

La inmunogenética más allá de la clínica: genes y patógenos que marcaron nuestra historia demográfica

Rodrigo Barquera Lozano*

ISSN: 2007-6851

p. 46-p. 58

Fecha de recepción del artículo: junio de 2018

Fecha de publicación: diciembre de 2018

Título del artículo en inglés: *Immunogenetics Beyond the Clinic: Genes and Pathogens that Marked Our Demographic History*

Resumen

Existe un número de condiciones clínicas asociadas con determinadas ancestrías, entre las cuales destaca la relación entre ciertos padecimientos autoinmunes y la ancestría nativa americana. Sin embargo, resulta lógico pensar que la presencia de estos padecimientos no fue seleccionada positivamente en el pasado y que las variantes relacionadas con estas afecciones fueron ventajosas en otro escenario. Los grupos nativos americanos tienen su origen en las poblaciones asiáticas. Tras dejar su continente de origen, viajaron a través de América y se encontraron con nuevos ambientes, animales y plantas, y por ello se expusieron a nuevos retos inmunes. La diversidad inicial en distintos genes se vio sometida a nuevas presiones selectivas al enfrentarse y adaptarse a una gran cantidad de microorganismos, muchos de los cuales posiblemente nunca habían enfrentado. Un caso particular de esta diversidad se aloja en los genes del sistema HLA, los cuales, a pesar de estar en proximidad, parecerían haber seguido historias evolutivas distintas. La pregunta obligada es: ¿la diversidad restringida en estos genes es el resultado de uno o más eventos adaptativos en América anteriores al siglo XVI, o somos testigos de uno de los más recientes ejemplos de selección natural en la historia de las poblaciones humanas?

Palabras clave: inmunogenética, genética de poblaciones, HLA, poblaciones nativas americanas, selección natural.

Abstract

There are a number of clinical conditions associated with certain ancestries, from which the relationship between specific autoimmune conditions and Native American ancestry stands out. However, it is logical to think that the presence of these conditions was not positively selected in the past and that the variants related to these conditions were advantageous in past scenarios. Native American groups have their origin in Asian populations. After leaving their continent of origin, they traveled throughout the Americas and found new environments, animals, and plants, and therefore were exposed to new immune challenges. The initial diversity in different genes was subject to new selective pressures when confronted and adapted to a large number of microorganisms, many of which they had possibly never faced before. A particular case of this diversity is in the genes of the HLA system, which, despite being in proximity, would seem to have followed different evolutionary histories. The compelling question is: Is the restricted diversity in these genes the result of one or more adaptive events in the Americas prior to the 16th century, or are we witnessing one of the most recent examples of natural selection in the history of human populations?

Keywords: immunogenetics, population genetics, HLA, Native American populations, natural selection.

* Department of Archaeogenetics, Max Planck Institute for the Science of Human History, Jena, Alemania/Laboratorio de Genética Molecular, Escuela Nacional de Antropología e Historia-INAH, Ciudad de México, México (barquera@shh.mpg.de).

La diferencia en la prevalencia y severidad de distintas condiciones autoinmunes en varias poblaciones definidas étnica o geográficamente es un fenómeno bien documentado (Peschken y Esdaile, 1999; Pons-Estel *et al.*, 2004; Ramírez Gómez *et al.*, 2008; López Herráez *et al.*, 2013). En el caso de las poblaciones nativas americanas y sus descendientes, se ha observado que existe una mayor predisposición a padecer condiciones tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedades del tejido conectivo y espondiloartropatías (Peschken y Esdaile, 1999; Sanchez *et al.*, 2010; Palafox *et al.*, 2016), entre otras. Sin embargo, resulta poco acertado pensar que esta alta prevalencia de enfermedades y condiciones autoinmunes ha sido una constante en la historia epidemiológica de las poblaciones nativas americanas sin que haya representado una ventaja adaptativa en algún momento. Resulta obvio pensar que, si se trata de condiciones autoinmunes con un componente genético de fondo, entonces debe haber genes de respuesta inmune involucrados y, por tanto, que las variantes que hoy representan un mayor riesgo de desarrollar un cuadro autoinmune en el pasado debieron representar una ventaja para sus portadores frente a retos inmunes. Sin embargo, más allá de estas importantes observaciones clínicas, ciertas preguntas se erigen sobre los hechos anteriormente expuestos.

¿De dónde se originan las poblaciones nativas americanas? ¿Qué tienen de particular que su genética las predispone a padecer de estas condiciones con más frecuencia que otros grupos humanos? ¿Es esta hiperreactividad inmune una forma de contrarrestar la limitada diversidad biológica en los genes de respuesta inmune observada en las poblaciones nativas de América? ¿La limitada variedad de alelos observada en los genes del sistema HLA, particularmente en los denominados genes de clase II, deriva de sendos procesos de adaptación a microorganismos presentes en un continente inmunológicamente desconocido para nuestros ancestros, o es el reflejo de las batallas biológicas a las que tuvieron que hacer frente los organismos de las poblaciones americanas cuando se expusieron por vez primera a los patógenos traídos al continente durante los procesos de conquista y colonización de América durante los siglos XVI al XVIII? Y, finalmente, ¿qué identidad biológica tenían estos patógenos?

¿De quién descienden las poblaciones nativas americanas?

