



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Posgrado en Antropología

Facultad de Filosofía y Letras

Instituto de Investigaciones Antropológicas

**Viviendo entre barrancas: un estudio
bioantropológico de la ataxia espinoocerebelar
tipo 7 en la zona central de Veracruz**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN ANTROPOLOGÍA

PRESENTA:

Juan Carlos Guevara López

TUTORA:

Dra. Sandra Romero Hidalgo

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, febrero del 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Esta tesis está dedicada a mi familia de Tlaltetela, Veracruz;
a mi madre, a mi padre y a mi hermano, a mis abuelas y
abuelos, a mis tías y tíos, a mis primas y primos, a mis
sobrinas y sobrinos; porque siempre me han hecho sentir
que tengo un lugar a dónde pertenecer.

Agradecimientos

Quiero agradecer a las siguientes personas e instituciones por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

A mi tutora, la Dra. Sandra Romero Hidalgo, por guiarme en el quehacer científico, por fomentar el interés y la pasión por la investigación, siempre desde la ética y con una perspectiva humana, por la confianza y por todas las enseñanzas. A la Dra. Petra Yescas por compartir sus conocimientos y por enseñarme las herramientas necesarias para este análisis. A la Dra. Amaya Gorostiza y al Dr. Antonio González Martín por el apoyo en el trabajo de campo. A la Dra. Paola Everardo, al Dr. Carlos Serrano y al Mtro. Gastón Macín por su revisión, comentarios y consejos.

A las personas que viven con SCA7 y a sus familiares, tanto en Veracruz como en España, por abrirme las puertas de sus casas y por compartirme aspectos personales de increíble valor; a Obdulia y a Sergio, a Nuco y a Noe, a Laura, Moisés y Eduardo, a Eva y a Bupi.

A las personas que me ayudaron en el trabajo de campo y en el laboratorio; a Concepción López por ser mi informante clave; a Jorge Vela por su asesoría, compañía y por compartir sus valiosos conocimientos históricos; a Paola Zeltzin López y a Carlos Alberto Gómez por su apoyo y enseñanzas en el laboratorio.

A mis familiares y amigos por su apoyo y aliento; a mis padres y a mi hermano, a mi pareja Martín, a mi familia en Tlaltetela; a mis amigos y compañeros de la ENAH y del IIA.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo económico, al Instituto de Investigaciones Antropológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por la formación académica, al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) y al Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) por las facilidades para el trabajo de laboratorio y de análisis de datos.

Índice

Introducción	6
Capítulo 1. Antecedentes.....	8
Ataxias	8
Ataxias espinocerebelosas (SCAs)	8
Distribución de las SCAs	11
SCA7	12
Características genéticas.....	12
Características fenotípicas.....	13
Fenómeno de anticipación.....	14
Tratamiento de la SCA7.....	15
Distribución de la SCA7	15
Familia y parentesco.....	16
Antropología y parentesco	17
La medicalización del parentesco.....	18
Propuesta de investigación.....	22
Capítulo 2. Diseño de investigación.....	24
Justificación	24
Preguntas de investigación.....	25
Hipótesis	25
Objetivos.....	26
Objetivo general.....	26
Objetivos específicos	26
Capítulo 3. Metodología	27
Materiales.....	27
Ubicación geográfica de la zona de estudio	27
Datos genealógicos	31
Entrevistas	31
Registros civiles y parroquiales	31
Datos genéticos	34
Muestras de ADN.....	34
Evaluación de la calidad del ADN.....	36
Genotipificación	37
Métodos.....	39
Manejo de datos genómicos.....	39
Controles de calidad	39
Poblaciones de referencia	44
Integración de los datos.....	44
Estructura poblacional	48
Red de parentesco.....	48
Análisis de componentes principales.....	48

Ancestría global	49
Ancestría local	50
Genealogías	51
Capítulo 4. Resultados.....	52
Geografía histórica de la zona central de Veracruz	52
Geografía histórica y poblacional	54
La llegada de población europea y el camino real	54
El partido de Xalapa y las ferias	59
La población en la hacienda de Tuzamapan	63
La población ejidal	67
La conformación municipal	68
Demografía en la región cafetalera durante el siglo XX	71
Entre barrancas	75
Demografía histórica	77
Genealogías	77
Movimientos demográficos en Veracruz.....	77
Red de parentesco genético	82
Ancestría global.....	84
Componentes ancestrales	84
Ancestría local.....	90
Identificación del segmento ancestral.....	90
Capítulo 5. Discusión	92
Sobre la geografía histórica	92
Sobre el fenómeno de anticipación	94
Sobre el efecto fundador	97
Sobre el origen de la población europea	99
Sobre la familia y la genealogía.....	103
Sobre la ancestría genética	105
Capítulo 7. Conclusiones	108
Referencias bibliográficas.....	111
Anexos.....	128

Introducción

La ataxia espinocerebelar tipo 7 (SCA7), es una enfermedad genética que afecta la coordinación motriz y la visión, principalmente. Aunque es considerada como una enfermedad rara, se han reportado altas prevalencias en algunas regiones a lo largo del mundo. Una de estas regiones es la zona central de Veracruz, en donde la SCA7 concentra su prevalencia más alta a nivel mundial. Esta enfermedad no solo afecta al individuo, las familias con casos de SCA7 cargan con estigmas y adquieren un estatus social medicalizado que modifica las dinámicas de parentesco en sus localidades. La forma de herencia de esta enfermedad, que es autosómica y dominante, ha facilitado la elaboración de genealogías, realizadas tanto por las familias afectadas como por equipos de investigación, con el objetivo de ofrecer una explicación sobre el origen y la historia de la SCA7 en Veracruz. Trabajos previos en genética de poblaciones han propuesto que la alta prevalencia de la SCA7 en Veracruz se debe a un efecto fundador y que el origen del gen que la causa es posiblemente en Europa. Todos estos factores vuelven a esta enfermedad un fenómeno complejo pues en esta problemática se intersectan aspectos microevolutivos, socioculturales e históricos.

La antropología física (también llamada antropología biológica) es una rama de la antropología que se ha dedicado al estudio del cuerpo humano, de su evolución y de su diversidad biológica, de su desarrollo y de su filogenia, de su simbolización y de su interacción social, entre otras cosas. Esta disciplina permite tener una perspectiva bioantropológica en la cual pueden encontrarse metodologías de las ciencias biológicas, pero también aquellas de la antropología y de la historia, lo cual ofrece una oportunidad singular para estudiar los fenómenos complejos como el que se da en torno al origen de la SCA7 en la población del centro de Veracruz. Es por ello que en este trabajo se intersectan, desde un enfoque bioantropológico, la antropología del parentesco, la historia familiar y la genética de poblaciones para buscar entender cómo ocurre un efecto fundador no solo a nivel biológico (poblacional) sino también a nivel familiar, situándolo en un contexto histórico.

De manera general, esta investigación se diseñó para intersectar el análisis genético, a partir de muestras de ADN genotipificadas con microchips de marcadores SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido, por sus siglas en inglés), con el análisis genealógico e histórico, el cual utilizó tanto las entrevistas a los pacientes y familiares como los datos de registros civiles y parroquiales para construir una genealogía, misma que se acompañó de una revisión historiográfica de la región que hace énfasis en la geografía histórica.

El primer capítulo aborda los antecedentes médicos y biológicos en torno a las ataxias espinocerebelosas (SCAs); se habla de los tipos de SCAs que se han reportado, sobretodo de la SCA7, de sus características genéticas y de su distribución geográfica. También describe el fenómeno de la medicalización genética, la cual va de la mano con los estudios de parentesco aplicados a enfermedades genéticas. El segundo y tercer capítulo describen el diseño de esta investigación, los materiales y la metodología utilizados. Tanto los materiales como la metodología están divididos en dos secciones que hablan del análisis de registros y construcción de una genealogía, así como del análisis de las relaciones de parentesco y de ancestría genética global y local. El cuarto capítulo contiene los resultados de este trabajo los cuales incluyen el análisis de la geografía histórica y poblacional de la zona central de Veracruz, de su demografía histórica, de la red de parentesco genético de la cohorte estudiada y de la ancestría global y local. Por último, en los capítulos cinco y seis se discuten los resultados y se da una conclusión de este trabajo.

Esta tesis busca describir cómo un evento microevolutivo, el efecto fundador detrás de la alta prevalencia de la SCA7, ocurre no solamente desde la perspectiva de la genética de poblaciones, sino que utiliza la historia familiar y de la región para entender el contexto social e histórico de este fenómeno. No obstante, la realización de este trabajo no solo se justifica por el interés científico, también ha tocado aspectos personales pues la SCA7 ha estado presente en mi propia familia y en mi comunidad y, por tanto, reconozco que este ha sido uno de los motivadores más fuertes para llevar a cabo esta investigación.

Capítulo 1. Antecedentes

Ataxias

La palabra ataxia proviene del griego y significa “a: sin” y “*taxia*: orden” y es utilizada para designar tanto a un síntoma como a un conjunto de padecimientos de diversos orígenes (hereditarios y no hereditarios) (Klockgether, 2007), de diversas características clínicas y de diversas afectaciones patológicas, que tienen el común denominador la consecuencia de falta de coordinación en los movimientos de los individuos que los padecen. A nivel fisiológico, todas las ataxias se caracterizan por una degeneración neuronal progresiva (Klockgether, 2007).

Se han descrito casi 50 tipos de ataxias siendo las más comunes aquellas de tipo espinocerebelar en los subtipos 1, 2, 3, 6 y 7, las cuales se caracterizan por un origen genético causado por mutaciones de expansión nucleotídica y por afectar la marcha, la coordinación de los ojos, el habla y los movimientos de las manos (Jayadev & Bird, 2013; Pilotto & Saxena, 2018). Actualmente, las ataxias han sido divididas en primarias y secundarias. En el primer grupo se encuentran aquellas que son hereditarias como las ataxias congénitas, las ataxias cerebelares autosómicas recesivas y dominantes, las ataxias episódicas, las ataxias ligadas al cromosoma X, las ataxias mitocondriales, y las ataxias esporádicas; mientras que en el segundo grupo se encuentran aquellas que son adquiridas, sea por agentes endógenos o exógenos (Teive & Ashizawa, 2015).

Ataxias espinocerebelosas (SCAs)

Dentro de las ataxias primarias o hereditarias se encuentran las ataxias cerebelares autosómicas dominantes, también llamadas ataxias espinocerebelosas (SCA por

sus siglas en inglés: *spinocerebellar ataxias*) (Rossi et al., 2014). Las SCAs son causadas por una expansión inestable de microsatélites repetidos (repeticiones de nucleótidos) en regiones codificantes y no codificantes de genes relevantes; se han identificado casi 40 tipos de SCAs (Teive & Ashizawa, 2015).

Las repeticiones que ocurren en las regiones codificantes de estos genes se expanden como tripletes de CAG lo que ocasiona que las células produzcan extensiones o tractos de poliglutamina (*polyQ*), por ello también reciben el nombre de desórdenes de poliglutaminas (Rossi et al., 2014) (Tabla 1). Este tipo de ataxias se caracterizan por una degeneración progresiva del cerebelo y de sus conexiones aferentes y eferentes, así como de otras estructuras del sistema nervioso (Matilla-Dueñas et al., 2014).

Las cadenas de *polyQ* causan un plegamiento incorrecto de las proteínas, las cuales se conglomeran y forman inclusiones en el citoplasma o en el núcleo de las neuronas, siendo las células de Purkinje las más susceptibles a la neurodegeneración (Huang & Verbeek, 2019; Paulson et al., 2017).

El diagnóstico de las SCAs requiere un examen neurológico de signos y síntomas como la falta de coordinación al andar, los movimientos de las manos y los dedos, la disartria o falta de coordinación al hablar y anormalidades en el movimiento de los ojos; la exclusión de causas no genéticas como el alcoholismo, la deficiencia de vitaminas, la esclerosis múltiple, las enfermedades vasculares, y los tumores cancerosos; así como la documentación de la presencia de ataxia en la historia familiar y la identificación genética de la mutación causante de la ataxia (Jayadev & Bird, 2013).

Actualmente no existe un tratamiento médico efectivo para las SCAs. Diversos autores han concluido que la mejor estrategia para aminorar los síntomas motores son la fisioterapia, terapia ocupacional, terapia del habla y terapia para la deglución (Ilg et al., 2014; Pilotto & Saxena, 2018). Asimismo, un diagnóstico definitivo puede ser de ayuda para la toma de decisiones de los individuos afectados y sus familiares, lo que puede llevar a un mejor manejo de los síntomas (Powell et al., 2010).

Tabla 1. Características genéticas, sintomáticas y países con reportes de efectos fundadores para las ataxias espinocerebelosas con extensiones de poliglutaminas.

	Gen	Locus	Proteína	Síntomas distintivos	Países con efectos fundadores
SCA1	<i>ATXN1</i>	6p22.3	Ataxin-1	Oftalmoplejia, neuropatía periférica	Polonia ¹ , Sudáfrica ²
SCA2	<i>ATXN2</i>	12q24.12	Ataxin-2	Movimientos sacádicos lentos, arreflexia	Japón ³ , India ^{4,5} , Cuba ^{6,7}
SCA3 /MJD	<i>ATXN3</i>	14q32.12	Ataxin-3	Hinchazón en los ojos, fasciculaciones	Holanda ⁸ , Japón ⁹ , Portugal ¹⁰ , Brasil ¹⁰ , Sur de Asia ¹⁰
SCA6	<i>CACNA1A</i>	19p13.13	CACNA1A	Nistagmo tosco, intrusión sacádica	Holanda ⁸ , Reino Unido ¹¹ , Japón ¹¹ , Brasil ¹¹ , Taiwán ¹¹
SCA7	<i>ATXN7</i>	3p14.1	Ataxin-7	Pérdida visual	México ^{12,13} , Venezuela ¹⁴ , Suecia ¹⁵ , Finlandia ¹⁵ , Sudáfrica ¹⁶ , Zambia ¹⁶
SCA12	<i>PPP2R2B</i>	5q32	PPP2R2B	Temblor en los brazos	India ¹⁷
SCA17 /HDL4	<i>TBP</i>	6q27	TBP	Enfermedad similar a Huntington	
DRPL A	<i>ATN1</i>	12p13.31	Atrophin-1	Enfermedad similar a Huntington	Italia ¹⁸ , Japón ¹⁹ , Portugal ¹⁹

SCA: *spinocerebellar ataxia* (ataxia espinocerebelosa). MJD: *Machado-Joseph disease* (enfermedad de Machado-Joseph). HDL4: *Huntington disease like 4* (enfermedad similar a Huntington 4). DRPLA: *Dentatorubral-pallidoluysian atrophy* (atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana).

Referencias: ¹(Krysa et al., 2016), ²(Ramesar et al., 1997), ³(Mizushima et al., 1999), ⁴(Saleem et al., 2000), ⁵(Sinha et al., 2004), ⁶(Allotey et al., 1995), ⁷(Hernández et al., 1995), ⁸(Verbeek et al., 2004), ⁹(Endo et al., 1996), ¹⁰(Gaspar et al., 2001), ¹¹(Craig et al., 2008), ¹²(García-Velázquez et al., 2014), ¹³(Magaña et al., 2013), ¹⁴(Paradisi et al., 2016), ¹⁵(Jonasson et al., 2000), ¹⁶(Smith et al., 2015), ¹⁷(Bahl et al., 2005), ¹⁸(Grimaldi et al., 2019), ¹⁹(Martins et al., 2003).

No obstante, gracias al incremento en el conocimiento de la genética y de los mecanismos patológicos de las SCAs, varias terapias en desarrollo podrían aminorar el avance de los síntomas (Buijsen et al., 2019).

Distribución de las SCAs

A nivel mundial se ha estimado que la prevalencia de las SCAs es de 2.7 personas por cada 100,000 habitantes, por lo que se consideran enfermedades raras (Pilotto & Saxena, 2018). No obstante, las prevalencias de las SCAs tienen una alta variación entre las poblaciones debido a diversos factores: la aparición de alelos inestables con mayor propensión a una expansión; la difusión de los haplotipos ancestrales por migración; y el efecto fundador o deriva génica que sufren las poblaciones en su dinámica demográfica y su interacción con el ambiente y la geografía (Sequeiros et al., 2012).

La deriva génica se refiere a la modificación aleatoria de las frecuencias alélicas con el pasar de las generaciones. En una población hipotética infinitamente grande, las generaciones posteriores heredarían los alelos de la generación parental en frecuencias similares generación tras generación; sin embargo, las poblaciones humanas no se comportan de esta manera y el azar provoca cambios en las frecuencias alélicas que se transmiten a la descendencia. Entre más pequeño el conjunto poblacional, más fuerte será el efecto de la deriva génica. La magnitud de la deriva génica puede medirse debido a que tiene una relación inversa con el número de individuos en edad reproductiva, también llamado tamaño efectivo de población (Pierce, 2009). El tamaño efectivo de población se refiere al número de individuos de una población que son reproductivos (por tener tanto la capacidad como la edad para hacerlo) y que pueden contribuir genéticamente a la generación siguiente (Hedrick, 2005).

En su historia demográfica las poblaciones pueden sufrir ciertos fenómenos demográficos y evolutivos que modifican sus frecuencias alélicas y que son consecuencia de factores como la deriva génica. Es el caso del efecto fundador, en el cual un grupo reducido de individuos se escinde de una población ancestral y por medio de la migración origina una nueva población que con el paso de las generaciones aumenta en tamaño. La población resultante tendrá un conjunto alélico reducido y derivado de la población fundadora. El efecto de cuello de botella

es otro caso de la deriva génica en el cual una población sufre una reducción drástica en su tamaño efectivo de población provocando cambios en las frecuencias alélicas en las generaciones posteriores (Pierce, 2009).

Se han reportado efectos fundadores para algunas SCAs (Rodríguez-Labrada et al., 2020; Teive et al., 2019). En Cuba y en México, por ejemplo, la SCA2 es la más frecuente (87% y 45% de los casos totales de ataxia, respectivamente); la SCA3 se encuentra en alto porcentaje en Brasil (48%), Portugal (58%), China (49%), Japón (26-63%), Holanda (28%), Alemania (42%) y Estados Unidos (40%); la SCA7 es la más frecuente en Venezuela (26%); y la SCA10 en Perú (45%) (Durr, 2010; Teive et al., 2019) (Tabla 1).

Dentro de México, el diagnóstico más frecuente es el de la SCA2 (45.4%), seguido por la SCA10 (13.9%), la SCA3 (12%), la SCA7 (7.4%) y la SCA17 (2.8%) (Teive et al., 2019). Aunque la SCA7 no es la más frecuente en México, en la zona central del estado de Veracruz se ha identificado un clúster de alta frecuencia debido a un efecto fundador (García-Velázquez et al., 2014; Velázquez-Pérez et al., 2015).

SCA7

Características genéticas

La SCA7 fue descrita por primera vez en 1937 (Froment et al., 1937), y en 1995 se descubrió que la expansión de un microsatélite es la causa molecular de esta enfermedad (Trottier et al., 1995). El gen responsable de la SCA7 se identificó en ese mismo año y se le denominó ATXN7, el cual está localizado en el cromosoma 3 (*locus*: 3p21.1-p12) (Benomar et al., 1995).

La expansión inestable ocasiona extensiones de *polyQ* que al plegarse vuelven tóxica a la proteína ataxin-7. Esta proteína mutante modifica varios procesos celulares como la regulación transcripcional, el funcionamiento de la mitocondria y

provoca estrés oxidativo en la célula, dando por resultado el deterioro progresivo del tejido nervioso (Karam & Trottier, 2019).

El número de repeticiones del triplete de CAG en el gen ATXN7 se considera normal cuando va de 7 a 27 y los individuos con estos alelos no presentan la enfermedad; de 28 a 33 repeticiones se consideran normales pero mutables pues, aunque no hay un fenotipo afectado, existe una inestabilidad en esta región del gen que podría convertirlo en patogénico al pasar a la siguiente generación; de 34 a 36 repeticiones se consideran patogénicos de penetrancia incompleta y con una mayor posibilidad de mostrar síntomas a edades más tardías y con una severidad menor; y de 37 a 460 repeticiones se consideran patogénicos de penetrancia completa con una aparición de síntomas a edades más tempranas y con una severidad mayor (la Spada, 2020; Mittal et al., 2005; Nardacchione et al., 1999) (Tabla 2).

Tabla 2. Relación entre el número de repeticiones del triplete de CAG y las características fenotípicas de la SCA7

Alelos	Repeticiones de CAG	Características
Normal	7-27	Sin afectación
Mutable normal	28-33	Fenotipo sin afectación, pero con inestabilidad meiótica. Hay riesgo de mutación a tipo patológico a la siguiente generación.
Patológico	Penetrancia reducida 34-36	Aparición tardía de los síntomas y severidad menor.
	Penetrancia completa 37-460	Aparición temprana de los síntomas y severidad mayor.

Características fenotípicas

Al ser una enfermedad hereditaria con un modelo de herencia dominante, un individuo afectado tiene un 50% de posibilidad de pasar el alelo mutado a su descendencia. La aparición de los síntomas y su severidad varían dependiendo del número de repeticiones de CAG en el alelo afectado, por lo que los síntomas pueden variar dependiendo el caso.

De manera general, los síntomas más comunes incluyen una progresiva descoordinación por la degeneración del cerebelo, disartria (dificultad en el habla), disfagia (dificultad para tragar), dismetría (diferencias en la longitud de las extremidades), disdiadococinesia (dificultad para realizar movimientos rápidos y alternados), anormalidades oculomotoras, pérdida de la sensibilidad, y deterioro de los conos de la retina (pérdida gradual y completa de la visión) (la Spada, 2020). La SCA7 destaca entre otras por ser la única ataxia espinocerebelosa que causa ceguera en los individuos afectados (Jayadev & Bird, 2013).

Fenómeno de anticipación

La anticipación se refiere a que los síntomas aparecen a una edad más temprana y la severidad aumenta en las subsecuentes generaciones de una familia afectada (Jayadev & Bird, 2013). La SCA7 es particularmente inestable (Gouw, 1998), llegando a tener una anticipación tan extrema que ocasiona formas infantiles y juveniles; incluso los niños que presentan esta anticipación pueden morir mucho antes que sus progenitores o abuelos quienes pueden ser asintomáticos o presentar síntomas mínimos.

Se ha reportado que el fenómeno de anticipación se presenta más frecuentemente en la transmisión del padre a sus hijos (Jayadev & Bird, 2013). Este sesgo paternal se puede atribuir al hecho de que existen más divisiones mitóticas antes de la gametogénesis masculina (Durr, 2010). La frecuencia de la ocurrencia de este fenómeno en la SCA7 es del 43% del total de los casos (Johansson, 1998) y se ha estimado un incremento promedio de 12 repeticiones de CAG por generación (Stevanin et al., 2000).

Tratamiento de la SCA7

Al igual que el resto de las SCAs, no existe un tratamiento médico efectivo para esta enfermedad, pero dos terapias en desarrollo específicas para la SCA7 podrían aminorar el avance de los síntomas (Buijsen et al., 2019). A nivel farmacológico, el interferón- β ha mostrado ser útil para reducir las inclusiones neuronales de la ataxina-7 en ratones, mejorando la coordinación motora (Chort et al., 2013). En cuanto a terapias génicas, se ha experimentado con fibroblastos de individuos afectados y ARN de interferencia específicos para el alelo mutado, logrando una reducción de hasta el 50% de la ataxina-7 en ese tejido, entre otras terapias en desarrollo que regulan al gen de la SCA7 (Fischer et al., 2016).

Distribución de la SCA7

La prevalencia de la SCA7 a nivel global es de 1/300,000 y ocurre principalmente en dos grupos continentales: los europeos y los africanos, y debido a la migración se puede encontrar en Norteamérica, Europa, Eurasia, Australia, Sudáfrica y Sudamérica (la Spada, 2020). La SCA7 tiene la mayor prevalencia a nivel nacional en Suecia, Finlandia y México, y se han reportado poblaciones fundadoras en Escandinavia (Suecia y Finlandia) y en África (Sudáfrica y Zambia) (Rodríguez-Labrada et al., 2020).

Debido a los efectos fundadores en la historia de las migraciones humanas, es posible encontrar grupos en América que se remontan a la época colonial (la Spada, 2020; Teive et al., 2019). En la zona central del estado de Veracruz se identificó una concentración de casos de SCA7 en una región de menos de 1,200 km² y que comprende al menos 5 localidades (Tlaltetela, Limones, Cosautlán, Tuzamapan y Teocelo) (García-Velázquez et al., 2014; Magaña et al., 2013; Velázquez-Pérez et al., 2015). La prevalencia de la SCA7 en esta zona alcanza los 423/100,000, lo que la convierte en la prevalencia más alta del mundo reportada para esta enfermedad (Rodríguez-Labrada et al., 2020).

Estudios recientes ha mostrado que todos los portadores de la SCA7 en México comparten un haplotipo común llamado A-254-82-98, que contiene los marcadores genéticos 3145G/A, D3S1287, D3S1228, y D3S3635, lo que es un fuerte indicador de un efecto fundador (Magaña et al., 2014). Además, se identificó que dicho haplotipo compartido tiene mayor afinidad con las poblaciones europeas del País Vasco, de acuerdo a las conclusiones de un estudio donde se utilizaron cuatro marcadores STR (*Short Tandem Repeats*) en el cromosoma Y de individuos afectados (Magaña et al., 2014), y de Finlandia, de acuerdo con las conclusiones de otro estudio donde se utilizaron cuatro marcadores microsatélites y un SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) que flanquean la mutación (García-Velázquez et al., 2014).

Para explicar este hallazgo se ha propuesto la hipótesis de un efecto fundador ocurrido en esta zona de Veracruz durante la época colonial por poblaciones de origen vasco, al mismo tiempo que la geografía de la región caracterizada por cadenas montañosas dificultaría la comunicación y propiciaría el aislamiento poblacional y los matrimonios consanguíneos (Magaña et al., 2013; Rodríguez-Labrada et al., 2020). También se ha especulado acerca de la conexión entre los casos de SCA7 de Veracruz con aquellos de Venezuela y del estado brasileño de Ceará, ya que estos lugares se encuentran cerca de la costa y del mar Caribe, punto de conexión con Europa durante la época colonial, aunque la filiación entre estas familias o sus haplotipos ancestrales no ha sido probada (Teive et al., 2019).

Familia y parentesco

La antropología del parentesco es una rama de la antropología dedicada al estudio de las relaciones familiares y de parentela de los grupos humanos. Históricamente, esta rama comenzó estudiando los diversos tipos de sistemas de parentesco de las sociedades pre-modernas con el fin de catalogarlos. No obstante, la antropología del parentesco también ha problematizado la interacción entre los sistemas familiares y el proceso de salud y enfermedad en las sociedades actuales. Esta

problematización involucra también a los padecimientos de origen genético, incluyendo los cambios en la vivencia familiar y social provocados por el diagnóstico médico, y de ella se deriva el concepto de la medicalización del parentesco (Sachs, 2004), el cual hace énfasis en el impacto que ha tenido la genética médica en la concepción de la familia y la parentela.

Antropología y parentesco

El concepto de parentesco, antropológicamente hablando, ha sido definido por Lévi-Strauss en su obra *Las estructuras elementales del parentesco* como “los sistemas cuya nomenclatura permite determinar en forma inmediata el círculo de los parientes y el de los allegados; vale decir, los sistemas que prescriben el matrimonio con cierto tipo de parientes, o si se prefiere, aquellos sistemas que, al definir a todos los miembros del grupo como parientes, distinguen en ellos dos categorías: los cónyuges posibles y los cónyuges prohibidos” (Lévi-Strauss, 1949).

La obra de Lévi-Strauss ha sido considerada de gran impacto en el desarrollo de la teoría del parentesco en el siglo XX, debido a que, al ampliar el rango y alcance de los sistemas de matrimonio, Lévi-Strauss analiza tanto las normas estrictas de intercambio que rigen a los grupos humanos como a las estructuras dualistas que son propiedad de la cognición humana (Menget, 2008). Sin embargo, la antropología de parentesco ha tenido una historia extensa que ha sido nutrida por las diversas escuelas de la antropología.

El primero en abordar los sistemas de parentesco es Morgan, quien desde la perspectiva evolucionista señala la importancia de la evolución de las sociedades precapitalistas. A partir de su trabajo, el parentesco se coloca como uno de los temas que más ha preocupado a la etnología, en la que se han desarrollado técnicas, conceptos precisos y clasificaciones de diversos tipos (Medina Hernández, 1975).

En *Introducción a los estudios de parentesco en México*, Medina sintetiza los principales estudios de esta rama de la antropología y su desarrollo en México:

posterior al aporte de Morgan, Rivers establece la simbología básica que aún es utilizada en el método genealógico; Radcliffe-Brown, desde el funcionalismo, concibe al parentesco como una parte integral de la extensa estructura social; Kroeber sienta las bases del análisis componencial de la terminología del parentesco a partir de criterios formales lingüísticos y semánticos; Lowie y Kirchhoff reducen todos los sistemas de parentesco a cuatro grandes categorías, aunque estas reducciones son consecuencia de una actitud colonialista que distorsiona los datos para ajustarlos a los esquemas de dominación; y Boas, al rechazar los esquemas evolucionistas, apuesta por el trabajo de campo con el propósito de reunir datos suficientes antes de avanzar en generalizaciones. En México, la antropología del parentesco ha sido parte integral de las monografías de los pueblos indígenas, centrándose primero en la descripción de las familias, los términos lingüísticos para nombrar la parentela, y posteriormente en la identificación de sistemas unilineales persistentes en Chiapas y el centro de México (Medina Hernández, 1975).

La medicalización del parentesco

El estudio de los sistemas de parentesco se había enfocado a las sociedades premodernas o precapitalistas debido a la consideración de que las sociedades contemporáneas se basan primordialmente en la economía, la producción de bienes, la política y la religión, en vez de hacerlo en los lazos de parentesco, criterios por los cuales los sociólogos como Giddens han trazado líneas de clasificación sociales (Giddens, 1990). Sin embargo, aún bajo el supuesto de que en las sociedades contemporáneas las familias se construyen cada vez más por decisiones individuales, los estudios sobre enfermedades genéticas, conocidas también como enfermedades Mendelianas o monogénicas, han dado un nuevo significado al término familia y han trastocado la concepción de confidencialidad individual dentro de estas sociedades (Sachs, 2004).

El método genealógico implementado por los antropólogos sociales en el estudio de los sistemas de parentesco ha servido también a los antropólogos físicos como

apoyo para los estudios sobre herencia genética (Rivers, 1910), lo cual incluye a las enfermedades genéticas. Con el surgimiento de los estudios sobre enfermedades hereditarias, la antropología del parentesco tiene un encuentro con la genética médica. El acercamiento se incrementa, aunque no carente de conflictos, cuando comienza el fenómeno de la medicalización del parentesco a consecuencia del desarrollo de esta nueva área de la medicina.

La medicalización se refiere al traslado a la esfera biomédica de ciertas características físicas y comportamentales que en otro momento fueron entendidas como transgresiones en términos religiosos, éticos o morales y que ahora han sido reinterpretadas como enfermedades (Finkler et al., 2003). En otras palabras, la medicalización es entendida como la conversión de un conjunto de problemas a términos médicos, lo cual modifica las perspectivas de las personas sobre el mundo, sus vivencias y su percepción de la realidad (Finkler et al., 2003). La medicalización ha sido asociada fuertemente a la noción de dominación médica, en donde la figura del profesional médico se ha vuelto una figura de autoridad social y cultural (Ballard & Elston, 2005).

Dentro de las experiencias humanas que han sido medicalizadas, se debe incluir a la familia y al parentesco, pues el desarrollo de la genética y el entendimiento general de las leyes de la herencia permite ver a los grupos familiares como portadores de enfermedades (Finkler, 2001). Aunque desde el punto de vista de la biomedicina el concepto de parentesco se entiende como una construcción social y cultural, la transferencia genética en la familia se ve como un fenómeno biológico natural. Esto ha permitido a las investigaciones sobre enfermedades genéticas medicalizar al parentesco toda vez que la herencia de las enfermedades cambia la estructura de las familias (Sachs, 2004).

