



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DOCTORADO EN ANTROPOLOGÍA
FACULTAD DE FILOSOFÍA Y LETRAS
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES ANTROPOLÓGICAS

EVOLUCIÓN DE LOS FENOTIPOS DE PIGMENTACIÓN EN POBLACIÓN
MESTIZA MEXICANA

TESIS
QUE PARA OPTAR EL GRADO DE:
DOCTORA EN ANTROPOLOGÍA

PRESENTA

PAOLA EVERARDO MARTÍNEZ

DIRECTOR:
DR. JORGE ALFREDO GÓMEZ VALDÉS,
POSGRADO EN ANTROPOLOGÍA FÍSICA, ENAH

ASESORES:
DR. CARLOS SERRANO SÁNCHEZ, IIA-UNAM
DRA. LORENA MADRIGAL DÍAZ, UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA
DR. CONRADO MARTÍNEZ CADENAS, UNIVERSIDAD JAUME I

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, NOVIEMBRE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

Pareciera sencillo puntualizar quiénes son las personas hacia las que se quiere expresar agradecimiento, sin embargo, en procesos que conllevan una gran cantidad de tiempo una puede cometer la falta de no otorgar el debido reconocimiento a quienes con su guía, conocimientos y disposición contribuyen a que los planes trazados se concreten de manera armoniosa, espero no olvidar a nadie y si así fuese sepan que mi agradecimiento trasciende al descuido.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología quien mediante su programa de Becas de Posgrado financió la realización de este proyecto. A la Coordinación del Programa de Posgrado en Antropología y a todo su personal académico y administrativo, en especial al Dr. Hernán Salas Quintanal, a la Lic. Luz María Téllez, al Mtro. Ariel Corpus y a la Lic. Hilda Cruz.

A mi tutor Dr. Jorge Gómez Valdés por su amistad y apoyo incondicional, su ejemplo de vocación, ética de trabajo y coherencia no solo han guiado esta investigación, también ha dejado una huella profunda en mi persona.

A los miembros de mi comité tutorial al Dr. Carlos Serrano Sánchez del Instituto de Investigaciones Antropológicas, UNAM; quien siempre ha confiado en mi trabajo; a la Dra. Lorena Madrigal Díaz de la Universidad de Florida quien en 2011 sembró en mi la curiosidad por investigar los fenotipos de pigmentación con una excelente presentación de su trabajo en Costa Rica, al Dr. Conrado

Martínez Cadenas, quien me recibió en su laboratorio en la Universidad Jaume I en Castellón de la Plana, España para realizar una estancia de investigación de la que aprendí enormemente y a la Dra. Abigail Meza Peñaloza del Instituto de Investigaciones Antropológicas por los valiosos comentarios y aportaciones a la investigación.

A todos los miembros del Consorcio para el Análisis de la Diversidad y Evolución de Latinoamérica por sus invaluable contribuciones al entendimiento de la diversidad de nuestro continente. En especial al Dr. Rolando González-José, a la Dra. Tábita Hünemeier y al Dr. Samuel Canizales.

Al Mtro. Gabriel Barceló por permitirme establecer contacto con las comunidades con las que él trabajó en su proyecto de análisis de la morfología dental.

A los directores de las escuelas secundarias de las comunidades de Sotuta, Lic. Rossana Valencia Peniche y Maxcanú, Lic. Francisco Rogelio Ortiz Cuy por su amabilidad al fungir como enlaces en la comunicación con las comunidades y al prestar sus instalaciones para llevar a cabo los muestreos.

A los jóvenes voluntarios de las comunidades por la donación de sus muestras e información para llevar a cabo esta investigación y por mostrar un enorme interés en las preguntas que la motivan, además de compartir historias y permitirnos aprender de ellos durante nuestra estancia en sus comunidades.

Agradecimientos

Al A.F. Víctor Acuña Alonzo por todos los años de amistad y guía, por motivar inquietudes e intereses y por todas las experiencias compartidas, a la Dra. Amaya Gorostiza por su entrañable amistad, por todo el cariño y por todos los sueños compartidos, al Dr. Antonio González por su amistad y apoyo.

Al A.F. Miguel Ángel Contreras, a la A.F. Mónica Ballesteros, a la P.A.F. Hanna Pacheco y al Mtro. Gastón Macín por su amistad y todas las experiencias compartidas.

A los pasantes de la licenciatura en Antropología Física Juan Carlos Guevara y Emmanuel Muñoz por su colaboración en las temporadas de campo y en el proceso de fenotipado.

A la Dra. Bárbara Hernando y a la Mtra. Marta Gil por abrirme las puertas de su laboratorio para analizar las muestras de la presente investigación y por mostrarme la vida en Castellón.

A mi madre Marcela Martínez por ser quien es y por acompañarme siempre a pesar de la distancia. A mis hermanos Pedro, Iván, Lener y Sofía por crecer conmigo, apoyándonos y amándonos siempre, a mis sobrinos Renata, Gael e Ian por motivarme con su existencia. A mi abuela Martha Gordillo y a mi padre Oscar Everardo por animarme siempre a viajar y aceptarme como soy.

A Marcela Román hermana, Liliana Portillo, Brenda Chávez, Arlette Soloveichik y Mariana Favila por rodearme de todo su amor y apoyo, su sororidad me ha mostrado formas de amor muy puras y profundas.

Agradecimientos

A Marco Mancera, Pablo Muñoz, José María Castro, Alejandro López, Israel Hinojosa, David Fernández, Hugo García y Aban Flores por acompañarme con su amistad y sus consejos.

A los amigos de España Nuno Gomes, Andreia Cerqueira, Ernestina Castro, Aitor Cerro, Roberta Prinzi, Angelina Kussy y Peter Janovčik, todos ellos se volvieron gente muy cercana e importante para mí.

A Saia y a Tokio por su amor incondicional y a todas las personas que de alguna u otra manera me han acompañado en este camino y me motivan a ser una mejor antropóloga y persona.

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE IMAGENES

ÍNDICE DE MAPAS

ÍNDICE DE GRÁFICOS 2

PRESENTACIÓN 1

CAPÍTULO 1. EVOLUCIÓN DE LA PIGMENTACIÓN EN HUMANOS 8

1. ORIGEN DE LA VARIACIÓN DE LA PIGMENTACIÓN HUMANA 8
2. BASE BIOLÓGICA DE LA PIGMENTACIÓN EN HUMANOS 13
3. DIVERSIFICACIÓN DE LOS FENOTIPOS DE PIGMENTACIÓN EN POBLACIONES HUMANAS 19
4. DIMORFISMO SEXUAL EN LOS FENOTIPOS DE PIGMENTACIÓN 27

CAPÍTULO 2. GENÉTICA DE LA PIGMENTACIÓN EN POBLACIONES HUMANAS 31

1. HUELLAS DE SELECCIÓN POSITIVA EN GENES ASOCIADOS A LA PIGMENTACIÓN 35
2. PALEOGENÓMICA DE LA PIGMENTACIÓN 39
3. APLICACIONES FORENSES DE LA GENÉTICA DE LA PIGMENTACIÓN 43

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS DE FENOTIPOS COMPLEJOS 48

1. EL ENGRANAJE EVOLUTIVO 49
2. MODELOS DE INTERACCIÓN 55
3. DESEMPEÑO Y POTENCIAL EN LOS FENOTIPOS DE PIGMENTACIÓN 58

CAPÍTULO 4. ABORDAR LA DIVERSIDAD EN POBLACIONES LATINOAMERICANAS 61

1. MUESTRAS POBLACIONALES 62
PROYECTO CANDELA (CONSORCIO PARA EL ANÁLISIS DE LA DIVERSIDAD Y EVOLUCIÓN DE LATINOAMÉRICA). 62
YUCATÁN 71
2. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS 78

CAPÍTULO 5. INTEGRAR LA INFORMACIÓN 80

1. PROYECTO CANDELA 80
ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS 81
2. YUCATÁN 94

Índice

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS	94
ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN	99
MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL	102
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS FINALES	108
ANEXOS	119
REFERENCIAS	129

ÍNDICE DE IMAGENES

Imagen 1. Ejemplo de disipación del calor por distintas vías, entre ellas la evaporación del sudor en la piel.

Imagen 2. Ilustración del momento de aparición de la pigmentación en humanos (tomado de Jablonski para el Simposio "La paradoja humano-chimpancé" de CARTA.

Imagen 3. Localización de las células melanocíticas en a) Bulbo piloso, b) Dermis y c) Estroma del iris.

Imagen 4. Regresión lineal de la reflectancia de la piel y la distancia al ecuador (modificado de Relethford, 1997).

Imagen 5. Representaciones de la apariencia física de *Homo neanderthalensis*; a. Field Museum Chicago en (Terrel, 2019), b. Museo de Historia Natural, Londres (Foto de la autora).

Imagen 6. Representaciones de la apariencia física de Cheddar Man; a. Sin datos genéticos 2001, b. Aproximación fenotípica con datos genéticos 2018.

Imagen 7. Esquema del proceso de recombinación entre cromosomas homólogos entre células paternas.

Imagen 8. Tipos de selección natural

Imagen 9. Relación entre un gen y su efecto biológico dependiendo del modelo de interacción (modificado de Relethford, 2010).

Imagen 10. Esquema de los procesos interactuantes en la expresión de fenotipos complejos, modificado de (Relethford, 2014).

Imagen 11. Pintura de castas.

ÍNDICE DE MAPAS

Mapa 1. a) Distribución de los colores de piel (cinco categorías) a nivel mundial, b) Niveles de incidencia de radiación UV mundial, traducido de (Fuentes, 2011).

Mapa 2. Distribución de A) Pigmentación de la piel en poblaciones europeas, los tonos de claro a oscuro representan las tonalidades de la piel y B) Persistencia de la lactasa en adultos (Modificado de Cordain et al. 2012).

Mapa 3. Gráficas de pastel representando las frecuencias mundiales de cuatro genes principales (OCA2, SLC24A5, MC1R y HERC2) en la expresión de la diversidad de los fenotipos de pigmentación, datos de <http://www.1000genomes.org>

Mapa 4. Países participantes en el Proyecto CANDELA y sus correspondientes números de muestra.

Mapa 5. Localización de las comunidades de Sotuta y Maxcanú en el mapa de Yucatán y sus respectivos números de muestra.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Listado de SNPs seleccionados del conjunto de marcadores analizados con el microarreglo *Illumina® OmniExpress Beadchip*.

Tabla 2. Listado de SNPs analizados en el conjunto de muestras de las comunidades de Yucatán.

Tabla 3. Valores media, mínimo y máximo para el índice de melanina ajustado por sexo para cada país.

Tabla 4. Comparación de las distribuciones alélicas por país y test de Equilibrio H-W.

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de los valores de índice de melanina basal y facultativa por sexos, por comunidad.

Tabla 6. Comparación de las distribuciones alélicas entre las muestras de las comunidades de Sotuta y Maxcanú.

Tabla 7. Modelos de regresión lineal para los polimorfismos asociados a pigmentación de la piel basal y facultativa.

Tabla 8. Análisis de asociación para cada SNP con los valores de melanina basal para cada set de datos.

Tabla 9. Coordenadas geográficas y datos climáticos de los centros urbanos de referencia para cada población.

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Histograma de distribución de los valores del índice de melanina ajustado por sexo para cada uno de los países de la base de datos del Proyecto CANDELA.

Gráfico 1. Gráficas de barras que representan la asociación significativa entre los índices de melanina y los genotipos de 14 SNPs.

Gráfico 3. Análisis de correspondencias múltiples.

Gráfico 4. Medidas discriminantes

Gráfico 5. Correlación de los valores de índice de melanina ajustada por sexo y las proporciones de ancestría europea.

Gráfico 6. Correlación de los valores de índice de melanina ajustada por sexo y las proporciones de ancestría nativa americana.

Gráfico 7. Correlación de los valores de índice de melanina ajustada por sexo y las proporciones de ancestría africana.

Gráfico 8. Histograma de distribución de los fenotipos de pigmentación en población maya de Yucatán, se presentan los valores de media, mínimo y máximo.

Gráfica 9. Dispersión de puntos de la correlación entre los valores de índice de melanina basal y facultativa para las muestras del estado de Yucatán.

Gráfica 10. Barras de frecuencia representando la asociación de las variantes genéticas con el índice de melanina basal (IMB).

Gráfica 11. Barras de frecuencia representando la asociación de las variantes genéticas con el índice de melanina facultativa (IMF).

Gráfico 12. Barras de frecuencias para las variables sudor, presencia de manchas y sensibilidad solar en relación con los valores de índice de melanina basal.

Gráfico 13. Barras de frecuencias para las variables sudor, presencia de manchas y sensibilidad solar en relación con los valores de índice de melanina facultativa.

Gráfico 14. Histograma vertical para las estimaciones de ancestría y los porcentajes asignados a las categorías de autopercepción.

ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado

Anexo 2. Asentimiento del menor

Anexo 3. Cédula de fenotipos

Anexo 4. Distribución del lugar de nacimiento de los participantes, padres y abuelos.

Anexo 5. Distribución de lengua hablada para los participantes, padres y abuelos.

Anexo 6. Mapas de incidencia de radiación solar por país.

Anexo 7. Mapa de incidencia de radiación solar para el estado de Yucatán.

Anexo 8. Tabla de actividades al aire libre y tipo de protección.

PRESENTACIÓN

“En un mundo en el que permanentemente ocurren unas interacciones tan complejas en el desarrollo, la historia adquiere una importancia primordial. Dónde está y cómo es ahora un organismo no depende únicamente de su composición en este momento, sino también de un pasado que impone contingencias a la interacción presente y futura de sus componentes”
Richard Lewontin, *No está en los genes.*

La llamada Síntesis Evolutiva Extendida (SEE) es una ampliación de la Teoría Sintética de la Evolución, conformada a mediados del siglo XX, sus postulados teóricos han abonado enormemente a las investigaciones en Antropología Biológica, principalmente al integrar perspectivas que permiten el abordaje de problemáticas complejas. Adicional a la importancia que tienen los mecanismos evolutivos (mutación, selección natural, deriva génica y flujo génico) la SEE “enfatisa las causas del desarrollo, herencia y *fitness* diferencial¹ de un organismo, el rol de procesos constructivos en el desarrollo y la evolución y, plantea su ocurrencia con una perspectiva que contempla el desarrollo como un fenómeno causal recíproco”(Laland et al., 2015).

La variación biológica humana, exhibida en una amplia gama de caracteres debe abordarse como un proceso de constante interacción entre la

¹ *El fitness es una propiedad que refleja la probabilidad de éxito en la reproducción y/o supervivencia de los organismos asociados a ciertos caracteres en una población (J. S. Rees et al., 2020).*

base genética, resultado de la ocurrencia de los mecanismos evolutivos, pero también como la causa y consecuencia de la construcción del entorno, principalmente cultural, de nuestra especie (Salzano, 2013).

Dentro del espectro de lo que llamamos variación biológica humana encontramos a los fenotipos de pigmentación (color de la piel, cabello y ojos) como caracteres clásicos de investigación para la Antropología Biológica, con patrones de expresión compleja. Su evolución es particularmente interesante debido a que los seres humanos somos de las pocas especies de mamíferos que han perdido la capa de pelaje (Lasisi et al., 2016), en lugar de este rasgo distintivo hemos desarrollado una extraordinaria gama de colores de piel, pelo y ojos.

El color de la piel es el rasgo que ha sido más ampliamente estudiado y utilizado como elemento diferenciador de las poblaciones a lo largo de la historia. Johann Blumenbach fundador de la antropología retomaría la propuesta inicial de Linneo quien haría uso de los colores de piel para clasificar a las poblaciones humanas en cuatro "razas"², Blumenbach agregaría la <variedad> malaya (color café) a su versión de la clasificación e integraría la geografía como factor asociado a su distribución. Esta tendencia a circunscribir a los individuos de una población entera en una categoría de color reduce la diversidad al interior

² En su texto Lineo utiliza tres características para identificar a los diferentes grupos: color, temperamento y postura. *Caroli Linneæi, Systema Naturæ (1735)*.

Homo sapiens americanus- α: rufus, colericus, rectus (roja, colérica, erecta)

Homo sapiens europæus-β: albus, sanguineus, torosus (blanca, sanguínea, musculosa)

Homo sapiens asiaticus-γ: luridus, melancholicus, rigidus (amarilla, melancólica, rígida)

Homo sapiens afer-o: niger, phlegmaticus, laxus (negra, flemática, relajada)

de las poblaciones y deja de lado las dinámicas biológicas, históricas y culturales que la moldean.

Posteriormente, a mediados del siglo XX el geógrafo italiano Renato Biasutti retomaría el tema de la distribución geográfica de los colores de piel y haciendo uso de la escala cromática³ del antropólogo austriaco Félix Von Luschan (Von Luschan, 1927) graficaría un mapa de distribución mundial de los colores de piel no expuesta a la radiación solar (pigmentación basal), esta aproximación se encuentra compilada en su texto de cuatro volúmenes "Le Razze ei Popoli della Terra" (La Raza y Población de la Tierra: Europa y Asia -Vol. II, África -Vol. III y Oceanía y América -Vol. IV) (Biasutti, 1959). En el caso particular de esta investigación nos referiremos a la pigmentación constitutiva y al Índice de Melanina Constitutiva como pigmentación basal e Índice de Melanina Basal ya que las siglas IMC pueden confundirse con las correspondientes al Índice de Masa Corporal.

³ Tabla que consiste en 36 baldosas de cristal tintado representando la diversidad de los colores de piel y categorizados en seis fototipos.

- *Fototipo I: personas de piel muy pálida, generalmente pelirrojos, con una piel que casi siempre se quema, apenas se broncea y que suelen sufrir reacciones fotoalérgicas al exponerse de forma prolongada a la luz solar directa.*
- *Fototipo II: personas de piel blanca, sensible y delicada, en general de cabellos rubios o claros. Al igual que las de fototipo I, apenas se broncean, con reacciones fotoalérgicas en caso de exposición prolongada al sol.*
- *Fototipo III: es el fototipo más común entre los europeos, correspondiendo a personas con cabellos castaños y pieles intermedias, que enrojecen primero y se broncean después de su exposición al sol, muy común en alemanes y daneses, raro en italodescendientes.*
- *Fototipo IV: pertenece a las personas de cabellos morenos o negros, de pieles oscuras que se broncean con rapidez al exponerse al sol directo, muy común en italodescendientes, muy raro en Noruega.*
- *Fototipo V: personas cuya piel es más morena que la del fototipo IV.*
- *Fototipo VI: personas de piel muy oscura (tradicionalmente denominada "piel negra"), propia de los negros y aborígenes australianos.*

Un par de décadas más tarde el dermatólogo Thomas Fitzpatrick crearía una clasificación numérica basada en seis fototipos⁴ la cual es hasta la fecha una de las herramientas por excelencia en la práctica dermatológica; a pesar de constituir una aproximación categórica, contempla la diversidad producto de la interacción con el ambiente (pigmentación facultativa)⁵.

A partir de este punto se llevaron a cabo investigaciones para comparar las diferencias entre poblaciones (A. Harrison, 1973; Kalla, 1974), estudios conducidos en gemelos monocigóticos y en poblaciones con altos niveles de endogamia con la finalidad de entender la heredabilidad del rasgo (Banerjee, 1984; Clark et al., 1981; Frisancho et al., 1981; G. A. Harrison & Owen, 1964), así como evaluando los factores externos (humedad, temperatura, altitud) que pudieran explicar su variación (Hall et al., 1988; Roberts & Kahlon, 1976).

Las últimas tres décadas han sido las más fructíferas para los análisis de la variabilidad de los fenotipos de pigmentación, un número aproximado de setecientos artículos científicos se han preguntado sobre su fisiología, su base genética, el papel que tienen la interacción, el mestizaje y la adaptación en su expresión, preguntas con perspectivas macro y micro para entender su evolución a grande y pequeña escala.

⁴ *Capacidad para asimilar la radiación solar también conocida como escala de reactividad solar.*

⁵ *Coloración que se adquiere producto de la interacción con los factores externos, principalmente la radiación solar.*

En su conjunto estos procesos pueden explicar la gran diversificación del rasgo en momentos y lugares distintos, durante el surgimiento del género *Homo* o más específicamente en el origen de *Homo sapiens* y sus primeras migraciones fuera del continente africano, una diversificación que se fue modelando conforme estos grupos fueron poblando otras latitudes, cambiando sus modos de subsistencia, creando nuevos elementos culturales y convirtiéndose en la especie primate con mayor dispersión alrededor del planeta.

Con escenarios tan diversos y complejos como poblaciones hay en el mundo es que esta investigación plantea la premisa de que la base genética de los fenotipos de pigmentación está poco explorada en poblaciones como la mexicana y nos proponemos abordarla, tomando en consideración su historia demográfica y cultural. Su antecedente recae en la investigación que realicé durante el curso de los estudios de maestría en la cual se plantearon interrogantes que abordaban, principalmente, la relación entre los componentes ancestrales (proporción de ancestría⁶ nativa americana, europea y africana) y los fenotipos de pigmentación.

Ese primer acercamiento abrió el panorama para plantear los objetivos a desarrollar en la presente investigación, los cuales están enfocados en abordar la participación de variantes genéticas específicas, tanto las de efecto mayor

⁶ *Estructura poblacional debida a la variación genética producida por las poblaciones que le dieron origen.*

como aquellas consideradas de efecto menor en la expresión de los fenotipos de pigmentación en población mexicana.

La presente investigación está enfocada en la dimensión biológica que da lugar a la variación del rasgo, específicamente genética y a la información que el estudio de estos marcadores moleculares ha proporcionado para comprender la distribución mundial de su variación.

En el presente estudio se analizó información proveniente de dos fuentes: la base de datos del Proyecto CANDELA en su totalidad 6,909 individuos provenientes de cinco países latinoamericanos (Brasil, Chile, Colombia, México y Perú), cuyas muestras fueron analizadas con una cobertura de alrededor de setecientos mil marcadores a lo largo del genoma y de los que se recuperó información cuantitativa de los fenotipos de pigmentación de la piel y, una muestra poblacional de 92 individuos de dos comunidades mayas del estado de Yucatán (Sotuta y Maxcanú), en la que se pudieron recuperar los valores de pigmentación basal y facultativa. De dicha muestra se obtuvieron datos culturales (autoadscripción, lengua, genealogía) que permiten asumir se trata de una población con alta proporción de componente nativo americano, lo que hace posible explorar la asociación de las variantes genéticas con este componente ancestral, a la par que la información recuperada en campo permite integrar de mejor manera los aspectos ambientales y culturales.

En cuanto a la metodología, vale la pena recalcar que además de evaluar el dato cuantitativo de la pigmentación basal, se obtuvieron valores para la pigmentación facultativa (véase el apartado de *Evolución de la pigmentación en humanos*, para más detalles). Con esta información se pueden hacer inferencias con respecto a la norma de reacción⁷, sobre la influencia de las prácticas culturales y las respuestas diferenciadas de los individuos con genotipos distintos ante la interacción con el factor ambiental (exposición diferencial a radiación UV).

Los objetivos que se plantean son los siguientes:

- Describir y analizar la variabilidad de los fenotipos de pigmentación en las dos fuentes de datos (Proyecto CANDELA y Yucatán).
- Cuantificar en que grado las variantes genéticas se asocian a los valores cuantitativos de pigmentación basal para las muestras del Proyecto CANDELA y Yucatán y a la pigmentación facultativa en Yucatán.
- Evaluar la interacción de los datos climáticos, demográficos y culturales con la expresión de los fenotipos de pigmentación en las muestras poblacionales.

Una meta fundamental es acercarnos a la integración de todas las dimensiones de manera que se pueda esquematizar la interacción que comprenden rasgos complejos como lo son los fenotipos de pigmentación en poblaciones humanas.

⁷ *Patrón de la expresión fenotípica de un genotipo en diferentes entornos ambientales.*

CAPÍTULO 1. EVOLUCIÓN DE LA PIGMENTACIÓN EN HUMANOS

¿Adán y Eva eran negros?

En África empezó el viaje humano en el mundo. Desde allí emprendieron nuestros abuelos la conquista del planeta. Los diversos caminos fundaron los diversos destinos y el sol se ocupó del reparto de colores. Ahora las mujeres y los hombres, arcoíris de la tierra, tenemos más colores que el arcoíris del cielo; pero somos todos africanos emigrados.

Hasta los blancos blanquísimos vienen del África.

Quizá nos negamos a reconocer nuestro origen común porque el racismo produce amnesia, o porque nos resulta imposible creer que en aquellos tiempos remotos el mundo entero era nuestro reino, inmenso mapa sin fronteras, y nuestras piernas eran el único pasaporte exigido.

Eduardo Galeano, Caminos de alta fiesta.

1. Origen de la variación de la pigmentación humana

Dentro del orden de los primates, los seres humanos poseemos una serie de cualidades que nos diferencian del resto, la adopción de una locomoción bípeda, destreza motriz sutil, lenguaje abstracto y la pérdida del pelaje corporal⁸

El momento exacto en el que se desarrolló el rasgo es incierto, sin embargo, sabemos que los mamíferos tienen un rango relativamente pequeño de variación de la temperatura corporal en el que pueden sobrevivir, por lo que buscan retener o perder calor en ambientes con temperaturas por arriba o por debajo de ese rango (Fuentes, 2012). Algunas hipótesis señalan que en un

⁸ Aunque alguien pudiera argumentar que algunos seres humanos conservan bastante pilosidad corporal, la condición de menor pilosidad es la regla y no la excepción. Una excepción la constituye la llamada hipertrichosis que conlleva a un aumento anormal del vello corporal.

entorno cálido con propensión al sobrecalentamiento, como se asume lo era el ambiente en el que evolucionó nuestra especie, una piel lampiña rica en glándulas sudoríparas (glándulas ecrinas) permite la regulación de la temperatura por vía de la evaporación del sudor (Hall et al., 1988; Westerhof, 2007).

La necesidad de desarrollar un eficiente sistema de enfriamiento corporal está basada en dos características principales presente en los ancestros homínidos; un aumento es la actividad física durante las horas de luz y el incremento del tamaño del cerebro; ambas inferidas a partir del registro fósil (Jablonski, 2006^a).

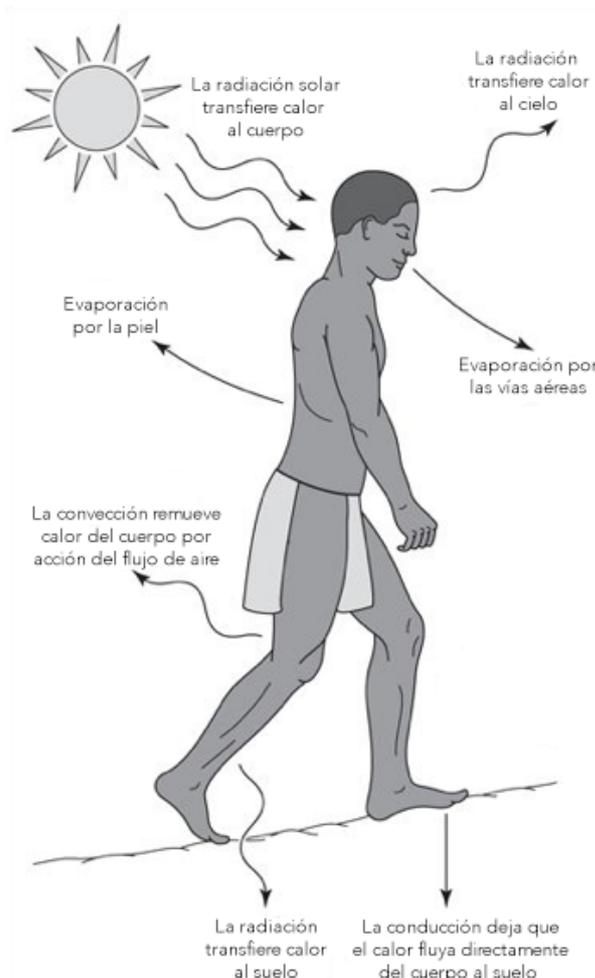


Imagen 1. Ejemplo de disipación del calor por distintas vías, entre ellas la evaporación del sudor en la piel. Modificado de Jablonski, 2013.

Particularmente nuestros cerebros se ven enormemente beneficiados de tener un mecanismo de termorregulación, esto debido a que el metabolismo del cerebro depende enteramente de la circulación por lo que bajo un sistema de pobre manejo de la hipertermia este órgano se ve directamente perjudicado (Trangmar & González-Alonso, 2019).

Algunas especies de mamíferos peludos han desarrollado mecanismos de termorregulación a través del intercambio de aire caliente del interior por aire fresco del exterior mediante el jadeo, dependen de las pocas glándulas ecrinas en las palmas de las manos y la planta de sus pies, así como comportamientos que evitan la hipertermia (cazar durante la noche, mantenerse a la sombra en condiciones de altas temperaturas, etc.) (Jablonski, 2006). Los seres humanos por su parte dependen de las glándulas productoras de sudor que se distribuyen en la piel, de barreras físicas como la ropa, del uso de protectores solares y de la construcción de refugios acondicionados, pero no siempre fue de esta manera.

Con la pérdida de la capa de pelaje la piel se convirtió en la única barrera de protección contra el ambiente externo, con factores como la humedad, el viento, los patógenos y especialmente la radiación ultravioleta (UV)⁹ señalada como el agente que estimula a las células pigmentarias en la producción de más pigmento (Jablonski & Chaplin, 2000).