Probablemente los grupos nativos americanos tienen su origen en individuos descendientes de poblaciones del este de Asia que llegaron al continente americano hace 15 000 o 30 000 años procedentes de Beringia,¹ la cual —se estima— fue poblada entre 15 000 y 60 000 años atrás. El colapso de las placas de hielo hace 14 000 o 20 000 años aisló Beringia del resto del mundo por

1. Beringia se define hoy en día como el área de tierra emergida durante el último máximo glacial, comprendida entre el río Lena (Rusia), el río Mackenzie (Canadá), el mar de Chukchi en el norte y la península de Kamchatka al sur. En esa época (hace 16 500 años), el puente de tierra formado por el descenso en el nivel del mar ocasionado por la acumulación de agua en las placas de hielo permitió el paso de plantas y animales, entre ellos nuestra especie, desde el noreste de Asia hacia Beringia y últimamente hacia el noroeste del continente americano, quizá siguiendo una ruta costera (Callaway, 2016; Pedersen *et al.*, 2016).

entre 2 000 y 2 600 años, en lo que se conoce como la “incubación en Beringia” (Salzano, 2002; Tamm *et al.*, 2007).

Tras dejar Beringia, posiblemente los grupos humanos siguieron una ruta costera hacia el sur, con algunos grupos migrando por el corredor libre de hielo de Alberta (Wang *et al.*, 2007). La evidencia permite observar que la singular diversidad biológica exhibida por todos los individuos nativos americanos, pasados o presentes, desciende de aquella de los primeros humanos que llegaron al continente en una sola migración o en múltiples oleadas de una sola fuente, en vez de varias olas migratorias procedentes de distintas fuentes (Salzano, 2002; Wang *et al.*, 2007). Estos eventos podrían llevar a la conclusión de que la variabilidad biológica encontrada en las poblaciones nativas americanas se encuentra severamente restringida, pero diversos estudios a nivel de DNA mitocondrial (Bortolini y Salzano, 1996) e incluso a nivel de genoma (Moreno *et al.*, 2014) muestran que la diversidad total es del mismo orden de magnitud que la observada en otros grupos humanos, e incluso los grupos nativos americanos presentan un grado de variabilidad intrapoblacional superior al observado en cualquier otra población a nivel mundial.

Los genes de respuesta inmune: estructura y función

El sistema HLA o antígenos de leucocitos humanos (en inglés, *human leukocyte antigen*) es una familia de genes localizada en el brazo corto del cromosoma 6 humano (6p21) que codifica para proteínas de respuesta inmune, entre las cuales destacan los presentadores antigénicos de clase I y clase II. Las moléculas codificadas por los genes de clase I consisten en una cadena α unida no covalentemente a la β 2-microglobulina, mientras que las moléculas de clase II constan de cadenas α y β asociadas entre sí, también unidas no covalentemente. Ambas poseen un dominio extracelular, una porción transmembranal y una cola intracitoplásmica. Aunque su función principal es la de detonar la respuesta inmune tras la presentación de péptidos a los linfocitos T, su vasta diversidad los convierte en antígenos de interés en el trasplante tanto de órgano sólido como de precursores hematopoyéticos.

Más recientemente el sistema se ha asociado a distintas condiciones autoinmunes y reacciones adversas a fármacos, y se ha empleado como estimador de ancestría en genética de poblaciones (Barquera, 2012). Los genes de la denominada clase I poseen tres representantes bien conocidos y de importancia clínica: HLA-A, HLA-B y HLA-C. Todos ellos codifican proteínas de superficie involucradas en la presentación de antígenos endógenos (esto es, que fueron sintetizados dentro de la célula que los presenta) y son esenciales en la lucha contra infecciones virales y cáncer. Los genes de clase II son un poco más complejos en su estructura, pues cada molécula presentadora está formada —como ya se detalló— por dos cadenas, cada una de ellas codificada por un gen distinto. Así, tenemos que la cadena α se encuentra codificada por los genes A (HLA-DPA1, HLA-DQA1 y HLA-DRA1) mientras que la cadena β , la más variable, se sintetiza a partir de la información de los genes B (HLA-DPB1, HLA-DQB1 y HLA-DRB1).

En su conjunto, los genes HLA comprenden una de las regiones más diversas del genoma de nuestra especie y esto es entendible, pues de su diversidad depende el espectro de péptidos que es posible presentar al sistema inmune para comenzar una respuesta inmune; por tanto, entre más restringida se vea la diversidad del sistema, tanto más supone un riesgo para la población en términos de capacidad de hacer frente a un patógeno o a un grupo de ellos. En este sistema en particular, los nuevos alelos se generan preferentemente a partir de la recombinación de alelos existentes y no por mutaciones puntuales (Von Salomé *et al.*, 2007). Esto da lugar a la formación de una diversificación distintiva en cada linaje alélico. Es decir, alelos de grupos humanos relacionados tienden a parecerse, pues son producto de la diversificación de un acervo genético común.

El intercambio de segmentos génicos, aun si ocurre a una tasa menor que la observada en mutaciones puntuales, puede ser crucial en el desarrollo de resistencia a enfermedades infecciosas, dado que la probabilidad de que una variante adaptativa sea útil es mayor cuando el segmento intercambiado ya forma parte de una estructura validada evolutivamente, en oposición a una mutación aleatoria cuyo efecto es absolutamente desconocido.

