

## Frecuencias génicas y haplotípicas del sistema HLA en el Noroeste argentino

*Gene and haplotype frequencies of HLA system in the North-west Argentina*

Emma Laura Alfaro<sup>1</sup>, José Edgardo Dipierri<sup>1</sup>, Néstor Gutiérrez<sup>2</sup>,  
Carlos Maria Vullo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Biología de la altura, Universidad Nacional de Jujuy. Argentina.

<sup>2</sup>Centro de Parasitología e Inmunología. Mendoza 975. San Miguel de Tucumán. Argentina.

<sup>3</sup>L.I.D.M.O. Laboratorio de Inmunogenética y Diagnóstico Molecular. Independencia 644-4ºp "a". 5000 Córdoba. Argentina.

**Dirección para correspondencia:** Emma Laura Alfaro. Instituto de Biología de la altura, Universidad Nacional de Jujuy. Avda Bolivia 1661. (4600) San Salvador de Jujuy. Argentina. E-mail: [ealfaro@inbial.unju.edu.ar](mailto:ealfaro@inbial.unju.edu.ar)

**Palabras claves:** HLA, Noroeste, Argentina

**Key words:** HLA, North-west Argentina

### Resumen

El conocimiento de las características bioantropológicas y genéticas de las poblaciones del Noroeste Argentino (NOA) es limitado. A partir de la determinación de las frecuencias génicas y haplotípicas del sistema HLA, el propósito de este trabajo fue contribuir al conocimiento de la variabilidad genética de este sistema en el NOA.

La muestra estuvo constituida por individuos provenientes de las 6 provincias que integran el NOA: Jujuy (n = 273), Salta (n = 241), Tucumán (n = 418), Santiago del Estero (n = 140), Catamarca (n = 129) y La Rioja (n = 137). Se tipificaron serológicamente antígenos de Clase I (Locus A y B) y se determinaron las frecuencias génicas y haplotípicas y los desequilibrios de ligamiento (DL) para estos *loci*.

En el locus A los alelos A2, A24, A28 y A31 presentaron frecuencias superiores al 10%. En el locus B la especificidad B35 es la única presente en todas las provincias con una frecuencia superior o igual al 15%, mientras que B62, B60, B51, B39, B44, B7 y B8 mostraron frecuencias entre el 4 y el 8%. Los haplotipos A28B35 y A2B35 se presentaron entre los 5 más frecuentes en todas las provincias. Se observó una gran disparidad entre provincias en el número de haplotipos con DL.

Se concluye que: 1) en general, las frecuencias alélicas y haplotípicas del sistema HLA de las poblaciones del NOA están representadas por los alelos más comunes en poblaciones europeas caucasoides y amerindias; 2) las frecuencias alélicas de los loci A y B, para todo el NOA, no difirieron significativamente respecto a la población nacional de referencia; 3) la distribución de los DL coincide con el proceso de miscegenación diferencial de las poblaciones del NOA, evidenciado por otros marcadores genéticos y los datos censales e históricos de poblamiento de la región.

### **Abstract**

The information on the anthropologic and genetic characteristic of the Argentine North-west (ANW) populations is limited. The aim of this work was to contribute to the knowledge of the HLA variability in ANW, starting from the determination of gene and haplotypes frequencies.

The sample was constituted by individuals from the 6 ANW provinces: Jujuy (n = 273), Salta (n = 241), Tucumán (n = 418), Santiago del Estero (n = 140), Catamarca (n = 129) and La Rioja (n = 137). Class I antigen (Locus A and B) typing was carried out by serology. Antigen and haplotypes frequencies as well as linkage disequilibrium (LD) were determined for these loci.

For locus A, A2, A24, A28 and A31 antigens presented gene frequencies higher to 10%. B35 was the only locus B specificity present in all provinces with a frequency higher or equal to 15%, while B62, B60, B51, B39, B44, B7 and B8 showed frequencies between 4 to 8%, Haplotypes A28B35 and A2B35 were among the 5 most frequent in all the provinces. However, a great disparity among provinces in the haplotypes number with LD was observed.

