

ORIGEN DE LA MUTACIÓN G736A DEL GEN PARKIN *en la población de Peque (noroccidente de Antioquia)*

WILLIAM H. ARIAS P.^A (whariasp@yahoo.com),
WINSTON ROJAS^A, SONIA MORENO^B, FRANCISCO LOPERA^B,
ANDRÉS RUIZ-LINARES^{A,C}, GABRIEL BEDOYA^A

Resumen

En una gran familia de la población de Peque (Antioquia) se hallaron individuos afectados por la enfermedad de Parkinson juvenil, debido a la mutación G736A localizada en el exón 6 del gen PARK2. Dada la composición triétnica de nuestras poblaciones mestizas, y dado que esta mutación fue reportada en España, nuestro objetivo fue buscar su origen. Para ello, tipificamos con marcadores moleculares del cromosoma Y a 132 individuos no relacionados de la población general y a 31 de la familia, además con registros de apellidos en dos periodos diferentes. La mutación solo se encontró en la familia en la que se dio un solo haplotipo europeo (haplogrupo P) de apellido Valle, y un solo haplotipo nativo (Q1a3a) de apellido Salas, portadores de la mutación G736A. La mutación G736A ingresó con fundadores europeos (P) de apellido Valle, aumentó su frecuencia debido a un efecto fundador, al crecimiento interno y a cruces endogámicos en la familia y no en la población total, y se expandió en un contexto amerindio (Q1a3a) de apellido Salas.

PALABRAS CLAVE: Peque, gen PARK2, isonimia, enfermedad de Parkinson.

THE ORIGIN OF THE G736A MUTATION OF PARKIN GENE IN PEQUE (NORTHWEST OF ANTIOQUIA)

Abstract

In a large family from Peque population (Antioquia), there have been found some individuals affected with juvenile Parkinson's disease, due to the G736A mutation located in exon 6 of the PARK2 gene. As a result of the tri-ethnic composition of our mixed populations and that this mutation was reported in Spain, our goal was to find the origin of this mutation. We typed molecular markers on the Y chromosome in 132 unrelated individuals from the general population and 31 of the family; in addition the records of surnames in two periods were also analyzed. The mutation was exclusively found in families where only one haplotype was European (haplogroup P) named Valle, and one native haplotype (Q1a3a) named Salas G736A, the mutation carriers. The mutation G736A, joined by European founders (P) named Valle, increased its frequency due to a founder effect, internal growth and inbreeding in the family but not in the total population and it expanded in a Native American context (Q1a3a) named Salas.

KEYWORDS: Peque, PARK2 gene, Isonimy, Parkinson's disease.

A Grupo de Genética Molecular, Instituto de Biología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

B Grupo de Neurociencias de Antioquia, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

C Department of Genetics, Evolution and Environment, University College London, Londres, Reino Unido.

INTRODUCCIÓN

El análisis de los cambios poblacionales ocurridos entre diferentes periodos históricos constituye una oportunidad, tanto de interés antropológico como epidemiológico, para estudiar los rasgos fundadores de una población. Las diferencias genéticas entre una población contemporánea y aquellas que la originaron serán mayores si la deriva genética, la inmigración y la emigración actúan con más fuerza; así mismo, si una población permanece sin sufrir cambios significativos en su estructura y composición entre dos periodos históricos, puede deducirse que el proceso demográfico se ha dado por crecimiento interno en relativo aislamiento.

Teniendo en cuenta que en aquellas poblaciones que crecen internamente sin inmigración significativa se propician los cruces endogámicos, puede postularse que, si existen alelos segregantes con algún rasgo en sus fundadores, la persistencia de estos alelos en el tiempo está sujeta fundamentalmente a los cambios aleatorios por deriva genética. Sin embargo, sin suficiente información sobre la composición genética en el momento de la fundación es usualmente imposible realizar este tipo de análisis.

Una alternativa para medir los cambios entre dos poblaciones a lo largo del tiempo es el uso de las frecuencias de apellidos provenientes de censos poblacionales realizados en diferentes tiempos. El análisis se fundamenta en que la transmisión de apellidos de una generación a la siguiente sigue patrones similares a los de la herencia genética, equivalente a la transmisión del cromosoma Y por vía paterna, por lo que el primer apellido puede ser utilizado como un marcador genético (Castelli y Pineda 1985; Demarchi y Colantonio 2000; Pinto-Cisternas). Por su transmisión patrilineal, los apellidos pueden ser usados para inferir la composición de los linajes paternos en un tiempo dado. Sin embargo, el análisis de apellidos para medir estos cambios es limitado por la no paternidad acumulada, la cual es variable entre regiones y entre apellidos (en algunas poblaciones de Antioquia la tasa de

¹ Véase artículo de Rojas et ál. incluido en este volumen.

no paternidad en promedio fue de $1,07 \times 10^{-3}$ /generación¹). Con las limitaciones debidas a la no

paternidad acumulada, el análisis de la composición poblacional global de apellidos entre dos periodos es una herramienta

que puede ser útil para evaluar el aislamiento y la endogamia poblacional.

