se encuentran el HLA-DRB1\*01:01 siendo las poblaciones de esta región con frecuencias mayores Finlandia, Dinamarca, Vascos de Gipuzkoa, Croacia, Eslovenia, Austria, Alemania, Oeste de Francia y Holanda (Gonzalez-Galarza et al., 2011); el HLA-DRB1\*03:01 se encuentra con frecuencias altas en Cerdeña, España (Vascos de Gipuzkoa, Gitanos andaluces, Vascos de Arratia), Holanda, Irlanda del Sur, Bélgica, Rennes – Francia, Cataluña y Sur y Centro de Portugal (Gonzalez-Galarza et al., 2011; Imanishi et al., 1992a; Sanchez-Velasco et al., 2003) y, además, en poblaciones del Norte de África como Gannouch – Túnez, Gabes – Túnez, Souss – Marruecos y otras poblaciones de Túnez (Gonzalez-Galarza et al., 2011; Hajjej et al., 2006; Izaabel et al., 1998) y, por último, el alelo HLA-DRB1\*07:01 con una distribución que comprende sobre todo diferentes poblaciones de España (Vascos de Arratia, Vascos de Gipuzkoa, Cataluña y Cántabros, Murcianos, Pasiegos, Andaluces y Cabuérnigos), de Portugal (Azores, Madeira y Norte de Portugal), República Checa e Irlanda del Sur (Gonzalez-Galarza et al., 2011; ; Imanishi et al., 1992a; Sanchez-Velasco et al., 2003; Muro et al., 2001; Spínola et al., 2002; Spínola et al., 2005) y, además, en poblaciones del Norte de África como en Gannouch – Túnez, Gabes – Túnez, Souss – Marruecos, en Argelia y otras poblaciones de Túnez y Marruecos (Gonzalez-Galarza et al., 2011; Hajjej et al., 2006; Izaabel et al., 1998; Arnaiz-Villena et al., 1995). Los demás alelos se distribuyen fuera de esta zona, abarcando las regiones geográficas del Mediterráneo Oriental, Siberia o, incluso, el sudeste asiático y Oceanía (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Por lo tanto, vistas las distribuciones mundiales de estos alelos del *locus* HLA-DRB1 se puede afirmar que la población de Tenerife presenta un importante perfil genético HLA procedente de la población ancestral que existió en el desierto del Sáhara y de la Europa atlántica.



Como se puede observar en la Figura D.4 los alelos encontrados se encuentran distribuidos ampliamente a nivel mundial, como sucede con el alelo HLA-DQB1\*03:01 (Figura D.4) que está distribuido por todo el mundo con frecuencias elevadas (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Aunque se encuentran distribuidos por todo el mundo, es interesante ver como hay alelos que pueden ser circunscritos a zonas geográficas que presentan mayores frecuencias que otras zonas cercanas a ellas. Este es el caso del alelo HLA-DQB1\*02:01, que en la zona europea - africana / mediterránea tiene sus frecuencias más elevadas en Cerdeña, Túnez, Souss – Marruecos, Argelia, poblaciones árabes y bereberes de Túnez, Inglaterra, República Checa, Noroeste de Inglaterra, gitanos de Málaga y otras muchas poblaciones de la cornisa atlántica europea y del Norte de África (Figura D.4) (Gonzalez-Galarza et al., 2011; Izaabel et al., 1998; Arnaiz-Villena et al., 1995). Estas poblaciones son las que tienen las frecuencias más altas de este alelo en todo el mundo

(Gonzalez-Galarza et al., 2011). Con esto podemos establecer que el origen de este alelo en esta zona geográfica estuviese ubicado en el Sáhara y de ahí se dispersara hacia la Europa atlántica. Los alelos HLA-DQB1\*03:01 y HLA-DQB1\*04:02 son alelos cuyas frecuencias máximas se encuentran en poblaciones Amerindias y en poblaciones del ámbito del océano Pacífico, aunque sólo el segundo está casi restringido a poblaciones Amerindias (Figura D.4) (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Por esto, el alelo HLA-DQB1\*04:02 puede ser un alelo considerado cuasi-específico de estas poblaciones, ya que está por todo el mundo en altas frecuencias (Arnaiz-Villena et al., 2010; Arnaiz-Villena et al., 2014). El alelo HLA-DQB1\*05:01 también está ampliamente distribuido, aunque las poblaciones que portan este alelo se concentran en la zona del Mediterráneo y el Norte de África (Figura D.4) (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Es un alelo distribuido por toda la cuenca Mediterránea, tanto por el Mediterráneo Occidental como por el Oriental, encontrándose en Croacia, en la Península Ibérica, Bélgica, Grecia, Polonia, Túnez, Etiopía, Sudán y Marruecos (Gonzalez-Galarza et al., 2011). Como aparece en poblaciones del Mediterráneo y subsaharianas, el origen de este alelo, al menos en esta zona geográfica, estaría ubicado en el Sáhara, dispersándose en todas direcciones y no hacia la Europa atlántica o al Mediterráneo Oriental en exclusividad (Gonzalez-Galarza et al., 2011). El alelo HLA-DQB1\*06:03 es un alelo en el que al mirar su mapa de distribución (Figura D.4) (Gonzalez-Galarza et al., 2011) se observa que podría decirse que tiene una distribución de la Europa atlántica. Sus frecuencias más altas se encuentran en Inglaterra, Península Ibérica y el Oeste de Francia (Gonzalez-Galarza et al., 2011).

A pesar de ello, cabe destacar que existe el problema de que las poblaciones de la Europa atlántica históricamente han “redescubierto” los continentes, estableciendo imperios históricos (España, Francia, Inglaterra y Portugal) llevando consigo sus alelos y haplotipos. Por tanto, si sumamos este problema al, relativamente bajo, polimorfismo del *locus* HLA-DQB1 puede suponer que se establezca un origen equivocado para un alelo determinado, que podría estar en el frente atlántico de Europa o en cualquier otra parte del mundo. Con todo, parece bastante claro que, tanto la población gallega y la población de Tenerife presentan un componente bastante importante de origen sahariano y, por ello, las poblaciones de la Península Ibérica y de la cornisa atlántica de Europa.

### 3. RELACIONES ENTRE LA PENÍNSULA IBÉRICA Y OTRAS POBLACIONES

#### 3.1. Poblamiento de la Península Ibérica

Como se ha ido diciendo a lo largo de este trabajo, Reich, Olalde y otros consideran que existió una transición entre Mesolítico y Neolítico provocada por la revolución de la agricultura debido al influjo de genes desde Oriente Próximo a través de Europa y del Mediterráneo (Reich, 2018; Olalde et al., 2019; Valdiosera et al., 2018 y Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017). También consideran un recambio genético del 40,00 % en la población general y un 100 % en la población masculina con la introducción del haplogrupo R1b del cromosoma Y procedente de las poblaciones de las estepas de Europa del Este de la cultura Yamnaya (Reich, 2018; Olalde et al., 2019). Sin embargo, otros estudios no consideran tan dramático este cambio en las poblaciones de la Península Ibérica (Arnaiz-Villena, 2000; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Valdiosera et al., 2018 y Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017; Palencia-Madrid et al., 2017). Además, Sánchez-Mazas y colegas (Romón et al., 2016) publicaron que existía gran variabilidad genética en el sistema HLA de las poblaciones de la Península Ibérica (gradiente Norte-Sur) cuando ya se estableció que esto no existía. Del mismo modo, cuando ya estaban establecidos los intercambios genéticos prehistóricos entre la Península Ibérica y el Norte de África se ha considerado que no los hubo hasta tiempos históricos (conquista musulmana en el 711) (Reich, 2018; Olalde et al., 2019). Además, recientemente se relaciona la genética de las Islas Británicas con la Península Ibérica y, debido al equivocado origen de la genética peninsular en Oriente Medio, se establece un origen para la genética de las poblaciones de las Islas Británicas (Brace et al., 2018). Con los resultados obtenidos en este trabajo, estos planteamientos quedan descartados (Figura R.1, R.2, Tablas R.5, R.7 y R.8) ya que no se observan relaciones genéticas mediante el sistema HLA con Oriente Próximo o con la Europa del Este. Mas, los resultados de este trabajo avalan resultados publicados desde hace más de 20 años (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2015; Arnaiz-Villena et al., 2017a; Hajje et al., 2018). Además, un estudio publicado este último año (González-

---

Fortes et al., 2019) presenta unos resultados muy similares a este trabajo. En adelante se discutirán los resultados obtenidos en base a la bibliografía que existe.

### *2.1.1. Relación de la Península Ibérica con poblaciones de la cornisa atlántica*

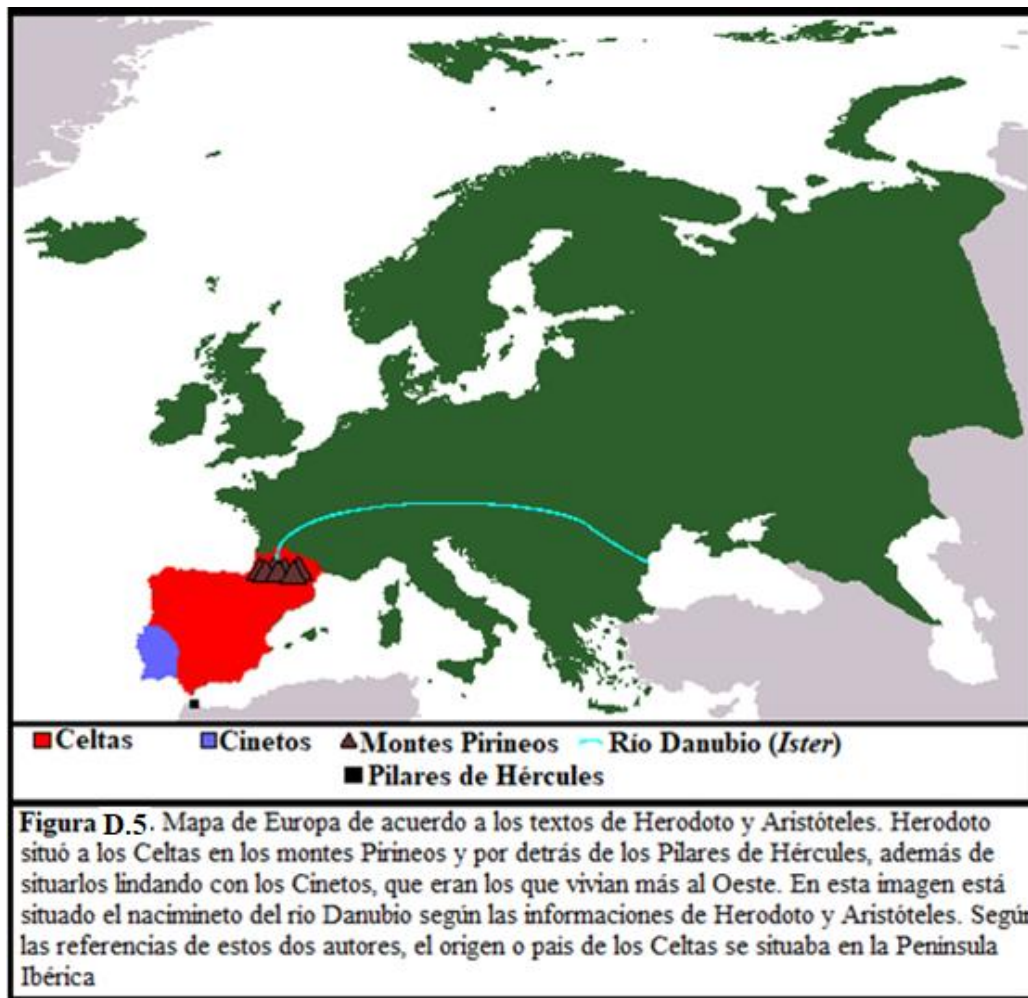
Los resultados de los análisis moleculares de los genes HLA en la población gallega, junto con los estudios comparativos basados en el cálculo de las distancias genéticas (dendrogramas NJ y análisis de correspondencias) con otras poblaciones, muestran a la población objeto de estudio agrupada en un mismo nodo con las poblaciones de la Península Ibérica, y asociadas a las otras poblaciones de la fachada atlántica europea y africana incluidas en los análisis, como se puede observar en las Figuras R.1 y R.2 y en las Tablas R.5, R.7 y R.8.

Al comparar estas poblaciones en base a las distancias genéticas a partir de los genes HLA de clase II (Tabla R.5) se observa que las menores distancias son entre los gallegos con poblaciones situadas en el Norte de África (Túnez 2, Bengasi – Libia y Argelia), en la Península Ibérica (Españoles y Murcianos) y en la fachada atlántica europea (Rennes – Francia), además de con las otras poblaciones atlánticas europeas y africanas. Por el contrario, los Griegos – Egeo, Griegos – Chipre, Senegaleses, Rimaibe, Fulani y Amhara son los más distantes a la población de estudio y a las poblaciones atlánticas europeas y africanas, al tratarse de un grupo aislado y alejado geográficamente (se localizan en su mayoría en el Sub-Sáhara y en el Mediterráneo Oriental, Figura M.1).

El origen de las poblaciones atlánticas europeas o celtas siempre ha suscitado debate desde que, en el siglo XIX, debido a los descubrimientos arqueológicos de la cultura de Hallstat y La Tène, se estableciera en el Centro de Europa y se expandieran hacia la fachada occidental del continente. Además, se debe tener en cuenta que el concepto “Celta” no se refiere a un concepto de etnicidad, sino a un concepto cultural, debido a la lengua y mitología compartida entre las diversas poblaciones celtas. Hay que recalcar que el término “Celta” proviene del griego “keltoi” que podría significar “aquellos que se tiznan la cara”. A pesar de ello, los historiadores clásicos (griegos y romanos) establecieron el origen (o el país) de los celtas en otro lugar.

El primero de los historiadores clásicos que mencionó a los Celtas fue Herodoto en el siglo V a.C. En su obra *Historias* (Herodoto, 1989; Oppenheimer, 2007; Arnaiz-Villena et al., 2017a) mientras comparaba la longitud del río Nilo con la del río Danubio (llamado

*Ister*) (Oppenheimer, 2007; Arnaiz-Villena et al., 2017a), estableció mediante referencias geográficas el país u origen de los celtas. Según Herodoto, el río Danubio nacía en la ciudad de Pirineo situada en el país de los celtas, el cual se encontraba detrás de los Pilares de Hércules y que lindaban con los Cinetos, el pueblo que vivía en la zona donde más duraba el ocaso (situándolo lo más al occidente de Europa, probablemente el Sur de Portugal) (Oppenheimer, 2007; Arnaiz-Villena et al., 2017a)) (Figura D.5). Hay que señalar que Herodoto nunca salió de su país y las referencias geográficas que daba podían contener errores debido a la transmisión de estas por marinos o comerciantes. Por ello, cuando habla de la ciudad de Pirineo se refiere a los montes Pirineos (Hubert, 2000) y el error de localizar el nacimiento del río Danubio en los montes Pirineos se debe a que en su tiempo se creía que nacía en esta cordillera y no en su verdadero nacimiento. De hecho, Aristóteles en su obra *Meteorología* (Aristóteles, 1997) establece que desde el monte Pirineo nacen el río Danubio (*Ister*), que desemboca en el Mar Negro (*Ponto Euxino*), y el río Guadalquivir (al que él llama *Tartesos*), haciendo clara referencia a la civilización tartésica (Hubert, 2000). Por lo tanto, aunque Herodoto y Aristóteles no supiesen donde nacía el río Danubio, es evidente que situaron el país u origen de los Celtas en la Península Ibérica (Figura D.5).



En el siglo XIX, Henri d'Arbois de Jubainville, traduciendo de una manera errónea las obras de Herodoto y tomando la única referencia mal localizada por el autor griego, situó el origen o país de los Celtas. En su época, el nacimiento del río Danubio ya había sido correctamente situado en el centro de Europa. Por lo tanto, De Jubainville, ignorando o no todas las referencias de Herodoto, situó incorrectamente a los Celtas en el Centro de Europa (Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001a; Oppenheimer, 2007; Arnaiz-Villena et al., 2017a).

Además de revisar el asunto del origen o del país de los Celtas desde el punto de vista que establecieron los historiadores clásicos, hay que observarlo también según la Historia de la fachada atlántica de Europa.

Durante la Última Edad de Hielo, el Sur de Europa fue refugio para las poblaciones humanas, es decir que uno de los refugios europeos fue la Península Ibérica y el sur de Francia. Con la retirada de los hielos, estas poblaciones migraron hacia el norte desde la Península Ibérica (Oppenheimer, 2007; Arnaiz-Villena et al., 2017a). Esta repoblación

---

ocurrió en la Bretaña francesa, Inglaterra, Gales, Escocia e Irlanda estableciendo una fachada atlántica europea o fachada celta atlántica en Europa (Oppenheimer, 2007; Arnaiz-Villena et al., 2017a).

Esta fachada celta atlántica puede ser la razón para la coalescencia de las lenguas célticas en el Oeste de Europa, desde el Sur de la Península Ibérica hasta las Islas Shetland (Cunliffe, 2012). Por esto, las lenguas actuales de origen céltico deben ser consideradas de origen Atlántico Céltico y su origen continental debería ser discutido (McEvoy et al., 2004). Además, el Profesor John T. Koch de la Universidad de Gales ha realizado traducciones del Irlandés, Escocés y Galés usando el Tartésico como lengua base (Koch, 2009; Koch, 2011). También hay que resaltar la relación que presenta la mitología irlandesa con la zona norte de la Península Ibérica (Alberro, 2009) por la cual, la casa real irlandesa en época medieval se encuentra relacionada con los Miliesianos, de origen ibérico (Alberro, 2009) y, también, la Leyenda de Jaun Zuria por la que el mítico primer señor de Vizcaya tendría origen escocés (Llorente, 1808).

Por otro lado, es posible que poblaciones íberas o poblaciones ancestrales norteafricanas (ancestros de poblaciones íberas (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000, Arnaiz-Villena & Lubell, 2000)) migraran hacia las islas Canarias (Arnaiz-Villena et al., 2015). Hay dos tipos de guanches (extendiendo el término Guanche a los primeros habitantes de las islas y no sólo a los de Tenerife) (González, 1992; Braem, 2010). Uno de ellos sería de tipo Atlántico (altos, más gráciles y una gran parte de ojos azules) y el otro sería más tipo mediterráneo (González, 1992; Braem, 2010). Además, no es casualidad la presencia de inscripciones ibéricas en rocas, sobre todo, en las islas de Lanzarote, Fuerteventura y en el Hierro (Figura I.14) (Arnaiz-Villena et al., 2015). Estas inscripciones son erróneamente llamadas “inscripciones latinas” (Arnaiz-Villena et al., 2015). Las líneas “naviformes” que típicamente son asociadas a inscripciones íberas en el nordeste de la península (Pirineos y Cataluña) también han sido encontradas asociadas a las “inscripciones latinas” (íberas) del archipiélago (Figura I.14) (Campmajo & Crabol, 2009; Arnaiz-Villena et al., 2015). Por lo que es posible que los primeros habitantes de las Islas Canarias pudieran ser incluidos dentro del grupo de los atlánticos europeos o celtas atlánticos.

Siguiendo los objetivos del presente trabajo también hay que discutir la comparación de las poblaciones atlánticas europeas desde el punto de vista de la genética. Es la primera

vez que se tipa el perfil genético del sistema HLA de la población gallega y, además, es la primera vez que se comparan las actuales poblaciones descendientes de los celtas atlánticos mediante el sistema HLA.

Anterior a este trabajo, estas poblaciones fueron comparadas mediante el análisis de haplotipos en el cromosoma Y. El haplotipo que es predominante en toda la fachada atlántica europea es el R1b (Figuras I.12 y I.13) (Vankan, 2013; Batini et al., 2015; Hay, 2009b; Cassidy et al., 2016). Este marcador del cromosoma Y alcanza su frecuencia máxima en el norte de la Península Ibérica; mas, también alcanza frecuencias muy elevadas en la Bretaña francesa, en Gales, en Inglaterra, en Escocia y en Irlanda (Oppenheimer, 2007; Hay, 2009b). Además, a este haplotipo del cromosoma Y se le puede añadir la población de los primeros habitantes de las islas Canarias, ya que un 10,00 % de las momias encontradas portaban este haplotipo (Fregel et al., 2009; Arnaiz-Villena et al., 2015). Esto sugiere una relación ancestral entre las poblaciones de la fachada atlántica de Europa; desde las Islas Canarias hasta Escocia fueron celtas atlánticos. Con todo ello, como ya se ha ido mencionando a lo largo de este trabajo, los estudios de Reich, Olalde y otros niegan estos resultados como se ha analizado anteriormente (ver apartado 9.1, 11 y 12) (Reich, 2018; Olalde et al., 2019; Valdiosera et al., 2018 y Szécsényi-Nagy et al., 2017; Martíniano et al., 2017). Además, como se ha mencionado anteriormente, el inicio de la construcción del complejo de los Dólmenes de Antequera es anterior a la mayoría de megalitos de la cornisa atlántica europea, como el de Stonehenge (James, 2008; Maev, 2013; Legge, 2012; García Sanjuan, 2010; Camalich Massieu & Martín Socas, 2013). Es incluso anterior a la construcción de la Gran Pirámide de Guiza.