⁹ *La radiación ultravioleta energía electromagnética emitida a longitudes de onda menores que la correspondiente a la visible por el ojo humano, entre 100 y 360 nm.*

A partir de la evidencia de estudios comparativos con especies de primates no humanos se infiere que el rasgo ancestral de los homínidos con pelo eran pieles poco o nada pigmentadas como la de los chimpancés, quienes en etapas infantiles, presentan áreas corporales (cara, párpados, áreas ano genitales) ausentes de pigmento (Kittles, 1995; Westerhof, 2007). En el contexto de sobreexposición a radiación UV, una condición de hiperpigmentación absorbería el exceso de luz y la radiación UV transformando esta energía a través de un proceso denominado conversión interna ultrarrápida (Meredith et al., 2004) lo que protege a las células y al ácido desoxirribonucleico (ADN).

El sistema de disipación del calor corporal se basa en los estados constitutivo y facultativo de las glándulas sudoríparas, el primero es la condición basal y el segundo se activa con la estimulación; si bien, para un primate activo que habita un ambiente cálido es importante eliminar el exceso de calor corporal también lo es evitar la pérdida de cantidades importantes de agua a través del sudor por lo que formar una barrera impermeable se vuelve necesario, es en este punto que la melanina, en específico la eumelanina¹⁰ (de mayor tamaño), desempeña otra de sus funciones relevantes migrando a las capas externas de la piel donde se queratiniza, contribuyendo en dicha impermeabilización (Jablonski, 2006^a) y en última instancia a evitar la pérdida excesiva de hidratación.

¹⁰ La melanina puede ser de dos tipos: eumelanina o feomelanina, dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas. La primera tiene un mayor peso molecular y su estructura cíclica que atrapa la luz le otorga tonalidades oscuras; por su parte la feomelanina, que contiene azufre en su estructura, posee tonalidades rojizas o amarillentas (Mantoux & Ortonne, 2003; Wilde et al., 2014).

La melanina, principal pigmento de los tejidos, tiene una función fotoprotectora por lo que en las pieles hiperpigmentadas se aminora la degradación del folato¹¹, el cual son un componente principal del sistema de reparación del material genético, la biosíntesis y la metilación del ADN, así como del metabolismo de los aminoácidos, formación del tubo neural en etapa embrionaria y de la melanina misma, su deficiencia tiene aspectos adversos para la supervivencia y la reproducción (Branda & Eaton, 1978) y compuesto altamente susceptible a la degradación por acción de la luz.

De acuerdo con algunos autores la huella evolutiva de la aparición de la pigmentación en el linaje *Homo* puede rastrearse hace 1.2 millones de años (J. Rees & Harding, 2012; Rogers et al., 2004), datación aproximada para la estabilización del gen codificador del receptor de melanocorticoideas (*MC1R*) el cual participa en la migración de los melanocitos a la epidermis interfolicular (Elias & Williams, 2013), la evidencia de los importantes beneficios que la pigmentación confiere en la supervivencia es que hasta nuestros días este gen está altamente conservado en poblaciones que habitan regiones expuestas a altos índices de radiación UV (Harding et al., 2000).

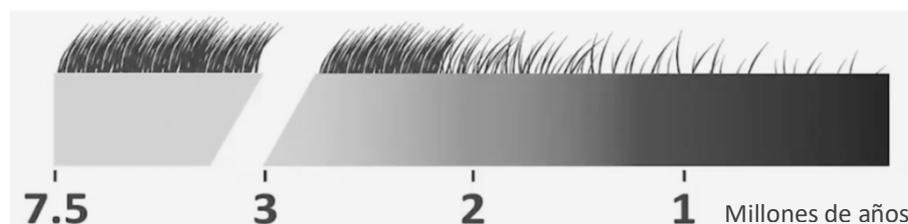


Imagen 2. Ilustración del momento de aparición de la pigmentación en humanos (tomado de Jablonski para el Simposio "La paradoja humano-chimpancé" de CARTA.

¹¹ Vitamina hidrosoluble del complejo de las vitaminas B necesaria para la maduración de proteínas estructurales.

En análisis paleogenómicos de otras especies de homínidos se han encontrado alelos¹² que en poblaciones humanas actuales se asocian a fenotipos de pigmentación tanto clara como oscura. La variante derivada del gen *MC1R* asociada a tonos de piel clara y tonalidades rojizas de cabello se encontró en especímenes neandertales de Italia y España (Lalueza-Fox et al., 2007). Otro texto en el que se analizaron especímenes denisovanos¹³ parece indicar que los individuos analizados podrían tener piel oscura y cabello castaño (Cerqueira et al., 2012).

Los procesos evolutivos particulares de nuestra especie serán revisitados en apartados posteriores, primero revisemos los elementos biológicos que participan en la expresión de los fenotipos de pigmentación.

2. Base biológica de la pigmentación en humanos

Los principales elementos responsables de la pigmentación de la piel son: la oxihemoglobina, la hemoglobina reducida, los carotenoides y la melanina (Jurado Santa Cruz, 2003; Kittles, 1995) siendo la melanina el pigmento que más participa en la expresión de este rasgo.

Los melanocitos son las células responsables de la producción de melanina, estas células se originan en los melanoblastos los cuales se desarrollan

¹² Uno de los posibles estados mutacionales de un gen (Klug et al., 2006).

¹³ Denominación genérica para referirnos a los especímenes del género *Homo* encontrados en la cueva de Denisova, en los Montes de Altai.

en la octava semana de gestación y migran a sus territorios definitivos en la capa basal de la epidermis, el bulbo piloso y el estroma del iris (imagen 3) donde se empaquetan en los melanosomas que adquieren la capacidad de sintetizarla y distribuirla (d'Ischia et al., 2015; Y. Liu et al., 2005).

La principal función de la melanina es la fotorrecepción, diferentes tipos de ondas de luz, algunas de ellas invisibles al ojo humano llegan a la tierra provenientes del sol, la melanina absorbe dichas ondas y protege a las células. Un exceso en la absorción de radiación UV puede dañar el ADN provocando el establecimiento de enlaces covalentes¹⁴ en las bases nitrogenadas, normalmente unidas por puentes de hidrógeno, interfiriendo en procesos de replicación y transcripción y por ende evitando la duplicación de las hebras de ADN para mantenimiento y reparación celular (Mantoux & Ortonne, 2003).

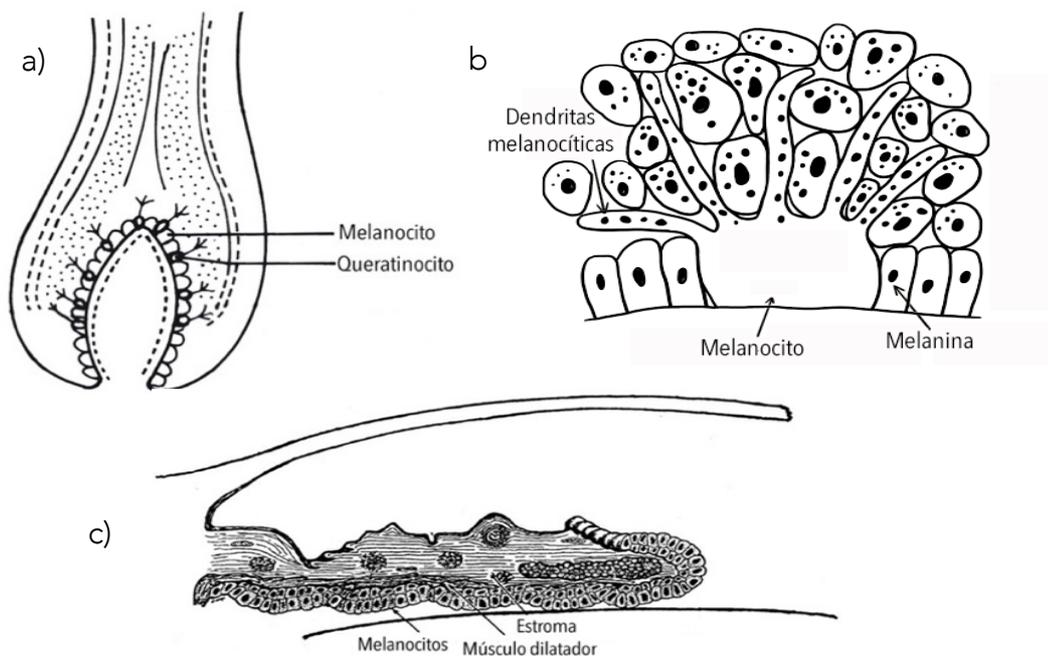


Imagen 3. Localización de las células melanocíticas en a) Bulbo piloso, b) Dermis y c) Estroma del iris.

¹⁴ Unión entre átomos a partir de los electrones ubicados en el último orbital provocando una fuerte atracción entre los núcleos, se requiere de mucha energía para romper un enlace de esta naturaleza.

Las enzimas participantes en la producción de melanina son la tirosina, la tirosinasa 1 y 2, y la dopacromo tautomerasa (Boissy et al., 1996; T. Kobayashi et al., 1994). La regulación en la producción de melanina está asociada a diversos factores influenciados por el ambiente interno y externo. Internos como la absorción de radicales libres generados al interior del citoplasma (Hearing & Tsukamoto, 1991) y aquellos derivados de la acción de las hormonas estimulantes de melanocitos (MSH, por sus siglas en inglés), estas señales hormonales pueden inducir la producción de pigmento cuando los organismos sufren algún daño, como podría observarse en la coloración más oscura de procesos de cicatrización (Spencer et al., 2005).

La producción de melanocitos epidérmicos activos aumenta con la exposición a radiación UV favoreciendo la melanogénesis (Mantoux & Ortonne, 2003; Mitra et al., 2012). La densidad de los melanocitos en el cuerpo humano es mayor en la cara, los antebrazos y la región genital (2000/mm) en relación al resto del cuerpo (900-1500/mm) (Mantoux & Ortonne, 2003), algunos autores señalan que la hiperpigmentación en la región genital en seres humanos, donde se encuentran almacenadas las células germinales¹⁵, es fundamental para la supervivencia y lo denominan "Protección de la Capacidad Reproductiva" (Kittles, 1995; Robins, 1991). Lo que se denomina color de la piel,

¹⁵ Óvulos y espermas, también se infiere que el vello púbico aporta a esta función protectora de las células germinales.

del cabello y de los ojos es la expresión diferenciada del pigmento melanina, principalmente, mediada por el tipo, cantidad y distribución que este tiene.

Una persona puede presentar la combinación de los dos tipos de pigmento (eumelanina y feomelanina) (Hearing & Tsukamoto, 1991) dando como resultado un espectro de colores que está regulado por la cantidad de cada pigmento que se acumula en los diferentes tejidos. En el caso de la piel la distribución del pigmento se da a través de lo que se conoce como Unidad Melánica Epidérmica (UME) que es la distribución de melanocitos y queratinocitos a nivel de la capa basal epidérmica en relación uno por cada 36-40, respectivamente (Girón, 2003).

En todos los casos hay una matriz celular encargada de la producción de pigmento (melanocitos) que se localiza en las capas más profundas y una que lo fija en las zonas más superficiales conformada principalmente de queratina (melanosomas), razón por la que podemos apreciarlo a simple vista. Sin embargo, la estructura de estas capas determina la fijación del pigmento de manera diferenciada, el estroma del iris retiene el pigmento, haciendo menos variable el color del ojo a lo largo de la vida (Sturm & Larsson, 2009; Ulivi et al., 2013).

Con respecto a la evolución del iris y de la región que lo rodea (esclera¹⁶), la cual es carente de pigmento, se ha propuesto que en primates no humanos es

¹⁶ *Membrana de color blanco, gruesa, resistente y rica en fibras de colágeno que constituye la capa más externa del globo ocular.*

un mecanismo de adaptación para camuflar la dirección de la mirada como mecanismo de protección ante otros individuos o predadores (H. Kobayashi & Kohshima, 2001). Mientras que en nuestra especie la evolución de un iris pigmentado y su esclera se relacionaría con adaptaciones propias de animales de gran tamaño y un modo de vida terrestre y posteriormente como mecanismo de comunicación a través de la mirada (Bickham, 2008; H. Kobayashi & Kohshima, 2008).

De la misma manera en que una persona puede expresar ambos tipos de melanina en cualquiera de sus tejidos también exhibe diferencias en la pigmentación de la piel de ciertos segmentos corporales, ya sea por la distribución diferenciada de melanosomas en la dermis o como resultado de mayor o menor exposición a radiación de ciertas partes del cuerpo.

De manera similar a las glándulas sudoríparas, la pigmentación de la piel puede encontrarse en estado constitutivo o facultativo, el primero corresponde a la capacidad de producir pigmento, de cualquier tipo, definido por la base genética del organismo; mientras que la pigmentación facultativa se expresa de igual manera con una base genética pero en respuesta a la estimulación, principalmente por vía de la exposición a radiación UV, provocando que los melanocitos aumenten la cantidad de pigmento y manifestándose en lo que conocemos comúnmente como bronceado (Montaudié et al., 2014).

Este tipo de respuesta posee dos normas de reacción: pigmentación facultativa inmediata y pigmentación facultativa tardía, es decir la sobreproducción de pigmento al momento de la exposición y la capacidad de retenerlo en las capas externas de la piel por más tiempo. Cuando la piel se expone a la radiación una de las primeras respuestas es la inflamación lo que puede conllevar a la ruptura de los vasos capilares y al enrojecimiento o eritema (Parrish et al., 1982; Waterston et al., 2004), condición que no todos los organismos presentan.

La pigmentación facultativa o también llamada respuesta de bronceado (*tanning response*) es altamente variable entre individuos y algunos autores han propuesto que es el atributo que otorga una protección real a la exposición a radiación UV (Jablonski, 2017). Un diferencial más alto entre el valor de pigmentación basal y el de pigmentación facultativa relata esta capacidad de respuesta (Jablonski, 2006b).

Algunos estudios conducidos principalmente en población europea han explorado la respuesta a la exposición solar (cuestionario prospectivo) y su asociación con variantes genéticas encontrando un patrón de cambio de norte a sur del continente donde las poblaciones exhiben los colores de piel más oscuros (Nan et al., 2010).

Hasta ahora hemos abordado el origen de la pigmentación en un contexto de macroevolución exponiendo las hipótesis planteadas sobre su origen en el

linaje homínido, así como la base biológica de su expresión. En el siguiente apartado abordaremos las hipótesis sobre la diversificación de los fenotipos de pigmentación en *Homo sapiens* desde una perspectiva microevolutiva.

3. Diversificación de los fenotipos de pigmentación en poblaciones humanas

Las diferencias en el color de la piel entre poblaciones humanas han sido erróneamente entendidas como indicativos de profundas diferencias biológicas (Parra et al., 2004). La propuesta desde la genética antropológica es la de entender de mejor manera su variación; misma que las evidencias señalan es invalido categorizar, dado que se presenta como un *continuum* de amplio espectro de variación resultado de la combinación de la interacción con el ambiente y de bases genéticas interactuando en formas complejas (Lieberman et al., 1992). Múltiples investigaciones han convergido en concluir que los rasgos físicos que diferencian a las poblaciones humanas son resultado de los procesos de adaptación que cada una de ellas experimentó durante las migraciones fuera del continente africano. De esta manera se entiende que los fenotipos de pigmentación pueden considerarse como la expresión de la interacción del genotipo con el ambiente, principalmente el clima, a los que se vieron expuestas las poblaciones en distintas temporalidades y latitudes (Branda & Eaton, 1978; Chaplin, 2004; Elias & Williams, 2013).

Reiteradamente se ha apuntado a la estrecha relación entre el grado de exposición a radiación UV y los fenotipos de pigmentación, esta se expresa de manera diferenciada dependiendo del área geográfica que se habita (Jeong et al., 2014). En general se ha observado que las poblaciones cercanas al ecuador presentan un incremento en la cantidad de pigmento (Byard, 1984; Relethford, 1997; Roberts & Kahlon, 1976).

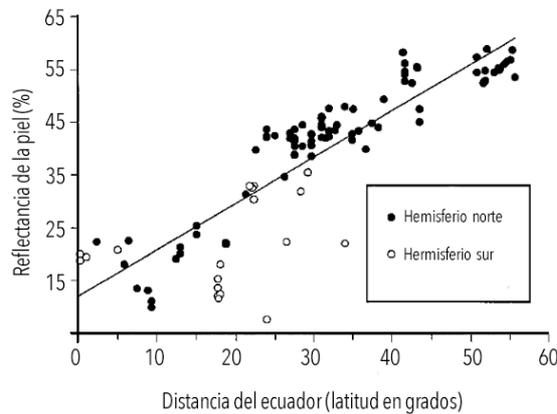
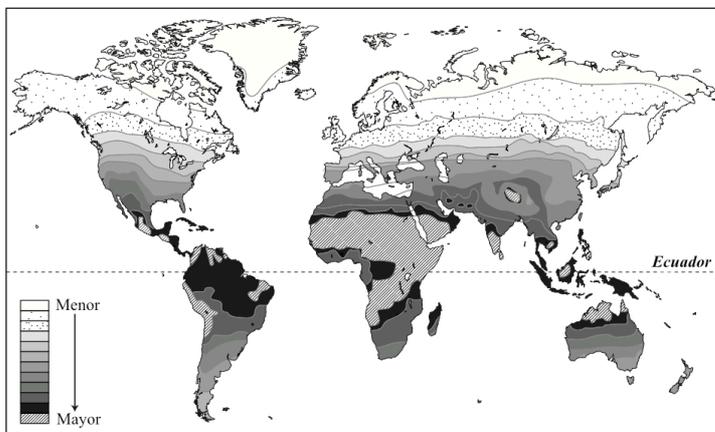
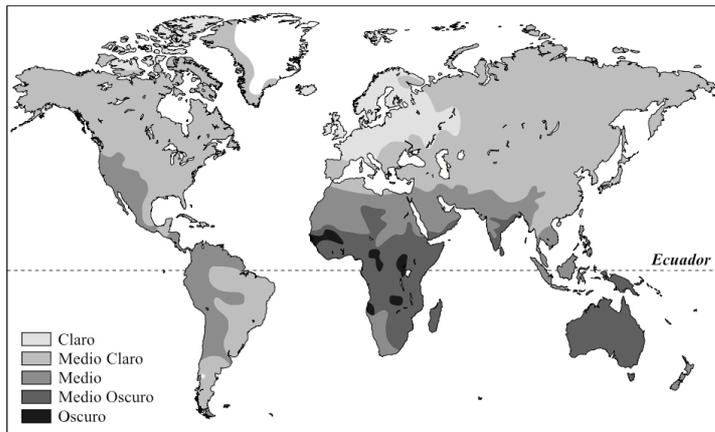


Imagen 4. Regresión lineal de la reflectancia de la piel y la distancia al ecuador (modificado de Relethford, 1997).

La altitud es otro factor que modifica los niveles de exposición en diferentes lugares del planeta, estos niveles están determinados por el ángulo cenital solar¹⁷, el cual a su vez está en función del tiempo, del día del año y la latitud; la nubosidad, la altitud sobre el nivel del mar, la reflectividad del suelo y el contenido total de ozono (Rivas et al., 2002). Inicialmente las poblaciones ancestrales africanas, altamente expuestas a la radiación UV de las latitudes ecuatoriales, presentaron una mayor pigmentación como estrategia evolutiva de protección al daño de la piel.

¹⁷ Ángulo que forma la línea recta que une la tierra con el sol y la vertical.

Esta función protectora de la pigmentación ha llevado a plantear que esta presión selectiva fue la que propició la emergencia de pigmentaciones de piel más oscura entre los primeros homíninos, como mecanismo de protección contra el cáncer de piel (Greaves, 2014). Con respecto a esto Nina Jablonski, una autoridad en los estudios de la pigmentación de la piel, señala que, aunque es una condición apremiante, el cáncer de piel suele aparecer en etapas tardías de la vida por lo que sus efectos no impiden la transmisión de las variantes genéticas a las siguientes generaciones y por lo tanto no puede ser considerada como una presión selectiva lo suficientemente potente para modelar la diversidad de los colores de piel (Jablonski & Chaplin, 2014).



Mapa 1. a) Distribución de los colores de piel (cinco categorías) a nivel mundial, b) Niveles de incidencia de radiación UV mundial, traducido de (Fuentes, 2011).

En estudios en población africana actual se encontró que las poblaciones San (bosquimanos), que habitan el sur de África presentan los fenotipos de pigmentación más clara de todo el continente (Jablonski & Chaplin, 2000), mientras que las poblaciones del este en la región nilo-sahariana presentan las tonalidades más oscuras (N. Crawford et al., 2017), mostrando la enorme diversidad al interior del continente. Un dato inequívoco de que este modelado no es producto de un solo proceso es la amplia diversidad de fenotipos de pigmentación en poblaciones que habitan latitudes similares indicando la ocurrencia de más de un proceso selectivo o la acción de mecanismos evolutivos como lo son la deriva y el flujo génicos.

Fuera del continente africano otras poblaciones que habitan latitudes muy cercanas al ecuador, como las tribus Orang Asli en Malasia, presentan fenotipos de pigmentación altamente variables, apuntando a procesos de evolución convergente especialmente en los alelos asociados a pigmentación más clara, que se encuentran también en poblaciones europeas (Ang et al., 2012).

Los efectos de la radiación UV no son exclusivamente dañinos para el ser humano, su absorción convierte el 7-dehidrocolesterol en vitamina D, la cual es un elemento esencial para el desarrollo normal del esqueleto (Parra, 2007; Westerhof, 2007). La absorción intestinal del calcio depende de la presencia de

vitamina D, aunque este nutriente se puede obtener de algunos alimentos, la producción fotoquímica por acción de los rayos UVB¹⁸ es primordial.

Como consecuencia de los movimientos poblacionales y las migraciones fuera del continente africano, los grupos humanos empezaron a ocupar latitudes con niveles de radiación UV más bajos (p. ej. Europa, Oceanía y el este de Asia); en este escenario los individuos con pieles hiperpigmentadas tenían una menor competencia para absorber correctamente la radiación y convertir correctamente el nutriente.

El raquitismo es una enfermedad del sistema óseo que conlleva a un conjunto de alteraciones provocadas por la deficiencia de Vitamina D, especialmente durante la infancia, tales como debilitamiento o reblandecimiento de los huesos, piernas en paréntesis o retraso en el cierre de fontanelas, entre otros (Loomis, 1967; Secretaria de Salud, 2011). El papel de la vitamina D es la de mediar la absorción de calcio del intestino y la deposición de los minerales inorgánicos en el hueso en crecimiento (Loomis, 1967). Tres tratamientos distintos han sido empleados a lo largo de la historia de la medicina para curar esta enfermedad: el aceite de hígado de bacalao, las lámparas de vapor de mercurio y la luz solar (F. Murray, 1934).

La denominada "Teoría de la Vitamina D" propone entonces que individuos con pigmentación más clara tendrían una ventaja sobre aquellos de

¹⁸ Tipo de rayos ultravioleta de longitud de onda media a diferencia de los rayos UVA de onda larga (400-320 nm) y los de onda corta (280-100 nm).

piel más oscura en áreas donde la radiación UV era estacional, ausente o variable (áreas alejadas del ecuador) (Chaplin & Jablonski, 2009). Esta propuesta se apoya por una mayor prevalencia de la enfermedad en zonas de exposición solar insuficiente, en regiones donde se amamanta a los niños por periodos más largos y sin suplementación adicional de vitaminas (Creo et al., 2017; Thacher et al., 2006) y en regiones donde se adoptan códigos de vestimenta que conllevan a que sus adeptos, especialmente mujeres, cubran sus cuerpos por completo como la burka (Buyukuslu et al., 2014), el chador¹⁹ o la hiyab.

Las poblaciones humanas del pasado, migrantes de regiones con altos niveles de exposición a radiación solar, adoptarían a su vez modos de subsistencia dependiendo de los ambientes ocupados que añaden otro nivel de complejidad para entender la diversificación de los fenotipos de pigmentación.

La transición del modo de subsistencia de caza recolección a la adopción de la agricultura implicó, por una parte, la reducción de fuentes de obtención de nutrientes y por otra, que el consumo de una dieta rica en fibra puede conllevar a la reducción de vitamina 25-hidroxivitamina D3 y a la presencia de raquitismo (Gerbault et al., 2011). Un ejemplo de adaptación cultural en la actualidad lo podemos encontrar con las poblaciones esquimales que habitan las regiones árticas de Siberia y Norte América, cuya dieta es altamente rica en vitamina D a partir del consumo de pescados grasos, focas y ballenas y, cuya pigmentación es

¹⁹ Prenda iraní que consiste en una pieza de tela semicircular que cubre todo el cuerpo, excepto la cara.

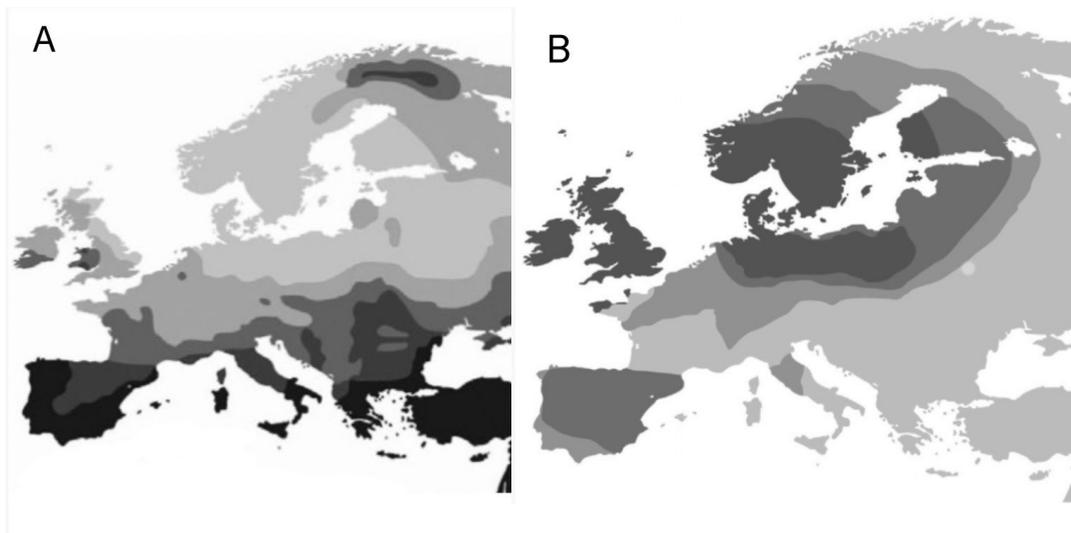
más oscura de lo esperado. Si únicamente tomáramos en cuenta el factor de distancia con respecto al ecuador y su condición de pigmentación más oscura, estas poblaciones presentan una condición desventajosa, sin embargo, la subsanan con la obtención de vitamina D de la dieta.

Otro ejemplo de la interacción entre componentes bioculturales que afectan los fenotipos de pigmentación es la selección simultánea de una despigmentación cutánea y la persistencia de la lactasa²⁰ en algunas poblaciones humanas. El consumo de productos lácteos y cereales en la región de los Mares del Norte y el Mar Báltico vio su primera ocurrencia aproximadamente hace 5,000 a 6,000 años AP, durante el Neolítico, lo que coincide con las estimaciones de la despigmentación de cabello, piel y ojos y de persistencia de la lactasa en adultos (Cordain et al., 2012). Recordemos que el consumo de productos secundarios del ganado domesticado aporta una fuente de nutrientes para aquellos capaces de degradar la lactosa en estos alimentos y tener una fuente extra de obtención de minerales como el calcio, que junto con una exposición moderada a radiación UV asegura la correcta producción de vitamina D.

En general la exposición a radiación UV oxida las biomoléculas de la célula lo que conlleva a un envejecimiento prematuro de las células de la piel, este efecto sobre los organismos esta intervenido por el consumo de antioxidantes en la dieta (ácido ascórbico, vitamina E, carotenos, coenzima Q10, zinc, cocoa,

²⁰ *Condición genética en la cuál la enzima que digiere la lactosa mantiene niveles altos de actividad durante la vida adulta.*

té verde) y forma parte de los mecanismos de protección que interactúan con la pigmentación (Pandel et al., 2013). Este aspecto es de suma importancia dado que el consumo cultural de ciertos alimentos por parte de los grupos humanos tiene una íntima relación con la protección que aunada a la pigmentación contrarresta los efectos dañinos de la exposición solar. La evolución de la pigmentación de la piel en poblaciones humanas es, por así decirlo, un equilibrio entre facultades de protección celular y mecanismos de optimización de absorción de nutrientes y mantenimiento del organismo (Jablonski & Chaplin, 2000, 2010). Sin embargo, otras hipótesis sobre la explicación de su variación han sido planteadas.



Mapa 2. Mapas de distribución de A) Pigmentación de la piel en poblaciones europeas, los tonos de claro a oscuro representan las tonalidades de la piel y B) Persistencia de la lactasa en adultos, los tonos más oscuros representan las regiones en donde los individuos producen en mayor medida la enzima lactasa la cual permite la degradación de lactosa (Modificado de Cordain et al. 2012).

4. Dimorfismo sexual en los fenotipos de pigmentación

Las explicaciones a la existencia de diversidad en los fenotipos de pigmentación planteadas en el apartado anterior están sustentadas en la ocurrencia de eventos evolutivos, en los que la frecuencia de expresión de los fenotipos de pigmentación sufrió cambios en función de la interacción con condiciones ambientales (incidencia de la radiación UV) y adaptaciones culturales (acceso y adopción de consumo de ciertos alimentos).