Finkler y Sachs han discutido las consecuencias de la medicalización de la familia y el parentesco por la genética médica y son resumidos a continuación en los siguientes puntos (Finkler, 2001; Finkler et al., 2003; Sachs, 2004):

- Ya no es necesario que las personas se presenten con el médico con una sintomatología, pueden ser considerados enfermos aún sin sentir dolencias.
- Los individuos ya no pueden tomar decisiones médicas independientes de su familia. Los miembros de la familia deben cooperar con el médico genetista para diagnosticar una enfermedad genética a un paciente.
- Puede surgir la problemática de saber quién es considerado el responsable de una enfermedad genética; al situarse en una red familiar, la responsabilidad sobre la adquisición de una enfermedad hereditaria no solo puede recaer en el sujeto que la padece sino también en los familiares que le heredaron dicha enfermedad.
- La genética médica puede dar a las personas el sentimiento de estar en control de su destino, pero también falla en dar certidumbre sobre el momento de la aparición de los síntomas, principalmente en aquellas enfermedades hereditarias que son significativamente afectadas por factores ambientales. Los pacientes pueden buscar un diagnóstico genético para obtener certeza, pero la genética solo puede ofrecer predicciones basadas en probabilidades (entendiendo la probabilidad como una medida de incertidumbre).
- Mientras que los individuos de las sociedades contemporáneas perciben la elección de sus alianzas matrimoniales y de parentesco como una elección libre y personal basada en vínculos afectivos, la genética médica, por el contrario, prescribe las relaciones de parentesco con base en los vínculos sanguíneos donde no participa la elección.
- La investigación en genética médica tiene como consecuencia la reunificación del individuo de las sociedades contemporáneas con sus ancestros.
- Los miembros de una familia con una enfermedad genética tienen el derecho a no querer saber sobre su condición genética o la de sus familiares tanto como otros miembros de la familia tienen derecho a saberlo, lo cual puede causar conflictos familiares como los que se han reportado en el quehacer del asesoramiento genético (Cowley, 2016).

- Los mapas genealógicos o pedigríes, así como las asesorías genéticas, ayudan a los pacientes en la interpretación del origen de las enfermedades. En estos mapas se localizan tanto los enfermos con síntomas como los portadores genéticos que no muestran fenotipos patológicos. En la medicalización del parentesco, los portadores de enfermedades genéticas aparecen como una nueva categoría patológica y el poseer esta etiqueta puede resultar en consecuencias perjudiciales para ellos y sus familias (Markel, 1992).
- Los datos familiares recopilados por la investigación en genética médica tienen consecuencias legales, sociales y biológicas, y pueden surgir conflictos sobre a quién le corresponde la propiedad de estos datos. La respuesta se complejiza puesto que la información familiar se encuentra en una intersección entre lo público y lo privado.

Como consecuencia, el concepto de familia como estructura social basado en la libertad individual para elegir está siendo afectado por la medicalización del parentesco de la genética médica (Sachs, 2004). A pesar de esto, se ha sugerido que esta medicalización tiene una asociación con el auge del racionalismo y de la ciencia en las sociedades modernas y, por lo tanto, podríamos esperar ver conflictos y disputas a esta medicalización a medida que se transita a una sociedad posmoderna (Ballard & Elston, 2005).

El caso particular de la SCA7 en la zona central de Veracruz puede insertarse en esta concepción de medicalización. El proceso comienza cuando se realizan los primeros diagnósticos genéticos y se da a conocer la dinámica de la herencia de la enfermedad. Previamente, de acuerdo al testimonio oral de las familias entrevistadas en este trabajo, la SCA7 era entendida como una enfermedad que podía contraerse por contagio y cuyo surgimiento se explicaba por algunas personas desde una lógica moral. Sin embargo, la medicalización cambió el entendimiento sobre su forma de adquisición y la transformó en un mal padecido por las familias.

Propuesta de investigación

Los trabajos previos de J.J. Magaña *et al.* y de García-Velázquez *et al.* en la zona central de Veracruz muestran evidencia de un efecto fundador que ocurrió en la región y es causante de la alta prevalencia de la SCA7 (Magaña *et al.*, 2013, 2014; Velázquez-Pérez *et al.*, 2015). En ambos estudios se señala la existencia de un haplotipo común en las familias afectadas el cual tiene un origen ancestral aparentemente europeo.

Sin embargo, no existe consenso sobre el origen geográfico de la mutación dentro de Europa ni una propuesta sobre el origen temporal del haplotipo. El estudio de J.J. Magaña *et al.* señala un posible origen en el norte de la península Ibérica, específicamente a la región del País Vasco, mientras que el de García-Velázquez *et al.* lo coloca en Finlandia. Esta discrepancia puede deberse a las diferencias en los aspectos metodológicos de ambos estudios, por ejemplo, datos del cromosoma Y de los individuos afectados en el primer caso y datos de marcadores genéticos de la región que flanquea la mutación en el segundo, o en las poblaciones de referencia utilizadas en los análisis (Lawson *et al.*, 2018).

Por otra parte, aunque un efecto fundador ha sido señalado como el responsable de la alta prevalencia de la SCA7 en esta y otras regiones del mundo (Rodríguez-Labrada *et al.*, 2020), los estudios en genética de poblaciones han dejado de lado la historia demográfica y los cambios en las relaciones de parentesco de las poblaciones afectadas centrándose en el análisis molecular.

Continuando con los estudios realizados en los municipios con alta prevalencia de esta enfermedad en Veracruz, en esta investigación se propone estudiar la historia demográfica de la población afectada, la vivencia familiar desde el diagnóstico molecular de la enfermedad, y estimar el origen geográfico al que pertenece el haplotipo que contiene a la mutación utilizando un mayor número de marcadores genéticos y poblaciones de referencia relevantes del continente europeo, para

entender las características históricas, sociales y genéticas del efecto fundador detrás de la alta prevalencia de la SCA7 en esta zona.

Capítulo 2. Diseño de investigación

Justificación

En la zona central del estado de Veracruz, la SCA7 alcanza su más alta prevalencia a nivel mundial (Rodríguez-Labrada et al., 2020), y se ha propuesto la hipótesis de un efecto fundador para explicar el origen y distribución en esta región (García-Velázquez et al., 2014; Magaña et al., 2013). Aunque estos estudios han analizado el haplotipo donde se encuentra la mutación que da por origen a la SCA7 y han señalado como posible origen a Europa, no son concluyentes sobre en qué lugar del continente europeo la SCA7 podría tener su procedencia, ni brindan información temporal del surgimiento de la mutación.

Los estudios de haplotipos en poblaciones aisladas o semi-aisladas (o que han sido afectadas por un efecto fundador) ayudan a explorar la historia demográfica y migratoria, al mismo tiempo que ofrecen un punto de inicio para los estudios de asociación genética con enfermedades (GWAS por sus siglas en inglés: *Genome-wide association studies*). Por otro lado, la elaboración de genealogías explora la filogenia de la población a nivel familiar y ofrece una perspectiva microevolutiva complementaria al estudio de haplotipos con datos genómicos. La incorporación de diferentes perspectivas a un fenómeno evolutivo es reconocida en la biología integrativa, la cual ha demostrado su eficacia en el abordaje de problemáticas complejas (Wake, 2008).

En esta investigación se propone analizar el origen geográfico del haplotipo donde se encuentra la mutación que causa la SCA7 dentro de Europa utilizando un panel de referencia poblacional relevante. También se propone medir el tamaño del haplotipo compartido entre los individuos afectados para estudiar un origen temporal de la mutación, presumiblemente en Europa. Así mismo, para extender la investigación del efecto fundador a nivel regional y conocer los cambios en la

vivencia familiar acontecidos desde la medicalización de la enfermedad, se propone realizar entrevistas en las familias afectadas. Las entrevistas serán complementadas con el estudio de los registros civiles y parroquiales de los municipios de Tlaltetela, Cosautlán y Coatepec en Veracruz con el objetivo de describir la historia demográfica por medio de genealogías.

Preguntas de investigación

¿Cuál es el origen temporal y geográfico del haplotipo común entre los individuos afectados por la SCA7 en la región central de Veracruz?

¿Existe congruencia entre la historia demográfica, los datos genealógicos (obtenidos a partir de registros y entrevistas), y las inferencias a partir de los datos genéticos?

Hipótesis

La alta prevalencia de la SCA7 en la región central de Veracruz, con énfasis en el municipio de Tlaltetela, se debe al efecto fundador que ocurrió durante el poblamiento del lugar. Es posible identificar un haplotipo común entre los individuos afectados por la enfermedad, mismo que tiene un origen geográfico en Europa y tuvo un surgimiento previo a la migración europea a la región durante la época colonial, es decir, hay una congruencia entre los datos genealógicos y los datos genéticos.

Objetivos

Objetivo general

Caracterizar genética y genealógicamente a un grupo de familias afectadas por la SCA7 en la zona central de Veracruz, para entender los aspectos sociales y hereditarios detrás del efecto fundador como fenómeno de la migración humana, que dio por resultado una alta prevalencia de la enfermedad en la región.

Objetivos específicos

- Construir un árbol genealógico o pedigrí de las familias con individuos afectados por la SCA7 en los municipios de Tlaltetela, Cosautlán, Ixhuacán, Coatepec, Teocelo y Xalapa mediante entrevistas.
- Inferir la proporción de diferentes componentes ancestrales en el genoma (ancestría global) de una muestra de personas pertenecientes a familias afectadas por la SCA7 utilizando poblaciones de referencia europeas, africanas y americanas.
- Inferir el origen ancestral de la región cromosómica en donde se localiza la mutación (ancestría local).
- Identificar un haplotipo común entre los individuos afectados por la SCA7 y determinar su tamaño.
- Estimar la temporalidad del surgimiento de la mutación que da origen a la SCA7 por medio de una datación molecular del haplotipo compartido entre los afectados.
- Describir los eventos históricos que dan contexto al efecto fundador de la SCA7 en el centro de Veracruz.

Capítulo 3. Metodología

Materiales

Ubicación geográfica de la zona de estudio

El grupo de localidades con casos reportados de SCA7 en la zona central del estado de Veracruz se localizan en los municipios de Tlaltetela, Cosautlán de Carvajal, Teocelo, Coatepec, Xico y Xalapa (Figura 1). Esta región se encuentra en la vertiente este de la Sierra Madre Oriental y es atravesada por una serie de cañones y barrancas pertenecientes al sistema hidrológico del río Antigua. Las únicas localidades de esta zona con más de 50,000 habitantes son Coatepec y Xalapa y forman parte de la Zona Metropolitana de Xalapa que cuenta con más de 750,000 habitantes (Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2021; Secretaría de Desarrollo Agrario Territorial y Urbano et al., 2018).

Las familias estudiadas en este trabajo, tanto a nivel genético como genealógico, se distribuyen en las siguientes localidades: Cosautlán, Limones, Vaquería, Tuzamapan, Coatepec, Teocelo, Monte Blanco, Tlaltetela, Xico, Xalapa y Lomas de Los Carmona, pertenecientes a los municipios mencionados de la zona central de Veracruz y al de Soledad de Doblado que es cercano a esta región. Asimismo, se estudiaron tres familias de las comunidades autónomas de Castilla y León, Castilla-La Mancha y Madrid, en España, cuyos miembros también han sido diagnosticados con SCA7 (Figuras 1, 2 y 3).



Figura 1. Mapa político del Estado de Veracruz donde se muestra la localización de la región de estudio en el país y en el estado. La capital del estado (Xalapa) se señala con una estrella amarilla; el principal puerto del estado y del país (Puerto de Veracruz) se señala con un círculo verde; y los municipios de la región estudiada se resaltan en azul. Adaptado de *Veracruz de Ignacio de la Llave* (30), por Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, 2021 (<https://www.inegi.org.mx/app/areasgeograficas/?ag=30>). En el dominio público.

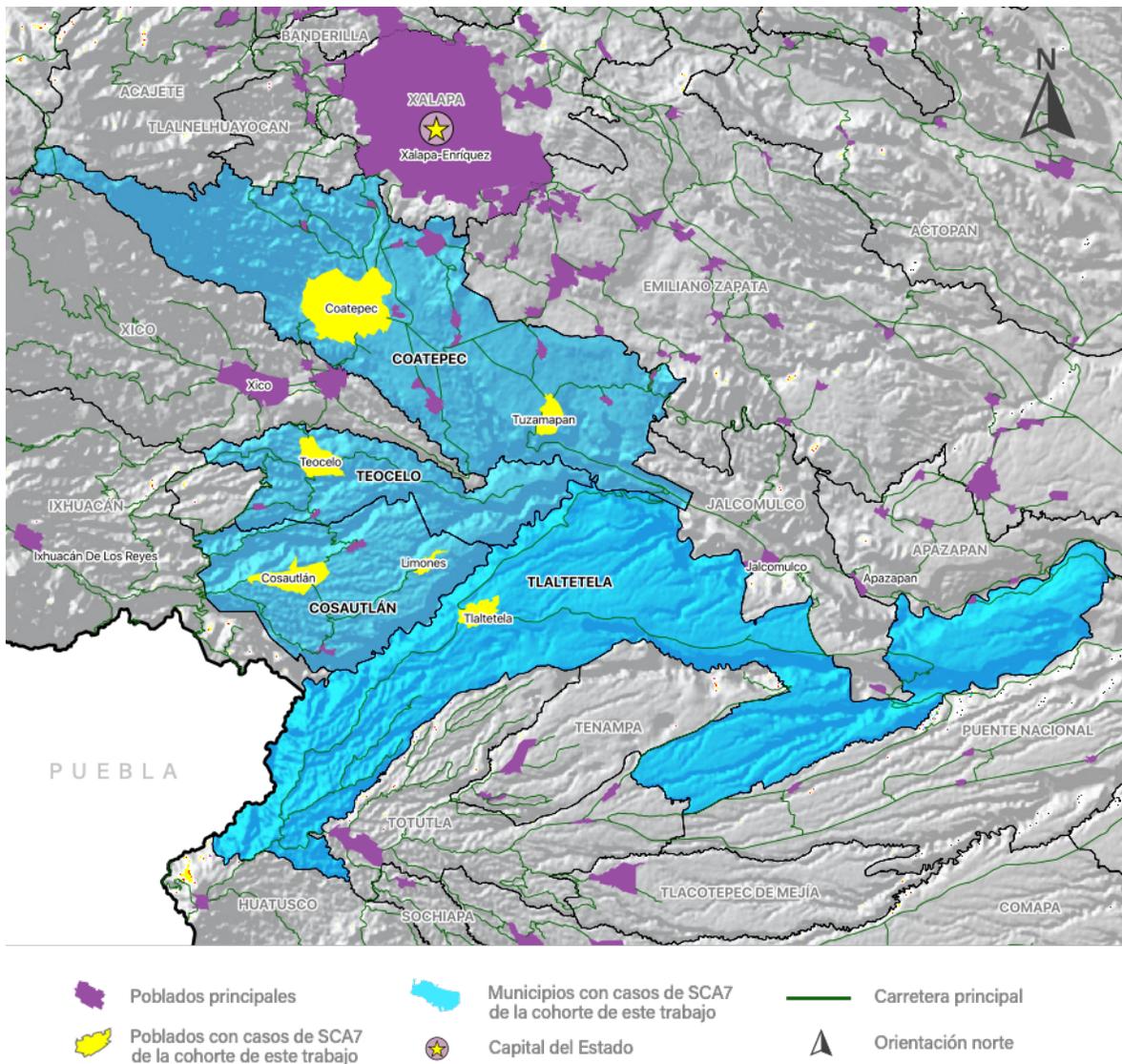


Figura 2. Mapa político y orográfico de la zona central de Veracruz con las localidades donde se han reportado casos de SCA7 y fueron estudiadas en este trabajo. Se resalta en azul a los municipios donde se hizo trabajo de campo; en morado se muestran los principales poblados; en amarillo los poblados de donde se obtuvieron los datos de este trabajo; y las líneas amarillas son las carreteras principales. Las zonas serranas se encuentran en la zona occidental y la llanura costera del Golfo hacia el oriente. En estos municipios existen barrancas y cañones de origen hidrológico que sirven de límite entre ellos; por ejemplo, entre Cosautlán y Tlaltetela la colindancia se define por la barranca del río Pescados. Adaptado de *Tlaltetela, Veracruz de Ignacio de la Llave* (30024), por Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, 2021 (<https://www.inegi.org.mx/app/areasgeograficas/?ag=30>). En el dominio público.



Figura 3. Mapa político del Reino de España dividido por provincias. En azul se indican las provincias de procedencia de las familias que forman parte de esta cohorte. En el dominio público.

Datos genealógicos

Entrevistas

Se realizaron entrevistas semiestructuradas a pacientes y familiares de pacientes con SCA7 en las localidades de Tlaltetela, Tuzamapan y Limones (Tabla 3). En las entrevistas se preguntó sobre sus datos genealógicos, sobre la vivencia personal con la SCA7 y sobre la historia familiar. Las entrevistas fueron registradas en una libreta de campo y en un formulario llenado por el investigador. Los datos familiares fueron anonimizados y se elaboraron genealogías para cada familia. Los entrevistados firmaron un consentimiento informado para participar en este trabajo de investigación aprobado por los comités de Ética en Investigación del INNN y sus nombres han sido cambiados para proteger sus identidades.

Tabla 3. Resumen de las entrevistas realizadas.

Familia	Personas entrevistadas	Localidad	Relación de los entrevistados con la SCA7	Información familiar documentada
1	2	Tlaltetela	Hijos y padres afectados	5 generaciones
2	2	Limones	Primos afectados	4 generaciones
3	1	Limones	Hijos y esposo afectados	3 generaciones
4	1	Tlaltetela	Primos afectados	5 generaciones

Registros civiles y parroquiales

Los datos genealógicos provenientes de los registros civiles y parroquiales fueron obtenidos a través de la plataforma FamilySearch (la Iglesia de Jesucristo de los Santos de los Últimos Días, n.d.), la cual contiene información digital de registros históricos útiles para investigación en Latinoamérica (Horn, 2019; Palma, 2021).

Se analizaron los registros civiles de los años de 1821 a 1949 de los municipios de Tlaltetela, que era llamado Axocuapan a comienzos del siglo XX, Xico, Teocelo, Coatepec, Xalapa, Ixhuacán, Totutla y Cosautlán; y los registros parroquiales de la

parroquia de Nuestra Señora de la Candelaria del municipio de Cosautlán y la parroquia de Los Santos Reyes de Ixhuacán, de los años de 1590 a 1978 (Tabla 4). También se analizó el Padrón de San Marcos, Cosautlán e Ixhuacán de los Reyes de 1791, el cual muestra un conteo y descripción de las familias de ascendencia española en estos municipios y sus rancherías. Este padrón fue consultado en el ayuntamiento de Coatepec y es un documento inédito para el cual se solicitó autorización para utilizarlo en este trabajo.

Tabla 4. Orígenes de los registros demográficos.

Localidad	Municipio	Tipo de registro	Familias	n
<i>Obtenidos del Registro Civil del Estado de Veracruz¹</i>				
Tlaltetela	Tlaltetela	Defunciones y nacimientos	4	35
Axocuapan	Tlaltetela	Defunciones y nacimientos	NA	NA
Limonés	Cosautlán	Defunciones y nacimientos	20	250
Vaquería	Cosautlán	Defunciones y nacimientos	5	40
Cosautlán	Cosautlán	Defunciones y nacimientos	NA	NA
Ixhuacán	Ixhuacán de los Reyes	Defunciones y nacimientos	NA	NA
<i>Obtenidos del Registro Parroquial de la Parroquia de Nuestra Señora de Cosautlán²</i>				
Cosautlán	Cosautlán	Bautizos, defunciones y matrimonios	5	20
Ixhuacán	Ixhuacán de los Reyes	Bautizos, defunciones y matrimonios	NA	NA
Ayahualulco	Ixhuacán de los Reyes	Bautizos	NA	NA
<i>Obtenidos del Padrón de San Marcos, Cosautlán e Ixhuacán de los Reyes de 1791³</i>				
Cosautlán	Tlaltetela	Censo	8	43
Ixhuacán	Coatepec	Censo	22	128
Total				695

¹ (Archivo General del Registro Civil del Estado de Veracruz, 1949), analizado con FamilySearch;

² (Parroquias Católicas de Veracruz, 1978), analizado con FamilySearch; ³ material no publicado consultado en la biblioteca municipal de Coatepec, Veracruz.

Un total de 695 registros fueron indexados en una base de datos conteniendo información de alguna de las siguientes categorías:

- nombre,
- apellido paterno,
- apellido materno,
- nombre y apellidos de padre y madre,
- nombre y apellido de abuelos,
- año y lugar de nacimiento,
- año y lugar de bautizo,
- año y lugar de matrimonio,
- nombre y apellido del cónyuge o la cónyuge,
- año y lugar de defunción,
- causa de defunción,
- número de folio, página y libro de registro,
- y notas adicionales.

Datos genéticos

Muestras de ADN

Las muestras de ADN utilizadas pertenecen a 47 individuos con síntomas de SCA7 o a familiares de primer grado de una persona con síntomas de SCA7. Las muestras se agrupan en 18 familias provenientes de los municipios con reportes de SCA7 en la zona central de Veracruz, México, una familia proveniente de Castilla y León y dos más de Castilla-La Mancha, España (Tabla 5).

El material genético de los individuos de Veracruz fue extraído de muestras de sangre en el 2014 por el equipo de la Dra. Petra Yescas Gómez en el laboratorio de Neurogenética y Biología Molecular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN) de la Ciudad de México, las cuales han permanecido a su resguardo en dicho instituto y se colectaron para los objetivos de investigación del estudio de García-Velázquez *et al.* sobre la SCA7 en Veracruz en el 2014. Los participantes firmaron una carta de consentimiento informado aprobado por el comité de Ética en Investigación del INNN.

Tabla 5. Orígenes de los datos genéticos.

México			
<i>Genotipificadas con Illumina's OmniExpress BeadChip</i>			
Localidad	Municipio	Fuente de la muestra	n
Coatepec	Coatepec, Ver.	García-Velázquez <i>et al.</i> 2014 y este estudio	2
Limones	Cosautlán, Ver.	García-Velázquez <i>et al.</i> 2014	4
Lomas de los Carmona	Soledad de Doblado, Ver.	García-Velázquez <i>et al.</i> 2014	2
Monte Blanco	Teocelo, Ver.	García-Velázquez <i>et al.</i> 2014	5
Teocelo	Teocelo, Ver.	García-Velázquez <i>et al.</i> 2014	3
Tlaltetela	Tlaltetela, Ver.	García-Velázquez <i>et al.</i> 2014	9
Xalapa	Xalapa, Ver.	García-Velázquez <i>et al.</i> 2014	6
Xico	Xico, Ver.	García-Velázquez <i>et al.</i> 2014	2
<i>Genotipificadas con Affymetrix SNP 6.0</i>			
Tlaltetela	Tlaltetela, Ver.	García-Velázquez <i>et al.</i> 2014	3

España

Genotipificadas con Illumina's OmniExpress BeadChip

Provincia	Comunidad autónoma	Fuente de la muestra	n
Provincia de Madrid	Comunidad de Madrid	Este estudio	3
Provincia de Burgos	Comunidad de Castilla y León	Este estudio	4
Provincia de Guadalajara	Comunidad de Castilla-La Mancha	Este estudio	3
Total			51

El material genético de los individuos de España fue extraído de muestras de frotis bucal colectadas en el 2021, utilizando el kit de extracción MagMAX™ DNA Multi-Sample Ultra 2.0 Kit. El proceso de extracción fue llevado a cabo en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). El ADN se extrajo de las células epiteliales de cada individuo presentes en hisopos de algodón. Se obtuvieron concentraciones y cantidades de material genético variadas entre las diferentes muestras (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de extracción de ADN de hisopados bucales.

ID	Localización	Concentración QIUBIT	Volumen total de muestra
A1	Comunidad de Castilla y León	0.882 ng/μl	89 ml
A2	Comunidad de Castilla y León	0.778 ng/μl	89 ml
A3	Comunidad de Castilla y León	0.928 ng/μl	89 ml
A4	Comunidad de Castilla y León	5.78 ng/μl	89 ml
A5	Comunidad de Castilla-La Mancha	4.48 ng/μl	96 ml
A6	Comunidad de Castilla-La Mancha	9.62 ng/μl	96 ml
A7	Comunidad de Castilla-La Mancha	17.2 ng/μl	96 ml
A8	Comunidad de Madrid	4.40 ng/μl	96 ml
A9	Comunidad de Madrid	9.38 ng/μl	96 ml
A10	Comunidad de Madrid	8.04 ng/μl	96 ml

Evaluación de la calidad del ADN

Se tomaron muestras de ADN resguardadas en el INNN, las cuales fueron descongeladas y se les realizó un análisis de calidad y concentración debido a que el material genético pudo haber sufrido alteraciones durante su almacenamiento. Para verificar la viabilidad para genotipificación, se utilizó el protocolo propuesto por Granero et al. (2014) para analizar los parámetros pureza, integridad y concentración.

Para la pureza y concentración, se obtuvieron medidas espectrofotométricas (densidad óptica DO) con el equipo Nanodrop® 2000 a longitudes de onda de 260 nm y 280 nm (relación A260/A280). Para determinar la integridad de las muestras de ADN, se realizaron corrimientos electroforéticos en geles de agarosa teñidos con bromuro de etidio como colorante y se aplicó un voltaje de 100 v durante 45 min (las evaluaciones para cada muestra están en la tabla 1 de los Anexos).

Como criterio de calidad, y siguiendo el protocolo de Granero *et al.*, aquellas muestras con una puntuación de calidad menor a los valores de referencia de cada prueba fueron excluidas del conjunto. Un total de 37 muestras de ADN cumplieron con los requisitos y fueron seleccionadas para la etapa de genotipificado (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados de la evaluación de la calidad de las muestras de ADN.

Parámetro	Prueba	Valores de referencia mínimos	Muestras aprobadas
Concentración	Nanodrop®	75 ng/μl	179
Pureza	Relación A260/A280	1.8/2.0	86
Integridad	Gel de agarosa	ADN genómico de alto peso molecular (evaluación por observación)	48

Dentro de las muestras que cumplieron los requisitos de calidad, se seleccionaron 48 que cumplían con las características de integridad y pureza que requería el estudio. Posteriormente, se cargaron con una nueva codificación en una placa de microarreglo con 10 μl de volumen por muestra diluyendo o concentrando cada una hasta obtener valores de concentración entre 75 ng/μl y 85 ng/μl. Se realizó una

evaluación final de integridad por gel de agarosa antes de la genotipificación (Figura 4).

Genotipificación

Las 48 muestras de ADN fueron analizadas mediante con el microarreglo Illumina's OmniExpress BeadChip para obtener genotipos de 714,328 marcadores de un solo nucleótido (SNPs por sus siglas en inglés: *Single Nucleotide Polymorphism*). Los microarreglos fueron procesados en la Unidad de Microarreglos del INMEGEN. El conjunto de datos resultante fue etiquetado como SCA7ESVER y guardado en formato PED y MAP del programa PLINK (Purcell et al., 2007). Se incluyó un duplicado como control positivo dado que ya había sido genotipificado con el mismo microarreglo en un proyecto previo.

Adicionalmente, se incluyeron los datos genéticos de un trío familiar de la localidad de Tlaltetela, a resguardo en el INNN, que fue genotipificada en 2014 a partir de muestras de sangre con el chip de Affymetrix SNP 6.0 del cual se obtuvieron 906,703 marcadores SNPs. Los datos de este trío fueron incluidos con el objetivo de incrementar el tamaño del número de muestras de la localidad de Tlaltetela.

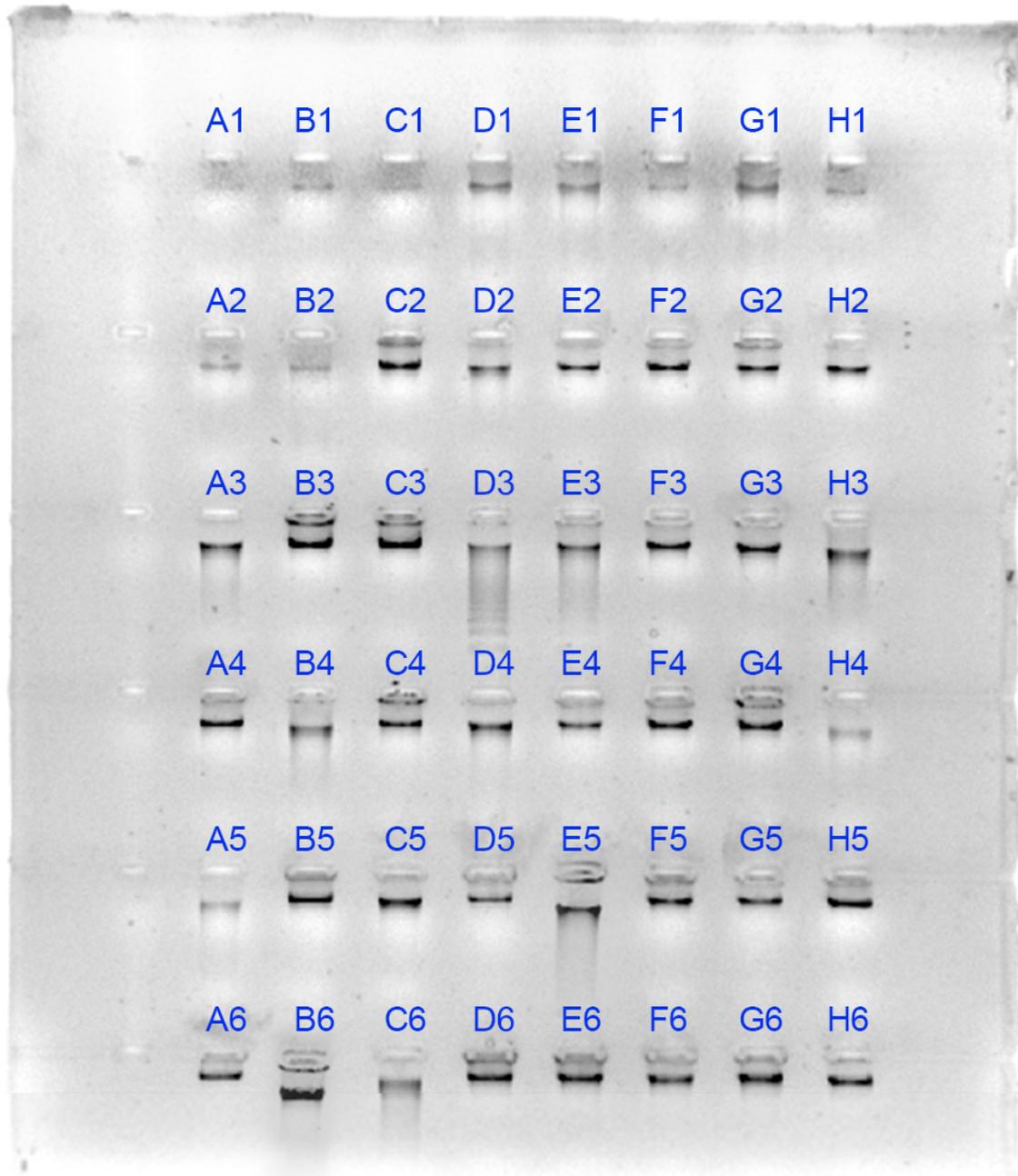


Figura 4. Gel de agarosa de las 48 muestras de la placa de microarreglo con la nueva codificación de etiquetas de los individuos. Las bandas horizontales oscuras son evidencia de la concentración del ADN (muestra C3), mientras que la presencia de barridos bajo estas bandas puede indicar una degradación en la calidad del material genético (muestra D3).

Métodos

Manejo de datos genómicos

Controles de calidad

El conjunto de datos genómicos SCA7VERES fue convertido al formato de archivo binario de PLINK (Purcell et al., 2007) para mejorar la eficiencia en el procesamiento de la información. Se aplicaron controles de calidad con el mismo programa para verificar la concordancia de la muestra duplicada (esto es, verificar la concordancia con los genotipos previamente obtenidos en una genotipificación anterior del mismo individuo) y la concordancia de sexo de las muestras (concordancia del sexo inferido de los datos genómicos con el sexo reportado u obtenido de los registros); así como detectar errores en el genotipificado (detectar marcadores o individuos con una tasa alta de información faltante) y otros fenómenos como contaminación, alelos de baja frecuencia, y efectos de grupo o lote.