Por su parte, tras analizar poblaciones humanas de todo el mundo se ha detectado una fuerte correlación negativa entre la presencia de variantes “activadoras” de los denominados genes KIR (*killer immunoglobulin-like receptor*, o receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas naturales, también conocidas como NK) y sus ligandos correspondientes (moléculas HLA-B y HLA-C). Esta correlación es particularmente evidente entre las variantes BW4-80Ile² del gen HLA-B y KIR3DS1 (Single *et al.*, 2007). Por otro lado, se han encontrado algunas asociaciones positivas, aunque débiles, entre genes KIR inhibidores y sus ligandos del sistema HLA. Asimismo, se ha observado una correlación negativa entre la distancia desde el este de África y la frecuencia de genes KIR activadores y sus ligandos correspondientes, lo que ha dado lugar a la suposición de que los genes activadores del sistema KIR están más implicados en la coevolución entre los sistemas genéticos KIR y HLA (Single *et al.*, 2007).

La diversidad del sistema HLA en las poblaciones nativas americanas

El estudio de alelos específicos o característicos de determinadas poblaciones nativas americanas muestra una diversidad restringida: cuatro grupos alélicos principales de HLA-A (HLA-A*02, A*24, A*31 y A*68); siete de HLA-B (HLA-B*15, B*35, B*39, B*40, B*48, B*51 y B*52); los seis alelos de HLA-C ligados al HLA-B (HLA-C*01, C*03, C*04, C*07, C*08 y C*15); cuatro grupos alélicos del gen HLA-DRB1 (HLA-DRB1*04, DRB1*08, DRB1*14 y DRB1*16, y un quinto grupo alélico DRB1*09 en algunas poblaciones de América del Sur); tres grupos del gen HLA-DQA1 (HLA-DQA1*03, DQA1*04 y DQA1*05); y dos del gen HLA-DQB1 (HLA-DQB1*03 y DQB1*04).

2. BW4 se refiere a la superfamilia de alelos del gen *HLA-B* que posee una secuencia distintiva de aminoácidos entre las posiciones 77-83 de la secuencia de la proteína. La otra superfamilia se conoce como BW6. Por la secuencia comprendida entre estas posiciones, todos los alelos de *HLA-B* pertenecen, a la familia BW4 o BW6 [Lutz, 2014]. En este caso en particular, se refiere a los alelos de la superfamilia BW4 que poseen una isoleucina (Ile) en la posición 80.

Estos últimos tres genes son parte de la denominada clase II del sistema HLA y se encuentran en alto desequilibrio de ligamiento; debido a este hecho, su diversidad se encuentra restringida parcialmente. A pesar del limitado número de grupos alélicos, se observa una gran cantidad de alelos de cada linaje. Varios de esos alelos no se pueden encontrar en otras poblaciones, ya sea de ancestría mixta³ u otras poblaciones nativas americanas, pero de distinto origen geográfico, o incluso cuyas lenguas pertenecen a otro grupo lingüístico. Por tal razón se puede pensar que estos alelos se generaron en el continente americano o durante el tránsito, a través del estrecho de Bering, de las poblaciones que dieron origen a los grupos nativos americanos desde el noreste de Asia hacia América.

La forma en que se generó tal diversidad ha sido objeto de debate y actualmente se postula que la conversión génica pudo ser el mecanismo principal para la generación de los alelos “nativos americanos”, dado que casi todos los alelos nuevos difieren de otros alelos en el mismo linaje en mutaciones puntuales que derivan en sustituciones de aminoácidos en residuos localizados en las regiones de la proteína que forman parte del denominado sitio de unión al péptido (revisado en Barquera, 2012), lo que les brindaría nuevas capacidades de unión a péptidos, situación útil en el caso de enfrentar nuevos patógenos en ambientes novedosos (Fernández Viña *et al.*, 2012).

¿Qué tan restringida es esta diversidad comparada con otros grupos humanos? El reflejo del polimorfismo limitado en los genes HLA posiblemente sea un reflejo del número y la diversidad presente en las poblaciones que eventualmente dieron origen a los grupos nativos americanos. En estudios realizados en genes HLA de clase I (Belich *et al.*, 1992; Watkins *et al.*, 1992) se demostró que la secuencia de nucleótidos en alelos del gen HLA-B encontrados en diferentes poblaciones aisladas lingüística y culturalmente eran distintos a cualquier otra población estudiada hasta el momento. No es sorprendente que el mismo gen presente importantes huellas evolutivas tras su entrada al continente y particularmente después de su introducción al subcontinente sudamericano (Watkins *et al.*, 1992). Al estudiar poblaciones nativas de América del Norte y América del Sur se observó un fenómeno tan interesante como inesperado. Al parecer, la estrategia del sistema no es la de incorporar nuevas variantes a la diversidad existente, sino el reemplazo con variantes nuevas; debido a esto la diversidad total no se vería incrementada con la generación de nuevos alelos, sino más bien completamente sustituida con el paso del tiempo (Parham *et al.*, 1997).

Algunos patógenos candidatos

Distintos patógenos fueron responsables de la diversidad genética observada hoy en día en los grupos nativos americanos. Entre los que pudieron definir la diversidad característica de las poblaciones nativas americanas se encuentran algunos patógenos “clásicos” como el complejo

3. Poblaciones descendientes de los procesos de mestizaje entre las poblaciones nativas americanas y las que llegaron al continente americano tras el inicio de los procesos coloniales de los siglos XVI al XVIII.