Para algunos autores esta diversidad es producto de la selección sexual, el primero en plantear esta explicación con respecto al origen del rasgo y sus implicaciones fue Darwin:

“Nadie asume que la desnudez de la piel represente una ventaja directa para el hombre, entonces su cuerpo no fue despojado de cabellos por vía de la selección natural... Tampoco tenemos ningún motivo para creer, que esto pueda deberse a la acción directa de las condiciones a las que el hombre ha estado expuesto durante mucho tiempo, o que sea el resultado de un desarrollo correlativo. La ausencia de cabello en el cuerpo es hasta cierto punto un carácter sexual secundario, por ello es por lo que en todas partes del mundo las mujeres son menos peludas que los hombres. (Darwin, 1871), El origen del hombre y la selección en relación con el sexo, p. 376).

Autores como Peter Frost se suscriben a estas ideas y plantean que una vez que los procesos de selección natural se relajaron, un mecanismo de selección sexual ha continuado modelando la diversidad del rasgo, especialmente en regiones geográficas lejanas al ecuador y particularmente para el sexo femenino. Frost

propone qué en estas regiones de latitud mayor, donde los tonos de piel clara alcanzan nuevos niveles de diversidad, los hombres inconscientemente eligen a mujeres con pieles más claras (Frost, 1988, 1996, 2006, 2008).

Para el autor los tiempos y formas en las que emerge esta dinámica entre las primeras poblaciones europeas parte de una desventaja de las mujeres al momento de buscar una pareja reproductiva dirigida por dos condiciones: 1) Aumento de la mortalidad masculina como consecuencia de actividades de caza infructíferas sin alternativas de alimentación y 2) Menos oportunidad por parte de las mujeres para llevar a cabo actividades de recolección, volviéndose más dependientes del aprovisionamiento de un solo varón (Frost, 2006, 2014).

Estas suposiciones son hasta cierto punto simplistas dado que asumen que la división de tareas entre los sexos en estas poblaciones se dio inequívocamente de esta manera, aunque otros autores apuntan a que eran mucho más diversas (Panter-Brick, 2002), además de no contemplar otros datos demográficos como la natalidad diferencial.

De acuerdo con el autor, la valoración positiva de los colores claros de piel en mujeres se vuelve recurrente en la historia y se evidencia en múltiples expresiones literarias y artísticas entre diversos grupos humanos²¹ (Frost, 1988).

²¹ *El autor considera que la blancura es un rasgo que en diversas culturas no puede ser desasociado de lo femenino y recopila información de diversas fuentes para avalar esta generalización: “La tez blanca también parece haber sido una marca de feminidad. En cualquier caso, así lo sugieren tantas pinturas de temática mitológica, donde las mujeres son sistemáticamente más blancas que los hombres” (Phan y Flandrin. La metamorfosis de la belleza femenina. La historia 68: 48-57, 1984).*

Para los partidarios de la selección sexual este rasgo (piel clara) posee una ventaja reproductiva por sobre colores de piel más oscura resultando en una elección diferencial por parte del sexo opuesto. Este fenotipo depigmentado sería indicativo de una mejor salud sexual, dado que una piel clara habitando grandes latitudes absorbe mejor los rayos UV que le permiten sintetizar vitamina D y mejorar la absorción de calcio para la lactancia (van den Berghe P, 1986) lo que conllevaría a que las probabilidades de supervivencia de la descendencia fueran mayores.

Esta idea de que detrás de lo visible se esconde una ventaja evolutiva es muy socorrida, en especial cuando en la naturaleza muchas especies potencializan las funciones de la melanina exhibiendo caracteres que les facilitan la reproducción²². Sin embargo, en seres humanos el rasgo más visible que es el color de la piel no alcanza niveles tan extravagantes y la condición de ventaja no es ubicua (Madrigal & Kelly, 2007).

El grado de dimorfismo sexual presente en poblaciones debe considerar también los cambios ontogenéticos dado que parte de la expresión de la pigmentación está atravesada por su interacción con el sistema endocrino, por ejemplo un estudio que presenta valores de reflectancia de la piel llevado a cabo en los años 50 concluyó que las áreas más pigmentadas del cuerpo son aquellas de gran interacción de las hormonas sexuales, como la areola (en ambos sexos)

²² *Aves como los pavorrales y los faisanes, insectos como la araña pavorreal, el pez mandarín, entre muchos otros, exhiben caracteres coloridos para atraer a potenciales parejas sexuales.*

y el escroto en los hombres (Garn et al., 1956); durante el embarazo los estrógenos influyen un oscurecimiento de la pared abdominal, los pezones y la cara (Kittles, 1995). En un estudio transversal realizado en mujeres, la ocurrencia de la menarquia (primera menstruación) se correlaciona con un aclaramiento en la parte superior interna del brazo (Rosique et al., 1991).

En cualquier caso, la irrefutabilidad de la hipótesis radicaría en que el postulado se cumpliera en todas las poblaciones alejadas del ecuador donde la presión de la selección natural permita la acción de la selección sexual. Un artículo publicado en 2007 encontró que no hay datos que la soporten al no encontrar una correlación entre la distancia al ecuador y el aumento de dimorfismo sexual. Además de que hace apuntes importantes sobre los roles de género y su insuficiencia para explicar la virtual universalidad de mujeres de piel más clara con respecto a los hombres (Madrigal & Kelly, 2007).

En los párrafos precedentes se abordaron las principales hipótesis del origen y diversificación de los fenotipos de pigmentación en poblaciones humanas, en los precedentes abordaremos las investigaciones que exploran la base genética que explicaría parcialmente la diversidad de los colores de piel.

CAPÍTULO 2. GENÉTICA DE LA PIGMENTACIÓN EN POBLACIONES HUMANAS

Los organismos se construyen en el desarrollo, no están simplemente “programados” para desarrollarse a partir de los genes. Las cosas vivas no evolucionan para encajar en ambientes preexistentes, sino para construir y coevolucionar con sus ambientes, en cuyo proceso cambian la estructura de los ecosistemas
(Laland et al., 2014).

Los avances tecnológicos en materia de análisis genético han acortado la brecha entre las preguntas de investigación y las posibilidades de responderlas. Dicho esfuerzo metodológico cobra sentido a la luz del entendimiento de las dinámicas poblacionales humanas, permitiendo el desarrollo de planteamientos que integran el estudio de rasgos complejos, la interacción gen-gen, la ecología y las dinámicas culturales.

El amplio repertorio de diversidad exhibido por los fenotipos de pigmentación es indicativo de su carácter poligénico, su expresión está mediada por el efecto de múltiples genes bajo distintos modelos de interacción y mecanismos de expresión. En pos de señalar los hallazgos logrados en materia del establecimiento de asociación de variantes genéticas y los fenotipos de pigmentación, los siguientes párrafos exploran los principales resultados.

Hallazgos de asociación gen-fenotipo hechos a partir de estudios genómicos han dado pistas importantes sobre los procesos microevolutivos que configuran la diversidad de fenotipos complejos como la pigmentación de la piel, cabello y ojos. De esta manera se construyen argumentos integrales en el descubrimiento de asociaciones significativas participantes en la expresión (Branicki et al., 2009; Chan et al., 2005).

En el apartado *Base biológica de la pigmentación en humanos*, se recalcó el papel central de la melanina en la conformación del color de la piel, cabello y ojos. En la exposición de la vía fisiológica de producción del pigmento se mencionó a la enzima tirosinasa como uno de los precursores en la síntesis de melanina. Su base genética es el gen *TYR* (*tyrosinase*), la función de este gen es la de catalizar los primeros dos pasos y un paso subsecuente en la transformación de la tirosina en melanina, este gen tiene un modelo de expresión no mendeliano (Frudakis et al., 2003; Pospiech et al., 2011). A la par del papel de este gen, otros genes identificados como reguladores juegan un rol fundamental, el gen *TYRP1* (*tyrosinase related protein 1*) sintetiza una enzima que participa en la biosíntesis de melanina y el ya mencionado gen *MC1R* (*melanocortin 1 receptor*) regula la melanogénesis (Candille et al., 2012; Frudakis et al., 2003).

MC1R es uno de los genes principales de la pigmentación, sus variantes han sido ampliamente asociadas a la varianza fenotípica sustancial en la pigmentación,

su producción diferenciada de los pigmentos (eumelanina y feomelanina) (Rogers et al., 2004) muestra una huella de selección por acción de la radiación UV principalmente en poblaciones africanas (Harding et al., 2000).

En afroamericanos e individuos del sur de Asia se observa un incremento en los polimorfismos de *MC1R* lo cual puede explicarse por acción del mestizaje, ya que en algunas poblaciones africanas variantes en este gen asociadas a fenotipos de pigmentación más oscura tienen frecuencias cercanas a la fijación (Harding et al., 2000).

En poblaciones humanas se observa variabilidad individual en los fenotipos de pigmentación, un color de piel no siempre se presenta con colores de cabello y ojos con una misma cantidad o tipo de pigmento. Esto sugiere dos cosas, que existen vías de expresión diferenciadas para cada tejido y que la base genética podría no ser la misma ni activarse del mismo modo.

El gen *OCA2* (*oculocutaneous albinism type 2*), sintetiza una proteína de membrana involucrada en el transporte de moléculas pequeñas en especial la tirosina, a partir de su estudio en distintas poblaciones mundiales se han encontrado diferencias significativas en sus frecuencias (Sturm & Frudakis, 2004). El haplotipo²³ TGT/TGT formado por los SNP (Polimorfismos de un sólo nucleótido, SNP por sus siglas en inglés) rs7495174/rs6497268/rs11855019 se ha asociado con fenotipos de

²³ Conjuntos de polimorfismos de ADN que tienden a ser heredados juntos.

pigmentación más clara de cabello, piel y ojos y otras variantes del mismo gen con los colores de ojos verde/almendra (Duffy et al., 2007)

OCA2 además se ha reportado en interacción con el gen *HERC2* (*domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2*) y con *SLC24A4* (*solute carrier family 24, member 4*), en la expresión de los colores de ojos almendrado y azul. Mientras que la interacción entre *HERC2* y *TYRP1* se ha asociado a la expresión del color verde (Pospiech et al., 2011) por ello la importancia de recuperar los fenotipos de pigmentación cuantitativamente, con el interés de replicar los datos de asociación reportados en la literatura. El polimorfismo rs12913832 del gen *HERC2* se presenta como el mejor predictor del color del iris cuando el rasgo se explica a partir de los valores de matiz y saturación²⁴, explica un 44.5% de la variación en el matiz y un 48.31% en la saturación (F. Liu et al., 2009)

Tres variantes en los genes *SLC24A5* (*solute carrier family 24, member 5*), *IRF4* (*interferon regulator factor 4*) y *HERC2* (rs12203592/rs12913832) se encontraron asociados significativamente al índice de melanina (IM) y en los tres casos sus alelos derivados se relacionan con una disminución en los valores de índice de melanina (Norton et al., 2015). Estos patrones de asociación de variantes contenidas en genes

²⁴ La diferencia entre el modelo de color RGB y el modelo saturación/matiz es que, RGB se describe sobre un plano cartesiano de tres dimensiones, cada eje representando un color primario. El punto de origen del cubo está en las coordenadas (0,0,0), y corresponde al color acromático blanco, el punto (1,1,1) corresponde al brillo del color acromático negro (Marques, 2011).

distintos podrían estar relatando mecanismos de formación de bloques genéticos, información que integrada al conocimiento de las historias demográficas poblacionales permite entender de mejor manera los procesos microevolutivos por los que han pasado las poblaciones humanas.

Estos patrones de Desequilibrio de Ligamiento (DL) se identifican cuando se observa una desviación en la frecuencia con que algunos *loci*²⁵ se heredan juntos en comparación a lo esperado, indicando que están siendo heredados en bloque. Cuando una variante está bajo presión selectiva²⁶ pero el escenario es de recombinación muy baja o nula, otros genes entran en DL con los genes seleccionados (Pinho & Hey, 2010). Los ejemplos de variantes en genes distintos asociadas a los mismos fenotipos puede ser un ejemplo de que estos patrones están presentes en las poblaciones humanas.

1. Huellas de selección positiva en genes asociados a la pigmentación

La expresión de un carácter poligénico, como lo es la pigmentación, está mediada por la acción de un gran número de factores, entre ellos la base genética cuya

²⁵ *Plural de locus, es el lugar específico del cromosoma donde está localizado un gen u otra secuencia de ADN, como su dirección genética.*

²⁶ *El establecimiento de estas asociaciones permite asumir que esta presión selectiva ocurre de manera relativamente rápida y la recombinación no ocurre con suficiente frecuencia para “romper” la asociación de alelos en diferentes loci.*

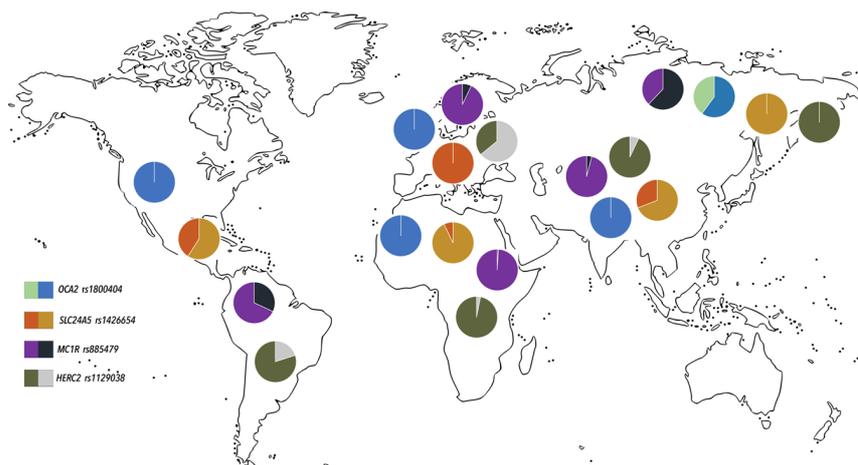
diversidad se modela por la acción de los mecanismos evolutivos, uno de estos mecanismos es la selección natural.

Cuando el ambiente tiene efectos en la supervivencia de los organismos las frecuencias de los genes en las siguientes generaciones cambian, si únicamente sobreviven individuos portadores de un rasgo que se ve favorecido por la selección las variantes genéticas asociadas elevan su frecuencia, este efecto se conoce como selección positiva (Hedrick, 2011). En el estudio de los fenotipos de pigmentación algunos genes han mostrado señales de selección positiva, en específico aquellos relacionados con la expresión de colores de piel más clara en poblaciones que habitaron latitudes con baja exposición a radiación UV en las migraciones fuera de África (Hancock & Di Rienzo, 2008).

En el apartado *Base biológica de la pigmentación en humanos* se mencionó el efecto negativo que tiene la radiación sobre las células, por lo que la evolución de una piel altamente pigmentada, rica en eumelanina y capaz de broncearse en respuesta a la exposición, fue una de las claves en la evolución biológica humana reciente (Jablonski, 2004). La clina de variación en las frecuencias del polimorfismo rs1426654 del gen *SLC24A5* asociada a tonos de pigmentación más oscura presenta frecuencias cercanas al 80% en el norte de África y regiones aledañas, mientras que en población del sur la presencia de la variante se mantiene por debajo del 35% (Can et al., 2013). La variante derivada de este polimorfismo muestra señales de

selección positiva en población europea y se asocia con fenotipos de piel más clara y con las frecuencias más altas a nivel mundial (96%) (Norton et al., 2006). Variantes contenidas en los genes *SLC24A5* y *TYRP1*, muestran frecuencias de hasta el 96% en poblaciones de Europa y el este de Asia (Harding et al., 2000; Lamason et al., 2005; Norton et al., 2007; Soejima et al., 2006) confirmando que su diversidad responde a condiciones de exposición a radiación UV diferenciadas.

Dos variantes contenidas en el gen *AIM1* (absent in melanoma 1 protein) codifican un antígeno de diferenciación de los melanocitos, aunque no están contempladas como variantes importantes para la determinación de los fenotipos de pigmentación se presentan en población europea con frecuencias cercanas al 100% pero casi ausentes en población africana o del este de Asia (Jeong et al., 2014; Soejima et al., 2006), y se asocian con variación normal de pigmentación oscura de piel, cabello y ojos en población europea (Graf et al., 2005).



Mapa 3. Gráficas de pastel representando las frecuencias mundiales de cuatro genes principales (*OCA2*, *SLC24A5*, *MC1R* y *HERC2*) en la expresión de la diversidad de los fenotipos de pigmentación, datos de <http://www.1000genomes.org>

Investigaciones recientes se han centrado en diversidad que no había sido capturada previamente al abordar poblaciones poco estudiadas, el ejemplo perfecto es la población africana, vista como la portadora de los alelos ancestrales que posteriormente derivarían (por acción de la selección natural) en los alelos asociados a la despigmentación de la piel. Sus hallazgos han mostrado escenarios de evolución y diversificación de los fenotipos de pigmentación y su base genética cómo altamente complejos, alelos de efecto menor otorgan a las poblaciones africanas la posibilidad de expresar una amplia gama de fenotipos de pigmentación, más allá de la concepción de que todas las poblaciones africanas han tenido y tienen piel oscura (N. Crawford et al., 2017; Martin et al., 2017).

Dado que la mayoría de los modelos existentes contemplan especialmente a las poblaciones europeas y asiáticas con las dinámicas particulares de sus procesos microevolutivos, las poblaciones latinoamericanas también han sido poco abordadas. Entre algunos estudios en población del continente americano, uno de ellos reportó las variantes *SLC24A5* rs1426654, *SLC45A2*, rs16891982, *TYR* rs1126809 y *HERC2* rs1129038 en asociación con los valores de índice de melanina en poblaciones mestizas del sur de Brasil (Cerqueira et al., 2014).

Un análisis de 2019 encontró señales de convergencia evolutiva en variantes asociadas a colores de piel clara, proceso que muy probablemente inicio en el poblamiento de Eurasia y puede ser rastreado a las poblaciones descendientes,

como lo es la americana (Adhikari et al., 2019; Cerqueira et al., 2014). Estos dos ejemplos demuestran la relevancia que tiene abordar la diversidad de los fenotipos de pigmentación en poblaciones poco estudiadas.

2. Paleogenómica de la pigmentación

Si los avances en genómica han permitido explorar millones de variantes genéticas, los avances en paleogenómica los han revolucionado con la posibilidad de recuperar información de especímenes de cientos de miles de años de antigüedad. Tener esta información ha hecho posible plantear preguntas de investigación sobre cuál pudo ser la apariencia física de los ancestros humanos y sus parientes más cercanos contando con algunas suposiciones basadas en los datos que explican la diversidad de las poblaciones humanas contemporáneas. El siguiente extracto pertenece al prólogo del capítulo *El segundo éxodo: La emergencia de los humanos modernos* del libro *Huesos, piedras y moléculas*:

Los dos grupos humanos han vivido lado a lado en los valles contiguos desde que se recordaba. Las relaciones entre ellos siempre habían estado basadas en la evasión. Mientras que la gente de piel clara, robusta y rechoncha se limitaba a los sistemas de valles del norte, la gente de piel oscura, más alta y más grácil controlaba una región mucho mayor al sur y a menudo se movían por el paisaje. Cada uno de estos grupos, sin embargo, tenía una base de operaciones cercana. El accidentado terreno entre los dos valles ayudó a cada grupo en su deseo por evitar al otro (Cameron & Groves, 2004).

Los autores se refieren a los encuentros entre las primeras poblaciones de *Homo sapiens* y *Homo neanderthalensis* en algún lugar de Europa, la suposición parte de la descripción que se hace de individuos con pieles de color clara, rasgo que sería común²⁷ entre los neandertales que llevaban cientos de miles de años habitando la región e individuos de piel oscura, los grupos de humanos migrados de África. Valdría la pena actualizar el texto y replantear la idea de que los grupos se evitaban en función de los hallazgos de introgresión génica indicativa de mezcla entre ambos homíninos.

Un artículo publicado en 2007 por Carles Lalueza-Fox en el que analizó un millón de pares de bases de una secuencia neandertal previamente publicada (Green et al., 2006) identifica variantes asociadas a la pigmentación en el gen *MC1R*. Como ya hemos visto en *Genética de la pigmentación en poblaciones humanas*, este gen participa en la melanogénesis y variantes humanas específicas (Arg142His)²⁸ están asociadas a fenotipos de pigmentación oscura en población africana y a tonos de piel 'pálida' y cabello rojizo en poblaciones de europeos del norte (Harding et al., 2000).

²⁷ Común asumiendo que cualquiera que hubiera sido el rasgo ancestral de las poblaciones de neandertales las condiciones climáticas favorecerían de mejor manera a individuos con pigmentación de piel clara, dada la latitud que habitaban.

²⁸ Esta notación indica un cambio del aminoácido arginina por histidina en la posición 142 de la secuencia del gen.

Estudios de la función de la variante neandertal Arg307Gly (Arginina →Glicina) en este gen confirmaron su asociación a fenotipos similares a los expresados en poblaciones humanas del norte de Europa, pigmentación de piel clara y tonalidades de cabello rojizo cuando se presenta en estado homocigótico²⁹. Un primer borrador de genoma completo publicado en 2010 (Green et al., 2016) y la publicación de la secuencia completa en 2014 (Prüfer et al., 2014) confirmarían la presencia de esta variante en este grupo de homíninos.

A partir de estos hallazgos se han generado diversas representaciones de la apariencia física de *Homo neanderthalensis* con tonalidades de piel clara, color de ojos claro y cabello rojizo.



Imagen 5. Representaciones de la apariencia física de *Homo neanderthalensis*; a. Field Museum Chicago en (Terrel, 2019), b. National Geographic, 2017.

²⁹ *Ambos cromosomas presentan la misma variante en la misma posición.*

Otro ejemplo de la predicción de los fenotipos de pigmentación de poblaciones del pasado, a partir del análisis de variantes genéticas, es el caso de Cheddar Man; este espécimen recuperado en la región de Somerset, Inglaterra tiene una temporalidad de 9,000 años (Mesolítico) (Seligman & Parsons, 1914). Las primeras suposiciones sobre su apariencia, sin datos genéticos, apuntaban a un individuo de piel clara, con ojos azules y cabello oscuro (Imagen 8). Un análisis posterior haciendo uso de un microarreglo con 36 variantes asociadas con los fenotipos de pigmentación, y que abordaremos más a detalle en el siguiente apartado (HirisPlex), indicó la presencia de variantes que en poblaciones actuales se asocian con tonalidades de piel y cabello oscuros y ojos azules (Brace et al., 2019).



Imagen 6. Representaciones de la apariencia física de Cheddar Man; a. Sin datos genéticos 2001, b. Aproximación fenotípica con datos genéticos 2018.

Este hallazgo puso sobre la mesa la posibilidad de que la variación de los colores de piel en Europa, aunque afectados por la ocurrencia de selección natural y de adaptación a latitudes de menor incidencia de radiación UV, tuviera otros factores participando en la dispersión y modelado de su diversidad.

Finalmente, una aproximación poblacional analizó 230 escaneos del genoma de muestras con una temporalidad de entre 6,000 y 300 años AP del Oeste de Eurasia y reveló fuertes señales de selección positiva en el alelo derivado rs16891982 del gen *SLC45A2* asociado a colores de piel clara y que en la actualidad tiene una frecuencia cercana a la fijación en población europea. De la misma manera la variante rs1291382 de la región *HERC2/OCA2* está presente en la totalidad de las muestras analizadas y se asocia a colores claros de ojos (Mathieson et al., 2015).

3. Aplicaciones forenses de la genética de la pigmentación

Las múltiples investigaciones poblacionales sobre la diversidad de los fenotipos de pigmentación han allanado un terreno que otras disciplinas han comenzado a encontrar como fértil. Los trabajos de identificación humana, con perspectiva forense, se han preguntado si la información genética posee algún grado de predictibilidad de la apariencia física, como una herramienta para solventar la

ausencia de coincidencias con las bases de datos CODIS³⁰ o por una incapacidad de definir la ancestría de los individuos a partir del análisis de marcadores informativos de ancestría (AIMs, por sus siglas en inglés).

Muchos son los escenarios que se beneficiarían de estas aproximaciones fenotípicas, como la ocurrencia de desastres masivos y el lamentable aumento de casos de desaparición de personas, al ampliar la información individual al grado de hacer posibles aproximaciones fenotípicas. Sin embargo, para que este potencial pueda ser aplicado en la práctica se debe velar por la correcta aplicación de los análisis y más importante aún, de impartición de la justicia o reparación de los daños.

Unos de los principales impulsores de los estudios de “predicción fenotípica” es Manfred Kayser, quien en colaboración con diversos grupos de investigación³¹ ha diseñado dos plataformas de análisis genético la primera *IrisPlex* (predicción del color de ojos) (Walsh et al., 2011) en 2011 y *HirisPlex* (predicción del color de piel, cabello y ojos) (Walsh et al., 2013) en 2014. Su construcción parte de los cientos de escaneos completos del genoma y de estudios de asociación gen-fenotipo, el microarreglo completo contiene 41 variantes de 18 genes y tiene una herramienta

³⁰ *Siglas para el Combined DNA Index System, consiste en el análisis de 21 STR (Repeticiones cortas en tandem) con alelas altamente discriminantes entre poblaciones.*

³¹ *Department of Genetic Identification of Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands, Walsh Laboratory at IUPUI in Indiana, USA, Key Laboratory of Genomic and Precision Medicine, Beijing China.*

digital que permite introducir los datos genotípicos para el cálculo de la predicción (<https://hirisplex.erasmusmc.nl/>).

Tres de los denominados caracteres externos visibles (EVCs, por sus siglas en inglés) pueden ser predichos con casi un 100% de confiabilidad: el cabello de color rojo y los colores de iris azul y café (Kayser & Schneider, 2009), para el resto del espectro de fenotipos de pigmentación el porcentaje de predictibilidad aún es muy bajo.

En general la mayoría de los estudios reportan un mayor rango de error para predecir el color de la piel (Spichenok et al., 2011), uno de los pocos consensos que hay al respecto de estos cálculos es la posibilidad de predecir colores de ojo azul y café (Chaitanya et al., 2014; F. Liu et al., 2010; Ruiz et al., 2013). En un artículo en el que se analizaron 40 SNPs, cinco de ellos pudieron explicar 76.3% de la varianza del valor de melanina del cabello, 43.2% del radio eumelanina-feomelanina³², 45.7% del valor CIEL³³ para el color de la piel y 74.8% para el color de los ojos (Valenzuela et al., 2013).

Si bien la utilidad de estos hallazgos contribuiría enormemente a resolver algunas incógnitas en casos de identificación humana, comisión de crímenes y desastres masivos, todos estos eventos están atravesados por fenómenos sociales

³² Relación de la presencia de un tipo de pigmento por sobre el otro.

³³ El espacio de color CIEL proviene de la Commission Internationale de l'Éclairage lo que les da lugar a las primeras tres siglas, la sigla L se refiere al valor de luminosidad.

y percepciones de la realidad que necesitan ser integrados. Un ejemplo de esto es un extracto de un artículo de Manfred Kayser:

“En casos sin sospechosos, se espera que la predicción de características externas visibles basada en ADN de muestras de la escena del crimen, reduzca el grupo potencial de sospechosos al permitir que las investigaciones policiales se concentren en grupos específicos de personas”

Esta última idea, sobre el camino que deben tomar las investigaciones policiales es la que llama nuestra atención en especial por que consideramos que la atención ya se concentra en grupos específicos de personas, quienes históricamente han sido señalados y criminalizados por ideas preconcebidas, algunas de ellas incluso respaldadas por iniciativas “científicas”³⁴, que promueven actitudes de discriminación. Es por ello que aún queda mucho trabajo por hacer en este ámbito, no únicamente refinar las metodologías de fenotipado a partir de las cuales se establecen las asociaciones entre los rasgos y la base genética, sino también en el cálculo de la predicción y aún más importante, en el empleo de estos para la aplicación de la justicia.

Entre las tecnologías más recientes, en genética forense, está el denominado Fenotipado Forense de ADN (FDP, por sus siglas en inglés) que es un conjunto de técnicas cuya finalidad es la predicción de las características físicas de

³⁴ *Lombroso es el principal exponente de esta desviación de la ciencia para apoyar su tesis más importante que es que los criminales pueden ser evidenciados por sus características físicas.*

sospechosos de haber cometido algún crimen o bien de personas desaparecidas (Queirós, 2019). Aunque la aplicación del FDP a casos de investigación forense es aún incipiente, estas tecnologías apuntan a la predicción o estimación de tres aspectos íntimamente ligados a la información individual: la apariencia física, la ancestría biogeográfica y la edad estimada (Schneider et al., 2019).

Los estudios de asociación de variantes en genes con la expresión de caracteres externos visibles han planteado la posibilidad de predecir la apariencia física, como una herramienta para ampliar la información que se tiene de muestras dubitadas y solventar la ausencia de coincidencias con las bases de datos de ADNmt y STRs. Así mismo pueden servir como una guía que apoye el trabajo de investigación forense integrándolos a otras fuentes de información como los retratos hablados y grabaciones de CCTV.

La aplicación de estos datos en el ámbito forense requiere una cuidadosa evaluación de su factibilidad técnica (precisión de la predicción) y de los aspectos éticos, legales y sociales del uso de estas tecnologías.

CAPÍTULO 3. ANÁLISIS DE FENOTIPOS COMPLEJOS

*“Nada en biología tiene sentido
sino es a la luz de la evolución”*

T. Dobzhansky

La diversidad de los fenotipos de pigmentación relata la base compleja detrás de su expresión; si esta no fuera una condición precedente probablemente observaríamos un espectro de variabilidad muy limitado en la naturaleza. La existencia de una enorme gama de fenotipos revela procesos de mayor complejidad, en los que un solo gen deja de ser el agente causal y se asume que es su interacción con otros genes, y la de sus productos, la que promueve el desarrollo de un rasgo en particular (Jablonka, 2005).