En el municipio de Peque (departamento de Antioquia) se ha documentado una genealogía extensa de cuatro generaciones en la que varios individuos fueron diagnosticados con la enfermedad de Parkinson juvenil, portadores de una mutación en el gen PARK2 involucrada en la enfermedad (polimorfismo G736A), previamente reportada en Antioquia (Pineda-Trujillo et ál. 2001; Pineda-Trujillo et ál. 2006) y en Europa (Muñoz et ál. 2002). En este estudio, usando datos de apellidos de censos poblacionales de diferentes periodos, se analizó la composición y estructura de los apellidos. Con el análisis simultáneo de los apellidos más frecuentes, de los linajes del cromosoma Y y de la mutación G736A involucrada en la enfermedad de Parkinson se pudo establecer cuáles linajes/apellidos contribuyeron al efecto fundador de la mutación en el municipio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra poblacional y apellidos



FIGURA 1. UBICACIÓN GEOGRÁFICA DEL MUNICIPIO DE PEQUE EN EL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA

Fuente: www.wikipedia.org, 2010.

El municipio de Peque (figura 1) fue fundado en el año de 1868. Su cabecera municipal está localizada en los 07° 01' 28" de latitud norte y 75° 54' 47" de longitud oeste, a una altura de 1.400 m. s. n. m., y dista 239 km de Medellín (ciudad capital del departamento de Antioquia) (<http://www.peque-antioquia.gov.co/index.shtml>). En el Censo Nacional del año 2005 se registraron 11.000 habitantes (Departamento Administrativo Nacional de Estadística).

Para realizar este estudio se incluyeron apellidos de dos bases de datos. Una de ellas fue el censo realizado en 1858 (442 individuos) y otra, el Sistema de Identificación de Potenciales Beneficiarios de Programas Sociales del Sisbén 2006 (7.836 individuos, aproximadamente el 75% de la población total). Además se analizaron los datos de apellidos de una muestra obtenida en el año 2002 por el Grupo de Neurociencias de Antioquia, que incluyó a 131 individuos de la población general y a 32 individuos de una extensa familia portadora de la mutación G736A. En la tabla 1 se muestra la frecuencia de los 15 apellidos más recurrentes en cada una de estas muestras. La diversidad de apellidos se calculó como $D = (N_a/N)100\%$, donde N_a es el número de apellidos diferentes y N es el total de individuos de la muestra. Para determinar el grado de aislamiento se calculó el coeficiente de endogamia (ϕ_{ii}). Este se obtuvo a partir del estimador I_{ii} (isonimia no sesgada debida a matrimonios al azar), de acuerdo a la formulación de Crow y Mange (1965): $\phi_{ii} = I_{ii}/4$.

El estimador I_{ii} se obtuvo por medio de la función propuesta por Morton (1973) y modificada por Rodríguez-Larralde y Casique (1993):

$$I_{ii} = \sum_k p_{ik}^2 - \frac{1}{N_i}$$

En esta, p es la frecuencia del apellido k en la población i , y N_i el número total de individuos en la población. Para determinar el grado de homogeneidad poblacional se calcularon los parámetros B y C , que representan el porcentaje de personas de la población concentradas en los 7 y 15 apellidos más frecuentes, respectivamente. Estos estimativos miden el aislamiento y el grado de sedentarismo relativo de la población (Rodríguez-Larralde y Barraí 1997). Como un indicador de inmigración a la población se calculó el estimador A , como la sumatoria de la frecuencia de apellidos únicos (Pinto-Cisternas, Castelli y Pineda 1985; Rodríguez-Larralde y Barraí 1997; Rodríguez-Larralde et ál. 1998).

TABLA 1. VALORES DE LOS ESTIMATIVOS DE ISONIMIA EN LA POBLACIÓN DE PEQUE, EN TRES AÑOS DIFERENTES

Censo 1858 (N=442)			Sisbén 2006 (N=7836)			Muestra 2002 (N=133)		
Apellidos	Na=34		Apellidos	Na=218		Apellidos	Na=42	
	n	P _i		n	P _i		n	P _i
Guerra	73	0,1650	David	735	0,0940	David	16	0,1200
David	63	0,1430	Higuita	677	0,0860	Higuita	13	0,0980
Higuita	45	0,1020	Valle	436	0,0560	Salas	8	0,0600
Posso	35	0,0790	Moreno	426	0,0540	Valle	8	0,0600
Usuga	29	0,0660	López	334	0,0430	Graciano	6	0,0450
Valle	28	0,0630	Tuberquia	299	0,0380	Guerra	6	0,0450
Manco	20	0,0450	Guerra	295	0,0380	Posso	6	0,0450
Hortís	16	0,0360	Posso	291	0,0370	Tuberquia	5	0,0380
Agudelo	13	0,0290	Graciano	284	0,0360	Moreno	4	0,0300
Quiroz	13	0,0290	Torres	239	0,0310	Torres	3	0,0230
Salas	13	0,0290	Salas	228	0,0290	Agudelo	3	0,0230
Taborda	9	0,0200	Chanci	159	0,0200	Hernández	3	0,0230
Oliveros	9	0,0200	Usuga	150	0,0190	Sucerquia	3	0,0230
Tamayo	7	0,0160	Hernández	140	0,0180	Carvajal	3	0,0230
Cano	7	0,0160	Giraldo	125	0,0160	Echavarría	3	0,0230
Otros		0,1400						0,3230
D		0,0770			0,0280			0,3160
Estimativo B		0,6630			0,4090			0,4740
Estimativo C		0,8600			0,6150			0,6770
A		0,0181			0,0080			0,1128
ϕ_{ii}		0,0198			0,0088			0,0100

N: Tamaño de la muestra, Na: número de apellidos diferentes, n: número de cada apellido en la muestra, P_i: frecuencia para cada uno de los primeros 15 apellidos, D: diversidad de apellidos (Na/N), B y C suma de la frecuencia de los 7 y 15 apellidos más frecuentes, A: porcentaje de los apellidos únicos, ϕ_{ii} : coeficiente de parentesco.