Para la concordancia de la muestra duplicada, se añadió al conjunto de datos los genotipos del individuo previamente genotipificado con el mismo microarreglo y se utilizó el comando *-genome* de PLINK permite calcular los valores *pi-hat* (estimador del IBD, del inglés *identity by descent*, o parentesco entre individuos). La muestra duplicada mostró un valor de *pi-hat* de 1 con respecto al individuo previamente genotipificado, lo cual indica que corresponde al mismo individuo de acuerdo a lo esperado.

Para la concordancia del sexo inferido de los genotipos con el sexo reportado u obtenido de los registros, se utilizó el comando *-check-sex* de PLINK para calcular el valor F. Este valor estima la tasa de homocigosidad en la pareja de cromosomas sexuales de un individuo, un valor de $F > 0.9$ es atribuible al sexo masculino y un valor de $F < 0.35$ es atribuible al femenino. Todas las muestras tuvieron concordancia entre su sexo inferido y su sexo reportado a excepción de un individuo, el cual se excluyó de la cohorte de estudio (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados la concordancia de sexo.

ID	F	Sexo inferido	Sexo reportado	Concordancia
A1	0.9915	Masculino	Masculino	Sí
A2	-0.03061	Femenino	Femenino	Sí
A3	0.992	Masculino	Masculino	Sí
A4	0.9913	Masculino	Masculino	Sí
A5	0.9922	Masculino	Masculino	Sí
A6	0.1057	Femenino	Femenino	Sí
B1	0.9917	Masculino	Masculino	Sí
B2	0.993	Masculino	Masculino	Sí
B3	0.007943	Femenino	Femenino	Sí
B4	0.03776	Femenino	Femenino	Sí
B5	0.9913	Masculino	Masculino	Sí
B6	0.992	Masculino	Masculino	Sí
C1	0.008992	Femenino	Femenino	Sí
C2	-0.06889	Femenino	Femenino	Sí
C3	0.1285	Femenino	Femenino	Sí
C4	0.992	Masculino	Masculino	Sí
C5	0.9924	Masculino	Masculino	Sí
C6	0.9922	Masculino	Femenino	No
D1	-0.03814	Femenino	Femenino	Sí
D2	-0.01141	Femenino	Femenino	Sí
D3	0.09617	Femenino	Femenino	Sí
D4	0.9924	Masculino	Masculino	Sí
D5	0.9922	Masculino	Masculino	Sí
D6	0.992	Masculino	Masculino	Sí
E1	-0.02644	Femenino	Femenino	Sí
E2	0.9926	Masculino	Masculino	Sí
E3	0.9931	Masculino	Masculino	Sí
E4	0.9931	Masculino	Masculino	Sí
E5	0.9933	Masculino	Masculino	Sí
E6	0.9922	Masculino	Masculino	Sí
F1	-0.007086	Femenino	Femenino	Sí
F2	-0.03257	Femenino	Femenino	Sí
F3	0.04065	Femenino	Femenino	Sí
F4	0.9937	Masculino	Masculino	Sí
F5	0.9926	Masculino	Masculino	Sí
F6	0.9924	Masculino	Masculino	Sí
G1	0.9935	Masculino	Masculino	Sí
G2	-0.1243	Femenino	Femenino	Sí
G3	0.9929	Masculino	Masculino	Sí
G4	0.9914	Masculino	Masculino	Sí
G5	0.3275	Femenino	Femenino	Sí
G6	0.9933	Masculino	Masculino	Sí
H1	0.06973	Femenino	Femenino	Sí
H2	0.04733	Femenino	Femenino	Sí
H3	-0.07516	Femenino	Femenino	Sí
H4	0.02801	Femenino	Femenino	Sí
H5	0.9918	Masculino	Masculino	Sí
H6	0.9922	Masculino	Masculino	Sí

Para detectar y filtrar errores en el genotipado, se utilizó el comando `-mind` de PLINK con un umbral de 0.1 para remover a los individuos con más del 10% de información faltante, y el comando `--geno` del mismo programa con un umbral de 0.1 para remover marcadores SNPs con más del 10% de información faltante (Figura 5).

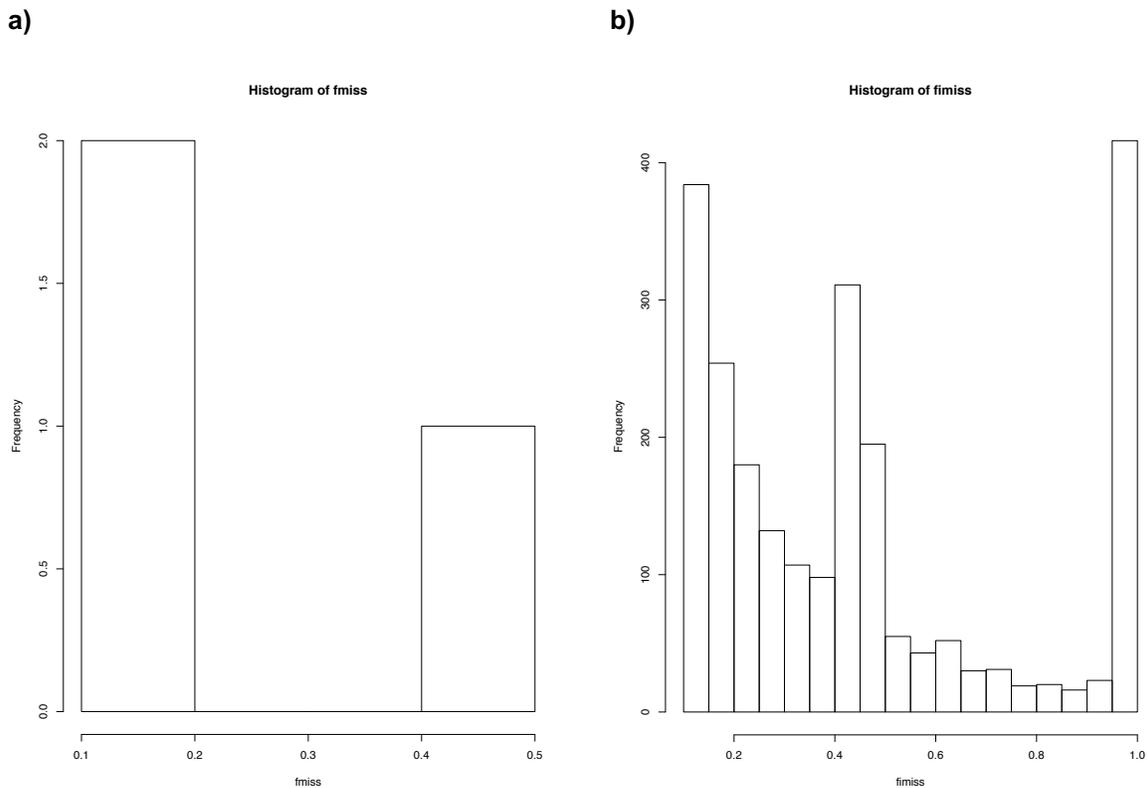


Figura 5. Individuos y marcadores genéticos filtrados por los controles de calidad. **a)** Histograma que muestra la frecuencia (eje y) del porcentaje de marcadores SNPs con más del 10% de información faltante (eje x). **b)** Histograma que muestra la frecuencia (eje y) del porcentaje de individuos con más del 10% de marcadores SNPs faltantes (eje x).

Para detectar posible contaminación en las muestras, se utilizó el comando `-het` de PLINK para estimar los coeficientes de endogamia o valores de heterocigosidad de cada muestra. Valores atípicamente altos de heterocigosidad, relativa al resto de individuos del mismo conjunto de datos (también conocida como heterocigosidad inflada), puede ser indicio de una muestra contaminada (Zhao et al., 2018). Ningún individuo mostró valores atípicamente altos de heterocigosidad, siendo el mayor

0.067, lo cual es indicativo de una alta endogamia dentro del conjunto, pero no de una posible contaminación de muestras.

Para identificar SNPs con baja frecuencia, se utilizó el comando *-maf* de PLINK con un umbral de 0.05, lo que permite identificar aquellos SNPs cuya frecuencia del alelo menor es del 5% o menor. Estas variantes raras pueden ser problemáticas tanto para el agrupamiento de las muestras como para hacer GWAS ya que estas posiciones resultan tener baja heterocigosidad y ser poco informativas (Zhao et al., 2018).

Por último, se identificaron variantes asociadas a errores de lote. Los errores de lote son variaciones sistemáticas producidas por genotipificar los datos en lotes, es decir en diferentes momentos o laboratorios, y son potenciales fuentes de sesgos (Zhao et al., 2018). Para ello se realizó una simulación de asociación GWAS de casos y controles en dos conjuntos de datos diferentes que fueron genotipificados con el mismo microarreglo utilizado en la cohorte de este estudio, que son también de población mexicana y que no tienen ninguna enfermedad asociada. Para esto se mezclaron ambos conjuntos con un panel poblacional de referencia global (panel descrito en la Tabla 10) y se realizó un análisis de componentes principales. Posteriormente se realizó una nueva integración de estos dos sets y con el comando *--logistic* de PLINK se realizó el estudio de asociación (GWAS) tomando en cuenta los primeros 4 componentes principales como covariables. Finalmente, se obtuvo una lista de SNPs con probabilidad de asociación menores a 0.05. Debido a que no hay un fenotipo distintivo asociado a estos dos conjuntos, aquellos SNPs dentro de esta lista estarían asociados a un posible error de lote. Estos SNPs fueron excluidos del set de datos de la cohorte de este estudio.

Otro control de calidad adicional es la concordancia de parentesco, es decir, la concordancia entre el parentesco inferido (utilizando el programa KING, acrónimo que corresponde a Kinship-based INference for Gwas (Manichaikul et al., 2010)) y el parentesco reportado en el caso de las familias que están dentro de esta cohorte. Todos los individuos tuvieron concordancia entre el parentesco inferido con KING y

el parentesco reportado. Los resultados de este control adicional se explican en el capítulo de resultados junto con la red de parentescos.

Al finalizar todos los controles de calidad se eliminaron del conjunto de datos un total de 27,749 SNPs (ausencia de marcadores en individuos, marcadores con baja frecuencia alélica y marcadores asociados a error de lote) y un individuo (discordancia de sexo). La tabla siguiente resume los controles de calidad aplicados a este set de datos con los programas PLINK y KING (Tabla 9).

Tabla 9. Resumen de los controles de calidad aplicados con el programa PLINK¹ y KING².

Control de calidad	Comando	Descripción	Valor/referencia	Filtrado
Muestra control	PLINK <i>--genome</i>	Verificar duplicidad de la muestra control	$\hat{p}i = 1$ (duplicada)	NA
Concordancia de sexo	PLINK <i>--check-sex</i>	Concordancia entre sexo inferido y sexo reportado	$F > 0.9$ masculino $F < 0.35$ femenino	1 individuo
Individuos con ausencias	PLINK <i>--mind</i>	Remover individuos con marcadores faltantes	> 0.1	0 individuos
Marcadores con ausencias	PLINK <i>--geno</i>	Remover marcadores faltantes en individuos	> 0.1	5,167 SNPs
Heterocigosidad	PLINK <i>--het</i>	Detectar niveles atípicamente altos de heterocigosidad	NA	0 individuos
Variantes raras	PLINK <i>--maf</i>	Remover marcadores con baja frecuencia alélica	0.05	20,582 SNPs
Error de lote	PLINK <i>--logistic</i>	Remover marcadores asociados a error de lote	$p < 0.05$	2,000 SNPs
Concordancia de parentesco	KING	Concordancia entre los parentescos inferidos y los parentescos reportados	NA	NA
			Total	1 individuo y 27,749 SNPs

¹ Purcell et al., 2007, ² Manichaikul et al., 2010.

Poblaciones de referencia

Las poblaciones de referencia son necesarias para comparar los datos genómicos de la cohorte de este estudio con datos genómicos provenientes de personas originarias de diversas regiones geográficas. Esta comparación ayuda a agrupar a los individuos por similitud genética y a asignar porcentajes ancestrales a cada uno, tanto a nivel global, es decir usando la información de todo el genoma, como a nivel local, o por segmentos dentro de cada cromosoma. Estos segmentos dentro de los cromosomas corresponden a haplotipos.

Se eligieron poblaciones de referencia concordantes con la historia demográfica de la cohorte de estudio: población mestiza de Veracruz con orígenes ancestrales del sur de Europa, del centro y oeste de África y de las poblaciones amerindias de Mesoamérica; y basado en los antecedentes de este estudio que señalan un posible origen en Europa, específicamente en Finlandia o el País Vasco (Magaña et al., 2013; Velázquez-Pérez et al., 2015). Se integraron un total de 61 poblaciones de referencia que corresponden a 5,034 individuos provenientes de bases de datos de diferentes proyectos como son HapMap3, 1000 genomas (1KG), entre otros proyectos (Tabla 10).

Integración de los datos

Para realizar la estimación de ancestría global, se integraron los datos genómicos de la cohorte de estudio, los datos de las poblaciones de referencia y los datos de un trío familiar con SCA7 previamente genotipificado. Debido a que los datos de las poblaciones de referencia fueron genotipificados con diversas plataformas genómicas, los marcadores SNPs pueden ser diferentes. Las diferencias entre estos marcadores ocasionan que en la integración de datos se pierdan aquellos que no son compartidos entre los diversos conjuntos de datos (Figura 6). La integración de las bases de datos se realizó con PLINK (Purcell et al., 2007). Después del filtrado de los controles de calidad y de la integración, se obtuvo un conjunto final de 5,052 individuos y 68,000 marcadores SNPs (Figura 7).

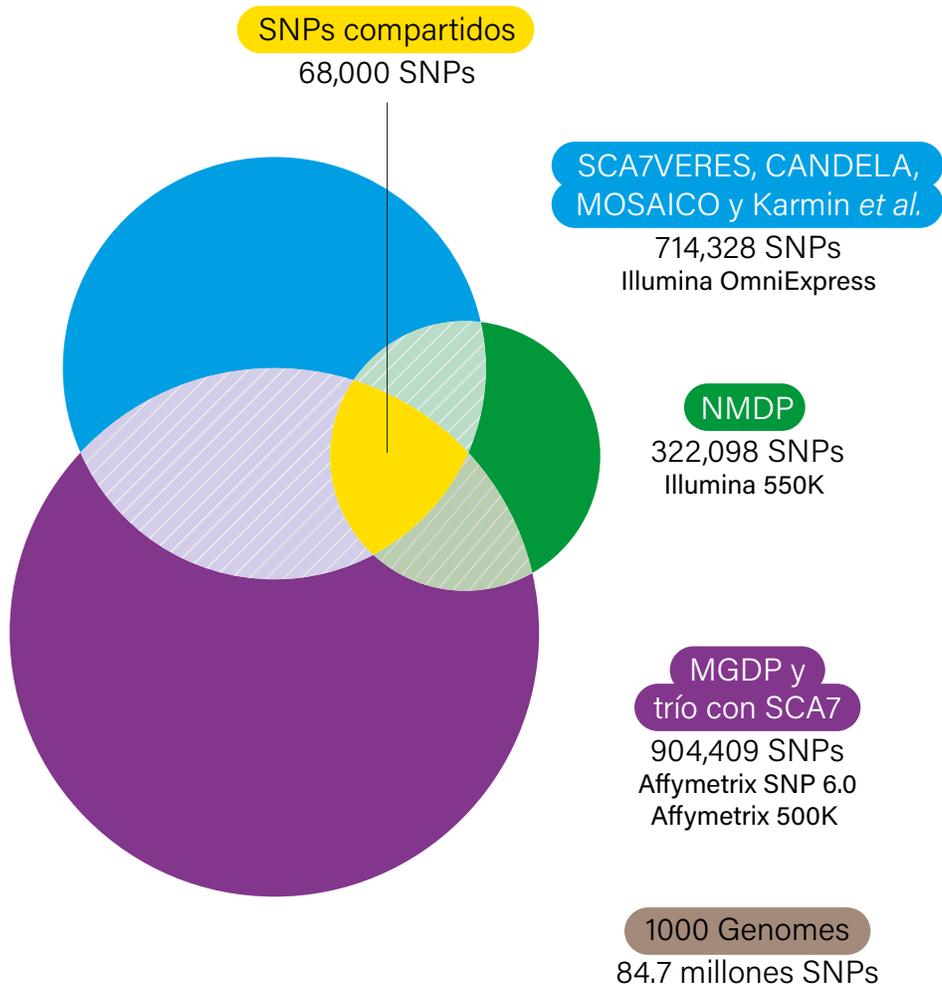


Figura 6. Esquema de la integración de las bases de datos que conforma las poblaciones de referencia. Los círculos color azul (cohorte de este estudio), verde, y morado representan las bases de datos genómicas tanto para la cohorte de estudio como para las poblaciones de referencia. Cada una muestra la cantidad de marcadores SNPs y la plataforma genómica utilizada en su genotipado. El tamaño de cada círculo representa la cantidad de SNPs que tienen los individuos de esas bases. Las porciones con rayas diagonales representan los marcadores SNPs compartidos entre las bases. La porción en color amarillo representa los SNPs compartidos por todas las bases de datos. La base de datos de 1KG sale de la escala del gráfico por la cantidad de SNPs, pero las demás bases comparten todos sus marcadores SNPs con esta última.

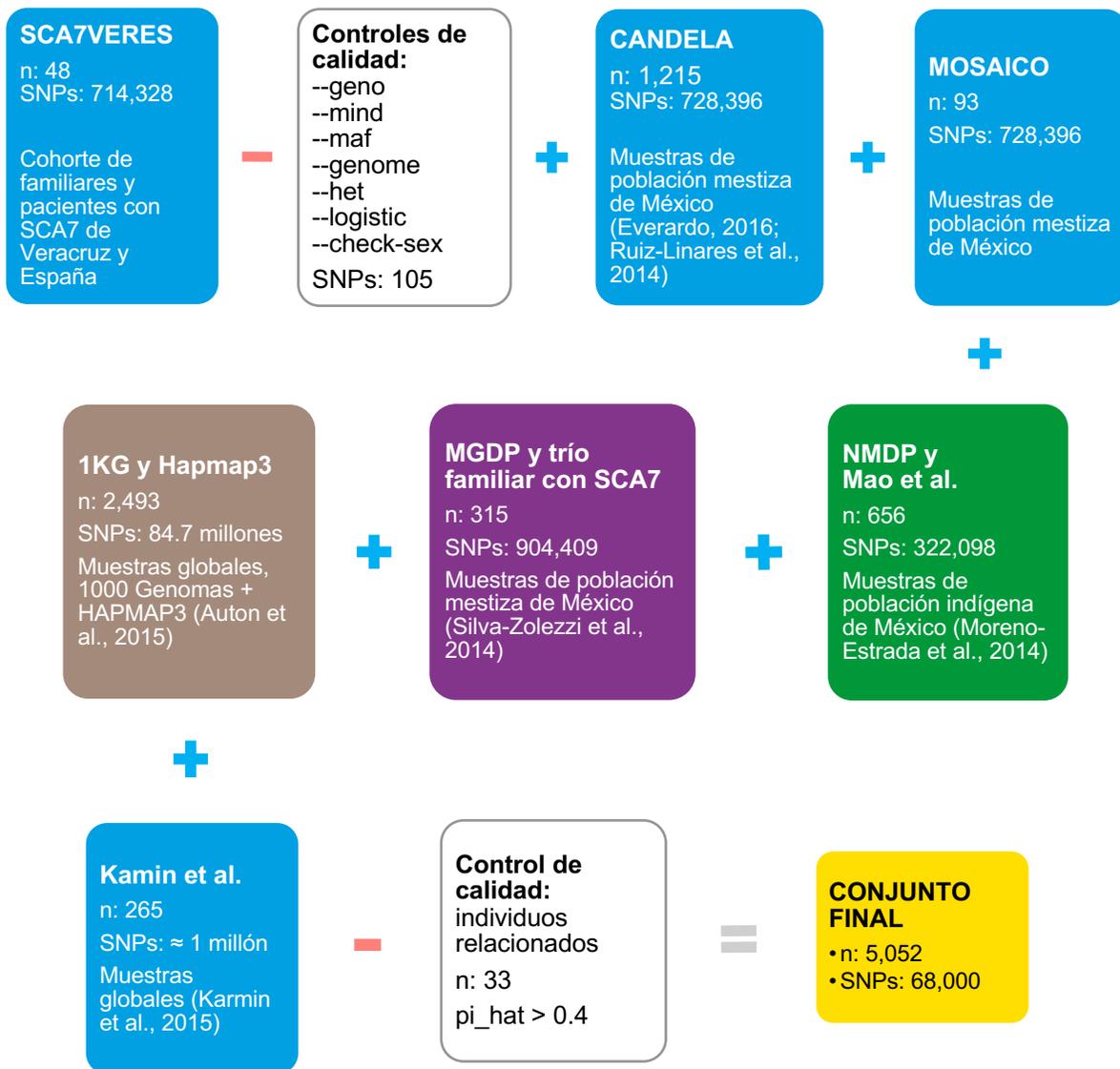


Figura 7. Flujo de integración de datos y controles de calidad. Los signos de – indican la reducción de información genética debido a controles de calidad. Los signos de + indican la integración con bases de datos de referencia. Cada cuadro tiene un color dependiendo del tipo de microarreglo utilizado para su genotipado: azul para Illumina OmniExpress, café para datos de genoma completo del proyecto de 1KG, morado para Affymetrix SNP 6.0 y Affymetrix 500K, y verde para Illumina 550K.

Estructura poblacional

Red de parentesco

Se realizó una inferencia del grado de relación familiar entre los individuos con el programa KING (Manichaikul et al., 2010) para analizar la red de parentesco en esta cohorte (además de servir como un control de calidad). KING calcula los valores del coeficiente de parentesco entre cada par de individuos del conjunto de datos y asigna un grado de parentesco que va desde el primero hasta el cuarto. KING también puede inferir el tipo de parentesco en los primeros grados pudiendo asignar etiquetas a las relaciones de padre-hijo y las de hermanos completos (hermanos de la misma madre y del mismo padre). Sin embargo, dada la estrecha cercanía de las muestras y las localidades, para inferir relaciones con mayores grados de parentesco se utilizó también el programa IBIS (acrónimo de IBId Segment calling algorithm) que permite inferir hasta el séptimo grado de relación entre dos individuos (Seidman et al., 2020). Los resultados de la inferencia de parentesco se graficaron con CytoScape 3.8 (Shannon et al., 2003), el cual permite visualizar redes complejas.

Análisis de componentes principales

El análisis de componentes principales (PCA por sus siglas en inglés: *Principal Component Analysis*) es una técnica utilizada para transformar un conjunto de variables correlacionadas en un nuevo conjunto de variables no correlacionadas. Esta técnica permite visualizar la variación de un conjunto de datos cuando existen una gran cantidad de variables (Holland, 2019; Wold et al., 1987). En la gráfica de componentes principales se muestran los primeros componentes que son los que explican la mayor proporción de la variación del conjunto de datos. La gráfica permite visualizar una dispersión en donde cada punto representa un individuo y, de esta manera, identificar grupos visualmente. La matriz de datos del conjunto final contiene 5,052 filas, que corresponden al número de individuos, y 68,000 columnas, que corresponden a los marcadores genéticos y que representarían a las variables.

El PCA y sus gráficas se realizaron con paqueterías de R en RStudio (RStudio Team, 2020).

Ancestría global

Se utilizó el programa ADMIXTURE (Alexander & Novembre, 2009) para estimar la estructura genética de los individuos, en el cual, dado K , se generan K grupos por similitud genética en un conjunto de datos. El resultado de este cálculo genera una matriz con los porcentajes de cada grupo o componente ancestral (K) para cada individuo del conjunto de datos.

Para elegir el número de K que mejor se ajusta al conjunto de datos se utiliza la técnica de validación cruzada implementada en el mismo programa ADMIXTURE. El valor de K con menor error de validación cruzada correspondería a la estimación más robusta (Lawson et al., 2018).

El conjunto de datos de este trabajo se calculó de $K = 3$ a $K = 25$ componentes ancestrales, donde para $K = 3$ generalmente corresponden los 3 grupos poblacionales ancestrales principales (americano, africano y europeo) y, de esta manera, el número de K se va incrementando consecutivamente hasta llegar a 25 grupos ancestrales. Estos grupos ancestrales no necesariamente corresponden a grupos étnicos determinados, sino que pueden ser conjuntos de muestras que se agrupan por similitud pues comparten dinámicas demográficas y, generalmente, espacios geográficos similares.

Los resultados se visualizaron en gráficas de barras, las cuales son una forma de representar los resultados de la inferencia de ancestría global en cada individuo o en las medias de las poblaciones de referencia mostrando una barra compuesta por las proporciones atribuidas a los K componentes ancestrales. Las gráficas de barras se construyeron con RStudio (RStudio Team, 2020).

Ancestría local

La estructura genética también puede observarse dentro de cada cromosoma. A diferencia de la ancestría global, la ancestría local infiere el origen ancestral de segmentos cromosómicos de un individuo.

Los métodos para estimar la ancestría local requieren conocer la estructura haplotípica por lo cual es necesario fasear los genotipos. Un haplotipo es una combinación de alelos que se transmiten juntos en un cromosoma. El faseo es un proceso en el cual se asignan los alelos de cada SNP al cromosoma paterno o materno que hereda un individuo (Tewhey et al., 2011). Los datos genómicos de la cohorte de este estudio fueron faseados con el programa SHAPEIT2 (Delaneau & Marchini, 2014), señalando en el archivo de información familiar los dúos y tríos familiares (padre o madre con hijo o hija) como ha sido recomendado por O'Connell et al. para trabajar con poblaciones con alto nivel de parentesco (O'Connell et al., 2014). Dada la naturaleza de las muestras y su estrecha cercanía familiar, también se utilizó la función `--duohmm` de SHAPEIT2 para realizar el faseo en este conjunto de datos pues no solo existen tríos familiares sino diferentes grados de parentesco en una red compleja de relaciones (O'Connell et al., 2014).

Una vez que los datos genómicos están faseados, la ancestría local se infiere con el programa RFMix (Maples et al., 2013), la cual es obtenida dividiendo cada cromosoma en segmentos o ventanas y entrenando un bosque aleatorio (conjunto de árboles filogenéticos que dependen de los valores de un vector aleatorio) para distinguir las ancestrías de cada segmento utilizando datos de poblaciones de referencia. Las probabilidades de cada árbol del bosque aleatorio son sumadas para determinar la ancestría más probable de cada ventana. Posteriormente, se realizan iteraciones de esperanza-maximización (EM) con las ancestrías asignadas en el paso anterior para refinar el resultado (Maples et al., 2013). Para este trabajo se definió un tamaño de ventana de 0.2 cM, que corresponde a la distancia máxima entre dos marcadores SNPs contiguos en el conjunto de datos; 3 iteraciones de EM, ya que la precisión no aumenta significativamente arriba de este número (Maples et al., 2013); y un tamaño de 5 nodos para 100 árboles por bosque aleatorio, siguiendo

las recomendaciones previas (Maples et al., 2013; Secolin et al., 2019). Los resultados de la inferencia de ancestría local, incluyendo el haplotipo donde se encuentra la mutación de la SCA7, fue graficada con paqueterías de RStudio.

Genealogías

Una genealogía es una representación gráfica de las relaciones de parentesco dentro de una familia o población. Las genealogías, también llamadas pedigrís, utilizan una simbología específica para indicar aspectos de género, relaciones de parentesco, aspectos médicos o epidemiológicos y temporalidad generacional (Tabla 11).

Con los datos genealógicos obtenidos de las entrevistas (Anexo 1) y de los registros civiles y parroquiales (Tabla 4), se construyeron 40 genealogías con el programa Cyrilic 3.0 (Cherwell Scientific, 2021) que corresponden a familias de las localidades de Tlaltetela, Limones y Tuzamapan, y un árbol genealógico extensivo que enlaza a la mayoría de estas 40 familias.

Tabla 11. Simbología utilizada en las genealogías.

	Sexo masculino		Fallecido/a		Relación filial
	Sexo femenino		Diagnosticado/a médicamente		Relación padres-hijos
	Afectado/a		Varios individuos del mismo sexo resumidos		Posible afectado/a
	<i>Proband</i> o inicio de la genealogía		Relación de matrimonio		

Capítulo 4. Resultados

Geografía histórica de la zona central de Veracruz

Una fila de casas aparecía en el horizonte, señal de que el próximo pueblo se encontraba cerca. Avancé por el camino al camposanto, como se me había indicado en el pueblo de Limones al preguntar por el sendero a Tlaltetela, y llegué al sitio de La Antena. Desde ahí me pude dar cuenta de la ironía de la distancia: Tlaltetela se encontraba justo enfrente, a una distancia un poco mayor a 2 kilómetros en línea recta; pero al mismo tiempo se extendía frente a mí un enorme cañón de 300 metros de profundidad (Figura 8).



Figura 8. Panorámica del cañón del Río de los Pescados. Limones y Tlaltetela se ubican en los bordes de ambos costados del cañón. Elaboración propia.

El sendero para cruzar el cañón del Río de los Pescados a la altura de Tlaltetela es uno de los varios caminos que existen en la zona desde la época prehispánica y que se fortaleció como ruta regional en sentido norte-sur durante la época colonial y la época moderna (Millette, 1995). El sendero puede cruzarse hoy en día tanto en animales de carga como a pie atravesando un puente colgante sobre el río. El cañón o barranca entre estos pueblos tiene una profundidad de 300 a 360 metros dependiendo de si se considera el punto más alto el borde del cañón o los centros urbanos de ambos pueblos.

No se trata de la única barranca, como son llamadas localmente, la que separa a los municipios de Cosautlán y Tlaltetela. La región central de Veracruz, comprendida entre los volcanes Cofre de Perote y Pico de Orizaba, se caracteriza por tener una pendiente abrupta en su costado oeste (donde se delimita por estos volcanes y la Sierra Madre Oriental) que gradualmente baja su intensidad hacia el este a medida que se acerca al nivel del mar en el Golfo de México. Pocos cerros se alzan en esta región que no están conectados con la Sierra Madre Oriental. Sin embargo, existen profundas barrancas y cañones esculpidos por las fuerzas de los ríos y del viento y que transcurren en dirección este-oeste. Estos accidentes en forma de estrías delimitan porciones de tierra que ante la ausencia de mayores elevaciones son mayormente planas y son consideradas mesas o mesetas.

En las mesetas o llanos de la zona central de Veracruz se pueden encontrar climas diversos que van del templado-frío en las cercanías de la sierra, al cálido y seco acercándose a la costa. La zona intermedia, donde se encuentran los poblados de Limones y Tlaltetela, son propicias para la agricultura del café, la caña de azúcar, los cítricos, entre otros. En las barrancas de esta zona se forman microclimas y debido a su profundidad se presentan entornos tropicales en sus fondos. En algunas porciones de los fondos, y en algunas de sus laderas menos escarpadas, se cultivan también frutos tropicales como el mango y el limón, y en sus ríos se practica la pesca.

Históricamente, las barrancas, cañones y montañas de esta región han supuesto una barrera geográfica para el flujo humano. No obstante, tanto los pueblos que

desde la época prehispánica han considerado a este lugar como su hogar, así como otros grupos que con su tránsito convirtieron algunos de sus caminos en los más recorridos del país durante varios siglos, han sorteado los desafiantes retos que interpone la accidentada geografía.

La historia detrás de la alta prevalencia de la SCA7 es también la historia de los pueblos de esta región. Es por ello que se describirán los acontecimientos históricos que impactaron a la población de esta región teniendo presente el papel que desempeñaron los caminos en la configuración poblacional.

