

# Estructura genética, ancestralidad y su relación con los estudios en salud humana

Fernando Rondón González\*

Guillermo Barreto\*\*

\*Biólogo Genetista. PhD en Ciencias Biológicas. Profesor Asociado Genética General. Genética de Poblaciones y Análisis Genético de la Diversidad. Escuela de Biología. Facultad de Ciencias. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

\*\*Biólogo Genetista. Magister en Genética Humana. PhD Biología Molecular. Profesor Titular Tópicos Avanzados en Genética, Biología Molecular y Genética Humana. Posgrado en Ciencias Biología y Departamento de Biología. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad del Valle. Cali. Valle del Cauca. Colombia.

Correspondencia: Sr. Fernando Rondón González. Carrera 28A No. 40-88, apto: 301A. Bucaramanga. Santander. Colombia. Correo electrónico: ferongon@uis.edu.co; ferchogen@gmail.com

## RESUMEN

La mezcla entre individuos nativos y múltiples colonos ha dejado como resultado la actual configuración de las poblaciones humanas, lo cual puede conllevar a estructura genética, fenómeno apreciable al observar diferencias en las frecuencias alélicas y genotípicas de las poblaciones de una región geográfica respecto a otra. El análisis de estas poblaciones se ha enfocado en la identificación y cuantificación del grado de mezcla, herramienta útil en la comprobación mediante la asociación de marcadores polimórficos involucrados en el desarrollo de enfermedades. Un obstáculo en la identificación de variantes genéticas asociadas a enfermedades, es la comparación de casos y controles procedentes de poblaciones con diferentes antecedentes genéticos. En este sentido, es importante establecer el grado de estructura genética en las poblaciones debido a la distribución diferencial de los polimorfismos asociados a una enfermedad de interés. (MÉD.UIS.2013;26(1):37-43).

**Palabras clave:** Estructura genética poblacional. Marcadores polimórficos. Enfermedades.

## Genetic structure, ancestry and their relationship to human health studies

### ABSTRACT

The current configuration of human populations is due to the mix of native individuals and many colonizers; it can entail genetic structure, a phenomenon appreciable to observe differences in allele and genotype frequencies of populations of a geographic region over another. This analysis has focused on the identification and quantification of the degree of mixing, useful tool for checking through association of polymorphic markers involved in the development of diseases. One obstacle in identifying genetic variants associated with diseases is the comparison of cases and controls from populations with different genetic backgrounds. In the opposite sense, it is important to establish the degree of genetic structure in populations due to the differential distribution of alleles of polymorphisms associated with a disease of interest. (MÉD.UIS.2013;26(1):37-43).

**Keywords:** Population genetic structure. Polymorphic markers. Disorders.

## INTRODUCCIÓN

La población colombiana, así como un apreciable número de poblaciones humanas actuales, se caracteriza por presentar acentuados procesos de mezcla ocurridos principalmente entre nativos americanos; los mestizos, descendientes de los nativos con individuos provenientes

principalmente de la península ibérica y negros procedentes de las costas occidentales africanas<sup>1,3</sup>. Esta interacción sumada a otros procesos como la aniquilación sistemática de los indígenas, la aparición y proliferación de nuevas enfermedades y los agentes que las producen<sup>4</sup>, entre otros, permitieron configurar las poblaciones actuales las cuales suelen presentar diferentes grados de

contribución genética, dejando como resultado la diversidad observable en comunidades urbanas<sup>5-8</sup>, asentamientos negros<sup>2,9,10</sup> y comunidades indígenas relativamente aisladas<sup>3,11-3</sup>.

Pese a que cada vez se cuenta con más estudios de esta naturaleza, la información existente sobre las características genéticas de las poblaciones humanas definidas sigue siendo escasa<sup>3</sup>. Adicionalmente a dicha escasez se suma la siguiente pregunta ¿cómo los patrones de salud y enfermedad han sido afectados por la historia y estructura demográfica de las poblaciones nativas?

Para dar respuesta a dicho interrogante es preciso estudiar, analizar y entender el papel de la constitución de las poblaciones indígenas, el patrón y grado de mezcla entre poblaciones de distintas afiliaciones étnicas de Colombia y de otras poblaciones del continente y la relación entre grupos étnicos y enfermedades<sup>14</sup>, aspectos que se discutirán en el presente escrito, dado que este cúmulo de información tiene un impacto directo sobre: 1) el conocimiento del aporte de las fuerzas evolutivas que actuaron en la conformación de las poblaciones humanas actuales; 2) la caracterización de enfermedades genéticas; 3) la dinámica de los marcadores genéticos útiles en estudios de asociación genética; 4) el análisis de las relaciones familiares de los individuos y 5) las diferentes aplicaciones en el nivel forense, de identificación humana<sup>3</sup>, epigenético y farmacogenético, muy en boga en nuestros días.