Fuente: Elaboración propia.

Mutación G736A y marcadores del cromosoma Y

La mutación G736A se tipificó en 163 individuos (67 hombres y 96 mujeres), de los cuales 132 individuos sanos no emparentados correspondieron a la población general y 31 individuos pertenecieron a una misma familia. Para analizar la estructura y la composición genética de los linajes del cromosoma Y se obtuvieron datos de 53 hombres de la población general y 14 de la familia. De cada individuo se obtuvieron 3 ml de sangre

periférica colectada en tubos que contenían EDTA (etilendiaminotetraacético). El ADN genómico se obtuvo mediante el método fenol-cloroformo, resuspendido en solución TE 1x y almacenado a 4 °C. La frecuencia de la mutación G736A se tamizó a través de ensayos de polimorfismos en la longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP), de acuerdo con Pineda-Trujillo et ál. (2001).

Los linajes paternos (haplogrupos) se determinaron en 67 hombres, usando 8 marcadores bialélicos a través de ensayos PCR-RFLP según protocolos previamente reportados y de acuerdo con la nomenclatura actualizada del cromosoma Y (Hurles et ál. 1999; Rosser et ál. 2000; Karafet et ál. 2008). Estos 8 marcadores identifican 9 haplogrupos cuya frecuencia difiere entre poblaciones continentales: el haplogrupo E1b1a es considerado el aporte paterno africano; los haplogrupos Q*(xQ1a3a) y Q1a3a, el aporte nativo americano (Bortolini et ál. 2003; Ruiz-Linares et ál. 1999); los haplogrupos DE*(xE1b1a), F*(xK), K*(xP), P*(xR1b1b2d) y R1b1b2d, el aporte europeo; y el haplogrupo J-12f2, el aporte euroasiático (Flores et ál. 2004; Hurles et ál. 1999; Nebel et ál. 2000; Rosser et ál. 2000; Semino et ál. 2004).

La diversidad genética de los haplogrupos se obtuvo por medio de 6 marcadores microsatélites polimórficos de la región no recombinante del cromosoma Y (DYS19, DYS388, DYS390, DYS391, DYS392 y DYS393), tipificados de acuerdo con Kayser et ál. (1997), Kayser et ál. (2001) y Thomas, Bradman y Flinn (1999). Con estos marcadores también se determinó la composición de haplotipos de seis loci y su distribución en los apellidos más frecuentes de la muestra.

RESULTADOS

Composición y estructura genética de Peque

ANÁLISIS DE APELLIDOS

En la tabla 1 se muestran los datos de los apellidos y los estimativos en los dos censos de población y en la muestra. En ambos periodos la diversidad de apellidos fue muy baja y el coeficiente de endogamia muy alto, aunque este último fue mayor en 1858; además, los elevados valores de los estimativos B y C sugieren

aislamiento y un alto grado de sedentarismo relativo; y un reducido porcentaje de apellidos únicos sugiere una escasa inmigración.

Aunque con diferentes frecuencias, siete apellidos (Guerra, David, Higueta, Posso, Usuga, Valle y Salas) se encontraron entre los quince más frecuentes en ambos periodos. La persistencia en 2006 sugiere que se trata de apellidos fundadores, apreciación que confirma los registros históricos (Cervecería Unión 1941). Los parámetros del censo del Sisbén (2006) muestran una notable similitud con los datos tomados en 2002 en la muestra poblacional de Peque, lo cual sugiere que esta muestra es representativa de la población.

MUTACIÓN G736A, FRECUENCIA Y DIVERSIDAD DE LOS HAPLOGRUPOS DEL CROMOSOMA Y

La mutación se encontró en condición heterocigota en un individuo de la población (frecuencia del alelo A = 0,0038) y en 37 individuos de la familia (frecuencia = 0,596; figura 2). En la muestra de la población general del año 2002 se encontraron todos los haplogrupos, excepto el haplogrupo R1b1b2d, y el más frecuente fue el haplogrupo europeo P*(xR1b1b2d) (50%), seguido de ambos haplogrupos amerindios Q (37%); en la familia solamente se encontraron los haplogrupos P*(xR1b1b2d) (21,0%) y Q1a3a (79%).

En la tabla 2 se muestra la frecuencia de los haplotipos construidos con 6 loci microsatélites en la muestra de la población general y en la familia. En 67 individuos se obtuvieron 23 haplotipos (tabla 2). El haplotipo 1 (14/12/24/11/13/13) del haplogrupo P*(xR1b1b2d) fue el más frecuente (17,7%); este se ha reportado previamente con alta frecuencia en otras poblaciones mestizas de Colombia (Rojas et ál. 2010). Este haplotipo, sumado a otros relacionados (haplotipos 1, 2, 3, 9 y 10), alcanza una frecuencia de 37,2%. El haplotipo 16 (13/12/24/10/15/13) del haplogrupo Q1a3a fue el segundo más frecuente (11,3%), y sumado a los haplotipos relacionados 17 y 18 alcanzan una frecuencia de 19,3%. Este haplotipo se ha reportado en poblaciones nativas de Colombia de filiación lingüística chibcha (Rojas et ál. 2010).