It is concluded that: a) the gene and haplotypes frequencies of the HLA system of ANW populations are represented by the most common alleles of European Caucasoid and Amerindian populations; 2) the allelic frequencies of A and B loci, for all the NOA, not differ significantly with respect to the national population reference; 3) the distribution of the LD agree with the differential miscegenation process of the ANW populations evidenced using others genetic markers and census and historical data of regional settlement.

### **Introducción**

El sistema HLA debido a su extremo polimorfismo, cuyo conocimiento se ha incrementado con el análisis molecular, constituye una poderosa herramienta en la investigación de una serie de problemas relacionados con la biología molecular, la inmunogenética, susceptibilidad a las enfermedades y variabilidad inter e intrapoblacional (Trachtenberg *et al.*, 1988).

En América Latina la mayoría de las poblaciones estudiadas con este sistema son preferentemente indígenas, aisladas o escasamente mestizadas (Trachtenberg *et al.*, 1988; Gorodesky *et al.*, 1991; Haas *et al.*, 1985; Vullo *et al.*, 1992; Cerna *et al.*, 1993; Vullo *et al.*, 1984). Los datos provenientes de poblaciones urbanas mestizas latinoamericanas no argentinas son menos abundantes y estos corresponden a los siguientes países: Brasil, Venezuela, México (Gorodesky *et al.*, 1991), Uruguay (Gorodesky *et al.*, 1992; Álvarez *et al.*, 1993), Cuba (Díaz *et al.*, 1977) y Colombia (Caraballo *et al.*, 1992; Bernal *et al.*, 1988). Con relación a la población mestiza argentina se han localizado trabajos referentes a poblaciones de las provincias de Córdoba (Giraud *et al.*, 1982) y Buenos Aires (Di Lonardo *et al.*, 1994; Haas *et al.*, 1986).

El NOA corresponde geográficamente a una extensa superficie de 556.420 km<sup>2</sup> que se extiende desde la Cordillera de los Andes al este, hasta los 61° de Longitud Oeste y los 30° de Latitud Sur. Desde un punto de vista étnico las poblaciones del NOA son el resultado del

mestizaje entre grupos autóctonos y poblaciones alóctonas extracontinentales que ingresaron a la región desde el siglo XV. Estas poblaciones estaban representadas por caucásicos españoles principalmente y esclavos africanos y más recientemente, en el siglo XIX y comienzo del XX, por otros grupos: caucásicos europeos (italianos, ingleses, etc.), asiáticos y orientales.

La información concerniente a las características bioantropológicas y genéticas (Morales *et al.*, 2000; Scott *et al.*, 1999; Little *et al.*, 2001; Ramon *et al.*, 2000) de las poblaciones del NOA es limitada. A través de la determinación de las frecuencias génicas y haplotípicas del sistema HLA el propósito de este trabajo fue contribuir al conocimiento de estas características y de la variabilidad de este sistema en poblaciones argentinas.

### **Materiales y métodos**

La muestra se integró con individuos de ambos sexos, en tratamiento de diálisis y con potenciales donantes de órganos de las 6 provincias que integran el NOA: Jujuy ( $n = 273$ ), Salta ( $n = 241$ ), Tucumán ( $n = 418$ ), Santiago del Estero ( $n = 140$ ), Catamarca ( $n = 129$ ) y La Rioja ( $n = 137$ ). Los individuos provinieron de la capital de estas provincias y de centros urbanos del interior de las mismas.

La tipificación se realizó, de acuerdo a las recomendaciones internacionales (Ray *et al.*, 1976), con la prueba de microlinfocitotoxicidad de Terasaky y Mc Clelland (1964). Los antisueros utilizados provinieron: a) del intercambio con colegas nacionales e internacionales; b) de la producción en los propios laboratorios de referencia; 3) de diversas marcas comerciales. Las frecuencias génicas y haplotípicas se calcularon de acuerdo a Vogel y Motulsky (1996) y el desequilibrio de ligamiento (DL) entre pares de alelos con una prueba de  $\chi^2$ .