Mycobacterium tuberculosis, que ha acompañado a la humanidad desde su salida del este de África (Wirth *et al.*, 2008). A pesar de que la infección por tuberculosis en América ocurre hoy principalmente por cepas europeas (Hershberg *et al.*, 2008), la micobacteria ya existía en épocas prehispánicas y causaba el mismo cuadro clínico que en la actualidad, aunque no pertenecía al mismo clado que las cepas modernas. La recuperación de secuencias de *M. tuberculosis* a partir de restos momificados y esqueletos del Perú prehispánico (Salo *et al.*, 1994; Bos *et al.*, 2014) permitió no sólo determinar la presencia del patógeno con anterioridad al contacto con europeos en el siglo XVI, sino establecer la especie que la causaba: *Mycobacterium pinnipedii* (Bos *et al.*, 2014), la cual no es la misma que la causante del cuadro clínico actual.

En el periodo de contacto, una gran cantidad de patógenos, a los que posiblemente las poblaciones nativas americanas no habían enfrentado hasta la llegada de los conquistadores europeos, son sospechosos de haber causado la debacle de las poblaciones indígenas y, en consecuencia, los hipotéticos cambios en la estructura (inmuno)genética de estas poblaciones. Entre los principales candidatos se cuentan los virus causantes de la viruela, el sarampión, las paperas y la influenza (Crosby, 1976; Acuña-Soto *et al.*, 2004).

Trabajos recientes han colocado nuevos nombres en la lista. Tal es el caso de *Salmonella enterica* Paratyphi C, que fue encontrada en un cementerio posterior al contacto en Oaxaca, específicamente en Teposcolula Yucundaa, y coincide temporalmente con una epidemia que azotó el centro de la naciente Nueva España hacia 1545-1550 (Vågene *et al.*, 2018). La recuperación de genomas completos de esta bacteria a partir del análisis de diez esqueletos, posiblemente de individuos mixtecos, enterrados en la Gran Plaza en Teposcolula en el periodo posterior al contacto, pero su ausencia en cinco esqueletos de la época prehispánica encontrados en la misma región, así como en muestras de suelo para descartar contaminación ambiental, prueba que si bien la *Salmonella enterica* Paratyphi C podría no ser el agente patógeno al que se denominaba *cocoliztli*,⁴ ésta se encontraba en circulación durante la misma época en que se presentó esa epidemia. Si partimos del supuesto de que una epidemia de las proporciones vistas durante el comienzo de la Colonia debería haber sido causada por un patógeno extraño para los pobladores nativos, entonces *S. enterica* Paratyphi C debería haber llegado junto con los españoles y no estar presente en América antes del periodo de contacto. La posibilidad de volverse un portador asintomático en la infección crónica por *S. enterica* (Monack *et al.*, 2004) y la presencia de la bacteria (específicamente, de *S. enterica* Paratyphi C) en Europa antes del periodo de contacto (ca. 1200 d. C.) (Zhou *et al.*, 2017), apuntan al hipotético viajero trasatlántico en la contienda por un puesto en la lista de patógenos que moldearon nuestra estructura genética a nivel de sistema inmune.

4. El *cocoliztli* (en español, enfermedad, mal, peste, epidemia) fue una enfermedad que afectó a las poblaciones nativas de la Nueva España, tras la llegada de los conquistadores españoles. Debido a epidemias de diversas enfermedades, entre ellas la viruela, el sarampión y el *cocoliztli* las poblaciones nativas sufrieron un colapso demográfico. Se ha propuesto que el *cocoliztli* era una fiebre hemorrágica viral de origen desconocido. Estudios recientes han lanzado la hipótesis de que la *Salmonella enterica* Paratyphi C fue el agente patógeno causal de esta enfermedad.

Sin embargo, el principal causante de la relativamente baja diversidad observada en los grupos nativos americanos, al menos para el caso de México, podría ser un desconocido. El ya mencionado *cocoliztli*, *Huey cocoliztli* o “gran pestilencia” arrasó con las poblaciones nativas de México entre los siglos XVI y XVIII, sobre todo durante el primer siglo de la época colonial. Tal vez la epidemia más letal jamás registrada en el territorio que hoy ocupa México, el *cocoliztli* acabó con la vida de entre 12 y 15 millones de personas, de las cerca de 20 millones que había al momento de la llegada de los conquistadores (Acuña-Soto *et al.*, 2002). Tres factores hacen de esta enfermedad el secreto mejor guardado de la paleoepidemiología hasta nuestros días: *a)* al momento de las primeras epidemias, tanto para los españoles como para los grupos indígenas la enfermedad era desconocida, y el escaso conocimiento y una incipiente metodología médica en la época hacen muy difícil establecer un diagnóstico basado en las descripciones de ambos grupos que se encuentran en los códices indígenas y en los relatos de los médicos de la Colonia (Hernández, *ca.* 1576, citado por Somolinos, 1956); *b)* las actuales aproximaciones analíticas para la recuperación de material biológico que permita establecer la identidad del patógeno se ven oscurecidas por la dificultad de recuperar material genético analizable que permita establecer la posibilidad de que fuera un virus con material genético constituido por RNA o la opción de que fuera un consorcio microbiano en vez de un único patógeno; *c)* sea cual sea la identidad de el o los patógenos, estamos ante una enfermedad que devastó a una gran proporción del territorio nacional y acabó con la mayoría de sus habitantes, para después desaparecer sin dejar rastro, y no regresar en más de 200 años, aparentemente sin presentar ningún otro brote en otras partes del mundo, dejando como único vestigio de su existencia algunos documentos y entierros masivos en los lugares afectados. ¿Cómo es que tan eficiente patógeno causó una epidemia de semejantes proporciones para después extinguirse? Algunos autores aseguran que éste no es el final de la historia y que, en algún lugar, el misterioso patógeno está esperando pacientemente, en búsqueda de una oportunidad para reemerger (Acuña-Soto *et al.*, 2000, 2002 y 2004).