Geografía histórica y poblacional

La llegada de población europea y el camino real

Desde la época prehispánica han existido rutas y senderos, como el de Limones a Tlaltetela, que atraviesan las barrancas y comunican las mesetas en sentido norte-sur. También ha habido caminos que comunican la costa con el altiplano en sentido este-oeste. Estos senderos siguieron siendo utilizados durante la colonización europea para integrar los pueblos de la región (Millette, 1995). Las dos rutas principales que comunicaban el centro del país con la costa del Golfo en la época colonial delimitan también la zona de barrancas del centro de Veracruz. Al norte se encontraba la ruta de Xalapa, la cual bordeaba la ladera norte del Cofre de Perote y descendía entre los valles de los ríos Actopan y Antigua (otro nombre dado al río de Los Pescados). Al sur estaba la ruta de Orizaba y Córdoba, la cual se extendía al sur del Pico de Orizaba y llegaba a la llanura costera de Veracruz después de su paso por la ciudad de Córdoba.

Cuando Cortés y sus huéspedes realizaron su recorrido inicial para llegar a México-Tenochtitlán desde la recién fundada Villa Rica de la Veracruz, lo hicieron siguiendo la ruta de Xalapa, la cual, de acuerdo con las narraciones de los recién llegados, ya contaba con núcleos de población (Florescano, 1968). Al realizar el ascenso desde

Zempoala, los españoles pasaron por Xalapa donde fueron alimentados por los nativos que eran aliados de los totonacos. Aunque estos habitantes no hablaban la lengua totonaca sino la lengua náhuatl, se los consideraba parte del Totonacapan (Melgarejo Vivanco, 1946). Desde ahí se dirigieron hacia Xicochimalco, hoy Xico, y después continuaron hacia Teoizhuacán, hoy Ixhuacán de los Reyes (Melgarejo Vivanco, 1969). Este último poblado era el centro de poder político regional y servía de enlace con el altiplano. Posterior a la conquista, Ixhuacán se convirtió por un breve momento en parte del camino real a Veracruz por la ruta de Xalapa. Sin embargo, aunque la ruta por Xalapa persistió como el camino preferido entre la costa y la capital, se modificó el ascenso al altiplano por la ladera norte del Cofre de Perote, dejando fuera de la ruta a Xico e Ixhuacán. Con el establecimiento de la nueva ruta de Xalapa por la ladera norte, se fundaron varios pueblos y ventas como Perote, Las Vigas, Banderilla o Rinconada, las cuales se encuentran a lo largo del camino.

Fue tal la importancia de esta ruta del camino real México-Veracruz en la época colonial que, a pesar de que Xalapa no poseía el nivel de importancia que tenía Ixhuacán durante la época prehispánica, se fijó su destino como punto rector de la región (Martí Capitanachi et al., 2020). Xalapa posiciona su poder religioso cuando los frailes franciscanos comenzaron la construcción de un convento en 1534 y congregaron a sus pobladores en distintos barrios (Melgarejo Vivanco, 1969). En un inicio, los religiosos mendicantes organizaron la vida de los pueblos donde llegaron con su misión evangelizadora durante el primer siglo de la colonia, partiendo siempre desde el convento de Xalapa. No obstante, fueron reemplazados posteriormente por el clero secular y de esta manera se establecieron las parroquias de la región. En el caso de Xalapa, la parroquia se construye en 1641 (Melgarejo Vivanco, 1969).

El camino México-Veracruz jugó un papel central en el desarrollo y crecimiento de las poblaciones de esta región. La ruta de Xalapa fue el camino predilecto durante casi todo el periodo colonial debido a que poseía una menor distancia de recorrido, la pendiente al altiplano ascendía de manera más suave, se atravesaban menos

ríos respecto del camino de las villas de Orizaba y Córdoba, y se habían establecido a lo largo del camino varias ventas, haciendas y poblados que ofrecían asistencia a los viajeros (Florescano, 1968).

A pesar de la configuración de Xalapa como centro religioso y económico de la región, Ixhuacán siguió conservando su influencia a nivel local debido a que también se construyó ahí un convento franciscano. Aunque se desconoce la fecha precisa de la fundación de este convento, algunos autores consideran que, de acuerdo a con los archivos parroquiales, el año de 1530 es la fecha del establecimiento (Martí Capitanachi et al., 2020). Al igual que en Xalapa, los religiosos comenzaron a congregarse en poblados de trazado español a los grupos nativos que vivían en caseríos dispersos. De esta manera, se formó la actual congregación de Ixhuacán, contando con un centro religioso central, una plaza de armas con edificaciones para las autoridades españolas, y casas adjuntas para los colonos españoles. Por su parte, los indígenas habitaron en barrios congregados alrededor de este centro (Martí Capitanachi et al., 2020; Tercero Velasco, 2007).

Además de la iniciativa religiosa franciscana, la zona de Ixhuacán fue encomendada al conquistador Bartolomé Román de 1530 a 1551 quien la dejó en herencia a su viuda. Al contraer segundas nupcias, la viuda de Román trasladó la encomienda a su segundo esposo Francisco Reynoso en 1551 quien estuvo a cargo hasta su muerte en 1580 (López Romero, 2010). Reynoso también fue encomendero del predio de Las Trancas que se encuentra cerca de Xalapa (Tercero Velasco, 2007). La encomienda de Ixhuacán comprendía en ese entonces los actuales municipios de Cosautlán, Ayahualulco, Teocelo e Ixhuacán.

A la muerte de Reynoso, Ixhuacán dejó de ser encomienda y pasó a estar bajo la jurisdicción directa de la corona española donde cambió su nombre primero a Ixhuacán de la Corona y posteriormente a Ixhuacán de los Reyes (Martí Capitanachi et al., 2020). Finalmente, debido a las ineficiencias del sistema de encomiendas y corregimientos, la autoridad colonial instauró el sistema de alcaldías mayores, quedando sujeto Ixhuacán a la alcaldía mayor de Xalapa, en funciones desde 1551. Ixhuacán se convirtió entonces en una república de indios de la alcaldía mayor de

Xalapa que a su vez tenía sujetos los pueblos indios de Teocelo y Ayahualulco (López Romero, 2010).

Uno de los documentos que dan testimonio de la distribución poblacional de la región de Ixhuacán en ese momento de la historia es la Relación de Xalapa de la Veracruz, realizada por Constantino Bravo de Lagunas en 1580 (Bravo de Lagunas, 1969). En dicha relación se describe brevemente el pueblo de Ixhuacán con sus pueblos sujetos y aparecen en un mapa de la alcaldía mayor de Xalapa (Figura 9). Los pueblos sujetos estaban divididos en dos grupos: por un lado, estaban los pueblos de la cordillera que eran Santiago Ayahualulco, Santa María de la Concepción Cuautotolapa, San Miguel Quilayoc, San Juan Bautista Almolonga, San Francisco Tlacuaquixco, Santo Tomás Tecuanapa y San Pedro Amatlán; mientras que los de las faldas serranas eran San Cristóbal Quetzacalco, Santa María de la Asunción Tecomalticpac, San Martín Cosautlán, Santa Asunción Tecutzingo y San Andrés Huehetequepac. En esta última zona, que se describe como tierra cálida y no mal sana (Bravo de Lagunas, 1969), se encuentra la primera mención registrada del pueblo de Cosautlán y sus ranchos.

Otros documentos que dan testimonio de los pueblos de esta región son las memorias de las visitas pastorales de los obispos de las diócesis de Tlaxcala y Puebla que ocurren en la primera mitad del siglo XVII. La primera visita es la del obispo de Tlaxcala Fray Alonso de la Mota y Escobar en 1609, quien después de pasar por Xalapa y Xicochimalco describió su paso por Ixhuacán (de la Mota y Escobar & González Jácome, 1988). El obispo indica que fue recibido por el padre guardián Cristóbal de Ortega, que la población era de 320 personas y que recibió noticia de que un hombre español vivía con una mujer india ya casada.

La segunda visita corresponde a la del obispo de Puebla Juan de Palafox y Mendoza que se realizó en 1643 (Palafox y Mendoza & García Martínez, 1997). En esta visita se describe que Ixhuacán tiene sujetos los pueblos de indios de Santiago Ayahualulco, Teocelo y la Asunción Tecomalticpac. No se menciona la cantidad de personas que vivían en Ixhuacán, pero sí se hace mención de que el beneficiario de ese partido es el bachiller Francisco de Vera y su ayudante Alonso de Toro.

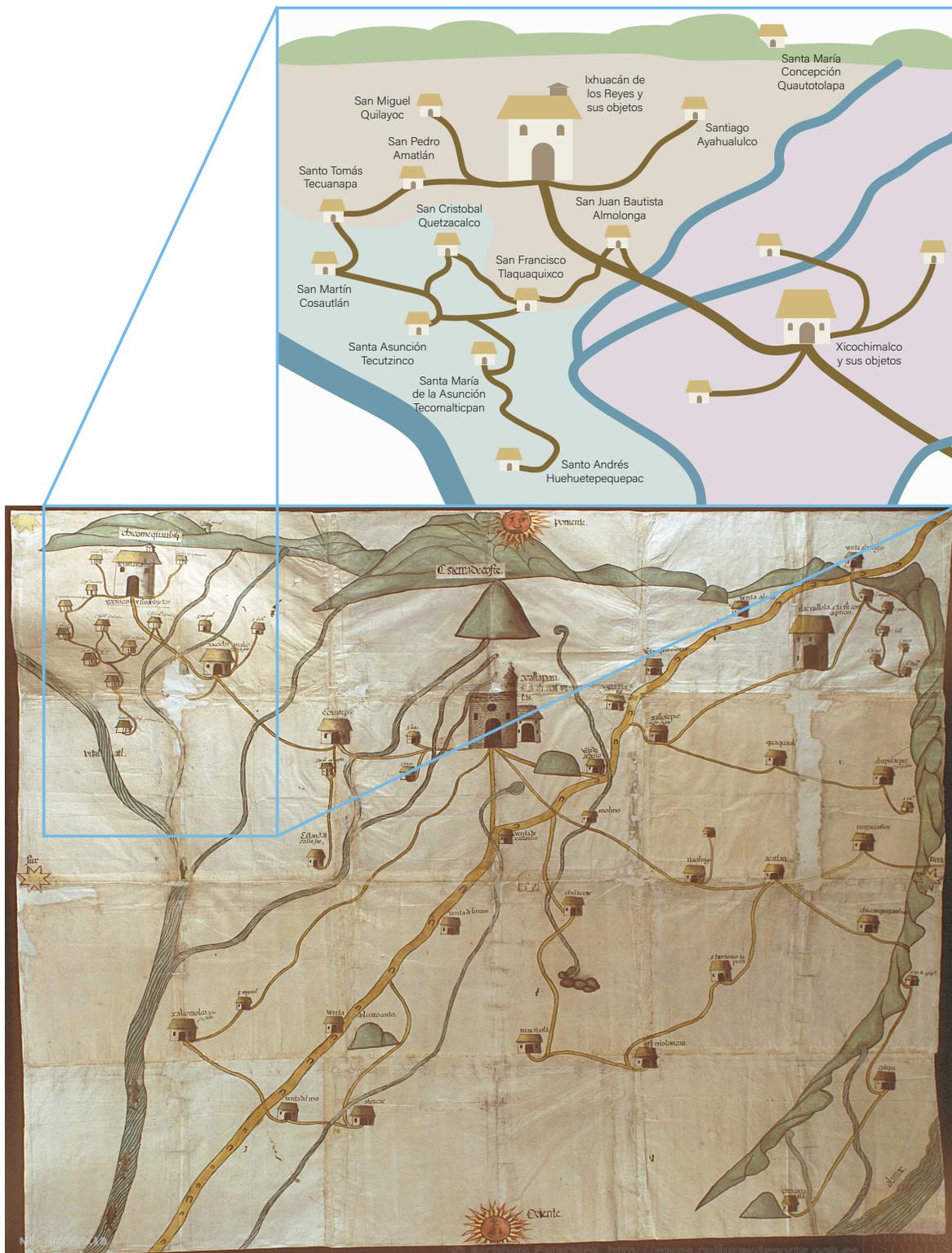


Figura 9. Mapa de la alcaldía mayor de Xalapa en la Relación de Xalapa de la Veracruz de 1580 de Constantino Bravo de Lagunas (Bravo de Lagunas, 1969). En la parte inferior se muestra una recreación de la parte marcada en amarillo que comprende los actuales municipios de Cosautlán (azul), Ixhuacán (café) y Xico (morado). Los nombres de los asentamientos fueron obtenidos de la misma relación de 1580.

El censo realizado en 1681 en la diócesis de Puebla, de la cual formó parte el partido de Xalapa y sus parroquias, es otro documento eclesiástico que da una descripción poblacional de la parroquia de Ixhuacán (Gerhard, 1981). Menciona que tiene sujetos dos pueblos y un rancho, que hay en ella 889 indios y que dicha parroquia es administrada por un religioso y un cura. Además, en todo el partido de Xalapa hay un conteo de 11,980 indios, 1,160 españoles y 2,850 castas. A manera comparativa, el censo señala que en el partido de Orizaba se cuentan 4,880 indios, 800 españoles y 2,000 castas, y en el partido de Veracruz hay 1,360 indios, 2,500 españoles y 3,480 castas.

Para inicios del siglo XVIII, la alcaldía mayor de Xalapa habría de transformarse en dos cantones: el cantón de Xalapa al norte y el cantón de Coatepec al sur. Este último comprendía los actuales municipios de Coatepec, Xico, Teocelo, Ixhuacán, Ayahualulco, Cosautlán, Jalcomulco y Apazapan, y se conformó como un complejo agrario regional (Hoffmann, 1992).

El partido de Xalapa y las ferias

Nuevos caminos comienzan a construirse en el siglo XVIII: el camino de Xalapa a Coatepec y Xico, el cual se extendía después a Ixhuacán y Ayahualulco; y el camino de Ixhuacán que enlaza con Quimixtlán hacia el sur y con San Juan de los Llanos al oeste en la zona del altiplano (López Romero, 2010). También se construyeron caminos que atraviesan la zona de barrancas del centro de Veracruz: el camino de Xalapa a Orizaba-Córdoba pasando por San Antonio Huatusco y San Juan Coscomatepec, enlazando también con el camino de San Bartolomé (otro nombre del pueblo de Axocuapan, municipio de Tlaltetela), Santiago Totutla, San Martín y la hacienda de Acazónica con el puerto de Veracruz (Florescano, 1968). Estos nuevos caminos surgen como ramales al camino principal de México-Veracruz y propiciaron el crecimiento poblacional y económico de las poblaciones enlazadas.

Con el fortalecimiento de los caminos comerciales y para agilizar el comercio colonial sin que los participantes tuvieran que recorrer todo el camino hasta

Veracruz, comenzaron a realizarse ferias de productos en la villa de Xalapa desde 1720 y perduraron hasta 1776 (Juárez Martínez, 1977). Las ferias atrajeron visitantes de todo el reino y de Europa, y ahí se concentraban productos de toda la Nueva España, de Sudamérica, Europa y Asia. La realización de las ferias obligó a las autoridades virreinales a cuidar y mejorar el camino México-Veracruz. Durante la celebración de las ferias, que solían durar de dos a tres meses cada año, todos los caminos del imperio conducían a Xalapa (Juárez Martínez, 1977).

Para 1746, el contador general de la Real Contaduría de Azogues y cosmógrafo del reino, José Antonio de Villaseñor y Sánchez, realizó una descripción de los reinos y provincias de la Nueva España a petición del virrey Pedro de Cebrián y Agustín, conde de Fuenclara (de Villaseñor y Sánchez, 1746). Villaseñor describe la jurisdicción de Xalapa en materia geográfica, demográfica, política, religiosa y económica. En el documento, Ixhuacán se describe como una cabecera de curato donde habitan cuatro familias de españoles, cuarenta de mestizos y mulatos y sesenta y dos de indios. La principal actividad económica de la cabecera de Ixhuacán es el cultivo de la purga de Xalapa, producto demandado en Europa para realizar purgas digestivas. Así mismo se describen los pueblos de Ayahualulco y Teocelo, sujetos a Ixhuacán. En el primero se menciona que habitan tres familias de españoles, veintidós de mestizos y mulatos y setenta de indios, y que produce diversas frutas. En el segundo que habitan dos familias de españoles, catorce de mestizos y mulatos y veintitrés de indios, y, que además de la producción de frutas, se realiza la pesca del pez bobo en el río de La Antigua.

A lo largo del siglo XVIII, el partido de Xalapa diversificó los tipos de asentamientos humanos y se configuró como un centro económico y agrícola. Había ventas y mesones a lo largo del camino real, existían poblados con parroquias para la administración religiosa y la congregación de pueblos indios, se establecieron haciendas, ingenios azucareros, trapiches y otras industrias agrícolas que tenían una oportunidad única para colocar sus productos en un mercado global a través de las ferias comerciales (López Romero, 2016).

Las ventas, haciendas e ingenios azucareros fueron establecimientos administrados prácticamente en su totalidad por ciudadanos españoles. En las haciendas e ingenios, los propietarios requirieron de trabajadores agrícolas donde, además de la población indígena, incluían a esclavos traídos de África (Blázquez Domínguez, 2009). En el partido de Xalapa, se establecieron los ingenios de La Concepción y de Almolonga en la porción norte, mientras que hacia el sur estaban las haciendas de La Orduña, Zimpizahua y Tuzamapan, los ingenios de Pacho Nuevo, El Grande, El Chico y Mahuixtlán, así como los ranchos de San Marcos y la Estanzuela, entre otros (López Romero, 2010).

Hacia la zona de Ixhuacán, situada en la parte más al sur del partido, no se constituyó ninguno de estos tipos de establecimientos agrícolas. Los pueblos de indios, que en su mayoría ya contaban también con población euro descendiente y mestizada, fueron los únicos asentamientos humanos de esta porción sureña (Hoffmann, 1992). Uno de los cambios principales acontecidos en este siglo fue la separación de Teocelo de la república de indios de Ixhuacán quien hasta entonces había sido un pueblo sujeto (López Romero, 2010).

Un mapa donde se describen algunas poblaciones de la zona central de Veracruz para la segunda mitad del siglo XVIII es el que realiza el ingeniero Pedro Ponce en 1777 por encargo del virrey Antonio María de Bucareli (Figura 10). El mapa formó parte de un proyecto para el establecimiento de artillería para proteger el camino México-Veracruz que en esos momentos era atacado por ladrones. Si bien no hay una mención de la zona de Ixhuacán, sí aparece la villa de Xalapa, las ventas que hay a lo largo del camino por esta ruta, y la hacienda de Tuzamapan, la cual formará parte de la historia poblacional de los municipios de Cosautlán, Coatepec y Tlaltetela.

En 1791 se realizó el Padrón del Rancho de San Marcos, el pueblo de Cosautlán e Ixhuacán de los Reyes (inédito, consultado en el Ayuntamiento de Coatepec, Veracruz en 2021). En este documento se realiza un conteo y una descripción de las familias españolas, mestizas y castizas asentadas al sur del partido de Xalapa. En el rancho de San Marcos (perteneciente a Xico) se describen 5 familias, en Cosautlán y sus ranchos (pertenecientes a Ixhuacán) se describen 17, y en el pueblo de Ixhuacán de los Reyes aparecen 68. Algunas de las familias de este padrón han podido ser enlazadas en el árbol familiar de los pacientes con SCA7 descrito en el siguiente capítulo.

La población en la hacienda de Tuzamapan

Algunas de las haciendas de la región consistían en enormes latifundios. Uno de los mayores fue el de la hacienda de Tuzamapan con aproximadamente 32 mil hectáreas (Cambrezy-Bernal Lascuráin, 1992). La hacienda de Tuzamapan era propiedad de la familia Gorozpe, quienes eran parte del clero y residían en Puebla (Blázquez Domínguez, 2009). Su origen se remonta a un mayorazgo otorgado en la zona baja del partido de Xalapa entre 1550 y 1600 y su primera actividad económica fue servir de estancia para el ganado mayor (Cambrezy-Bernal Lascuráin, 1992).

La población de la hacienda de Tuzamapan se distribuyó en diversas rancherías donde los habitantes, además de cuidar del ganado de la familia Gorozpe, cultivaron la tierra para su auto sustento (Núñez Madrazo, 1998). En 1856, el ingeniero Pascual Almazán levantó un plano de la hacienda a petición de los hacendados (Figura 11) (Cambrezy-Bernal Lascuráin, 1992). La extensión de la hacienda de Tuzamapan iba más allá de los límites del partido de Xalapa, la cual tenía su límite en la barranca del río de Los Pescados, y se adentraba en el partido de Córdoba. En este plano se distinguen los nombres de las rancherías existentes a mediados del siglo XIX, incluyendo aquellos del otro lado del río de Los Pescados: Rancho de Fernández y Rancho del Volador.

Un documento de mediados del siglo XIX que da testimonio de la población de la zona norte del partido de Córdoba, colindante con los terrenos de la hacienda de Tuzamapan, es un artículo publicado en las memorias de la Sociedad Patriótica de la Habana de 1840 (Sociedad Patriótica Cuba, 1840). En él se describen dos rancherías que hoy pertenecen al municipio de Tlaltetela y que se encuentran sobre el camino que comunica a Xalapa con Huatusco: Ohuapan y El Pinillo. También se menciona que la primera población se encuentra al norte de San Bartolomé Axocuapan (antigua cabecera municipal de Tlaltetela), y que la segunda continuaría más adelante sobre el camino a Xalapa. En ambas rancherías hay 125 habitantes y se hayan en colindancia con las barrancas de Chichiquila (Puebla) y Poxtla (pueblo del actual municipio de Tlaltetela).

Un indicio de la fundación de la ranchería de El Pinillo puede considerarse en la primera mención de este lugar en los registros parroquiales revisados en este trabajo: se trata de un matrimonio, acontecido en 1790, de una mujer oriunda de El Pinillo cuyos padres migraron ahí desde Ixhuacán, con un hombre de la misma vecindad, pero con padres originarios de Xico.

También puede considerarse como indicio un mapa de la zona central de Veracruz de 1816 realizado por el comandante Manuel Varela y Ulloa (Figura 12). En este mapa aparece ya el camino de Huatusco a Xalapa y sobre él los pueblos de San Bartolo Axocuapan y El Pinillo. También se muestra un camino entre San Bartolo Axocuapan y Teocelo que atravesaba la barranca del río de Los Pescados.



Figura 12. Mapa de la zona central de Veracruz en 1816. Se muestran los poblados y los caminos de las dos rutas principales de la Ciudad de México al Puerto de Veracruz. A detalle, en la ruta norte, por Xalapa, aparecen los caminos de Xalapa a Huatusco en donde se encuentra el poblado o ranchería de El Pinillo, y el de Teocelo a Tuzamapan y Jalcomulco, zona donde actualmente se encuentra la comunidad de Limones. Adaptado de Plano Geográfico de una parte de la Provincia de Veracruz, hasta Perote correspondiente a La Puebla ... Año de 1816, por Manuel Varela y Ulloa capitán y comandante. Escala [ca. 1:44.900]. Resguardado en la Real Academia de la Historia — Colección: Departamento de Cartografía y Artes Gráficas — Signatura: C-I a 31 p. Consultado de forma virtual en la Biblioteca Virtual de Patrimonio Bibliográfico. (<https://bvpb.mcu.es/es/consulta/registro.do?control=BVPB20100052907>). En el dominio público.

De acuerdo con la tradición oral de los pobladores de Tlaltetela, es en el contexto de la creación de rancherías en la hacienda de Tuzamapan, en los terrenos al sur del río de Los Pescados, que habitantes de municipios y poblados vecinos llegan a establecerse en el nuevo asentamiento llamado Tlaltetela (el cual se encuentra a un costado de la congregación de Tlihuayán). Se desconoce el año exacto de su fundación, pero de acuerdo con una mención del informe del Ministerio de Fomento, Colonización, Industria y Comercio realizada en 1887 (Vasquez Pérez, 2018), Tlaltetela ya aparece mencionado como un sitio de ganadería por lo que su poblamiento no debió ser posterior a esa fecha. En ese momento, las rancherías de la hacienda de Tuzamapan en el lado sur del río de Los Pescados pertenecían a la municipalidad de Axocuapan, cantón de Huatusco.

La población ejidal

A inicios del siglo XX, la hacienda de Tuzamapan, a cargo en ese momento de Luis Gorozpe, comienza su transformación en hacienda azucarera (Núñez Madrazo, 1998). Para ello, se construyeron en la hacienda calzadas, puentes, caminos y vías de ferrocarril, una fábrica y se importó maquinaria. Muchos de los terrenos dedicados al ganado mayor fueron convertidos en cultivos de caña de azúcar y la población de las rancherías pasó a realizar trabajo azucarero. La producción de azúcar llegó a ser tan alta que equivalía a la de los otros cinco ingenios cercanos a Xalapa (Thiébaud, 2019). Debido al incremento de la demanda de mano de obra, nuevos pobladores llegaron para trabajar al interior de la fábrica y adquirieron un estatus superior al de los trabajadores del campo. Para 1921, los habitantes del casco de la hacienda eran 1,259 (Núñez Madrazo, 1998).

En 1921, a consecuencia del endeudamiento de la hacienda de Tuzamapan por una mala administración, vandalismo y una caída en los precios del azúcar, la hacienda es embargada por la Caja de Préstamos para Obras de Irrigación y Fomento a la Agricultura y comienza una ruptura en la dinámica social al interior de la hacienda (Núñez Madrazo, 1998). La crisis comenzó cuando la familia Gorozpe decidió hipotecar la hacienda para hacer frente a la caída en los precios del azúcar de 1907

y la convirtieron en la Compañía Explotadora Tuzamapan A.C. bajo la administración de diversos gerentes (Thiébaut, 2019). Al mismo tiempo, durante la década de 1920, el movimiento agrarista cobró fuerza en Veracruz impulsado por Adalberto Tejeda, gobernador del estado, y para la siguiente década se comenzaron a realizar dotaciones de tierra de los latifundios a los campesinos (Núñez Madrazo, 1998). Raúl Dondé, sobrino de Luis Gorozpe y apoderado de la Compañía Explotadora Tuzamapan, comenzó a vender porciones de tierra para disminuir el latifundio y así perder menos para cuando se aplicara la Reforma Agraria (Thiébaut, 2019); sin embargo, al no contar con escrituras de compra-venta, el reparto agrario se aplicó también a las tierras vendidas que Dondé alcanzó a vender (Thiébaut, 2020).

Gracias a la acción de la Reforma Agraria, la porción al sur de río de Los Pescados de la hacienda de Tuzamapan se fraccionó en dos ejidos: el ejido de Tlaltetela y el ejido de Monte Blanco. Este último se conformó a solicitud de dotación de tierra de los pobladores de Monte Blanco, municipio de Teocelo, y en 1935 se concedieron 1,770 hectáreas entre las barrancas de El Volador, Pizahua, Ixtaca y Ostos (Thiébaut, 2020). Por su parte, Tlaltetela recibió la dotación de tierras en 1934 por resolución presidencial (Vasquez Pérez, 2018). Estas dotaciones ocurrieron tres años después de que empezara a fragmentarse la hacienda de Tuzamapan y que los campesinos cañeros transitaran a ser propietarios de tierras cultivadas por contrato con el ingenio (Núñez Madrazo, 1998). El reparto de tierras no fue exclusivo para los ejidatarios de Monte Blanco o Tlaltetela pues otros campesinos originarios de Ixhuacán llegaron también en búsqueda de tierras y se asentaron en los recién formados ejidos (Thiébaut, 2020).

La conformación municipal

Antes de la dotación de tierras de la hacienda de Tuzamapan, el pueblo de Axocuapan se había convertido en la cabecera de un nuevo municipio libre con el mismo nombre de Axocuapan en 1915. Sin embargo, el crecimiento poblacional de Tlaltetela, debido a la inmigración de pobladores de municipios vecinos y la

conformación del ejido de Tlaltetela después de la dotación de tierras en 1934, llevó a que la cabecera municipal cambiara a este poblado ese mismo año de la dotación.

Los pobladores que llegaron a establecerse a Tlaltetela lo hicieron desde pueblos vecinos del mismo municipio como Poxtla, Axocuapan, Pinillos o Ohuapan, pero también inmigraron desde municipios vecinos de la vecina sierra poblana como Chichiquila o Quimixtlán, o de los colindantes en el Estado de Veracruz como Teocelo, Ixhuacán y Cosautlán. Es de este último municipio donde ocurre una migración desde el pueblo de Limones. De acuerdo con la tradición oral, la mayoría de las familias de Tlaltetela llegaron desde Limones, al punto de compartir entre ambos pueblos la mayoría de apellidos y se mantienen aún los lazos familiares.

Se desconoce la fecha de fundación del poblado de Limones, pero se puede considerar como un indicio su primera mención en los registros de bautizos de la parroquia de Ixhuacán revisados en este trabajo y que ocurre en 1859. Otro indicio es el mapa del cantón de Coatepec realizado por la Comisión Geográfico-Exploradora de 1906 (Figura 13), donde aparecen los ranchos y pueblos de La Vaquería, Xalisco, Piedra Parada, Limones y Miradores, del municipio de Cosautlán, así como Poxtla, El Pinillo, La Represa y Buenavista y el arroyo Tlihuayán, del municipio de Tlaltetela. De acuerdo con la leyenda de otras cartas topográficas realizadas por la misma comisión, los asentamientos mencionados corresponden a rancherías con residencia de autoridad con excepción de La Represa (ranchería sin residencia de autoridad) y Buenavista (congregación). Posterior a la dotación de tierras en Tlaltetela, los pobladores de Limones logran en 1941 la dotación de 114 hectáreas en el municipio de Cosautlán para conformarse así el ejido de Los Limones (López Decuir & Borja Castañeda, 1986).

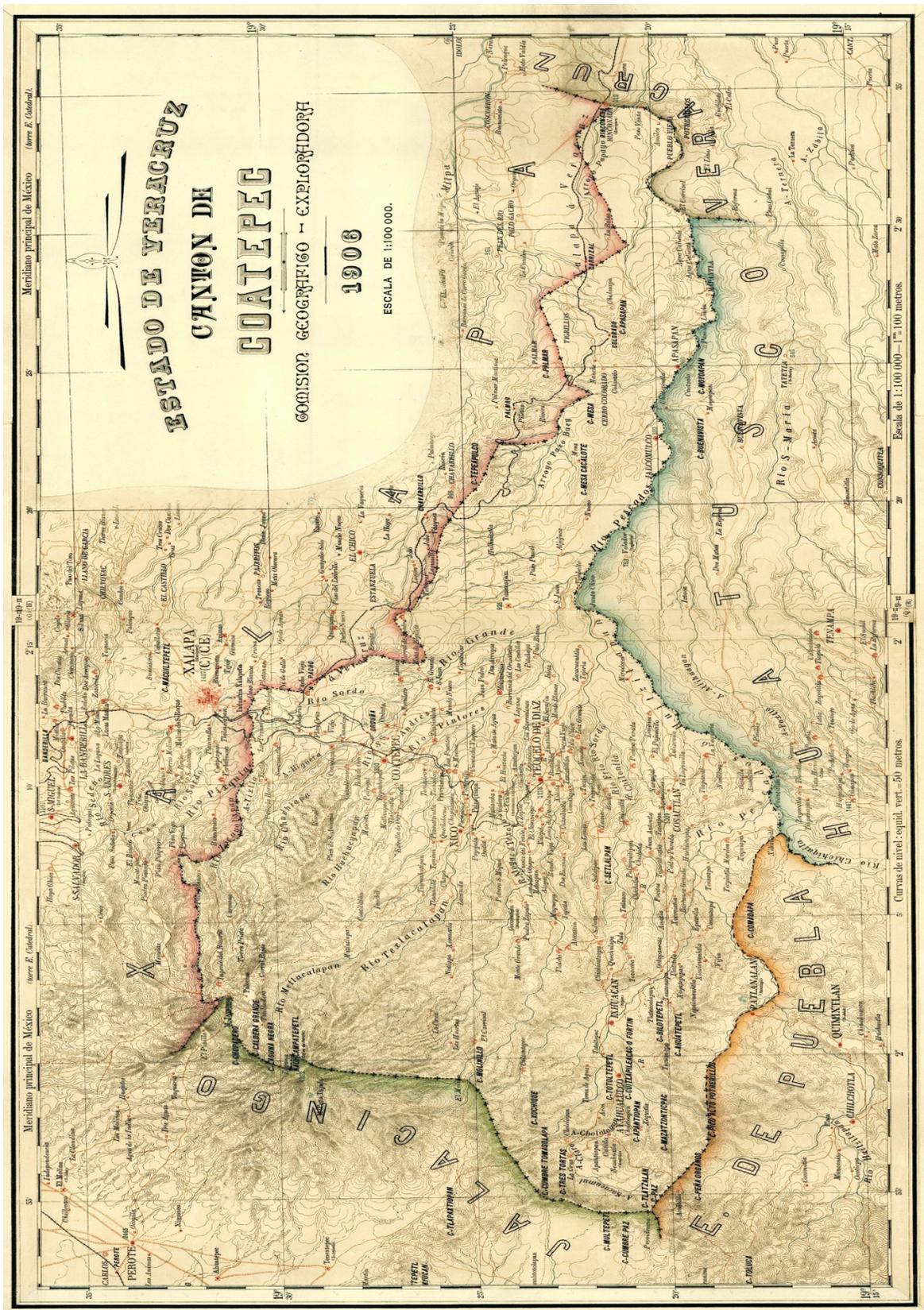


Figura 13. Mapa del cantón de Coatepec en 1906, por la Comisión Geográfica-Exploradora.