Comúnmente se entiende por fenotipo a las características observables de un organismo (Jobling et al., 2014) que principalmente se asocian con una base genética de expresión mendeliana³⁵. Aunque claro que hay muchos fenotipos que se expresan de esta manera, la gran mayoría tiene un modo de expresión compleja, esto quiere decir que involucra a un número mayor de variantes bajo diversos mecanismos de interacción, entre ellas y con factores externos. De esta manera, la

³⁵ *Patrón de herencia de una enfermedad o alelo, que se comporta de manera simple en dominancia recesividad o ligado al sexo.*

base genética de la expresión de estos caracteres polimórficos suele ser más compleja que la de los que muestran una expresión mendeliana simple.

Al hablar de diversidad biológica humana es necesario definir si se trata de aquella contenida en el material genético, la manera en que este se expresa o la que es producto de la interacción con el medio ambiente (Lewontin, 2000)

Con el objetivo central de integrar los distintos niveles de complejidad involucrados en la expresión de los fenotipos de pigmentación este capítulo abordará los mecanismos evolutivos generadores de diversidad, así como la interacción entre los mismos, para sentar las bases teóricas del abordaje de fenotipos complejos.

1. El engranaje evolutivo

Las poblaciones humanas exhiben una continuidad biológica que permite abordarlas como una unidad con cierto grado de diversificación, su historia evolutiva ha estado modelada por la acción de los mecanismos evolutivos: selección natural, mutación, deriva génica y flujo génico. Dado que estos se encuentran en constante interacción se pueden asimilar como un engranaje dado el proceso de articulación que establecen entre ellos.

La historia biológica de todo organismo vivo es el resultado de procesos macroevolutivos en conjunto con los principales factores de cambio microevolutivo,

con repercusiones de mayor o menor impacto, dependiendo del tamaño de la población o de la variabilidad preexistente a su ocurrencia, por dar algunos ejemplos. Los efectos pueden ser de gran escala, como puede observarse en tiempos geológicos e inducir a procesos como la especiación o la extinción, es decir de magnitud macroevolutiva o, de pequeña escala a lo largo de las generaciones dentro de una misma especie, es decir microevolutiva (Relethford, 2001).

Una molécula de ADN humana tiene tres mil millones de pares de bases conformadas por la combinación secuencial de cuatro nucleótidos³⁶: adenina, timina, citosina y guanina; uracilo cuando hablamos de ácido ribonucleico (ARN). El acomodo de estos nucleótidos en combinaciones de tres (codón o triplete) posibilita la síntesis de 20 aminoácidos y a partir de estos la producción de miles de proteínas.

Existen más combinaciones de nucleótidos que aminoácidos por sintetizar, por lo que más de un codón puede dar lugar al mismo aminoácido, la ocurrencia de cambios en las bases nitrogenadas o mutación puede resultar en la producción del mismo aminoácido (mutación sinónima) o no (mutación no sinónima), razón por la cual se considera que la es la fuente primaria de diversidad (Jobling, 2014), sin embargo, no es suficiente para promover cambios a gran escala. Se han identificado

³⁶ *Compuesto químico orgánico fundamental del ácido nucleico formado por una base nitrogenada, un azúcar y una molécula de ácido fosfórico.*

sitios en el genoma con una mayor tasa de mutación³⁷, es decir una mayor ocurrencia de cambios en un lapso menor de tiempo que en otras regiones lo cual nos habla de las características de dicha región y puede ser indicativo de funciones específicas.

La totalidad del material genético se empaqueta en los cromosomas, cada célula somática humana tiene 46 cromosomas, organizados desde el cromosoma uno hasta el veintitrés, cada uno con su par homólogo. La recombinación o intercambio de ADN entre cromosomas homólogos contribuye también a la producción de diversidad con el paso de las generaciones, esto debido a que cada célula gamética³⁸ tiene una carga genética distinta debido al proceso de meiosis³⁹, por esta misma razón ninguno de los descendientes de una generación parental es idéntico, a excepción de los gemelos monocigóticos.

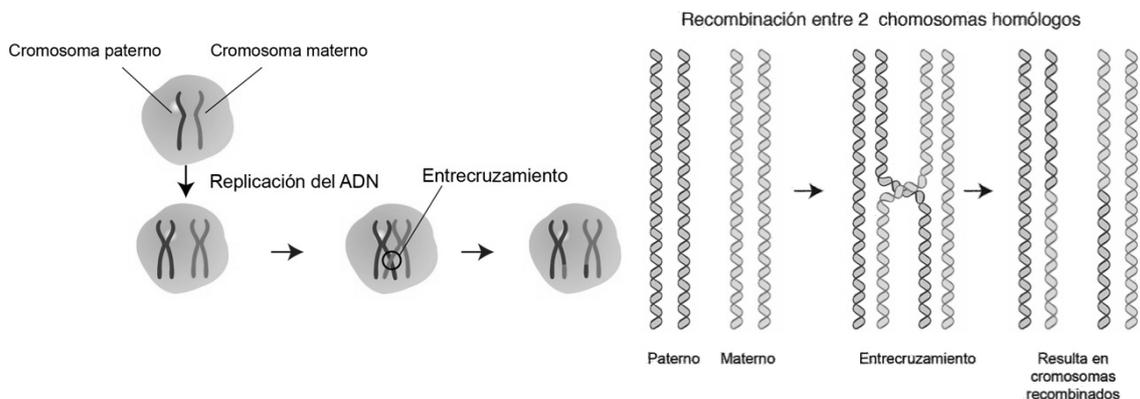


Imagen 7. Esquema del proceso de recombinación entre cromosomas homólogos entre células paternas.

³⁷ Número de mutaciones que ocurren por unidad de tiempo.

³⁸ Óvulo o espermia, célula haploide con 23 cromosomas.

³⁹ Evento que comprende dos divisiones celulares, donde una célula diploide produce gametos haploides.

La diversidad generada a partir de la ocurrencia de mutaciones se ve sujeta a procesos de diversa índole, unos con mayor incidencia que otros, en *El Origen de las especies* Charles Darwin le otorga un lugar predominante a la selección natural entre las causas de generación de diversidad (Darwin, 1861, p. 45). Décadas más tarde, con la integración de la genética mendeliana a la teoría de la evolución Darwiniana en la Síntesis Evolutiva Moderna (Dobzhansky, 1937; Fisher, 1930; Haldane, 1932), se comprenderían de mejor manera las dinámicas evolutivas de rasgos complejos. Se entendería el papel más moderado que tiene la selección al comprenderse los diferentes tipos dependiendo de sus efectos: selección direccional, la cual puede ser positiva o negativa dependiendo de si aumenta o disminuye la frecuencia de un alelo; selección balanceadora, en la cual los alelos asociados a los fenotipos intermedios aumentan y; selección disruptiva, en la cual los alelos que participan en la expresión de fenotipos extremos elevan su frecuencia (Relethford, 2012).



Imagen 8. Tipos de selección natural

Investigaciones recientes proponen que parte de la variabilidad, que no se explica por vía de la selección, puede ser resultado de la acción del proceso estocástico conocido como deriva génica (Beleza et al., 2012; Voight et al., 2005; Wilde et al., 2014), cuyo fundamento es la ocurrencia de eventos al azar, misma condición por la que sus efectos varían dependiendo de diversos factores entre ellos el tamaño de la población, cuando estas son pequeñas las frecuencias alélicas se modifican de manera más acusada, llevando a algunos alelos bien a desaparecer o a fijarse (Jobling et al., 2014).

Otro aspecto importante de la deriva génica es que a diferencia de la mutación y la selección natural cuyos efectos repercuten en regiones codificantes, al igual que el flujo génico, afecta a marcadores a todo lo largo del genoma (Frudakis, 2008), por lo que la diversidad que generan es menos susceptible de ser identificada en estudios de asociación gen-fenotipo.

El flujo génico o mestizaje biológico implica el intercambio de alelos entre individuos de poblaciones con una carga genética con cierto grado de diferenciación. En cierta medida todas las poblaciones mundiales tienen algún grado de contribución de otros grupos, cuantificar su magnitud puede hacerse utilizando los denominados marcadores informativos de ancestría, los cuales permiten calcular la ancestría global, es decir identificar las poblaciones que contribuyen a partir de unas decenas o cientos de marcadores. Los escaneos

completos del genoma que cubren de unos cientos de miles a millones de marcadores posibilitan un cálculo más detallado denominado ancestría local el cual denota regiones cromosómicas específicas provenientes de las distintas poblaciones consideradas como contribuyentes.

En el apartado *Genética de la pigmentación en poblaciones humanas* se explicó el fenómeno de Desequilibrio de Ligamiento para entender el proceso de herencia en bloque de algunas variantes genéticas, esta coheredabilidad puede deberse a la cercanía cromosómica; en el caso de genes asociados a un rasgo fenotípico que muestran diferencias sustanciales de frecuencia entre dos poblaciones parentales muestran un DL pronunciado en la población híbrida. Este tipo de intercambio puede abordarse como Desequilibrio de Ligamiento por Mestizaje, el cual puede ser utilizado para mapear los genes participantes en la variación de rasgos distintivos de poblaciones mestizas (Frudakis, 2008).

Con estas aproximaciones se han podido identificar variantes asociadas a los fenotipos de pigmentación al analizar bloques de DL y refinar la anotación genómica⁴⁰ (*DNA annotation*), de manera que se pueda evaluar la sucesión de eventos de selección o de algún otro factor. Un ejemplo de esto es un estudio donde identificaron 20 genes putativos relevantes para la pigmentación en población del este asiático (Hider et al., 2013).

⁴⁰ *Identificación de las regiones codificantes de un gen y determinar su función.*

2. Modelos de interacción

En el apartado anterior se abordaron los mecanismos evolutivos que generan diversidad genética en las poblaciones (mutación, selección natural), así como aquellos que están más influidos por las dinámicas demográficas (deriva génica, flujo génico, desequilibrio de ligamiento). Con base en esta diversidad, otros procesos que modelan la expresión de fenotipos complejos deben ser planteados, entre ellos los modelos de interacción génica.

Habitualmente los estudios de asociación gen-fenotipo responsabilizan a un gen de una función determinada en la expresión de un rasgo, sin embargo, hay otros tipos de interacción entre genes o variantes de genes que tienen relevancia biológica en las vías de expresión de un fenotipo, especialmente cuando se trata de fenotipos complejos en los que la base genética es solo una parte de las esferas interactuantes. La imagen 8 muestra los efectos posibles de los genes dependiendo de si tienen o no algún modelo de interacción, a) modelo monogénico, b) modelo poligénico, c) modelo pleiotrópico, d) modelo poligénico con pleiotropía.

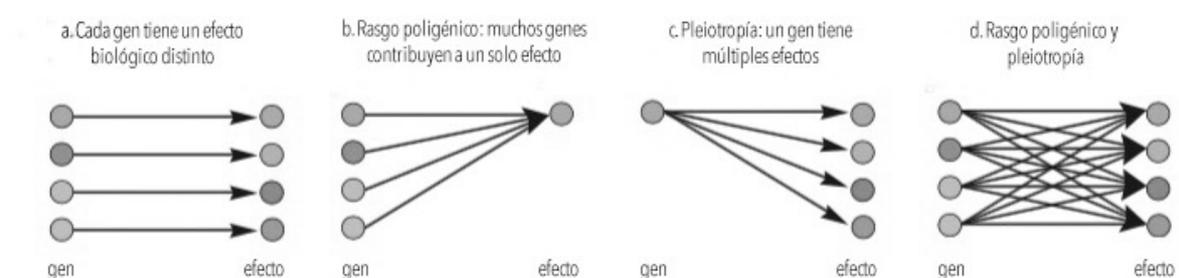


Imagen 9. Relación entre un gen y su efecto biológico dependiendo del modelo de interacción (modificado de Relethford, 2010).

Una misma variante o gen pueden encontrarse bajo distintos modelos de interacción, tal es el caso de variantes en el gen *OCA2* las cuales han sido reiteradamente asociadas a diferentes tipos de albinismo oculocutáneo con un modelo mendeliano simple (Oetting et al., 2005; Rebbeck et al., 2002). Sin embargo, también se han encontrado en estado pleiotrópico participando en la expresión de la pigmentación de la piel y del cabello (Branicki et al., 2009).

El SNP rs12203592 del gen *IRF4* participa en la expresión de pigmentación de piel más clara y a la vez de pigmentación oscura para el cabello en las poblaciones donde la frecuencia del alelo derivado T es mayor (Norton et al., 2015).

El gen *HERC2* posee variantes regulatorias que interactúan con el gen *OCA2* en la expresión de pigmento en el estroma del iris evidenciando que, si bien algunas de sus variantes pueden tener formas de expresión simple, algunas otras pueden estar interactuando de modos más complejos.

Otro tipo de interacción entre genes es la epistasis, la cual puede ser definida de manera general como el fenómeno donde el efecto de un gen (o variante) en un rasgo no es independiente del efecto de otro (gen o variante) en el mismo rasgo (Branicki et al., 2009; Stranger et al., 2011), aunque también ocurre cuando la expresión de una variante depende de la expresión de otra variante en un *loci* distinto. Estudios recientes han demostrado la existencia de epistasis entre genes localizados en cromosomas distintos, se encontró que los genes *OPRM1*

(cromosoma 6) en poblaciones nativas americanas y *SLC24A5* (cromosoma 15) en población europea, contribuyen a la expresión de fenotipos de la pigmentación de manera diferenciada en estas dos poblaciones (Quillen et al., 2012).

Otro artículo detectó efectos epistáticos en la expresión de colores de piel intermedios y blancos, donde las variantes rs1426654 (*SLC24A5*) y rs16891982 (*SLC45A2*), lo que dificulta saber cual de las dos variantes está más directamente asociada a uno u otro fenotipo (Maroñas et al., 2014). Un artículo más encontró interacción epistática entre *MC1R* y *HERC2* afectando el color de la piel, color de ojos avellana, cabello rojo y rubio (Pospiech et al., 2014).

En repetidas ocasiones las investigaciones han apuntado a que los fenotipos de pigmentación son rasgos poligénicos con variantes pleiotrópicas, esto quiere decir que un solo rasgo involucra la interacción y expresión de diversos genes y que estas mismas variantes u otras contenidas en estos genes pueden estar participando en la expresión de otros rasgos, de pigmentación o no.

Los factores que interactúan en la compleja expresión de los fenotipos de pigmentación tienen diferentes grados de acción. De manera general se conocen los mecanismos detrás de la expresión de variantes genéticas en poblaciones que habitan regiones geográficas cercanas o lejanas del Ecuador (zona de mayor incidencia de radiación UV). Sin embargo, hay variabilidad en los fenotipos de pigmentación que no puede ser explicada por procesos de asociación simple de

algunas variantes genéticas. En todo caso dicha variabilidad la pueden explicar los mecanismos de interacción, los cuales pueden presentar patrones diferenciados en poblaciones mestizas.

3. Desempeño y potencial en los fenotipos de pigmentación

Este pequeño apartado funge como epílogo de los capítulos precedentes, la intención es interpretar la diversidad de los fenotipos de pigmentación en función de una idea, que no solo me parece integradora sino altamente explicativa de la expresión de fenotipos complejos. Dicha propuesta esta expuesta en un texto del antropólogo Agustín Fuentes:

"Piensa en el desempeño como la expresión de cualquier rasgo (físico o comportamental) y en potencial como la variación y restricciones subyacentes (genéticas, físicas y culturales) que afectan el rango de un posible desempeño" (Fuentes, 2012, p. 66).

A grandes rasgos la idea es simple, sin embargo, contempla muchos niveles de complejidad, si desglosamos el ejemplo de los fenotipos de pigmentación vemos que el desempeño es toda la gama de colores intra e inter individual y sus combinaciones (cabello oscuro, piel clara, ojos claros; cabello claro, piel oscura, ojos claros; etc.); los elementos subyacentes, es decir el potencial, que afectan ese rasgo son por una parte los alelos, el genotipo, la interacción entre genes (estructura molecular), la interacción con el ambiente ecológico (temperatura, radiación UV,

altitud, humedad), ambiente cultural (uso de barreras físicas y químicas de protección, tipo de vivienda y materiales, innovaciones para contrarrestar el sobrecalentamiento y la exposición, elementos que la antropóloga Nina Jablonski denomina amortiguadores culturales) (Jablonski, 2013), percepción y valoración del rasgo e intrínsecamente su simbolismo (cuáles de toda la gama de colores están asociadas a imaginarios específicos y que valoración se le otorga a cada una).

Como ya vimos, una parte de ese potencial (alelos, genotipos y frecuencias poblacionales) es altamente diverso y debe su complejidad a los eventos evolutivos de grande (primeras migraciones→ exposición a nuevos ambientes) y pequeña escala (interacción con ambientes particulares con recursos específicos, migraciones históricas, mestizaje), el primer nivel de complejidad es lo que se ha descrito en las páginas anteriores.

El potencial del ambiente cultural y simbólico, por su parte, se abordará en los siguientes apartados, en ellos se describen los rasgos particulares de las poblaciones analizadas, en particular la de la población del estado de Yucatán en la que se pudieron establecer varias temporadas de trabajo de campo y por lo tanto un acercamiento que permitiera, no sólo recolectar la información biológica sino, ahondar en las prácticas y percepciones alrededor de los fenotipos de pigmentación.

Un diagrama de interacción de factores para explicar la expresión de enfermedades complejas (Jobling et al., 2014, p. 544) y modificado por la autora, esquematiza esta idea del potencial y el desempeño en la expresión de los fenotipos de pigmentación:

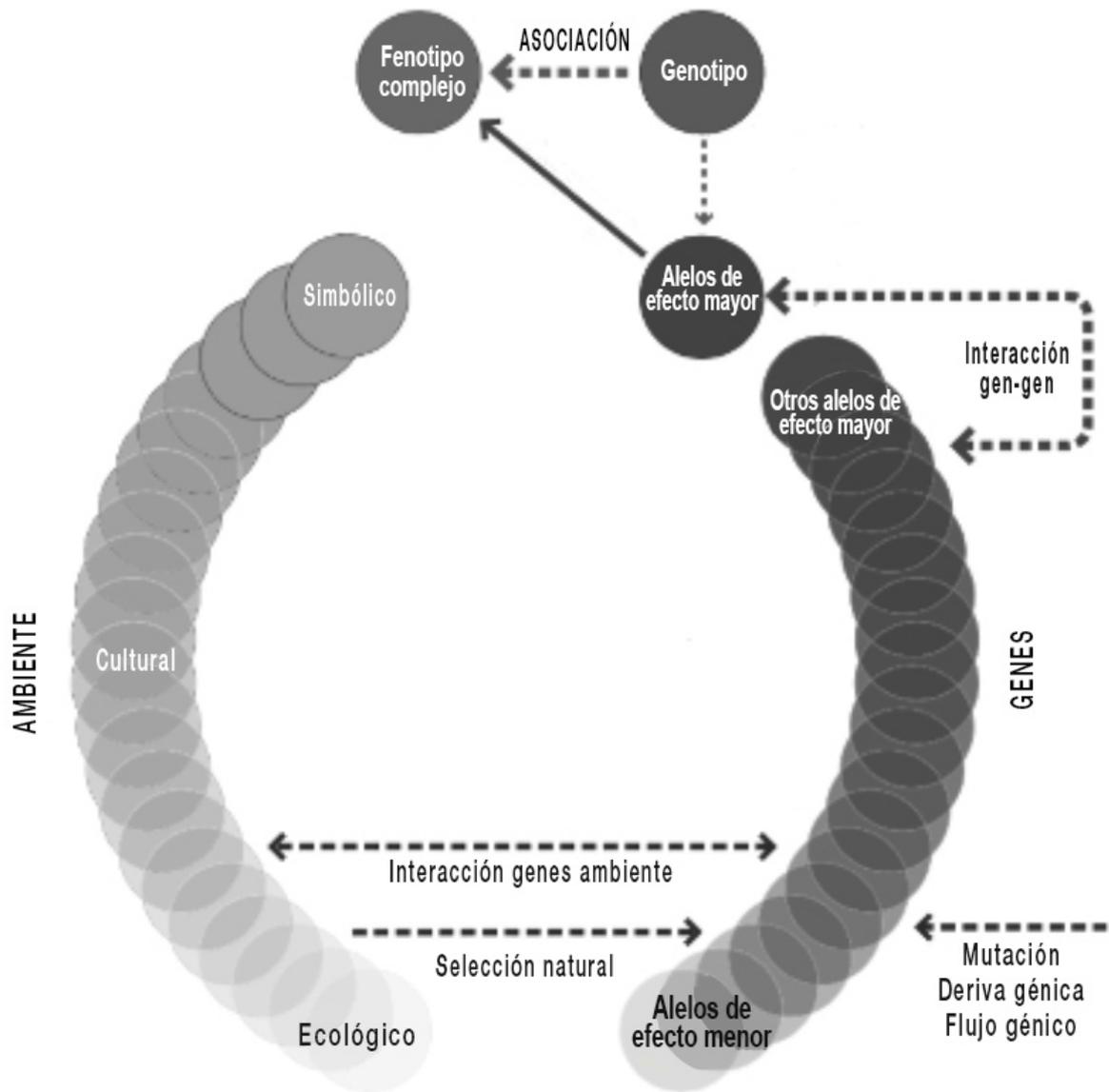


Imagen 10. Esquema de los procesos interactuantes en la expresión de fenotipos complejos, modificado de (Jobling et al., 2014)

CAPÍTULO 4. ABORDAR LA DIVERSIDAD EN POBLACIONES LATINOAMERICANAS

*Vivir en cualquier parte del mundo y estar contra la igualdad por motivo de <raza> o de color, es como vivir en Alaska y estar contra la nieve.
William Faulkner*

Los apartados previos nos han permitido establecer la base para comprender la evolución y diversificación de los fenotipos de pigmentación a lo largo de la evolución de los seres humanos, así como asentar la idea de lo fructífero que resulta abordarlos desde una perspectiva integrativa que tome en cuenta la interacción existente entre agentes biológicos con base genética y los agentes ecológicos y culturales.

Con la finalidad de abordar la asociación de variantes genéticas con la pigmentación de la piel, la presente investigación recopiló dos grupos de datos, el primero comprende los datos correspondientes a la población de cinco países latinoamericanos (Brasil, Chile, Colombia, México y Perú) y el segundo contempla población de dos comunidades del estado de Yucatán, México (Sotuta y Maxcanú).

Como se ha recalado la elección de estos grupos poblaciones responde principalmente a la necesidad de solventar la escasa representación que de ellos se tiene en las bases de datos genéticos, lo cual permite explorar la diversidad, en este

caso de la pigmentación de la piel, en condiciones en las que los factores interactuantes son a su vez diversos.

Para lograr dicho objetivo dos campañas de recolección de datos se llevaron a cabo en momentos y lugares distintos, la primera de ellas mediante la iniciativa del Consorcio CANDELA durante los años 2010 a 2012 y la segunda motivada por los objetivos de la presente investigación en el estado de Yucatán a lo largo del año 2018, bajo el auspicio del Posgrado en Antropología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los materiales y métodos a partir de los cuales se abordaron los elementos de interés, la selección de las poblaciones de estudio, la obtención de muestras para extracción del material genético, la metodología de fenotipificación, así como los cálculos y herramientas estadísticas utilizadas se describen a continuación.

1. Muestras poblacionales

Proyecto CANDELA (Consorcio para el Análisis de la Diversidad y Evolución de Latinoamérica).

Iniciativa científica cuyo objetivo principal es abordar la diversidad biológica de las poblaciones latinoamericanas, integrando datos de diversa índole (fenotípicos, lingüísticos, geográficos y sociales) considerando los procesos microevolutivos particulares de la región.

Para fines de la presente investigación se hará uso de la totalidad de la base de datos del Proyecto CANDELA la cual está conformada por alrededor de 7,500 individuos, este número fue recolectado en muestreos realizados en centros urbanos de cada uno de los países participantes y con el apoyo de diferentes universidades: Porto Alegre y Jequié en Brasil (Universidad Federal de Río Grande del Sur, Hospital de Clínicas de Porto Alegre y la Universidad Estatal del Suroeste de Bahía); Santiago de Chile y Arica en Chile (Universidad de Chile); Medellín, Colombia (Universidad de Antioquia); Ciudad de México, México (Escuela Nacional de Antropología e Historia, Universidad Nacional Autónoma de México) y Lima, Perú (Universidad Cayetano Heredia). El grupo del Dr. Rolando González-José en el Centro Nacional Patagónico (CENPAT) en Argentina realizó los análisis estadísticos y de asociación de la morfología craneofacial a partir de las fotografías de alta calidad.

Los muestreos se llevaron a cabo inicialmente en las instalaciones de cada una de las universidades participantes y, aunque mayoritariamente acudió su población estudiantil, se recibieron voluntarios de diversa procedencia, aún cuando las sedes se encontraban en los principales centros urbanos. Datos sobre el lugar de nacimiento de los participantes sirvieron para representar los lugares de origen de los participantes de los países muestreados, esto se puede ver en el **mapa 4**

donde se presentan las procedencias de las muestras recolectadas, el tamaño del círculo indica el número de participantes por coordenada.



Mapa 4. Procedencia de los voluntarios del Proyecto CANDELA a partir de las coordenadas geográficas del lugar de nacimiento reportado. El tamaño de los círculos es proporcional al número de individuos.

La campaña de muestreo inició con la difusión de la convocatoria en la cual se exponían los objetivos principales del proyecto, posteriormente y conforme acudían los participantes se les impartía una charla con información detallada de los procedimientos y los objetivos de cada uno de ellos. A grandes rasgos el muestreo consistió en cuatro etapas: firma de consentimiento informado y llenado de

cuestionario, toma de muestra de sangre, fenotipado (toma de medidas antropométricas, medida de la pigmentación de la piel) y toma de serie fotográfica. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado aprobado por los comités de ética de las diversas instituciones participantes, se recolectó información para un total de 7,500 participantes aproximadamente.

La recuperación del material genético se realizó a partir de una muestra de sangre periférica (un tubo de 6 ml con EDTA), las muestras fueron centrifugadas para separar las células blancas (leucocitos)⁴¹. La extracción del ADN de estas células se llevó a cabo en los laboratorios de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del INCMNSZ (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán) con el kit *QIAmp 96 DNA blood kit de QIAGEN*[®], la que suscribe participó activamente en la toma de muestra y extracción de material genético.

El genotipado se llevo a cabo en dos etapas, cada una respondiendo a objetivos distintos:

1) Con un número limitado de marcadores (40 SNPs), seleccionados por ser informativos de las proporciones de ancestría Nativa Americana, Europea y Africana realizado en los laboratorios de Kbiosciences (<http://www.kbioscience.co.uk/>), con

⁴¹ *Este procedimiento optimiza la calidad y la cantidad de material recuperado ya que son las células blancas nucleadas las que mayores cantidades de ADN contienen en las muestras de sangre.*

la finalidad de devolver este dato a los participantes como retribución por su participación.

2) Posterior a la exclusión de algunas muestras que no cumplían con los estándares de calidad o en los criterios de inclusión, se genotiparon alrededor de 730,000 SNPs en el Centro de Genómica de UCL haciendo uso del microarreglo⁴² *Illumina® OmniExpress Beadchip*. Los datos fueron ensamblados con el programa *Genome Studio (Illumina, San Diego, CA)*. Con el fin de utilizar esta información para realizar los análisis de asociación gen-fenotipo.

Las estimaciones de ancestría, tanto de los 40 AIMs como de los datos genómicos, fueron calculados por el equipo CANDELA de la siguiente manera: las proporciones de ancestría Nativa Americana, Africana y Europea se estimaron para cada individuo a escala genómica con el programa ADMIXTURE (Alexander & Lange, 2011); los marcadores fueron seleccionados de un set reportado en la literatura (Paschou et al., 2010), con los datos de las poblaciones parentales obtenidos del Proyecto HapMap, el panel CEPH-HGDP⁴³ y trabajos previos en poblaciones Nativas Americanas. Las poblaciones ancestrales incluyen 169 africanos de cinco poblaciones Subsaharianas del oeste de África, 299 europeos del oeste y

⁴² *Conjunto ordenado de genes en una pequeña superficie 10,000 x cm² para su análisis Ramírez-Salgado, Mensaje Bioquímico, Vol. XXVII, UNAM.*

⁴³ *Centre d'Étude du Polymorphisme Humaine-Human Genome Diversity Panel.*

sur de Europa y, 408 Nativos Americanos de 47 poblaciones de México y Sudamérica.

Posterior a la finalización del primer genotipado, se generaron reportes para cada participante. Este reporte incluía el cálculo de estimación de ancestría individual del participante con una explicación de como fue obtenida, los resultados y su interpretación. El reporte fue entregado individualmente vía correo electrónico o en persona si así lo requerían. Después de que el reporte fue entregado y explicado, se le solicitó a los participantes el llenado de una encuesta de seguimiento acerca de su experiencia en la investigación y su percepción de los estudios de ancestría. Resultados preliminares del proyecto se presentaron en la Escuela Nacional de Antropología e Historia en la Ciudad de México en junio de 2013 y en el Museo Nacional de Antropología en Marzo de 2014.