### GENÉTICA DE POBLACIONES

La genética de poblaciones es una ciencia que trata las leyes de Mendel y otros principios genéticos como migraciones, efectos fundadores, endogamia, entre otros, que afectan a poblaciones enteras de organismos. Esta disciplina ayuda a estudiar como diversas fuerzas producen cambios, generalmente microevolutivos, en las especies a través del tiempo<sup>15</sup>.

Los principios genéticos y estadísticos subyacentes a la genética de poblaciones son en su mayor parte simples y directos. Sewall Wright había mostrado que en el estudio de la estructura genética de las poblaciones<sup>16</sup>, la variación de la frecuencia génica se puede analizar a partir del uso de los índices de fijación ( $F$ )<sup>17</sup>, confiriéndole al de subestructuración poblacional ( $F_{ST}$ ) la medida del grado de diferenciación génica entre poblaciones respecto a la población total<sup>18</sup>.

Una implicación de lo anterior incluye el cálculo de distancias genéticas entre las poblaciones para inferir niveles de relación; este cálculo se fundamenta en la proporción de alelos compartidos<sup>19</sup> y evidencia diferencias dependiendo del modelo mutacional que siga el marcador genético utilizado. En el sentido expuesto, la teoría desarrollada por esta disciplina ha permitido implementar herramientas estadísticas para realizar tratamientos a los diferentes polimorfismos genéticos<sup>13</sup> y para cuantificarlos como variables<sup>20</sup>.

A nivel global, el conocimiento de la diversidad genética de las diferentes poblaciones locales constituye un importante aporte para los estudios de la historia evolutiva humana reciente. Este conocimiento debe ser considerado al momento de intentar responder, el complejo interrogante de la relación entre patrones de salud y enfermedad en las poblaciones nativas; máxime porque se debe entender cuál fue el papel de fenómenos como: 1) Los cuellos de botella que experimentaron las antiguas poblaciones emigrantes de Asia a las Américas; y 2) Los efectos fundadores que ocurrieron con el proceso de tribalización y como consecuencia del contacto europeo<sup>4</sup> y africano, aspectos que se pueden analizar desde la genética poblacional.

### MARCADORES GENÉTICOS

Conocer la diversidad genética de las diferentes poblaciones humanas de nuestro país se puede constituir en un importante aporte para los estudios de salud y evolutivos. De hecho en sus inicios, entre la década de los 40 y la de los 70, se realizaron algunos estudios a nivel de proteínas, principalmente plasmáticas. En este sentido, se estudiaron antígenos de los sistemas ABO y Rh e inmunohematológicos en diferentes comunidades indígenas del país<sup>21-5</sup>, así como en la población mezclada del departamento de Antioquia<sup>5</sup>.

Los primeros trabajos realizados con la molécula de ADN incluyeron los genes de la clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA), con el objetivo de definir el posible sitio de origen de algunas poblaciones afro-colombianas y amerindias<sup>9</sup>, además de la población antioqueña<sup>5</sup>.

A partir de la década de los 90'S y gracias al advenimiento de las herramientas desarrolladas por la biología molecular, la genética de poblaciones y la sistemática filogenética, se han realizado en Colombia algunos avances en áreas de investigación

tales como la antropología biológica, arqueología molecular e incluso la epidemiología molecular y la genética forense.

Un aspecto importante, dentro de las mencionadas áreas de investigación, lo constituye el hecho de entender el papel que juegan los niveles de flujo génico causados por los eventos de migración, los cuales se pueden medir entre los componentes tanto a nivel intra como interpoblacional evaluados por la genética de poblaciones. Estos niveles se pueden verificar a partir de la presencia o ausencia de cambios en la estructura de la molécula de ADN, en especial el mitocondrial (mtDNA); así mismo como la evaluación de las frecuencias y distribución que presentan varios marcadores moleculares, entre ellos los del tipo microsatélites (STRs, del inglés *Short Tandem Repeats*) y los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) tanto de regiones genómicas autosómicas como las propias del cromosoma sexual Y.