Estos datos muestran una concordancia con los resultados obtenidos en este trabajo usando el sistema HLA. En el dendrograma obtenido mediante el método Neighbour-Joining (Figura R.1) y en el Análisis de Correspondencias (Figura R.2), los celtas o los europeos atlánticos (Galicia, Portugal, España, Vascos, Bretaña francesa, Irlanda, Gales e Inglaterra) se agrupan juntos. Además, los haplotipos extendidos de la población gallega que son compartidos por el resto de las poblaciones celtas atlánticas agrupan hasta un 13,43 % de frecuencia acumulada (Tabla R.8)

Por lo tanto, de acuerdo con los resultados obtenidos y con información ya existente puede decirse que el origen de los Celtas está situado en la Península Ibérica y no en el Centro de Europa como actualmente se cree. Además, existe una relación ancestral de

---

Europeos atlánticos (celtas) según la genética, según la cultura (lenguajes y leyendas compartidas) desde el Sur (Islas Canarias) hasta el Norte (Escocia).

### *2.1.2. Relación de la Península Ibérica con poblaciones norteafricanas atlánticas*

Al comparar estas poblaciones en base a las distancias genéticas (Tabla R.5) a partir de los genes HLA de clase II se observa que las menores distancias son entre los gallegos con poblaciones situadas en el Norte de África (Túnez 2, Bengasi – Libia y Argelia), en la Península Ibérica (Españoles y Murcianos) y en la fachada atlántica europea (Rennes – Francia), además de con las otras poblaciones atlánticas europeas y africanas. Por el contrario, los Griegos – Egeo, Griegos – Chipre, Senegaleses, Rimaibe, Fulani y Amhara son los más distantes a la población de estudio y a las poblaciones atlánticas europeas y africanas, al tratarse de un grupo aislado y alejado geográficamente (se localizan en su mayoría en el Sub-Sáhara y en el Mediterráneo Oriental, Figura M.1).

Desde hace años se sabe que las poblaciones del Norte de África y de la Península Ibérica presentan una relación genética muy estrecha (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Gómez-Casado et al., 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001a; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Currat et al., 2010; Arnaiz-Villena et al., 2015; Messoussi et al., 2019; González-Fortes et al., 2019). Ya sea porque son descendientes de una población sahariana ancestral común entre ellas o porque existiese un flujo de genes a través del Estrecho de Gibraltar (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Gómez-Casado et al., 2000, Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001a; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Currat et al., 2010; Messoussi et al., 2019; González-Fortes et al., 2019). Aunque actualmente está bastante extendida la idea de que las poblaciones pudieron relacionarse a través del Estrecho de Gibraltar, ha existido polémica durante años entre partidarios y detractores de esta idea. Aunque el Profesor Arnaiz-Villena ha defendido durante años esta idea de flujo genético (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Gómez-Casado et al., 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001a; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Currat et al., 2010; Arnaiz-Villena et al., 2015), han existido grupos de investigación que han estado en contra de ello (Comas et al., 2000; Bosch et al., 2001) pero al final han tenido que

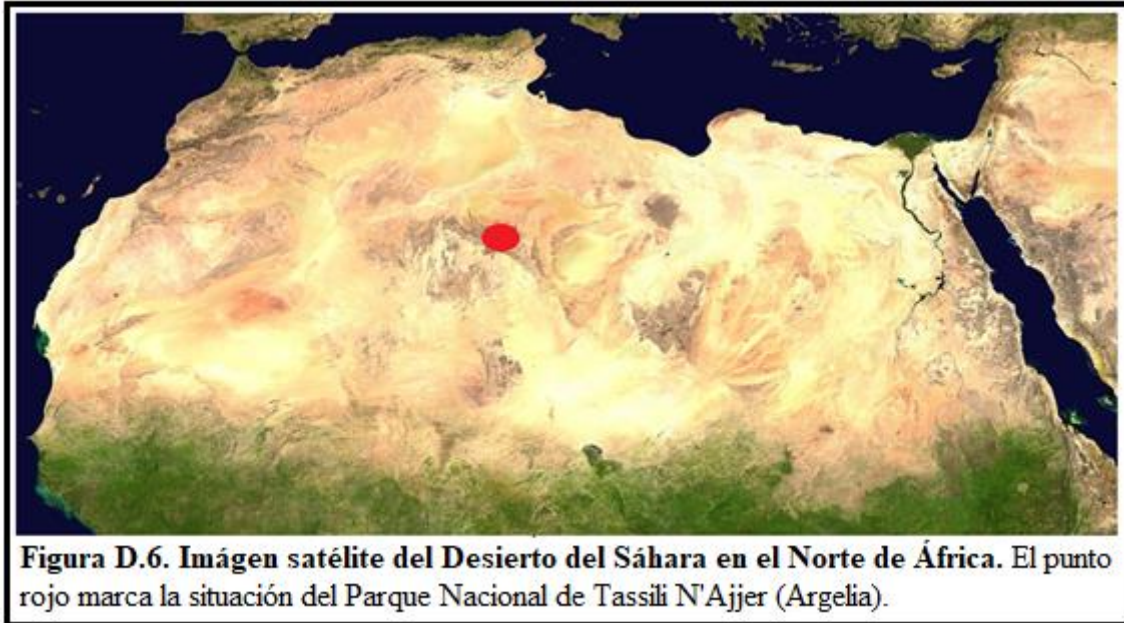
reconocer la evidencia (Botigue et al., 2013). Como se ve, esta relación no está basada en un solo marcador genético como podría ser el sistema HLA, sino que además el ADNmt podría relacionar el Norte de África con la Península Ibérica. Se han encontrado los restos de un individuo en una necrópolis de la antigua ciudad de Cartago (actual Túnez) cuyo ADNmt era identificado como tipo de la Península Ibérica (Matisoo-Smith et al., 2016). Un par de artículos publicados en 2018 y en 2019 por Hajjej y colaboradores muestran, además, la relación estrecha que muestran las poblaciones del Norte de África con la Península Ibérica tanto a nivel del sistema HLA como a nivel de la relación que existe entre la diabetes de tipo I, insulino-dependiente, de origen autoinmune (Hajjej et al., 2018; Hajjej et al., 2019).

Más aún, esta evidencia también se detecta mediante los animales domesticados como la cabra (Martínez et al., 2016) o el cerdo (Soria-Boix et al., 2017); evidencian contactos entre el Norte de África y la Península Ibérica en los últimos 90.000 años (Soria-Boix et al., 2017), en torno a la fecha del fósil más antiguo encontrado en el Norte de África (108.000 años) (Balter, 2011), hasta hace 7.000 años. Todos estos datos, hacen pensar que no sólo hubo “simples” contactos entre las poblaciones de la Península Ibérica y el Norte de África; pudieron estar más relacionadas genéticamente, como si procediesen de una misma población africana.

Como las poblaciones norteafricanas, de la Península Ibérica, y del frente atlántico europeo (celtas) se agrupan juntas en el dendrograma y en el análisis de correspondencias (Figuras R.1 y R.2) mediante las frecuencias del *locus* HLA-DRB1 en baja resolución, se deduce que todas ellas están genéticamente relacionadas entre sí. Si, como se dijo anteriormente, las poblaciones del frente atlántico europeo proceden de la Península Ibérica (Oppenheimer, 2007) y, como se ha dicho en este apartado, las poblaciones de la Península Ibérica y del Norte de África proceden de una misma población, entonces el frente atlántico europeo y africano desciende de una misma población. El origen de esta población ancestral podría situarse en el desierto del Sáhara.

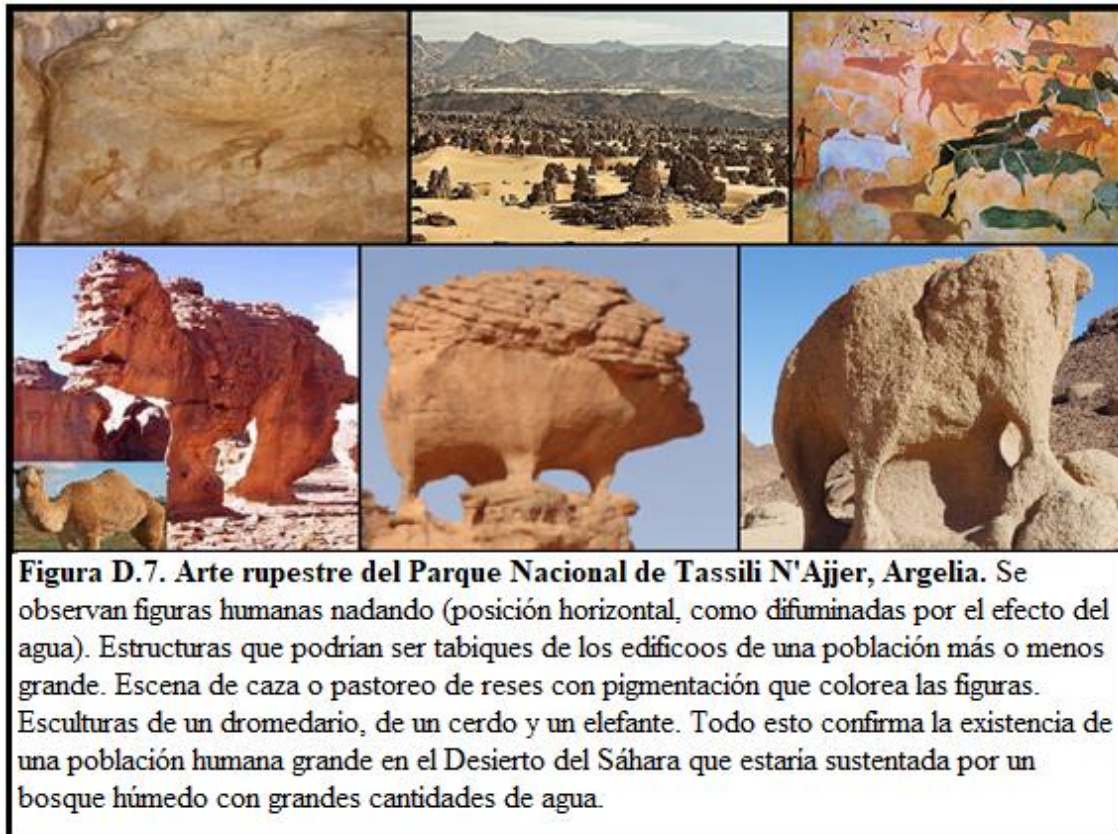
El desierto del Sahara o Sáhara (Figura D.6) es el desierto cálido más grande del mundo y el tercero más grande después de la Antártida y el Ártico. Con más de 9.065.000 km<sup>2</sup> de superficie, abarca la mayor parte de África del Norte ocupando una extensión casi tan grande como la de China o los Estados Unidos. El Sahara se extiende desde el mar Rojo, incluyendo partes de la costa del mar Mediterráneo, hasta el océano Atlántico

(Figura D.6). Hacia el sur, está delimitado por el Sahel, un cinturón de sabana semi-árida tropical que conforma las regiones que cubren el norte del África subsahariana (Figura D.6).



El clima del Sahara ha sufrido enormes variaciones en el tiempo, oscilando desde estado húmedo hasta seco durante los últimos cientos de miles de años (Ehret, 2002; Balter, 2011). Esta variabilidad se debe a un ciclo de 41 000 años en el que el eje de la tierra cambia entre  $22^\circ$  y  $24,5^\circ$  (Ehret, 2002). Actualmente, se encuentra en un período seco, pero se espera que el Sahara vuelva a ser verde en unos 15.000 años (hacia el 17.000).

Debido a estos ciclos de desertización-reverdecimiento, es posible que en la última etapa húmeda habitasen poblaciones humanas más o menos grandes y más o menos diversas (Balter, 2011). El Parque Nacional de Tassili N'Ajjer en Argelia (Figura D.6) muestra con su registro de arte rupestre pruebas del poblamiento humano en el Sáhara (Figura D.7). Sin embargo, cuando la desertización comenzó alrededor del 10.000 a.C. (Claussen et al., 1999) es de suponer que las poblaciones que habitaban el Sáhara huyeran hacia otros lugares más habitables. Una ruta de migración sería hacia el norte atravesando el Estrecho de Gibraltar, alcanzando la Península Ibérica (Arnaiz-Villena et al., 1999).



### 3.2. Relación con poblaciones de Oriente Medio y Judíos Etiópes

#### 3.2.1. Poblaciones del Oriente Medio: Árabes y Yemenís

Las relaciones entre las poblaciones del Norte de África y las poblaciones de la Península Ibérica (y, según este trabajo, con las poblaciones del frente atlántico de Europa) ha sido anteriormente discutido (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Gómez-Casado et al., 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001a; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Oppenheimer, 2007; Currat et al., 2010; Arnaiz-Villena et al., 2015). Observando el análisis de correspondencias (Figura R.2) y el dendrograma (Figura R.1) se deduce la proximidad genética entre las poblaciones del frente atlántico europeo y las del frente atlántico africano. Esta relación, como ya ha sido indicado, puede ser debida a la desertización de lo que hoy es el desierto del Sáhara y la huida hacia la Península Ibérica entorno a hace 10.000 años (Arnaiz-Villena et al., 1999; Claussen et al., 1999; Balter, 2011). Sin embargo, no solo se ha encontrado esta relación, también se ve como poblaciones de la Península Arábiga, como los Saudís (Hajeer et al., 2013) y poblaciones de Judíos Yemenís (Amar et al., 1999), se relacionan con las poblaciones del

---

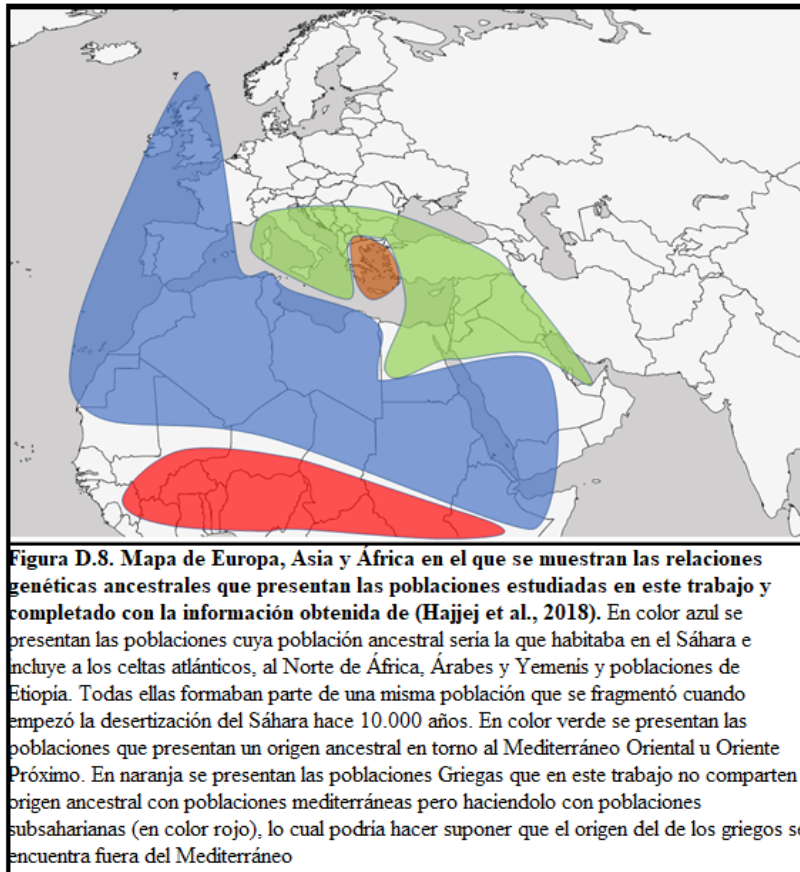
frente atlántico europeo y africano. Además, la relación de estas dos poblaciones con las poblaciones del Norte de África ya fue estudiada anteriormente (Hajje et al., 2018).

Las poblaciones saudís utilizadas en este estudio se originaron en Arabia Saudita oriental, especialmente en la provincia de Riyadh. No hay datos confiables de HLA sobre Arabia Saudita oriental que arrojen luz sobre la historia preislámica; algunas poblaciones antiguas pueden haberse originado de viejos persas, pero la cuantificación es difícil e indeterminada (Sellier & Sellier, 1993). La heterogeneidad genética entre Arabia Saudita oriental y occidental es muy posible, y debe tenerse en cuenta en una interpretación más a fondo. Todos los análisis realizados utilizando el marcador HLA-DRB1 apoyan la noción de que los saudís junto con los kuwaitís y los yemenís están estrechamente relacionados con los norteafricanos, además los resultados aquí obtenidos son similares a los obtenidos por Hajje usando las frecuencias de los *loci* HLA-DRB1 y HLA-DQB1 (Hajje et al., 2018).

La explicación más plausible para Arabia Saudita y Yemen agrupándose con ibéricos / norteafricanos es una posible migración masiva importante, en todas direcciones, que ocurrió cuando el Sahara se desecó (Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002). La relación cultural y lingüística de muchas lenguas mediterráneas, incluidas la antigua ibérica y la vasca (Arnaiz-Villena et al., 2001), con la lengua bereber concuerda con estos hallazgos genéticos y con la hipótesis del origen sahariano; también una parte de los habitantes de la Península Arábiga (incluido Yemen) pudo haber sido alcanzada por los saharauis.

### 3.2.2. Poblaciones de Judíos Etopes

La población de Judíos Etopes (Amar et al., 1999) aparece en el grupo de los celtas atlánticos o de ancestros Saharianos (Figuras R.1 y R.2). Esto puede ser debido a la misma causa por la que las poblaciones de la Europa atlántica, el África atlántica y la Península Arábiga están relacionadas. Es de suponer que cuando el Sahara empezó con el proceso de desertización (Arnaiz-Villena et al., 1999; Claussen et al., 1999; Balter, 2011; Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002), las poblaciones que lo habitasen huyesen a otras localizaciones más habitables, dándose el caso que partes de la misma población o poblaciones hermanas migrasen en direcciones diferentes (Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002) (Figura D.8).



### 3.3. Relación con poblaciones del Mediterráneo y con los Griegos

#### 3.3.1. Poblaciones del Mediterráneo Oriental

Usando distancias genéticas (Tabla R.3), análisis de correspondencia y árboles de NJ (Figuras R.1 y R.2) se ve las poblaciones del Mediterráneo Oriental y las de Oriente Próximo y Medio están genéticamente más relacionadas de lo que pudiera parecer (Hajje et al., 2015; Hajje et al., 2017; Hajje et al., 2018). Sin embargo, los árabes de Levante están alejados de los árabes del norte de África (tunecinos, argelinos, marroquíes y libios) e iberos (vascos, españoles). La fuerte relación entre las poblaciones árabes de Levante se explica por su ascendencia común, los antiguos cananeos, que vinieron de África o de la Península Arábiga a través de Egipto en 3.300 a. C. (Kuhrt, 2001), y se establecieron en las tierras bajas de Levante después del colapso de la civilización de Ghassul en 3.800–3.350 a. C. (Hitti, 1952). La relación también se atribuye a la proximidad geográfica, que constituyó un territorio antes de la colonización británica y francesa del siglo XIX. Históricamente, Levante es una región más amplia que incluye países a lo largo del Mediterráneo oriental con sus islas, y se extendió desde Grecia hasta Cirenaica (Sartre, 2001). En términos generales, Levante se caracterizó históricamente por un alto flujo

migratorio entre sus subregiones en todas las direcciones. Por ejemplo, el Levante actual que comprende Palestina, el Líbano, Siria y Jordania ha sufrido invasiones sucesivas por parte de poblaciones originadas en el gran Levante, incluidos los egipcios (1.468 a.C.), los hurritas, los amorreos, los hititas (turcos), los griegos (1.200 a.C.), Asirios (1.090 a.C.), y más recientemente los otomanos (Hajjej et al., 2018). Esto ha favorecido la mezcla, la reducción de distancias y la homogeneización de las poblaciones del Gran Levante, lo que explica la relación entre los árabes de Levante y las poblaciones del Mediterráneo oriental. Por otro lado, los árabes de Levante están alejados de los saudís, kuwaitís (Hajjej et al., 2018) y yemenís, una indicación de que la contribución de las poblaciones de la Península Arábiga al acervo genético de Levante es baja.