Es posible que la preponderancia de la migración de Limones a Tlaltetela se deba a que ambos poblados se encuentran a corta distancia (2 km), a pesar de estar separados por la barranca del río de Los Pescados. El camino que conecta ambos poblados fue utilizado extensivamente desde la fundación de Tlaltetela, cuando, de acuerdo con la tradición oral, tomaba realizarlo un promedio de tres horas a pie por ida a través de la barranca. Debido a la configuración política de los municipios (es decir, los cantones a los que pertenecían Cosautlán y Tlaltetela), así como la geografía que los separa, el viaje por carretera toma, hasta hoy en día, un total de 73 km que corresponden a fragmentos de los caminos Huatusco-Xalapa, pasando por Tuzamapan y Coatepec, y el camino de Xalapa-Ixhuacán, que pasa por el rancho de San Marcos, Teocelo, Baxtla y la cabecera de Cosautlán (Figura 14). Es por ello que a pesar de los retos que supone la orografía, la vía de comunicación predilecta entre Tlaltetela y los poblados de Cosautlán ha sido a través de los caminos que cruzan la barranca (Millette, 1995).

Demografía en la región cafetalera durante el siglo XX

El incremento en el cultivo de café determinó la economía y la población del cantón de Coatepec durante gran parte del siglo XIX (Hoffmann, 1986). A pesar del crecimiento urbano de Xalapa, y su consolidación como capital del estado de Veracruz (concentrando así organismos políticos, sociales y académicos), fue Coatepec el rector de la vida agrícola de la región: se volvió reconocida como la capital del café y contaba con uno de los dos ingenios de la zona (Mahuixtlán). Los municipios que durante la primera mitad del siglo convirtieron sus tierras de cultivo en cafetales, como es el caso de Coatepec y Xico, vieron un auge económico y un incremento en las tasas de crecimiento poblacionales. De manera opuesta, es probable que la falta de incursión en el cultivo del café ocasionara un decrecimiento poblacional en los municipios de Cosautlán, Ixhuacán, Teocelo y Tlalnehuayocan, principalmente visible en la década de 1930 cuando sus poblaciones decrecen un 11% en promedio (Hoffmann, 1986). Después de la década de 1940 todos los municipios tienen aumentos en las curvas de crecimiento poblacional y después de 1960 esta curva se dispara (Figura 15a).

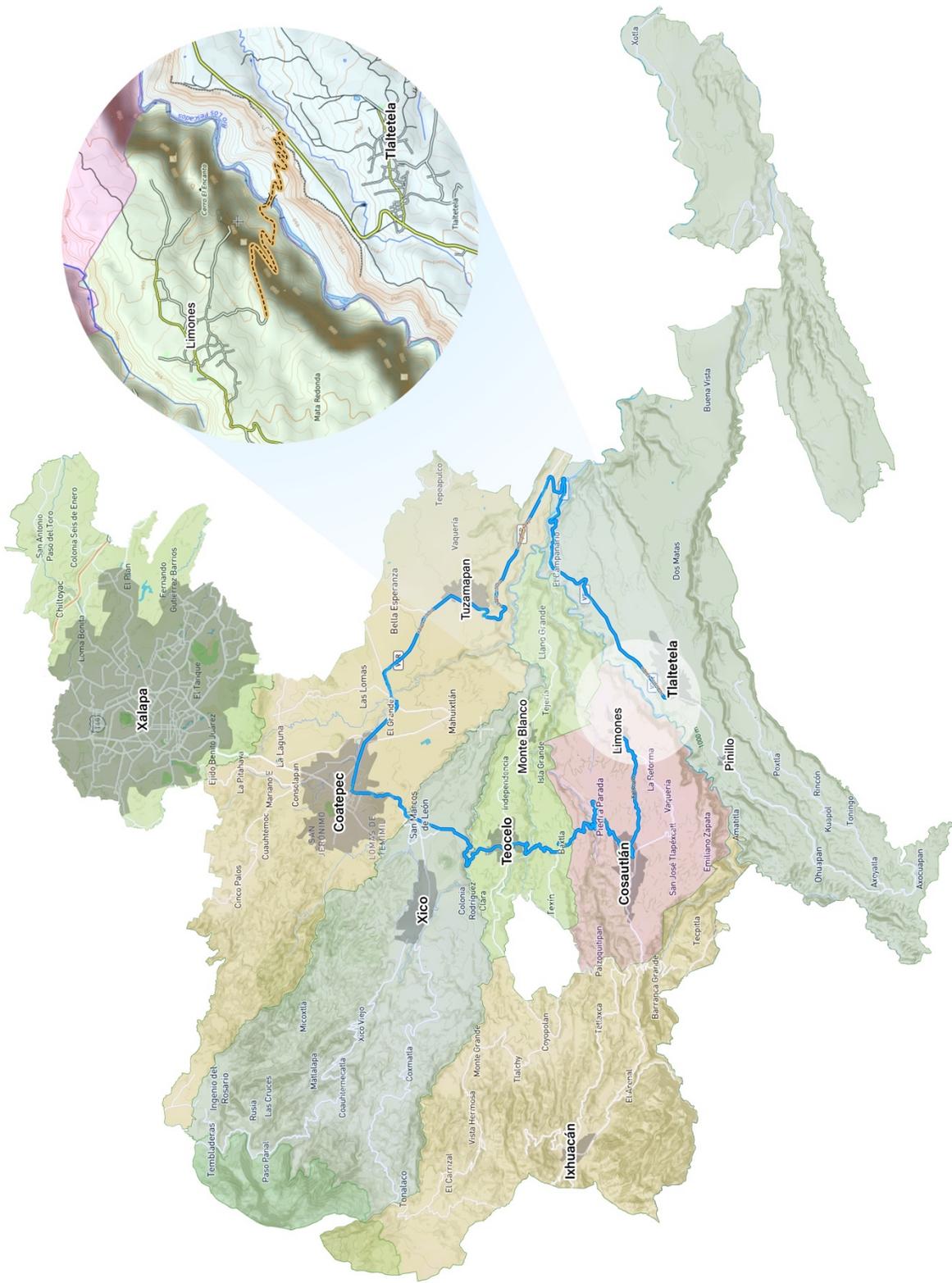
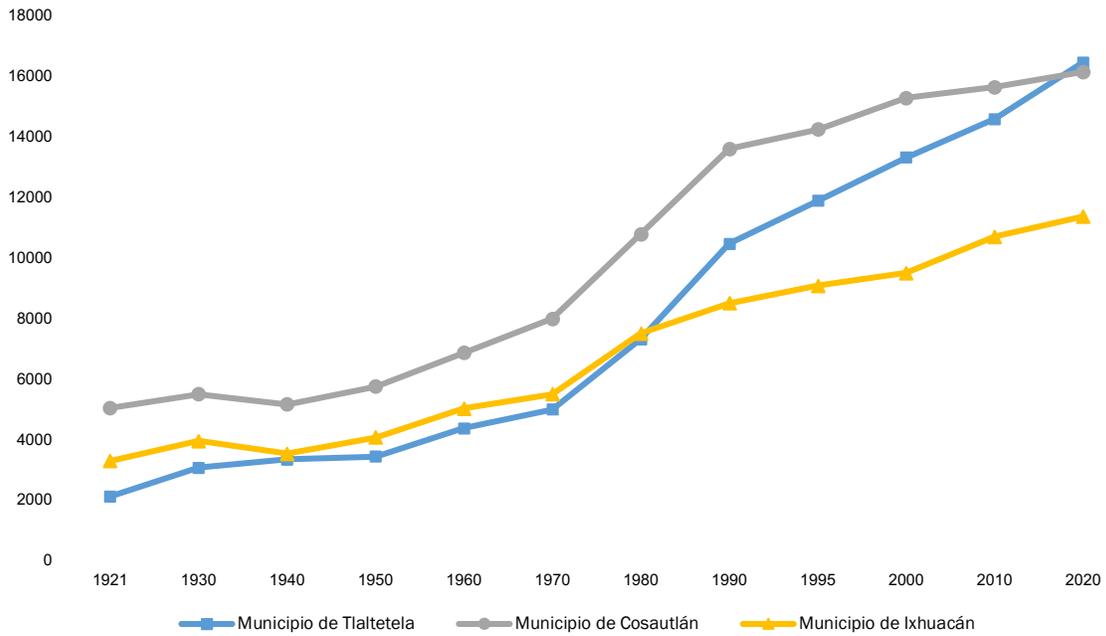


Figura 14. Mapa de la zona central de Veracruz con división municipal. El trayecto azul es el camino por carretera entre Limones y Tlaltetela de 73 km. El trayecto punteado es el camino a pie que atraviesa la barranca y el río de Los Pescados. Elaboración propia.

a. Población por municipio



b. Población por localidad

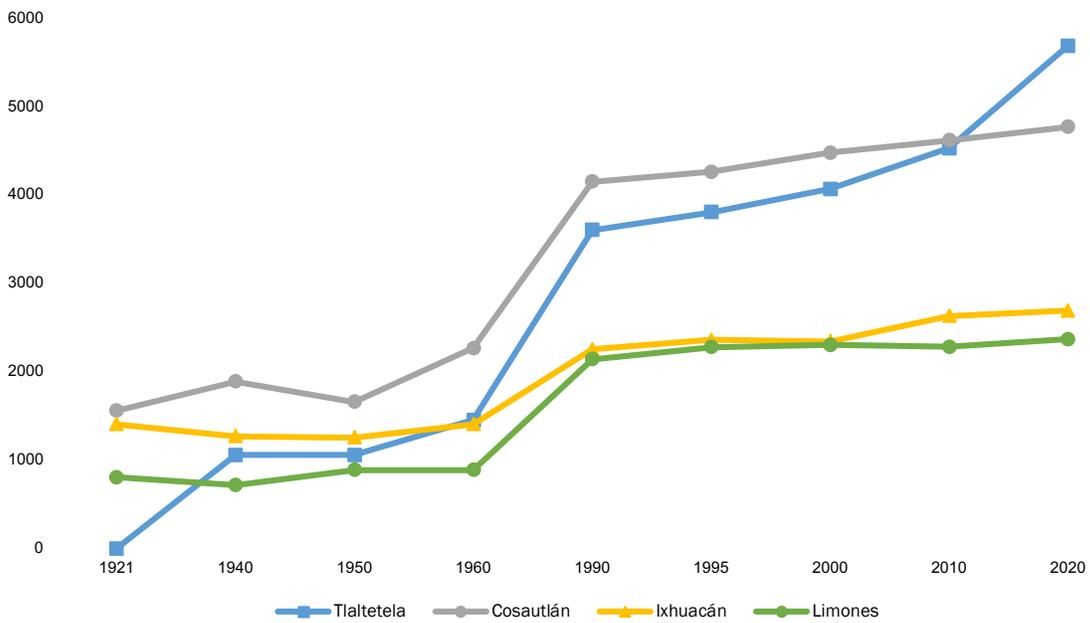


Figura 15. Población por municipio (a) y por localidad (b) entre 1921 y 2020. Tomada de los IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII y XIV Censos de Población y Vivienda, y del Censo de Población y vivienda de 1995.

Contrario a Cosautlán e Ixhuacán, el nuevo municipio de Tlaltetela sigue la tendencia de los municipios cafetaleros: no tiene decrecimiento poblacional en ninguna década. De hecho, durante la década de 1930, existe una coincidencia entre la inmigración de población proveniente de municipios vecinos como Cosautlán, con la tasa de crecimiento poblacional positiva (mientras que en Cosautlán e Ixhuacán es negativa), y con el cambio político de cabecera municipal desde la congregación de Axocuapam al pueblo de Tlaltetela debido a un rápido crecimiento de la población. A nivel localidad, comparado con Limones, Cosautlán e Ixhuacán, el pueblo de Tlaltetela es el que muestra el mayor incremento poblacional (destacan las décadas de 1920, 1960 y 2010) (Figura 15b).

El pueblo de Limones, al igual que el resto del municipio de Cosautlán, también mostró un decrecimiento poblacional entre 1920 y 1940. Sin embargo, y contrario a la cabecera de Cosautlán, cuyo crecimiento ha sido positivo desde 1950, en la década de 1950 su población no aumentó y volvió a tener un decrecimiento en la década de los 2000. Desde una perspectiva más amplia, a mediados del siglo XX Limones contaba con 890 habitantes y llegó al 2020 con 2369, lo que significa un aumento del 266.2%. En contraste, en el mismo periodo, el pueblo de Tlaltetela aumentó de 1059 habitantes a 5686, que corresponde a un aumento del 536.9%. Debido a este crecimiento, actualmente el municipio de Tlaltetela supera en población a los municipios de Cosautlán e Ixhuacán, y ocurre lo mismo a nivel localidad pues el pueblo de Tlaltetela, supera a los de Cosautlán, Ixhuacán y Limones.

Otro factor demográfico derivado de los registros civiles es la mortalidad, específicamente las causas de muerte. En el año de 1918, se destaca que en Cosautlán las convulsiones fueron una de las 10 causas principales de muerte. En cambio, las convulsiones no aparecen entre las causas principales de otros municipios de la zona como Coatepec, Xalapa y Las Vigas (Méndez Maín & Rivas Méndez, 2021). Cuando las convulsiones se presentaban en los recién nacidos se les registraba como alferecía, término no utilizado por la biomedicina actual.

A nivel localidad, el análisis de registros de defunción de los municipios de Cosautlán y Tlaltetela, del árbol familiar de las familias con casos de SCA7, muestra que entre 1798 y 1988 la alferecía, la eclampsia de los niños (así asentada en los registros de defunción) y la muerte al nacer se encontraban dentro de las 10 causas principales de muerte (Tabla 12). La eclampsia de los niños también es una enfermedad que se caracteriza por presentar convulsiones o epilepsia, muy similar a la alferecía. Estas enfermedades que provocaron muertes infantiles podrían coincidir con la sintomatología de una aparición temprana de los síntomas de la SCA7 (relacionada con un alto nivel de repeticiones de la mutación en el gen ATXN7).

Tabla 12. Principales causas de muerte obtenidas de los registros de defunción de los municipios de Cosautlán y Tlaltetela de individuos emparentados con las familias con SCA7 desde 1798 hasta 1988.

Causa de muerte	Número de muertes
Diarrea	31
Calentura/fiebre	22
Hinchazón/inflamación	10
Eclampsia de los niños	9
Alferecía	7
Corazón/lesiones del corazón	4
Bronquitis	4
Tos ferina/coqueluche	4
Muerte al nacer	4
Disentería	3

Entre barrancas

En el otro lado de la barranca, en el municipio de Tlaltetela, unas casas y un restaurante se hayan en el borde del acantilado. Desde un mirador puedo ver el camino que se extiende a lo largo del cañón, serpenteando entre cultivos de limón,

café y mango. La preponderancia de los viajes en automóvil ha hecho que, a pesar de su cercanía, los pueblos de Limones y Tlaltetela parezcan actualmente muy distantes. Pareciera incluso que los caminos utilizados ahora son solo aquellos por donde pueden pasar las ruedas. Ya pocas personas realizan el cruce entre los dos pueblos y solamente los campesinos con tierras en las barrancas descienden de manera regular para cuidar de sus parcelas. Pareciera que el cañón finalmente impuso una barrera y que el flujo humano ha parado.

Pero aún puedo alcanzar a ver que en el fondo del cañón resiste el puente colgante que cruza el río de Los Pescados. Aún hoy en Tlaltetela se cuentan los viajes que se hacían por ese camino hasta Limones, camino que recorrieron sus ancestros para venir a poblar este municipio. Un camino que se delata antiguo por la presencia en su recorrido de petroglifos prehispánicos. Un camino que por muchos siglos fue puente entre regiones: entre el Totonacapan y el señorío de Cuauhtochco o entre los partidos de Xalapa y de Córdoba. Un camino que utilizaron los colonos españoles para enlazar las dos rutas principales del camino real a Veracruz. Un camino que cruzaron los pobladores de Limones para trabajar en las tierras de la hacienda de Tuzamapan y en consecuencia fundar el pueblo de Tlaltetela. Un camino que ha servido de enlace, pero también de freno. Un camino de migración, pero también un generador de cuello de botella. Un camino por el que un siglo atrás se habría de generar el efecto fundador detrás de la alta prevalencia de la SCA7 en Tlaltetela.

Genealogías

Las entrevistas realizadas a las familias afectadas por la SCA7 en los municipios del centro de Veracruz junto con los datos genealógicos recabados por García-Velázquez et al. en 2014 (García-Velázquez et al., 2014) sirvieron para generar 15 genealogías (Figura 13). Estas genealogías fueron complementadas con la información de la base de datos de los registros civiles y parroquiales de los mismos municipios. Doce de estas genealogías, aun proviniendo de distintos municipios, fusionaron en una sola al incorporar los datos de los registros. Las 3 genealogías restantes no pudieron integrarse por la ausencia de datos en los registros.

El árbol genealógico resultante consta de 13 generaciones que se distribuyen desde la actualidad (año 2021) hasta aproximadamente inicios del siglo XVIII, con un total de 791 individuos emparentados. Comprende seis localidades de los municipios de Xalapa, Coatepec, Tlaltetela, Cosautlán, Ixhuacán y Teocelo (Figura 17). Cada generación tiene un rango temporal que fue establecido por medio del árbol genealógico y los años de nacimiento de los individuos en cada semicírculo.

Movimientos demográficos en Veracruz

Si consideramos a la población con mayor prevalencia de la SCA7 en la zona central de Veracruz como punto de origen para estudiar el movimiento demográfico que dio por resultado por efectos fundadores en esta región, partiríamos de la localidad de Tlaltetela (Figura 18 y Tabla 13).

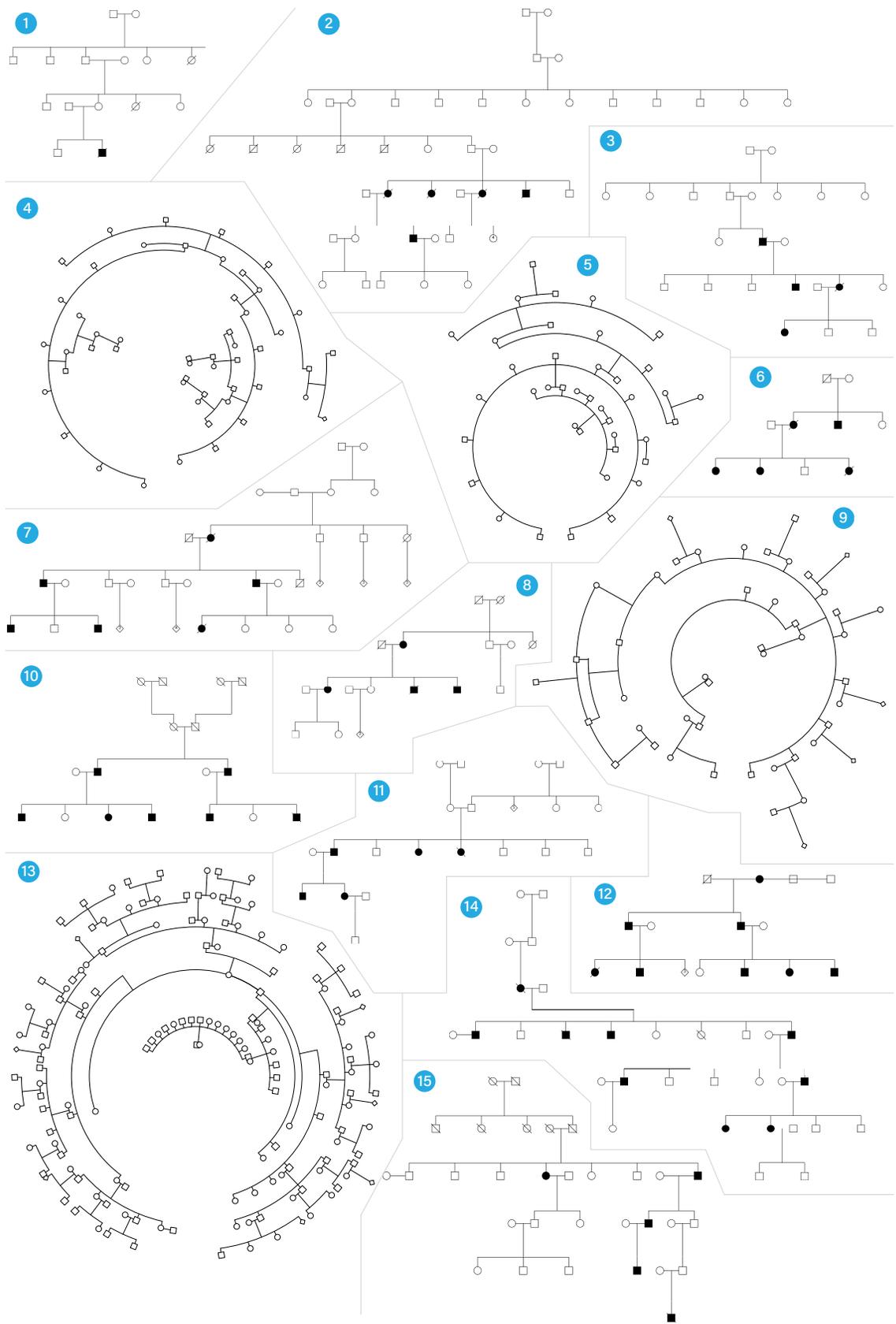


Figura 16. Genealogías generadas a partir del testimonio oral.

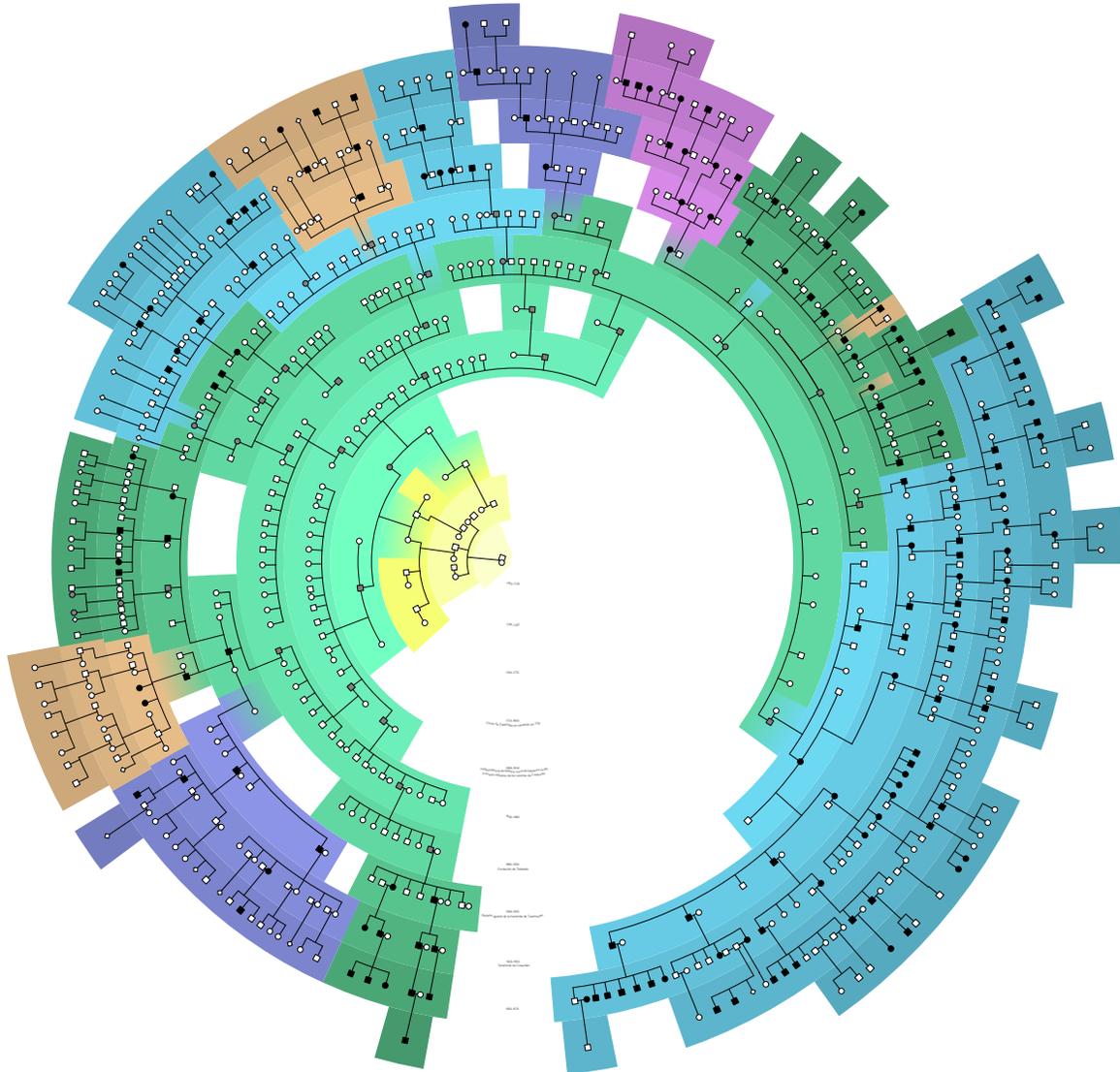


Figura 17. Árbol genealógico de las familias afectadas por la SCA7 en la zona central de Veracruz. Cada semicírculo corresponde a una generación. Los semicírculos interiores son generaciones del pasado y los exteriores del presente. Los tonos azules representan familias del municipio de Tlaltetela, los verdes de Cosautlán, los cafés a Xalapa, los morados a Teocelo, los rosas a Coatepec y los amarillos a Ixhuacán. Las porciones con gradientes representan una migración de un municipio a otro. Los individuos están representados por círculos (mujeres) y cuadrados (hombres). Los afectados por la SCA7 se presentan en color negro y los posibles portadores en color gris.

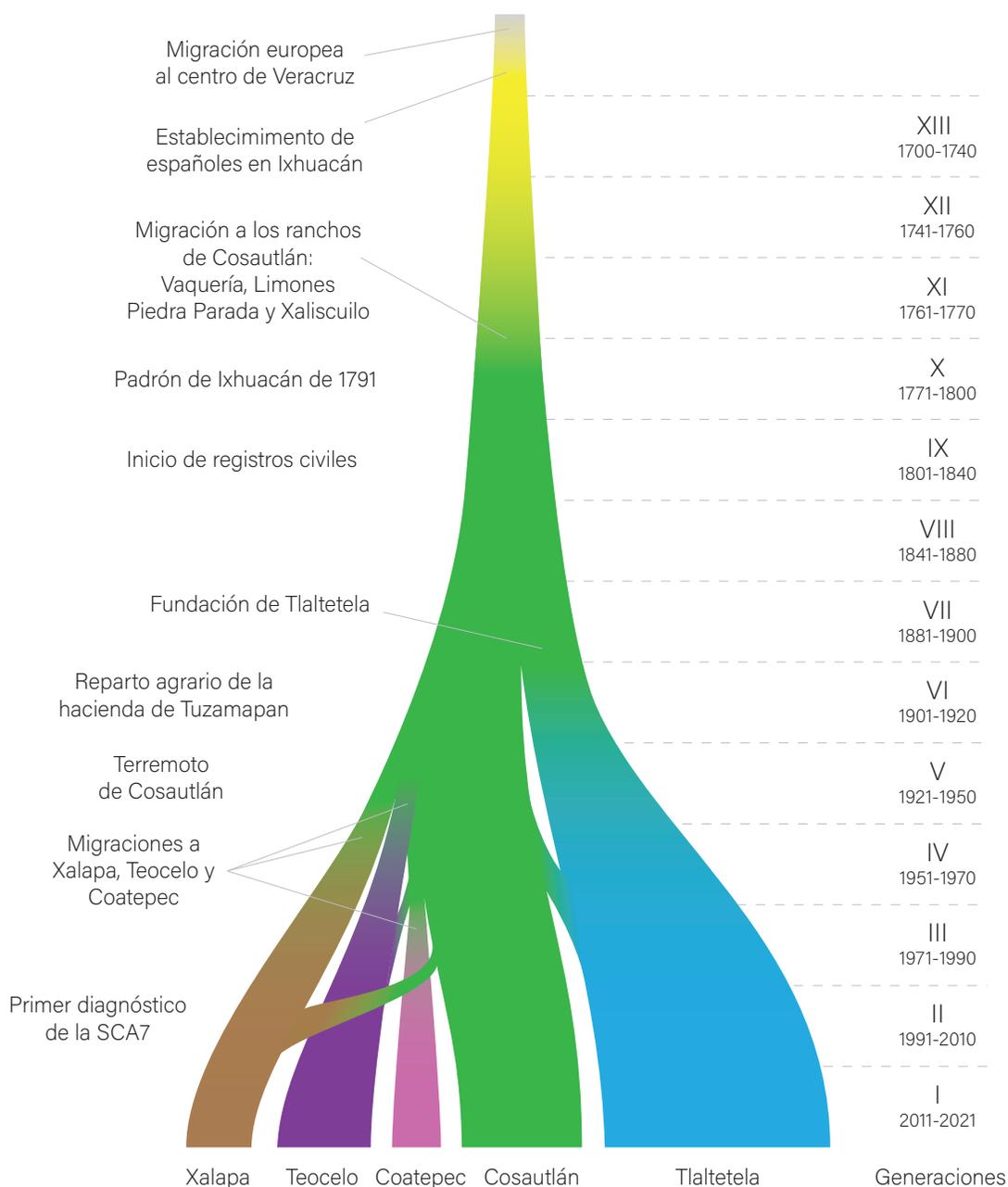


Figura 18. Esquema de los movimientos demográficos de la población afectada por la SCA7 en la zona central de Veracruz. Los colores indican los distintos municipios y los gradientes las migraciones entre municipios. Las generaciones corresponden a los semicírculos del árbol genealógico de la Figura 8. El grosor de las raíces indica la cantidad de individuos indexados en el árbol genealógico de cada municipio.

Tabla 13. Historial de la migración de población afectada por la SCA7 en la zona central de Veracruz.

Temporalidad	Origen	Establecimiento	Evidencias
1550-1700	España	Zona central de Veracruz	Padrón de 1791
1700-1740	Zona central de Veracruz	Ixhuacán de los Reyes	Registros parroquiales de Ixhuacán y padrón de 1791
1760-1800	Ixhuacán de los Reyes	Limonos y otros ranchos de Cosautlán	Registros civiles y parroquiales de Ixhuacán y padrón de 1791
1880-1950	Limonos	Tlaltetela	Testimonio oral y registros civiles de Cosautlán
1900-1950	Limonos	Monte Blanco	Registros civiles de Cosautlán
1920-1950	Limonos	Xalapa	Registros civiles de Cosautlán
1920-1950	Limonos	Coatepec	Testimonio oral y registros civiles de Cosautlán

Los testimonios orales narran la migración desde la localidad de Limones, municipio de Cosautlán, que dio origen a la población de Tlaltetela. Estos testimonios son concordantes con los registros civiles y parroquiales del municipio de Axocuapan (hoy llamado Tlaltetela) y de Cosautlán. En ellos se describe la residencia de familias en Tlaltetela durante las primeras décadas del siglo XX, pero sus nacimientos o bautizos ocurridos en Limones. Esta migración ocurrió entre 1880 y 1900 y corresponde con el reparto agrario de la hacienda de Tuzamapan en el contexto de la Revolución Mexicana.