El mtDNA se caracteriza por su herencia uniparental<sup>26</sup>, lo que permite definir linajes susceptibles de ser rastreados y así determinar el posible origen matrilineo extracontinental de una muestra particular<sup>27</sup>. Esta molécula se puede estudiar utilizando análisis de RFLP-PCR; un marcador molecular que requiere el uso de enzimas de restricción que reconocen secuencias específicas en el ADN y producen fragmentos comparables en tamaño<sup>28</sup> y a partir de secuencias directas, las cuales permiten identificar la presencia o ausencia de mutaciones asociadas al origen extracontinental de las muestras<sup>29</sup>.

Por su parte los STRs, regiones de ADN repetitivo de 2 a 7 pares de bases (pb), repartidas en todo el genoma, existiendo como media un microsatélite por cada 5000 a 10000pb<sup>30</sup>. Un gran número de las regiones STRs presentan un alto grado de polimorfismo genético de longitud cuya base molecular es la variación en el número de regiones génicas como extragénicas<sup>31</sup>. Adicionalmente, son marcadores selectivamente neutros, propiedad que los hace aptos para estudios cuyo objetivo es comparar diferencias poblacionales<sup>32</sup>. La aplicación de STRs en la resolución de preguntas de investigación dirigidas al estudio de la diversidad y variabilidad genética de poblaciones humanas, requiere el análisis de muestras representativas de las poblaciones de referencia ya que estos marcadores pueden mostrar el enorme poder de discriminación que presentan como herramienta de trabajo<sup>33</sup>.

Los polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) por sus siglas en inglés son marcadores de secuencias, es decir, se producen por el cambio de un nucleótido debido a mutación puntual en una secuencia de ADN. Adicionalmente, los SNPs son polimorfismos abundantes y frecuentes<sup>34</sup>. Estas características los constituyen en marcadores atractivos como objeto de estudio, máxime en aquellos donde se propende por el análisis de la diversidad genética, el establecimiento de los componentes de mezcla y la relación que guardan con enfermedades genéticas, debido a la estabilidad que presentan ya que los SNPs no tienden a cambiar de generación en generación por las reducidas tasas de mutación que exhiben<sup>35</sup>.

Para entender por qué se requiere el uso de algunos o todos los marcadores referenciados anteriormente, es importante entender que los estudios de microevolución humana son la fuente de datos más importante utilizada en la verificación de la distribución de la variabilidad entre diferentes grupos poblacionales humanos<sup>3</sup>. Su utilidad involucra la identificación de variantes genéticas, dado por el uso de diferentes tipos de marcadores moleculares, asociadas a enfermedades complejas que provienen de poblaciones con diferentes antecedentes genéticos<sup>36</sup>, es decir, con diferentes ancestros, problema conocido como estructura genética, el cual genera un sesgo de selección debido a la distribución diferencial de los alelos de los polimorfismos asociados a la enfermedad de interés<sup>37</sup>.

## UN ESTUDIO POBLACIONAL

El diseño de estudios genéticos moleculares con implicaciones netamente poblacionales a partir de muestras de individuos indígenas o afrodescendientes permiten responder de manera concreta preguntas como ¿cuál ha sido la contribución de cada etnia al “pool” génico actual?. Para responder el anterior interrogante, desde el punto de vista genético, el uso de diferentes marcadores moleculares en conjunto han permitido detectar haplotipos informativos, permitiendo en consecuencia, realizar el seguimiento para establecer linajes familiares y orígenes evolutivos asociados a patrones de dispersión coligados a factores geográficos<sup>3</sup> y con los cuales se pueden realizar contribuciones importantes en estudios dirigidos al cuidado de la salud de las poblaciones humanas colombianas.

La composición genética de las poblaciones genera consecuencias importantes que derivan del principio

de dinamismo al que se encuentran sometidas las mismas<sup>38</sup>, tales como crecimiento o expansión, disminución y/o contracción, por cambios en las tasas de natalidad, mortalidad, por migración o fusión con otras poblaciones<sup>6</sup>. Estas características se encuentran relacionadas, debido al hecho que las poblaciones presentan tanto estructura demográfica como genética<sup>3</sup>, aspecto importante al momento de establecer la evaluación de la diversidad genética y que constituye la hipótesis nula de la genética poblacional<sup>15</sup>.

En el análisis de la estructura genética de las poblaciones, la variación de la frecuencia génica se puede examinar a partir del uso de los índices de fijación, donde se destaca el  $F_{ST}$  como medida del grado de diferenciación génica entre poblaciones respecto a la población total<sup>17</sup>, lo cual eventualmente puede implicar la inclusión del cálculo de distancias genéticas entre los individuos de diferentes grupos poblacionales<sup>19</sup>, con el objetivo de inferir los diferentes niveles de relación entre ellos.