En la tabla 3 se muestran los dos haplotipos del cromosoma Y encontrados en la familia (haplotipo 1 europeo y haplotipo 19 amerindio) y sus apellidos portadores; además, los genotipos

Origen de la mutación G736A del gen Parkin en la población de Peque (noroccidente de Antioquia)

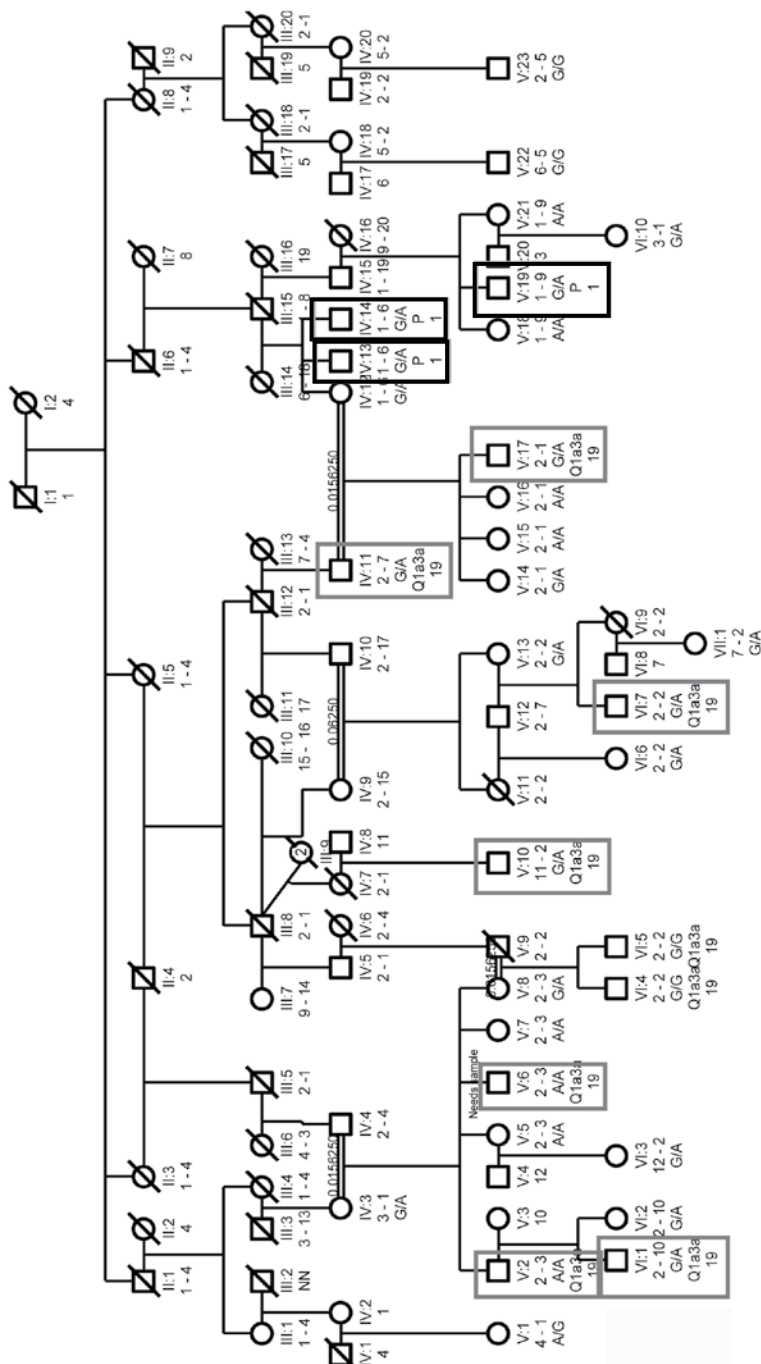


FIGURA 2. GENEALOGÍA DE LA FAMILIA DE PEQUE.

Nota: En cuadros grises aparecen los individuos portadores del apellido 2 y el haplotipo 19; en cuadros negros, los individuos portadores del apellido 1 y el haplotipo 1. El haplogrupo P*(xR1b1b2d) está representado solo por P. Los alelos son: A = alelo mutado, G = alelo normal. Esta genealogía es una modificación de la reportada por Pineda et al (2006).

TABLA 2. FRECUENCIA DE LOS HAPLOTIPOS CON LOS 6 STR DEL CROMOSOMA Y EN PEQUE

Haplotipo	DYS						Haplogrupo	Frecuencia
	19	388	390	391	392	393		
1	14	12	24	11	13	13	P*(xR1b1b2d)	0,177
2	14	12	23	11	13	13	P*(xR1b1b2d)	0,081
3	14	12	25	11	13	13	P*(xR1b1b2d)	0,065
4	14	12	24	10	14	13	P*(xR1b1b2d)	0,016
5	14	12	24	10	12	13	P*(xR1b1b2d)	0,032
6	14	12	23	11	14	13	P*(xR1b1b2d)	0,016
7	14	12	23	10	13	13	P*(xR1b1b2d)	0,032
8	14	12	22	11	13	14	P*(xR1b1b2d)	0,032
9	13	12	24	11	13	13	P*(xR1b1b2d)	0,032
10	15	12	24	11	13	13	P*(xR1b1b2d)	0,016
11	14	15	23	10	11	12	P*(xR1b1b2d)	0,032
12	15	12	22	11	11	14	F-12F2	0,016
13	15	12	25	10	14	13	K-M9	0,016
14	13	12	24	10	11	13	DE*(xE1b1a)	0,016
15	15	12	21	10	11	14	DE*(xE1b1a)	0,016
16	13	12	24	10	15	13	Q1a3a	0,113
17	13	12	24	10	15	14	Q1a3a	0,048
18	13	12	24	10	14	13	Q1a3a	0,032
19	13	12	24	11	14	12	Q1a3a	0,081
20	13	12	25	11	14	12	Q1a3a	0,016
21	14	12	23	6	14	13	Q*(xQ1a3a); Q1a3a	0,032
22	12	12	24	6	14	13	Q*(xQ1a3a)	0,048
23	16	12	21	10	11	14	E1b1a	0,032