Aunque haya existido una gran cantidad de patógenos causantes de infecciones de transmisión sexual desde principios de la Colonia y durante todo ese periodo de nuestra historia (Conde-González *et al.*, 1993; Márquez y Meza, 2015), parece poco probable que éstos hayan sido un factor fundamental en la actual diversidad observada en las poblaciones nativas americanas, aunque no se puede descartar su participación.

El panorama completo

Como hemos visto, la diversidad exhibida en los genes de respuesta inmune es un reflejo de las complejas historias demográficas y epidemiológicas de los habitantes del continente antes de la Conquista, durante ésta y a través de toda la Colonia. Las poblaciones nativas americanas sufrieron la mencionada disminución demográfica tras el contacto con las poblaciones europeas y africanas

durante la Conquista e inicios de la Colonia. Esta caída en el número de pobladores nativos americanos se debió a un conjunto de factores que involucraron las guerras de conquista, los profundos cambios en la estructura social y los modos y medios de producción introducidos por los colonizadores, las hambrunas provocadas por los cambios mencionados y fenómenos climatológicos, y el contacto con una gama extraordinaria de patógenos que llegaron desde el denominado Viejo Mundo, que tomaron por sorpresa a los sistemas inmunes americanos (Thornton, 1997; Marr y Kiracofe, 2000; Acuña-Soto *et al.*, 2004; Lindo *et al.*, 2016).

Pero poco sabemos de los procesos que ocurrían u ocurrieron antes de la llegada de los europeos a América. Se puede especular razonablemente que una gran cantidad de patógenos moldearon la diversidad de las poblaciones nativas americanas antes de la llegada de los denominados patógenos del Viejo Mundo, pero más allá de la evidencia presentada por la recuperación de micobacterias a partir de restos óseos de contextos prehispánicos, poco podemos asegurar. Posiblemente los cambios en los modos de producción y las alteraciones a la estructura social hayan sido los impactos más importantes que provocaron o facilitaron las epidemias que diezmaron a las comunidades indígenas. Como se observa en el estudio de Teposcolula (Vågene *et al.*, 2018), luego del empleo de la misma metodología para dos grupos de individuos antes y después del contacto europeo de inicios del siglo XVI, no se aprecia una cantidad importante de patógenos antes de la conquista, o al menos no los hemos encontrado aún.

Con la llegada de los análisis de asociación a nivel de genoma completo (*genome-wide association study*, GWAS; o *whole genome association study*, WGAS), muchas asociaciones previamente reportadas para los genes HLA se han confirmado y otras más se han refutado o relocalizado dentro del mismo contexto genómico, pero en una posición distinta. En uno de esos estudios, Sarah Dunstan *et al.* (2014) encontraron una asociación entre el SNP⁵ rs7765379 y la resistencia a padecer fiebre entérica, enfermedad ocasionada por infección sistémica provocada por *Salmonella enterica* Typhi o Paratyphi, serovariedades A, B o C (Buckle *et al.*, 2012). El estudio, realizado por triplicado en tres observaciones independientes, mostró que el alelo HLA-DRB1*04:05, en fuerte desequilibrio de ligamiento con rs7765379, explicaba los casos de resistencia, posiblemente a través del mecanismo de presentación antigénica. Este resultado adquiere relevancia cuando se analiza a la luz de la distribución de los alelos del grupo DRB1*04 a nivel mundial (figura 1), los cuales muestran un pico de frecuencia en las zonas afectadas por las epidemias en América, seguidos de las zonas del sureste de Asia que coinciden con el estudio de Sarah Dunstan *et al.* (2014) y frecuencias menores pero aún destacables en Europa. La presencia del alelo de resistencia a la infección por *S. enterica* en alta frecuencia en las zonas afectadas por el *cocoliztli* suena como una tentadora opción para explorar más contextos, alelos y mecanismos que permitan declarar culpable a la enterobacteria como agente causal de la devastadora epidemia.

5. SNP son las siglas en inglés de polimorfismo de un solo nucleótido, que hace referencia a mutaciones que son únicamente un cambio en uno de los nucleótidos con respecto a una secuencia consenso.