En un estudio realizado en diferentes grupos poblacionales del centro y suroccidente Colombiano, a propósito del análisis de la información del mtDNA, se pudo establecer que el aporte Amerindio a la composición genética de las poblaciones estudiadas fluctuó entre el 12,8% y el 100%; el aporte Africano, principalmente subsahariano, varió entre el 5,4% y 84,6% y el aporte Europeo fue mínimo y osciló entre el 2,6% y el 3,2%; este último valor se explica por el escaso aporte matrilineal debido a que la gran mayoría de emigrantes europeos durante la conquista y la colonia fueron varones<sup>3</sup>. El estudio también destacó que la mayor diversidad genética promedio se encontró en las comunidades indígenas y determinó que la ancestralidad africana de las muestras afrodescendientes consideradas, estuvo asociada a grupos provenientes de África occidental, principalmente Cabinda (Angola) y Mozambique<sup>3</sup>.

Muchos avances se han logrado a partir de la tipificación de las frecuencias alélicas de marcadores moleculares STRs, con los cuales se ha estimado la diversidad genética presente en poblaciones humanas del norte<sup>39</sup>, nororiental<sup>40</sup>, noroccidental<sup>41,42</sup>, suroccidental<sup>43</sup>, centro<sup>44</sup> y suroriental<sup>45</sup> colombiano; regiones que concentran muchos grupos indígenas<sup>11-3,45,46</sup>, las mayores poblaciones afrodescendientes<sup>2,10,42,47</sup> y mestizas caucásicas de Colombia<sup>7,48,49</sup>.

En el sentido expuesto, la información obtenida a partir del uso de marcadores moleculares propios del cromosoma Y (STRs y SNPs), permitió establecer que el principal aporte patrilíneo a la mezcla sistemática observada en el centro y suroccidente colombiano fue de tipo Amerindio, seguido del Europeo. Estas evidencias sugieren la separación diferencial entre las etnias negras e indígenas, sustentando la idea de un reducido flujo génico patrilíneo entre estos grupos poblacionales<sup>3</sup>.

Adicionalmente, se soportó con evidencias que Cabinda fue el lugar donde se originaron los ancestros de algunos aislados poblacionales presentes actualmente en el pacífico colombiano. Por otro lado, la información obtenida a partir de los SNPs utilizados como marcadores informativos de ancestría (AIM-SNPs), permitió concluir que el principal aporte ancestral en las muestras amerindias estudiadas (80% en promedio) fue de origen Asiático. Este evento fue disímil dentro de las muestras mestizas analizadas donde el principal componente de mezcla fue de origen europeo (69% en promedio), evidenciando la poca participación del aporte africano en la mezcla final (3,2% en promedio), hechos que son consistentes con lo reportado por estudios realizados con otro tipo de marcadores<sup>50</sup>.

En cuanto a la estructura genética en poblaciones del centro y suroccidente colombiano, el estudio de Rondón (2009) encontró que ésta fue moderada ( $0,15 < F_{ST} < 0,25$ ); aspecto que evidencia moderada diferenciación genética<sup>15</sup>, es decir, que no todos los individuos de los diferentes grupos poblacionales se están apareando aleatoriamente, quizás debido al efecto que tiene la ancestría de los individuos. En esta evaluación la información aportada por los SNPs mostró los menores valores de  $F_{ST}$  y adicionalmente evidenció algunas diferencias en cuanto al aporte generado por la ancestría extracontinental evaluada con los marcadores de mtDNA<sup>3</sup>.

### **ALGUNAS IMPLICACIONES**

Varios de los resultados destacados en el apartado anterior tienen varias implicaciones; desde el punto de vista microevolutivo y anexa a un nivel antropológico, el refuerzo de la identidad cultural a partir de la identidad biológica, en especial de las comunidades afrodescendientes, tiene alcances que pueden ser importantes. Ya en el pasado algunos sociólogos y antropólogos preocupados por esta temática habían planteado que las comunidades

afrodescendientes en Colombia desconocen la verdadera conexión que tienen con el África ancestral<sup>51</sup>. Con este conjunto de apreciaciones se puede llegar a entender de mejor manera los procesos asociados al establecimiento en el tiempo y a los posibles orígenes geográficos que tuvieron dichas comunidades, requisito indispensable en la manutención de la identidad cultural y elemento necesario para plantear fundamentaciones válidas sobre el rescate de los derechos inalienables de las mal llamadas minorías étnicas.