Fuente: Elaboración propia.

para el polimorfismo G736A. El alelo A se encontró en condición heterocigota segregando con el haplotipo europeo en tres individuos de apellido Valle (IV13, IV14 y V18), proveniente del individuo I-1. El alelo A, tanto en condición homocigota como heterocigota, también segregó con los haplotipos amerindios en seis hombres de apellido Salas (V-2 y V-6 homocigotos; V-17, VI-1, VI-7 y VI-11 heterocigotos) y un hombre de apellido Ortiz (V-10); pero en este caso, el apellido Salas ingresó a través del individuo II-4, externo a la genealogía; mientras que el alelo A segregó en estos individuos a través de tres hermanos hijos del individuo I-1: el hombre II-1 (que transmitió el apellido pero no el haplotipo) y las mujeres II-3 y II-5, lo cual explica la mayor frecuencia de homocigotos en estos individuos (figura 2).

TABLA 3. APELLIDOS PORTADORES DEL ALELO A DE LOS HAPLOTIPOS EUROPEO Y AMERINDIO EN LA FAMILIA

Haplogrupo		Haplotipo 1						
P*(xR1b1b2d)	Apellido	DYS19	DYS388	DYS390	DYS391	DYS392	DYS393	G736A
	Valle	14	12	24	11	13	13	G/A
	Valle	14	12	24	11	13	13	G/A
	Valle	14	12	24	11	13	13	G/A
		Haplotipo 19						
	Apellido	DYS19	DYS388	DYS390	DYS391	DYS392	DYS393	G736A
Q1a3a	Salas	13	12	24	11	14	12	A/A
	Salas	13	12	24	11	14	12	G/A
	Salas	13	12	24	11	14	12	G/A
	Valle	13	12	24	11	14	12	G/A
	Salas	13	12	24	11	14	12	G/A
	Salas	13	12	24	11	14	12	G/A
	Salas	13	12	24	11	14	12	A/A

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

El análisis de la población de Peque en este estudio mostró que, aunque hubo un crecimiento de la población entre 1858 y 2006, no conllevó un aumento en la diversidad de los apellidos ($D = 0,077$ y $D = 0,028$, respectivamente), lo cual es indicio de que la población ha tenido un crecimiento interno principalmente por apareamientos entre individuos portadores de apellidos fundadores como Guerra, David, Higuita, Posso, Usuga y Salas, que fueron de los más frecuentes en 1858 y también en el censo del Sisbén (2006). Además, los datos sugieren un grado alto de aislamiento poblacional ($\phi_{ii} = 0,088$), en comparación con otras poblaciones aisladas, como las del oriente de Antioquia, (entre 0,005 y 0,01) (Bedoya, García et ál. 2006; Pineda-Santis, Arcos-Burgos y Bravo-Aguilar 1999) o de Venezuela (0,0026) (Rodríguez-Larralde y Barrai 1997); también, alta homogeneidad y bajo flujo génico, revelado por los altos valores de los estimativos B, C y A. En conjunto, los datos sugieren que hubo un aislamiento de la población desde 1858 hasta hoy. Es de esperarse que este aislamiento esté acompañado de una alta endogamia, lo cual es evidente en una familia extensa en la que segrega la mutación

G736A. El análisis de la composición paterna en Peque mostró una mayor frecuencia promedio de linajes no amerindios, particularmente del haplogrupo P*(xR1b1b2d), que a su vez es el más frecuente en otras poblaciones mestizas de Colombia y España (Flores et ál. 2004). Sin embargo, a diferencia de otras poblaciones mestizas de Colombia (Bedoya, Montoya et ál. 2006), en Peque los haplogrupos Q nativos tuvieron una alta frecuencia, representados principalmente por el haplogrupo Q1a3a; este haplogrupo es más frecuente en la población embera, lo cual, sumado a la proximidad geográfica de Peque con algunas poblaciones nativas embera (por ejemplo Uramita y Cañas Gordas), sugiere un aporte paterno de este grupo en la fundación de Peque.

El haplogrupo nativo Q1a3a tuvo una frecuencia aún mayor en la familia; sin embargo, por medio de la genealogía se demuestra que el polimorfismo asociado a Parkinson fue introducido a la población de Peque por un cromosoma Y europeo P*(xR1b1b2d) portador del apellido Valle, el cual se expandió en un contexto predominantemente amerindio (cromosoma Y Q1a3a, apellido Salas). Esta mutación segregó en un núcleo familiar y no en toda la población, y su mayor frecuencia se debe a cruces endogámicos dentro de esta familia, lo que no permitió su expansión en la población total.