Con la información genómica, y para fines de la presente investigación, del total de los marcadores se seleccionaron 24 SNPs en 17 genes que en la literatura han sido asociados como participantes en la expresión de los fenotipos de pigmentación, que se han reportado en interacción o que han mostrado señales de selección positiva en escaneos completos del genoma. Estos SNPs se extrajeron del archivo con el total de genotipos haciendo uso del programa PLINK zzz.bwh.harvard.edu/plink/, con el siguiente comando:

```
/. plink --bfile candela_v41_clean.bim --SNP --recode snp.txt
```

A continuación, se presenta un listado de los SNPs seleccionados:

Tabla 1. Listado de los 24 SNPs seleccionados del conjunto de marcadores analizados con el microarreglo *Illumina® OmniExpress Beadchip*. SNV: *Single Nucleotide Variant*.

SNP	Gen	Chr.	Proteína	Tipo de variante	Alelos A/D*
rs4049255	<i>ADAMTS12</i>	5	ADAM tipo 12	SNV	C/T
rs26722	<i>SLC45A2</i>	5	MATP, AIM1	No sinónima	C/T
rs250413	<i>SLC45A2</i>	5	MATP, AIM1	Intrónica	G/A
rs35407	<i>SLC45A2</i>	5	MATP, AIM1	Intrónica	G/A
rs12203592	<i>IRF4</i>	6	Factor regulador de interferon 4	Intrónica	C/T
rs4610580	<i>OPRM1</i>	6	Factor de intercambio 1	Intrónica	G/A
rs2153271	<i>BNC2</i>	9	Basonuclina 1	No sinónima (R419Q)	C/T
rs1408799	<i>TYRP</i>	9	Tirosinasa P	SNV	T/C
rs1042602	<i>TYR</i>	11	Tirosinasa	No sinónima (S192Y)	C/A
rs1393350	<i>TYR</i>	11	Tirosinasa	Intrónica	G/A
rs12896399	<i>SLC24A4</i>	14	Intercambiador de sodio, calcio y potasio 4	Intergénica	G/T
rs11637235	<i>DUT</i>	15	Deoxiuridina trifosfatasa	Intrónica	C/T
rs12913832	<i>HERC2</i>	15	HEC E3 ubiquitina	Intrónica	G/A
rs1129038	<i>HERC2</i>	15	HEC E3 ubiquitina	Intrónica	C/T
rs11070884	<i>MYO5</i>	15	Miosina VA	Intrónica	G/A
rs1800407	<i>OCA2</i>	15	p-Proteína	Intrónica	C/T
rs1800404	<i>OCA2</i>	15	p-Proteína	Sinónima	C/T
rs7495174	<i>OCA2</i>	15	p-Proteína	Intrónica	G/A

rs1426654	SLC24A5	15	Cargadores de solutos familia 24 tipo 5	SNV	G/A
rs4775730	SLC24A5	15	Cargadores de solutos familia 24 tipo 5	Intrónica	T/C
rs885479	MC1R	19	Receptor de la melanocortina 1	No sinónima	C/T
rs2240751	MFS12	19	Superfamilia facilitadora 12	No sinónima	A/G
rs4911414	ASIP	20	Proteína señaladora de aguti	SNV	T/G
rs3886999	ATR1	20	Atractina	No sinónima	A/G

*Alelos ancestral y derivado

En cuanto al protocolo de fenotipado, este incluyó medidas antropométricas (talla, peso, perímetro de cintura y cadera, medidas craneofaciales). La medida de la pigmentación de la piel se obtuvo con un reflectómetro digital (*Dermo Spectrometer DSM II reflectometer, Cortex Technologies®*, Hadsund, Denmark) el cual mide la cantidad de pigmento a partir de la cantidad de luz que esta refleja o absorbe.

La medida de la cantidad de pigmento se realizó en la parte superior interna de cada uno de los brazos (debajo de la axila), ya que esta zona se ha reportado como una localización menos expuesta a los efectos ambientales (Bieliauskiene et al., 2017), así como a menor absorción de radiación UV (Relethford, 1997), la medición se realizó por duplicado en ambos brazos para cuantificar la variación intraobservador.

Por último, se tomaron tres series de cinco fotografías de alta resolución correspondientes a las posiciones frontal, lateral izquierda y lateral derecha y frontolateral izquierdo y derecho (15 en total). Estas imágenes fueron tomadas con un fondo blanco y sin iluminación artificial focalizada, ni flash, para reducir el ruido.

Se aplicó un cuestionario con datos socioeconómicos, así como información sobre el lugar de nacimiento de cada voluntario, padres y abuelos. En el cuestionario aplicado a los voluntarios del Proyecto CANDELA hay un apartado orientado a conocer la autopercepción étnica de los voluntarios, se utilizaron cuatro categorías étnicas comúnmente utilizadas en Latinoamérica (Negro, Blanco, Nativo, Mestizo) (Ruiz-Linares et al., 2014), además de que se le solicitó a los participantes que distribuyeran los porcentajes hipotéticos de ancestría nativa americana, europea y africana que cada uno consideraba que tenía, esto con la finalidad de abordar su autopercepción de ancestría⁴⁴.

De la totalidad de los individuos participantes, 3,154 pertenecen al sexo masculino y 3,755 al sexo femenino. Los rangos de edad se encuentran entre los 18 y los 40 años.

⁴⁴ *Este reactivo refleja ideas sobre la historia familiar y la asociación de rasgos físicos a un componente ancestral lo cual puede influir en la autopercepción de ancestría.*

Yucatán

Con el interés de explorar la diversidad de un grupo con alta proporción de componente genético nativo americano se llevo a cabo un muestreo en el estado de Yucatán, específicamente en las comunidades de Sotuta y Maxcanú. El estado de Yucatán es el segundo estado de la República Mexicana con mayor población indígena reportada, después de Oaxaca, por lo menos un 30% de su población es hablante de una lengua indígena (Censo Nacional de Población y Vivienda, 2010).

La comunidad de Sotuta se encuentra a 75 km al sur oriente con respecto a la capital Mérida, para llegar se toma como vía principal la carretera 180, que atraviesa toda la península conectando los estados de Quintana Roo, Yucatán y Campeche, y posteriormente se accede tomando caminos secundarios. En el censo de 2010 la población ascendía a 8,449 personas y de ellas 4,285 se contabilizaron como población mayor de 5 años hablante de lengua indígena (maya). Estos datos robustecen la información sobre el lugar de nacimiento de los participantes, padres y abuelos; aunque bien sabemos que la ancestría no puede ser equiparada con la lengua, la religión u otras manifestaciones culturales pues la identidad se construye con factores que no son genéticos (Schneider et al., 2019).

Maxcanú por su parte se encuentra a 65 km de Mérida, la ciudad es atravesada por el tramo de la carretera 180 que conecta esta capital con la del estado de Campeche, tiene una población que para el año 2010 ascendía a los

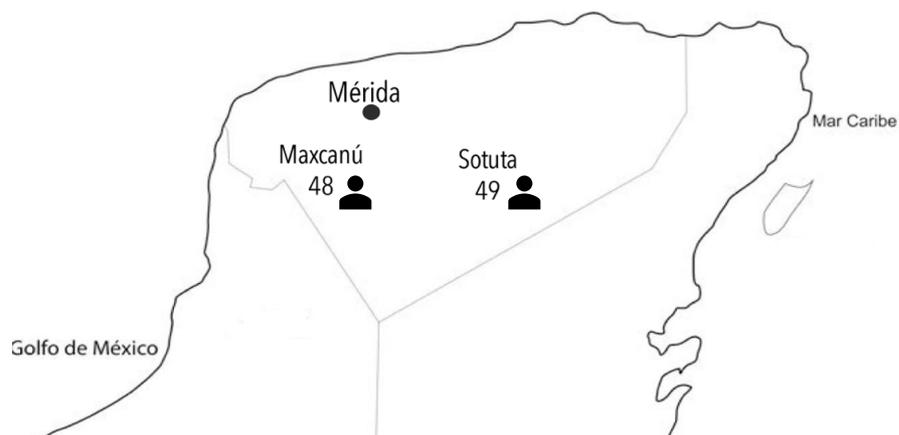
21,704 habitantes de los cuales 8,965 reportaron ser hablantes de lengua indígena (maya).

El estado de Yucatán es uno de los tres estados que junto a Oaxaca y Chiapas reportan una enorme proporción de hablantes de lengua indígena, en algunos casos monolingües, por lo que en el proceso de explicar los objetivos del proyecto y esclarecer los procedimientos se elaboró un video donde se recreaban cada una de las etapas del muestreo para disipar algunas de las dudas que pudieran generarse entre los posibles voluntarios.

Se realizaron cuatro temporadas de campo distintas, las primeras dos visitas consistieron en contactar a las autoridades de las comunidades, en ambos casos se visitó la presidencia municipal y se hizo una presentación formal de las intenciones del proyecto; una vez hecho esto se visitaron los centros educativos de enseñanza secundaria y se dejaron documentos informativos para que los directores difundieran en las juntas mensuales. Durante la tercera temporada se hizo la presentación del proyecto y los objetivos a los alumnos y padres de familia, con la intención de darles un tiempo para considerar su participación hasta que se retornara a realizar el muestreo, en las presentaciones y en las posteriores sesiones de preguntas y respuestas las profesoras y profesores de las escuelas visitadas apoyaron en la comunicación con los padres de familia, especialmente con aquellos hablantes monolingües de maya. La cuarta y última temporada consistió en una

estancia de una semana en cada comunidad llevando a cabo muestreos programados diariamente en horarios diferidos para distraer lo menos posible a los alumnos de sus actividades académicas.

Para dar legitimidad a la toma de muestras el consentimiento informado fue sometido a dictamen ante el comité académico del Posgrado en Antropología de la Universidad Nacional Autónoma de México. La población muestreada está constituida principalmente por adolescentes menores de 18 años por lo que sus padres/tutores fueron los encargados de dar consentimiento, adicionalmente y respetando su deseo personal de participar se les proporcionó un documento denominado Asentimiento del Menor (véase el apartado de *Anexos*), esto para que ellos como participantes directos tuvieran conocimiento de los objetivos y accedieran voluntariamente a contribuir al proyecto. En total se recolectaron 97 muestras entre las municipalidades de Sotuta y Maxcanú (**Mapa 5**).



Mapa 5. Localización de las comunidades de Sotuta y Maxcanú en el mapa de Yucatán y sus respectivos números de muestra.

El muestreo consistió en una toma de 5 ml de sangre periférica, recolectada en tubos morados con EDTA, la resolución de tomar muestras de sangre y no de otra fuente de material biológico (saliva o cabello) es que las condiciones de mantenimiento, falta de refrigeración continua, amenazaban la integridad de las muestras y las muestras de sangre contienen la mayor cantidad de material genético asegurando una alta concentración incluso bajo condiciones de conservación poco favorables.

Como parte de una retribución a los voluntarios se les hizo una prueba de glucosa con un glucómetro digital *Accu-check Perfoma*[®], este resultado se les entregó junto con los porcentajes de composición corporal obtenidos con una báscula digital *Microlife*[®] WS50, la cual calcula⁴⁵ los porcentajes de grasa corporal, agua corporal, masa ósea, masa muscular e índice de masa corporal (IMC).

La extracción de ADN se realizó con un protocolo de saturación de sales (*salting-out*) con reactivos elaborados en el laboratorio de Genética Molecular de la Escuela Nacional de Antropología e Historia. El material extraído fue cuantificado

⁴⁵ Con el principio de impedancia, la cual se define como la oposición al paso o flujo de electrones (corriente eléctrica) que circulan mediante un material conductor. Esta corriente viaja de manera diferenciada en cada elemento (grasa, músculo, hueso) y en función de esos valores se hace el cálculo.

en un espectrofotómetro *Epoch* de *Biotek*[®], todas las muestras presentaron una relación A260/280 de entre 1.70 y 1.90⁴⁶.

Para analizar la asociación de las variantes genéticas con los fenotipos de pigmentación en la muestra de población del estado de Yucatán, se seleccionaron seis variantes que también fueron genotipadas en la muestra del proyecto CANDELA, las cuales se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 2. Listado de SNPs analizados en el conjunto de muestras de las comunidades de Yucatán.

SNP	Gen	Cromosoma	Proteína	Tipo de variante	Alelos A/D*
rs1689198 ⁺	SLC45A2	5	MATP, AIM1	No sinónima (F374L)	C/G
rs12203592	IRF4	6	Factor regulador de interferon 4	Intrónica	C/T
rs2153271	BNC2	9	Basonuclina 1	No sinónima (R419Q)	C/T
rs1042602	TYR	11	Tirosinasa	No sinónima (S192Y)	C/A
rs12896399	SLC24A4	14	Intercambiador de sodio, calcio y potasio 4	Intergénica	G/T
rs1800407	OCA2	15	p-Proteína	Intrónica	C/T

*Alelos A=ancestral y D=derivado

⁺Este SNP se identificó como tagSNP de la variante rs35407 que se genotipo en la base de datos CANDELA.

El genotipado de estas variantes se llevó a cabo en los laboratorios del proyecto MELANOGEN del departamento de Medicina de la Universitat Jaume I en

⁴⁶ El radio de absorbancia máxima del ADN (260nm) a la absorbancia a 280 nm es la medida de la pureza de extracciones de ADN y ARN. Valores anormales o muy bajos (<1.50) de esta relación indican la presencia de fenol residual, guanidina o cualquier otro agente utilizado en el protocolo de extracción.

Castellón de la Plana, España utilizando el sistema de genotipado KASP (LGC, Hoddesdon, UK) en un sistema de PCR en tiempo real *StepOnePlus* (Applied Biosystems, Foster City, USA) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

La estrategia de obtención de datos fenotípicos se basó en el llenado de una cédula que comprende las categorías para color de cabello y ojos y el valor de índice de melanina de la piel (Véase apartado de *Anexos*). Además de registrarse los datos categóricos para color de cabello y ojos, se cuantificó el índice de melanina basal y facultativa de la piel con un reflectómetro digital (*Dermo Spectrometer DSM II reflectometer, Cortex Technologies®*, Hadsund, Denmark). La pigmentación basal se recuperó por duplicado en la parte superior interna de ambos brazos, el valor de pigmentación facultativa se tomó por duplicado en el dorso de ambas manos.

En la muestra del estado de Yucatán únicamente se tomaron tres fotografías de los ojos, evitando al máximo capturar los rostros de los participantes, esto debido a que se trata de participantes menores de edad, en todo momento se buscó el resguardo confidencial de información relacionada con su identidad.

Se aplicó un cuestionario para recuperar datos de las prácticas cotidianas relacionadas con la interacción con el sol, actividades al aire libre, tipo de transporte, materiales de construcción de las viviendas, uso de barreras físicas y químicas para protegerse del sol, entre otras. Se recopilaron datos como el sexo y la edad, fecha de nacimiento, lugar de nacimiento del participante y de padres y abuelos, tanto

maternos como paternos. En la sección de datos socioeconómicos se contempló el último grado de estudios, ingresos y posesión de bienes materiales. Más del 80 % de los voluntarios indicaron ser hablantes de lengua maya o tener padres y abuelos que la hablan.

Aunque en el presente trabajo solamente se analiza el color de la piel, el trabajo previo en el que se abordaron los fenotipos de pigmentación de cabello y ojos nos permitió observar que la cuantificación de la melanina de estos tejidos debe seguir una metodología específica. Para recuperar digitalmente el color de los ojos se tomaron fotografías de alta calidad a partir de las cuales se recuperaron los valores del espacio de color RGB con el programa *ImageJ* y que posteriormente se transforman en los valores HS (H: matiz y S: saturación) con los cuales se puede analizar la asociación entre el color de ojos y las variantes genéticas (Everardo, 2016), aunque estos datos no se presentan en esta investigación. Para cuantificar los valores de pigmento en el cabello se recuperaron unas cuantas fibras que se almacenaron en sobres de papel debidamente identificados, con la intención de en un futuro probar las metodologías de análisis con espectrofotometría, dicha labor no forma parte de la metodología del trabajo que se presenta.

2. Análisis estadísticos

Se analizaron los estadísticos descriptivos de los valores de pigmentación basal para la muestra del Proyecto CANDELA y pigmentación basal y facultativa para los individuos de las comunidades de Sotuta y Maxcanú. Se analizó la correlación entre estos valores en la muestra de Yucatán a partir del cálculo de la regresión lineal.

Se estimaron las frecuencias alélicas para cada polimorfismo, se utilizó una prueba de Ji cuadrado para detectar desviaciones al Equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) y para búsqueda de diferencias significativas entre las frecuencias de cada alelo en las poblaciones de CANDELA y en las comunidades de Yucatán.

Se llevaron a cabo análisis de asociación para evaluar la variación en los fenotipos de pigmentación que puede ser explicada por cada variante genética. Un modelo de regresión lineal se aplicó para los datos cuantitativos (índices de melanina basal y facultativa), obteniendo el valor de la proporción de la varianza explicada por cada polimorfismo (R^2) y su significancia (valor de p).

Para obtener una mejor explicación de la varianza en la muestra de Yucatán, un modelo de regresión multivariada fue implementado utilizando todas las variantes genéticas. Este método consiste en añadir todos los SNP como covariables permitiendo analizar los genotipos de cada una de las variantes como covariantes, así como incluir únicamente los polimorfismos asociados independientemente con

cada uno de los fenotipos de pigmentación basal o facultativa (de acuerdo con los análisis de regresión lineal univariada).

A manera de comparativa y para robustecer los hallazgos en la muestra de Yucatán se incorporaron datos de la muestra de CANDELA, bajo dos premisas, la primera seleccionando los individuos con estimaciones de componente ancestral nativo americano mayores a 0.80 (CANDELA-Nativo americano) y la segunda seleccionando individuos cuyas ancestrías europea y nativa americana oscilaran entre 0.40 y 0.60 (CANDELA-Mestizo). A estos conjuntos de datos se les aplicó un análisis de asociación multivariante. Por último, se analizó la asociación entre algunas variables recuperadas en el cuestionario que se aplicó a los participantes y los valores de melanina basal y facultativa.

A manera de información suplementaria (véase *Anexos*) se presentan los niveles de exposición a radiación UV media durante el día en tres horarios diferentes 10:00 am, 13:00 pm y 19:00 pm. para los diferentes países analizados en el Proyecto CANDELA y para la Península de Yucatán.

CAPÍTULO 5. INTEGRAR LA INFORMACIÓN

La primera parte de este apartado está enfocada en los resultados de los análisis llevados a cabo en la muestra del Proyecto CANDELA y la segunda a aquellos obtenidos del análisis de la muestra de las comunidades del estado de Yucatán.

El orden de los resultados corresponde a su nivel de complejidad, iniciando por el nivel descriptivo (frecuencias, estadísticos descriptivos), principalmente de los valores cuantitativos del color de la piel, dado que para el color de los ojos y del cabello únicamente contamos con los datos categóricos. Posteriormente aparecen los análisis de asociación de SNPs reportados como participantes en la expresión de los fenotipos de pigmentación.

1. Proyecto CANDELA

En total se analizaron 6,909 muestras del Proyecto CANDELA de las 7,500 iniciales posterior a la aplicación de los criterios de exclusión. Las frecuencias por país del valor cuantitativo de la cantidad de pigmento se muestran en el **gráfico 1**, la **tabla 3** resume los valores mínimo, máximo y media de IM por país. El ajuste por sexo se realizó para eliminar la varianza que se debe a la diferencia entre sexos ya que para este análisis la varianza observada no está afectada por esta variable.

Estadísticos descriptivos

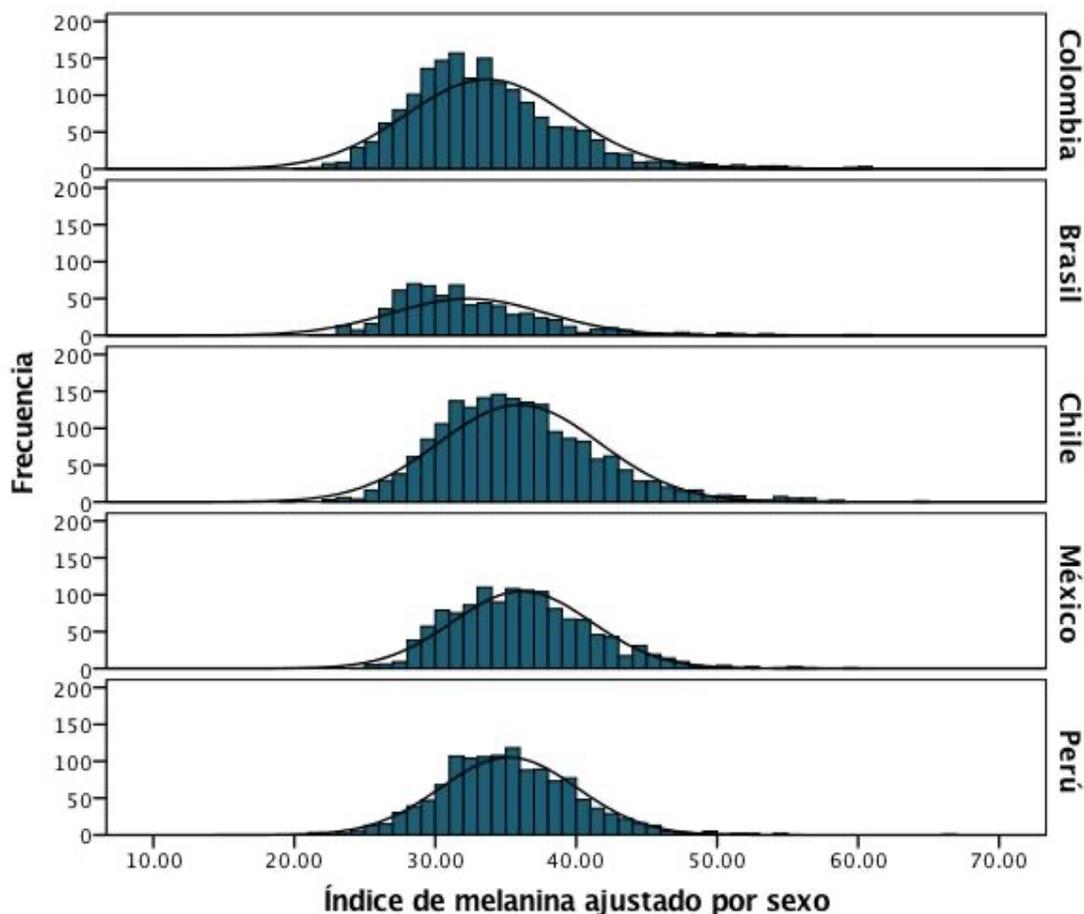


Gráfico 1. Histograma de distribución de los valores del índice de melanina ajustado por sexo para cada uno de los países de la base de datos del Proyecto CANDELA.

Tabla 3. Valores media, mínimo y máximo para el índice de melanina ajustado por sexo para cada país, p , valor de significancia para la comparación del IM por sexos.

	Brasil	Chile	Colombia	México	Perú
Media	32.35	35.94	33.67	36.15	35.21
Mínimo	21.69	19.43	20.34	24.68	21.27
Máximo	60.75	64.20	69.11	59.87	66.29
p	.007	.016	.279	.126	.484

La media del valor de índice de melanina más bajo está presente en la población de Brasil (media=32.35), lo cual puede ser resultado del muestreo ya que en la región sur del país hay una alta contribución ancestral de población europea, el valor más alto está en la población de México (media= 36.15). No se observaron diferencias significativas en las medias de los valores de IM por sexos para el conjunto de datos (Media ♀ =35.26, Media ♂ = 34.91, $p=.185$), sin embargo, en el caso de la muestra de Brasil y la de Chile si se observan diferencias significativas, $p=.007$ y $p=0.16$, respectivamente) las cuales no serán exploradas a detalle en la presente investigación.

La **tabla 4** presenta las frecuencias alélicas y el valor de significancia p -H test de Equilibrio de Hardy-Weinberg para cada variante por país y el valor de p para la Ji cuadrado de la comparación de frecuencias entre países.

Las variantes que no se encuentran en Equilibrio H-W son *SLC24A5*-rs1426654 y *SLC45A2*-rs35407 en ninguna población, excepto en Chile, mientras que *DUT*-rs11637325 y *BNC2*-rs2153271 no están en equilibrio en la población de México ($p=8.93E-03$ y $p=1.15E-02$, respectivamente), *HERC2*-rs12913832 en la de Brasil ($p=1.00E-05$), *OCA2*-rs1800407 en la de Chile ($p=2.87E-02$) y *SLC45A2*-rs26722 y *SLC24A4*-rs12896399 en la de Perú ($p=1.96E-03$ y $p=2.38E-02$, respectivamente).

Una desviación del Equilibrio de H-W puede ser indicativo de la ocurrencia de eventos microevolutivos que modifican las frecuencias de los alelos de una

generación a la siguiente, esto puede ser resultado de la acción de la selección natural, la ocurrencia de mestizaje o mutación. Sin embargo, la composición de la muestra puede también tener efecto en las frecuencias analizadas, en el caso de las poblacionales del Proyecto CANDELA se debe tomar en cuenta la posibilidad de que esta desviación sea producto de una estratificación poblacional.

Esta heterogeneidad en las poblaciones puede ser resultado de una distribución diferenciada de la diversidad genética, por ejemplo, en el caso de México varias investigaciones reportan un gradiente de diferenciación genética entre las regiones norte y sur, el cual puede resultar de la diversidad de las poblaciones nativas y acentuarse con los procesos de migración y mestizaje (Moreno & Sandoval, 2013) y constituirse como subpoblaciones dentro del conjunto de lo que llamamos población mexicana.

Otra explicación, no evolutiva, a desviaciones en el equilibrio la constituye el proceso de muestreo, la colección de muestras aparentemente al azar puede no cumplirse cuando en el proceso se recuperan muestras de diferentes regiones con una composición genética diferenciada, el caso de la muestra poblacional de Brasil es un ejemplo, como se observa en el **mapa 4** del apartado *Abordar la diversidad en poblaciones latinoamericanas* una de las sedes del muestreo en este país fue en la región sur donde se reporta una importante contribución de componente ancestral europeo, principalmente de Portugal, el oeste de España, Alemania e Italia

(Chacón-Duque et al., 2018) y de la región nordeste en Bahía con una contribución de componente ancestral africano más alta con respecto a otras regiones del país (Cerqueira et al., 2014).

Todas las variantes muestran diferencias significativas cuando se comparan las frecuencias de sus alelos entre países, *SLC24A5*-rs4775730, $p=7.1141E-94$; *DUT*-rs11637325, $p=7.608E-155$; *TYR*-rs1393350, $p=6.5382E-27$; *TYR*-rs1042602, $p=1.1158E-86$; *HERC2*-rs12913832, $p=2.147E-146$; *SLC45A2*-rs35407, $p=8.6095E-206$; *BNC2*-rs2153271, $p=3.1932E-89$; *SLC24A5*-rs1426654, $p=2.1153E-257$; *OCA2*-rs1800404, $p=1.9507E-33$; *OCA2*-rs1800407, $p=1.7199E-18$; *IRF4*-rs12203592, $p=5.00E-06$; *SLC45A2*-rs26722, $p=7.5111E-131$; *SLC45A2*-rs250413, $p=1.6446E-57$; *SLC24A4*-rs12896399, $p=2.70E-05$).

La presencia de diferencias significativas en las variantes entre poblaciones puede ser el reflejo de una estructura poblacional resultado de diferenciación socioétnica en las poblaciones. Si bien estamos hablando de poblaciones mestizas, esta categorización abarca diferentes grados de contribución de las poblaciones ancestrales producto de dinámicas de jerarquía social establecidas en la colonia y, quizá más en algunas regiones que en otras, con vigencia hasta nuestros días. Es decir, ciertos grupos del total de la población mantienen una especie de endogamia social que en los análisis se evidencia con marcadas diferencias en las frecuencias de los alelos, esto se hace especialmente acusado cuando esas variantes además

tienen diferencias de frecuencias importantes entre las poblaciones ancestrales, como es el caso de algunas de las variantes asociadas a la pigmentación (N. Murray et al., 2018; Sade et al., 2015; Yamaguchi et al., 2012).

Tabla 4. Comparación de las distribuciones alélicas por país y test de Equilibrio H-W.