Otra implicación importante del reconocimiento biológico del mestizaje es la asociación que tiene la procedencia de los grupos constituyentes, de la evidente diversidad biológica humana en Colombia, con la evaluación de la diversidad patológica, con especial énfasis en el estudio de enfermedades genéticas heredables, con alta incidencia en poblaciones fuentes europeas o africanas como la fibrosis quística o la anemia falciforme; y con la protección al desarrollo de los síntomas generados por enfermedades como el dengue hemorrágico<sup>52</sup>, por mencionar algunos casos.

Todo lo expuesto hasta acá, conlleva a la necesidad de identificar la influencia real de los aportes propios (nativos), respecto a los extracontinentales y la relación que estos guardan con el establecimiento de la estructura genética presente en las poblaciones a ser estudiadas<sup>53</sup>. Precisamente, de no realizarse en los estudios poblacionales el respectivo análisis de la estructura genética, se tendría como criterio de inclusión de la misma, y a veces único, la ancestría auto-reportada, es decir, la que un individuo considera tiene, bien sea por el origen, o por la procedencia o por el color de la piel de sus padres, abuelos y hasta bisabuelos<sup>54</sup>.

Para intentar mostrar con argumentos sólidos el planteamiento anterior, se expone el siguiente ejemplo. En el departamento de Santander se habían realizado estudios de asociación que involucran enfermedades complejas<sup>55-7</sup>. La mayoría de estos estudios tienen en común la asignación de la ancestría auto-asignada de los individuos participantes, lo cual podría redundar en una falsa asociación debido al hecho mismo de la mezcla interpoblacional que se esperaría haya sucedido en este departamento. Los eventos de mezcla implican diferencias en las frecuencias alélicas y genotípicas sustentadas en la divergencia entre regiones geográficas de los individuos involucrados durante la mixe genación<sup>3,36</sup>.

Con base en lo anterior, se diseñó un estudio utilizando STRs autosómicos con el objetivo de obtener información a partir del análisis de la estructura genética, además de brindar sustento al efecto de los estudios de asociación hechos en muestras provenientes de la población santandereana, en especial en individuos con evidencias auto-asignadas de mezcla. Dentro de los resultados del estudio desarrollado por Hincapie et al. (2009) se destacan dos hechos relevantes: 1) Las frecuencias alélicas en la muestra seleccionada para el estudio (~350 individuos) se encontraron en equilibrio genético para un panel de 19 STRs analizados. 2) No hubo estructura genética. Todo esto sugiere que la población santandereana se comporta, desde el punto de vista genético, como una misma unidad reproductiva, es decir hay apareamientos al azar, lo cual reduce significativamente el sesgo de la ancestralidad auto-asignada<sup>8</sup>.

Los resultados anteriores fueron confirmados en un estudio realizado con el objetivo de determinar la estructura genética de la población bumanguesa, a partir del análisis de las frecuencias de seis polimorfismos genéticos implicados en la Hipertensión Arterial Esencial (HAE). En el estudio se concluyó que la población se encuentra mezclada de manera aleatoria, corroborando la falta de estructura genética ( $F_{ST}=0,0038$ ) en poblaciones humanas de Santander y evidenciando la falta de subgrupos, dados por la ancestría auto-asignada, capaces de afectar los resultados de estudios de asociación con HAE<sup>36</sup>.

## CONCLUSIÓN

El análisis de la información obtenida a partir de la caracterización de haplotipos, genotipos, frecuencias alélicas y demás aspectos útiles al momento de verificar la microevolución, es una tarea propia de la genética de poblaciones, con la cual se pretende evaluar la diversidad genética y lo que esta significa desde un punto de vista biológico, es decir, la capacidad de respuesta a las diferentes variaciones ambientales como a los cambios en los objetivos de la selección, permitiendo entender que la diversidad genética implica una habilidad para variar<sup>58</sup>.

Dicha habilidad, bien entendida, puede ser evaluada a partir de la ejecución de estudios genéticos poblacionales, los cuales se pueden extrapolar a diferentes regiones de Colombia, donde es importante verificar como los procesos migratorios originarios

a partir de Europa y África y el fenómeno de mezcla entre individuos migrantes con las poblaciones amerindias (nativas), contribuyeron de alguna manera al establecimiento de la diversidad biológica de los actuales grupos poblacionales humanos.

Por su parte, los resultados de varios estudios referenciados tienen implicaciones importantes desde el punto de vista biológico, evolutivo y biomédico, entre otros, debido a que el desconocimiento de los componentes genéticos ancestrales no permitirá predecir de forma adecuada cómo la variación genética individual se comporta frente a los diferentes fenotipos de alguna enfermedad particular<sup>59</sup>.