Diferentes estudios genéticos establecen que los distintos grupos de Oriente Medio son bastante homogéneos, incluyendo las poblaciones del sur del Mar Caspio, con pequeñas diferencias entre el norte y del sur que, además, se relacionan con poblaciones del Cáucaso y del Mediterráneo (Nasidze et al., 2004; Quintana-Murci et al., 2004; Nasidze et al., 2009). Los estudios HLA realizados anteriormente confirman la continuidad entre los iraníes modernos, a pesar de sus diferencias lingüísticas, además de su relación con pueblos del Mediterráneo y Oriente Próximo (Arnaiz-Villena et al., 2002; Farjadian et al., 2009, Farjadian & Safi, 2013), lo que sugiere la presencia de un sustrato genético común a pesar de las incursiones de pueblos foráneos. Por lo tanto, el hecho de que la invasión antes mencionada se desarrollara como un proceso de “iranización” por una minoría gobernante, a través del cual se impuso una cultura y una lengua, es probable.

Otros estudios genéticos previos presentan una relación estrecha de los turcos con otras poblaciones mediterráneas. Mediante las frecuencias haplotípicas HLA de clase I se ha confirmado esta asociación (Uyar et al., 2004). Además, estudios basados en HLA y en otros marcadores genéticos muestran que, aun con las invasiones de pueblos procedentes del exterior, el perfil genético del pueblo turco actual es mediterráneo (Calafell et al., 1996; Brega et al., 1998; Rosser et al., 2000; Arnaiz-Villena et al., 2002). Los análisis realizados parecen reflejar lo mismo, al situar la muestra de turcos no lejos de cretenses, macedonios y sardos (Figuras R.1 y R.2).

Kurdos, azeríes y turcos presentan haplogrupos J1 y J2 del cromosoma Y cuyo origen se sitúa en el Mediterráneo Oriental, al ser dominantes en poblaciones de origen semítico como judíos y libaneses (Nasidze et al., 2005; Andonian et al., 2011). Además, en el caso

de las poblaciones kurdas (el Kurdistán comprende regiones de Turquía, Siria, Irak e Irán), el llamado “haplotipo modal kurdo” se diferencia en una posición del “haplotipo modal Cohen” judío asociado a la casta sacerdotal Cohanim, lo cual significaría que kurdos como judíos pertenecen a las poblaciones indígenas que fundaron las civilizaciones de Oriente Próximo (Hennerbichler, 2012). Por otro lado, que las poblaciones kurdas y de Oriente Medio presentan un perfil genético HLA relacionado con el Mediterráneo Oriental (Figura D.8) ya fue visto previamente (Rey et al., 2013; Rey et al., 2014; Amirzargar et al., 2015; Arnaiz-Villena et al., 2017b; Arnaiz-Villena et al., 2017c) lo que concuerda con los análisis presentados (Figuras R.1 y R.2)

### 3.3.2. Poblaciones Griegas

Según las distancias genéticas (Tabla R.5), el dendrograma realizado con el método NJ (Figura R.1) y el análisis de correspondencias (Figura R.2) los griegos son ubicados fuera de los grupos mediterráneos lindando con los grupos subsaharianos Amhara, Oromo, Fulani, Rimaibe (Imanishi et al., 1992a) y Senegaleses (Clayton & Lonjou, 1997). Aunque pueda parecer extraño que las poblaciones griegas no se agrupen con los mediterráneos esto ha sido anteriormente expuesto por Arnaiz-Villena et al (Arnaiz-Villena et al., 1999; Arnaiz-Villena, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al. 2001c; Arnaiz-Villena et al. 2002) y por Hajjej et al (Hajjej et al., 2006; Hajjej et al., 2011a; Hajjej et al., 2011b; Hajjej et al., 2015; Hajjej et al., 2017; Hajjej et al., 2018). Sin embargo, no solo se han agrupado las poblaciones de griegos con poblaciones subsaharianas mediante el sistema HLA. Se ha comprobado que los griegos son la única población de caucásicos que presentan la misma y única mutación para la fibrosis quística que poblaciones subsaharianas (Dork et al., 1998).

Estos resultados confirman el origen subsahariano de los griegos (Figura D.8). La relación griega / subsahariana se debe probablemente a que también se encontraron varios alelos griegos inespecíficos en algunas tribus de África occidental (Rimaibe, Fulani y Mossi) y otros de África oriental (Oromo y Amhara). Esta observación sugiere que había una mezcla entre los griegos y subsaharianos en un tiempo antiguo. Es probable que la mezcla hubiese ocurrido durante los tiempos faraónicos egipcios. De hecho, los antiguos griegos tenían la convicción de que su cultura y religión venían de Egipto. En este periodo, debido a la expulsión de las dinastías faraónicas de origen etíope hubo una gran migración hacia Grecia (Herodoto, 1989). Es posible, además, que otras migraciones que

tuviesen como destino Grecia ocurriesen (Arnaiz-Villena et al., 2002). Además, muchos estudios lingüísticos y culturales confirman que los Fulani tienen varias características en común con los antiguos egipcios, lo que sugiere que pueden provenir del Egipto faraónico (Arnaiz-Villena et al., 2002).

A pesar de ello, también es posible que el Sahara densamente poblado (antes de 10.000 a.C.) haya contenido una mezcla de poblaciones y alguna de ellas migrasen (Arnaiz-Villena et al., 1999; Claussen et al., 1999; Balter, 2011) hacia la Grecia actual. Esto podría haber ocurrido cuando se establecieron las condiciones áridas saharianas, ocurriendo, como se ha dicho anteriormente, migraciones a gran escala en todas direcciones desde el desierto.

### 3.4. Análisis de haplotipos

El estudio del desequilibrio de ligamiento entre dos *loci* (HLA-A-B y HLA-B-DRB1) en la población gallega nos indica, en primer lugar, la frecuencia significativa de un número considerable de haplotipos bi-*locus* de HLA-B-DRB1 que contrasta con los pocos haplotipos frecuentes detectados para la otra combinación analizada. Esto se debe a la mayor distancia en pb que separa a estos *loci* entre sí y con respecto al *locus* HLA-DRB1, lo que supone un desequilibrio de ligamiento menos significativo. Por otro lado, se observa un número considerable de asociaciones características de poblaciones peninsulares y cercanas a ellas como las atlánticas europeas y norteafricanas.

Los 3 haplotipos HLA-A-B encontrados estadísticamente significativos en la población de estudio (Tabla R.7) han sido descritos en otras poblaciones con una frecuencia significativa, y de estos únicamente uno forma parte de los haplotipos HLA extendidos descritos (Tabla R.8). Con todo, los tres haplotipos han sido encontrados en las poblaciones atlánticas europeas y norteafricanas lo cual confirma los resultados obtenidos en el dendrograma (Figura R.1) y en el análisis de correspondencias (Figura R.2).

Para los haplotipos HLA-B-DRB1, la población de estudio comparte con otras poblaciones los haplotipos encontrados estadísticamente significativos, de los cuales únicamente cuatro forman parte de los haplotipos HLA extendidos (Tablas R.7 y R.8). Estos son: B\*44-DRB1\*07, que forman los haplotipos extendidos A\*02-B\*44-DRB1\*07 y A\*29-B\*44-DRB1\*07 que se encuentran en poblaciones de la fachada atlántica europea y del Norte de África; B\*08-DRB1\*03 que forma el haplotipo extendido A\*01-B\*08-

DRB1\*03 que, igualmente se extiende por las fachadas atlántica europea y norteafricana; B\*07-DRB1\*15 que forman los haplotipos extendidos A\*02-B\*07-DRB1\*15 y A\*03-B\*07-DRB1\*15 que se encuentran en la fachada atlántica europea, mas, el último también se ha encontrado en poblaciones del Mediterráneo y del Norte de África y en los Sami de Suecia; B\*35-DRB1\*01 que forma el haplotipo extendido A\*03-B\*35-DRB1\*01 que se encuentra sobre todo en Portugal y frente atlántico europeo, además de, en Sami de Suecia y en poblaciones mediterráneas.

#### **4. RELACIONES ENTRE LAS ISLAS CANARIAS Y OTRAS POBLACIONES**

Como se ha ido viendo a lo largo de este trabajo, el poblamiento del Archipiélago Canario es un tema complejo en el que en los 20 últimos años se han publicado varios estudios con metodología aplicada al cromosoma Y, al ADN mitocondrial y al sistema genético HLA. Además, no solo ha habido metodología asociada a sistemas genéticos, también se ha publicado desde hace varias décadas información de las inscripciones que se han encontrado en Fuerteventura, Lanzarote y El Hierro. Como ya se ha reiterado en distintas ocasiones en este trabajo, al investigar los procesos de poblamiento no sólo hay que estudiar la genética poblacional, ya que esta puede resultar equívoca, también hay que estudiar los elementos culturales, lingüísticos y arqueológicos cuando es posible.

Del mismo modo que se ha estudiado el poblamiento de la Península Ibérica y de la cornisa atlántica europea y africana, se procederá ahora con el estudio del poblamiento del archipiélago canario.

##### **4.1. Poblamiento del Archipiélago Canario: Guanches, Íberos y Norteafricanos**

Nuestros estudios del sistema genético HLA sobre la población actual de Tenerife muestran una mezcla de una población europea (principalmente atlántica) y norteafricana (Tablas R.6 y R.9 y Figuras R.1 y R.2) (Arnaiz-Villena et al., 2015). Estos hallazgos pueden no reflejar las características genéticas de los primeros habitantes de las Islas Canarias. Esto se debe a que solo se analiza la isla de Tenerife y también porque se han dado diferentes invasiones en las Islas Canarias, particularmente la expansión musulmana y la conquista española en el siglo XV d.C.

Otros estudios genéticos sobre los habitantes de las Islas Canarias (hoy asimilados a la denominación “guanche” en literatura española e inglesa) usaron el ADN autosómico (inserciones de Alu), el ADNmt y los marcadores cromosómicos Y (Maca-Meyer et al., 2004) y el sistema genético HLA (Martínez-Laso et al., 2018). Según estos autores la población más presente en la actualidad, en las siete islas canarias, procede del noroeste de África y una mínima subsahariana, esta última probablemente provenga del comercio de esclavos. La proporción de marcadores europeos según estos autores es debida a la conquista normando-castellana del siglo XV (Maca-Meyer et al., 2004; Martínez-Laso et al., 2018).

Se ha encontrado heterogeneidad genética significativa entre las islas. Además, muestras antiguas “guanche” utilizadas de todas las islas (excepto La Palma, Fuerteventura y Lanzarote) se analizaron para el ADNmt (Maca-Meyer et al., 2003a). Las conclusiones obtenidas de ese estudio es que los principales antepasados eran de origen bereber. Sin embargo, los caracteres autosómicos HLA presentes en ibéricos son comunes al Norte de África (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Gómez-Casado et al., 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001a; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Currat et al., 2010; Arnaiz-Villena et al., 2015; Hajjej et al., 2018). El estudio de marcadores genéticos en humanos y animales reveló un flujo bidireccional de genes a través del Estrecho de Gibraltar en altas tasas desde tiempos pre-neolíticos estableciendo que el Estrecho de Gibraltar nunca fue una barrera geográfica infranqueable para el ser humano (Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Gómez-Casado et al., 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001a; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Currat et al., 2010; Arnaiz-Villena et al., 2015; Hajjej et al., 2018; Martínez et al., 2016; Soria-Boix et al., 2017). Esto hace difícil la distinción entre los íberos y africanos del norte en base a los marcadores cromosómicos autosómicos y sexuales. Así, la discusión genética sobre si los íberos o los norteafricanos eran los primeros habitantes canarios es artificial y simplista. A pesar de ello, se ha interpretado una sustitución masculina “guanche” por la conquista normando-castellana de los siglos XIV-XV (Maca-Meyer et al., 2004, Maca-Meyer et al., 2003b). Por ello, la genética debe ser interpretada mediante un estudio multidisciplinar con rasgos culturales, lingüísticos y

---

antropológicos para alcanzar una precisión en el estudio de la composición entre poblaciones.

En 2009, se analizaron genéticamente muestras antiguas de “guanches” de Tenerife, La Gomera, El Hierro y Gran Canaria anteriores a la conquista (Fregel et al., 2009). Los autores concluyen que había una mayor frecuencia de marcadores genéticos masculinos "del norte de África" y una menor frecuencia de los "marcadores europeos" genéticos masculinos, es decir, del R1b del cromosoma Y (Fregel et al., 2009). Los autores nuevamente concluyen que esta frecuencia de marcadores europeos es debido a la conquista, sin embargo, como se ha dicho eran muestras antiguas guanches anteriores a la conquista (Fregel et al., 2009). Como ya se ha expuesto a lo largo de todo este trabajo, el marcador R1b es un marcador típico de las poblaciones de la cornisa atlántica (Oppenheimer, 2007; Hay, 2009a; Hay, 2009b; Arnaiz-Villena et al., 1995; Arnaiz-Villena et al., 1997; Arnaiz-Villena & Lubell, 2000; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000; Arnaiz-Villena et al., 2001a; Arnaiz-Villena et al., 2001b; Arnaiz-Villena et al., 2001c; Arnaiz-Villena et al., 2001d; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2001; Arnaiz-Villena et al., 2002; Arnaiz-Villena et al., 2015; Arnaiz-Villena et al., 2017a; Hajjej et al., 2018; Alberro, 2009; Koch, 2009; Koch, 2011; Cunliffe, 2012; Soria-Boix et al., 2017; Martínez et al., 2016). Por lo tanto, habría que explicar por qué se encuentra este marcador en momias guanche anteriores a la conquista.

Un signo de que existían individuos con marcadores europeos atlánticos eran las descripciones que se hacían en aquella época (siglo XIV-XV) de los individuos guanches encontrados en las islas. Al menos, dos tipos de antropológicamente individuos definidos fueron encontrados por la expedición Recco de Génova en 1.341 de las cuales se habló de ellas en “*Il Decameron*” de Bocaccio. Algunos habitantes fueron descritos como altos, de ojos azules (como los sardos, probablemente provenientes de europeos del Atlántico) y otros más gráciles y similares a la tipología de los individuos mediterráneos (González, 1992; Braem, 2010). Por lo tanto, es posible que parte de la población "guanche" se origine a partir de una migración africana en Canarias, pero también otros grupos poblacionales.

Por lo tanto, la población original del archipiélago canario pertenecería al grupo poblacional que se ha denominado en este trabajo como sahariano. Como ya se ha visto, establecer un origen norteafricano o un origen ibérico a la población inicial de Canarias

---

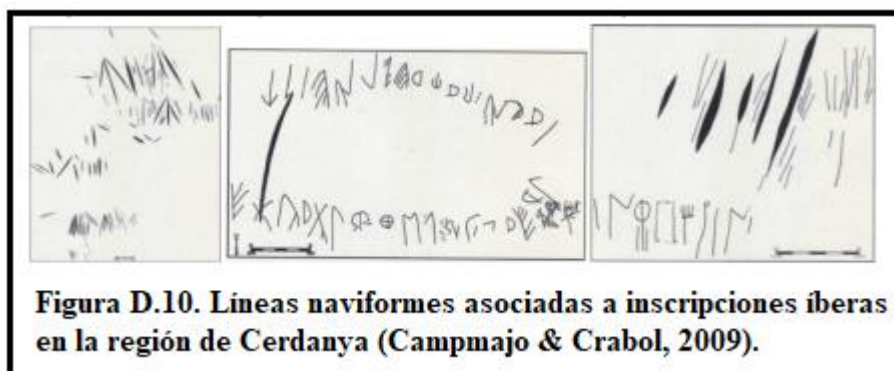
es algo artificial, simplista y que probablemente este sujeto a nacionalismos más que a cuestiones de carácter genético, antropológico, lingüístico y cultural.

#### **4.2. “Inscripciones Latinas”: Inscripciones Íberas y Naviformes**

En 1980, al menos 280 inscripciones talladas en las rocas se encontraron en Lanzarote y Fuerteventura, muchas más en la última isla (Figura I.14) (Pichler, 1995). Más tarde, en 1990, Hans-Joachim Ulbricht publicó una antigua inscripción en la isla de Lanzarote (Ulbricht, 1990). Estas inscripciones fueron llamadas "inscripciones latinas". La abundancia de estas inscripciones en Fuerteventura conduce a pensar que fueron escritas durante un largo período de tiempo. De hecho, El Prof. Arnaiz-Villena y Alonso-García señalaron que habían sido escritos en idioma ibérico siguiendo el semisilabario de Gómez-Moreno (Figura I.14) (Gómez-Moreno, 1939; Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000a). Aún así, no hay datos históricos que apoyen la existencia de estas inscripciones íberas. Aunque es posible que fueran escritos por pescadores íberos de atún que siguieron la ruta de los peces desde su zona de apareamiento (Mar Mediterráneo, entre Baleares y la Península Ibérica) a su zona de nacimiento (cerca de Fuerteventura / Lanzarote) (Figura D.9) (Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000a; Arnaiz-Villena et al., 2015). De hecho, Plutarco en su libro “Vidas paralelas” (Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000a; Arnaiz-Villena et al., 2015) mencionó al comandante íbero-romano Sertorio, que luchaba contra Roma alrededor del siglo I a.C., que había sido informado por dos pescadores de la costa de Cádiz (cerca del Estrecho de Gibraltar) sobre unas islas cercanas a África donde abundaba la pesca. Podrían haber hecho referencia a Lanzarote y Fuerteventura (Figura D.9) (Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000a; Arnaiz-Villena et al., 2015). Así, era posible que los iberos hubieran estado permanentemente en las islas debido a esta industria pesquera antes de la invasión romana (218 a.C.) (Arnaiz-Villena & Alonso-García, 2000a; Arnaiz-Villena et al., 2015).



Aparte de identificar las mal llamadas inscripciones latinas mediante el semisilabario de Gómez-Moreno (Gómez-Moreno et al., 1939), también pueden ser identificadas mediante las “*Líneas Naviformes*” (Figura I.14). Las líneas naviformes son inscripciones en roca que se han encontrado en la Península Ibérica, siempre asociadas a inscripciones iberas (Figuras I.14 y D.10) (Campmajo & Crabol, 2009).



En la Península Ibérica desde el norte de España (en la región de Cerdanya, Cataluña) hasta el sur, hay extraños símbolos asociados a inscripciones iberas (Figura D.10) (Campmajo & Crabol, 2009). Fueron llamados líneas naviformes porque son líneas que

parecen la quilla de los barcos que viéndose desde las profundidades del mar. La datación arqueológica de los guiones naviformes es contemporáneo a los guiones ibéricos (Campmajo & Crabol, 2009). Estas peculiares inscripciones pueden aparecer no relacionados o relacionados con inscripciones íberas, generalmente en las regiones ibéricas del norte y centro (Campmajo y Crabol, 2009). Las líneas naviformes que más al sur se han encontrado han sido las de Monreal de Ariza (sur de Zaragoza) (Campmajo y Crabol, 2009). Hay muchas hipótesis sobre el significado de estas líneas. Una de ellas es que pueden ser estrías producidas al afilar herramientas metálicas, a pesar de ello, fue refutado porque son contemporáneas a las inscripciones íberas en tiempos neolíticos cuando las herramientas metálicas aún no existían (Pichler, 2010). Otra teoría plantea que las líneas naviformes fueron utilizadas como elemento decorativo, aunque las líneas suelen estar desorganizadas. Por lo tanto, el significado de guiones naviformes es aún desconocido.

Por todo ello, dados los resultados de este trabajo, los datos genéticos aportados por la genética y los datos de la lingüística y de las inscripciones encontradas, se puede llegar a afirmar que el poblamiento de las Islas Canarias es un tema muy complejo en el que tradicionalmente han primado las hipótesis de origen norteafricano. Sin embargo, esas hipótesis parecen ser simplistas y artificiales, debido a que las poblaciones atlánticas y norteafricanas tendrían un mismo origen, situado en el desierto del Sáhara.