### **Resultados**

En el locus A se examinaron 19 especificidades, y en el B, 34, observándose diferencias interprovinciales en la presentación y frecuencias de las mismas (Tablas 1 y 2).

En general, en todas las provincias, en el locus A, presentaron frecuencias superiores al 10% los antígenos A2, A24, A28 y A31 (Tabla 1).

En el locus B la especificidad B35 es la única presente en todas las provincias con una frecuencia superior o igual al 15% (Tabla 2). Algunas especificidades aparecen representadas solamente en una provincia, por ejemplo A43 en Tucumán (Tabla 1), B17 en Salta, B56 y B64 en Tucumán, B47 y B70 en La Rioja (Tabla 2).

En la Tabla 3 se presentan los 5 haplotipos más frecuentes en cada provincia, no coincidentes en todas ellas. Así por ejemplo los haplotipos A28B35 y A2B35 se presentan entre los 5 más frecuentes en todas las provincias, mientras que otros (A1B8, A2B7, AxB35) aparecen como uno de los 5 más frecuentes en una sola provincia, en tanto que en las otras presentan frecuencias muy bajas.

En la Tabla 4 se observan sólo los haplotipos que exhibieron DL, advirtiéndose una gran disparidad en el número de haplotipos con DL entre provincias. El haplotipo A29B44 presenta DL en todas las provincias, estando el mismo en DL en población española. Los haplotipos A26B38 (típico de judíos) y el A31B39 (típico de amerindios), están presentes en todas, menos en Jujuy y el A1B8 (típico de europeos caucásicos) en todas, excepto en Catamarca. Algunos haplotipos sólo aparecen con DL en una provincia (Tabla 4).

Especificidad	Jujuy	Salta	Tucumán	Santiago del Estero	Catamarca	La Rioja	NOA
A1	0,068	0,075	0,098	0,070	0,072	0,068	0,079
A11	0,037	0,038	0,043	0,055	0,064	0,030	0,043
A2	0,380	0,337	0,261	0,206	0,301	0,231	0,291
A23	0,026	0,015	0,016	0,007	0,008	0,007	0,015
A24	0,129	0,078	0,105	0,101	0,098	0,108	0,104
A25	0,009	0,019	0,022	0,022	0,008	0,011	0,016
A26	0,039	0,032	0,058	0,040	0,040	0,049	0,045
A28	0,111	0,136	0,099	0,097	0,094	0,137	0,111
A29	0,026	0,049	0,075	0,032	0,028	0,052	0,049
A3	0,024	0,051	0,057	0,077	0,056	0,068	0,052
A30	0,041	0,029	0,045	0,047	0,060	0,037	0,042
A31	0,117	0,119	0,088	0,158	0,133	0,150	0,117
A32	0,026	0,019	0,038	0,029	0,012	0,018	0,026
A33	0,006	0,017	0,013	0,018	0,012	0,011	0,012
A34	0,002	0,004	0,001	0,007	0,016	0,007	0,004
A36	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,004	0,001
A43	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
A66	0,000	0,000	0,001	0,004	0,000	0,000	0,001
Ax	0,060	0,067	0,043	0,093	0,081	0,076	0,063

**Tabla 1.** Frecuencias génicas locus HLA-A por provincia y para el total del NOA**Table 1.** HLA-A locus allele frequencies in NOA provinces.

## Discusión

Este trabajo proporciona, por primera vez, información de base sobre la distribución de los antígenos Clase I (A y B) en poblaciones urbanas del NOA. Si bien en algunas muestras podrían haberse incluido, individuos emparentados, las mismas resultan adecuadas para indagar las particularidades genéticas y étnicas de esta vasta región geográfica ya que de acuerdo a Dard *et al.* (1992) la consanguinidad en una muestra tiene poco efecto sobre la estimación de las frecuencias alélicas, provocando sobre todo un aumento de la varianza de las estimaciones.