A su vez, Limones recibió migración proveniente del municipio de Ixhuacán de los Reyes entre 1760 y 1800, como se atestigua en los registros parroquiales y el padrón de 1791 donde se registraron primordialmente a las familias españolas. Esta localidad es nombrada como “ranchos de Cosautlán” por dicho padrón y no es la única localidad de este municipio en recibir migración relacionada con la SCA7 desde Ixhuacán, también lo hicieron en Xalisco, Piedra Parada, cabecera de Cosautlán o la Vaquería. Se desconoce el motivo asociado a esta migración, pero concuerda con el establecimiento de zonas agrícolas, ganaderas y de transformación de productos (trapiches para la caña de azúcar y una ladrillera).

Finalmente, en Ixhuacán encontramos los registros más antiguos del padrón de 1791 y de la parroquia de Los Santos Reyes. Los individuos cuya descendencia son las familias con SCA7 en los municipios vecinos se habrían establecido en Ixhuacán a partir de una inmigración española, tal como lo indica la casta colonial en los registros. Sin embargo, se desconoce el origen preciso de sus ancestros en el continente europeo (Figura 9).

Red de parentesco genético

Las inferencias sobre el grado y tipo de parentescos a partir de los datos genéticos realizadas con los programas IBIS (Seidman et al., 2020) y KING (Manichaikul et al., 2010), son concordantes con los parentescos reportados. Sin embargo, se encontró una compleja red de parentesco con múltiples grados en los diversos municipios del centro de Veracruz (Figura 19 y Tabla 14).

Tabla 14. Resumen de relaciones de parentesco en Veracruz por grados. La cantidad expresa el número de relaciones de cada grado que se encontraron entre las muestras genéticas de esta cohorte.

Grado		Cantidad	Grado	Cantidad
	Relación padre-hijo	7	Cuarto	17
Primero	Relación hermanos completos	9	Quinto	70
Segundo		8	Sexto	142
Tercero		4	Séptimo	199

Todos los individuos de Veracruz de esta cohorte forman parte de esta red familiar en algún grado, y se pueden identificar 9 grupos familiares cuyos miembros tienen al menos una relación de primer o segundo grado de parentesco. Los dos grupos familiares con mayor número de conexiones son los de Tlaltetela y Limones, mientras que los Lomas de los Carmona, Xico y uno de los dos grupos de Xalapa son los que tienen menor número (Tabla 15).

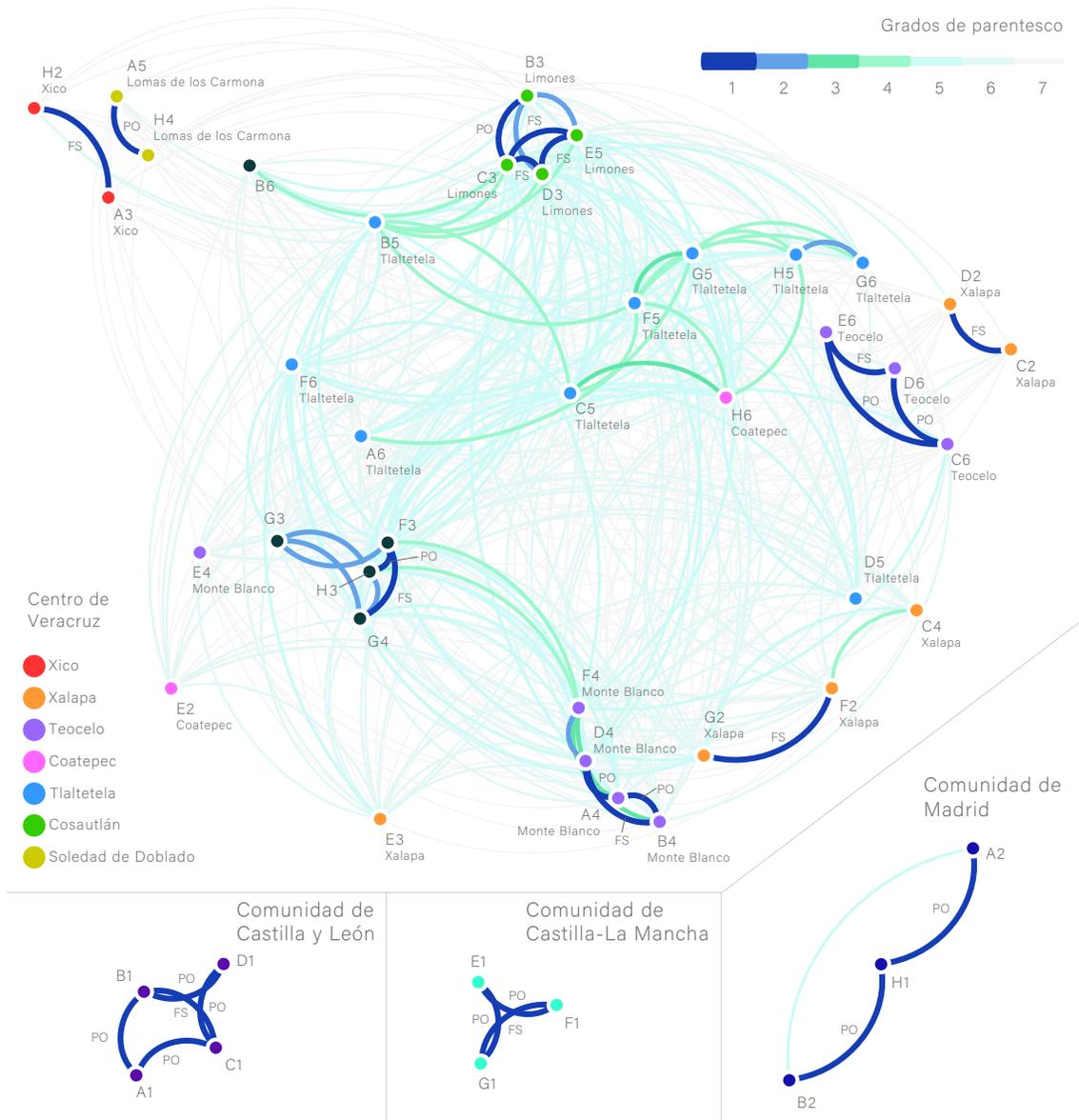


Figura 19. Red de relaciones de parentesco genético de los individuos de esta cohorte. Cada punto representa un individuo y los colores son distintivos de cada localidad. Algunas líneas están etiquetadas con PO (*parent-offspring*) que indica una relación entre madre o padre y un hijo o hija, y FS (*first sibling*) que indica una relación entre dos hermanos o hermanas de los mismos padres. Cada línea representa una relación de parentesco siendo el mayor grosor el primer grado y el menor el séptimo. Los grados también se diferencian por colores que van de los tonos azules en los primeros grados, a los verdes en los grados intermedios y el gris en el séptimo. La longitud de las líneas y la distancia entre los puntos están ponderadas por la magnitud del coeficiente de parentesco.

Tabla 15. Resumen de relaciones de parentesco en Veracruz por grupos familiares.

Familia	Localidad	Individuos emparentados	Relación con otro grupo
1	Limonos-Tlaltetela	14	Tlaltetela
2	Monte Blanco	8	
3	Teocelo	3	
4	Xalapa	3	
5	Xalapa	2	
6	Lomas de los Carmona	2	
7	Xico	2	

Los individuos de España, por su parte, muestran tres redes de parentesco correspondientes a las tres localidades de origen de las muestras. No obstante, ninguna de estas redes tiene conexión con otra.

Ancestría global

Componentes ancestrales

Se realizaron 23 estimaciones de ancestría global con el programa ADMIXTURE (Alexander & Novembre, 2009) correspondiendo a valores de $K = 3$ hasta $K = 25$ (Figura 20). En cada cómputo se obtuvo el error de validación cruzada implementado en ADMIXTURE, el cual se utilizó para elegir la K que mejor se ajusta a los datos (Alexander & Lange, 2013). Como se observa en la Figura 21, la $K = 21$ es en donde se obtiene el menor valor de validación cruzada (Figura 21).

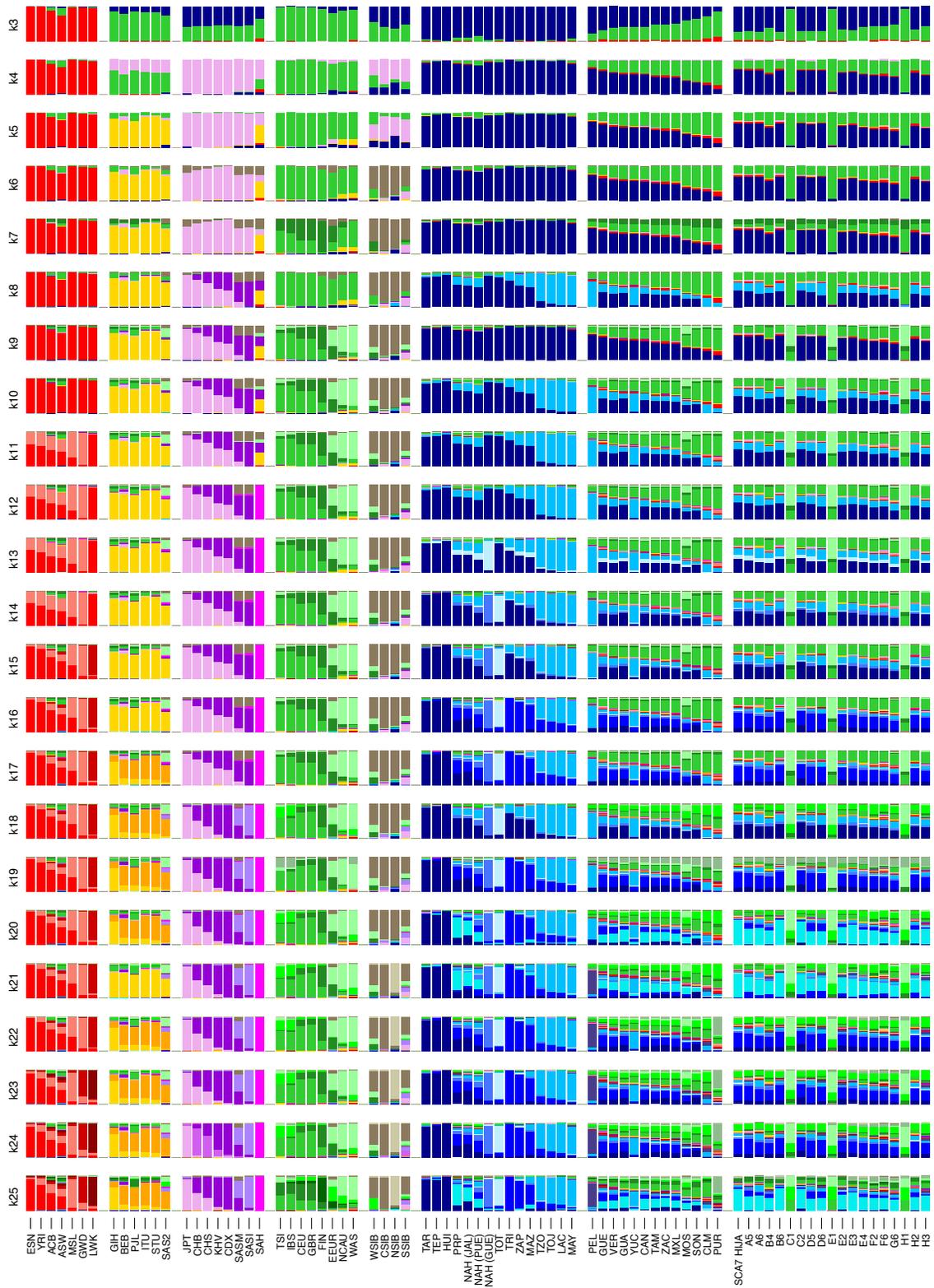


Figura 20. Estimaciones de ancestría global para 23 valores de K. Las últimas 19 barras corresponden a individuos afectados por la SCA7 y que no tienen relación de parentesco de primer o segundo grado entre sí.

Errores de validación cruzada

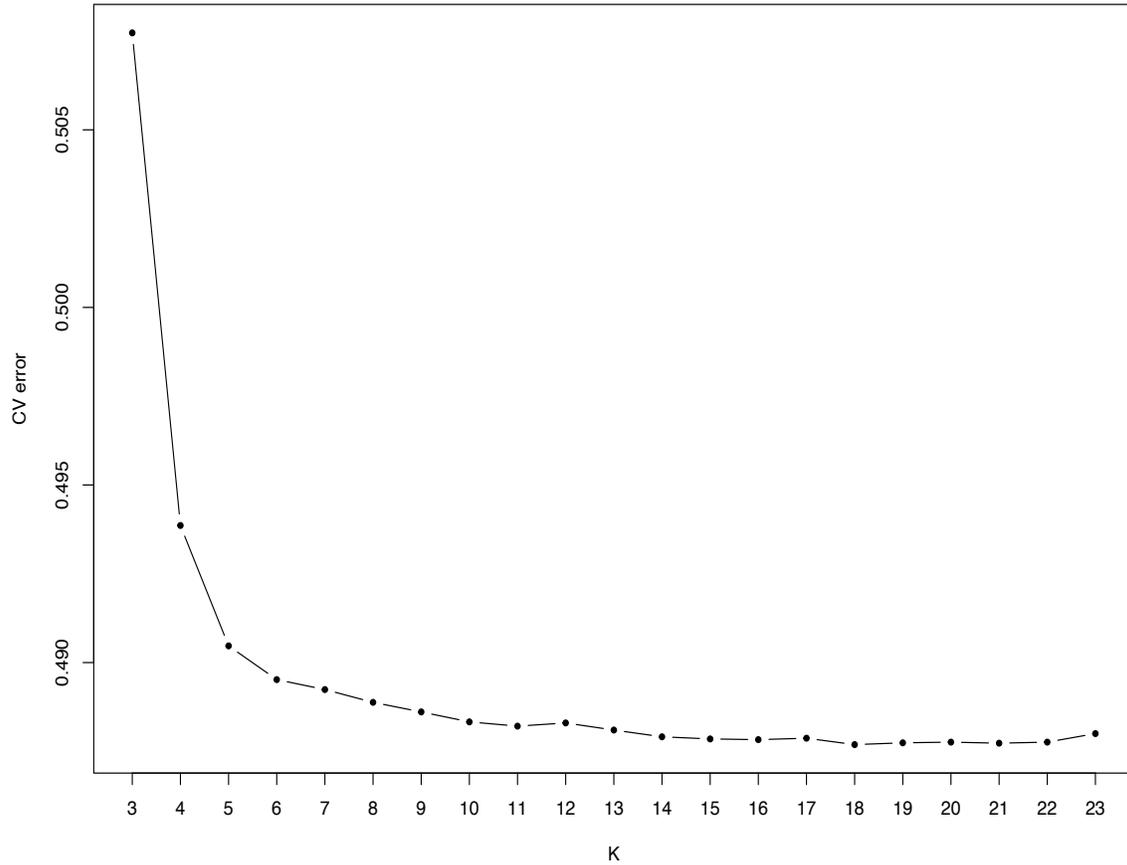


Figura 21. Error de validación cruzada para los valores de K = 3 a 23. Las K = 18 y 21 obtuvieron los menores valores de error.

Los 21 componentes ancestrales calculados en la K = 21, se distribuyen de la siguiente manera: tres en África, uno en el sur de Asia, uno en el norte de Asia, tres en Asia-Pacífico, uno en Oceanía, tres en Europa, uno en el norte de Asia y seis en América (Figura 22).

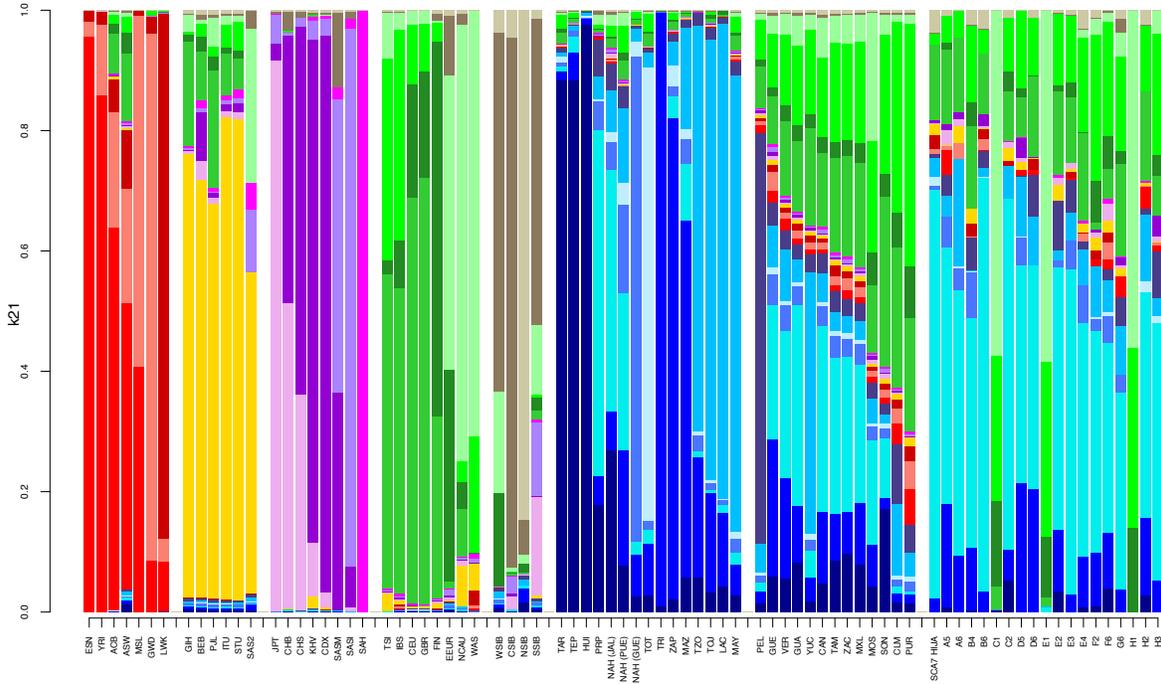


Figura 22. Resultados de ancestría global de K = 21 para las poblaciones de referencia.

Los 21 componentes fueron etiquetados de acuerdo al origen continental de las poblaciones de referencia donde se presenta mayoritariamente. También fueron coloreados arbitrariamente para facilitar su distinción (Tabla 16 y Figura 23).

Tabla 16. Descripción de los 21 componentes ancestrales. Las etiquetas corresponden al mayor componente ancestral de las poblaciones de referencia enlistadas.

Número	Etiqueta	Poblaciones de referencia	Color
1	África occidental	Esan (ESN), yorubas (YRI), afrocaribeños (ACB) y afroamericanos (ASW)	[Red]
2	África central	Mendés (MSL) y gambianos (GWD)	[Light Red]
3	África oriental	Luyias (LWK)	[Dark Red]
4	Noroeste del subcontinente indio	Gujaratis (GIH), bengalíes (BEB), punyabíes (PJB), telugúes (ITU)	[Yellow]
5	Sureste del subcontinente indio	Tamiles de Sri Lanka (STU), otros pueblos de la India (SAS2)	[Orange]
6	Siberia	Pueblos del norte, sur, este y oeste de Siberia	[Brown]
7	Norte de Asia-Pacífico	Japoneses (JPT) y chinos Han (CHB)	[Light Purple]
8	Sur de Asia-Pacífico	Chinos Han del sur (CHS), chinos Dai (CDX) y vietnamitas Kinh (KHV)	[Dark Purple]

9	Sur de Asia Insular	Pueblos del sudeste asiático (SASM) y pueblos del sudeste asiático insular (SASI)	
10	Papúa	Papúas de Nueva Guinea (SAH)	
11	Europa del Sur	Toscanos (TSI), ibéricos (IBH), europeos de Utah (CEU), británicos (GBR)	
12	Europa del Norte	Fineses (FIN)	
13	Europa del Este	Rusos (EEUR), pueblos del norte del Cáucaso (NCAU) y pueblos del cercano oriente (WAS)	
14	Norte de México	Tarahumaras (TAR), tepehuanos (TEP), huicholes (HUI) y nahuas de Jalisco (NAHJ)	
15	Sur de México	Purépechas (PUR), nahuas de Puebla (NAHP), mazatecos (MAZ), zapotecos (ZAP) y triquis (TRI)	
16	Guerrero	Nahuas de Guerrero (NAHG)	
17	Sierra norte de Puebla	Totonacos (TOT)	
18	Área maya	Tzotziles (TZO), tojolabales (TOJ), lacandonos (LAC) y mayas peninsulares (MAY)	
21	Andes	Peruanos de Lima (PEL)	

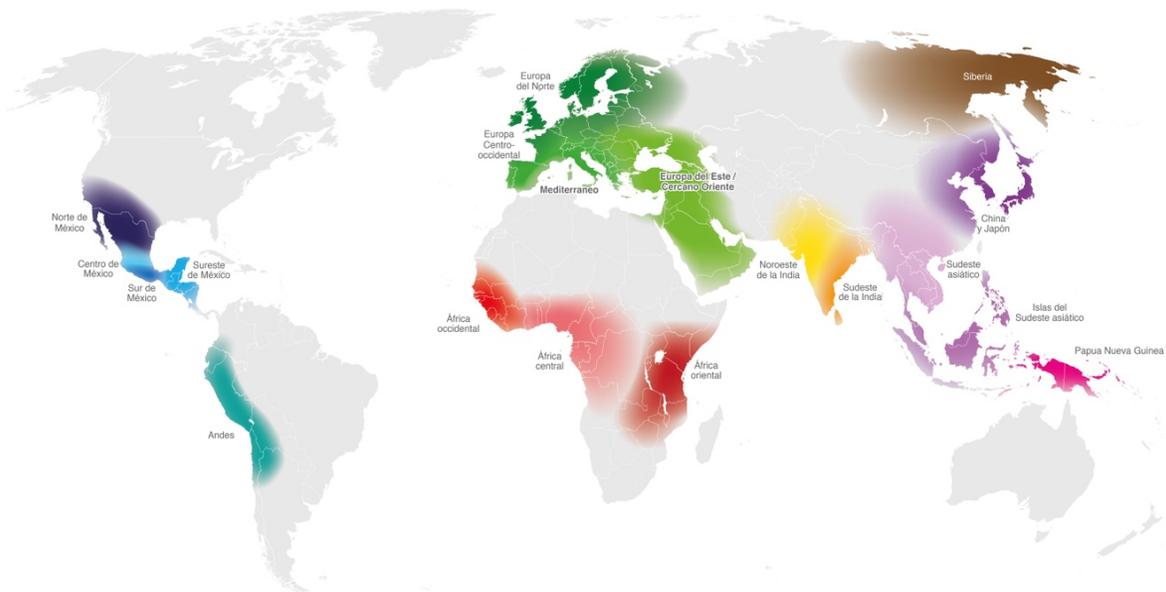


Figura 23. Localización geográfica de los 21 componentes ancestrales. Los colores y límites de cada gradiente son una interpretación artística del investigador.

Los resultados de la ancestría global de los individuos de esta cohorte muestran que aquellos de Veracruz tienen al componente ancestral del sur de México como el componente mayoritario, seguido por el componente de Europa del Sur, así como contribuciones minoritarias de otros componentes americanos, de África, de Siberia y del sur y sureste de Asia; por otro lado, en los individuos de España predominan los componentes del sur y el este de Europa, y de forma minoritaria el del norte de Europa (Figura 24).



Figura 24. Localización de los componentes ancestrales americanos en México. Cada círculo representa la ubicación de cada población de referencia y muestra su resultado promedio de ancestría global. Los límites y gradientes son una interpretación artística del investigador.

Ancestría local

Con los datos genómicos faseados fue posible realizar la inferencia de la ancestría local. Para asignar una etiqueta de ancestría a los segmentos, se consideraron nueve componentes ancestrales que fueron obtenidos de la población de referencia utilizada (1K Genomes) (Tabla 17).

Tabla 17. Componentes ancestrales utilizados para la inferencia de ancestría local.

Componente	Color	Componente	Color
África occidental		Europeo	
África central		Noroeste del subcontinente indio	
África oriental		Sureste del subcontinente indio	
Americano/Amerindio		Sudeste de Asia	
Este de Asia			

Identificación del segmento ancestral

Tomando en cuenta el locus del gen ATXN7 en el cromosoma 3 (3p14.1 con localización entre 63848820 y 63989138 de acuerdo al mapa de referencia genético GRCh38), se asignó la ancestría local a un segmento que comienza en la posición 62,571,037 y finaliza en la posición 66,648,162. Dentro de esta región se encontraron 725 SNPs.

Los resultados de ancestría local en este segmento indican una presencia del componente europeo en ambos cromosomas en los individuos de España, mientras que para los individuos de Veracruz en algunos casos se infiere como europeo y en otros como americano o amerindio. No obstante, para todos los individuos de Veracruz al menos uno de sus cromosomas se infiere como de ancestría europea a excepción del individuo D6 (Tabla 18).

Tabla 18. Inferencia de ancestría local del segmento donde se encuentra el gen ATXN7.

ID	Localización	Cromosoma homólogo 1	Cromosoma homólogo 2
C1	Comunidad de Castilla y León	Europeo	Europeo
E1	Comunidad de Castilla-La Mancha	Europeo	Europeo
H1	Comunidad de Madrid	Europeo	Europeo
A5	Lomas de los Carmona, Soledad de Doblado	Americano	Europeo
A6	Tlaltetela	Europeo	Americano
B4	Monte Blanco, Teocelo	Europeo	Americano
B6	-	Europeo	Europeo
C2	Xalapa	Americano	Europeo
D5	Tlaltetela	Europeo	Americano
D6	Teocelo	Americano	Americano
E2	Coatepec	Americano	Europeo
E3	Xalapa	Americano	Europeo
E4	Monte Blanco, Teocelo	Europeo	Europeo
F2	Xalapa	Europeo	Europeo
F6	Tlaltetela	Europeo	Europeo
G6	Tlaltetela	Americano	Europeo
H2	Xico	Europeo	Americano
H3	-	Europeo	Americano

Capítulo 5. Discusión

Sobre la geografía histórica

Las investigaciones genéticas sobre la SCA7 en el estado de Veracruz han señalado que la mutación causante tiene un posible origen europeo y que la alta prevalencia se debe a un efecto fundador (García-Velázquez et al., 2014; Magaña et al., 2014). Sin embargo, para entender los procesos poblacionales detrás de este fenómeno es necesario conocer la historia de esta población.

Al momento del contacto, esta región se situaba en los límites del Totonacapan y del señorío de Cuauhtochco. La historia de la migración europea en esta zona comienza cuando Cortés y sus soldados subieron por la ruta de Ixhuacán hacia Tenochtitlán. El camino real, que en un inicio se extendió por los actuales municipios de Ixhuacán y Cosautlán, se fue modificando hasta que se establecieron dos rutas: una al norte del Cofre de Perote (ruta por Xalapa) y otra al sur del Pico de Orizaba (ruta de Orizaba-Córdoba). El cambio de ruta no impidió que Ixhuacán conservara su importancia religiosa y regional, pues tenía sujetos varios pueblos indios y se había construido ahí un convento franciscano. La población española se estableció en los principales pueblos de la zona y fue mezclándose con la población nativa.

Las tierras llanas al ras de la serranía fueron rápidamente acaparadas por los colonos quienes se adjudicaron grandes extensiones de territorio que utilizaron primero para la ganadería y después para la caña de azúcar. De estos latifundios surgieron las haciendas, centros agrícolas en los que giraba la vida social y económica de la región. El impulso económico de las haciendas hizo que la población de la región se trasladara a la zona llana donde había mucha oferta de trabajo. Los hacendados dieron a sus trabajadores un espacio para que cuidasen de sus cultivos y de su ganado. De esta forma, se fundaron las rancherías y los pueblos en las mesetas llanas de la zona central de Veracruz.

Los hacendados permitieron que los trabajadores cultivaran parcelas para su sustento y les alquilaban porciones de tierra para su explotación. La preponderancia que una vez tuvieron las poblaciones serranas se trasladó a las poblaciones de los llanos debido al desarrollo agrícola y comercial que tuvieron las haciendas. Para el siglo XVIII, toda la región se había transformado en un complejo agrícola con centro en Xalapa (capital de partido) y en Coatepec (capital agrícola). Se realizaron ferias internacionales de venta de productos, se construyeron caminos que conectaban a las poblaciones y se diversificó la actividad comercial de la región. Tuzamapan, hacienda de la familia Gorozpe, y propietaria de tierras que hoy forman parte de los municipios de Tlaltetela, Teocelo y Coatepec, se convirtió en el principal productor de caña de azúcar de la región a costa de un creciente endeudamiento. Las deudas de las haciendas dieron paso a embargos bancarios y los conflictos entre los trabajadores de los cascos y los campesinos comenzaron a cambiar la dinámica social.

El destino de las haciendas también estuvo marcado por la Reforma Agraria, una demanda campesina para el reparto de las tierras que trabajaban para el hacendado. Así fue como a inicios del siglo XX se otorgaron dotaciones de tierra a grupos campesinos. Con estas dotaciones de tierra ocurrió otra movilización poblacional hacia los recién conformados ejidos campesinos. Posterior al reparto agrario, los pueblos y rancherías de las haciendas terminaron por convertirse en parte de nuevos municipios. El desarrollo de cada uno de ellos estará marcado por la adopción de nuevos cultivos como el café o el limón, la cercanía a las carreteras principales y por las decisiones de las asociaciones ejidales.

A través de sus etapas históricas, las poblaciones de la zona central de Veracruz vivieron el proceso de mestizaje donde se entrelazaron tres raíces continentales (África, América y Europa). Pero este proceso no fue homogéneo ni tuvo las mismas consecuencias en todos los pueblos de la región. Una parte de esta diversidad se explica por la demografía de los pueblos, en donde la migración y el crecimiento poblacional, quizás impulsados por el desarrollo económico, advierten sobre sus diferencias, ¿acaso el rápido crecimiento poblacional de pueblos como Tlaltetela es

responsable del aumento de la frecuencia de ciertos alelos (entre ellos el causante de la SCA7)? Pero si parte de la diversidad poblacional se explica por la geografía, donde los pueblos y los caminos están demarcados por las sierras, los llanos y los cañones, ¿es acaso el aislamiento geográfico de las mesetas el que jugaría un papel fundamental en el efecto fundador de las poblaciones?

Sobre el fenómeno de anticipación

La SCA7 es una enfermedad genética que se caracteriza por presentar un patrón de herencia autosómica, dominante y con variabilidad en la longitud del número de repeticiones del triplete de CAG. Por ser autosómica, la SCA7 se presenta en ambos sexos; por ser dominante, tanto los individuos homocigotos como los heterocigotos expresan los síntomas; y por ser variable en la longitud del número de repeticiones, esta enfermedad presenta un rango amplio en el *tempo* de la expresión fenotípica, donde el número de repeticiones del triplete de CAG está correlacionado con la edad de aparición de los síntomas y su severidad. Esta variabilidad tiene como resultado el fenómeno de anticipación, el cual es uno de los más evidentes dentro de los diferentes tipos de ataxias espinocerebelosas (la Spada, 2020). Debido a este fenómeno, conforme se hereda la mutación de generación en generación, el número de repeticiones tiende a aumentar y con ello la edad de la aparición de síntomas disminuye (es decir, se presenta en individuos cada vez más jóvenes, existiendo formas juveniles e infantiles) y la severidad incrementa (el avance de los síntomas es más rápido).