Con la evaluación genética de los componentes poblacionales se espera que quede claro que las asociaciones entre genes candidatos a desarrollar enfermedades multifactoriales deben ser interpretadas dentro del contexto de la estructura genética de la población que está siendo estudiada<sup>36</sup>. Bajo éste marco de referencia, se justifica la realización de investigaciones científicas encaminadas a evaluar la diversidad y el grado de estructura genética de los diferentes componentes poblacionales y a detectar el aporte en la miscegenación de los principales grupos humanos, máximo hoy en día donde se plantea el desarrollo de terapias individualizadas contra enfermedades específicas.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yunis JJ, García O, Baena A, Arboleda G, Uriarte I, Yunis. EJ. Population Frequency of Short Tandem Repeat Loci D18S849, D3S1744 and D12S1090 in Caucasian-Mestizo and African Descent Population of Colombia. *J. Forensic. Sci* 2000;45:437-9.
2. Acosta MA. Estudio de la variabilidad a nivel molecular del DNA autosómico, mitocondrial y del cromosoma Y, en una muestra poblacional del Sur Occidente de Colombia [disertación]. Santiago de Compostela (Gal). Universidad de Santiago de Compostela. 2007.
3. Rondón F. Estudio de la variabilidad genética en poblaciones humanas del centro y suroccidente colombiano mediante el uso de marcadores moleculares [disertación]. Santiago de Cali (Va). Universidad del Valle.; 2009.
4. Mulligan CJ, Hunley K, Cole S, Long JC. Population genetics, history, and health patterns in Native Americans. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:295-315.
5. Bravo ML, Valenzuela CY, Arcos-Burgos OM. Polymorphisms and phyletic relationships of the Paisa community from Antioquia (Colombia). *Gene Geography* 1996;10:11-7.
6. Peña AV. Caracterización de la estructura y diversidad genética de tres poblaciones del sur-occidente colombiano utilizando cuatro sistemas de marcadores moleculares microsatélites [disertación]. Santiago de Cali (Va). Universidad del Valle.; 2007.
7. Wang S, Ray N, Rojas, W, Parra MV, Bedoya G, et al. Geographic patterns of genome admixture in latin american Mestizos. *Plosgenet* 2008; 4 (3): E1000037. Doi:10.1371/journal.pgen.1000037.
8. Hincapie ML, Gil AM, Pico, AL, Gusmão L, Rondón F, et al. Análisis de la estructura genética en una muestra poblacional de Bucaramanga, departamento de Santander. *Colombia Médica* 2009; 40: 362-73.
9. Keyeux G, Bernal JE. Molecular genetic studies and their relevance in tracing African admixture: analysis of HLA class II alleles in Amerindian and African American Colombian populations. *América Negra* 1996;12:11-8.
10. Rodas C, Gelvez N, Keyeux G. Mitochondrial DNA Studies Show Asymmetrical Amerindian Admixture in Afro-Colombian and Mestizo Populations. *Hum Biol* 2003;75:13-30.
11. Rondón F, Vallejo, G, Osorio E, Barreto G. Frecuencias haplotípicas mitocondriales en la comunidad indígena Coyaima del departamento del Tolima, Colombia. *Rev Asoc Col Cienc Biol* 1999;11:45-53.
12. Keyeux G, Rodas C, Gelvez N, Carter D. Possible Migration Routes into South America Deduced from Mitochondrial DNA Studies in Colombian Amerindian Populations. *Hum Biol* 2002; 74:211-33.