Las poblaciones del NOA, al igual que las poblaciones amerindias (Salzano *et al.*, 1988; Vullo *et al.*, 1992; Fernández Viña *et al.*, 1997), se caracterizan por un limitado número de polimorfismos serológicos del sistema HLA, más notorio en el locus A que en el B (Fernández Viña *et al.*, 1997). En efecto, 4 alelos del locus A (A2, A24, A28, A31) aparecen en el 60% del total de los individuos analizados con frecuencias significativas para el NOA (Tabla 1), mientras que en el locus B las especificidades B35, B51, B62 y B60 típicas de amerindios y B44, B7 y B8 características de europeos caucásicos se presentan con frecuencias intermedias (Tabla 2). La baja frecuencia observada de B48 probablemente sea debido a la dificultad para identificarlo mediante serología ya que este antígeno ha sido descrito como una especificidad común en indoamericanos (Vullo *et al.*, 1992; Tokunaga *et al.*, 2001) y posee fuerte reacción cruzada con B60 y B61. En cuanto a las frecuencias alélicas, si bien existe variabilidad interprovincial (Tablas 1 y 2), las diferencias no son estadísticamente significativas para ninguno de los loci examinados, comportándose estos

homogéneamente ( $p > 0.05$ ). Las frecuencias alélicas de los loci A y B para todo el NOA tampoco difirieron significativamente respecto a la población nacional de referencia (Haas *et al.*, 1986).

Especificidad	Jujuy	Salta	Tucumán	Santiago del Estero	Catamarca	La Rioja	NOA
B13	0,009	0,013	0,016	0,012	0,015	0,011	0,013
B14	0,024	0,023	0,044	0,036	0,026	0,058	0,035
B17	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
B18	0,066	0,015	0,058	0,044	0,033	0,043	0,046
B27	0,009	0,023	0,019	0,016	0,015	0,011	0,016
B35	0,289	0,211	0,210	0,203	0,181	0,145	0,214
B37	0,004	0,008	0,004	0,004	0,011	0,000	0,005
B38	0,026	0,053	0,040	0,036	0,037	0,032	0,038
B39	0,045	0,040	0,045	0,048	0,080	0,085	0,052
B41	0,017	0,025	0,023	0,012	0,007	0,014	0,018
B42	0,000	0,002	0,004	0,004	0,004	0,004	0,003
B44	0,060	0,073	0,122	0,068	0,084	0,101	0,089
B45	0,000	0,004	0,004	0,024	0,015	0,022	0,008
B46	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
B47	0,000	0,000	0,000	0,000	0,004	0,000	0,000
B48	0,000	0,002	0,001	0,004	0,000	0,004	0,001
B49	0,022	0,032	0,034	0,043	0,030	0,036	0,031
B50	0,006	0,021	0,021	0,012	0,011	0,014	0,015
B51	0,066	0,069	0,054	0,068	0,088	0,058	0,064
B52	0,013	0,006	0,013	0,012	0,007	0,018	0,012
B53	0,000	0,002	0,000	0,036	0,015	0,036	0,009
B55	0,004	0,013	0,004	0,000	0,007	0,007	0,006
B56	0,000	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	0,001
B57	0,007	0,010	0,019	0,056	0,026	0,025	0,020
B58	0,007	0,004	0,007	0,012	0,000	0,004	0,006
B60	0,070	0,062	0,043	0,072	0,056	0,043	0,056
B61	0,047	0,042	0,028	0,012	0,033	0,014	0,032
B62	0,084	0,091	0,035	0,044	0,045	0,043	0,058
B63	0,020	0,013	0,010	0,028	0,030	0,025	0,018
B64	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
B7	0,057	0,058	0,075	0,048	0,041	0,036	0,058
B70	0,000	0,000	0,000	0,000	0,022	0,000	0,002
B8	0,041	0,040	0,063	0,048	0,045	0,074	0,052
Bx	0,068	0,087	0,044	0,060	0,068	0,074	0,064