Aunque los cromosomas europeos tuvieron una alta frecuencia en la población, el análisis de los marcadores microsatélites del cromosoma Y mostró una baja diversidad genética (reducido número de diferencias pareadas); además, en comparación con otras poblaciones, en Peque se encontró una escasa diversidad de apellidos; los apellidos más frecuentes (Valle y Guerra) se hallaron en los haplotipos europeos más frecuentes.

CONCLUSIÓN

Estos resultados, en conjunto, sugieren que un escaso número de hombres europeos contribuyeron a la fundación del municipio de Peque, y que la mutación C212Y, previamente reportada en Europa (Muñoz et ál. 2002), en lugar de haberse originado en la población, ingresó con los fundadores europeos, pero aumentó su frecuencia en la familia, y no en la población total, debido a una mayor prevalencia de los cruces endogámicos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la financiación del proyecto al Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia, sostenibilidad de grupos 2009-2011, y a Colciencias, proyecto 1115-545-31374.

REFERENCIAS

- BEDOYA, GABRIEL, JENNY GARCÍA, PATRICIA MONTOYA, WINSTON ROJAS, MARÍA EUGENIA AMÉZQUITA, IVÁN SOTO, MARÍA CECILIA LÓPEZ, JORGE OSPINA-DUQUE Y ANDRÉS RUIZ-LINARES. 2006. "Isonymy Analysis between 2 Populations in Northwestern Colombia". *Biomédica* 26 (4): 538-45.
- BEDOYA, GABRIEL, PATRICIA MONTOYA, JENNY GARCÍA, IVÁN SOTO, STEPHANE BOURGEOIS, LUIS CARVAJAL CARMONA, DAMIÁN LABUDA, VÍCTOR ÁLVAREZ, JORGE OSPINA, PHILIP W. HEDRICK Y ANDRÉS RUIZ-LINARES. 2006. "Admixture Dynamics in Hispanics: A Shift in the Nuclear Genetic Ancestry of a South American Population Isolate". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (19): 7234-7239.
- BORTOLINI, MARÍA CATIRA, FRANCISCO M. SALZANO, MARK G. THOMAS, STEVEN STUART, SELJA P. NASANEN, CLAYTON H. D. BAU, MARA H. HUTZ, ZULAY LAYRISSE, MARÍA L. PETZL-ERLER, LUIZA T. TSUNETO, KIM HILL, ANA M. HURTADO, DINORAH CASTRO-DE-GUERRA, MARÍA M. TORRES, HELENA GROOT, ROMAN MICHALSKI, PAGBAJABYN NYMADAWA, GABRIEL BEDOYA, NEIL BRADMAN, DAMIÁN LABUDA Y ANDRÉS RUIZ-LINARES. 2003. "Y-Chromosome Evidence for Differing Ancient Demographic Histories in the Americas". *American Journal of Human Genetics* 73 (3): 524-539.
- CERVECERÍA UNIÓN. 1941. "Monografías de Antioquia, Peque". Recuperado el 10 de noviembre de 2009, http://biblioteca-virtual-antioquia.udea.edu.co/pdf/21/21_363929263.pdf
- COLOMBIA, SISBÉN. 2006. "Sistema de Identificación de Potenciales Beneficiarios de Programas Sociales". Recuperado el 10 de octubre de 2009, <http://www.sisben.gov.co/Inicio.aspx>
- CROW, JAMES F. Y ARTHUR P. MANGE. 1965. "Measurement of Inbreeding from the Frequency of Marriages between Persons of the Same Surname". *Eugenics Quarterly* 12 (4): 199-203.
- DEMARCHI, DARÍO A. Y SONIA E. COLANTONIO. 2000. "Apellidos como alelos de un sistema polimórfico. Ensayo en una población aislada". En

Tendencias actuales de investigación en la antropología física española, editado por Luis Caro Dobón, Humildad Rodríguez Otero, Eduardo Sánchez Compadre y Belén López Martínez, 265-271. León: Universidad de León.