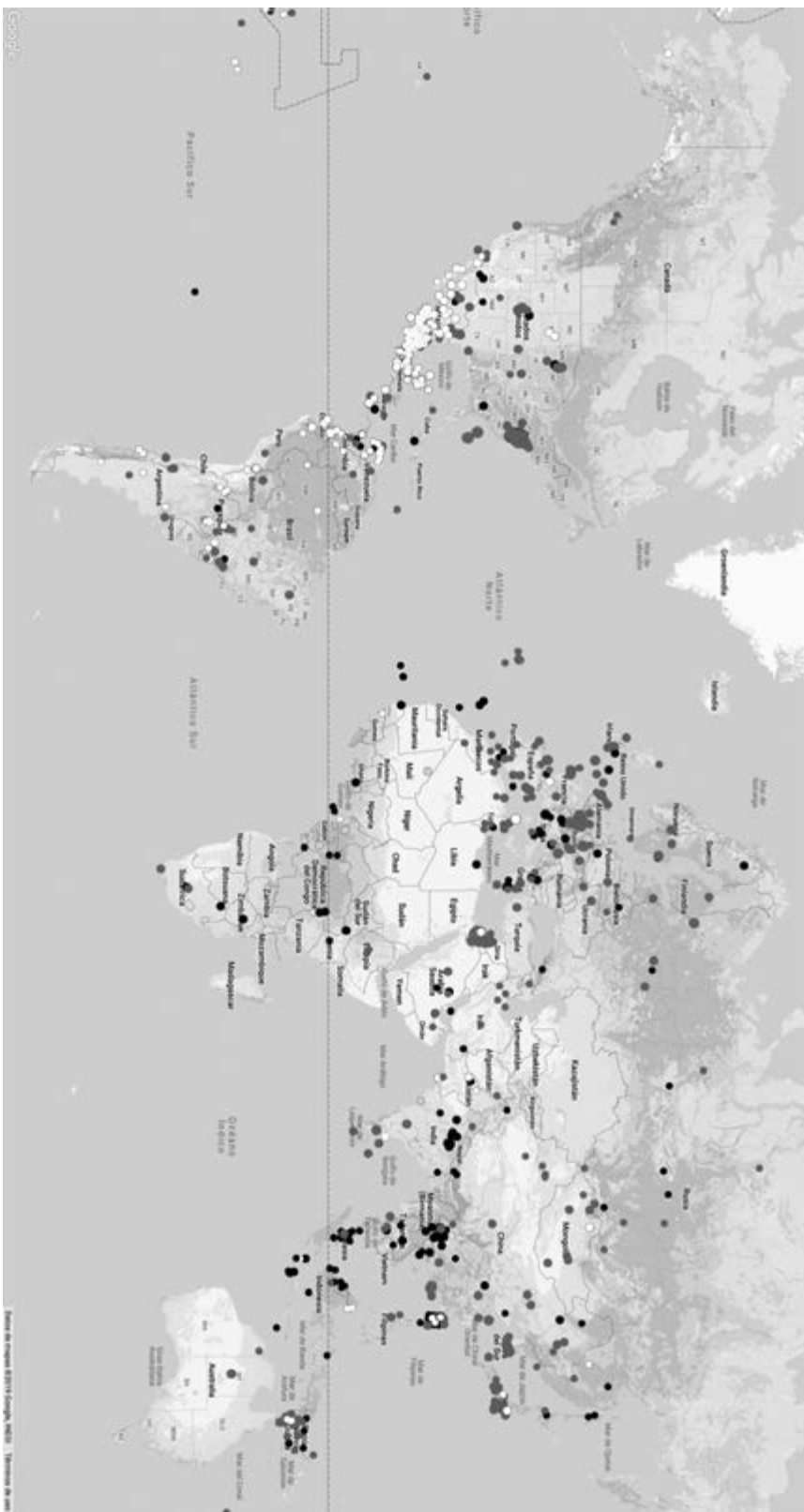


Figura 1. Distribución de los alelos del grupo HLA-DRB1*04 a nivel mundial. En negro se denotan las poblaciones muestreadas para las que la frecuencia fluctúa entre 0 y 10%, en gris las poblaciones en las que los alelos se encuentran presentes entre 10 y 25% de la población y en blanco para aquellas poblaciones en las que la frecuencia supera 25% y alcanza valores cercanos a 100% (con datos de González-Galarza et al., 2015).

Empero, el caso de la elevada presencia de alelos del grupo HLA-DRB1*04 entre las poblaciones nativas americanas también podría explicarse por la asociación de este grupo alélico, en conjunto con HLA-DRB1*08 y DQB1*04:02 (en desequilibrio de ligamiento con DRB1*08) con la resistencia a la infección pulmonar por *M. tuberculosis* y la infección por *M. leprae* en pacientes mexicanos (Terán-Escandón *et al.*, 1999; Escamilla-Tilch *et al.*, 2013). Si bien no hay un mecanismo molecular propuesto para tal elevación en la frecuencia, esto podría deberse a una mejor presentación de péptidos de la bacteria, pero también a la disminución de alelos de susceptibilidad en las poblaciones nativas americanas en respuesta a la presencia de micobacterias en el medio ambiente. Resulta interesante observar que existen numerosos estudios que demuestran que un grupo alélico DRB1*15 y un alelo DQB1*05:03 de la clase II han sido asociados con la susceptibilidad a la infección por micobacterias no sólo del complejo *M. tuberculosis*, sino también de *M. leprae* (Bothamley *et al.*, 1989; Khomenko *et al.*, 1990; Goldfeld *et al.*, 1998; Terán-Escandón *et al.*, 1999; Delgado *et al.*, 2006; Krause-Kyora *et al.*, 2018) y ambos son bastante frecuentes en el este de Asia (González-Galarza *et al.*, 2015). Esto supondría que bacterias del complejo *M. tuberculosis* ejercieron presión selectiva sobre los alelos de HLA de clase II tras la entrada de seres humanos al continente americano, pero a lo largo de varias generaciones todo rastro de estos alelos pudo haberse desvanecido en las poblaciones nativas americanas.