Gen	SNP		Brasil	Chile	Colombia	México	Perú
SLC24A5*T	rs4775730		0.0478	0.108	0.0344	0.121	0.146
		p-HW	9.40E-01	3.75E-01	9.98E-01	3.95E-01	8.18E-01
		p	7.1141E-94				
DUT*C	rs11637325		0.65	0.396	0.52	0.323	0.273
		p-HW	9.75E-01	7.37E-01	7.43E-01	8.93E-03	3.82E-01
		p	7.608E-155				
TYR*A	rs1393350		0.181	0.11	0.109	0.0875	0.0684
		p-HW	3.89E-01	3.84E-01	9.73E-01	3.48E-01	9.11E-01
		p	6.5382E-27				
TYR*A	rs1042602		0.382	0.233	0.324	0.195	0.144
		p-HW	2.47E-01	4.26E-01	8.36E-01	9.37E-01	2.43E-01
		p	1.1158E-86				
HERC2*A	rs12913832		0.476	0.233	0.222	0.162	0.157
		p-HW	1.00E-05	6.41E-01	6.80E-01	7.52E-01	3.97E-01
		p	2.147E-146				
SLC45A2*A	rs35407		0.837	0.505	0.625	0.382	0.333
		p-HW	4.20E-04	1.70E-01	4.07E-02	1.10E-04	2.50E-04
		p	8.6095E-206				
BNC2*T	rs2153271		0.476	0.304	0.377	0.236	0.21
		p-HW	6.70E-01	9.80E-01	9.98E-01	1.15E-02	3.43E-01
		p	3.1932E-89				
SLC24A5*G	rs1426654		0.125	0.0474	0.309	0.557	0.632
		p-HW	4.03E-02	9.93E-01	1.55E-01	8.30E-04	9.40E-04
		p	2.1153E-257				
OCA2*T	rs1800404		0.722	0.591	0.587	0.535	0.526
		p-HW	6.54E-01	2.87E-02	8.55E-01	7.30E-01	4.44E-01
		p	1.9507E-33				
OCA2*T	rs1800407		0.066	0.047	0.081	0.038	0.030
		p-HW	8.25E-01	9.93E-01	5.94E-01	7.12E-01	2.50E-01
		p	1.7199E-18				
IRF4*T	rs12203592		0.087	0.071	0.0730	0.059	0.044
		p-HW	9.89E-01	9.75E-01	1.41E-01	7.89E-01	2.43E-01
		p	5.00E-06				
SLC45A2*T	rs26722		0.108	0.312	0.245	0.333	0.462
		p-HW	9.31E-01	9.12E-01	9.48E-01	5.96E-01	1.96E-03
		p	7.5111E-131				
SLC45A2*G	rs250413		0.047	0.108	0.034	0.120	0.145
		p-HW	9.40E-01	3.75E-01	9.98E-01	3.95E-01	8.18E-01
		p	1.6446E-57				
SLC24A5*T	rs12896399		0.765	0.558	0.608	0.482	0.443
		p-HW	9.76E-01	4.88E-01	6.04E-01	1.45E-01	2.38E-02
		p	2.70E-05				

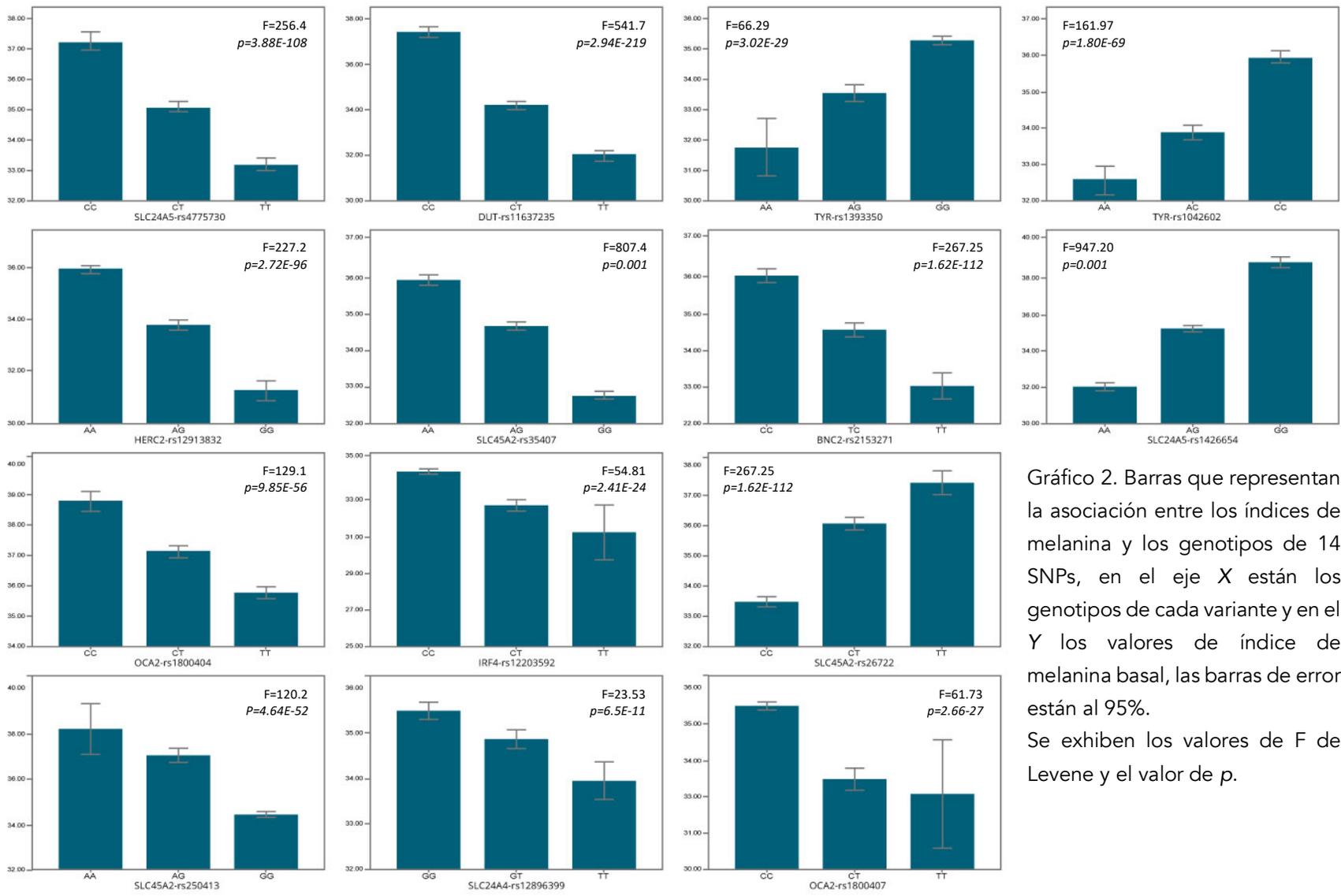


Gráfico 2. Barras que representan la asociación entre los índices de melanina y los genotipos de 14 SNPs, en el eje X están los genotipos de cada variante y en el Y los valores de índice de melanina basal, las barras de error están al 95%. Se exhiben los valores de F de Levene y el valor de p.

El **gráfico 2** muestra las barras de frecuencia para cada uno de los genotipos de 14 variantes asociadas a la pigmentación de la piel, inicialmente se analizaron 24 variantes y como parte de un análisis independiente sólo las 14 que arrojaron los estadísticos más significativos y representadas en la **tabla 4** y el **gráfico 2**.

En la mayoría de los casos se observa un efecto aditivo de los alelos, es decir, cuando los alelos están en homocigosis asocian de manera más clara con alguno de los extremos de los valores de índice de melanina basal. Este patrón se ve muy claramente para las variantes *SLC24A5-rs4775730/C*, *HERC2-rs12913832/A*, *OCA2-rs1800404/C*, *DUT-rs11637325/C*, *BNC2-2153271/C*, *SLC45A2-rs26722/T*, *SLC24A4-rs12896399/G*, *TYR-rs1393350/G*, *TYR-rs1042602/C* y *SLC24A5-rs1426654/G* cuyos alelos ancestrales en homocigosis se asocian significativamente a los índices de melanina más altos.

Para las variantes *IRF4-rs12203592/C*, *SLC45A2-rs35407/A*, *SLC45A2-rs250413/A* y *OCA2-rs1800407/C* aunque sus alelos ancestrales en homocigosis se asocian con tonos de pigmentación más oscura, sus alelos derivados muestran barras de error que cubren un rango mayor de los valores de índice de melanina, es decir el genotipo opuesto no explica el extremo opuesto de la variación ya que se asocia también con valores más altos de índice de melanina constitutiva.

Para evaluar la participación de las variantes genéticas en el índice de melanina basal se corrió un análisis de correspondencias múltiples para medir el efecto de las variables nominales (genotipos) con relación a los valores de índice de melanina ajustado por sexo. Para ello se seleccionaron los 14 SNPs que arrojaron valores significativos en las gráficas de barras. El análisis de correspondencias múltiples muestra la asociación conjunta entre los genotipos de cada una de las variantes genéticas y el índice de melanina, la información combinada de los **gráficos 3 y 4** indica que las variantes más asociadas al índice de melanina basal son las de las familias de genes *SLC24A5* y *SLA45A2*, excepto la variante rs250413 el cual es además la variante menos reportada en la literatura; por otra parte la variante rs11637325 del gen *DUT* muestra una clara correlación con el índice de melanina basal.

La asociación de las variantes de los genes *SLC24A5* y *SLC45A2* reafirma las múltiples investigaciones que han demostrado una relación entre SNPs contenidos en estos genes y fenotipos de pigmentación clara (Ang et al., 2012; Cook et al., 2009; Ibarrola-Villalba et al., 2012; López et al., 2014). En el inciso b. del **gráfico 3** vemos la dispersión de puntos que representan los valores de índice de melanina basal de los individuos analizados, aunque es una densa nube de puntos se observa una mayor concentración de estos a la izquierda de cero en la dimensión 1, esto se traduce como mayor presencia de valores de índice de melanina más bajos en la muestra de CANDELA asociados a esos genotipos.

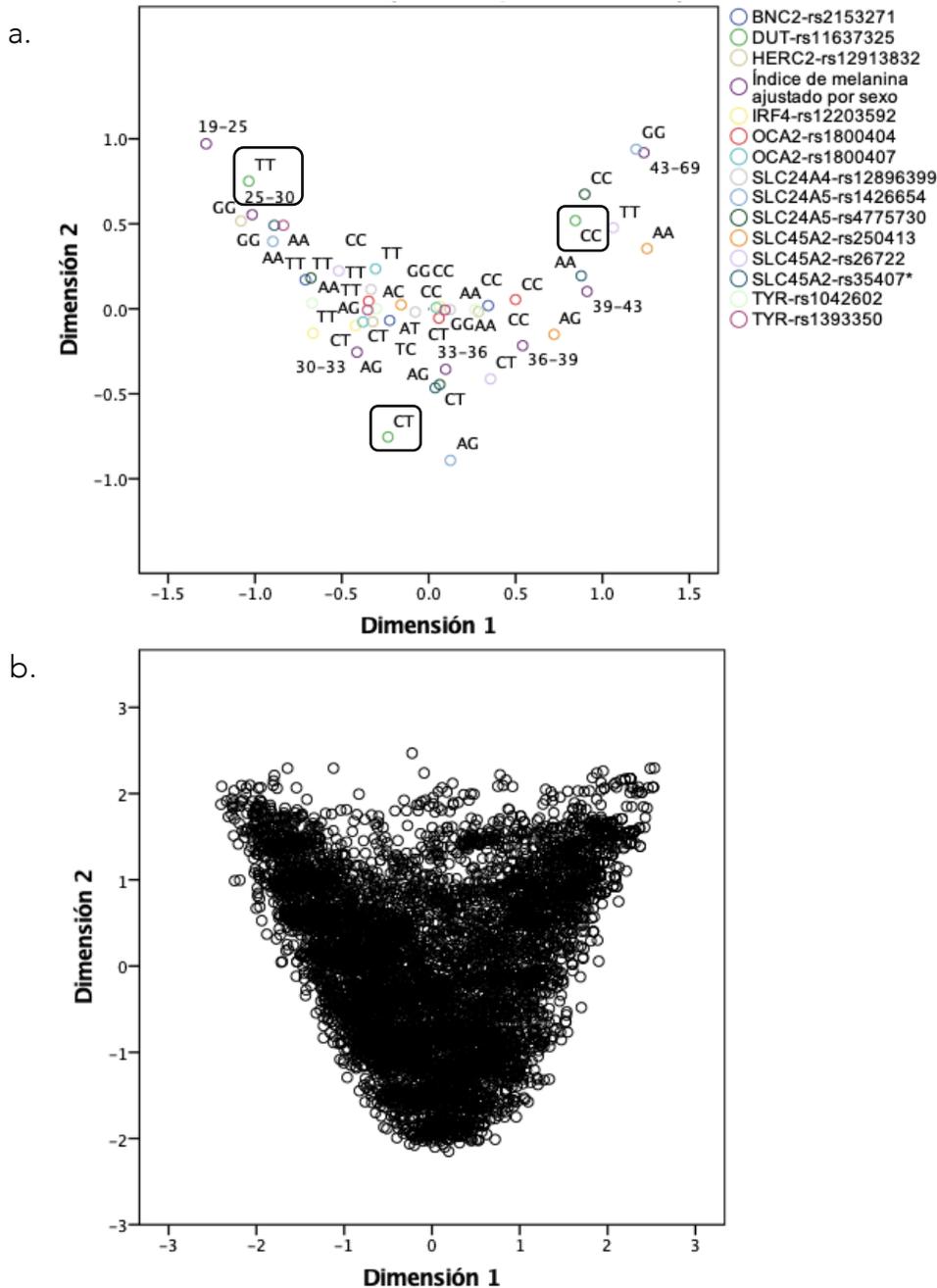


Gráfico 3. Análisis de correspondencias múltiples, mostrando:

- La participación de los genotipos de 14 variantes en 8 genes en relación con los valores de índice de melanina ajustado por sexo, para reducir la cantidad de información del índice de melanina se crearon 7 categorías (19-25, 25-30, 30-33, 33-36, 36-39, 39-43 y 43-69). Los rectángulos negros señalan los genotipos de la variante rs11637325 del gen DUT la cual es un ejemplo de la marcada asociación de sus genotipos con el índice de melanina.
- Distribución de los valores de índice de melanina basal en función de relación a los genotipos. Si solapáramos los dos gráficos veríamos que los valores de índice de melanina no discretizados se distribuyen en función de los genotipos de los individuos para cada variante.

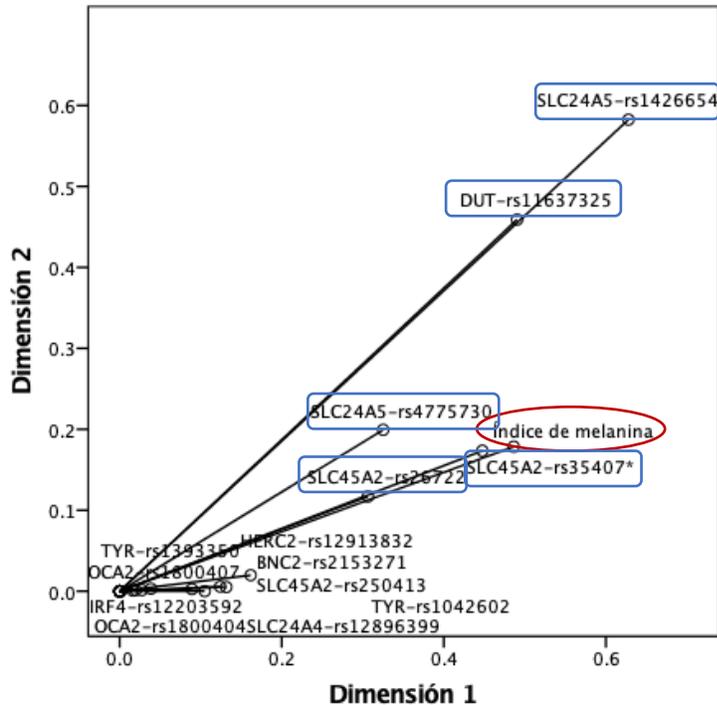


Gráfico 4. Medidas discriminantes, se observa la correlación entre el índice de melanina (elipse roja) y las variantes genéticas; dentro de los rectángulos azules están las variantes que se correlacionan más significativamente con el índice de melanina basal ajustado por sexos.

De manera complementaria se abordó la asociación entre los componentes ancestrales nativo americano, africano y europeo definidos por el análisis de 700 mil marcadores y los fenotipos de pigmentación en la muestra total del Proyecto CANDELA; con la finalidad de abordar la correlación entre este dato y los fenotipos de pigmentación. De esta manera, como se podría esperar, se observa en el **gráfico 5** una tendencia a la disminución de los valores de índice de melanina cuando la proporción de contribución de ancestría europea es mayor ($R^2=0.361$, $p=0.410$), mientras que para los valores de proporción nativa americana la dispersión de los puntos se muestra en una línea casi horizontal, sin tendencias claras ($R^2=0.142$, $p=0.546$) (**gráfico 6**). La media de la proporción de ancestría africana en la muestra

total del Proyecto CANDELA es <4% por lo que aún con el aumento en el número de individuos analizados los valores se mantienen tan bajos que no es posible apreciar una correlación clara, se observan algunos individuos con proporciones de ancestría africana >0.80 y con valores altos de IM pero son muy pocos para influir en la tendencia general de la correlación ($R^2= 0.0023$, $p=1.00$) (**gráfico 7**).

Estos gráficos de dispersión informan sobre la distribución de los fenotipos de pigmentación en función de los cálculos de las proporciones ancestrales, como se mencionó en el apartado de *Genética de la pigmentación en poblaciones humanas* su análisis poblacional reporta el panorama de la composición ancestral. Si bien, algunos eventos de selección positiva han modelado la distribución de las frecuencias de alelos de efecto mayor en los fenotipos de pigmentación entre poblaciones, las frecuencias de las proporciones ancestrales no se equiparán a las de los alelos involucrados en la pigmentación, aunque estos puedan tener diferencias entre poblaciones. Su utilidad es describir que poblaciones contribuyen a la conformación de la población estudiada y poder inferir si los hallazgos de asociación pueden atribuirse a la contribución de un componente ancestral específico o es producto de la conformación de interacciones nuevas producto de la recombinación e interacción de segmentos genéticos producto del mestizaje.

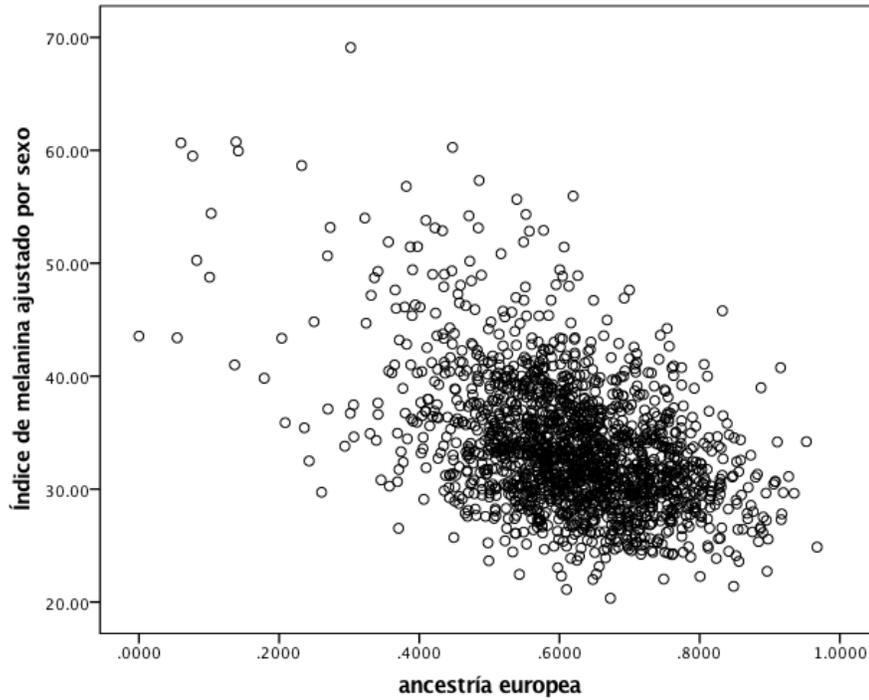


Gráfico 5. Correlación de los valores de índice de melanina ajustada por sexo y las proporciones de ancestría europea ($R^2=0.361$, $p=0.000$).

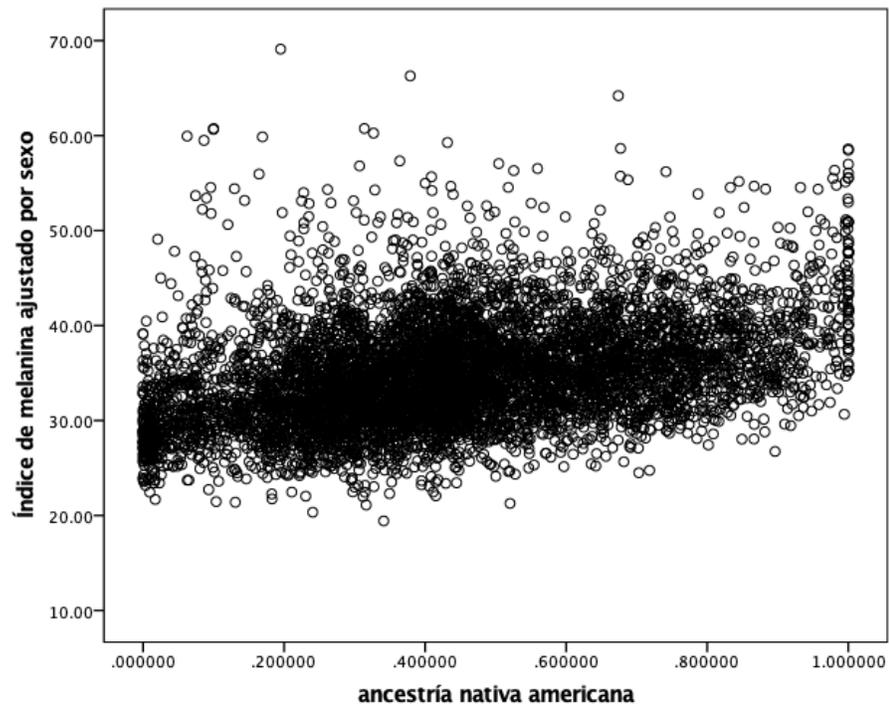


Gráfico 6. Correlación del valor índice de melanina ajustada por sexo y las proporciones de ancestría nativa americana ($R^2=0.142$, $p=0.000$).

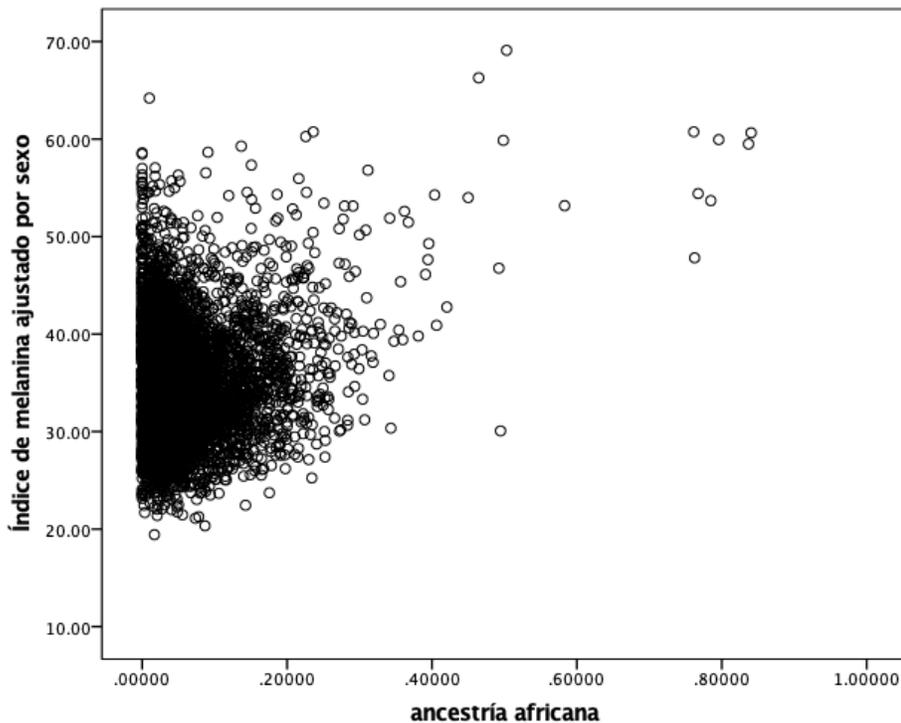


Gráfico 7. Correlación del valor índice de melanina ajustada por sexo y las proporciones de ancestría africana ($R^2= 0.0023$, $p=.104$).

En el caso particular de la población analizada, las proporciones de componentes ancestrales son variables entre cada región muestreada, esto es producto de procesos de mestizaje diferenciados en los que se observan regiones en las que las proporciones de componentes ancestrales pueden llegar a valores cercanos a 1 (la mayoría de las variantes genéticas analizadas provienen de una de las poblaciones parentales) esta información debe ser considerada al momento de interpretar las asociaciones entre variantes relacionadas con la pigmentación. Por ejemplo, la alta frecuencia de fenotipos de pigmentación clara en la muestra de Brasil puede explicarse por la alta proporción de ancestría europea en la región sur del país que fue la sede de la toma de muestras.

2. Yucatán

Estadísticos descriptivos

Se analizó un total de 92 de las 97 muestras colectadas inicialmente en las comunidades de Sotuta y Maxcanú en el estado de Yucatán, esto debido a que cinco de ellas no pudieron ser genotipadas por no cumplir con los estándares de calidad de la PCR en tiempo real y se excluyeron de los análisis.

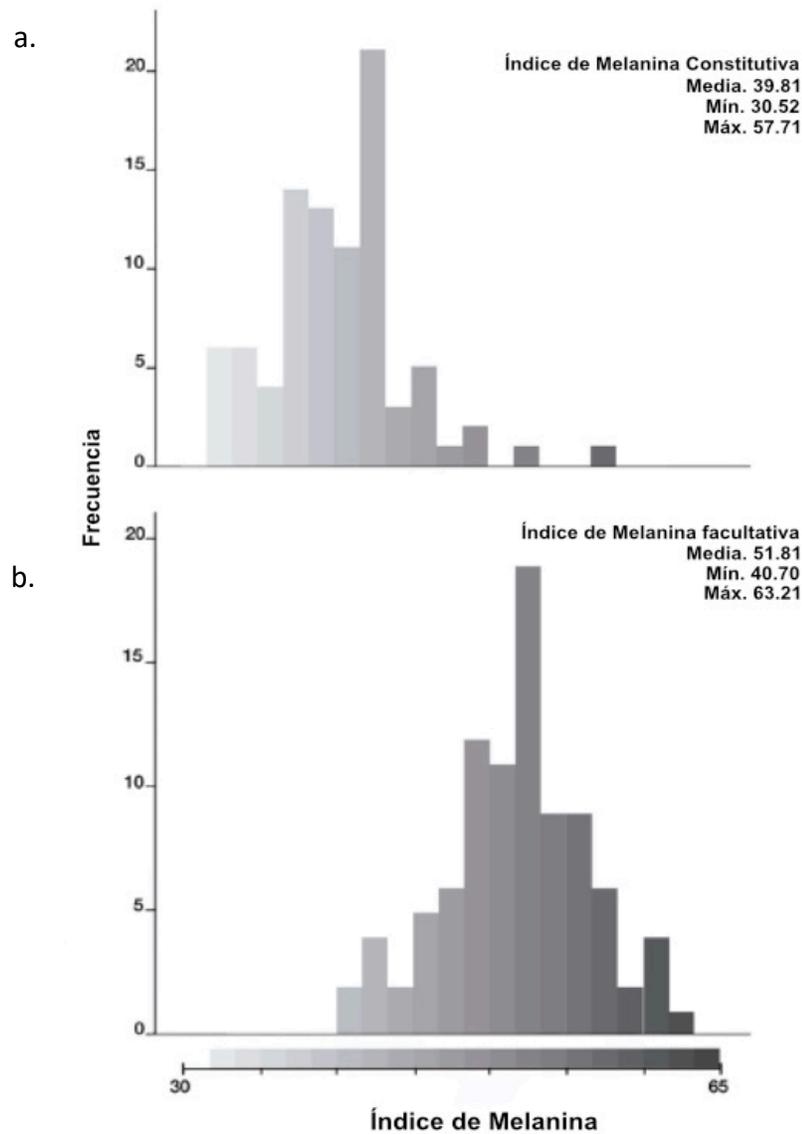


Gráfico 8. Histograma de distribución de los fenotipos de pigmentación en población maya de Yucatán, se presentan los valores de media, mínimo y máximo.

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de los valores de índice de melanina basal y facultativa por sexos, por comunidad

	Índice de Melanina Basal								Índice de melanina facultativa				
	N	f	m	Media	Mín.	Máx.	DE	p^*	Media	Mín.	Máx.	DE	p^*
Yucatán	92	46	46	39.81	30.52	57.71	4.76		51.81	40.70	63.21	4.76	-
Sotuta	40	16	24	40.16	30.52	57.71	5.63		52.40	42.51	63.21	5.00	
Maxcanú	52	30	22	39.62	31.17	48.79	4.15	0.652	51.29	40.70	61.50	4.63	0.231
$p= 1.00$								$p= 3.9419E-10$					

N, número de individuos; f, número de mujeres; m, número de hombres; Mín., valor mínimo; Máx., valor máximo; DE, desviación estándar; p^* , significancia para diferencias en el índice de melanina entre comunidades, p , valor de significancia para diferencias entre sexos para el conjunto de datos.

En la población de Yucatán se obtuvieron los valores de índice de melanina basal y facultativa por lo que los análisis de asociación se corrieron independientemente para cada conjunto de valores los cuales fueron ajustados por sexos para eliminar las diferencias que pudieran atribuirse a esta variable. Se observa que la significancia para el valor de IMF entre sexos indica diferencias en este valor entre los individuos masculinos y femeninos.

El **gráfico 8** corresponde al histograma de frecuencias que presenta la distribución de los índices de melanina basal (a) y facultativa (b) del total del conjunto de los datos, en la parte inferior del gráfico se muestra una escala en degradado contemplando valores entre 30 y 65 unidades de melanina recolectados cuantitativamente con el reflectómetro. La **tabla 5** presenta los valores de media,

mínimo y máximo para cada variable, en general los valores de melanina facultativa son más altos (Mín.=40.70 y Máx.=63.21).

Se utilizó una regresión lineal simple para evaluar la independencia de las variables, es decir, si los valores de pigmentación facultativa están correlacionados por los de pigmentación basal y viceversa. Este análisis se hizo en el total del conjunto de los datos ya que no se observaron diferencias significativas en las medias de los valores entre poblaciones (p -IMB=0.652, p -IMF=0.231).