- FLORES, CARLOS, NICOLE MACA-MEYER, ANA M. GONZÁLEZ, PETER J. OEFNER, PEIDONG SHEN, JOSÉ A. PÉREZ, ANTONIO ROJAS, JOSÉ M. LARRUGA Y PETER A. UNDERHILL. 2004. "Reduced Genetic Structure of the Iberian Peninsula Revealed by Y-Chromosome Analysis: Implications for Population Demography". *European Journal of Human Genetics* 12: 855-863.
- HURLES, MATTHEW E., REINER VEITIA, EDUARDO ARROYO, MANUEL ARMENTEROS, JAUME BERTRANPETIT, ANNA PÉREZ-LEZAUN, ELENA BOSCH, MARÍA SHLUMUKOVA, ANNE CAMBON-THOMSEN, KEN McELREAVEY, ADOLFO LÓPEZ DE MUNAIN, ARNE RÖHL, IAN J. WILSON, LALJI SINGH, ARPITA PANDYA, FABRICIO R. SANTOS, CHRIS TYLER-SMITH Y MARK A. JOBLING. 1999. "Recent Male-mediated Gene Flow over a Linguistic Barrier in Iberia, Suggested by Analysis of a Y-Chromosomal DNA Polymorphism". *American Journal of Human Genetics* 65 (5): 1437-1448.
- KARAFET, TATIANA M., FERNANDO L. MÉNDEZ, MÓNICA B. MEILERMAN, PETER A. UNDERHILL, STEPHEN L. ZEGURAY Y MICHAEL F. HAMMER. 2008. "New Binary Polymorphisms Reshape and Increase Resolution of the Human Y Chromosomal Haplogroup Tree". *Genome Research* 18(5): 830-838.
- KAYSER, MANFRED, ALESSANDRA CAGLIA, DANIEL CORACH, NEALE FRETWELL, CHRISTIAN GEHRIG, GIORGIO GRAZIOSI, FRANK HEIDORN, STEFAN MARTIN HERRMANN, BERGEN HERZOG, MONIKA HIDDING, KATSUYA HONDA, MARK A. JOBLING, MICHAEL KRAWCZAK, KEIN LEIM, SUSANNE MEUSER, ECKHARD MEYER, WOLFGANG OESTERREICH, ARPITA PANDYA, WALTHER M. PARSON, GUSTAVO A. PENACINO, ANA PÉREZ-LEZAUN, ANDREA PICCININI, MECHTHILD K. PRINZ, CORNELIA SCHMITT, PETER. M. SCHNEIDER, REINHARD SZIBOR, JOHANNA TEIFEL-GREDING, GOTTFRIED M. WEICHHOLD, PETER DE KNIJFF Y LUTZ ROEWER. 1997. "Evaluation of Y-Chromosomal STRs: A Multicenter Study". *International Journal of Legal Medicine* 110: 125-133.
- KAYSER, MANFRED, MICHAEL KRAWCZAK, LAURENT EXCOFFIER, PATRICK DIETJES, DANIEL CORACH, VINCENTE PASCALI, CHRISTIAN GEHRIG, LUIGI F. BERNINI, JØRGEN JESPERSEN, EGBERT BAKKER, LUTZ ROEWER Y PETER DE KNIJFF. 2001. "An Extensive Analysis of Y-Chromosomal Microsatellite Haplotypes in Globally Dispersed Human Populations". *The American Journal of Human Genetics* 68 (4): 990-1018.
- MORTON, NEWTON E., ed. 1973. "Kinship and Population Structure". En *Genetic Structure of Population*, editado por Newton E. Morton, 66-71. Honolulu: University of Hawaii Press.
- MUÑOZ, ESTEBAN, EDUARDO S. TOLOSA, PAU PASTOR, M. J. MARTÍ, FRANCESC VALLDEORIOLA, JAUME CAMPDELACREU Y RAFAEL OLIVA. 2002. "Relative

- High Frequency of the c.255 del A Parkin Gene Mutation in Spanish Patients with Autosomal Recessive Parkinsonism". *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 73 (5): 582-584.
- NEBEL, ALMUT, DVORA FILON, DEBORAH A. WEISS, MICHAEL E. WEALE, MARINA FAERMAN, ARIELLA OPPENHEIM Y MARK G. THOMAS. 2000. "High-resolution Y Chromosome Haplotypes of Israeli and Palestinian Arabs Reveal Geographic Substructure and Substantial Overlap with Haplotypes of Jews". *Human Genetics* 107 (6): 630-641.
- "PEQUE, LA VERDADERA CAPITAL DE LA MONTAÑA". Recuperado el 10 de noviembre de 2009, <http://www.peque-antioquia.gov.co/index.shtml>
- PINEDA-SANTÍS, HERMES, MAURICIO ARCOS-BURGOS Y MARÍA LUISA BRAVO-AGUILAR. 1999. "Aproximación a la estructura genética de la población de Granada, Antioquia (Colombia), a través de isonimia". *Actualidades Biológicas* 21 (70): 29-36.
- PINEDA-TRUJILLO, NICOLÁS, MARÍA APERGI, SONIA MORENO, WILLIAM ARIAS, SUZANNE LESAGE, ALEJANDRO FRANCO, DIEGO SEPÚLVEDA-FALLA, DAVID CANO, ÓMAR BURITICÁ, DAVID PINEDA, CARLOS SANTIAGO URIBE, JUSTO GARCÍA DE YEBENES, ANDREW J. LEES, ALEXIS BRICE, GABRIEL BEDOYA, FRANCISCO LOPERA Y ANDRÉS RUIZ-LINARES. 2006. "A Genetic Cluster of Early Onset Parkinson's Disease in a Colombian Population". *American Journal of Medical Genetic Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 141B (8): 885-889.
- PINEDA-TRUJILLO, NICOLÁS, LUIS G. CARVAJAL-CARMONA, ÓMAR BURITICÁ, SONIA MORENO, CARLOS URIBE, DAVID PINEDA, MARÍA TORO, FRANCISCO GARCÍA, WILLIAM ARIAS, GABRIEL BEDOYA, FRANCISCO LOPERA Y ANDRÉS RUIZ-LINARES. 2001. "A Novel Cys212Tyr Founder Mutation in Parkin and Allelic Heterogeneity of Juvenile Parkinsonism in a Population from North West Colombia". *Neuroscience Letters* 298 (2): 87-90.
- PINTO-CISTERNAS, JUAN, CRISTINA CASTELLI Y L. PINEDA. 1985. "Use of Surnames in the Study of Population Structure". *Human Biology* 57 (3): 353-363.
- RODRÍGUEZ-LARRALDE, ÁLVARO E ITALO BARRAI. 1997. "Isonymy Structure of Sucre and Tachira, Two Venezuelan States". *Human Biology* 69 (5): 715-731.
- RODRÍGUEZ-LARRALDE, ÁLVARO, ITALO BARRAI, CLAUDIA NESTI, ELISABETTA MAMOLINI Y CHIARA SCAPOLI. 1998. "Isonymy and Isolation by Distance in Germany". *Human Biology* 70 (6): 1041-1056.
- RODRÍGUEZ LARRALDE, ÁLVARO Y J. CASIQUE. 1993. "Genetic and Demographic Structure of the State of Aragua, Venezuela, Estimated through the Surnames". *Acta Científica de Venezuela* 44 (4): 225-233.
- ROJAS, WINSTON, MARÍA VICTORIA PARRA, OMER CAMPO, MARÍA ANTONIETA CARO, JUAN GUILLERMO LOPERA, WILLIAM ARIAS, CONSTANZA DUQUE, AN-