**Tabla 2.** Frecuencias génicas locus HLA-B por provincia y para el total del NOA.

**Table 2.** HLA-B locus allele frequencies in NOA provinces.

Los haplotipos más frecuentes en las diferentes provincias son una combinación de los antígenos más frecuentes en poblaciones amerindias. Así A24B35, A28B35, A2B35, A2B51, A2B60, A2B62, A31B35 y A31B39 (Tabla 3) han sido reportados en diferentes estudios poblacionales (Salzano y Callegari-Jacques, 1988; Vullo *et al.*, 1992; Cerna *et al.*, 1993; Vullo *et al.*, 1984; Gorodesky *et al.*, 1992; Little *et al.*, 2001; Fernández *et al.*, 1997). La homogeneidad

genética observada en las frecuencias alélicas entre el NOA y la población nacional de referencia (Haas *et al.*, 1986) también se verifica, en general, al nivel de las frecuencias haplotípicas. Los haplotipos en desequilibrio de ligamiento más representativos en las poblaciones analizadas han sido observados en europeos caucásico (A11B27, A1B8, A26B44, A30B13, A33B14, A3B27 (Baur *et al.*, 1984) y amerindios (A31B39, A31B62, A24B35, A28B35) (Baur *et al.*, 1984), indicando una miscegenación entre ambas poblaciones en grados variables en las distintas provincias analizadas.

El DL de una población puede atribuirse a alguna de las siguientes causas: a) persistencia del DL de las poblaciones fundadoras que no han tenido el tiempo suficiente para disiparlo debido al escaso grado de recombinación; b) al efecto de la selección natural a favor o en contra de determinadas combinaciones; c) a la miscegenación o mestizaje de poblaciones con diferentes frecuencias gaméticas (Hartl, 1980). De estas posibilidades, la última, sería la más adecuada para explicar los DL observados, respecto a ciertas combinaciones del sistema HLA en las poblaciones del NOA (Tabla 4). Los DL se distribuyen de una forma diferencial, siendo numéricamente más importantes en Tucumán, seguido por Jujuy y Salta y luego Santiago del Estero, Catamarca y La Rioja. Esta distribución de los DL coincide con el proceso de miscegenación diferencial de las poblaciones del NOA, evidenciado utilizando otros marcadores genéticos (Haas *et al.*, 1986) y por los datos censales e históricos de poblamiento de la región. Estos estudios dan cuenta de que el proceso de disrupción étnica y de mestizaje, pre y postcolonial, fue más intenso en la provincia de Tucumán, en comparación con la de Jujuy.

Haplotipo	Jujuy	Salta	Tucumán	Santiago del Estero	Catamarca	La Rioja	NOA	IHW 1984 ***
A1B8*	0,0622	0,0539	0,067	0,05	0,0311	0,073	0,059	0,0074
A24B35**	0,1319	0,0664	0,0956	0,0643	0,0545	0,0511	0,088	0,0153
A28B35**	0,1172	0,1203	0,0837	0,0857	0,0778	0,1095	0,099	0,007
A2B35**	0,3113	0,2365	0,177	0,1071	0,2412	0,1752	0,2142	0,0178
A2B44*	0,0879	0,0747	0,0909	0,0786	0,07	0,0657	0,081	0,0503
A2B51**	0,0989	0,0746	0,0502	0,0429	0,07	0,0584	0,0672	0,0233
A2B60**	0,0952	0,0871	0,0311	0,0286	0,07	0,0438	0,059	0,0196
A2B62**	0,1282	0,112	0,0335	0,0429	0,0467	0,0219	0,0679	0,0279
A2B7*	0,0549	0,0498	0,0694	0,0215	0,0467	0,0292	0,0514	0,026
A2Bx	0,0806	0,1079	0,0526	0,0429	0,0623	0,073	0,0701	0,0015
A31B35**	0,0952	0,0705	0,0526	0,0714	0,0856	0,1095	0,075	0,0028
A31B39**	0,022	0,0415	0,0311	0,1143	0,0545	0,0949	0,0485	0,0019
AxB35	0,0696	0,0664	0,0311	0,0571	0,07	0,0657	0,0552	0,005