Sin embargo, no podemos asegurar que esta variabilidad en la clase II esté definida exclusivamente por la respuesta a bacterias, puesto que las moléculas de clase II también se han encontrado asociadas a la capacidad de respuesta humoral (es decir, mediante la secreción de anticuerpos específicos) contra virus comunes y no tan comunes, tales como Chikungunya, influenza A, Epstein-Barr y poliomavirus (Chaaithanya *et al.*, 2013; Hammer *et al.*, 2015), lo que no descarta que las señales observadas a partir del análisis de los genes HLA de clase II sean resultado de la presión selectiva ejercida por infecciones virales, como las que hipotéticamente pudieron haber causado las grandes epidemias durante los primeros años de la época colonial (Marr y Kiracofe, 2000).

Para concluir, debemos decir que futuros trabajos deberán enfocarse en aproximaciones metodológicas novedosas y abordajes completos antes de emitir un veredicto sobre la o las causas de la (aparentemente) reducida diversidad en el sistema inmune de los grupos nativos americanos. Es posible que un abordaje desde la coevolución de un grupo de patógenos (Spyrou *et al.*, 2019), en conjunto con análisis exhaustivo en los genes de respuesta inmune en su contexto genómico, sea de más utilidad para entender los procesos de salud-enfermedad en las poblaciones nativas americanas y la forma en que conquistaron un nuevo continente, sobrevivieron a la colonización de patógenos importados del Viejo Mundo y atravesaron la época colonial para llegar hasta nuestros días con tan limitada diversidad inmune.

Bibliografía

- Acuña-Soto, Rodolfo *et al.* (2000). "Large epidemics of hemorrhagic fevers in Mexico 1545-1815". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 62(6), pp. 733-739.
- ____ (2002). "Megadrought and megadeath in 16th century Mexico". *Emerging Infectious Diseases*, 8(4), pp. 360-362.
- ____ (2004). "When half of the population died: The epidemic of hemorrhagic fevers of 1576 in Mexico". *FEMS Microbiology Letters*, 240(1), pp. 1-5.
- Barquera, Rodrigo (2012). "El papel de la genética de poblaciones en la inmunología del trasplante en México". *Gaceta Médica de México*, 148(1), pp. 52-67.
- Belich, Mônica P. *et al.* (1992). "Unusual HLA-B alleles in two tribes of Brazilian Indians". *Nature*, 357(6376), pp. 326-329.
- Bortolini, Maria Cátira, y Francisco M. Salzano (1996). "mtDNA diversity analysis in Amerindians and other human populations – how different are they?" *Revista Brasileira de Genética*, 19(3), pp. 527-534.
- Bos, Kirsten I. *et al.* (2014). "Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis". *Nature*, 514(7523), pp. 494-497.
- Bothamley, Graham H. *et al.* (1989). "Association of tuberculosis and *M. tuberculosis*-specific antibody levels with HLA". *Journal of Infectious Diseases*, 195(3), pp. 549-555.
- Buckle, Geoffrey C. *et al.* (2012). "Typhoid fever and paratyphoid fever: Systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010". *Journal of Global Health*, 2(1), p. 10401.
- Callaway, Ewen (2016). "Plant and animal DNA suggests first Americans took the coastal route". *Nature*, 536(7615), p. 138.
- Chaaithanya, Itta Krishna *et al.* (2013). "HLA class II allele polymorphism in an outbreak of chikungunya fever in Middle Andaman, India". *Immunology*, 140(2), pp. 202-210.
- Conde-González, Carlos J. *et al.* (1993). "Historical account of venereal diseases in Mexico". *Genitourinary Medicine*, 69(6), pp. 462-466.
- Crosby, Alfred W. (1976). "Virgin soil epidemics as a factor in the aboriginal depopulation in America". *The William and Mary Quarterly*, 33(2), pp. 289-299.
- Delgado, Julio C. *et al.* (2006). "Aspartic acid homozygosity at codon 57 of HLA-DQ beta is associated with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Cambodia". *The Journal of Immunology*, 176(2), pp. 1090-1097.
- Dunstan, Sarah J. *et al.* (2014). "Variation at *HLA-DRB1* is associated with resistance to enteric fever". *Nature Genetics*, 46(12), pp. 1333-1336.
- Escamilla-Tilch, Mónica *et al.* (2013). "Association of genetic polymorphism of *HLA-DRB1* antigens with the susceptibility to lepromatous leprosy". *Biomedical Reports*, 1(6), pp. 945-949.
- Fernández Viña, Marcelo A. *et al.* (2012). "Tracking human migrations by the analysis of the distribution of HLA alleles, lineages and haplotypes in closed and open populations". *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367, pp. 820-829.