## **5. PROGRAMA DE TRASPLANTES Y ELABORACIÓN DE LISTAS DE ESPERA VIRTUALES EN POBLACIONES ATLÁNTICAS EUROPEAS**

La compatibilidad HLA entre donante y receptor en caso de trasplante de órganos sólidos y tejidos es obligada si se quiere lograr un injerto con éxito (Gorer, 1936, Snell, 1948). Además, la compatibilidad debe ser estricta en el caso de trasplante de médula ósea. Por esta razón, los perfiles genéticos del donante y del receptor son un dato importante en la elaboración de las listas de espera de los injertos susceptibles de ser trasplantados. En España, estas listas para la selección del receptor se confeccionan a partir de los donantes cadáver con los datos necesarios para decidir el receptor más adecuado ante un órgano concreto disponible. De los receptores potenciales se dispone de la siguiente información: datos clínicos (historia clínica), ciudad de referencia (criterio geográfico), edad, la antigüedad en el programa de trasplante, grupo sanguíneo, datos

inmunológicos (HLA-A, -B y -DR) y presencia o ausencia de anticuerpos preformados anti-HLA, su tipo y su cuantificación. Una vez establecida la compatibilidad HLA, los criterios se establecen atendiendo a dos aspectos fundamentales: territoriales y clínicos para garantizar la igualdad y la equidad. Los primeros permiten que los órganos disponibles en una determinada área o región sean trasplantados en esa misma región con prioridad para reducir al máximo el tiempo de isquemia, y los segundos contemplan la gravedad de los posibles receptores. Existen circunstancias adicionales que están por encima de los criterios territoriales: la urgencia absoluta o “urgencia 0”, que significa que el paciente necesita un trasplante en el menor tiempo posible para sobrevivir y por ello se trasplantará el primer órgano compatible por grupo sanguíneo y con prueba cruzada negativa (ausencia de anticuerpos circulantes citotóxicos que pueden acabar con las células del donante provocando el rechazo) sin atender a la compatibilidad HLA; y sujetos hiperinmunizados con anticuerpos circulantes contra varias proteínas del sistema HLA, de forma que será extremadamente difícil encontrar un órgano aceptable y se les asignará el primero para el que no tenga los anticuerpos preformados frente a los antígenos del donante. Los estudios sobre perfiles HLA de poblaciones concretas, como es nuestro caso, sirven para elaborar listas de espera virtuales para trasplantes en las que se definen los alelos y haplotipos HLA (A, B y DR, aunque también DQ) más y menos frecuentes para cada población/grupo étnico. En el caso de del frente atlántico europeo y norteafricano, que cuentan con una gran cantidad de grupos étnicos distintos con fuerte presencia poblacional y con características genéticas propias, también en cuanto al sistema HLA, puede ser de gran ayuda. Nuestra población de estudio se ubica en un área urbana y no se trata de población aislada, ya que comparten varios alelos entre sí con frecuencias significativas que a su vez presentan una amplia distribución global, como A\*01, A\*02, A\*03, A\*11, A\*23, A\*24, A\*29, A\*30, A\*68, B\*07, B\*08, B\*18, B\*35, B\*44, B\*49, B\*51, B\*65, DRB1\*01, DRB1\*03, DRB1\*04, DRB1\*07, DRB1\*11, DRB1\*13 y DRB1\*15.

En resumen, es imprescindible definir el perfil HLA de las poblaciones atlánticas europeas y norteafricanas y de los grupos étnicos vecinos para poder establecer programas de trasplantes y programas preventivos y epidemiológicos para enfermedades ligadas a HLA. También, es importante que exista mayor difusión e interrelación entre los programas de trasplantes existente en los países que albergan a estas poblaciones para

---

establecer un buen programa de intercambio y crear una base de datos HLA accesible para todos que responda a las características genéticas particulares de cada población.

## **6. ENFERMEDADES LIGADAS A HLA Y FARMACOGENÉTICA EN LAS POBLACIONES ATLÁNTICAS EUROPEAS**

Desde que se observó por primera vez la relación entre algunos alelos del sistema HLA y enfermedades (determinados alelos de HLA-B y linfoma de Hodgkin; (Aimel, 1967)), muchas variantes alélicas han sido asociadas con enfermedades autoinmunes, inflamatorias e infecciosas. El estudio de estas enfermedades en grupos étnicos distintos ha mostrado asociaciones diferentes entre distintos alelos y una enfermedad determinada. Entre las enfermedades autoinmunes ligadas a HLA se encuentra la diabetes mellitus tipo I (DM1, enfermedad que ocasiona la destrucción selectiva de células beta del páncreas causando deficiencia absoluta de insulina) que en población caucasoide se asocia su presencia a los alelos de clase II DRB1\*03:01 y DRB1\*04:01 (Tabla I.4) (Vicario et al., 1992), ambos con una amplia presencia en nuestras poblaciones de estudio (habría que estudiar si los alelos DRB1\*03 y DRB1\*04 engloban estos alelos asociados a la diabetes en la población de estudio; Tabla R.2). Una de las asociaciones entre HLA y enfermedad infecciosa mejor documentada es la del SIDA. La infección por el virus VIH-1 es tratada y pronosticada hoy en día con base en el perfil HLA. El grupo de alelos B\*57 está asociada con un control efectivo de la infección por este virus y un mejor pronóstico, incluso con poco o ningún tratamiento (Crawford et al., 2009). Este grupo de alelos tienen poca representación en la población de estudio. Igualmente, el grupo B\*58 con fuertes similitudes en los péptidos de unión al antígeno a los alelos del grupo B\*57, y que en algunas poblaciones se le asocia con un papel protector frente a la progresión del VIH-2 (Trachtenberg & Erlich, 2001), tampoco tiene mucha representación en la población de estudio. Esto permite pensar que este grupo de alelos no es el mejor candidato para el pronóstico y tratamiento de esta enfermedad en esta población. Los alelos del grupo A\*32, pobremente representados en la población de estudio, también parecen estar asociados con una lenta progresión de la enfermedad en poblaciones caucasoides (Trachtenberg & Erlich, 2001). Por otra parte, el grupo B\*35, cuya ausencia está relacionada con un mejor pronóstico de la enfermedad, también está bien representado, siendo el mayoritario del locus HLA-B. Que estos alelos estén mejor o representados en la población hace que haya que analizar el perfil genético HLA en cada caso. En lo que

respecta a la farmacogenética HLA, la mayor parte de los estudios se han realizado en población caucasoide de origen europeo y asiática. Sin embargo, diversos alelos HLA relacionados con efectos adversos a diversos fármacos están presentes, algunos con frecuencias considerables, en la población de estudio. Cabe destacar la elevada frecuencia del alelo A\*24, que está asociado a la aparición de rash cutáneo en tratamiento con el fármaco anticonvulsivo carbamazepina; la presencia del alelo DRB1\*15 está asociada con daño hepático en tratamiento con co-amoxiclav (combinación de antibióticos); y la frecuencia significativa del alelo DRB1\*01 asociado con síndrome de hipersensibilidad en tratamiento con el inhibidor de la transcriptasa para el virus VIH-1 nevirapina (Becquemont, 2010; Gonzalez-Galarza et al., 2011) (Tabla I.5). Existe un artículo publicado por el grupo de Hajjej (Hajjej et al., 2019) en el que se estudia la relación de la diabetes tipo 1 (insulino-dependiente) con las poblaciones norteafricanas. En este estudio se asocian los alelos HLA-DRB1\*03, HLA-DRB1\*04, y HLA-DQB1\*02 con una susceptibilidad a padecer la enfermedad mientras que, los alelos HLA-DRB1\*07, HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*13, HLA-DRB1\*15, HLA-DQB1\*05, y HLA-DQB1\*06 otorgan protección a la enfermedad (Hajjej et al., 2019). Es interesante ver como estos alelos de los dos *loci* se encuentran entre los alelos más frecuentes tanto en la población gallega como en la población de Tenerife (Tablas R.2, R.3 y R.4). Por lo tanto, estos alelos podrían tener una utilidad diagnóstica que serviría para poder confirmar o descartar un diagnóstico de enfermedad. Los perfiles genéticos HLA determinados en el presente trabajo pueden ser de gran utilidad para establecer programas de epidemiología preventiva en estas poblaciones para aquellas patologías con una demostrada asociación a HLA, así como para minimizar los posibles efectos adversos generados por la acción de determinadas variantes alélicas ante determinados fármacos.

# **CONCLUSIONES**



A partir del estudio genético HLA realizado en la población gallega, en la población tinerfeña, otras celtas atlánticas y mediterráneos de Oriente Próximo y del Norte de África de la comparación y metaanálisis con 31.440 cromosomas de otras poblaciones, se concluye:

1) Las comparaciones de poblaciones, mediante los dendrogramas y análisis de correspondencia, permiten observar que la población gallega tiene un sustrato genético común que la emparenta con las poblaciones del frente atlántico tanto europeo como norteafricano. También se observa cómo la población tinerfeña presenta un origen mixto sahariano-ibérico emparentada con las poblaciones que habrían tenido un origen sahariano (Norte de África, Península Ibérica y cornisa atlántica europea).

2) El análisis de haplotipos HLA de dos y más *loci* sitúan a las poblaciones de estudio en el contexto HLA de las poblaciones del frente atlántico europeo, por la presencia de los haplotipos más frecuentes: A\*01-B\*08-DRB1\*03, A\*02-B\*44-DRB1\*07, A\*29-B\*44-DRB1\*07 y A\*02-B\*07-DRB1\*15.

3) Los hallazgos de los haplotipos HLA: A\*01-B\*08-DRB1\*03, A\*02-B\*44-DRB1\*07, A\*29-B\*44-DRB1\*07 y A\*02-B\*07-DRB1\*15 del frente atlántico europeo y el haplotipo A\*02-B\*35-DRB1\*07 en el frente atlántico norteafricano apoya que poblaciones ancestrales saharianas hubieran migrado a esta región en diferentes épocas. Esto se confirma por el estudio de otros datos genéticos y arqueológicos.

4) Existe una evidente correlación entre la genética HLA y la geografía y, también, entre genética y la lingüística; en las poblaciones de la cornisa atlántica europea y entre la Península Ibérica y el Norte de África, que se confirma por estudios de otros autores.

5) Los datos obtenidos sustentan las hipótesis del “refugio glacial” por la que se produce una fuerte interacción cultural y lingüística entre poblaciones que buscaron refugio en la Península Ibérica e Islas Canarias tanto por la capa glacial septentrional como por la desertificación meridional. También respaldan la existencia de una población prehistórica que habitaba en el Sáhara que, cuando este se desertizó, migraron hacia zonas más habitables, entre ellas hacia la Península Ibérica, las Islas Canarias y la cornisa atlántica europea y africana.

6) Queda demostrado por cuatro grupos diferentes: el nuestro propio, el de Bertramptit de Barcelona, el de Ginebra de Alicia Sánchez Mazas y el de Hajjej de Túnez

de un flujo genético prehistórico y probablemente bidireccional entre la parte norte (Iberia) y la parte sur del Estrecho de Gibraltar (África).

# **BIBLIOGRAFÍA**



---

Abele R, Tampe R (2004) The ABCs of immunology: structure and function of TAP, the transporter associated with antigen processing. *Physiology (Bethesda)* 19: 216-224.

Aimel JL (1967) Study of the leukocyte phenotypes in Hodgkin's disease. In: Curtoni ES, Mattiuz PL, Tosi RM eds. *Histocompatibility Testing 1967*. Copenhagen: Munksgaard, pp. 79-81.

Alberro M (2008) Casas de Planta Circular en Castros de La Edad del Hierro en la Península Ibérica y en las Islas Británicas: Avances de un Estudio Comparativo. *Hispania Antiqua XXXII*: 7-56.

Alberro M (2009) *Lebor Gabala, Libro de las Invasiones de Irlanda*, TREA SL.

Almawi WY, Busson M, Tamim H, Al-Harbi EM, Finan RR, Wakim-Ghorayeb SF, Motala AA (2004) HLA Class II Profile and Distribution of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 Alleles and Haplotypes among Lebanese and Bahraini Arabs. *Cellular Immunology* 11: 770-774.

Amar A, Kwon OJ, Motro U, Witt S, Bonne-Tamir B, Gabison R, Brautbar C (1999) Molecular Analysis of HLA Class II Polymorphisms among Different Ethnic Groups in Israel. *Human Immunology* 60: 723-730.

Amirzargar A, Rey D, Muñiz E, Palacio-Gruber J, Nikbin B, Nicknam H, Khosravi F, Joshghan H, Areces C, Enriquez-de-Salamanca M, et al (2015) Kurds HLA Genes: Its Implications in Transplantation and Pharmacogenomics. *Open Medicine Journal* 2: 43-47.

Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F et al (1981) Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 290: 457-465.

Andonian L, Rezaie S, Margaryan A, Farhud D, Mohammad K, Naieni KH, Khorramizadeh M, Sanati MH, Jamali M, Bayatian P et al (2011) Iranian Azeri's Y-Chromosomal Diversity in the Context of Turkish-Speaking Populations of the Middle East. *Iran J Public Health* 40: 119-123.

Aristóteles (1997) *Meteorología*. Madrid, España, Alianza Universidad SL.

Arnaiz-Villena A, Benmamar D, Álvarez M, Diaz-Campos N, Varela P, Gómez-Casado E, Martínez-Laso J (1995) HLA allele and haplotype frequencies in Algerians. Relatedness to Spaniards and Basques. *Hum Immunol* 43: 259-268.

Arnaiz-Villena A, Martínez-Laso J, Gómez-Casado E, Diaz-Campos N, Santos P, Martínho A, Breda-Coimbra H (1997) Relatedness among Basques, Portuguese, Spaniards, and Algerians studied by HLA allelic frequencies and haplotypes. *Immunogenetics* 47: 37-43.

Arnaiz-Villena A (2000) *Prehistoric Iberia: Genetics, Anthropology and Linguistics*. Dordrecht, the Netherlands, Kluwer Academics - Plenum Publishers.

Arnaiz-Villena A, Lubell D (2000) Prehistoric Iberia: genetics, anthropology and linguistics. *Curr Anthropol* 41: 636.

Arnaiz-Villena A, Alonso-García J (2000) *The Usko-Mediterranean languages. Prehistoric Iberia: genetics, anthropology and linguistics*. New York, EEUU, Kluwer Academic-Plenum Publishers: 205-246.

Arnaiz-Villena A, Alonso-García J (2001a) *Caucásicos, Turcos, Mesopotámicos y Vascos*. Madrid, España, Editorial Complutense SA.

Arnaiz-Villena A, Alonso-García J (2001b) *Egipcios, Bereberes, Guanches y Vascos*. Madrid, España, Editorial Complutense SA.

Arnaiz-Villena A, Dimitroski K, Pacho A, Moscoso J, Gómez-Casado E, Silvera-Redondo C, Varela P, Blagoevska M, Zdravkovska V, Martínez-Laso J (2001a) HLA genes in Macedonians and the sub-Saharan origin of the Greeks. *Tissue Antigens* 57: 118-127.

Arnaiz-Villena A, Elaiwa N, Silvera C, Rostom A, Moscoso J, Gómez-Casado E, Allende L, Varela P, Martínez-Laso J (2001b) The origin of Palestinians and their genetic relatedness with other Mediterranean populations. [stml. http://www.stml.net/text/Populations.pdf](http://www.stml.net/text/Populations.pdf). Accedido el 5-4-2018.

Arnaiz-Villena A, Karin M, Bendikuze N, Gómez-Casado E, Moscoso J, Silvera C, Oguz FS, Sarper DA, De Pacho A, Allende L et al (2001c) HLA alleles and haplotypes

in the Turkish population: relatedness to Kurds, Armenians and other Mediterraneans. *Tissue Antigens* 57:308-317.

Arnaiz-Villena A, Martínez-Laso J, Alonso-García J (2001d) The correlation between languages and genes: the Usko-Mediterranean peoples. *Hum.Immunol.* 62: 1051-1061.

Arnaiz-Villena A, Gómez-Casado E, Martínez-Laso J (2002) Population genetic relationships between Mediterranean populations determined by HLA allele distribution and a historic perspective. *Tissue Antigens* 60: 111-121.

Arnaiz-Villena A, Martínez-Laso J, Moscoso J, Livshits G, Zamora J, Gómez-Casado E, Silvera-Redondo C, Melvin K, Crawford MH (2003) HLA genes in the Chuvashian population from European Russia: admixture of Central European and Mediterranean populations. *Hum Biol* 75: 375-392.

Arnaiz-Villena A, Reguera R, Ferri A, Barbolla L, Abd-El-Fatah-Khalil S, Bakhtiyarova N, Millan P, Moscoso J, Mafalda A, Serrano-Vela JI (2009) The peopling of Madeira Archipelago (Portugal) according to HLA genes. *Int.J Immunogenet.* 36: 9-14.

Arnaiz-Villena A, Areces C, Gómez-Prieto P, Parga-Lozano C, Moreno E, Abd-El-Fatah-Khalil S, Rey D (2010) The peopling of the Americas: a complex issue for Amerindian, Na-dene, Aleut and Eskimo first inhabitants. *International Journal of Modern Anthropology* 3: 65-79.

Arnaiz-Villena A, Areces C, Enriquez-de-Salamanca M, Abd-El-Fatah-Khalil S, Marco J, Muñiz E, Fernandez-Honrado M, Martín-Villa J, Rey D (2014) Pacific Islanders and Amerindian relatedness according to HLA autosomal genes. *International Journal of Modern Anthropology* 7: 44-67.

Arnaiz-Villena A, Muñiz E, Campos C, Gómez-Casado E, Tomasi S, Martínez-Quiles N, Martín-Villa M, Palacio-Gruber J (2015) Origin of Ancient Canary Islanders (Guanches): presence of Atlantic/Iberian HLA and Y chromosome genes and Ancient Iberian language. *International Journal of Modern Anthropology* 8: 67-93.

Arnaiz-Villena A, Carballo A, Juarez I, Muñiz E, Campos C, Tejedor B, Martín-Villa M, Palacio-Gruber J (2017a). HLA Genes in Atlantic Celtic populations: Are Celts Iberians? *International Journal of Modern Anthropology* 10: 50-72.

Arnaiz-Villena A, Palacio-Gruber J, Muñiz E, Campos C, Alonso-Rubio J, Gómez-Casado E, Fareq Salih S, Martín-Villa M, Al-Qadi R (2017b) Genetic HLA Study of Kurds in Iraq, Iran and Tbilisi (Caucasus, Georgia): Relatedness and Medical Implications. *Plos One* 12:e0169929.

Arnaiz-Villena A, Palacio-Gruber J, Muñiz E, Rey D, Nikbin B, Nickman H, Campos C, Martín-Villa JM, Amirzargar A (2017c) Origin of Azeris (Iran) according to HLA genes. *International Journal of Modern Anthropology* 10: 115-138.

Ayed K, Ayed-Jendoubi S, Sfar I, Labonne MP, Gebuhrer L (2004) HLA class-I and HLA class-II phenotypic, gene and haplotypic frequencies in Tunisians by using molecular typing data. *Tissue Antigens* 64: 520-532.

Balter M (2011) Was North Africa The Launch Pad for Modern Human Migrations? *Science* 331: 20-33.

Barber LD, Parham P (1993) Peptide binding to major histocompatibility complex molecules. *Annu Rev Cell Biol* 9: 163-206.

Batini C, Hallast P, Zadik D, Delsler PM, Benazzo A, Ghirotto S, Arroyo-Pardo E, Cavalleri GL, Knijff P, Dupuy BM, et al (2015) Large-scale recent expansion of European patrilineages shown by population resequencing. *Nat Commun* 6: 1-8.

Becquemont L (2010) HLA: a pharmacogenomics success story. *Pharmacogenomics* 11:277-281.

Belich MP, Glynn RJ, Senger G, Sheer D, Trowsdale J (1994) Proteasome components with reciprocal expression to that of the MHC-encoded LMP proteins. *Curr Biol* 4: 769-776.

Berger R, Bernheim A, Sasportes M, Hauptmann G, Hors J, Legrand L, Fellous M (1979) Regional mapping of the HLA on the short arm of chromosome 6. *Clin Genet* 15: 245-251.

Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS (1987a) Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A 2. *Nature* 329: 506-512.

Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett W, Strominger J, Wiley DC (1987b) The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. *Nature* 329: 512-518.

Bodmer WF (1987) The HLA system: structure and function. *J Clin Pathol* 40: 948-958.

Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Charron D, Dupont B, Erlich HA, Fauchet R, Mach B et al (1997) Nomenclature for factors of the HLA system, 1996. *Eur J Immunogenet* 24: 105-151.

Bosch E, Calafell F, Comas D, Oefner P, Underhill P, Bertranpetit J (2001) High-Resolution Analysis of Human Y-Chromosome Variation Shows a Sharp Discontinuity and Limited Gene flow between Northwestern Africa and the Iberian Peninsula. *American Journal of Human Genetics* 68: 1019-1029.

Botigue LR, Henn BM, Gravel S, Maples BK, Gignoux C, Corona E, Atzmon G, Burns E, Ostrer H, Flores C, et al (2013) Gene flow from North Africa contributes to differential human genetic diversity in southern Europe. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 11791.

Brace S, Diekmann Y, Booth TJ, Faltyskova Z, Rohland N, Mallick S, Ferry M, Michel M, Oppenheimer J, Broomandkshobacht N, et al. (2018). Population Replacement in Early Neolithic Britain. *bioRxiv*, 267443; doi: <https://doi.org/10.1101/267443>

Braem H (2010) *Tras las huellas de los aborígenes*. Santa Úrsula, Tenerife, Verena Zech.

Briles W, McGibbon W (1948) Heterozygosity of inbred lines of chickens of two loci effecting cellular antigens. *Genetics* 33: 605.

Briles W, McGibbon W, Irwin DM (1950) On multiple alleles affecting cellular antigens in the chicken. *Genetics* 35: 633-640.

Brown WM, Wright JW (1979) Mitochondrial DNA analyses and the origin and relative age of parthenogenetic lizards (genus *Cnemidophorus*). *Science* 203: 1247-1249.

Camalich Massieu MD & Martín Socas D. (2013). Los inicios del Neolítico en Andalucía. Entre la tradición y la innovación. *Menga. Revista de prehistoria de Andalucía*, 4: 103-129

Campmajo P, Crabol D (2009) Les grattages naviformes ont-ils des origenes ibères? Questions sur leur signification. *Acta paleohispánica X. Paleohispánica* 9: 381-412.

Cann RL, Stoneking M, Wilson AC (1987) Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* 325: 31-36.

Cassidy LM, Martíniano R, Murphy EM, Teasdale MD, Mallory J, Hartwell B, Bradley DG (2016) Neolithic and Bronze Age migration to Ireland and establishment of the insular Atlantic genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 113: 368-373.

Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A (1994) The history and geography of human genes. Princeton: Princeton University Press.

Cepellini R, Curtini ES, Mattiuz PL, Miggiano V, Scudeller G, Serra A (1967) Genetics of leukocyte antigens. A family study of segregation and linkage. In: Curtini ES, Mattiuz PL, Tosi RM eds. *Histocompatibility Testing 1967*. Copenhagen: Munksgaard, pp. 149-187.

Cereb N, Kong Y, Lee S, Maye P, Yang SY (1996) Nucleotide sequences of MHC class I introns 1, 2, and 3 in humans and intron 2 in nonhuman primates. *Tissue Antigens* 47: 498-511.

Cheng CY, Su SC, Chen CH, Chen WL, Deng ST, Chung WH (2014) HLA associations and clinical implications in T-cell mediated drug hypersensitivity reactions: an updated review. *J Immunol Res* 2014: 565320.

Chicz RM, Urban RG, Lane WS, Gorga JC, Stern LJ, Vignali DA, Strominger JL (1992) Predominant naturally processed peptides bound to HLA-DR1 are derived from MHC-related molecules and are heterogeneous in size. *Nature* 358: 764-768.

Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT (2004) Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 428: 486

Claussen M, Kubatzki C, Brovkin V, Ganopolski A, Hoelzmann P, Pachur HJ (1999) Simulation of an abrupt change in Saharan vegetation in the mid-Holocene. *Geophysical Research Letters* 26: 2037-2040.

Clayton J, Lonjou C (1997) Allele and Haplotype frequencies for HLA loci in various ethnic groups. In: Charron D ed. *Genetic diversity of HLA. Functional and medical implications*. Paris: EDK, pp. 665-820.

Comas D, Calafell F, Bendukidze N, Fananas L, Bertranpetit J (2000) Georgian and kurd mtDNA sequence analysis shows a lack of correlation between languages and female genetic lineages. *Am J Phys Anthropol* 112: 5-16.

Connolly JM, Hansen TH, Ingold AL, Potter TA (1990) Recognition by CD8 on cytotoxic T lymphocytes is ablated by several substitutions in the class I alpha 3 domain: CD8 and the T cell receptor recognize the same class I molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 2137-2141.

Corell A, Morales P, Varela P, Paz-Artal E, Martín-Villa JM, Martínez-Laso J, Arnaiz-Villena A (1992) Allelic diversity at the primate major histocompatibility complex DRB6 locus. *Immunogenetics* 36: 33-38.

Crawford H, Lumm W, Leslie A, Schaefer M, Boeras D, Prado JG, Tang J, Farmer P, Ndung'u T, Lakhi S et al (2009) Evolution of HLA-B\*5703 HIV-1 escape mutations in HLA-B\*5703-positive individuals and their transmission recipients. *J Exp Med* 206: 909-921.

Cunliffe B (2012) *Celts from the West: Alternative Perspectives from Archaeology, Genetics, Language and Literature*. Oxford, UK, Oxbow Books.

Curat M, Poloni ES, Sanchez-Mazas A (2010) Human genetic differentiation across the Strait of Gibraltar. *BMC.Evol Biol* 10: 237.

Dausset J (1958) Iso-leuko-antibodies. *Acta Haematol* 20: 156-166.

Degos L, Dausset J (1974) Human migrations and linkage disequilibrium of HLA system. *Immunogenetics*, 1:195-210

Donadi EA, Castelli EC, Arnaiz-Villena A, Roger M, Rey D, Moreau P (2011) Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. *Cell Mol Life Sci* 68: 369-395.

Dork T, El Harith EH, Stuhmann M, Macek M Jr, Egan M, Cutting GR, Tzetis M, Kanavakis E, Carles S, Claustres M, et al (1998) Evidence for a common ethnic origin of cystic fibrosis mutation 3120+1G-->A in diverse populations. *Am.J Hum.Genet.* 63: 656-662.

Dunbar SA, Vander Zee CA, Oliver KG, Karem KL, Jacobson JW (2003) Quantitative, multiplexed detection of bacterial pathogens: DNA and protein applications of the Luminex LabMAP system. *J Microbiol Methods* 53: 245-252.

Ehret C (2002) *The Civilizations of Africa*. Virginia, USA, University Press of Virginia.

Excoffier L, Laval G, Schneider S (2005) Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinform Online* 1: 47-50.

Fábregas Valcarce R (1988) Cronología y periodización del megalitismo en Galicia y norte de Portugal. *Espacio, Tiempo y Forma, Serie I, Prehistoria* 1: 279-291.

Fábregas Valcarce R, Vilaseco Vázquez XI (2009) In: *Tara – From the Past to the Future. Towards a new Research Agenda, Chapter: From West to West. The many lives of the Galician mounds*. Editors: O'Sullivan M, Scarre C, Doyle M. Publisher: Wordwell Ltd, Sandyford, Dublin, Irlanda, pp.502-514

Falk K, Rotzschke O, Stevanovic S, Jung G, Rammensee HG (1991) Allele-specific motifs revealed by sequencing of self-peptides eluted from MHC molecules. *Nature* 351: 290-296.

Farjadian S, Naruse T, Kawata H, Ghaderi A, Bahram S, Inoko H (2004) Molecular analysis of HLA allele frequencies and haplotypes in Baloch of Iran compared with related populations of Pakistan. *Tissue Antigens* 64: 581-587.

Farjadian S, Ota M, Inoko H, Ghaderi A (2009) The genetic relationship among Iranian ethnic groups: an anthropological view based on HLA class II gene polymorphism. *Mol Biol Rep* 36: 1943-1950.

Farjadian S, Safi S (2013) Genetic connections among Turkic-speaking Iranian ethnic groups based on HLA class II gene diversity. *Int J Immunogenet* 40: 509-514.

Felsenstein J (1985) Confidence limits of phylogenies: an approach using the bootstrap. *Evolution* 39: 783-791.

Fernández Ruiz J, Márquez Romero JE. (2010). Dólmenes de Antequera. Guía Oficial del Conjunto Arqueológico. Junta de Andalucía. Consejería de Cultura. España

Fregel R, Gomes V, Gusmao L, González A, Cabrera V, Amorim A, Larruga J (2009) Demographic history of Canary Islands male gene-pool: replacement of native lineages by European. *BMC Evol Biol* 9: 181-188.

Fruh K, Gossen M, Wang K, Bujard H, Peterson PA, Yang Y (1994) Displacement of housekeeping proteasome subunits by MHC-encoded LMPs: a newly discovered mechanism for modulating the multicatalytic proteinase complex. *EMBO J* 13: 3236-3244.

Fujii T, Ishitani A, Geraghty DE (1994) A soluble form of the HLA-G antigen is encoded by a messenger ribonucleic acid containing intron 4. *J Immunol* 153: 5516-5524.

Fulton RJ, McDade RL, Smith PL, Kienker LJ, Kettman JR, Jr (1997) Advanced multiplexed analysis with the FlowMetrix system. *Clin Chem* 43: 1749-1756.

Galgani A, Mancino G, Martínez-Labarga C, Cicconi R, Mattei M, Amicosante M, Bonanno CT, Di Sano C, Gimil GS, Salerno A, et al (2013) HLA-A, -B and -DRB1 allele frequencies in Cyrenaica population (Libya) and genetic relationships with other populations. *Hum.Immunol.* 74: 52-59.

García Bellido A. (1986). España y los españoles hace dos mil años (según la Geografía de Estrabón). Espasa Calpe, Madrid, España.

García Sanjuán L. (2010). «Introducción». Las grandes piedras de la Prehistoria. Sitios y paisajes megalíticos de Andalucía (Junta de Andalucía. Consejería de Cultura): 19

Garrett TP, Saper MA, Bjorkman PJ, Strominger JL, Wiley DC (1989) Specificity pockets for the side chains of peptide antigens in HLA-Aw68. *Nature* 342: 692-696.

Geraghty DE, Wei XH, Orr HT, Koller BH (1990) Human leukocyte antigen F (HLA-F). An expressed HLA gene composed of a class I coding sequence linked to a novel transcribed repetitive element. *J Exp Med* 171: 1-18.

Glynn R, Powis SH, Beck S, Kelly A, Kerr LA, Trowsdale J (1991) A proteasome-related gene between the two ABC transporter loci in the class II region of the human MHC. *Nature* 353: 357-360.

Gómez-Casado E, del Moral P, Martínez-Laso J, García-Gómez A, Allende L, Silvera-Redondo C, Longás J, Gonzalez-Hevilla M, Kandil M, Zamora J et al (2000) HLA genes in Arabic speaking Moroccans: close relatedness to Berbers and Iberians. *Tissue Antigens* 55: 239-249.

Gómez-Casado E (2002) Relaciones entre cretenses y otros pueblos mediterráneos según los genes HLA y las culturas. Tesis doctoral dirigida por Dr. A. Arnaiz-Villena y Dr. J. Martínez-Laso. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Ciencias Químicas.

Gómez-Casado E, Martínez-Laso J, Arnaiz-Villena A (2006) El Sistema Principal de Histocompatibilidad humano (HLA) y el trasplante hepático. In: E. Vicente, C. Loinaz eds. *El trasplante hepático en el comienzo del milenio*. Sao Paulo: Atheneu Hispanica, pp. 37-62.

González FR. Retrospectiva histórica del pueblo guanche. Venezuela, Utho Albúm, C.A. 1º Edición (1992).

Gómez Moreno M. Las lenguas hispánicas. Discurso de recepción en la Real Academia Española, Madrid, España (1939).

Gómez-Prieto P, Parga-Lozano C, Rey D, Moreno E, Arnaiz-Villena A (2010) HLA-G, -F and -E: Polymorphism, Function, and Evolution. In: Mehra NK ed. *The HLA Complex in Biology and Medicine. A Resource Book*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, pp. 159-174.

González-Fortes G, Tassi F, Trucchi E, Hennerberger K, Paijmans JLA, Díaz-del-Molino D, Schroeder H, Susca RR, Barroso-Ruíz C, Bermudez FJ, et al. (2019) A western route of prehistoric human migration from Africa into the Iberian Peninsula. *Proc. R. Soc. B* 286: 20182288. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2018.2288>

Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, Jones AR (2011) Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res* 39 (Database issue): D913-D919.

Gracia D, Navarro A, Escalante JL, Tobar JA, Figuera D, Romeo CM (1996) *Trasplantes de órganos: problemas técnicos, éticos y legales*. Madrid: Publicaciones de la Universidad Pontificia Comillas.

Gray KA, Daugherty LC, Gordon SM, Seal RL, Wright MW, Bruford EA (2013) Genenames.org: the HGNC resources in 2013. *Nucleic Acids Res* 41 (Database issue): D545-D552.

Grey HM, Kubo RT, Colon SM, Poulik MD, Cresswell P, Springer T, Turner M, Strominger JL (1973) The small subunit of HL-A antigens is beta 2-microglobulin. *J Exp Med* 138: 1608-1612.

Grubic Z, Zunec R, Cecuk-Jelicic E, Kerhin-Brkljadic V, Kastelan A (2000) Polymorphism of HLA-A, -B, -DRB1, -DQA1 and -DQB1 haplotypes in a Croatian population. *European Journal of Immunogenetics* 27: 47-51.

Grubic Z, Burek M, Kamenaric B, Mikulic C, Jankovic KS, Maskalan M, Zunec R (2014) HLA-A, HLA-B and HLA-DRB1 allele and haplotype diversity among volunteer bone marrow donors from Croatia. *International Journal of Immunogenetics* 41: 211-221.

Guenounou BA, Loueslati BY, Buhler S, Hmida S, Ennafaa H, Khodjet-ElKhil H, Moojat N, Dridi A, Boukef K, Elgaaied ABA, et al (2006) HLA class II genetic diversity in southern Tunisia and the Mediterranean area. *International Journal of Immunogenetics* 33: 93-103.

Hajeer AH, Al Bawi MA, Aytul Uyar F, Alhaidan Y, AlAbdulrahman A, Al Abdulkareem I, Al Jumah M (2013) HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies in Saudis using next generation sequencing technique. *Tissue Antigen* 82: 252-258.

Hajje A, Hmida S, Kaabi H, Dridi A, Jridi A, El Gaaled A, Boukef K (2006) HLA genes in Southern Tunisians (Gannouch area) and their Relationship with other Mediterraneans. *European Journal of Medical Genetics* 46: 43-56.

Hajjej A, Hajjej G, Almawi WY, Kaabi H, El-Gaaied A, Hmida S (2011a) HLA class I and class II polymorphism in a population from south-eastern Tunisia (Gabes Area). *International Journal of Immunogenetics* 38: 191-199.

Hajjej A, Sellami MH, Kaabi H, Hajjej G, El Gaaied A, Boukef K, Almawi WY, Hmida S (2011b) HLA class I and class II polymorphisms in Tunisian Berbers. *Ann.Hum.Biol* 38: 156-164.

Hajjej A, Almawi WY, Hattab L, El-Gaaied A, Hmida S (2015) HLA Class I and Class II Alleles and Haplotypes Confirm the Berber Origin of the Present Day Tunisian Population. *Plos One* 10:e0136909.

Hajjej A, Almawi WY, Hattab L, El-Gaaied A, Hmida S (2017) The investigation of the origin of Southern Tunisians using HLA genes. *Journal of Human Genetics* 62: 419-429.

Hajjej A, Almawi WY, Arnaiz-Villena A, Hattab L, Hmida S (2018) The genetic heterogeneity of Arab populations as inferred from HLA genes. *Plos One* 13:e0192269.

Hajjej A, Almawi WY, Stayoussef M, Arnaiz-Villena A, Hattab L, Hmida S (2019) Association of HLA-DRB1 and -DQB1 alleles with type 1 (autoimmune) diabetes in African Arabs: systematic review and meta-analysis, *Immunological Investigations*, 48: 130-146

Hay M (2009a) Eupedia.com mtDNA haplogroup H. Eupedia. [https://www.eupedia.com/europe/Haplogroup\\_H\\_mtDNA.shtml](https://www.eupedia.com/europe/Haplogroup_H_mtDNA.shtml). Accedido el 30-09-2018.

Hay M (2009b) Eupedia.com R1b (Y-DNA). Eupedia. [https://www.eupedia.com/europe/Haplogroup\\_R1b\\_Y-DNA.shtml](https://www.eupedia.com/europe/Haplogroup_R1b_Y-DNA.shtml). Accedido el 30-09-2018.

Hennerbichler F (2012) The origin of Kurds. *Advances in Anthropology* 2: 64-79.

Hernández Bautista R, Perera B (1983). *Primeras Inscripciones Latinas en Canarias, La Provincia, Islas Canarias, España.*

Herodoto (1989) *Historia, libro III.* Madrid, España, Gredos.

Hiller C, Bischoff M, Schmidt A, Bender K (1978) Analysis of the HLA-ABC linkage disequilibrium: decreasing strength of gametic association with increasing map distance. *Hum Genet* 41: 301-312.

Hitti PK (1952) History of Syria: Including Lebanon and Palestine. *The Western Political Quarterly* 5: 312-313.

Hooton EA (1916). Preliminary remarks on the Archaeology and Physical Anthropology of Tenerife. *Am. Anthropol. New Series* 18:358-365

Horton R, Wilming L, Rand V, Lovering RC, Bruford EA, Khodiyar VK, Lush MJ, Povey S, Talbot CC, Jr., Wright MW et al (2004) Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet* 5: 889-899.

Hubert H (2000). *Los celtas y la civilización céltica*. Madrid, España, Akal

Hublin JJ, Ben-Ncer A, Bailey SE, Freidline SE, Neubauer S, Skinner MM, Bergmann I, Le Cabec A, Benazzi S, Harvati K, et al. (2017). New fossils from Jebel Irhoud, Morocco and the pan-African origin of *Homo sapiens*. *Nature*, 546: 289–292

Humphreys T, Reinherz EL (1994) Invertebrate immune recognition, natural immunity and the evolution of positive selection. *Immunol Today* 15: 316-320.

Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T (1992a) Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T eds. *HLA 1991*. Oxford: Oxford University Press, pp. 1065-1220.

Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T (1992b) Estimation of allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T eds. *HLA 1991*. Oxford: Oxford University Press, pp. 76-79.

Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T (1992c) Genetic relationships among various human populations indicated by MHC polymorphisms. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T eds. *HLA 1991*. Oxford: Oxford University Press, pp. 627-632.

Ishitani A, Geraghty DE (1992) Alternative splicing of HLA-G transcripts yields proteins with primary structures resembling both class I and class II antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 3947-3951.

Itoh Y, Mizuki N, Shimada T, Azuma F, Itakura M, Kashiwase K, Kikkawa E, Kulski JK, Satake M, Inoko H (2005) High-throughput DNA typing of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 loci by a PCR-SSOP-Luminex method in the Japanese population. *Immunogenetics* 57: 717-729.

Izaabel H, Garchon HJ, Caillat-Zucman S, Beaurain G, Akhayat O, Bach JF, Sanchez-Mazas A (1998) HLA class II DNA polymorphism in a Moroccan population from the Souss, Agadir area. *Tissue Antigens* 51: 106-110.

James M. (2008). Dig pinpoints Stonehenge origins. BBC. Londres, UK.

Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ (2009) El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad., 7ª Edición edition. McGraw-Hill, Barcelona.

Jordan BR, Caillol D, Damotte M, Delovitch T, Ferrier P, Kahn-Perles B, Kourilsky F, Layet C, Le Bouteiller P, Lemonnier FA et al (1985) HLA class I genes: from structure to expression, serology and function. *Immunol Rev* 84: 73-92.

Katunuma N, Matsunaga Y, Saibara T (1994) Mechanism and regulation of antigen processing by cathepsin B. *Adv Enzyme Regul* 34: 145-158.

Kaufman JF, Auffray C, Korman AJ, Shackelford DA, Strominger J (1984) The class II molecules of the human and murine major histocompatibility complex. *Cell* 36: 1-13.