\* Haplotipos con desequilibrio de ligamiento en europeos

\*\* Haplotipos con desequilibrio de ligamiento en amerindios

\*\*\* Baur *et al.*, 1984

**Tabla 3.** Haplotipos más frecuentes por provincia y para el total del NOA

**Table 3.** The most frequent haplotypes in NOA provinces.

Haplotipo	Jujuy	Salta	Tucumán	Santiago del Estero	Catamarca	La Rioja	NOA
A29-B18					X		
A29-B35							X
A29-B44*	X	X	X	X	X	X	X
A29-B60							X
A29-B8				X			
A2-B37							X
A2-B45							X
A2-B62	X						X
A2-B8		X					
A30-B13		X				X	X
A30-B14							X
A30-B18*	X		X				X
A30-B35			X		X		X
A30-B58					X		
A31-B14							X
A31-B37							X
A31-B38			X				
A31- A31-B44	X	X	X	X	X	X	X
A31-B49	X						X
A31-B51							X
A31-B60							X
A31- A31-B7				X	X		X
A31-B8							X
A32-B49				X			X
A32-B58			X				X
A32-B62							X
A33-B14*			X		X		X
A33-B53		X					
A33-B64			X				X

**Tabla 4.** Haplotipos con desequilibrio de ligamiento por provincia y para el total del NOA.  
**Table 4.** Haplotypes with significant linkage disequilibrium in NOA provinces.

**Agradecimientos.** Se agradece a la Profesora Ana Luxardo de Vargas, quien tuvo a su cargo la traducción del resumen.

### **Bibliografía**

- Alvarez, Y., Sans, M., Toledo, R., Sosa, M., Bengochea, M., y Salzano, F.M., 1993, HLA gene and haplotype frequencies in Uruguay. *Internat J Anthropol*, 8(3),162-168.
- Baur, M.P., Neugebauer, M., and Albert, E.D., 1984, Workshop Histocompatibility Testing 1984. Report on the Ninth International Histocompatibility Workshop and Conference. West Germany, pp 679.
- Bernal, J.E., Durán, C., Papiha, S.S., 1988, HLA antigens in the Uitoto indians an urban population of Colombia. *Hum Hered*, 38, 337-340.
- Caraballo, G.R.L., Marrugo, C.J., Erlich, H., Pastorizo, E.M., 1992, HLA alleles in the population of Cartagena (Colombia). *Tissue Antigens*, 39,128-123.
- Cerna, M., Falco, M., Friedman, H., Raimondi, E., Maccagno, A., Fernández Viña, M., Stasny, P., 1993, Differences in HLA Class II alleles of isolated South American indians populations from Brazil and Argentina. *Hum Immuno*, 37, 213-220.
- Dard, P., Schreiber, Y., Excoffier, L., Sanchez Maza, A., Shin Isaax, X., Epelbouin, A., Langaney, A., Jeanett, M., 1992, Polymorphisme des HLA loci de classe I, HLA-A, -B et -C dans la population Mandenka du Sénégal Oriental. *C R Acad Sci Paris*, t.314, Série III, 573-578.
- Di Lonardo, A.M., Valente, S., Santapá, O., Aguirre, E., Menna, M., Ribas, N., Bovone, L., 1994, Frecuencias haplotípicas y génicas de antígenos de histocompatibilidad en población argentina. *Medicina Transfusional*, 3, 20-21.
- Diaz, J.W., Cheredeev, A.N., 1977, Distribution of HLA antigens in a Cuban population. *Tissue Antigens*, 9, 71-79.
- Fernández Viña, M.A., Lazaro, A.M., Marcos, C.Y., Nulf, C., Raimondi, E., Haas, E.J., Stasny, P., 1997, Dissimilar evolution of B-locus versus A-Locus and class II loci of the HLA region in South American indias tribes. *Tissue Antigens*, 50(3), 233-250.
- Giraudó, C., Gómez, V., Marcellino, A., 1982, Estudio inmunogenético en un semiaislado humano de la Sierra de Comechingones (Córdoba, Argentina). *Medicina (Buenos Aires)*, 42(Supl. 1), 51-55.
- Gorodesky, C., Loon, J., Moliterno, R., Torres, E., Gerbase De Lima, M., Pelegrino, J., Ferreira, E., Alvarez, Y., Carranza, J.M., Hernández, O., De La Rosa, G., Debaz, H., Olivo, A., Moreno, M., Layrisse, Z. and Elías, M., 1992, HLA in some Latin American populations: Mexicans, Brazilian, Venezuelans and Uruguayans. *HLA 1991. Proceeding of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference, Vol 1.*, Oxford University Press.
- Haas, E.J.C., Salzano, F.M., Araujo, H.A., Grossman, F., Barbetti, A., Weiner, T.A., Franco, M.H.L.P., Verruno, L., Nasif, O., Morales, V.H., Arienti, R., 1985, HLA antigens and other genetic markers in the Mapuche indians of Argentina. *Hum Hered*, 35, 306-313.
- Haas, E.J.C., Verruno, L., Raimondi, E.H., 1986, *El sistema HLA.* (Editorial Universitaria), Buenos Aires.
- Hartl, D.L., 1980, *Principles of populations genetics* (Sinauer Associates, Inc.).
- Little, A., Scott, I., Pessoa, S., Marsh, S.G., Arguello, R., Cox, S.T., Ramon, D., Vullo, C., Madrigal, J.A., 2001, HLA Class I diversity in Kolla amerindians. *Hum Immunol*, 62(2), 170-179.
- Morales, J., Dipierri, J.E., Alfaro, E., Bejarano, I.F., 2000, Distribution of the ABO system in the Argentine north-west: miscegenation and genetic diversity. *Interciencia*, 25(8), 378-386.
- Ramon, D., Scott, I., Cox, S.T., Pessoa, S., Vullo, C., Little, A.M., Madrigal, J.A., 2000, HLA-A\*6817, identified in the Kolla amerindians of north-west Argentina possesses a novel nucleotide substitution. *Tissue Antigens*, 55(5), 453-454.