- DRÉS NARANJO, JHARLEY GARCÍA, CANDELARIA VERGARA, JAIME LOPERA, ÉRICK HERNÁNDEZ, ANA VALENCIA, YURI CAICEDO, MAURICIO CUARTAS, JAVIER GUTIÉRREZ, SERGIO LÓPEZ, ANDRÉS RUIZ-LINARES Y GABRIEL BEDOYA. 2010. "Genetic Make Up and Structure of Colombian Populations by Means of Uniparental and Biparental DNA Markers". *American Journal of Physical Anthropology* 143 (1): 13-20.
- ROSSER, ZOË H., TATIANA ZERJAL, MATTHEW E. HURLES, MAARJA ADOJAAN, DRAGAN ALAVANTIC, ANTONIO AMORIM, WILLIAM AMOS, MANUEL ARMENTEROS, EDUARDO ARROYO, GUIDO BARBUJANI, GUNHILD BECKMAN, LARS BECKMAN, JAUME BERTRANPETT, ELENA BOSCH, DANIEL G. BRADLEY, GAUTE BREDE, GILLIAN COOPER, HELENA B. S. M. CÔRTE-REAL, PETER DE KNIJFF, RONNY DECORTE, YURI E. DUBROVA, OLEG EVGRAFOV, ANJA GILISSEN, SANJA GLISIC, MUKADDES GÖLGE, EMMELINE W. HILL, ANNA JEZIOROWSKA, LUBA KALAYDJIEVA, MANFRED KAYSER, TOOMAS KIVISILD, SERGEY A. KRAVCHENKO, ASTRIDA KRUMINA, VAIDUTIS KUČINSKAS, JOÃO LAVINHA, LUDMILA A. LIVSHITS, PATRIZIA MALASPINA, MARÍA SYRROU, KEN McELREAVEY, THOMAS A. MEITINGER, AAVO-VALDUR MIKELSAAR, R. JOHN MITCHELL, KHEDOUJJA NAFA, JAYNE NICHOLSON, SØREN NØRBY, ARPITA PANDYA, JÜRI PARIK, PHILIPPOS C. PATSALIS, LUISA PEREIRA, BORUT PETERLIN, GERLI PIELBERG, MARÍA JOÃO PRATA, CARLO PREVIDERÉ, LUTZ ROEWER, SIIRI ROOTSI, D. C. RUBINSZTEIN, JULIETTE SAILLARD, FABRICIO R. SANTOS, GHEORGHE STEFANESCU, BRYAN C. SYKES, ASLIHAN TOLUN, RICHARD VILLEMS, CHRIS TYLER-SMITHY Y MARK A. JOBLING. 2000. "Y-Chromosomal Diversity in Europe is Clinal and Influenced Primarily by Geography, rather than by Language". *American Journal of Human Genetics* 67 (6): 1526-1543.
- RUIZ-LINARES, ANDRÉS, DANIEL ORTIZ-BARRIENTOS, MAURICIO FIGUEROA, NATALIA MESA, JUAN G. MÚNERA, GABRIEL BEDOYA, IVÁN D. VÉLEZ, LUIS F. GARCÍA, ANNA PÉREZ-LEZAUN, JAUME BERTRANPETT, MARCUS W. FELDMAN Y DAVID B. GOLDSTEIN. 1999. "Microsatellites Provide Evidence for Y Chromosome Diversity among the Founders of the New World". *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 96 (11): 6312-6317.
- SEMINO, ORNELLA, CHIARA MAGRI, GIORGIA BENUZZI, ALICE A. LIN, NADIA ALZAHERY, VINCENZA BATTAGLIA, LILIANA MACCIONI, COSTAS TRIANTAPHYLIDIS, PEIDONG SHEN, PETER J. OEFNER, LEV A. ZHIVOTOVSKY, ROY KING, ANTONIO TORRONI, L. LUCA CAVALLI-SFORZA, PETER A. UNDERHILL Y A. SILVANA SANTACHIARA-BENERECETTI. 2004. "Origin, Diffusion, and Differentiation of Y-chromosome Haplogroups E and J: Inferences on the Neolithization of Europe and Later Migratory Events in the Mediterranean Area". *American Journal of Human Genetics* 74 (5): 1023-1034.
- THOMAS, MARCK, NEIL BRADMAN Y HELEN FLINN. 1999. "High Throughput Analysis of 10 Microsatellite and 11 Diallelic Polymorphisms on the Human Y-Chromosome". *Human Genetics* 105: 577-581.

Recibido: 17 de septiembre de 2011

Aprobado: 24 de marzo de 2012