Khansa S, Hoteit R, Shammaa D, Abdel Khalek R, El Halas H, Greige L, Abbas F, Mahfouz RAR (2012) HLA class II allele frequencies in the Lebanese population. *Gene* 506: 396-399.

Kirszenbaum M, Moreau P, Gluckman E, Dausset J, Carosella E (1994) An alternatively spliced form of HLA-G mRNA in human trophoblasts and evidence for the presence of HLA-G transcript in adult lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 4209-4213.

Klein J (1986) Natural history of the Major Histocompatibility Complex. New York, USA: J. Willey and Sons.

Koch J (2009) Tartessian. Celtic in the South-West at the Dawn of History. Aberystwith, Celtic Studies Publications.

Koch J (2011) Tartessian 2: The inscription of Mesas do Castelinho ro and the Verbal Complex. Preliminaries to Historical Phonology. Aberystwith, Celtic Studies Publications.

Koopmann JO, Hammerling GJ, Momburg F (1997) Generation, intracellular transport and loading of peptides associated with MHC class I molecules. *Curr Opin Immunol* 9: 80-88.

Krausz C, Quintana-Murci L, Forti G (2004) Y chromosome polymorphisms in medicine. *Ann Med* 36: 573-583.

Kuhrt A (2001) The ancient Near East (3000-330 BC). Barcelona, Editorial Critica.

Kvist S, Wiman K, Claesson L, Peterson PA, Dobberstein B (1982) Membrane insertion and oligomeric assembly of HLA-DR histocompatibility antigens. *Cell* 29: 61-69

Lee N, Goodlett DR, Ishitani A, Marquardt H, Geraghty DE (1998) HLA-E surface expression depends on binding of TAP-dependent peptides derived from certain HLA class I signal sequences. *J Immunol* 160: 4951-4960.

Legge J. (2012). Stonehenge: new study suggests landmark started life as a graveards for the 'prehistoric elite'. *The Independent*. Londres, UK.

Li L, Bouvier M (2004) Structures of HLA-A\*1101 complexed with immunodominant nonamer and decamer HIV-1 epitopes clearly reveal the presence of a middle, secondary anchor residue. *J Immunol* 172: 6175-6184.

Llorente J (1808) *Historicas de las tres Provincias Vascongadas*. Madrid, España, Biblioteca Digital Hispánica, Biblioteca Nacional de España

Longás J, Martínez-Laso J, Rey D, Areces C, Casado EG, Parga-Lozano C, Luna F, Enriquez-de-Salamanca M, Moral P, Arnaiz-Villena A (2012) Las Alpujarras region (South East Spain) HLA genes study: evidence of a probable success of 17th century repopulation from North Spain. *Mol Biol Rep*. 39: 1387-1394.

Maca-Meyer N, Villar J, Pérez-Méndez L, Cabrera de León A, Flores C (2004) A Tale of Aborigines, Conquerors and Slaves: Alu Insertion Polymorphisms and the Peopling of Canary Islands. *Annals of Human Genetics* 68: 600-605

Macaulay V, Richards M, Hickey E, Vega E, Cruciani F, Guida V, Scozzari R, Bonne-Tamir B, Sykes B, Torroni A (1999) The emerging tree of West Eurasian mtDNAs: a synthesis of control-region sequences and RFLPs. *Am J Hum Genet* 64: 232-249.

MacHugh DE, Edwards CJ, Bailey JF, Bancroft DR, Bradley DG. (2000). The extraction and analysis of ancient DNA from bone and teeth: A survey of current methodologies. *Anc. Biomol.*, 3: 81

Mack SJ, Erlich HA (2007) 13th International Histocompatibility Workshop Anthropology/Human Genetic Diversity Joint Report. In: Hansen JA ed. *Immunology of the Human MHC. Proceedings of the 13th International Histocompatibility Workshop and Conference*. Seattle, USA: IHWG Press, vol. 1, pp. 557-766.

Madden DR, Gorga JC, Strominger JL, Wiley DC (1992) The three-dimensional structure of HLA-B27 at 2.1 Å resolution suggests a general mechanism for tight peptide binding to MHC. *Cell* 70: 1035-1048.

Madden DR (1995) The three-dimensional structure of peptide-MHC complexes. *Annu Rev Immunol* 13: 587-622.

Maev K. (2013). Stonehenge may have been burial site for Stone Age elite, say archaeologist. *Guardian News and Media Limited*. Londres, UK

Malissen M, Malissen B, Jordan BR (1982) Exon/intron organization and complete nucleotide sequence of an HLA gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 893-897.

Marks MS, Germain RN, Bonifacino JS (1995) Transient aggregation of major histocompatibility complex class II chains during assembly in normal spleen cells. *J Biol Chem* 270: 10475-10481.

Marsh SGE, Parham P, Barber LD (1999) *The HLA FactsBook*. Londres: Academic Press.

Martínez A, Manunza A, Vicente Delgado J, Landi V, Adebambo A, Ismaila M, Capote J, El Ouni M, Elbeltagy A, Abushady AM, et al (2016). Detecting the existence of gene flow between Spanish and North African goats through a coalescent approach. *Scientific Reports* 6: 1-8.

Martínez-Laso J, de Juan D, Martínez-Quiles N, Gómez-Casado E, Cuadrado E, Arnaiz-Villena A (1995) The contribution of the HLA-A, -B, -C and -DR, -DQ DNA typing to the study of the origins of Spaniards and Basques. *Tissue Antigens* 45: 237-245.

Martínez-Laso J, Gazit E, Gómez-Casado E, Morales P, Martínez-Quiles N, Alvarez M, Martín-Villa JM, Fernandez V, Arnaiz-Villena A (1996) HLA DR and DQ polymorphism in Ashkenazi and non-Ashkenazi Jews: comparison with other Mediterraneans. *Tissue Antigens* 47: 63-71.

Martínez-Laso J, Sartakova M, Allende L, Konenkov V, Moscoso J, Silvera-Redondo C, Pacho A, Trapaga J, Gómez-Casado E, Arnaiz-Villena A (2001) HLA molecular markers in Tuvinians: a population with both Oriental and Caucasoid characteristics. *Ann Hum Genet* 65: 245-261.

Martínez-Laso J, Montoya F, Areces C, Moscoso J, Silvera C, Rey D, Parga-Lozano C, Gómez-Prieto P, Enriquez dS, Arnaiz-Villena A (2011) HLA in Jaidukama: an Amerindian secluded Colombian population with new haplotypes and Asian and Pacific-shared alleles. *Mol Biol Rep* 38: 3689-3701.

Martínez-Laso J, Ramirez-Puga A, Rivas-García E, Fernández-Tagarro E, Auyanet-Saavedra I, Guerra-Rodríguez R, Díaz-Novo N, García-Cantón C (2018) North African-Mediterranean HLA genetic contribution in a population of the kidney transplant waiting list patients of Canary origin (Gran Canaria). *HLA*, 92: 12-23

Martín-Villa JM, Ferre-López S, López-Suárez JC, Corell A, Pérez-Blas M, Arnaiz-Villena A (1997) Cell surface phenotype and ultramicroscopic analysis of purified human enterocytes: a possible antigen-presenting cell in the intestine. *Tissue Antigens* 50: 586-592.

Martíniano R, Cassidy LM, Ó'Maoldúin R, McLaughlin R, Silva NM, Manco L, Fidalgo D, Pereira T, J. Coelho M, Serra M, et al. (2017). The population genomics of archaeological transition in west Iberia: Investigation of ancient substructure using

---

imputation and haplotype-based methods. PLOS genetic.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006852>

Matisoo-Smith EA, Gosling AL, Boocock J, Kardailsky O, Kurumilian Y, Roudesli-Chebbi S, Badre L, Morel JP, Sebai LL, Zalloua P (2016) A European Mitochondrial Haplotype Identified in Ancient Phoenician Remains from Carthage, North Africa. Plos One 11:e0155046.

Mattiuz PL, Ihde D, Piazza A, Ceppellini R, Bodmer WF (1971) New approaches to the population genetics and segregation analysis of the HLA system. In: Terasaki PI ed. Histocompatibility testing 1970. Copenhagen: Munksgaard, pp. 193-206.

McEvoy B, Richards M, Forster P, Bradley D (2004) The *Longue Dure'e* of Genetic Ancestry: Multiple Genetic Marker Systems and Celtic Origins on the Atlantic Facade of Europe. Am J Hum Genet 75: 693-702.

McKusick VA (2014) Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Baltimore, MD, EEUU, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University. [www.omim.org](http://www.omim.org). Accedido el 30-5-2018.

Merriwether DA, Hall WW, Vahlne A, Ferrell RE (1996) mtDNA variation indicates Mongolia may have been the source for the founding population for the New World. Am J Hum Genet 59: 204-212.

Messoussi M, Hajjej A, Ammar Elgaaied AB, Almawi WY, Arnaiz-Villena A, Hmida S, Fadhlaoui-Zid K (2019). HLA Class II allele and haplotypes diversity in Libians and their genetic relationships with other populations. Immunological Investigations, DOI: 10.1080/08820139.2019.1614950

Mizuno S, Trapani JA, Koller BH, Dupont B, Yang SY (1988) Isolation and nucleotide sequence of a cDNA clone encoding a novel HLA class I gene. J Immunol 140: 4024-4030

Moscoso J (2006) Estudio del Complejo Principal de Histocompatibilidad en los Mayas: Relaciones con otros amerindios y con el poblamiento de America. . Tesis doctoral dirigida por Dr. A. Arnaiz-Villena y Dr. J. Martínez-Laso. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina y Hospital Universitario 12 de Octubre.

---

Muller J, van Willigen S (2001) New radiocarbon evidence for European Bell Beakers and the consequences for the diffusion of the Bell Beaker Phenomenon. Bell beakers today: pottery, people, culture, symbols in prehistoric Europe. F. Nicolis. Trento, Italy, Bulletin de la Societe prehistorique française.

Muro M, Marin L, Torio A, Moya-Quiles MR, Minguela A, Rosique-Roman J, Sanchis MJ, García-Calatayud MC, García-Alonso AM, Alvarez-Lopez MR (2001) HLA polymorphism in the Murcia population (Spain): in the cradle of the archaeological Iberians. *Hum Immunol* 62: 910-921.

Muro M, Alvarez-López M, Moya-Quiles M (2015) Histocompatibilidad en trasplantes. Universidad de Murcia. <https://www.um.es/biomybiotec/web/Seminarios/2008/papers/MMuro3.pdf>. Accedido el 4-12-2018

Nasidze I, Ling EY, Quinque D, Dupanloup I, Cordaux R, Rychkov S, Naumova O, Zhukova O, Sarraf-Zadegan N, Naderi GA et al (2004) Mitochondrial DNA and Y-chromosome variation in the caucasus. *Ann Hum Genet* 68: 205-221.

Nasidze I, Quinque D, Ozturk M, Bendukidze N, Stoneking M (2005) MtDNA and Y-chromosome variation in Kurdish groups. *Ann Hum Genet* 69: 401-412.

Nasidze I, Quinque D, Rahmani M, Alemohamad SA, Asadova P, Zhukova O, Stoneking M (2009) mtDNA and Y-chromosome variation in the Talysh of Iran and Azerbaijan. *Am J Phys Anthropol* 138: 82-89.

Nei M (1972) Genetic distances between populations. *Am Nat* 106: 283.

Nei M (1973) Analysis of gene diversity in subdivided populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 70: 3321-3323.

Nowak H (1994). "Die Tejeleita-Felsinschrift von El Hierro" *Almogaren*, XXIV-XXV, Hallein, Salzburgo, Austria

O'Callaghan CA, Tormo J, Willcox BE, Blundell CD, Jakobsen BK, Stuart DI, McMichael AJ, Bell JI, Jones EY (1998) Production, crystallization, and preliminary X-ray analysis of the human MHC class Ib molecule HLA-E. *Protein Sci* 7: 1264-1266.

---

Olalde I, Mallick S, Patterson N, Rohland N, Villalba-Mouco V, Silva M, Duliás K, Edwards CJ, Gandini F, Pala M, et al. (2019). The genomic history of the Iberian Peninsula over the past 8000 years. *Science*, 363: 1230–1234

Oppenheimer S (2007) *The Origins of the British - The New Prehistory of Britain and Ireland from Ice-Age Hunter Gatherers to the Vikings as Revealed by DNA Analysis*. London, UK, Constable & Robinson.

Oumhani K, Canossi A, Piancatelli D, Di Rocco M, Del Beato T, Liberatore G, Aureli A, Ben Jouad AE, El Aouad R, Adorno D et al (2002) Sequence-Based Analysis of the HLA-DRB1 Polymorphism in Metalsa Berber and Chaouya Arabic-Speaking Groups From Morocco. *Human Immunology* 63: 129-138.

Palencia-Madrid L, Cardoso S, Keyser C, López-Quintana JC, Guenaga-Lizaso A, de Pancorbo MM. (2017). Ancient mitochondrial lineages support the prehistoric maternal root of Basques in Northern Iberian Peninsula. *European Journal of Human Genetics*, 25: 631–636.

Parham P, Lomen CE, Lawlor DA, Ways JP, Holmes N, Coppin H, Salter RD, Wan AM, Ennis PD (1988) Nature of polymorphism in HLA-A, -B, and -C molecules. *PNAS* 85: 4005-4009.

Paul P, Cabestre FA, Ibrahim EC, Lefebvre S, Khalil-Daher I, Vazeux G, Quiles RM, Bermond F, Dausset J, Carosella ED (2000) Identification of HLA-G7 as a new splice variant of the HLA-G mRNA and expression of soluble HLA-G5, -G6, and -G7 transcripts in human transfected cells. *Hum Immunol* 61: 1138-1149.

Pavlos R, Mallal S, Phillips E (2012) HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 13: 1285-1306.

Payne R, Rolfs MR (1958) Fetomaternal leukocyte incompatibility. *The Journal of Clinical Investigation* 37: 1756-1763.

Peterson PA, Rask L, Lindblom JB (1974) Highly purified papain-solubilized HL-A antigens contain beta2-microglobulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 71: 35-39.

Pichler W (1995). *Neue Ostinsel-Inschriften (latino-kanarische Inschriften) auf FuerteventuraAlmogaren XXVI, Hallein, Salzburgo, Austria*

Pichler W (1997). Neue Aspekte zum Thema-Kanarische Inschriften. *Almogaren XXVIII*, Vöcklabruck Austria.

Pieters J (1997) MHC class II restricted antigen presentation. *Curr Opin Immunol* 9: 89-96.

Ploegh HL, Orr HT, Strominger JL (1981) Major histocompatibility antigens: the human (HLA-A, -B, -C) and murine (H-2K, H-2D) class I molecules. *Cell* 24: 287-299.

Quintana-Murci L, Chaix R, Wells RS, Behar DM, Sayar H, Scozzari R, Rengo C, Al Zahery N, Semino O, Santachiara-Benerecetti AS et al (2004) Where west meets east: the complex mtDNA landscape of the southwest and Central Asian corridor. *Am J Hum Genet* 74: 827-845.

Radley E, Alderton RP, Kelly A, Trowsdale J, Beck S (1994) Genomic organization of HLADMA and HLA-DMB. Comparison of the gene organization of all six class II families in the human major histocompatibility complex. *J Biol Chem* 269: 18834-18838.

Rammensee HG, Falk K, Rotzschke O (1993) Peptides naturally presented by MHC class I molecules. *Annu Rev Immunol* 11: 213-244.

Rammensee HG (1995) Chemistry of peptides associated with MHC class I and class II molecules. *Curr Opin Immunol* 7: 85-96.

Ramos JL (2014) Merlín, Arturo y Jaun Zuria en la Vizcaya medieval: la reelaboración de un mito cultural europeo (XV). *De Britania a Britonia. La Leyenda artúrica en tierras de Iberia: cultura, literatura y traducción*. J. Zarandona, *Lingüística y Literatura*. 67: 165-173.

Reich DE, Cargill M, Bolk S, Ireland J, Sabeti PC, Richter DJ, Lavery T, Kouyoumjian R, Farhadian SF, Ward R et al (2001) Linkage disequilibrium in the human genome. *Nature* 411: 199-204.

Reich D. (2018). Ancient DNA Suggests Steppe Migrations Spread Indo-European Languages. *Proceedings of the American Philosophical Society*, 162: 39-55

Rey D, Areces C, Alonso-Rubio J, Enriquez-de-Salamanca M, Abd-El-Fatah-Khalil S, Bendikuzé N, Fernández-Honrado M, Barbolla L, Martín-Villa JM, Arnaiz-Villena A

---

(2013) HLA in Georgians (Caucasus) and their relationship with Eastern Mediterraneans. *Mol Bio Rep.*: 5523-5530.

Rey D, Amirzargar A, Areces C, Enriquez-de-Salamanca M, Marco J, Abd-El-Fatah-Khalil S, Fernandez-Honrado M, Muniz E, Martín-Villa JM, et al (2014) Gorgan (Turkmen in Iran) HLA genetics: transplantation, pharmacogenomics and anthropology. *Immunol.Invest* doi:10.3109/08820139.2014.936938.

Richter D, Grün R, Joannes-Boyau R, Steele TE, Amani F, Rué M, Fernandes P, Raynal JP, Geraads D, Ben-Ncer A, et al. (2017). The age of the hominin fossils from Jebel Irhoud, Morocco, and the origins of the Middle Stone Age. *Nature*, 546: 293-296

Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, Flicek P, Parham P, Marsh SG (2015) The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res* 43 (Database issue): D423-D431.

Roche PA, Marks MS, Cresswell P (1991) Formation of a nine-subunit complex by HLA class II glycoproteins and the invariant chain. *Nature* 354: 392-394.

Romón I, Montes C, Ligeiro D, Trindade H, Sanchez-Mazas A, Nunes JM, Buhler S. (2016). Mapping the HLA diversity of the Iberian Peninsula. *Human Immunol* 77: 832-840

Roostalu U, Kutuev I, Loogvali EL, Metspalu E, Tambets K, Reidla M, Khusnutdinova E, Usanga E, Kivisild T, Villems R (2007) Origin and Expansion of Haplogroup H, the Dominant Human Mitochondrial DNA Lineage in West Eurasia: The Near Eastern and Caucasian Perspective. *Mol Biol Evol* 24: 436-448.

Rudensky AY, Preston-Hurlburt P, al Ramadi BK, Rothbard J, Janeway CA, Jr. (1992) Truncation variants of peptides isolated from MHC class II molecules suggest sequence motifs. *Nature* 359: 429-431.

Saiki R, Scharf N, Faloona F, Mullis K, Horn G, Erlich H, Arnheim N (1985) Enzymatic amplification of  $\alpha$ -globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 230: 1350-1354.

Saitou N, Nei M (1987) The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol* 4: 406-425.

---

Salter RD, Benjamin RJ, Wesley PK, Buxton SE, Garrett TP, Clayberger C, Krensky AM, Norment AM, Littman DR, Parham P (1990) A binding site for the T-cell co-receptor CD8 on the alpha 3 domain of HLA-A2. *Nature* 345: 41-46.

Salvador Figueras M (2003) Análisis de Correspondencias. 5campus.com, Estadística. <http://www.5campus.com/leccion/correspondencias>. Accedido el 15-1-2018.

Samaha H, Rahal EA, Abou-Jaoude M, Younes M, Dacchache J, Hakime N (2003) HLA class II allele frequencies in the Lebanese population. *Molecular Immunology* 39: 1079-1081.

Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T (1989) *Molecular cloning: a laboratory manual*. New York, EEUU, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Sanchez-Velasco P, Karadsheh NS, García-Martín A, Ruiz dA, Leyva-Cobian F (2001) Molecular analysis of HLA allelic frequencies and haplotypes in Jordanians and comparison with other related populations. *Hum.Immunol.* 62: 901-909.

Sanchez-Velasco P, Gómez-Casado E, Martínez-Laso J, Moscoso J, Zamora J, Lowy E, Silvera C, Cemborain A, Leyva-Cobian F, Arnaiz-Villena A (2003) HLA alleles in isolated populations from North Spain: Origin of the Basques and the ancient Iberians. *Tissue Antigens* 61: 384-392.

Santana A (2009). *Canarias fue poblada en en dos fases desde el siglo VI a.C. La Provincia*, Diario de Las Palmas. Prensa Ibérica Media.

Saper MA, Bjorkman PJ, Wiley DC (1991) Refined structure of the human histocompatibility antigen HLA-A2 at 2.6 Å resolution. *J Mol Biol* 219: 277-319.