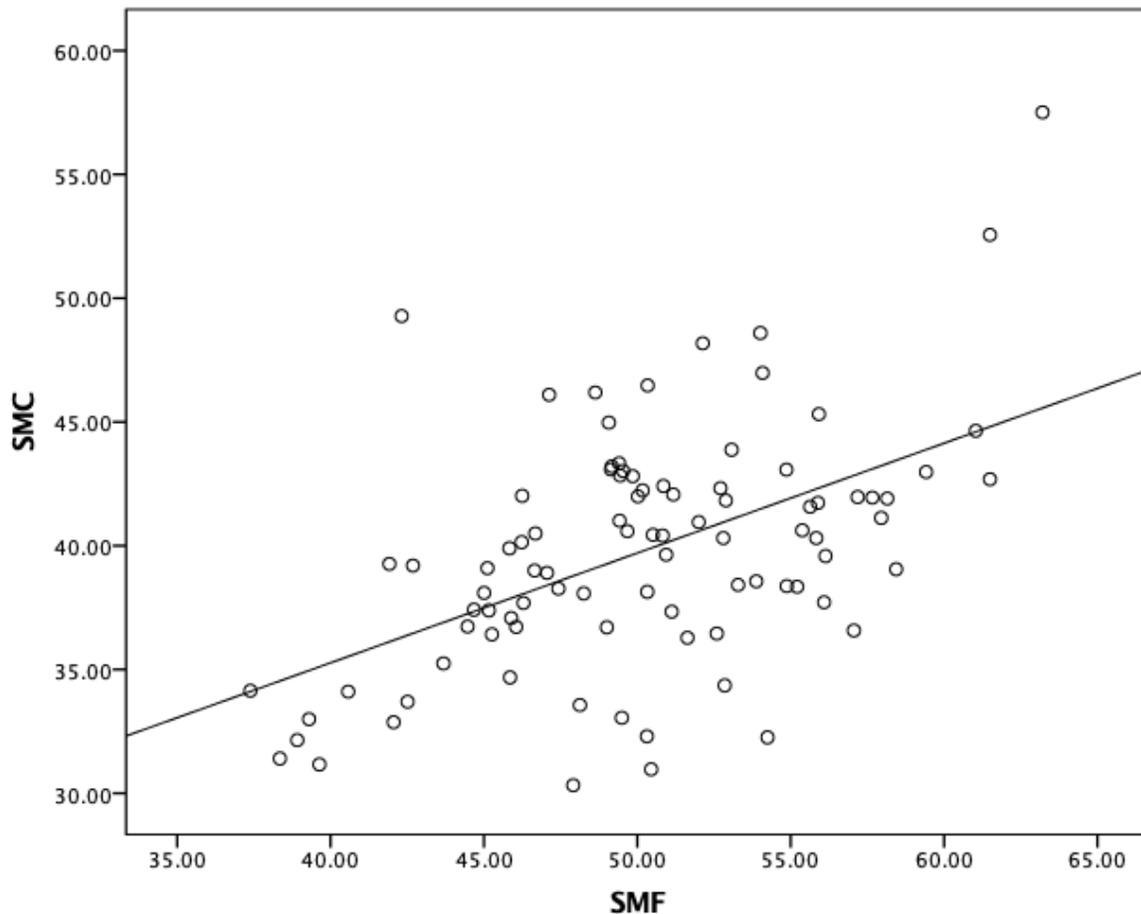


Gráfico 9. Dispersión de puntos de la correlación entre los valores de índice de melanina basal ajustado por sexo (SMC) y facultativa ajustado por sexo (SMF) para las muestras del estado de Yucatán, $R=0.265$, $p=0.000$.

El **gráfico 9** muestra una ligera correlación entre los valores de melanina basal y facultativa ($R=0.265$, $p=0.000$) esto se interpreta como que las varianzas de los valores están correlacionadas. Los individuos con valores más bajos de melanina basal también presentan valores de melanina facultativa más alto y esto ocurre de manera general para todo el conjunto de los datos.

En la población de Yucatán fueron seis las variantes genéticas que se sometieron al análisis de asociación: *rs16891982-SLC45A2*, *rs12203592-IRF4*, *rs2153271-BNC2*, *rs1042602-TYR*, *rs12896399-SLC24A4*, *rs1800407-OCA2*. La elección de estas variantes estuvo condicionada por haber sido reportadas como participantes en la pigmentación basal (*rs16891982-SLC45A2*, *rs1042602-TYR*, *rs1800407-OCA2*) y con la pigmentación facultativa y la sensibilidad solar (*rs12203592-IRF4*, *rs2153271-BNC2*, *rs12896399-SLC24A4*).

La **tabla 6** presenta los estadísticos descriptivos para las seis variantes analizadas por comunidad, la razón de no analizarlas como una sola muestra es que dadas las características demográficas de cada una de ellas se asume que hay una composición poblacional diferenciada, siendo Sotuta una comunidad que podría mostrar mayor contribución de ancestría nativa americana debido a que los individuos muestreados reportan ser la tercera generación de habitantes de la región, hablantes de lengua maya y la frecuencia de apellidos de origen maya está por arriba del 70%. Por su parte Maxcanú se muestra como una población más

heterogénea en cuanto al reporte de autoadscripción indígena y con respecto a la cantidad de hablantes de lengua maya. Estos análisis independientes permitirán evaluar, superficialmente, si estas suposiciones tienen un sustento estadístico. La única variante que presentó un valor de significancia p indicando que no se encuentra en equilibrio fue rs16891982 del gen *SLC45A2* (p -HW= 0.034).

Tabla 6. Comparación de las distribuciones alélicas entre las muestras de las comunidades de Sotuta y Maxcanú.

		Sotuta	Maxcanú
rs16891982*C	MAF	0.150	0.115
	P -HW	0.034	0.9167
	p	0.422	
rs12203592*T	MAF	0.113	0.048
	P -HW	0.946	0.991
	p	0.398	
rs2153271*T	MAF	0.025	0.039
	P -HW	0.698	0.423
	p	0.343	
rs1042602*A	MAF	0.175	0.109
	P -HW	0.643	0.936
	p	0.142	
rs122896399*T	MAF	0.375	0.221
	P -HW	0.650	0.503
	p	0.105	
rs1800407*T	MAF	0.050	0.019
	P -HW	0.946	0.990
	p	1.000	

N, número de muestras; MAF, frecuencia del alelo menor; P-HW, Valor de χ^2 de la Ji cuadrado reportando la desviación del Equilibrio de Hardy-Weinberg; p , valor de p de la Prueba exacta de Fisher comparando las distribuciones alélicas entre las muestras de Sotuta y Maxcanú.

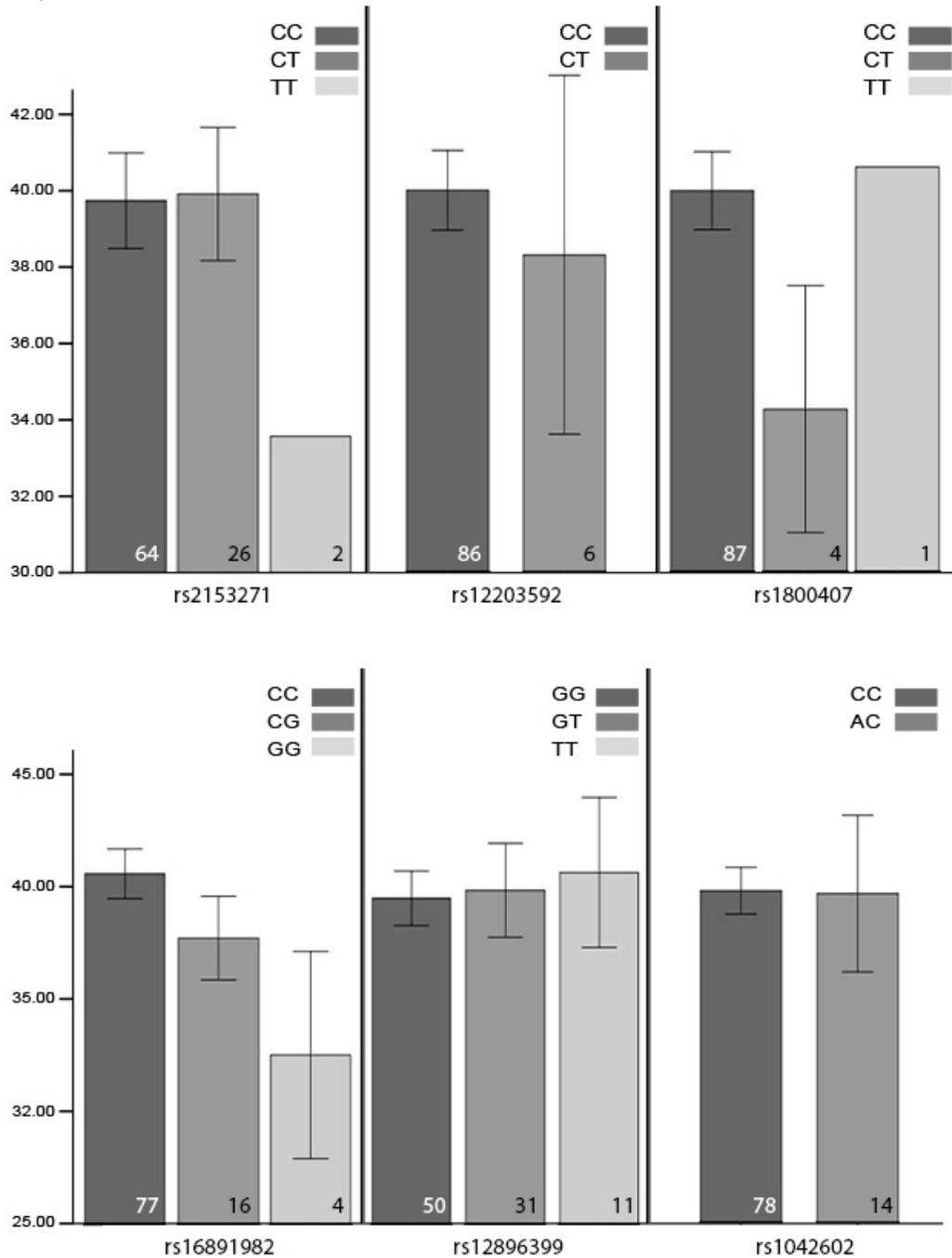
Análisis de asociación

Los **gráficos 10 y 11** corresponden a los análisis de asociación de los fenotipos de pigmentación basal y facultativa respectivamente, dichas gráficas se construyeron con las frecuencias de los genotipos para cada una de las variantes en relación con cada uno de los valores de pigmentación.

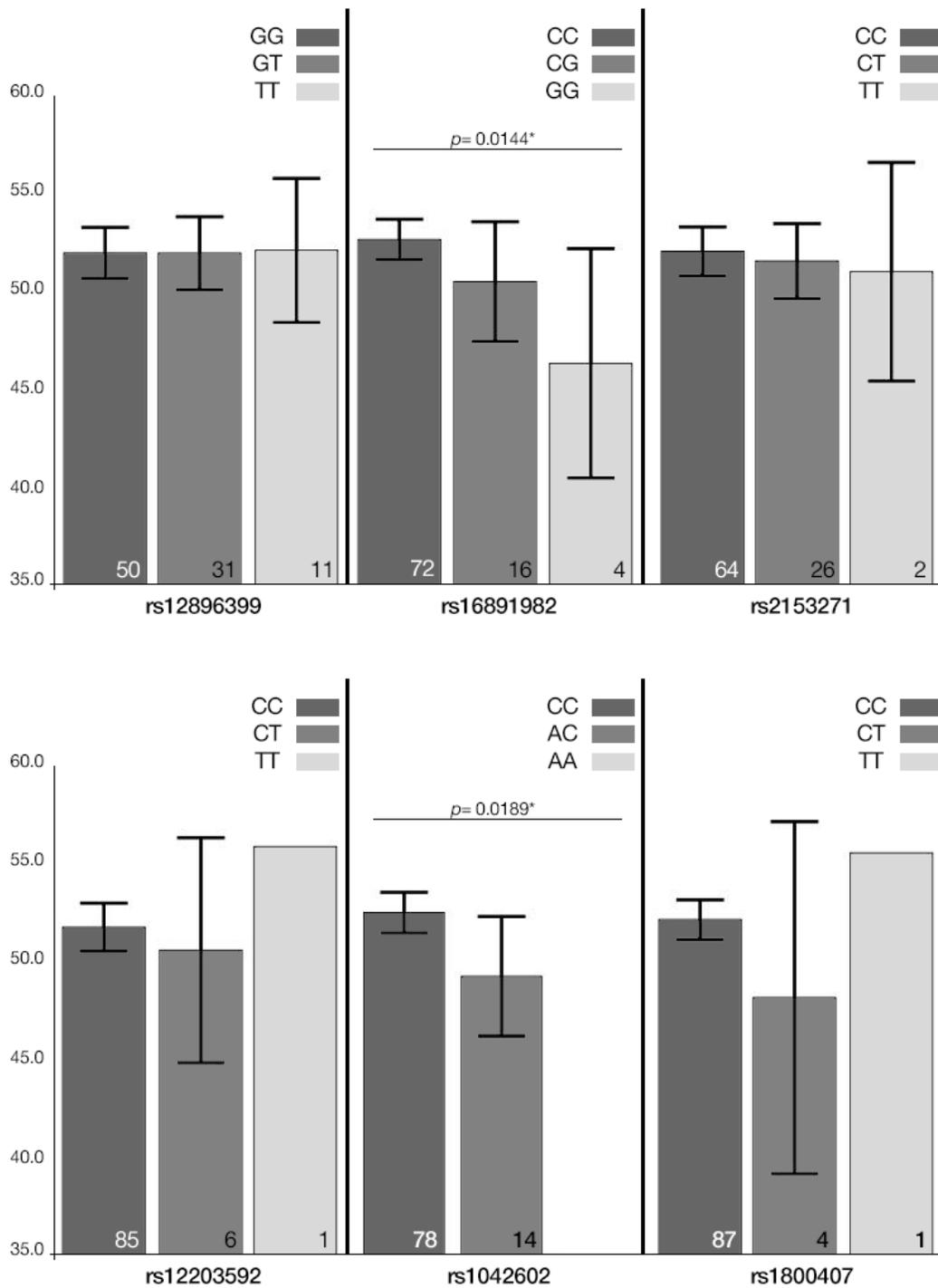
Para los valores de pigmentación basal ninguna de las variantes mostró una asociación significativa con esta variable, por su parte con respecto a la pigmentación facultativa la variante rs16891982 del gen *SLC45A2* y el rs1042602 del gen *TYR* presentaron asociaciones significativas ($p=0.0144$ y $p=0.0189$, respectivamente).

En este sentido el polimorfismo rs16891982 ha sido asociado a una reducción del contenido de melanina en melanocitos cultivados (Cook et al., 2009), mientras que el alelo rs1042602 se localiza en uno de los genes principales en la producción de pigmento ya que codifica para una enzima clave en la síntesis de melanina (Shriver et al., 2003). Además, la variante rs16891982 asocia con los valores bajos de pigmentación facultativa lo cual puede indicar una respuesta menos marcada en la producción de pigmento incluso posterior a la exposición, mientras que la

asociación de la variante rs1042602 podría indicar una mayor producción de pigmento, en comparación con el resto de las variantes analizadas, como respuesta a la exposición.



Gráfica 10. Barras de frecuencia representando la asociación de las variantes genéticas con el índice de melanina basal (IMB). Los individuos fueron agrupados de acuerdo a su genotipo, las frecuencias se presentan al interior de las barras, las líneas representan la media ± DE.



Gráfica 11. Barras de frecuencia representando la asociación de las variantes genéticas con el índice de melanina facultativa (IMF). Los individuos fueron agrupados de acuerdo a su genotipo, las frecuencias se presentan al interior de las barras, las líneas representan la media ± DE. Únicamente los valores significativos de p se muestran en la gráfica.

Modelos de regresión lineal

Para poder explicar de mejor manera la diversidad de los fenotipos de pigmentación en la muestra del estado de Yucatán, un modelo de regresión lineal multivariante fue implementado contabilizando la participación de todas las variantes genéticas. Este análisis se realizó añadiendo todos los genotipos de los SNPs como covariables, así mismo se incluyeron solo los SNPs asociados independientemente con los índices de melanina basal y facultativa (de acuerdo con los resultados de los análisis de regresión lineal univariante).

Para detectar los mejores predictores de la variación en los valores de pigmentación de la piel se realizó un análisis iterativo escalonado, en el que se excluyeron los polimorfismos con el menor impacto en el fenotipo. Los estadísticos se presentan en la **tabla 7**.

Dos variantes (*SLC45A2* ra16891982 y *OCA2* rs1800407) se incluyeron en el modelo óptimo para la pigmentación basal, el cual explica cerca del 19% de la varianza en la pigmentación basal en la muestra de Yucatán ($R^2=0.1904$, $p=3.88E-03$). Por su parte, el modelo óptimo generado para la pigmentación facultativa incluye dos SNPs (*SLC45A2* rs16891982 y *TYR* rs1042602), que en conjunto explican cerca del 14% de la varianza de la melanina facultativa ($R^2=0.1370$, $p=1.45E-03$).

Tabla 7. Modelos de regresión lineal para los polimorfismos asociados a pigmentación de la piel basal y facultativa en la muestra de Yucatán.

a) Índice de melanina basal								
	rs16891982*G	rs12203592*T	rs2153271*T	rs1042602*A	rs12896399*T	rs1800407*T	R ²	p
Modelo multivariante (todos los SNPs) ^	1.00E-04	0.605	0.939	0.923	0.477	0.042	0.198	3.88E-03
Modelo multivariante (SNPs con significancia) †	5.00E-05	-	-	-	-	0.036	0.190	8.30E-05
b) Índice de melanina facultativa								
	rs16891982*G	rs12203592*T	rs2153271*T	rs1042602*A	rs12896399*T	rs1800407*T	R ²	p
Modelo multivariante (todos los SNPs) ^	4.10E-3	0.855	0.403	0.028	0.966	0.338	0.157	0.021
Modelo multivariante (SNPs con significancia) †	5.90E-3	-	-	0.027	-	-	0.137	1.45E-03

^El valor de p para cada SNP incluido en el modelo multivariante.

†Valor de p (R²) reportando el efecto no condicionado de cada SNP.

Negritas denotan los resultados de los estadísticos significativos (<5 x10⁻²).

R², coeficiente de determinación; p, valor de p.

Un análisis de regresión lineal multivariante se realizó combinando la base de datos de CANDELA y la de Yucatán, los datos de CANDELA se segmentaron entre individuos con un mayor componente ancestral nativo americano (N=1021) y aquellos individuos cuyos valores de componentes ancestrales europeo y nativo americano oscilaran entre un 40-60% se consideraron como mestizos (N=802). La finalidad de este análisis es la de identificar diferencias en las asociaciones producto de los componentes ancestrales, en el caso de la muestra de CANDELA de la cual se cuenta con las estimaciones de ancestría y reforzar los hallazgos de la muestra de Yucatán la cual se asume tiene alto grado de ancestría nativa americana, pero de la cual no contamos con estimaciones de ancestría; este acercamiento es altamente valioso ya que sabe muy poco de la asociación de los fenotipos de pigmentación en el componente nativo americano. Dado que únicamente se cuenta con valores de pigmentación basal para la muestra de CANDELA solo se analizó esta variable.

La **tabla 8** resume los hallazgos de este análisis, en los tres conjuntos de datos se observa una asociación significativa entre la variante rs16891982 (Yucatán $p=1.49 \text{ E-}04$, CANDELA- nativo americano $p= 2.00 \text{ E-}06$ y CANDELA-mestizo $p=8.39 \text{ E-}10$) y el valor de melanina basal, solo para el conjunto de datos definido como CANDELA-mestizo, la variante rs1042602 presenta una asociación significativa ($p=6.59 \text{ E-}03$) con el valor de melanina basal.

Tabla 8. Análisis de asociación para cada SNP con los valores de melanina basal para cada set de datos

Poblaciones	rs16891982*G		rs12203592*T		rs2153271*T		rs1042602*A		rs12896399*T		rs1800407*T	
	R ²	p	R ²	p	R ²	p	R ²	p	R ²	p	R ²	p
Yucatán	0.148	1.49E-04	0.002	0.704	0.000	0.862	0.000	0.920	0.006	0.474	0.025	0.132
CANDELA-Nativo Americano	0.099	2.00E-06	0.002	0.484	0.002	0.507	0.001	0.676	0.012	0.110	0.014	0.074
CANDELA-Mestizo	0.152	8.39E-10	0.007	0.197	0.000	0.991	0.032	6.59E-03	0.000	0.815	0.006	0.226

Negritas denotan valores estadísticos significativos.

R², coeficiente de determinación; p, valor de p.

A partir de la aplicación del cuestionario fue posible recuperar información complementaria, variables tales como reacciones de la piel a la exposición al sol (eritema, bronceado, manchas), sensibilidad solar, presencia de manchas independiente de la exposición y cantidad de sudor fueron analizadas para comprender de mejor manera la relación entre los fenotipos de pigmentación y la respuesta a la exposición a radiación solar.

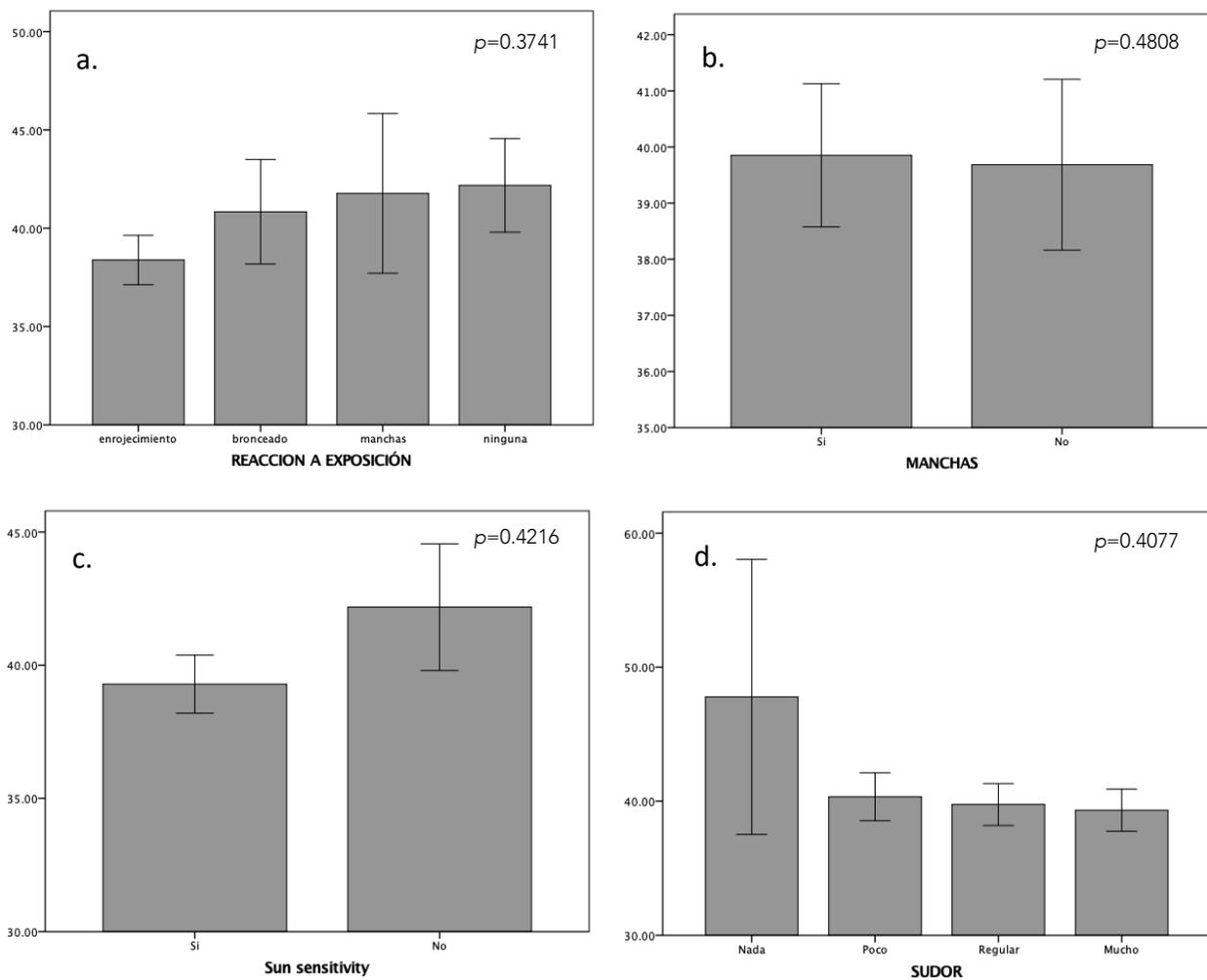


Gráfico 12. Barras de frecuencias para las variables sudor, presencia de manchas y sensibilidad solar en relación con los valores de índice de melanina basal.

El **gráfico 12** muestra las barras de frecuencias para las variables analizadas en relación con los valores de índice de melanina basal ajustado por sexos, ninguna de las variables muestra diferencias significativas en función de esta variable de pigmentación.

El **gráfico 13** por su parte muestra las barras de frecuencias de las variables en relación con los valores de índice de melanina facultativa ajustada por sexos, con los que tampoco se encuentra una relación significativa.

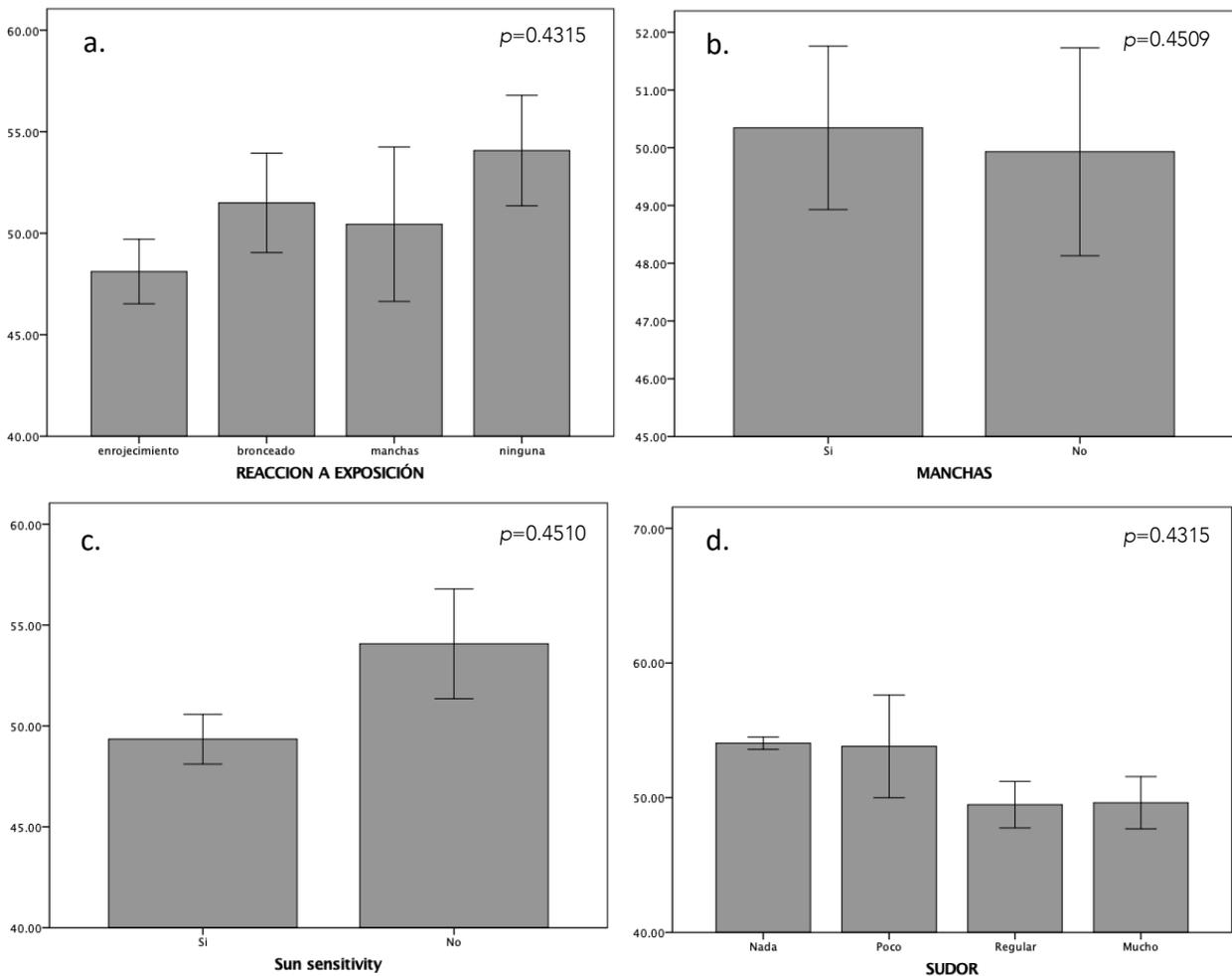


Gráfico 13. Barras de frecuencias para las variables sudor, presencia de manchas y sensibilidad solar en relación con los valores de índice de melanina facultativa.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS FINALES

La presente investigación ha presentado el panorama de los estudios sobre los fenotipos de pigmentación en poblaciones humanas y se ha propuesto evaluar la participación de algunas variantes en relación con este fenotipo en dos grupos poblacionales mexicanos.