- Goldfeld, Anne E. *et al.* (1998). "Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis". *Journal of the American Medical Association*, 279(3), pp. 226-228.
- González-Galarza, Faviel F. *et al.* (2015). "Allele frequency net 2015 update: New features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations". *Nucleic Acids Research*, 43, (núm. especial de bases de datos), pp. D784-D788.
- Hammer, Christian *et al.* (2015). "Amino acid variation in HLA class II proteins is a major determinant of humoral response to common viruses". *The American Journal of Human Genetics*, 97(5), pp. 738-43.
- Hershberg, Ruth *et al.* (2008). "High functional diversity in *Mycobacterium tuberculosis* driven by genetic drift and human demography". *PLOS Biology*, 6(12), p. e311.
- Khomenko, A. G. *et al.* (1990). "Tuberculosis in patients with various HLA phenotypes". *Tubercle*, 71(3), pp. 187-192.
- Krause-Kyora, Ben *et al.* (2018). "Ancient DNA study reveals HLA susceptibility locus for leprosy in medieval Europeans". *Nature Communications*, 9(1), p. 1569.
- Lindo, John *et al.* (2016). "A time transect of exomes from a Native American population before and after European contact". *Nature Communications*, 7, p. 13175.
- López Herráez, David *et al.* (2013). "Rheumatoid arthritis in Latin Americans enriched for Amerindian ancestry is associated with loci in chromosomes 1, 12, and 13, and the HLA class II region". *Arthritis & Rheumatology*, 65(6), pp. 1457-1467.
- Lutz, Charles T. (2014). "HLA BW4 and BW6 epitopes recognized by antibodies and Natural Killer cells". *Current Opinion in Organ Transplantation*, 18(4), pp. 436-441.
- Márquez Morfín, Lourdes, y Margarita Meza Manzanilla (2015). "Sífilis en la Ciudad de México: análisis osteopatológico". *Cuicuilco*, 22, pp. 89-126.
- Marr, John S., y James B. Kiracofe (2000). "Was the *huey cocoliztli* a haemorrhagic fever?". *Medical History*, 44(3), pp. 341-362.
- Monack, Denise M. *et al.* (2004). "Persistent bacterial infections: The interface of the pathogen and the host immune system". *Nature Reviews Microbiology*, 2(9), pp. 747-765.
- Moreno-Estrada, Andrés *et al.* (2014). "The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits". *Science*, 344(6189), pp. 1280-1285.
- Palafox, Damián *et al.* (2016). "Determinación de HLA en pacientes con Síndrome de Parry Romberg atendidos en el Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General 'Dr. Manuel Gea González'". *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 42(2), pp. 115-120.
- Parham, P. *et al.* (1997). "Episodic evolution and turnover of HLA-B in the indigenous human populations of the Americas". *Tissue Antigens*, 50(3), pp. 219-232.
- Pedersen, Mikkel W. *et al.* (2016). "Postglacial viability and colonization in North America's ice-free corridor". *Nature*, 537(7618), pp. 45-49.
- Peschken, Christine A., y John M. Esdaile (1999). "Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples". *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 28(6), pp. 368-391.

- Pons-Estel, Bernardo A. *et al.* (2004). "The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among 'Hispanics'". *Medicine*, 83(1), pp. 1-17.
- Ramírez Gómez, L. A. *et al.* (2008). "Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children". *Lupus*, 17(6), pp. 596-604.
- Salo, Wilmar L. *et al.* (1994). "Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(6), pp. 2091-2094.
- Salomé, Jenny von *et al.* (2007). "Full-length sequence analysis of the *HLA-DRB1* locus suggests a recent origin of alleles". *Immunogenetics*, 59(4), pp. 261-271.
- Salzano, Francisco M. (2002). "Molecular variability in Amerindians: Widespread but uneven information". *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 74(2), pp. 223-263.
- Sanchez, Elena *et al.* (2010). "Genetically determined Amerindian ancestry correlates with increased frequency of risk alleles for systemic lupus erythematosus". *Arthritis & Rheumatology*, 62(12), pp. 3722-3729.
- Single, Richard M. *et al.* (2007). "Global diversity and evidence for coevolution of KIR and HLA". *Nature Genetics*, 39(9), pp. 1114-1119.
- Somolinos d'Ardois, Germán (1956 / 2015). "El manuscrito sobre el cocoliztli". En *Francisco Hernández [Obras completas, t. IV]* pp. 475-480. México: UNAM.
- Spyrou, Maria A. *et al.* (2019). "Ancient pathogen genomics as an emerging tool for infectious disease research". *Nature Reviews Genetics*, 20, pp. 323-340.
- Tamm, Erika *et al.* (2007). "Beringian standstill and spread of Native American founders". *PLoS One*, 2(9), p. e829.
- Terán-Escandón, David *et al.* (1999) "Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis: Molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in Mexican patients. *Chest*, 115(2), pp. 428-433.
- Thornton, Russell (1997). "Aboriginal North American population and rates of decline, ca. a.d. 1500-1901". *Current Anthropology*, 38, pp. 310-315.
- Vågene, Åshild J. *et al.* (2018). "Salmonella enterica genomes from victims of a major sixteenth-century epidemic in Mexico". *Nature Ecology & Evolution*, 2(3), pp. 520-528.
- Wang, Sijia *et al.* (2007). "Genetic variation and population structure in Native Americans". *PLOS Genetics*, 3(11), p. e185.
- Watkins, David I. *et al.* (1992). "New recombinant HLA-B alleles in a tribe of South American Amerindians indicate rapid evolution of MHC class I loci". *Nature*, 357(6376), pp. 329-333.
- Wirth, Thierry *et al.* (2008). "Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex". *PLOS Pathogens*, 4(9), p. e1000160.
- Zhou, Zhemin *et al.* (2017). "Millennia of genomic stability within the invasive Para C lineage of *Salmonella enterica*". Recuperado de <<https://www.biorxiv.org/content/early/2017/02/14/105759>>