Sartre M (2001) *D'Alexandre à Zénobie : Histoire du Levant antique, IVe siècle avant Jésus-Christ - IIIe siècle après Jésus-Christ*. France, Fayard.

Scarre C (2005) Introduction: situating monuments. *Monuments and Landscape in Atlantic Europe. Perception and Society During the Neolithic and Early Bronze Age*. Ed.: London, UK, Routledge: 1-14.

Schmidt M, Zantopf D, Kraft R, Kostka S, Preissner R, Kloetzel PM (1999) Sequence information within proteasomal prosequences mediates efficient integration of beta-subunits into the 20 S proteasome complex. *J Mol Biol* 288: 117-128.

Schneider S, Roessli D, Excoffier L (2000) ARLEQUIN: a software for population genetics database analysis. Genetics and Biometry Laboratories, Department of Anthropology, University of Geneva.

Sellier J, Sellier A (1993) Atlas des peuples d'Orient. Paris: Editions La Decouverte.

Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK (2009) The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. J Hum Genet 54: 15-39.

Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, Repping S, Pyntikova T, Ali J, Bieri T et al (2003) The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. Nature 423: 825-837.

Sloan VS, Cameron P, Porter G, Gammon M, Amaya M, Mellins E, Zaller DM (1995) Mediation by HLA-DM of dissociation of peptides from HLA-DR. Nature 375: 802-806.

Snell GD (1948) Methods for the study of histocompatibility genes. Journal of Genetics 49: 87-108.

Soria-Boix C, Donat-Torres MP, Urios V (2017) Contacts in the last 90,000 years over the Strait of Gibraltar evidenced by genetic analysis of wild boar (*Sus scrofa*). PLoS.One. 12:e018929.

Spies T, Bresnahan M, Bahram S, Arnold D, Blanck G, Mellins E, Pious D, DeMars R (1990) A gene in the human major histocompatibility complex class II region controlling the class I antigen presentation pathway. Nature 348: 744-747.

Spínola H, Brehm A, Williams F, Jesus J, Middleton D (2002) Distribution of HLA alleles in Portugal and Cabo Verde. Relationships with the slave trade route. Ann Hum Genet 66: 285-296.

Spínola H, Brehm A, Bettencourt B, Middleton D, Bruges-Armas J (2005) HLA class I and class II polymorphisms in Azores show different settlements in Oriental and Central Islands. Tissue Antigens 66: 217-230.

Stanford D, Bradley B. (2012). Across Atlantic Ice: The Origin of America's Clovis Culture. Universidad de California, California, USA.

Szécsényi-Nagy A, Roth C, Brandt G, Rihuete-Herrada C, Tejedor-Rodríguez C, Held P, García-Martínez-de-Lagrán I, Arcusa Magallón H, Zesch S, Knipper C, et al. (2017). The maternal genetic make-up of the Iberian Peninsula between the Neolithic and the Early Bronze Age *Scientific Reports* 7, Article number: 15644.

Taxman DJ, Cressman DE, Ting JP (2000) Identification of class II transcriptional activator-induced genes by representational difference analysis: discoordinate regulation of the DN alpha/DO beta heterodimer. *J Immunol* 165: 1410-1416.

Teixeira AC, Mendes-Junior CT, Souza FF, Marano LA, Deghaide NH, Ferreira SC, Mente ED, Sankarankutty AK, Elias-Junior J, Castro-e-Silva et al (2013) The 14bp-deletion allele in the HLA-G gene confers susceptibility to the development of hepatocellular carcinoma in the Brazilian population. *Tissue Antigens* 81: 408-413

The MHC sequencing consortium (1999) Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature* 401: 921-923.

Tonnelle C, DeMars R, Long EO (1985) DO beta: a new beta chain gene in HLA-D with a distinct regulation of expression. *EMBO J* 4: 2839-2847.

Trachtenberg EA, Erlich HA (2001) A review of the role of the Human Leukocyte Antigen (HLA) system as a host immunogenetic factor influencing HIV transmission and progression to AIDS. In: Korber BTM, Koup R, Walker BD, Brander C, Kuiken C, Watkins DI, Haynes BF, Moore JP eds. *HIV Molecular Immunology 2001*. Los Alamos: Theoretical Biology and Biophysics, pp. I43-I60. <http://hiv-web.lanl.gov/immunology>

Trowsdale J, Kelly A (1985) The human HLA class II alpha chain gene DZ alpha is distinct from genes in the DP, DQ and DR subregions. *EMBO J* 4: 2231-2237.

Trowsdale J, Hanson I, Mockridge I, Beck S, Townsend A, Kelly A (1990) Sequences encoded in the class II region of the MHC related to the 'ABC' superfamily of transporters. *Nature* 348: 741-744.

Trowsdale J, Ragoussis J, Campbell RD (1991) Map of the human MHC. *Immunol Today* 12: 443-446.

Ulbricht MJ (1990). Die Feldsildforschung auf Lanzarote. *Almogaren XXI/2/1990*, Hallein, Salzburgo, Austria

Uyar FA, Dorak MT, Saruhan-Direskeneli G (2004) Human leukocyte antigen-A, -B and -C alleles and human leukocyte antigen haplotypes in Turkey: relationship to other populations. *Tissue Antigens* 64: 180-187.

Valdiosera C, Günther T, Vera-Rodríguez JC, Ureña I, Iriarte E, Rodríguez-Varela R, G. Simões L, Martínez-Sánchez RM, Svensson EM, Malmström H, et al. (2018). Four millennia of Iberian biomolecular prehistory illustrate the impact of prehistoric migrations at the far end of Eurasia. *PNAS*, 115: 3428-3433

van Ham SM, Tjin EP, Lillemeier BF, Gruneberg U, van Meijgaarden KE, Pastoors L, Verwoerd D, Tulp A, Canas B, Rahman D et al (1997) HLA-DO is a negative modulator of HLA-DM-mediated MHC class II peptide loading. *Curr Biol* 7: 950-957.

van Rood J, van Leeuwen, Eernisse JG (1959) Leucocyte antibodies in sera of pregnant women. *Vox sanguinis* 4: 427-444.

Vankan P (2013) Prevalence gradients of Friedreich's Ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *Journal of Neurochemistry* 126: 11-20.

Verneau R (1887). Rapport d'une mission scientifique dans l'Archipel Canarien. *Archives des Missions Sc et Litté 3er sér, XVIII: 567-817*

Vicario JL, Martínez-Laso J, Corell A, Martín-Villa JM, Morales P, Lledo G, Segurado OG, de Juan D, Arnaiz-Villena A (1992) Comparison between HLA-DRB and DQ DNA sequences and classic serological markers as type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus predictive risk markers in the Spanish population. *Diabetologia* 35: 475-481.

Vigilant L, Stoneking M, Harpending H, Hawkes K, Wilson AC (1991) African populations and the evolution of human mitochondrial DNA. *Science* 253: 1503-1507.

Villares R (2016) *Historia de Galicia*. Vigo, España, Editorial Galaxia SA.

Wallace DC, Brown MD, Lott MT (1999) Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease. *Gene* 238: 211-230.

Weber DA, Evavold BD, Jensen PE (1996) Enhanced dissociation of HLA-DR-bound peptides in the presence of HLA-DM. *Science* 274: 618-620.

WHO Nomenclature Committee (1968) Nomenclature for factors of the HL-a system. *Bull World Health Organ* 39: 483-486.

Winney B, Boumertit A, Day T, Davison D, Echeta C, Evseeva I, Hutnik K, Leslie S, Nicodemus K, Royrvik E, et al (2012) People of the British Isles: preliminary analysis of genotypes and surnames in a UK-control population. *Eur.J.Hum.Genet* 20: 203-210.

Wu C, Macleod I, Su AI (2013) BioGPS and MyGene.info: organizing online, gene-centric information. *Nucleic Acids Res* 41 (Database issue): D561-D565.

Young FW, Bann CM (1996) A visual statistics system. In: Stine RA, Fox J eds. *Statistical Computing Environments for Social Researches*. London, UK, Sage Publications, pp. 207-236.

Zwirner NW, Dole K, Stastny P (1999) Differential surface expression of MICA by endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, and monocytes. *Hum Immunol* 60: 323-330.



# ANEXOS



---

**ANEXO 1**

**ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES EMPLEADAS EN EL TEXTO** (ordenadas por orden alfabético).

**a. C. Antes de Cristo****ADN** Ácido desoxirribonucleico**ADNmt** Ácido desoxirribonucleico mitocondrial**ARN** Ácido ribonucleico**ARNm** Ácido ribonucleico mensajero**ARNr** Ácido ribonucleico ribosómico**ARNt** Ácido ribonucleico transferente**ATP** Adenosín trifosfato**β2M** β2-microglobulina**CD** Marcadores de diferenciación**CLIP** Péptido de la cadena invariante de clase II**D** Desequilibrio de ligamiento**D<sub>A</sub>** Distancia genética de Nei**d. C. Después de Cristo****DM1** Diabetes mellitus tipo 1**dNTPs** Deoxinucleótidos trifosfato**FH** Frecuencia haplotípica**HLA** Antígenos leucocitarios humanos**HSP** Proteínas de choque térmico**Ii** Cadena invariante**Kd** Kilodalton**LMP** Proteínas de bajo peso molecular**Mb** Megabase**MHC** Complejo principal de Histocompatibilidad**MIC** Genes relacionados con la cadena de MHC de clase I**MIIC** Compartimiento de MHC de clase II**MSY** Región específico del cromosoma Y**NJ** Neighbor-joining**p** Probabilidad**PAR** Región pseudoautosómica**pb** Pares de bases**PCR** Reacción en cadena de la Polimerasa**PSMB** Proteosoma β**PV** Pénfigo vulgar**RE** Retículo endoplasmático**RFLP** Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción**SNP** Polimorfismo de nucleótido simple**SSOP** Oligosondas específicas de secuencia**TAP** Transportadores asociados a la presentación antigénica**TCR** Receptor de la célula T**TNF** Factor de necrosis tumoral**UTR** Región no traducida

## ANEXO 2

**TABLA A.1.** Perfiles HLA de todos los individuos incluidos en el estudio. El número de identificación de la muestra va precedido del prefijo “Ga” (de Galicia).

Muestra	HLA-A		HLA-B		HLA-DRB1	
	Alelo 1	Alelo 2	Alelo 1	Alelo 2	Alelo 1	Alelo 2
Ga1	02	02	35	41	04	07
Ga2	02	24	44	44	11	13
Ga3	02	02	18	35	11	11
Ga4	11	32	35	51	01	08
Ga5	03	66	07	41	04	13
Ga6	26	29	44	50	07	07
Ga7	23	30	07	60	15	15
Ga8	02	33	65	65	01	01
Ga9	02	68	18	51	14	15
Ga10	02	24	51	51	07	11
Ga11	03	33	51	65	01	04
Ga12	02	68	35	57	04	08
Ga13	03	24	55	62	04	13
Ga14	02	03	18	57	03	07
Ga15	24	26	08	49	11	03
Ga16	01	02	37	51	04	10
Ga17	01	02	08	27	11	13
Ga18	11	24	07	55	07	15
Ga19	02	25	44	64	07	15
Ga20	02	03	18	49	03	07
Ga21	01	01	07	13	01	01
Ga22	01	02	08	44	03	16
Ga23	02	02	39	44	08	13
Ga24	03	68	51	60	04	09
Ga25	02	68	53	58	04	13
Ga26	02	68	08	51	03	13
Ga27	02	02	07	44	13	15
Ga28	02	24	58	64	07	13
Ga29	02	29	44	51	04	11
Ga30	02	26	38	44	13	13
Ga31	03	03	18	57	04	07
Ga32	23	69	35	57	07	15
Ga33	23	30	49	49	13	13
Ga34	03	11	35	37	04	09
Ga35	01	23	51	57	07	15
Ga36	03	32	51	65	01	11

---

Ga37	11	24	51	64	01	07
Ga38	29	30	35	60	13	13
Ga39	11	30	18	35	01	03
Ga40	02	03	07	60	13	15
Ga41	02	03	35	38	13	13
Ga42	01	03	44	57	08	11
Ga43	24	68	35	35	11	15
Ga44	29	68	08	44	03	15
Ga45	23	31	27	39	13	14
Ga46	01	24	37	51	11	11
Ga47	02	03	49	62	04	11
Ga48	24	24	13	35	07	11
Ga49	24	30	50	58	04	04
Ga50	02	26	51	51	07	15
Ga51	32	68	39	53	04	13
Ga52	02	24	18	50	03	13
Ga53	01	23	08	44	03	07
Ga54	03	03	08	35	03	16
Ga55	02	23	49	50	04	11
Ga56	03	31	27	61	01	07
Ga57	11	68	57	65	01	07
Ga58	01	31	37	51	10	11
Ga59	02	11	44	60	04	07
Ga60	02	33	44	49	01	07
Ga61	02	03	35	44	01	07
Ga62	01	02	38	58	07	08
Ga63	30	30	13	13	07	07
Ga64	03	30	07	18	11	15
Ga65	01	01	08	08	11	16
Ga66	03	26	45	60	01	15
Ga67	11	29	44	44	04	07
Ga68	02	23	07	44	04	15
Ga69	02	29	18	44	04	11
Ga70	03	26	27	50	11	15
Ga71	02	03	07	37	11	15
Ga72	02	11	44	51	04	15
Ga73	02	03	07	58	04	13
Ga74	02	02	07	18	11	15
Ga75	03	24	07	62	13	15
Ga76	03	24	44	63	07	13
Ga77	01	03	08	18	11	13
Ga78	02	02	07	51	07	10
Ga79	03	11	35	35	13	14
Ga80	02	26	07	51	15	16
Ga81	01	32	08	35	01	03
Ga82	11	32	18	64	07	11

---

---

Ga83	26	68	08	51	01	03
Ga84	24	68	07	44	07	15
Ga85	02	24	18	51	01	03
Ga86	02	03	35	62	01	07
Ga87	02	29	35	45	01	16
Ga88	02	33	65	72	01	01
Ga89	02	68	07	62	01	11
Ga90	02	02	07	18	07	07
Ga91	01	29	35	45	07	09
Ga92	23	68	27	38	13	16
Ga93	02	66	41	61	11	13
Ga94	25	29	18	51	01	11
Ga95	23	69	35	49	04	07
Ga96	23	24	35	65	01	03
Ga97	11	24	07	44	14	15
Ga98	23	24	08	49	03	11
Ga99	01	02	08	65	01	03
Ga100	02	24	27	51	04	04
Ga101	02	24	07	51	01	11
Ga102	29	31	44	44	07	07
Ga103	01	33	08	58	03	13
Ga104	02	25	18	18	11	15
Ga105	02	26	58	64	04	07
Ga106	01	03	07	08	03	07
Ga107	02	25	35	39	07	12
Ga108	02	68	44	78	13	15
Ga109	02	03	07	07	01	14
Ga110	01	02	35	49	01	07
Ga111	26	29	44	49	04	07
Ga112	24	30	35	64	04	14
Ga113	02	03	07	35	01	15
Ga114	01	23	49	49	08	11
Ga115	03	25	18	44	11	15
Ga116	31	66	41	65	01	13
Ga117	01	30	37	65	10	13
Ga118	02	24	51	51	04	11
Ga119	02	68	27	51	01	16
Ga120	02	03	57	65	07	13
Ga121	25	33	62	65	01	04
Ga122	02	24	07	58	11	15
Ga123	03	23	44	44	07	12
Ga124	03	29	07	44	07	13
Ga125	02	02	18	44	08	11

---

---

**ANEXO 3****CURRICULUM VITAE****Datos personales**

---

Nombre: José Manuel del Palacio Grüber

DNI: 05327531H

Fecha de Nacimiento: 30 de abril de 1990.

Nacionalidad: Española

Teléfono: 638 927 514

E-mail: palaciogruber@gmail.com

**Situación profesional actual**

---

Organismo: Universidad Complutense de Madrid

Facultad, Escuela o Instituto: Medicina

Depto./Secc./Unidad estr.: Inmunología

Dirección postal: Avda. Complutense s/n 28040

Teléfono (indicar prefijo, número y extensión): 91 301 7356

Fax: 91 301 7229

Especialización (Códigos UNESCO): 2412.99 (Inmunogenética) 2409.03 (Genética de las Poblaciones)

Categoría profesional: Personal de Apoyo a la Investigación

Fecha de inicio: Marzo 2018

Situación administrativa: Personal de Apoyo a la Investigación

Dedicación a tiempo completo

---

## Formación Académica

---

Titulación Superior: Licenciado en CC. Biológicas

Centro: Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Biológicas.

Fecha: 2008-2014

Máster: Máster en Investigación en Inmunología.

Centro: Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina.

Fecha: 2014-2015

## Participación en proyectos de I+D+i

---

Estudio epidemiológico de los genes de obesidad e histocompatibilidad y farmacogenómico HLA en Amerindios en España: genes PC-1, PPARG2, apM1, y HLA inmunosupresores y clásicos. Entidad financiadora: Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), Instituto de Salud Carlos III, 2015-2017. Investigador Principal: Antonio Arnaiz Villena.

Genes de trasplante no clásicos (HLA-E, -F, -G, -DMB y MIC), y de obesidad en Amerindios inmigrantes a España: medicina preventiva, trasplante y farmacocinética. Entidad financiadora: Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), Instituto de Salud Carlos III, 2012-2014. Investigador Principal: Antonio Arnaiz Villena.

Genes de obesidad e histocompatibilidad no clásicos (HLA-E, -F, -G) MIC y HLA-DMB en grupos Amerindios de América inmigrantes a Madrid: medicina preventiva, trasplante y farmacocinética. Entidad financiadora: Fundación Mutua Madrileña Automovilística, 2012-2014. Investigador Principal: Antonio Arnaiz Villena.