- Ray, J.G., Hare, D.B., Pedersen, P.D., Mullally, D.I., 1976/1977, NIAID Manual of tissue techniques. Bethesda: Department of Health, Education and Welfare.
- Salzano, F.M., Callegari-Jacques, S., 1988, South American indians: a case study in evolution (Oxford University Press), New York.
- Scott, I., Dunn, P.P., Day, S., Pesoa, S., Little, A.M., Madrigal, J.A., Vullo, C., 1999, A novel HLA allele, HLA-b\*5113, identified in the Kolla amerindians of north-west Argentina. *Tissue Antigens*, 53 (2), 194-7.
- Terasaki, P.I., and Mc Clelland, J.D. 1964. Microdeplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*, 294, 988-1000.
- Tokunaga, K., Ohashi, J., Bannai, M., Juji, T., 2001, Genetic link between Asians and native Americans: evidence from HLA genes and hplotypes. *Hum Immunol*, 62(9), 1001-1008.
- Trachtenberg, A., Jobim, L.F.J., Kraemer, E., Salzano, F.M., Moraes, M.E.M., Moraes, J.R.F., Gerbase De Lima, M., Arce Gomez, B., Ferreira, E., 1988, The HLA polymorphism in five Brazilian populations. *Ann Hum Biol*, 15(3), 213-221.
- Vogel, F. and Motulsky, A.G., 1966, *Human Genetics. Problems and Approaches*. Third Edition (Springer).
- Vullo, C., Serra, H. and Riera, C.M., 1984, Study of HLA system in Mataco population: a geographically isolated american indian tribe. *Tissue Antigens*, 23, 33-44.
- Vullo, C.M., Delfino, L., Angelini, G., Ferrara, G.B., 1992, HLA polymorphism in a Mataco South American Indian tribe: serology of Class I and II antigens. *Hum Immunol*, 35, 209-214.