Los pacientes entrevistados en Tlaltetela consideran que la SCA7, a diferencia de lo ocurrido en el siglo XX, se ha venido presentando en individuos cada vez más jóvenes, incluyendo a niños. Esta idea concuerda con los datos representados en el árbol genealógico que integra a la mayoría de las familias entrevistadas en Veracruz, porque en las tres generaciones más actuales la sintomatología de la SCA7 se ha presentado mayoritariamente en individuos jóvenes e incluso en niños. De hecho, en la mayoría de los casos infantiles, existe una alta mortalidad a

consecuencia de la SCA7. Aunque no hay datos sobre la longitud de la mutación en los pacientes entrevistados, estas observaciones son concordantes con el descrito fenómeno de anticipación y el aumento en el número de tripletes de CAG.

Dado que por efecto del fenómeno de anticipación se pueden observar más casos en población joven, lo inverso habría de esperarse a medida que observamos generaciones más antiguas. El árbol genealógico muestra que antes de la décima generación (Figura 17), existen varios casos de personas que comenzaron a presentar los síntomas incluso después de haberse convertido en abuelos. Tomando como ejemplo a Tlaltetela, 10 de los 22 individuos registrados con síntomas de SCA7 pertenecientes a la onceava generación (los nacidos entre 1971 y 1990) han tenido hijos y, en algunos casos, nietos. En contraste, en la décima generación (una generación mayor), 17 de 33 individuos con SCA7 tuvieron hijos y nietos, mientras que en la novena generación (dos generaciones mayores), 15 de 18 individuos tuvieron descendencia. La misma tendencia puede ser descrita en las familias de Limones.

Cabe destacar que la tendencia en la disminución en la edad de aparición de los síntomas y en su severidad, a medida que retrocedemos en el tiempo, tiene relación también con los cambios en la esperanza de vida de cada generación. No solo se presentan los síntomas en edades cada vez más tardías y con una severidad y avance cada vez más tenues, a medida que profundizamos en el tiempo la esperanza de vida disminuye y se llega al punto de cruce entre estos parámetros. En otras palabras, hacia el pasado, las personas con la mutación de la SCA7 podrían haber fallecido por otras causas ajenas a la sintomatología de esta enfermedad pues la esperanza de vida era menor que la actual, aunque esta suposición no se puede derivar de los registros analizados y tampoco es parte de los objetivos de esta investigación. Si las personas fallecían antes de mostrar síntomas que impidieran la reproducción, condición sobre la que no actúa ninguna fuerza selectiva, la mutación que causa la SCA7 pudo haber incrementado su frecuencia en la población de manera casi desapercibida.

De hecho, autores como La Spada, describen que las repeticiones de CAG pueden aumentar desde un estadio no patológico, donde la mutación comienza su proceso expansivo con síntomas inexistentes (la Spada, 2020). Otros como Srivastava et al. han denominado como poblaciones en riesgo a aquellas donde la mutación se encuentra en una etapa no patológica y pasa desapercibida. Sin embargo, debido a su inestabilidad, las poblaciones en riesgo podrían incrementar la longitud de las repeticiones del triplete de CAG hasta que los individuos comiencen a mostrar los síntomas (Srivastava et al., 2015). En otras palabras, la penetrancia de la mutación, concepto que indica la probabilidad de presentar síntomas debido a la presencia del alelo mutado (la Spada, 2020), cambia a través de las generaciones desde un estadio no patológico a uno patológico donde primero exhibirá una aparición tardía de síntomas y posteriormente una aparición temprana.

Los entrevistados en Tlaltetela y Limones no solo advierten que sus ancestros no mostraron síntomas graves, sino que algunos no mostraron síntomas en absoluto. En una familia de Tlaltetela, por ejemplo, los entrevistados afirman no tener certeza de que la abuela por la cual heredaron la SCA7 (los hermanos de la abuela sí presentaron síntomas), hubiese desarrollado síntomas, pues las afectaciones de la marcha o del habla se presentaron en ella solo en sus últimos años de vida y pudieron también deberse a otros factores relacionados con la vejez.

El análisis de las causas de muerte en el municipio de Cosautlán durante los siglos XIX y XX (momento anterior y posterior a la ocurrencia del efecto fundador de Tlaltetela) (Tabla 12), muestra que dentro de las causas principales se encuentran la alferecía, la muerte del neonato por la eclampsia de la madre (registrado como eclampsia de los niños) y la muerte al nacer, las cuales son causas de mortalidad infantil concordantes con las causas de muerte provocadas por los síntomas de la SCA7. Estos datos contrastan cuando se comparan con los de otros municipios de la región donde estas causas no forman parte de las diez principales. No obstante, debe tomarse en consideración que una parte de estos datos fueron obtenidos de los registros de defunción analizados, los cuales corresponden a los registros de aquellos individuos que tienen una relación familiar con los pacientes afectados por

la SCA7, por lo que podría existir un sesgo hacia la población emparentada. Es por ello que a pesar de que estos datos sugieren que la SCA7 puede ser una causa de muerte principal en este municipio, sería necesario hacer un análisis longitudinal y comparativo de las poblaciones de la zona central de Veracruz durante las décadas anteriores y posteriores al o los efectos fundadores.

Sobre el efecto fundador

A pesar de que en la zona central de Veracruz existen testimonios sobre el efecto del fenómeno de anticipación de la SCA7, que ha provocado un aumento en la longitud de la mutación y que avanzó desde un estadio no patológico, no se tienen los elementos para determinar un momento histórico específico donde comenzó a mostrarse como una patología sintomática. Sin embargo, la alta prevalencia de casos indica la ocurrencia de un efecto fundador que causó un aumento en la frecuencia del alelo afectado y que debió haber ocurrido durante un momento donde los síntomas no impedían completamente la migración o la reproducción.

Cuando los primeros casos de la SCA7 fueron reportados en Veracruz, llamó la atención de los investigadores la alta prevalencia de la enfermedad en la región. El efecto fundador fue propuesto como la causa de esta alta prevalencia por dos estudios realizados en el 2014 por García-Velázquez et al. y Magaña et al. Este fenómeno quedó en evidencia por las historias familiares: los pedigríes realizados por estos grupos de investigación muestran la estrecha relación familiar de los pacientes. Los efectos fundadores son fenómenos demográficos que parten de la deriva génica, donde la migración tiene un papel clave. La presencia de un efecto fundador en la población con SCA7 en el centro de Veracruz implica que la mutación genética tiene un origen común entre los afectados. En la investigación de García-Velázquez et al. se utilizaron cuatro marcadores tipo STR (*Short Tandem Repeats*) y uno tipo SNP (*Single Nucleotide Polymorfism*) que flanquean la región donde se encuentra la mutación, y se demostró que la mutación se encuentra en un haplotipo compartido en todos los pacientes y que es de origen europeo, posiblemente de

Finlandia (García-Velázquez et al., 2014). Por su parte, Magaña et al. utilizaron cuatro marcadores informativos de ancestría, para determinar que los pacientes analizados comparten un haplotipo común, y 17 marcadores STR de la región no recombinante del cromosoma Y para estimar el origen ancestral de los pacientes el cual colocan en Europa Occidental (Magaña et al., 2014).

En otro estudio, Rodríguez-Labrada et al. advierten que los efectos fundadores en ataxias espinocerebelosas en América pudieron haberse originado con las migraciones de la época colonial dando origen así a las altas prevalencias regionales, incluyendo la observada en el centro de Veracruz (Rodríguez-Labrada et al., 2020). Los autores incluso proponen un posible origen común entre tres regiones de América con alta prevalencia de la SCA7: Veracruz en México, Lago de Maracaibo en Venezuela, y Ceará en Brasil, debido a la cercanía de las tres regiones con la costa atlántica y a la similar historia colonial europea.

Si el haplotipo donde se encuentra la mutación de la SCA7 tiene origen en Europa, su herencia debe remontarse al menos hasta la llegada de población de ese continente a la región central de Veracruz. Esto es concordante con el árbol genealógico que comprende a la mayoría de las familias entrevistadas pues muestra que la migración de población europea en esta región se remonta hasta la época colonial y que habría ocurrido en no menos de 13 generaciones. Así mismo, la información genealógica de las familias afectadas por la SCA7 es concordante con la historiografía de la región donde su revisión indica que el establecimiento de población proveniente de Europa ocurrió durante la época colonial en los siglos XVI y XVII. El árbol genealógico también muestra que, una vez ocurrido el establecimiento de población europea, ocurrieron migraciones familiares a distintos municipios de la zona central de Veracruz provocando otros efectos fundadores a nivel regional con diferentes magnitudes.

Sobre el origen de la población europea

A pesar de que Tlaltetela tiene la prevalencia más alta de la SCA7 en la región, las genealogías obtenidas por entrevista, y complementadas con los registros civiles y parroquiales, muestran que el origen ancestral de las familias afectadas es en el vecino pueblo de Limones. La evidencia histórica de Tlaltetela indica que su poblamiento comenzó a finales del siglo XIX en el contexto de la creación de rancherías de trabajo agrícola de la hacienda de Tuzamapan. Los pobladores que llegaron desde Limones cruzaron la barranca del río de Los Pescados para establecerse en el nuevo pueblo. Esta migración desde Limones continuó hasta la década de 1930 cuando ocurre la dotación de tierras de la hacienda a los ejidatarios. La barranca entre ambos pueblos ha supuesto una barrera geográfica para el flujo génico y ha marcado una diferencia en el desarrollo económico de los poblados. De esta forma, Tlaltetela, al encontrarse en la meseta al sur del río, desarrolló vías de comunicación con otras poblaciones de la región de Córdoba y con las ciudades de Coatepec y Xalapa, enlazadas por la carretera Xalapa-Huatusco. Además de las vías de comunicación, el crecimiento económico por los cultivos del café y el limón convirtieron a Tlaltetela en la localidad de mayor crecimiento demográfico en la región (Figura 15). Sin embargo, aunque hoy en día está conectada por carretera con las ciudades principales de la zona, el aislamiento de Tlaltetela con las otras mesetas de la cuenca del río de Los Pescados junto con el incremento demográfico ocurrido en el último siglo, concuerdan con la alta prevalencia de la SCA7 y el efecto fundador sugerido en las investigaciones del 2014.

La memoria oral y los datos genealógicos sugieren cuándo pudo ocurrir el efecto fundador en Tlaltetela; sin embargo, otros efectos fundadores de menor magnitud pudieron haber ocurrido en otras localidades de la zona donde la prevalencia de la SCA7 es menor. Al continuar el análisis de registros civiles y parroquiales, se encontró evidencia de la existencia de otras familias afectadas por la SCA7 que viven en otras localidades cercanas y que también tienen su origen familiar en Limones y alrededores, en el municipio de Cosautlán. En el árbol genealógico, que integra a la mayoría de las familias, se puede apreciar que los individuos

entrevistados de Tlaltetela, Coatepec, Monte Blanco, Xalapa y Tuzamapan tienen un ancestro común proveniente del municipio de Cosautlán, especialmente del pueblo de Limones. Aunque Limones es indicado como el origen de la dispersión familiar en la región de acuerdo al testimonio oral, no se encontraron registros ni datos históricos que indiquen que en el pueblo de Limones se estableció población proveniente directamente de Europa, aunque sí eurodescendientes nacidos en México. De hecho, los datos genealógicos provenientes de registros civiles y parroquiales indican que las familias eurodescendientes que se asentaron en Limones provenían, a su vez, de familias establecidas en el vecino municipio de Ixhuacán.

Como se ha mencionado, a pesar de la falta de evidencia histórica que indique el inicio del poblamiento de Limones, el testimonio oral de los pobladores menciona que esta localidad ya existía antes de la fundación de Tlaltetela, la cual no ocurre posterior a 1887 (como lo atestigua el informe del Ministerio de Fomento, Colonización, Industria y Comercio de ese año). A este testimonio se suman otros indicios sobre la temporalidad de su origen provenientes de las apariciones más antiguas en los registros civiles y parroquiales revisados: por un lado, en 1859 se registró el nacimiento de una persona emparentada con el árbol genealógico de SCA7 en Limones; y por otro, en 1900 se registró la muerte de otra persona emparentada con este árbol en la localidad de Limones (fallece de diarrea) y que nació en 1820 (presumiblemente también en Limones). Otro indicio proviene del registro de una persona cuya muerte ocurre en Limones en 1899 (fallece de constipaciones) pero que nació en 1829 y que contrajo matrimonio en Teocelo en 1845. Este registro atestigua que los padres de esta persona fallecida son originarios de los ranchos de Ixhuacán y se habría mudado posteriormente a Limones.

Por su parte, otros pueblos cercanos, en el municipio de Cosautlán, son mencionados por primera vez, en los registros consultados, a finales del siglo XVIII y comienzos del XIX: en Xaliscoilo se registra la muerte de una persona nacida en 1815 (muere de deposiciones), misma que fue bautizada ese mismo año en la

parroquia de Ixhuacán; en Vaquería muere una persona que nació en 1797 (muere de tabardillo, enfermedad que causa fiebre y sarpullido) y para 1800 nace otra que, de hecho, está identificada como un ancestro de las familias con SCA7 en el árbol genealógico (muere de fiebre); en Piedra Parada muere en 1850 una persona que nació en 1765 en Ixhuacán y que se establece en esta localidad (no se menciona causa de muerte); y en el Rancho Los Miradores muere en 1848 una persona nacida en 1793 y que también está identificada como ancestro de las familias con SCA7 (no se menciona causa de muerte).

Al construir la genealogía de la SCA7, los datos encontrados en los registros de las personas que vivieron en los pueblos cercanos a Limones indican que sus ancestros migraron desde Ixhuacán a finales del siglo XVIII. En ese momento, el actual municipio de Cosautlán (junto con sus pueblos y ranchos) estaba sujeto a la cabecera de Ixhuacán. El padrón de 1791 menciona y describe a las familias de españoles, mestizos y castizos establecidos en Ixhuacán, Cosautlán y sus ranchos. En ese documento no se menciona el nombre de los pueblos o ranchos, pero algunas familias enlistadas ahí corresponden a las incluidas en el árbol genealógico y que fueron enlazadas por el análisis de los registros civiles y parroquiales. Además, si bien no se trata de una sola localidad como Tlaltetela, también existe un alto número de familias afectadas por la SCA7 en la zona del municipio de Cosautlán donde se encuentran Limones y sus pueblos y ranchos vecinos como Vaquería y Xaliscoilo, y cuya procedencia, de acuerdo con los registros, es también desde Ixhuacán. Si la mutación que causa la SCA7 es originada en Europa y dada la alta prevalencia encontrada en la zona de Limones respecto de la que hay en Ixhuacán, ¿pudo la migración desde Ixhuacán de población euro descendiente generar otro efecto fundador a finales del siglo XVIII cuando ocurre el poblamiento de los pueblos y ranchos de la zona llana de Cosautlán?

La única mención de una procedencia en Europa, en el mismo padrón de 1791, es la de una persona que hizo su servicio como tratante en Asturias, España. No obstante, este individuo no se encuentra dentro del árbol genealógico de la SCA7. Aunque no hay más menciones de la procedencia en Europa en este padrón, otros

individuos que sí forman parte de la genealogía de la SCA7 son catalogados como españoles, en contraposición con otros que son registrados como mestizos (descendiente de europeo e indígena) y castizos (descendiente de mestizo y europeo). De cualquier manera, no puede asegurarse que estas personas sean nativas de Europa solo por tener la etiqueta de españoles. La categoría “español” o “española”, durante la época colonial, también hace referencia a los individuos con ascendencia española nacidos en América. De hecho, la asignación de categorías podía variar dependiendo del documento consultado. Por ejemplo, un individuo incluido en la genealogía es mencionado como español en el padrón de 1791 pero su registro parroquial de matrimonio lo cataloga como mestizo. Sin embargo, aun teniendo la categoría de españoles (pero nacidos en América), de mestizos o de castizos, los individuos que aparecen en ese padrón, y que son ancestros en la genealogía de la SCA7, fueron enlistados por tener ascendencia europea, lo cual sigue en concordancia con la hipótesis de un haplotipo proveniente de Europa. Los datos de este padrón complementan los registros parroquiales de Ixhuacán y sus datos permitieron expandir la genealogía dos generaciones más hacia el pasado, posicionando el árbol genealógico a inicios del siglo XVIII.

De acuerdo con la historia del poblamiento europeo en Ixhuacán, la población española comenzó su establecimiento en la región a partir de la fundación del convento franciscano. Los documentos anteriores al padrón de 1791 que prueban la habitación de europeos en la zona son aquellos generados por las visitas pastorales de los obispos de Tlaxcala y Puebla en 1609 y 1643 respectivamente. Aunque estos documentos no mencionan la cantidad de habitantes de origen europeo en Ixhuacán, sí dan testimonio de colonos españoles ya establecidos en la región en la primera mitad del siglo XVII. Por otro lado, aunque el año preciso de la construcción del convento franciscano de Ixhuacán es desconocido, autores como Martí Capitanachi et al. consideran que su establecimiento pudo haber sido alrededor de 1530 (Martí Capitanachi et al., 2020), lo cual situaría el establecimiento de europeos en Ixhuacán al menos desde la década posterior a la caída de Tenochtitlán.

De esta forma, la existencia de población de origen europeo en la región se remonta a los inicios de la época colonial. Sin embargo, no se tiene información de cuántas oleadas migratorias de europeos llegaron a establecerse a la región de Ixhuacán. Es también desconocido si los colonos se habrían establecido en otra población de la Nueva España antes de su traslado a esta región o si su llegada fue directa desde Europa. Si la ruta predilecta de los colonizadores entre México y Veracruz fue por el camino de las ventas de Xalapa, ¿el poblamiento de europeos en la región de Ixhuacán involucró un establecimiento previo en los pueblos de Xico, Coatepec o Xalapa, o incluso en alguna venta de tierra caliente o del mismo puerto de Veracruz? Pero si consideramos que, por un breve espacio de tiempo, el camino real inicialmente atravesaba al altiplano por la ruta de Xico e Ixhuacán (ruta utilizada en los primeros ascensos de Cortés y sus huestes), ¿de qué manera encontrarse en el primigenio camino se relaciona con el establecimiento inicial de población europea?

Sobre la familia y la genealogía

El límite temporal de la genealogía que incluye a la mayoría de familias con SCA7 entrevistadas en este trabajo es alrededor del año 1700. A medida que se articulaba otra generación hacia el pasado, la carencia de registros civiles y parroquiales aumentaba. Además, durante el siglo XVIII los registros parroquiales no incluían los apellidos de las personas indígenas, por lo que la reconstrucción genealógica solo pudo ser posible hacia la ascendencia europea. Otro obstáculo para el análisis de los registros de ese siglo es que las familias de descendencia española radicadas en Ixhuacán solían bautizar a sus hijos o casarse en la visita de curas de otras parroquias, como la de Xalapa, cuyos registros se encuentran en otras parroquias y no en la local. La falta de información sobre los primeros ancestros donde comienza la genealogía impide determinar si nacieron en Ixhuacán o si se trata de la primera generación en establecerse ahí desde otro poblado. Es probable que incluir en el análisis los registros parroquiales de otros poblados cercanos, como el de la parroquia de Perote y Tepeyahualco en el altiplano, o el del puerto de Veracruz

en la costa, permita aumentar más generaciones a la genealogía y aclarar la procedencia familiar antes del establecimiento en Ixhuacán.

La genealogía generada en este trabajo involucra a casi 800 individuos por lo que es el árbol familiar más grande publicada sobre la SCA7 en Veracruz. La metodología que combina dos fuentes para la obtención de datos (el testimonio oral, por un lado, y los registros civiles y parroquiales y el censo de 1791 por el otro), permitió enlazar a la mayoría de las familias entrevistadas. El resto de familias de la región no pudieron enlazarse por carencias en los registros, pero sus genealogías siguen la misma línea de procedencia desde la zona de Limones. Posiblemente la realización de entrevistas a los miembros mayores de estas familias pueda lograr la fusión con el árbol genealógico principal. De cualquier manera, el árbol genealógico principal demuestra no solo el efecto fundador ocurrido en Tlaltetela sino también los efectos fundadores de menor magnitud ocurridos en las poblaciones vecinas en diferentes momentos de la historia.

En la historia genealógica aparecen apellidos que, de acuerdo a las entrevistas, son identificados por los familiares como los portadores de la SCA7. Si bien estos apellidos persisten en las localidades con mayor prevalencia como Tlaltetela, las generaciones pasadas tuvieron otros apellidos que pueden no ser identificados hoy en día como cercanos a la SCA7. Esto es debido a que la mutación, al ser autosómica, puede proceder de la madre o del padre mientras que los apellidos siguen una lógica de herencia patrilineal. De acuerdo con la opinión de los entrevistados en Tlaltetela, la discriminación y estigma recae sobre algunos apellidos que la comunidad asocia con la enfermedad. Esto ha derivado en la búsqueda de una familia, y por ende al apellido, responsable de introducir la enfermedad en la localidad.

El diagnóstico genético trastocó el imaginario de la enfermedad que en otro momento fue llamada “el mal del borracho” o “la temblorina”, y que pudo haber sido registrada como alferecía o eclampsia cuando provocaba muertes infantiles. La introducción de una lógica de la herencia genética modificó la creencia sobre si la enfermedad podía ser contagiada o si era derivada de la inmoralidad del individuo

que la padece o de sus ancestros. Pero también derivó en un señalamiento familiar asociado al apellido y en la búsqueda de responsables que vivieron en tiempos pasados y en donde empezaría la enfermedad. El diagnóstico genético no resolvió la necesidad de una explicación causal, sino que se trasladó a la búsqueda de responsabilidad hacia el pasado basada en el apellido.

Sin embargo, la asociación entre enfermedad y apellido es una casualidad que pierde sentido cuando se comparan las genealogías tanto en los diversos poblados como a lo largo del tiempo. De hecho, el apellido que ha sido señalado como responsable del origen de la SCA7 en Tlaltetela comienza a mencionarse en la genealogía a inicios del siglo XIX y solo aplica para la historia familiar de la rama de ese pueblo. En última instancia, aún si se pudiese conocer el apellido del primer portador de la mutación, no podría establecerse una relación causal pues las mutaciones son eventos aleatorios. No obstante, y para la protección de la identidad de los entrevistados ante el contexto de discriminación familiar, en este trabajo los apellidos han sido codificados en algunos casos (para uso en el laboratorio de genética y laboratorio de bioinformática), y omitidos en otros (árboles genealógicos).

Sobre la ancestría genética

El análisis de relaciones de parentesco con base en los datos genómicos muestra que los individuos afectados por la SCA7 de la zona central de Veracruz analizados en esta cohorte están emparentados entre sí en diferentes grados. Todas las familias de los distintos pueblos de la región, a pesar de que algunas no pudieron ser enlazadas en el árbol genealógico principal, muestran una relación genética estrecha, lo cual es concordante con un ancestro común de la mutación y el o los efectos fundadores acontecidos en el pasado. Aunque las tres familias de España, incluidas en esta cohorte, no aparecen enlazadas en los resultados de la red familiar de Veracruz, puede existir una filiación ancestral compartida que se remontaría más atrás en el tiempo que los límites fijados por la metodología utilizada para dicho análisis. El algoritmo de IBIS permite inferir hasta el séptimo grado de parentesco

únicamente. Si consideramos que la historia familiar de la SCA7 comprende no menos de 13 generaciones en México (que podríamos considerar equivalentes a 13 grados de parentesco), el grado de relación entre las familias españolas y veracruzanas se elevaría por encima de la capacidad de los algoritmos utilizados en este trabajo. Sin embargo, las relaciones de primer grado de parentesco, derivadas del análisis de IBD con KING, son todas concordantes con el grado de parentesco reportado en las entrevistas y en sus genealogías, y confirman las relaciones entre familias y entre localidades.

Los resultados de la inferencia de ancestría global hecha con ADMIXTURE muestra que los individuos de Veracruz son mestizos y que la proporción de ancestría europea es menor que la proporción de ancestría americana, aunque los valores son variables de acuerdo al individuo. La proporción europea se compone, a su vez, en fragmentos ancestrales del norte, sur y occidente y este de Europa, siendo el principal el del sur. Por su parte, los individuos de España muestran una ausencia de componentes ancestrales que no son europeos predominando el componente ancestral del este de Europa. Estos resultados son concordantes con la historia poblacional de Veracruz, donde el mestizaje ha tenido un papel central en la genética de las poblaciones. A pesar de que la proporción de ancestría europea es menor que la proporción de ancestría americana o amerindia en los individuos de Veracruz (ver figura 22), la región donde se encuentra la mutación que causa la SCA7 puede localizarse en un haplotipo potencialmente de ancestría europea.

De hecho, los resultados de la inferencia de ancestría local respaldan esta afirmación. El reconocimiento de un haplotipo común, utilizando 725 marcadores SNPs en la región donde se encuentra el gen ATXN7 en el cromosoma 3, concuerda con la hipótesis de un ancestro común. La ancestría local inferida con RFMIX mostró que al menos uno de los dos cromosomas homólogos tiene ancestría europea para todos los individuos de esta cohorte (con excepción de uno que fue asignado con ancestría americana en ambos, lo cual podría indicar que el individuo, si bien forma parte de la red familiar, no heredó el alelo afectado). Este resultado apoya la afirmación de que no solo hay un origen común de la mutación, situación explicada

por el efecto fundador, sino que el origen ancestral del segmento donde se encuentra es europeo.

Sin embargo, para poder conocer el origen dentro de Europa, en un estudio posterior debería considerarse utilizar poblaciones de referencia de diferentes regiones de Europa. Asimismo, en un estudio posterior se debería realizar una estimación del origen temporal de la mutación por medio de la longitud de los haplotipos.

Capítulo 7. Conclusiones

En este trabajo bioantropológico sobre la SCA7 en el centro de Veracruz, se analizaron tres ejes que se intersectan: la geografía histórica de la zona central de Veracruz, con énfasis en la historia de la población mestiza afectada; su historia demográfica, en la cual se elaboró un árbol genealógico que se completó por medio del testimonio oral y fuentes históricas así como el análisis de la relación entre la medicalización y el estigma; y la genética de poblaciones donde se realizó un análisis de ancestría global y ancestría local para el análisis de un haplotipo común.

La alta prevalencia de la SCA7 en la zona central de Veracruz puede explicarse por una serie de efectos fundadores ocurridos desde el establecimiento de colonos europeos en la época colonial. Los datos genealógicos sugieren que la llegada de población europea, donde se presume el arribo del alelo afectado, ocurrió hace más de 13 generaciones, posiblemente entre los siglos XVI y XVII, en el pueblo de Ixhuacán de los Reyes. A partir de 1700, los datos genealógicos obtenidos de fuentes históricas como los registros civiles y parroquiales y del padrón de 1791, así como los de los testimonios orales de las familias entrevistadas, fueron integrados en un árbol genealógico donde fue posible enlazar a la mayoría de familias afectadas de los municipios de Coatepec, Xalapa, Teocelo, Cosautlán y Tlaltetela.

Se sugiere que, además del evento demográfico que originó el efecto fundador y la prevalencia más alta en Tlaltetela, existieron otros eventos demográficos de menor magnitud a otras localidades como Tuzamapan, Monte Blanco o Xalapa, todos partiendo de la zona llana de Cosautlán donde se ubica la población de Limones. Pero también hubo otro que acompañó la migración y el establecimiento de pobladores en esta zona provenientes desde Ixhuacán.

Cada efecto fundador tiene un contexto histórico-social. En Tlaltetela, el efecto fundador ocurrió a fines del siglo XIX e inicios del XX durante la conformación de rancherías de la hacienda de Tuzamapan y su fragmentación en ejidos. La

población de Tlaltetela quedó en relativo aislamiento por situarse en una zona de mesetas atravesadas por cañones y barrancas. Este accidente geográfico supuso una barrera para el flujo genético, lo cual coincide con un aumento poblacional mayor que el de pueblos vecinos derivado posiblemente del auge económico. Por su parte, el pueblo de Limones y los ranchos circundantes fueron poblados a finales del siglo XVIII, así lo atestiguan los registros civiles y parroquiales consultados. Su poblamiento podría considerarse como parte del efecto fundador pues la población inicial migró allí desde Ixhuacán de los Reyes durante la conformación de ranchos en la zona llana aptos para la ganadería y la agricultura. El árbol genealógico de la SCA7 muestra cómo los ancestros de las familias afectadas en toda la región central de Veracruz vivieron en Ixhuacán antes de iniciar su recorrido migratorio a las mesetas de Cosautlán, Teocelo y Tlaltetela.

El análisis genético concuerda con los datos genealógicos pues la red de parentesco genético muestra que todos los individuos de Veracruz de la cohorte de este trabajo están emparentados en algún grado. Estos resultados también son coincidentes con un ancestro común de la mutación que causa la SCA7 pues no hay individuo afectado ajeno a la red familiar. Sin embargo, los algoritmos de análisis de parentesco no permiten establecer una relación con los individuos afectados muestreados en España.

El análisis de las fases de los haplotipos permitió delimitar un haplotipo compartido entre todos los afectados por la SCA7. La inferencia de la ancestría local dio por resultado que el haplotipo es de ancestría europea, a pesar de que los individuos de Veracruz sean mestizos y tengan algunos una mayor ancestría americana.

La medicalización y el diagnóstico genético de la SCA7 provocó cambios en la dinámica social y de parentesco en las comunidades. En Tlaltetela, localidad donde se realizaron la mayoría de entrevistas, el diagnóstico genético volcó la necesidad de una explicación causal de la enfermedad de la moralidad a la culpa familiar e inauguró una búsqueda de responsables asociada a los apellidos. En la actualidad, el estigma personal y familiar es un factor determinante en las relaciones de parentesco de la comunidad.

Por último, se propone complementar el estudio de los registros del siglo XVII de otras parroquias, incluyendo las de Xalapa, Perote y Veracruz, con el objetivo de avanzar con la profundidad temporal del árbol genealógico y complementarlo. Los municipios y parroquias cercanos a la región de estudio podrían tener información sobre los ancestros eurodescendientes antes de su asentamiento en Ixhuacán o Cosautlán. A su vez, en la cuestión genética, se propone incorporar otras poblaciones de referencia de Europa para definir la ancestría local del haplotipo dentro de ese continente, así como analizar la longitud del haplotipo en los individuos para estimar un posible origen temporal de la mutación.