## Publicaciones o Documentos Científico-Técnicos

---

A.- Artículos publicados en Revistas Internacionales:

1. Antonio Arnaiz-Villena, Ignacio Juárez, Adrián López-Nares, **José Palacio-Grüber**, Christian Vaquero, Álvaro Callado, Alejandro Sevillano, Diego Rey, José Manuel Martín-Villa. (2019). Frequencies and significance of HLA genes

- 
- in Amerindians from Chile Cañete Mapuche. Human Immunology. In Press. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.04.015>
2. Antonio Arnaiz-Villena, Zain Al Yafei, Ignacio Juárez, **José Palacio-Grüber**, Ayeda Al Mahri, Marion Alvares, Adrián López-Nares, Jorge Nieto, Mohamed Al Seiri, José Manuel Martín-Villa, Gehad ElGhazali. (2019). HLA genetic study from United Arab Emirates (UAE), Abu Dhabi. Human Immunology. In Press. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.04.013>
  3. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Ignacio Juárez, Diego Rey, Jorge Martínez-Laso, Adrián López-Nares, Ennio Hernández, José Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. (2019). HLA in Colombia Wayu from Guajira Peninsula Amerindians: Pacific Ocean relationships. Human Immunology, 2: 93-94. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.12.003>
  4. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Ignacio Juárez, Adrián López-Nares, Jorge Nieto, Cristina Campos, José Manuel Martín-Villa. (2019). HLA in Uros from Peru Titikaka Lake: Tiwanaku, Easter and Pacific Islanders. Human Immunology, 2: 91-92. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.10.012>
  5. Antonio Arnaiz-Villena, Ignacio Juárez, **José Palacio-Grüber**, Ester Muñiz, Cristina Campos, Jorge Martínez-Laso, Jorge Nieto, Adrián López-Nares, José Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. (2018). The first free Africans in America: HLA study in San Basilio de Palenque (Colombia). Human Immunology, 79: 585-586. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.05.010>
  6. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Ignacio Juárez, Ester Muñiz, Ennio Hernández, Brayan Bayona, Cristina Campos, Jorge Núñez, Adrián López-Nares, Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. (2018). Study of Colombia North Wiwa El Encanto Amerindians HLA-genes: Pacific Islanders relatedness. Human Immunology, 79: 530-531. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.04.016>
  7. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Ignacio Juárez, Ennio Hernández, Ester Muñiz, Brayan Bayona, Cristina Campos, Jorge Nieto, Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. (2018). HLA in North Colombia Chimila

- Amerindians. Human Immunology, 79: 189-190.  
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.02.004>
8. Antonio Arnaiz-Villena, Mercedes Enríquez-de-Salamanca, **José Palacio-Grüber**, Ignacio Juárez, Ester Muñiz, Jorge Nieto, Cristina Campos, José Manuel Martín-Villa. (2018). HLA-G in Amerindians: Epidemiology and Worldwide Population Comparison. Open Medicine Journal, 5: 1-12. DOI: [10.2174/1874220301805010001](https://doi.org/10.2174/1874220301805010001)
  9. Antonio Arnaiz-Villena, Marcial Medina, **José Palacio-Grüber**, Adrián López-Nares, Valentín Ruiz-del-Valle. (2018). Malta and Lanzarote (Canary Islands, Spain) Cart-ruts and Rock Prehistoric Calendar at Zonzamas, Lanzarote-"Quesera"/Cheeseboard. International Journal of Modern Anthropology, 2: 214-231. <http://dx.doi.org/10.4314/ijma.v2i11.10>
  10. Antonio Arnaiz-Villena, Brayan Bayona, **José Palacio-Grüber**, Ennio Hernández, Ester Muñiz, Cristina Campos, Ignacio Juárez, Eduardo Gómez-Casado, José Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. (2018). HLA genes in Barranquilla (North Colombia): Searching for cryptic Amerindian genes. Human Immunology, 79: 3-4. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.11.003>
  11. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Mercedes Enríquez de Salamanca, Ignacio Juárez, Cristina Campos, Jorge Nieto, Ester Muñiz, José Manuel Martín-Villa. (2017). HLA-G, -A haplotypes in Amerindians (Ecuador): HLA-G\* 01: 05N World distribution. Human Immunology, 79: 89-90. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.12.002>
  12. Antonio Arnaiz-Villena, Valentín Ruiz-del-Valle, Ester Muñiz, **José Palacio-Grüber**, Cristina Campos, Eduardo Gómez-Casado, José Manuel Martín Villa, Ignacio Serrano-Vela. (2017). Major Histocompatibility Complex Allele Persistence in Eurasia and America in the Genus Carduelis (Spinus) During Million Years. The Open Ornithology Journal, 10: 92-104. DOI: [10.2174/1874453201710010092](https://doi.org/10.2174/1874453201710010092)
  13. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Ester Muñiz, Cristina Campos, Javier Alonso-Rubio, Eduardo Gómez-Casado, Shadallah Fareq Salih, Manuel Martín-Villa, Rawand Al-Qadi. (2017). Genetic HLA study of Kurds in Iraq, Iran

- and Tbilisi (Caucasus, Georgia): relatedness and medical implications. PloS one, 12: e0169929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169929>
14. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Ester Muñiz, Diego Rey, Behrouz Nikbin, Hosein Nickman, Cristina Campos, José Manuel Martín-Villa, Ali Amirzargar. (2017). Origin of Azeris (Iran) according to HLA genes. *International Journal of Modern Anthropology*, 1: 115-138. <http://dx.doi.org/10.4314/ijma.v1i10.5>
  15. Antonio Arnaiz-Villena, Ana Carballo, Ignacio Juárez, Ester Muñiz, Cristina Campos, Beatriz Tejedor, Manuel Martín-Villa, **José Palacio-Grüber**. (2017). HLA genes in Atlantic Celtic populations: are Celts Iberians? *The International Journal of Modern Anthropology*, 1: 50-72. <http://dx.doi.org/10.4314/ijma.v1i10.2>
  16. Antonio Arnaiz-Villena, Ester Muñiz, **José del Palacio-Grüber**, Cristina Campos, Javier Alonso-Rubio, Eduardo Gómez-Casado, Filogonio López-Pacheco, Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. (2016). Ancestry of Amerindians and its impact in anthropology, transplantation, HLA pharmacogenomics and epidemiology by HLA study in Wiwa Colombian population. *Open Medicine Journal*, 3: 269-285. DOI: [10.2174/1874220301603010269](https://doi.org/10.2174/1874220301603010269)
  17. Antonio Arnaiz-Villena, Mercedes Enríquez-de-Salamanca, **José Palacio-Grüber**, Cristina Campos, Alejandro Camacho, José Manuel Martín-Villa, Narcisa Martínez-Quiles, Eduardo Gómez-Casado, Ester Muñiz. (2016). Characterisation and functional implications of the two new HLA-G alleles found in Amerindian and Caribbean populations. *Human Immunology*, 77: 812-816. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.01.006>
  18. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Ester Muñiz, Diego Rey, María José Recio, Cristina Campos, Narcisa Martínez-Quiles, José Manuel Martín-Villa, Jorge Martínez-Laso. (2016). HLA-DMB in Amerindians: Specific linkage of DMB\* 01: 03: 01/DRB1 alleles. *Human Immunology*, 77: 389-394. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.02.011>
  19. Antonio Arnaiz-Villena, **José de Palacio-Grüber**, Ester Muñiz, Cristina Campos, Javier Alonso-Rubio, Eduardo Gómez-Casado, David Cruz-Robles,

- 
- Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. (2016). HLA genes in Chimila Amerindians (Colombia), the Peopling of America and Medical implications. *The International Journal of Modern Anthropology*, 1: 91-116. <http://dx.doi.org/10.4314/ijma.v1i9.6>
20. Ali Amirzargar, Diego Rey, Ester Muñiz, **José Palacio-Grüber**, Behrouz Nikbin, Hosein Nicknam, Farideh Khosravi, Hamidreza Joshghan, Cristina Areces, Mercedes Enríquez-de-Salamanca, Narcisa Martínez-Quiles, José Manuel Martín-Villa, Antonio Arnaiz-Villena. (2015). Kurds HLA genes: its implications in transplantation and pharmacogenomics. *Open Medicine Journal*, 2: 43-47. DOI: [10.2174/1874220301401010043](https://doi.org/10.2174/1874220301401010043)
21. Antonio Arnaiz-Villena, Ester Muñiz, Cristina Campos, Eduardo Gómez-Casado, Sandra Tomasi, Narcisa Martínez-Quiles, Manuel Martín-Villa, **José Palacio-Grüber**. (2015). Origin of Ancient Canary Islanders Guanches: presence of Atlantic/Iberian HLA and Y chromosome genes and Ancient Iberian language. *The International Journal of Modern Anthropology*, 1: 67-93. <http://dx.doi.org/10.4314/ijma.v1i8.4>
22. María José Recio, Ester Muniz, **José Palacio-Grüber**, Jorge Martínez-Laso, Eduardo Gómez-Casado, Manuel Martín-Villa, Narcisa Martínez-Quiles, Cristina Campos, Antonio Arnaiz-Villena. (2015). Major Histocompatibility complex-DMB allelic diversity in old and new world nonhuman primates: Intraspecies pattern of evolution. *The International Journal of Modern Anthropology*, 1: 25-47. <http://dx.doi.org/10.4314/ijma.v1i8.2>

#### B. Artículos en Revistas Nacionales

1. Antonio Arnaiz Villena, **José Palacio-Grüber**. El patrimonio genético común de los Kurdos. *Redescubre: Boletín de noticias científicas y culturales*. 87, pp. 7 - 8. Universidad Complutense de Madrid. 2017.
2. Antonio Arnaiz Villena, **José Palacio-Grüber**. Aborigen canario, ¿bereber o ibérico? *La provincia, diario de las Palmas*. 24/01/2016.
3. Antonio Arnaiz Villena, **José Palacio-Grüber**. Los vascos: ni aislado lingüístico ni genético. *La Tribuna del País Vasco*. 10/09/2015.

---

### C. Capítulos en Libros Publicados

1. Antonio Arnaiz-Villena, Ester Muñiz, **José Palacio-Grüber**, Jorge Martínez-Laso. Native Americans: Cultural Diversity, Health Issues and Challenges. The Peopling of America: Siberians, Pacific Islanders and Ancient Trans-Atlantic Europeans According to HLA Genetics and Anthropology. Nova Science Publishers, 2015

### Contribuciones a Congresos

---

#### Internacionales:

1. Antonio Arnaiz-Villena, Adrián López-Nares, Ignacio Juarez, Jorge Nieto, Manuel Martín-Villa, **José Palacio-Grüber**. ATLANTIC CELTIC POPULATION'S HLA GENES AND ANTHROPOLOGY: ARE CELTS IBERIANS? 33<sup>rd</sup> European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Lisboa, Portugal. 2019.
2. **José Palacio-Grüber**, Cristina Campos, Adrián López-Nares, Ignacio Juarez, Jorge Nieto, José Manuel Martín-Villa, Antonio Arnaiz-Villena. HLA-G-A HAPLOTYPES IN AMERINDIANS: HLA-G\*01:05N WORLD DISTRIBUTION. 33<sup>rd</sup> European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Lisboa, Portugal. 2019.
3. Antonio Arnaiz Villena, Brayan Bayona, **José Palacio-Grüber**, Ennio Hernández, Ester Muñiz, Cristina Campos, Ignacio Juarez, Eduardo Gómez-Casado, José Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. HLA GENES IN BARRANQUILLA (NORTH COLOMBIA): SEARCHING FOR CRYPTIC AMERINDIAN GENES. 32<sup>nd</sup> European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Venecia, Italia. 2018.
4. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Ester Muñiz, Cristina Campos, Javier Alonso-Rubio, Ignacio Juarez, Jorge Nieto, Shadallah Fareq Salih, José Manuel Martín-Villa, Rawand Al-Qadi. GENETIC HLA STUDY OF KURDS IN IRAQ, IRAN AND TBILISI (CAUCASUS, GEORGIA): RELATEDNESS AND MEDICAL IMPLICATIONS. 32<sup>nd</sup> European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Venecia, Italia. 2018.

5. Antonio Arnaiz Villena, **José Palacio-Grüber**, Ester Muñiz, Diego Rey, Behrouz Nikbin, Hosein Nickman, Cristina Campos, Rawand Al-Qadi, José Manuel Martín-Villa, Ali Amirzargar. ORIGIN OF AZERIS (IRAN) ACCORDING TO HLA GENES. 32nd European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Venecia, Italia. 2018.
6. Antonio Arnaiz Villena, **José Palacio-Grüber**, Mercedes Enríquez de Salamanca, Ignacio Juarez, Cristina Campos, Jorge Nieto, Ester Muñiz, Rawand Al-Qadi, José Manuel Martín-Villa. HLA-G-A HAPLOTYPES IN AMERINDIANS (ECUADOR): HLA-G\*01:05N WORLD DISTRIBUTION. 32nd European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Venecia, Italia. 2018.
7. Antonio Arnaiz-Villena, Valentín Ruiz-del-Valle, Ester Muñiz, **José Palacio-Grüber**, Cristina Campos, Eduardo Gómez-Casado, José Manuel Martín-Villa, Ignacio Serrano-Vela. MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX ALLELE PERSISTENCE IN EURASIA AND AMERICA IN THE GENUS CARDUELIS (GOLDFINCHES) DURING MILLION YEARS. 32nd European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Venecia, Italia. 2018.
8. Antonio Arnaiz-Villena, Ana Carballo, Ignacio Juarez, Ester Muñiz, Cristina Campos, Rawand Al-Qadi, Jorge Nieto, José Manuel Martín-Villa, **José Palacio-Grüber**. HLA GENES IN ATLANTIC CELTIC POPULATIONS: ARE CELTS IBERIANS? 32nd European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Venecia, Italia. 2018.
  9. Antonio Arnaiz-Villena, Ester Muñiz, Cristina Campos, Manuel Martín-Villa, **José Palacio-Grüber**. EVIDENCE OF PREHISTORICAL ATLANTIC AND PACIFIC TRANSOCEANIC GENETIC AND CULTURAL CONTACTS WITH AMERICA. The 86th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists. Acadia, Canadá. 2017.
  10. Antonio Arnaiz-Villena, Ester Muñiz, **José Palacio-Grüber**, Cristina Campos, Javier Alonso-Rubio, Eduardo Gómez-Casado, Beatriz Tejedor, José Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. PACIFIC AND EUROPEAN ANCESTRY OF AMERINDIANS: A HLA RELATEDNESS STUDY IN WIWA (ARSARIO) COLOMBIAN POPULATIONS. 31st European

---

Immunogenetics and Histocompatibility Conference (EFI). Mannheim/Heidelberg, Alemania. 2017.

11. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Ester Muñiz, Cristina Campos, Javier Alonso-Rubio, Eduardo Gómez-Casado, José Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. HLA GENES IN CHIMILA AMERINDIANS (COLOMBIA), THE PEOPLING OF AMERICA AND RELATEDNESS TO EUROPEANS AND PACIFIC ISLANDERS. 31st European Immunogenetics and Histocompatibility Conference (EFI). Mannheim/Heidelberg, Alemania. 2017.

12. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Muñiz Ester, María José Recio, Cristina Campos, Beatriz Tejedor, José Manuel Martín-Villa, Jorge Martínez-Laso. HLA-DMB IN AMERINDIANS: SPECIFIC LINKAGE OF DMB\*01:03:01/DRB1 ALLELES. 31st European Immunogenetics and Histocompatibility Conference (EFI). Mannheim/Heidelberg, Alemania. 2017.

13. Antonio Arnaiz-Villena, Cristina Campos, Ester Muñiz, Eduardo Gómez-Casado, José Manuel Martín-Villa, **José Palacio-Grüber**. THE FIRST POPULATION OF THE CANARY ISLANDS IS NOT ONLY NORTH AFRICAN: PRESENCE OF EUROPEAN ATLANTIC GENES AND ANCIENT IBERIAN LANGUAGE SCRIPTS. 31st European Immunogenetics and Histocompatibility Conference (EFI). Mannheim/Heidelberg, Alemania. 2017.

14. Antonio Arnaiz-Villena, Ester Muñiz, Cristina Campos, **José Palacio-Grüber**, José Manuel Martín-Villa, Beatriz Tejedor, Eduardo Gómez-Casado, Mercedes Enríquez de Salamanca. CHARACTERISATION AND FUNCTIONAL IMPLICATIONS OF THE TWO NEW HLA-G ALLELES FOUND IN AMERINDIAN (HLAG\*01:08:02) AND CARIBBEAN (HLA-G\*01:20) POPULATIONS. 31st European Immunogenetics and Histocompatibility Conference (EFI). Mannheim/Heidelberg, Alemania. 2017.

15. María José Recio, **José Palacio-Grüber**, Jorge Martínez-Laso, Ester Muñiz, Eduardo Gómez-Casado, José Manuel Martín-Villa, Cristina Campos, Antonio Arnaiz-Villena. MAJOR HISTOCOMPATIBILITY

---

COMPLEX-DMB ALLELIC DIVERSITY IN OLD AND NEW WORLD NON-HUMAN PRIMATES: INTRASPECIES PATTERN OF EVOLUTION. 31st European Immunogenetics and Histocompatibility Conference (EFI). Mannheim/Heidelberg, Alemania. 2017.

16. Antonio Arnaiz Villena, **José Palacio-Grüber**, María José Recio, Jorge Martínez-Laso, Eduardo Gómez-Casado, Manuel Martín-Villa, Narcisa Martínez-Quiles, Cristina Campos, Muñiz Ester. MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX-DMB ALLELIC DIVERSITY IN OLD AND NEW WORLD NONHUMAN PRIMATES: INTRASPECIES PATTERN OF EVOLUTION. 30th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Kos, Grecia. 2016.

17. Antonio Arnaiz Villena, Ester Muñiz, **José Palacio-Grüber**, Campos Cristina, Narcisa Martínez-Quiles, Eduardo Gómez-Casado, Mercedes Enríquez de Salamanca, Manuel Martín-Villa, Ali Amirzargar. HLA IN KURDS (IRAN): ITS IMPLICATIONS IN TRANSPLANTATION AND PHARMACOGENOMICS. 30th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Kos, Grecia. 2016.

18. Antonio Arnaiz Villena, Ester Muñiz, Eduardo Gómez-Casado, Campos Cristina, Sandra Tomasi, Narcisa Martínez-Quiles, Manuel Martín-Villa, **José Palacio-Grüber**. ORIGIN OF ANCIENT CANARY ISLANDERS GUANCHES: PRESENCE OF ATLANTIC/IBERIAN HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN AND Y CHROMOSOME GENES AND ANCIENT IBERIAN LANGUAGE. 30th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference. Kos, Grecia. 2016.

#### Nacionales:

1. Antonio Arnaiz-Villena, Ester Muñiz, **José Palacio-Grüber**, Cristina Campos, Javier Alonso-Rubio, Eduardo Gómez-Casado, Beatriz Tejedor, José Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. PACIFIC AND EUROPEAN ANCESTRY OF AMERINDIANS: A HLA RELATEDNESS ESTUDY IN WIWA (ARSARIO) COLOMBIAN POPULATION. 40 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Zaragoza, España. 2017

2. Antonio Arnaiz-Villena, Ester Muñiz, Cristina Campos, **José Palacio-Grüber**, José Manuel Martín-Villa, Beatriz Tejedor, Eduardo Gómez-Casado, Mercedes Enríquez-de-Salamanca. CHARACTERIZATION AND FUNCTIONAL IMPLICATIONS OF THE TWO NEW ALLELES FOUND IN AMERINDIAN (HLA-G\*01:08:02) AND CARIBBEAN (HLA-G\*01:20) POPULATIONS. 40 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Zaragoza, España. 2017.

3. Antonio Arnaiz-Villena, Cristina Campos, Ester Muñiz, Eduardo Gómez-Casado; José Manuel Martín-Villa, **José Palacio-Grüber**. FIRST POPULATION OF CANARY ISLAND IS NOT ONLY NORTH AFRICAN: PRESENCE OF EUROPEAN ATLANTIC GENES AND ANCIENT IBERIAN LANGUAGE SCRIPTS. 40 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Zaragoza, España. 2017.

4. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Ester Muñiz, Cristina Campos, Javier Alonso-Rubio, Eduardo Gómez-Casado, José Manuel Martín-Villa, Carlos Silvera. HLA GENES IN CHIMILA AMERINDIANS (COLOMBIA), THE PEOPLING OF AMERICA AND RELATEDNESS TO EUROPEAN AND PACIFIC ISLANDERS. 40 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Zaragoza, España. 2017.

5. Antonio Arnaiz-Villena, **José Palacio-Grüber**, Ester Muñiz María José Recio, Cristina Campos, Beatriz Tejedor, José Manuel Martín-Villa Jorge Martínez-Laso. HLA-DMB IN AMERINDIANS: SPECIFIC LINKAGE OF DMB\*01:03:01/DRB1 ALLELES. 40 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Zaragoza, España. 2017

6. María José Recio, **José Palacio-Grüber**, Jorge Martínez-Laso, Ester Muñiz, Eduardo Gómez-Casado, José Manuel Martín-Villa, Cristina Campos, Antonio Arnaiz-Villena. MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX-DMB ALLELIC DIVERSITY IN OLD AND NEW WORLD PRIMATES: INTRASPECIES PATTERN OF EVOLUTION. 40 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Zaragoza, España. 2017.

7. Ester Muñiz, **José Palacio-Grüber**, Cristina Campos, Diego Rey, Sandra Tomasi, José Manuel Martín-Villa, Antonio Arnaiz-Villena. EASTER ISLAND AND ALEUTS RELATEDNESS TO AMERINDIANS AND PACIFIC ISLANDERS ACCORDING TO HLA GENES. 39 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Alicante, España. 2016.

8. **José Palacio-Grüber**, Ali Amirzargar, Diego Rey, Ester Muñiz, Cristina Campos, José Manuel Martín-Villa, Antonio Arnaiz-Villena. KURDS HLA GENES: ITS IMPLICATIONS IN TRANSPLANTATION AND PHARMACOGENOMICS. 39 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Alicante, España. 2016.

9. Gilberto Vargas-Alarcón, Ester Muñiz, **José Palacio-Grüber**, Cristina Campos, Diego Rey, José Manuel Martín-Villa, Antonio Arnaiz-Villena. MIXTEC MEXICAN AMERINDIANS: AN HLA ALLELES STUDY FOR AMERICA PEOPLES, PHARMACOGENOMICS AND TRANSPLANTATION. 39 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Alicante, España. 2016.

#### **Otros méritos o aclaraciones que se desee hacer constar**

---

##### Experiencia docente:

- Colaboradora en tareas docentes del Departamento de Microbiología I (Inmunología) de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid en docencia en seminarios, prestando servicio al máster de Inmunología (con acreditación). 2015-2016; 2016-2017; 2017-2018

##### Asistencia a Congresos:

1. European Ornithologists' Union 2015 Badajoz (España).
2. 40 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Zaragoza, España. 2017