13. Osorio JC. Obtención y análisis de las frecuencias alélicas de seis sistemas de STR's autosómicos en la comunidad indígena Pijao-La Luisa del departamento del Tolima [disertación]. Santiago de Cali (Va). Universidad del Valle. 2006.
14. Sans M. Admixture studies in Latin America: From the 20th to the 21st century. *HumBiol* 2000;72:155-77.
15. Hartl DL, Clark AG. Principles of Population Genetics. Sunderland, MA 1996. Sinauer Associates Inc.
16. Wright S. The genetical structure of populations. *Ann Eugenics* 1951;15:323-54.
17. Wright S. The interpretation of population structure by F-statistics with special regard to systems of mating. *Evolution* 1965;19:395-420.
18. Nei M. Analysis of Gene Diversity in Subdivided Populations. *Proc Nat AcadSci USA* 1973; 70(1):3321-23.
19. Bowcock AM, Ruiz-Linares A, Tomfohrde J. High resolution of human evolutionary trees with polymorphic microsatellites. *Nature* 1994; 368: 455-57.
20. Zhivotovsky LA, Rosenberg NA, Feldman MW. Features of Evolution and Expansion of Modern Humans, Inferred from Genomewide Microsatellite Markers. *Am J HumGenet* 2003; 72: 1171-86.
21. Arcila VG. Grupos sanguíneos entre los indios Páez. *Revista InstEtnolNal* 1944;1:7-14.
22. Reichel GA. Grupos sanguíneos entre los indios Pijaos del Tolima. *RevInstEtnolNal* 1944;1:623-53.
23. Soriano A, Martínez R. Estudio inmunohematológico entre los indios Lloroes. *Revista FacUnivNal* 1960; 28: 101-6.
24. Páez C, Freudenthal K. Grupos sanguíneos de los Sibundoy, Santiagueños, Kuaiker e indios mestizos de los alrededores de Pasto. *Revista Inst Etnol Nal* 1976; 1: 141-45.
25. Valenzuela CY, Vásquez G, Rendón LM. Genetics structure of urban populations of Colombia. *Actualidades Biológicas* 1993; 67:25-31.
26. Case JT, Wallace DC. Maternal inheritance of mitochondrial DNA polymorphisms in cultured human fibroblast. *Som Cell Genet* 1981;7:103-8.
27. Torroni A, Schurr TG, Yang C-C, Szathmary EJE, Williams RC, Schanfield MS, et al. Native American mitochondrial DNA analysis indicates that the Amerind and Nadene populations were founded by two independent migrations. *Genetics* 1992; 130:153-62.
28. Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Human Genet* 1980;32:314-31.
29. Salas A, Carracedo A, Richards M, Macaulay V. Charting the ancestry of African Americans. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 676-80.
30. Beckman JS, Weber JL. Survey of human and rat microsatellites. *Genomics*. 1992;12:627-31.
31. Edwards A, Civitello A, Hammond HA, Caskey CT. DNA typing and genetic mapping with trimeric and tetrameric tandem repeats. *Am. J. Hum. Genet* 1991; 49: 746-56.
32. Aranguren-Méndez JA, Román-Bravo R, Isea, W, Villasmil Y, Jordana YJ. Los microsatélites (STR's), marcadores moleculares de ADN por excelencia para programas de conservación: una revisión. *Arch Lat Prod Anim* 2005; 13: 30-42.
33. Alonso AA. Regiones microsatélites del genoma humano (Short Tandem Repeats) Aplicaciones en Genética Forense. In: La prueba del ADN en Medicina Forense. La genética al servicio de