Referencias bibliográficas

- Alexander, D. H., & Lange, K. (2013). *Admixture 1 . 23 Software Manual*. 3–4.
- Alexander, D. H., & Novembre, J. (2009). *Fast Model-Based Estimation of Ancestry in Unrelated Individuals*. 1655–1664. <https://doi.org/10.1101/gr.094052.109.vidual>
- Allotey, R., Rebecca, T., Cemal, C., Bruno, S. N., Jean, W., Pook, M., Robert, W., & Susan, C. (1995). The Spinocerebellar Ataxia 2 Locus Is Located within a 3-cM Interval on Chromosome 12q23-24.1. *American Journal of Human Genetics*, 57, 185–189. <https://doi.org/0002-9297/95/5701-0022>
- Archivo General del Registro Civil del Estado de Veracruz. (1949). *México, Veracruz, Registro Civil, 1821-1949* (FamilySearch, Ed.). Database with Images; FamilySearch. <https://familysearch.org>
- Auton, A., Abecasis, G. R., Altshuler, D. M., Durbin, R. M., Bentley, D. R., Chakravarti, A., Clark, A. G., Donnelly, P., Eichler, E. E., Flicek, P., Gabriel, S. B., Gibbs, R. A., Green, E. D., Hurles, M. E., Knoppers, B. M., Korbel, J. O., Lander, E. S., Lee, C., Lehrach, H., ... Schloss, J. A. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526(7571), 68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
- Bahl, S., Viridi, K., Mittal, U., Sachdeva, M. P., Kalla, A. K., Holmes, S. E., O’Hearn, E., Margolis, R. L., Jain, S., Srivastava, A. K., & Mukerji, M. (2005). Evidence of a Common Founder for SCA12 in the Indian Population. *Annals of Human Genetics*, 69(5), 528–534. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2005.00173.x>
- Ballard, K., & Elston, M. A. (2005). Medicalisation: A Multi-dimensional Concept. *Social Theory & Health*, 3(3), 228–241. <https://doi.org/10.1057/palgrave.sth.8700053>

- Benomar, A., Krols, L., Stevanin, G., Cancel, G., LeGuern, E., David, G., Ouhabi, H., Martin, J.-J., Dürr, A., Zaim, A., Ravisé, N., Busque, C., Penet, C., Regemorter, N. van, Weissenbach, J., Yahyaoui, M., Chkili, T., Agid, Y., van Broeckhoven, C., & Brice, A. (1995). The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12–p21.1. *Nature Genetics*, *10*(1), 84–88. <https://doi.org/10.1038/ng0595-84>
- Blázquez Domínguez, C. (2009). Grupos de poder en Jalapa en la segunda mitad del siglo XVIII. *Estudios de Historia Novohispana*, *23*(023). <https://doi.org/10.22201/iih.24486922e.2000.023.3523>
- Bravo de Lagunas, C. (1969). *Relación de Xalapa, 1580* (Editorial Citlatépetl, Ed.). Editorial Citlatépetl. <https://books.google.com.mx/books?id=q31nAAAAMAAJ>
- Buijsen, R. A. M., Toonen, L. J. A., Gardiner, S. L., & van Roon-Mom, W. M. C. (2019). Genetics, Mechanisms, and Therapeutic Progress in Polyglutamine Spinocerebellar Ataxias. *Neurotherapeutics*, *16*(2), 263–286. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00696-y>
- Cambrezy-Bernal Lascuráin, L. (1992). *Crónicas de un territorio fraccionado: de la hacienda al ejido (centro de Veracruz)* (Ediciones Larousse, Ed.; Primera edición).
- Cherwell Scientific. (2021). *About Cyrillic* 3. AP Benson. <https://www.apbenson.com/about-cyrillic-3>
- Chort, A., Alves, S., Marinello, M., Dufresnois, B., Dornbierer, J.-G., Tesson, C., Latouche, M., Baker, D. P., Barkats, M., el Hachimi, K. H., Ruberg, M., Janer, A., Stevanin, G., Brice, A., & Sittler, A. (2013). Interferon beta induces clearance of mutant ataxin 7 and improves locomotion in SCA7 knock-in mice. *Brain*, *136*(6), 1732–1745. <https://doi.org/10.1093/brain/awt061>

- Cowley, L. (2016). What can we Learn from Patients' Ethical Thinking about the right 'not to know' in Genomics? Lessons from Cancer Genetic Testing for Genetic Counselling. *Bioethics*, 30(8), 628–635. <https://doi.org/10.1111/bioe.12272>
- Craig, K., Takiyama, Y., Soong, B.-W., Jardim, L. B., Saraiva-Pereira, M. L., Lythgow, K., Morino, H., Maruyama, H., Kawakami, H., & Chinnery, P. F. (2008). Pathogenic expansions of the SCA6 locus are associated with a common CACNA1A haplotype across the globe: founder effect or predisposing chromosome? *European Journal of Human Genetics*, 16(7), 841–847. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.20>
- de la Mota y Escobar, A., & González Jácome, A. (1988). *Memoriales del obispo de Tlaxcala: un recorrido por el centro de México a principios del siglo XVII*.
- de Villaseñor y Sánchez, J. A. (1746). *Theatro americano, descripción general de los reinos, y provincias de la Nueva - España, y sus jurisdicciones* (Impresora del Real y Apostólico Tribunal de la Santa Cruzada, Ed.).
- Delaneau, O., & Marchini, J. (2014). Integrating sequence and array data to create an improved 1000 Genomes Project haplotype reference panel. *Nature Communications*, 5(1), 3934. <https://doi.org/10.1038/ncomms4934>
- Durr, A. (2010). Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *The Lancet Neurology*, 9(9), 885–894. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70183-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70183-6)
- Endo, K., Sasaki, H., Wakisaka, A., Tanaka, H., Saito, M., Igarashi, S., Takiyama, Y., Sanpei, K., Iwabuchi, K., Suzuki, Y., Onari, K., Suzuki, T., Weissenbach, J., Weber, J. L., Nomura, Y., Segawa, M., Nishizawa, M., & Tsuji, S. (1996). Strong linkage disequilibrium and haplotype analysis in Japanese pedigrees with Machado-Joseph disease. *American Journal of Medical Genetics*, 67(5), 437–444. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19960920\)67:5<437::AID-AJMG1>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960920)67:5<437::AID-AJMG1>3.0.CO;2-H)

- Finkler, K. (2001). The Kin in the Gene: The Medicalization of Family and Kinship in American Society. *Current Anthropology*, 42(2), 235–263. <https://doi.org/10.2307/3596413>
- Finkler, K., Skrzynia, C., & Evans, J. P. (2003). The new genetics and its consequences for family, kinship, medicine and medical genetics. *Social Science & Medicine*, 57(3), 403–412. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(02\)00365-9](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(02)00365-9)
- Fiszer, A., Wroblewska, J., Nowak, B., & Krzyzosiak, W. (2016). Mutant CAG Repeats Effectively Targeted by RNA Interference in SCA7 Cells. *Genes*, 7(12), 132. <https://doi.org/10.3390/genes7120132>
- Florescano, S. (1968). *El camino Mexico-Veracruz en la época colonial*. El Colegio de México.
- Froment, J., Bonnet, P., & Colrat, A. (1937). Hérédo-dégénération rétinienne et spino-cérébelleuse: variantes ophtalmoscopiques et neurologiques présentées par trois generations successives. *Journal de Médecine de Lyon*, 22, 153–163.
- García-Velázquez, L. E., Canizales-Quinteros, S., Romero-Hidalgo, S., Ochoa-Morales, A., Martínez-Ruano, L., Márquez-Luna, C., & Acuña-Alonzo, V. (2014). Founder effect and ancestral origin of the spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) mutation in Mexican families. *Neurogenetics*, 15, 13–17. <https://doi.org/10.1007/s10048-013-0387-4>
- Gaspar, C., Lopes-Cendes, I., Hayes, S., Goto, J., Arvidsson, K., Dias, A., Silveira, I., Maciel, P., Coutinho, P., Lima, M., Zhou, Y.-X., Soong, B.-W., Watanabe, M., Giunti, P., Stevanin, G., Riess, O., Sasaki, H., Hsieh, M., Nicholson, G. A., ... Rouleau, G. A. (2001). Ancestral Origins of the Machado-Joseph Disease Mutation: A Worldwide Haplotype Study. *The American Journal of Human Genetics*, 68(2), 523–528. <https://doi.org/10.1086/318184>

- Gerhard, P. (1981). Un censo de la diócesis de Puebla en 1681. *Historia Mexicana*, 30(4), 530–560. <https://www.jstor.org/stable/25135756>
- Giddens, A. (1990). *The Consequences of Modernity*. Stanford University Press. <http://voidnetwork.gr/wp-content/uploads/2016/10/The-Consequences-of-Modernity-by-Anthony-Giddens.pdf>
<https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=SVmkJEwWGwAC&oi=fnd&pg=PT45&dq=modernity+consequences+giddens&ots=5jp0oDSRFL&sig=nE59fOsYM2RKETZDHXjPZwjYk1>
- Gouw, L. (1998). Analysis of the dynamic mutation in the SCA7 gene shows marked parental effects on CAG repeat transmission. *Human Molecular Genetics*, 7(3), 525–532. <https://doi.org/10.1093/hmg/7.3.525>
- Granero, C. M., Hinojosa, C. P., Flores, G. M., Pérez-Madero, L. N., & Guerrero, L. J. (2014). *Protocolo para la evaluación de la calidad del ADN obtenido de muestras biológicas para su uso en diagnóstico e investigación biomédica*. Biobanco de La Fundación Del Instituto Valenciano de Oncología (Biobanco FIVO). <http://fisabio.san.gva.es/documents/10157/5fcfee6c-0f1d-4e59-9237-cb287a08ec1f>
- Grimaldi, S., Cupidi, C., Smirne, N., Bernardi, L., Giacalone, F., Piccione, G., Basiricò, S., Mangano, G. D., Nardello, R., Orsi, L., Grosso, E., Laganà, V., Mitolo, M., Maletta, R. G., & Bruni, A. C. (2019). The largest caucasian kindred with dentatorubral-pallidoluysian atrophy: A founder mutation in italy. *Movement Disorders*, 34(12), 1919–1924. <https://doi.org/10.1002/mds.27879>
- Hedrick, P. W. (2005). *Genetics of Populations* (3a edición). Jones and Bartlett Publishers. <https://books.google.mw/books?id=rzoLdpRMR1gC>
- Hernández, A., Magariño, C., Gispert, S., Santos, N., Lunkes, A., Orozco, G., Beckmann, J., Auburger, G., & Heredero, L. (1995). Genetic mapping of the spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) locus on chromosome 12q23–q24.1. *Genomics*, 25(2), 433–435. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80043-L](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80043-L)

- Hoffmann, O. (1986). Movimientos demográficos y economía cafetalera en la región central del estado de Veracruz: Xalapa-Coatepec. In I. de Investigaciones y Estudios Superiores Económicos y Sociales de la Universidad Veracruzana (Ed.), *Cuadernos del IIESES* (Primera edición, Vol. 13, pp. 57–83). Editora Graphos.
- Hoffmann, O. (1992). *Tierras y territorio en Xico, Ver.* (Primera edición).
- Holland, S. M. (2019, December 5). *Principal Components Analysis (PCA)*. <http://strata.uga.edu/8370/handouts/pcaTutorial.pdf>
- Horn, R. (2019). Digital Resources: FamilySearch. In *Oxford Research Encyclopedia of Latin American History*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acrefore/9780199366439.013.555>
- Huang, M., & Verbeek, D. S. (2019). Why do so many genetic insults lead to Purkinje Cell degeneration and spinocerebellar ataxia? *Neuroscience Letters*, 688, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.004>
- Ilg, W., Bastian, A. J., Boesch, S., Burciu, R. G., Celnik, P., Claaßen, J., Feil, K., Kalla, R., Miyai, I., Nachbauer, W., Schöls, L., Strupp, M., Synofzik, M., Teufel, J., & Timmann, D. (2014). Consensus Paper: Management of Degenerative Cerebellar Disorders. *The Cerebellum*, 13(2), 248–268. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0531-6>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2021). Panorama sociodemográfico de Veracruz de Ignacio de la Llave. In *Censo de Población y Vivienda 2020*. INEGI. <http://www.inafed.gob.mx/work/enciclopedia/EMM30veracruz/mediofisico.html>
- Jayadev, S., & Bird, T. D. (2013). Hereditary ataxias: overview. *Genetics in Medicine*, 15(9), 673–683. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.28>
- Johansson, J. (1998). Expanded CAG repeats in Swedish spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) patients: effect of CAG repeat length on the clinical manifestation.

Human Molecular Genetics, 7(2), 171–176.
<https://doi.org/10.1093/hmg/7.2.171>

Jonasson, J., Juvonen, V., Sistonen, P., Ignatius, J., Johansson, D., Björck, E. J., Wahlström, J., Melberg, A., Holmgren, G., Forsgren, L., & Holmberg, M. (2000). Evidence for a common Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) founder mutation in Scandinavia. *European Journal of Human Genetics*, 8(12), 918–922. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200557>

Juárez Martínez, A. (1977). *Las ferias de Xalapa 1720-1778* (Centro de Estudios, Ed.) [Primer anuario]. Universidad Veracruzana.

Karam, A., & Trottier, Y. (2019). Molecular Targets and Therapeutic Strategies in Spinocerebellar Ataxia Type 7. *Neurotherapeutics*, 16(4), 1074–1096. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00778-5>

Karmin, M., Saag, L., Vicente, M., Sayres, M. A. W., Järve, M., Talas, U. G., Rootsi, S., Ilumäe, A.-M., Mägi, R., Mitt, M., Pagani, L., Puurand, T., Faltyskova, Z., Clemente, F., Cardona, A., Metspalu, E., Sahakyan, H., Yunusbayev, B., Hudjashov, G., ... Kivisild, T. (2015). A recent bottleneck of Y chromosome diversity coincides with a global change in culture. *Genome Research*, 25(4), 459–466. <https://doi.org/10.1101/gr.186684.114>

Klockgether, T. (2007). Ataxias. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13, S391–S394. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(08\)70036-1](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(08)70036-1)

Krysa, W., Sulek, A., Rakowicz, M., Szirkowiec, W., & Zaremba, J. (2016). High relative frequency of SCA1 in Poland reflecting a potential founder effect. *Neurological Sciences*, 37(8), 1319–1325. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2594-x>

la Iglesia de Jesucristo de los Santos de los Últimos Días. (n.d.). *FamilySearch*. Retrieved June 4, 2021, from <https://www.familysearch.org/about/>

- la Spada, A. R. (2020). Spinocerebellar Ataxia Type 7. In E. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (Ed.), *GeneReviews® [Internet]* (1998th ed., pp. 1–18). University of Washington, Seattle, Seattle (WA). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1256/>
- Lawson, D. J., van Dorp, L., & Falush, D. (2018). A tutorial on how not to over-interpret STRUCTURE and ADMIXTURE bar plots. *Nature Communications*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05257-7>
- Lévi-Strauss, C. (1949). *Las estructuras elementales del parentesco* (1981st ed., Vol. 1). Paidós.
- López Decuir, V., & Borja Castañeda, E. (1986). El proceso histórico de desarrollo capitalista en la región de Coatepec. In Instituto de Investigaciones y Estudios Superiores Económicos y Sociales de la Universidad Veracruzana (Ed.), *Cuadernos del IIESES* (Primera edición, Vol. 13, pp. 1–56). Editora Graphos.
- López Romero, P. C. (2010). *Conformación Regional de la Alcaldía Mayor de Xalapa y Procesos Territoriales de sus Pueblos de Indios, 1700-1750*. El Colegio de Michoacán A.C.
- López Romero, P. C. (2016). *Territorialidad Política en el Partido de Xalapa, 1730-1804. Acciones Locales Frente a Disposiciones Generales*. Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.
- Magaña, J. J., Gómez, R., Maldonado-Rodríguez, M., Velázquez-Pérez, L., Tapia-Guerrero, Y. S., Cortés, H., Leyva-García, N., Hernández-Hernández, O., & Cisneros, B. (2013). Origin of the Spinocerebellar Ataxia Type 7 Gene Mutation in Mexican Population. *The Cerebellum*, 12(6), 902–905. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0505-8>
- Magaña, J. J., Tapia-Guerrero, Y. S., Velázquez-Pérez, L., Cerecedo-Zapata, C. M., Maldonado-Rodríguez, M., Jano-Ito, J. S., Leyva-García, N., González-Piña, R., Martínez-Cruz, E., Hernández-Hernández, O., & Cisneros, B. (2014). Analysis

- of CAG repeats in five SCA loci in Mexican population: epidemiological evidence of a SCA7 founder effect. *Clinical Genetics*, 85, 159–165. <https://doi.org/10.1111/cge.12114>
- Manichaikul, A., Mychaleckyj, J. C., Rich, S. S., Daly, K., Sale, M., & Chen, W. M. (2010). Robust relationship inference in genome-wide association studies. *Bioinformatics*, 26(22), 2867–2873. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq559>
- Mao, X., Bigham, A. W., Mei, R., Gutierrez, G., Weiss, K. M., Brutsaert, T. D., Leon-Velarde, F., Moore, L. G., Vargas, E., McKeigue, P. M., Shriver, M. D., & Parra, E. J. (2007). A Genomewide Admixture Mapping Panel for Hispanic/Latino Populations. *The American Journal of Human Genetics*, 80(6), 1171–1178. <https://doi.org/10.1086/518564>
- Maples, B. K., Gravel, S., Kenny, E. E., & Bustamante, C. D. (2013). RFMix: A Discriminative Modeling Approach for Rapid and Robust Local-Ancestry Inference. *The American Journal of Human Genetics*, 93(2), 278–288. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.06.020>
- Markel, H. (1992). The stigma of disease: Implications of genetic screening. *The American Journal of Medicine*, 93(2), 209–215. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90052-D](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90052-D)
- Martí Capitanachi, D. R., Winfield Reyes, F. N., & Montañez, N. S. D. O. (2020). Segmentos para una historia del urbanismo virreinal en el estado de Veracruz [México]. *Labor e Engenho*, 14, e020015. <https://doi.org/10.20396/labore.v14i0.8663519>
- Martins, S., Matamá, T., Guimarães, L., Vale, J., Guimarães, J., Ramos, L., Coutinho, P., Sequeiros, J., & Silveira, I. (2003). Portuguese families with dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA) share a common haplotype of Asian origin. *European Journal of Human Genetics*, 11(10), 808–811. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201054>

- Matilla-Dueñas, A., Ashizawa, T., Brice, A., Magri, S., McFarland, K. N., Pandolfo, M., Pulst, S. M., Riess, O., Rubinsztein, D. C., Schmidt, J., Schmidt, T., Scoles, D. R., Stevanin, G., Taroni, F., Underwood, B. R., & Sánchez, I. (2014). Consensus Paper: Pathological Mechanisms Underlying Neurodegeneration in Spinocerebellar Ataxias. *The Cerebellum*, 13(2), 269–302. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0539-y>
- Medina Hernández, A. (1975). Introducción a los estudios de parentesco en México. *Anales de Antropología*, 12(1), 197–222. <https://doi.org/10.22201/ia.24486221e.1975.1.302>
- Melgarejo Vivanco, J. L. (1946). *Historia Antigua de Coatepec* (EDITIV Gobierno del Estado de Veracruz, Ed.; 4th ed.). Talleres Gráficos del Gobierno del Estado de Veracruz.
- Melgarejo Vivanco, J. L. (1969). *Breve Historia de Veracruz* (Fernando Salmerón, Ed.). Universidad Veracruzana.
- Méndez Maín, S. M., & Rivas Méndez, A. v. (2021). Mortality and Death Causes in Revolutionary Veracruz, Mexico (Based on Analyses of the Civil Registry Death Records). *Izvestia of the Ural Federal University. Series 2. Humanities and Arts*, 23(4), 268–282. <https://doi.org/10.15826/izv2.2021.23.4.078>
- Menget, P. (2008). Kinship theory after Lévi-Strauss' Elementary Structures. *Journal de La Société Des Américanistes*, 94(94–2), 29–37. <https://doi.org/10.4000/jsa.10549>
- Millette, D. M. (1995). *A Trailscape in the Barrancas of Central Veracruz; Land Use and Transportation in Sloping Terrain*. The University of British Columbia.
- Mittal, U., Roy, S., Jain, S., Srivastava, A. K., & Mukerji, M. (2005). Post-zygotic de novo trinucleotide repeat expansion at spinocerebellar ataxia type 7 locus: evidence from an Indian family. *Journal of Human Genetics*, 50(3), 155–157. <https://doi.org/10.1007/s10038-005-0233-0>

- Mizushima, K., Watanabe, M., Kondo, I., Okamoto, K., Shizuka, M., Abe, K., Aoki, M., & Shoji, M. (1999). Analysis of spinocerebellar ataxia type 2 gene and haplotype analysis: (CCG)1-2 polymorphism and contribution to founder effect. *Journal of Medical Genetics*, 36(2), 112–114. <https://doi.org/10.1136/jmg.36.2.112>
- Moreno-Estrada, A., Gignoux, C. R., Fernández-López, J. C., Zakharia, F., Sikora, M., Contreras, A. v., Acuña-Alonzo, V., Sandoval, K., Eng, C., Romero-Hidalgo, S., Ortiz-Tello, P., Robles, V., Kenny, E. E., Nuño-Arana, I., Barquera-Lozano, R., Macín-Pérez, G., Granados-Arriola, J., Huntsman, S., Galanter, J. M., ... Bustamante, C. D. (2014). The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science*, 344(6189), 1280. <https://doi.org/10.1126/science.1251688>
- Nardacchione, A., Orsi, L., Brusco, A., Franco, A., Grosso, E., Dragone, E., Mortara, P., Schiffer, D., & de Marchi, M. (1999). Definition of the smallest pathological CAG expansion in SCA7. *Clinical Genetics*, 56(3), 232–234. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.1999.560309.x>
- Núñez Madrazo, M. C. (1998). Entre patronos, caciques y líderes. Procesos políticos locales en una comunidad cañera del centro del estado de Veracruz. *Sotavento*, 3(5), 67–105.
- O'Connell, J., Gurdasani, D., Delaneau, O., Pirastu, N., Ulivi, S., Cocca, M., Traglia, M., Huang, J., Huffman, J. E., Rudan, I., McQuillan, R., Fraser, R. M., Campbell, H., Polasek, O., Asiki, G., Ekoru, K., Hayward, C., Wright, A. F., Vitart, V., ... Marchini, J. (2014). A General Approach for Haplotype Phasing across the Full Spectrum of Relatedness. *PLoS Genetics*, 10(4), e1004234. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004234>
- Organizadores del proyecto Mosaico Genético en México. (2018). *El proyecto Mosaico Genético: una mirada desde las artes*. <http://mosaicogenetico.mx/proyecto/>

- Palafox y Mendoza, J., & García Martínez, B. (1997). *Relación de la Visita Eclesiástica del Obispo de Puebla (1643-1646)* (Editorial Nuestra República, Ed.).
- Palma, P. (2021). Archivos digitales para historiadores: investigar en tiempos de pandemia. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 28(1), 293–300. <https://doi.org/10.1590/s0104-59702021000100015>
- Paradisi, I., Ikonomu, V., & Arias, S. (2016). Spinocerebellar ataxias in Venezuela: genetic epidemiology and their most likely ethnic descent. *Journal of Human Genetics*, 61(3), 215–222. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.131>
- Parroquias Católicas de Veracruz. (1978). *México, Veracruz, registros parroquiales y diocesanos, 1590-1978*. Database with Images. <http://familysearch.org>
- Paulson, H. L., Shakkottai, V. G., Clark, H. B., & Orr, H. T. (2017). Polyglutamine spinocerebellar ataxias — from genes to potential treatments. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(10), 613–626. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.92>
- Pierce, B. A. (2009). *Genética: Un enfoque conceptual* (3era edici). Médica Panamericana S.A. <https://books.google.es/books?id=ALR9bgLtFhYC>
- Pilotto, F., & Saxena, S. (2018). Epidemiology of inherited cerebellar ataxias and challenges in clinical research. *Clinical and Translational Neuroscience*, 2(2), 2514183X1878525. <https://doi.org/10.1177/2514183X18785258>
- Powell, A., Chandrasekharan, S., & Cook-Deegan, R. (2010). Spinocerebellar ataxia: Patient and health professional perspectives on whether and how patents affect access to clinical genetic testing. *Genetics in Medicine*, 12(4 SUPPL.), S83–S110. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181d67e44>
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I. W., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based

Linkage Analyses. *The American Journal of Human Genetics*, 81(3), 559–575.
<https://doi.org/10.1086/519795>

Ramesar, R. S., Bardien, S., Beighton, P., & Bryer, A. (1997). Expanded CAG repeats in spinocerebellar ataxia (SCA1) segregate with distinct haplotypes in South African families. *Human Genetics*, 100(1), 131–137.
<https://doi.org/10.1007/s004390050478>

Rivers, W. H. R. (1910). The Genealogical Method of Anthropological Inquiry. *The Sociological Review*, a3(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1467-954X.1910.tb02078.x>

Rodríguez-Labrada, R., Martins, A. C., Magaña, J. J., Vazquez-Mojena, Y., Medrano-Montero, J., Fernandez-Ruiz, J., Cisneros, B., Teive, H., McFarland, K. N., Saraiva-Pereira, M. L., Cerecedo-Zapata, C. M., Gomez, C. M., Ashizawa, T., Velázquez-Pérez, L., & Jardim, L. B. (2020). Founder Effects of Spinocerebellar Ataxias in the American Continents and the Caribbean. *The Cerebellum*, 19(3), 446–458. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01109-7>

Rossi, M., Perez-Lloret, S., Doldan, L., Cerquetti, D., Balej, J., Millar Vernetti, P., Hawkes, M., Cammarota, A., & Merello, M. (2014). Autosomal dominant cerebellar ataxias: A systematic review of clinical features. *European Journal of Neurology*, 21(4), 607–615. <https://doi.org/10.1111/ene.12350>

RStudio Team. (2020). *RStudio: Integrated Development Environment for R*. <http://www.rstudio.com/>

Sachs, L. (2004). The new age of the molecular family: an anthropological view on the medicalisation of kinship. *Scandinavian Journal of Public Health*, 32(1), 24–29. <https://doi.org/10.1038/14034940310007987>

Saleem, Q., Choudhry, S., Mukerji, M., Bashyam, L., Padma, M. V., Chakravarthy, A., Maheshwari, M. C., Jain, S., & Brahmachari, S. K. (2000). Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high

frequency of SCA2 and evidence for a common founder mutation. *Human Genetics*, 106(2), 179–187. <https://doi.org/10.1007/s004390000240>

Secolin, R., Mas-Sandoval, A., Arauna, L. R., Torres, F. R., de Araujo, T. K., Santos, M. L., Rocha, C. S., Carvalho, B. S., Cendes, F., Lopes-Cendes, I., & Comas, D. (2019). Distribution of local ancestry and evidence of adaptation in admixed populations. *Scientific Reports*, 9(1), 13900. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50362-2>

Secretaría de Desarrollo Agrario Territorial y Urbano, Consejo Nacional de Población, & Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2018). *Delimitación de las Zonas Metropolitanas de México 2015*. https://www.inegi.org.mx/contenido/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/702825006792.pdf

Seidman, D. N., Shenoy, S. A., Kim, M., Babu, R., Woods, I. G., Dyer, T. D., Lehman, D. M., Curran, J. E., Duggirala, R., Blangero, J., & Williams, A. L. (2020). Rapid, Phase-free Detection of Long Identity-by-Descent Segments Enables Effective Relationship Classification. *American Journal of Human Genetics*, 106(4), 453–466. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.02.012>

Sequeiros, J., Martins, S., & Silveira, I. (2012). Epidemiology and population genetics of degenerative ataxias. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 103, pp. 227–251). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51892-7.00014-0>

Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., Amin, N., Schwikowski, B., & Ideker, T. (2003). Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Research*, 13(11), 2498–2504. <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>

Silva-Zolezzi, I., Hidalgo-Miranda, A., Estrada-Gil, J., Fernandez-Lopez, J. C., Uribe-Figueroa, L., Contreras, A., Balam-Ortiz, E., del Bosque-Plata, L., Velazquez-Fernandez, D., Lara, C., Goya, R., Hernandez-Lemus, E., Davila, C., Barrientos, E., March, S., & Jimenez-Sanchez, G. (2009). Analysis of genomic diversity in

- Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(21), 8611–8616. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903045106>
- Sinha, K. K., Worth, P. F., Jha, D. K., Sinha, S., Stinton, V. J., Davis, M. B., Wood, N. W., Sweeney, M. G., & Bhatia, K. P. (2004). Autosomal dominant cerebellar ataxia: SCA2 is the most frequent mutation in eastern India. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(3), 448–452. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2002.004895>
- Smith, D. C., Atadzhanov, M., Mwaba, M., & Greenberg, L. J. (2015). Evidence for a common founder effect amongst South African and Zambian individuals with Spinocerebellar ataxia type 7. *Journal of the Neurological Sciences*, 354(1–2), 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.04.053>
- Sociedad Patriótica Cuba. (1840). *Memorias de la Sociedad Patriótica de la Habana* (Vol. 10). Sociedad Económica Amigos del País.
- Srivastava, A., Singh, S., Gupta, R., Dada, T., Garg, A., Behari, M., Mukerji, M., & Faruq, M. (2015). Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7) in Indian population: predilection of ATXN7-CAG expansion mutation in an ethnic population. *Indian Journal of Medical Research*, 141(2), 187. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.155556>
- Stevanin, G., Dürr, A., & Brice, A. (2000). Clinical and molecular advances in autosomal dominant cerebellar ataxias: from genotype to phenotype and physiopathology. *European Journal of Human Genetics*, 8(1), 4–18. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200403>
- Teive, H. A. G., & Ashizawa, T. (2015). Primary and secondary ataxias. *Current Opinion in Neurology*, 28(4), 413–422. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000227>

- Teive, H. A. G., Meira, A. T., Camargo, C. H. F., & Munhoz, R. P. (2019). The Geographic Diversity of Spinocerebellar Ataxias (SCAs) in the Americas: A Systematic Review. *Movement Disorders Clinical Practice*, 6(7), 531–540. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12822>
- Tercero Velasco, I. S. (2007). “...Ya nos Cayó el Chahuistle” Maíz, *Cultura y Procesos Identitarios en el Municipio de Ixhuacán de los Reyes, Veracruz*. Universidad Autónoma Metropolitana.
- Tewhey, R., Bansal, V., Torkamani, A., Topol, E. J., & Schork, N. J. (2011). The importance of phase information for human genomics. *Nature Reviews Genetics*, 12(3), 215–223. <https://doi.org/10.1038/nrg2950>
- The International HapMap Consortium. (2005). A haplotype map of the human genome. *Nature*, 437(October), 1299–1320. <https://doi.org/10.1038/nature04226>
- Thiébaud, V. (2019). La legislación agraria posrevolucionaria y su impacto territorial. Ejido y caña en el estado de Veracruz (1917- 1940). *Revista de El Colegio de San Luis*, 18, 209–233. <https://doi.org/10.21696/rcsl9182019930>
- Thiébaud, V. (2020). Reforma Agraria y cambios territoriales en el centro del estado de Veracruz. *Signos Históricos*, xxii(43), 220–253.
- Trottier, Y., Lutz, Y., Stevanin, G., Imbert, G., Devys, D., & Cancel, G. (1995). Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington’s disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature*, 378, 403–406.
- University College London. (2020). *CANDELA - Consortium for the Analysis of the Diversity and Evolution of Latin America*. <https://www.ucl.ac.uk/biosciences/departments/genetics-evolution-and-environment/candela/spanish>
- Vasquez Pérez, J. (2018). *Aromáticos y agridulces. Imaginarios sociales, autonomía y trabajo campesino en Tlaltetela, Veracruz*. El Colegio de San Luis A.C.

- Velázquez-Pérez, L., Cerecedo-Zapata, C. M., Hernández-Hernández, O., Martínez-Cruz, E., Tapia-Guerrero, Y. S., González-Piña, R., Salas-Vargas, J., Rodríguez-Labrada, R., Gurrola-Betancourth, R., Leyva-García, N., Cisneros, B., & Magaña, J. J. (2015). A comprehensive clinical and genetic study of a large Mexican population with spinocerebellar ataxia type 7. *Neurogenetics*, 16(1), 11–21. <https://doi.org/10.1007/s10048-014-0424-y>
- Verbeek, D. S., Piersma, S. J., Hennekam, E. F. A. M., Ippel, E. F., Pearson, P. L., & Sinke, R. J. (2004). Haplotype study in Dutch SCA3 and SCA6 families: evidence for common founder mutations. *European Journal of Human Genetics*, 12(6), 441–446. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201167>
- Wake, M. H. (2008). Integrative Biology: Science for the 21st Century. *BioScience*, 58(4), 349–353. <https://doi.org/10.1641/B580410>
- Wold, S., Esbensen, K., & Geladi, P. (1987). Principal component analysis. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 2(1–3), 37–52. [https://doi.org/10.1016/0169-7439\(87\)80084-9](https://doi.org/10.1016/0169-7439(87)80084-9)
- Zhao, S., Jing, W., Samuels, D. C., Sheng, Q., Shyr, Y., & Guo, Y. (2018). Strategies for processing and quality control of Illumina genotyping arrays. *Briefings in Bioinformatics*, 19(5), 765–775. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx012>

Anexos

Anexo 1. Guion de entrevista semiestructurada para obtención de información genealógica y médica.

Lugar:

Fecha:

Nombre:

Estatus de SCA7:

Edad:

Diagnóstico genético:

Género:

Información genealógica

En caso de conocer la información, preguntar los nombres de los padres, abuelos, bisabuelos y tatarabuelos, y (si aplica) de los hijos, nietos y/o bisnietos.

Preguntar por el estatus de la SCA7 (sea por diagnóstico o por aparición de síntomas) de los familiares anotados en el *pedigree*.



Vivencia de la enfermedad

Guión de entrevista