- la ley en el análisis de indicios criminales y en la investigación biológica de la paternidad. Barcelona – España: Masson, SA editores; 1999p. 72-83.
34. Sherry ST, Waard M, Sirotkin K. dbSNP-database for Single Nucleotide Polymorphisms and other classes of minor genetic variation. *Genom Res* 1999;9:667-79.
  35. Santos FR, Tyler-Smith C. Reading the human Y chromosome: the emerging DNA markers and human genetic history. *Braz J Genet* 1996;19:665-70.
  36. León FJ, Rondón F, Vargas CI, Oróstegui M, Bautista L, Serrano NC, *et al.* Analysis of population genetic structure from Bucaramanga (Colombia) based on gene polymorphisms associated with regulation of blood pressure. *Colombia Médica* 2012;43:155-62.
  37. Marchini J, Cardom LR, Phillips MS, Donnelly P. The effects of human population structure on large genetic association studies. *Nat Genet* 2004;36:512-7.
  38. Slatkin M. Gene flow and population structure. In: Real LA editor. *Ecological Genetics*. Princeton University Press; 1994 p. 3-18.
  39. Builes JJ, Martínez B, Gómez A, Caraballo L, Espinal C, Aguirre D, *et al.* Y chromosome STR haplotypes in the Caribbean city of Cartagena (Colombia). *Forensic Sci Int* 2007;167:62-9.
  40. Vargas CI, Castillo A, Gil AM, Pico AL, García O. Population genetic data for 13 STR loci in a northeast Colombian(department of Santander) population. *J Forensic Sci: Int Congress Series* 2003; 1239: 197-200.
  41. Carvajal-Carmona LG, Soto ID, Pineda N, Ortíz-Barrientos D, Duque C, Ospina-Duque J, *et al.* Strong Amerind/White sex bias and a possible Sephardic contribution among the founders of a population in Northwest Colombia. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1287-95.
  42. Builes JJ, Bravo MLJ, Montoya A, Caraballo L, Martínez B, Moreno MA. Population genetics of eight new Y-chromosomal STR haplotypes in three Colombian populations: Antioquia, Chocó and Cartagena. *Int Congr Ser* 2004; 1261: 310-2.
  43. Rondón F, Orobio R, Braga Y, Cárdenas H, Barreto G. Estudio de diversidad genética de cuatro poblaciones aisladas del Centro y Suroccidente colombiano. *Salud UIS* 2006; 38: 12-20.
  44. Rey M, Gutiérrez A, Schroeder B, Usaquén W, Carracedo A, Bustos I, *et al.* Allele frequencies for 13 STR's from two Colombian populations: Bogotá and Boyacá. *Forensic Sci Int* 2003; 136: 83-5.
  45. Braga YA. Diversidad genética de comunidades amerindias del Vaupés y el Guaviare mediante STRs, Y-STRs y RFLP-mtDNA [disertación]. Santiago de Cali (Va). Universidad del Valle.; 2009.
  46. Mesa NR, Mondragón MC, Soto ID, Parra MV, Duque C, Ortíz-Barrientos D, *et al.* Autosomal, mtDNA and Y-Chromosome diversity in Amerinds: Pre- and Post-Columbian patterns of gene flow in South America. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1277-86.
  47. Martínez B, Caraballo L, Gusmão L, Amorim A, Carracedo A. Autosomic STR population data in two Caribbean samples from Colombia. *Forensic Sci Int* 2005;152:79-81.
  48. Rondón F, Braga Y, Cárdenas H, Barreto H. Análisis de la diversidad y el grado de estructura genética presente en poblaciones humanas colombianas a partir del uso de marcadores RFLP's de mtDNA. *Rev Asoc Col Cienc Biol* 2007;19:94-103.
  49. Salas A, Acosta A, Álvarez-Iglesias V, Cerezo M, Phillips C, Lareu MV, *et al.* The mtDNA ancestry of admixed Colombian populations. *Am J Hum Biol* 2008;20:584-91.
  50. Gomez-Perez L., Alfonso-Sanchez MA, Perez-Miranda AM, Garcia-Obregon S, Builes JJ, Bravo ML, *et al.* Genetic admixture estimates by Alu elements in Afro-Colombian and Mestizo populations from Antioquia, Colombia. *Ann Hum Biol.* 2010. 37:488-500.
  51. Zapata M. La rebelión de los genes. El mestizaje americano en la sociedad futura. Bogotá, DC 1997. Altamir ediciones.
  52. Blanton RE, Silva LK, Morato VG, Parrado AR, Dias JP, Melo PR, *et al.* Genetic ancestry and income are associated with dengue hemorrhagic fever in a highly admixed population. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:762-5.
  53. Galanter JM, Fernandez-Lopez JC, Gignoux CR, Barnholtz-Sloan J, Fernandez-Rozadilla C, Via M, *et al.* Development of a panel of genome-wide ancestry informative markers to study admixture throughout the Americas. *PLoS Genet.* 2012 Mar;8(3):e1002554.
  54. Sierra, Garcia G, Perez AB, Morier L, Alvarez M, Kouri G, *et al.* Ethnicity and difference in dengue virus-specific memory T cell responses in Cuban individuals. *Viral Immunol.* 2006 Winter;19(4):662-8.
  55. Bautista LE, Ardila ME, Gamarra G, Vargas CI, Arenas IA. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial infarction in Colombia. *Med Sci Monit* 2004; 10:143-9.
  56. Arenas IA, Vargas CI, Davidge ST, Bautista LE. Angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphism influences serum C-reactive protein level. *Can J Cardiol* 2006;21:112-6.
  57. Bautista LE, Vargas CI, Oróstegui M, Gamarra G. Population based case-control study of Renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. *Hypert Res* 2008;31:401-7.
  58. Aranguren-Méndez JA, Jordana YJ. Utilización de marcadores de ADN (microsatélites) en poblaciones de animales domésticos en peligro de extinción [online] 2001. Disponible URL: [http://www.avpa.ula.ve/articulos\\_libres/AVPAconservacion.pdf](http://www.avpa.ula.ve/articulos_libres/AVPAconservacion.pdf)
  59. Reiner AP, Ziv E, Lind DL, Nievergelt CM, Schork NJ, Cummings SR, *et al.* Population structure, admixture, and aging-related phenotypes in African American adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Hum Genet.* 2005 Mar;76(3):463-77.