Se obtuvieron los estadísticos descriptivos para la pigmentación de la piel para la muestra de participantes del Proyecto CANDELA y para la muestra de las comunidades de Yucatán. Las medias de estos valores oscilan entre 32.35 y 39.81, correspondientes a las poblaciones de Chile y Yucatán, respectivamente. En la **tabla 9** se presentan algunos datos geográficos y climáticos de los centros urbanos representativos de las muestras de cada país analizado:

Tabla 9. Coordenadas geográficas y datos climáticos de los centros urbanos de referencia para cada población.

Ciudad	Latitud	Longitud	Altitud (m.s.n.m)	Índice UV anual	Temp. anual
Porto Alegre, Brasil	-30.0277	51°13'48.7" O	22	4552	10-31
Santiago, Chile	-33.4372	70°38'53.77" O	522	3982	3-30
Lima, Perú	-12.0431	77°1'41.7" O	161	5906	15-27
Medellín, Colombia	6.217	75°33'48.92" O	1.579	5385	17-28
CDMX, México	19.4978	99°07'39" O	2250	4974	5-27
Yucatán, Quintana Roo	19.6930	89°3'1.33" O	30	*	16-36

*Este dato solo está disponible por país y no fue posible obtenerlo para el estado de Yucatán.

Se puede observar que el estado de Yucatán es el que experimenta las temperaturas máximas anuales más altas, lo que se podría interpretar como que recibe los índices de radiación solar más altos entre las ciudades referenciadas, al momento de redactar el presente texto no se cuenta con datos actualizados de los niveles de radiación, la única fuente que concentra esos datos es la de la Organización Mundial de la Salud que en 2004 publicó datos de Exposición a Radiación Ultravioleta Solar como parte de su repositorio del Observatorio Mundial de la Salud <https://apps.who.int/gho/data/view.main.35300>, las consultas de los índices de radiación UV se pueden hacer en varias páginas alimentadas por información satelital diariamente (Véase Anexos para consultar imágenes de incidencia de radiación UV por país y para el estado de Yucatán). Este dato necesita ser complementado con promedios de nubosidad anual, aerosoles atmosféricos y reflectividad del suelo ya que estos influyen en la incidencia de la radiación en la superficie (Elena et al., 2014).

No se observaron diferencias significativas en los valores de índice de melanina basal para las muestras del proyecto CANDELA, excepto para Brasil y Chile; $p=0.007$ y $p=0.016$, respectivamente), ni para la muestra del estado de Yucatán ($p=1.00$); para los valores de melanina facultativa se observó una diferencia significativa entre los sexos de las muestras del estado de Yucatán ($p= 3.9419E-10$).

La melanina facultativa puede ser definida como la producción de melanina en respuesta a la exposición a radiación UV, por lo que esta diferencia entre sexos puede no deberse exclusivamente a ese factor sino a la interacción que cada uno de los participantes tiene con el ambiente, por ello se analizó en función de actividades al aire libre realizadas (deporte, campo/caza, baile, banda de guerra, correr, bicicleta) sin encontrarse diferencias significativas ($N=74$, $p=0.197$).

En el caso de la muestra de Yucatán donde se tomaron los valores de índice de melanina basal y facultativa se analizó la correlación entre estas variables, encontrándose una ligera correlación positiva ($R^2=0.265$, $p=0.000$). Esto quiere decir que los individuos con índices de melanina basal más altos presentan también índices de melanina facultativa más altos. Esto puede deberse a que las vías de producción tanto de melanina basal como facultativa involucran a los mismos genes, por lo cual, sugerimos se requieren ensayos de expresión que evalúen la respuesta de los melanocitos a la estimulación.

Se evaluó también la asociación de variantes genéticas con los fenotipos de pigmentación de la piel, para ello se seleccionaron SNPs reportados en la literatura de los cuales 14 fueron evaluados en la base de datos del Proyecto CANDELA y seis en la muestra de Yucatán, donde además se evaluó la asociación con el índice de melanina facultativa.

De acuerdo a lo previamente reportado en la literatura, variantes contenidas en los genes *SLC24A5*, *SLC45A2*, *TYR* y la región *OCA-HERC* (Basu Mallick et al., 2013; Cook et al., 2009; Donnelly et al., 2012; Hernando et al., 2018; Ibarrola-Villalba et al., 2012; Lamason et al., 2005) consideradas de efecto mayor en la expresión de los fenotipos de pigmentación, mostraron señales significativas de asociación con los fenotipos de pigmentación basal en el conjunto de datos del Proyecto CANDELA (véase el apartado *Integrar la información* **tabla 4**, **gráfico 2**, **3** y **4**).

Para la población de Yucatán no se observaron diferencias significativas en las frecuencias alélicas de las variantes analizadas entre comunidades (**tabla 6**), la razón de analizar por separado a las comunidades recae en la suposición de la existencia de componentes ancestrales diferenciados debido a sus historias demográficas, sin embargo, no hay datos suficientes (estimaciones de ancestría) para corroborar que la ausencia de diferencia se deba a que son poblaciones genéticamente homogéneas.

La única variante que presentó asociaciones significativas con el índice de melanina basal para el conjunto de las muestras de Yucatán fue *SLC24A5* rs16891982/C ($R^2=0.148$, $p=1.49 \text{ E-}04$); para el índice de melanina facultativa el alelo ancestral de la variante rs16891982/C del gen *SLC45A2* y el alelo ancestral de la variante rs1042602/C del gen *TYR* presentaron asociaciones significativas ($p=0.0144$ y $p=0.0189$, respectivamente), estos alelos están asociados a tonos de pigmentación

más oscura. Algunos autores han planteado que es la capacidad de reacción positiva (bronceado) la variable que protege ante tiempos prolongados de exposición a radiación (Jablonski, 2017), la evaluación de esta propuesta requiere un número más amplio de variables analizadas y de individuos muestreados.

La única variante que presento una ligera desviación del Equilibrio de H-W fue *SLC45A2*-rs16891982, esto puede deberse a eventos de mestizaje en el pasado, siendo la población maya una de las que reporta mayor contribución de ancestría europea (Li et al., 2008), además en el modelo de regresión multivariante esta variable junto con *OCA2*-rs1800407 mostraron significancia como los mejores predictores ($p=5.00E-05$ y $p=0.036$, respectivamente).

Para los valores de pigmentación facultativa *SLC45A2*-rs16891982 y *TYR*-rs1042602 por su parte, mostraron valores de significancia como los mejores predictores del modelo ($p=5.90E-3$ y $p=0.027$, respectivamente).

En un análisis independiente, segmentando la base de datos de CANDELA entre individuos con estimaciones de ancestría por arriba del 0.80 (CANDELA-Nativo americano y aquellos con ancestrías nativa americana y europea entre 0.40 y 0.60 (CANDELA-Mestizo) y la muestra de Yucatán, se analizó la participación de las seis variantes genotipadas para Yucatán, se encontró que la variante rs16891982/C del gen *SLC45A2* es la única que se asocia con los valores de pigmentación basal;

mientras que rs1042602 del gen *TYR* es la única que asocia con valores de pigmentación facultativa.

Lo expuesto en los párrafos anteriores refuerza las investigaciones que han identificado a la variante *SLC45A2*-rs16891982 con los fenotipos de pigmentación, en general diversas variantes de este gen junto con variantes en los genes *SLC24A5*, *MC1R*, *OCA-HERC*, han sido consideradas como alelos de efecto mayor en la expresión de estos fenotipos.

Lo que aún continúa siendo un campo fértil de investigación es la participación de alelos de efecto menor en otros genes (*IRF4*, *BNC2*, *DUT*, *SLC24A4*, entre otros) especialmente en poblaciones con altos grados de mestizaje, donde la formación de nuevos bloques de Desequilibrio de Ligamiento puede estar promoviendo mecanismos de interacción que se asocien a espectros de la diversidad de los fenotipos de pigmentación que no han sido analizados.

Por último, debe mencionarse que todos los pasos que condujeron la presente investigación estuvieron guiados por el sustento teórico de la Síntesis Evolutiva Extendida lo que requirió pensar cada una de las etapas de esta, en búsqueda de la integración de información proveniente de todos los factores interactuantes propuestos por la SEE, genético, ecológico y cultural.

Como parte del cuestionario que se aplicó a los participantes del Proyecto CANDELA se contempló un reactivo sobre la autopercepción de ancestría,

recordemos que este termino hace referencia al conjunto de los ancestros de una persona, por lo que las respuestas concentran, en cierto sentido, la experiencia personal (historia familiar) pero también las ideas alrededor de lo que define a cada componente ancestral, en este caso nativo americano, europeo y africano.

Este reactivo consistía en repartir un cien por ciento entre los tres componentes ancestrales, en función de cuanto porcentaje consideraban tenían de cada uno de los componentes ancestrales, estos porcentajes podían estar repartidos en rangos de 20 unidades, siempre y cuando lo expresado sumara el 100 por ciento.

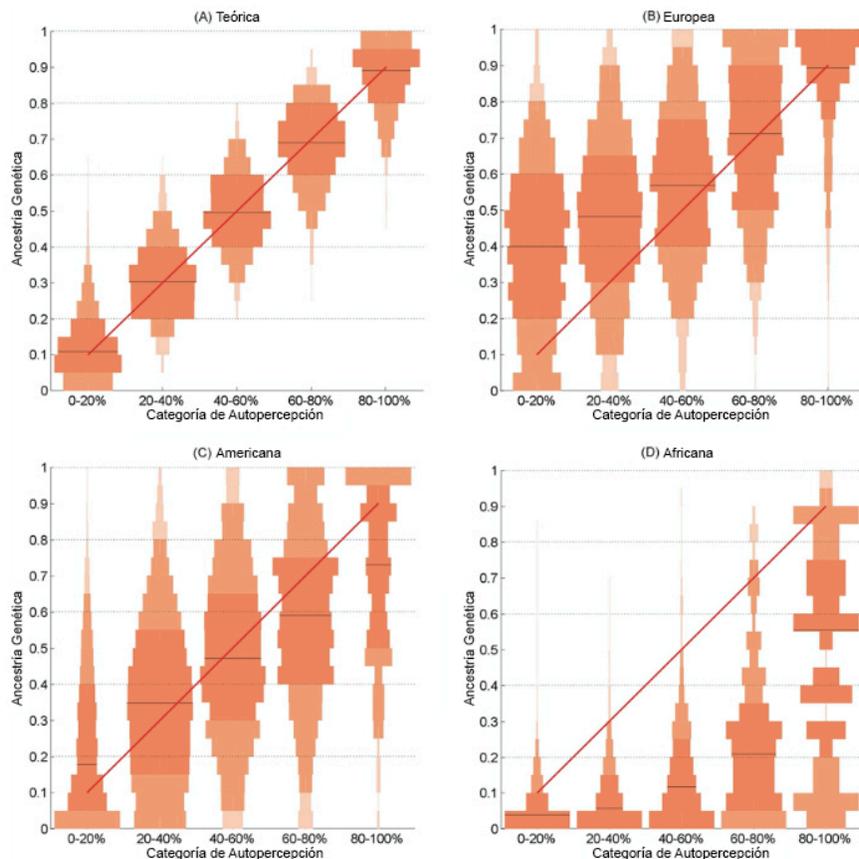


Gráfico 14. Histogramas verticales mostrando la distribución de la ancestría genética para cada una de las cinco categorías de autopercepción de ancestría, tomado de Ruiz Linares et al. 2014.

El **gráfico 14** muestra la distribución de las asignaciones de autopercepción del total de la muestra del Proyecto CANDELA y como se relacionan con las estimaciones de ancestría genética. El inciso (A) expresa la distribución que teóricamente deberían tener estas dos variables en correlación perfecta, es decir, que lo que se percibe sea igual a lo que se calculó con los marcadores genéticos. Sin embargo, observamos diferencias significativas en las distribuciones de estos valores para cada una de las categorías de autopercepción con relación a lo estimado a partir de la genética.

En primer lugar, la ancestría europea está sobre estimada (inciso B), la ancestría americana es la que más se acerca a la distribución teórica, aunque su variabilidad también refleja una sobreestimación de esta ancestría en algunos casos, por último la ancestría africana está sobreestimada aunque sus valores de estimación también son demasiado bajos excepto en el rango 80-100 que contempla mucha mayor variabilidad. La información detrás de la construcción de esta gráfica nos relata qué de lo que los participantes saben y observan se refleja en su asignación de estimación de ancestría para ellos mismos. Puede ser el conocimiento de tener un ancestro familiar proveniente de un lugar en particular o autoadscrito a un grupo étnico particular, pero también involucra la asociación de ciertas características físicas con un grupo poblacional determinado, en algunos casos.

Tonos de piel clara, ojos y cabello de colores claros suelen ser asociados a la ancestría europea; cabello rizado y color de piel oscuro a la ancestría africana; tonalidades intermedias parecen ser asociadas a la ancestría americana. Estas ideas alrededor de la apariencia física aún en la actualidad, con mayor acceso a imágenes o vivencias personales de lo diversos que son los colores de piel en el mundo, parecen no poder romper las asociaciones coloniales entre un grupo poblacional y lo que se piensa de su apariencia física.

En México, la pintura de castas de la época virreinal dejó una huella en la dinámica social en forma de imaginario jerárquico de la diversidad, pueden haber desaparecido la mayoría de las clasificaciones, pero queda una idea de los rasgos físicos de una persona africana, una europea y una indígena; el término mestizo parece abarcar todo lo que se encuentre en el intermedio de esas concepciones (Catelli, 2012).



Imagen 11. Pintura de castas, izq. De negro y de India fase Lovo; der. De Español e India, Mestiza.

En la población de Yucatán no se aplicó un cuestionario que abordara estas percepciones de ancestría ya que no se realizaron estimaciones de ancestría para hacer un comparativo. Al constituir una muestra relativamente pequeña, se recogieron apuntes de los comentarios que hacían los participantes durante la interacción. La mayoría de ellos comentaba las ventajas de tener colores de piel más oscuros porque eso los protege del sol; sobre lo que la mayoría de los participantes expresaba una idea clara era sobre la presencia de manchas en la piel, el 44.6% de los voluntarios reportaron presentar esta característica. El término que utilizaban para referirse a ellas es el de *chiva luna* que es el nombre genérico que se le otorga a una mancha de cualquier tipo, en particular a las manchas de nacimiento, la explicación que se le da es que las madres se rascaban el abdomen cuando estaban embarazadas y eso tenía un efecto en el bebé en gestación, en algunos casos mencionaban una relación entre este evento y los eclipses lunares, de ahí que el nombre incluya a este satélite natural.

La diferencia entre percibir el color de la piel como un elemento que protege y uno que habla de la historia de mezcla genética de una persona están mediados por dos factores interactuantes, el primero es la aceptación de la diversidad en los colores de piel y las ventajas y desventajas que este puede conferir en ciertos ambientes y, por otra parte, la construcción social de lo que es ser indígena, europeo, africano o cualquier otra adscripción. Este último es inseparable de las

ideas de vencedor y vencido, civilizado y salvaje, rico y pobre, es decir, está atravesado por fenómenos sociales, históricos y económicos y sus repercusiones en los modos de vida y la valoración que se hace de pertenecer a un grupo poblacional u otro.

ANEXOS

1. Consentimiento informado



Facultad de Medicina



Título del proyecto:

Investigador responsable:

Sede donde se realizará el estudio:

Nombre del individuo: _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo

Fecha

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

2. Asentimiento del menor



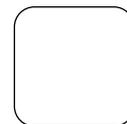
Lugar y Fecha: _____

Carta de asentimiento informado del niño, para aprobar la obtención de muestra

Yo, (Nombre del niño) _____, señalo que la Mtra. Paola Everardo Martínez y el Mtro. Gabriel Barceló Lugo me han explicado en qué consiste mi participación en este estudio, así como el propósito y beneficio del proyecto de investigación. Se me ha preguntado mi opinión y se ha respetado mi decisión. Entiendo que puede haber beneficios para mi salud, así como riesgos mínimos por la toma de una muestra de 4 ml de sangre, lo cual podría provocar un pequeño moretón o dolor y que puedo llegar alguna incomodidad en la boca cuando estén tomando el molde de mis dientes.

Entiendo que la toma de estas muestras es voluntaria. Puedo negarme en cualquier momento a seguir participando y puedo retirarme del proyecto, si así lo decido. Fui informado de las medidas que se tomarán para proteger mi salud y que mi información será protegida. Por lo tanto, doy mi asentimiento para participar en el proyecto de investigación en los términos referidos en el Consentimiento Informado, que firman mis papás o tutor.

Nombre _____



(Nombre del menor de edad, y huella dactilar impresa)

Nombre y firma del Investigador Responsable

Nombre y firma del testigo. _____

3. Cédula de Fenotipos

ID: _____

Sexo: _____

Edad: _____

Estatura total (cm): _____

Estatura sentado (cm): _____

Peso (kg): _____ **IMC:** _____

Perímetro cintura (cm): _____

Perímetro cadera (cm): _____

BM: _____ **BF:** _____ **B%:** _____ **BW:** _____

	Izquierda	Derecha	Promedio
Melanina constitutiva:	_____	_____	_____
Melanina facultativa:	_____	_____	_____
Presencia de pecas:	Ligera ()	Regular ()	Predominante ()
Manchas en la piel visible:	Sí ()	No ()	¿Dónde? _____
Color de ojos:	Negro/Café oscuro () Café claro () Verde () Miel () Azul () Gris ()		
Color natural de cabello:	Negro/Café oscuro () Café claro/Rubio () Rojizo ()		
Morfología del cabello:	Liso () Ondulado () Rizado () Afro ()		

Has tenido tu primera menstruación Sí () No ()

A que edad: _____

4. Distribución del lugar de nacimiento de los participantes, padres y abuelos.

Lugar	Ego	P	M	AaM	AoM	AaP	AoP	Total
Becal, Campeche	.	1	.	.	.	1	1	3
Campeche, Campeche	1	1	1	.	.	.	1	4
Kalkiní, Campeche	1	2	1	1	1	2	3	11
La Joya, Campeche	1	1	2
Tapachula, Chiapas	1	1
Arena, Tabasco	.	.	1	1
Cárdenas, Tabasco	.	1	1
Tenosique, Tabasco	1	.	.	1
Zapata, Tabasco	.	.	.	1	.	.	.	1
Tlaxcala, Tlaxcala	.	.	.	1	.	.	.	1
Bacalar, Quintana Roo	.	.	1	1	.	.	.	2
Cancún, Quintana Roo	2	2
Carrillo Puerto, Quintana Roo	.	.	1	1
Chetumal, Quintana Roo	.	1	1
Cozumel, Quintana Roo	1	1
Playa del Carmen, Quintana Roo	1	1
Coatzacoalcos, Veracruz	1	1
Minatitlán, Veracruz	1	.	.	1
Veracruz, Veracruz	.	.	1	1
Calotmul, Yucatán	.	1	1	1	1	1	1	6
Cantamayec, Yucatán	.	.	2	2	3	.	.	7
Chochola, Yucatán	.	1	1	2
Halacho, Yucatán	.	.	1	1	1	.	.	3
Horan, Yucatán	1	1
Huhí, Yucatán	1	.	1	1	1	1	.	5

continúa...

...continuación

Izamal, Yucatán	3	.	.	1	1	1	.	6
Kachal, Yucatán	.	.	.	1	.	.	.	1
Kimbila, Yucatán	.	1	.	.	1	.	1	3
Maxcanú, Yucatán	28	32	35	38	40	30	30	233
Mérida, Yucatán	30	7	14	4	3	5	6	69
Molas, Yucatán	1	1
Motul, Yucatán	1	1
Nolo, Yucatán	1	1
Petac, Yucatán	1	.	1
Peto, Yucatán	1	.	.	1
Poxila, Yucatán	1	.	1
San Pedro, Yucatán	.	.	1	1
Sotuta, Yucatán	17	29	26	24	22	24	23	165
Tabi, Yucatán	.	1	1
Tahmek, Yucatán	.	1	.	.	1	.	1	3
Telchac Puerto, Yucatán	.	.	1	.	.	1	.	2
Tekax, Yucatán	.	1	.	.	.	1	1	3
Tekit, Yucatán	1	1
Tibolón, Yucatán	.	1	.	1	1	.	.	3
Tixkokob, Yucatán	.	1	1
Tizimín, Yucatán	.	.	.	1	.	.	.	1
Umán, Yucatán	3	.	1	1	.	.	.	5
Valladolid, Yucatán	1	.	.	1
Yaxcaba, Yucatán	.	.	.	2	1	.	.	3
Yucatán	1	1	1	1	1	1	1	7
Závala, Yucatán	.	.	.	1	1	1	1	4

Ego, Participante; P, Padre; M, Madre; AaM, Abuela materna; AoM, Abuelo materno; AaP, Abuela paterna; AoP, AoP

En negritas se resalta la muestra más representativa correspondiente a las comunidades de Sotuta y Maxcanú

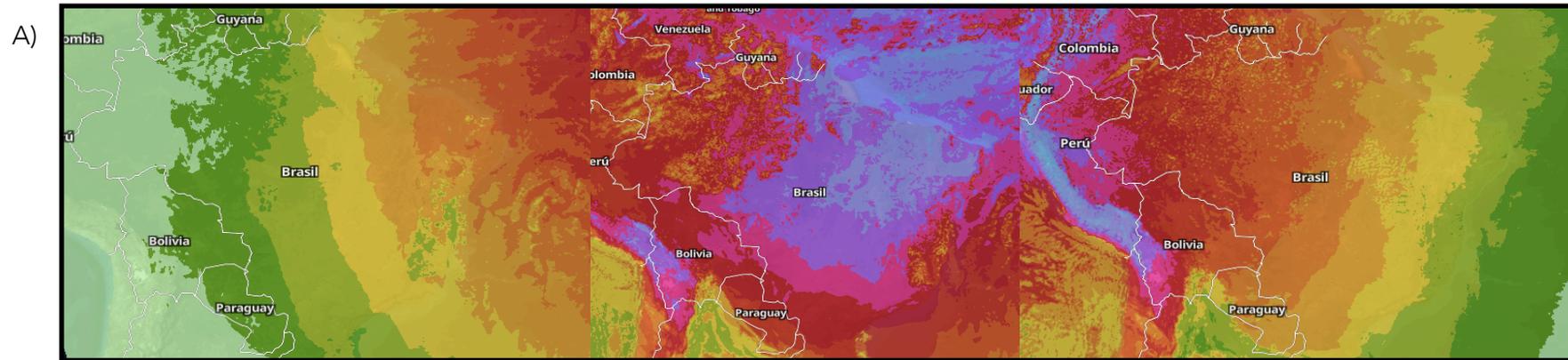
5. Distribución de lengua hablada de los participantes, padres y abuelos.

	Maya	Nahua	Español
Ego	6	.	86
F	43	.	42
M	50	1	36
AaM	79	1	7
AoM	77	1	9
AaP	65	1	17
AoP	9	17	20

Ego, Participante; P, Padre; M, Madre; AaM, Abuela materna; AoM, Abuelo materno; AaP, Abuela paterna; AoP, AoP

6. Mapas de incidencia de radiación solar por país.

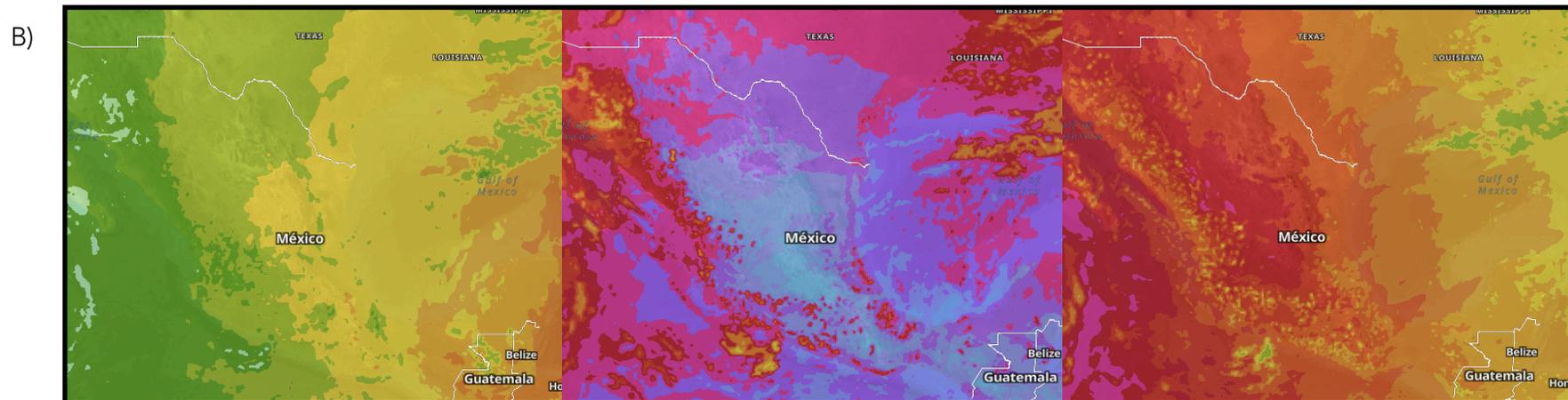
Datos obtenidos el día 30 de julio de los satélites de <https://www.tiempo.com/mapas-meteorologicos/uvi-penin.html> en tres horarios distintos 10:00 am, 13:00 pm y 16:00 pm; A) Brasil, invierno; B) México, verano; C) Colombia, verano; D) Perú, invierno; E) Chile, invierno.



10:00 am

13:00 pm

16:00 pm

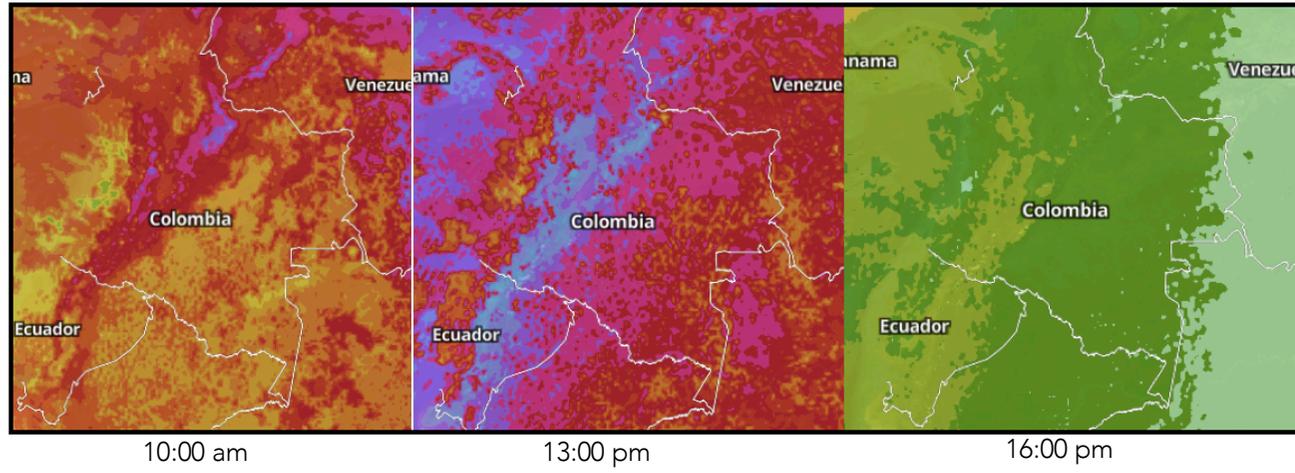


10:00 am

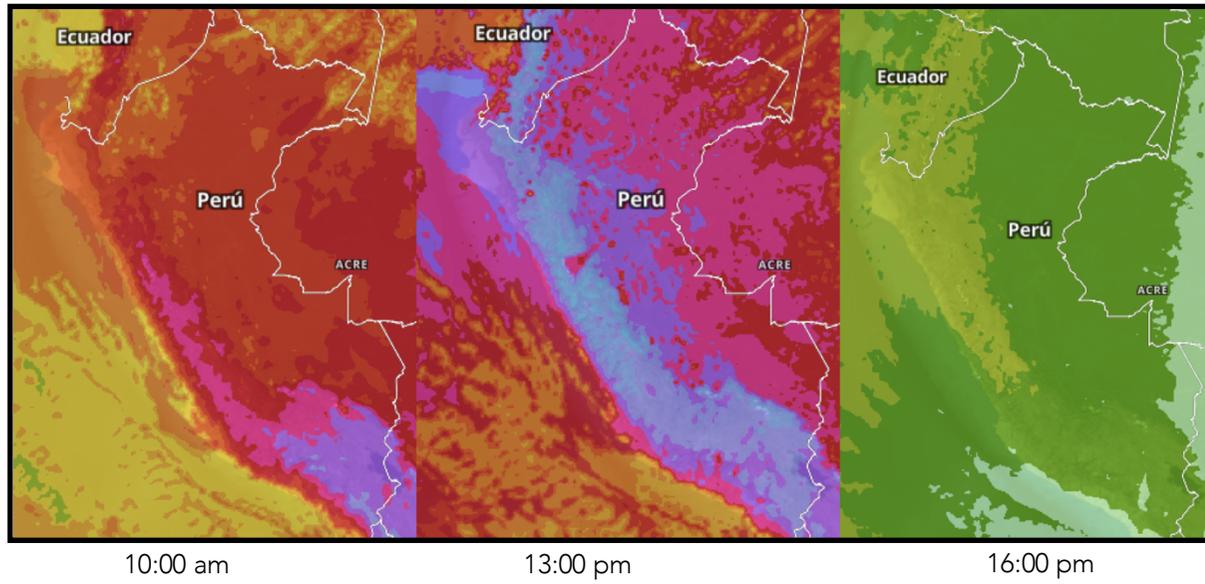
13:00 pm

16:00 pm

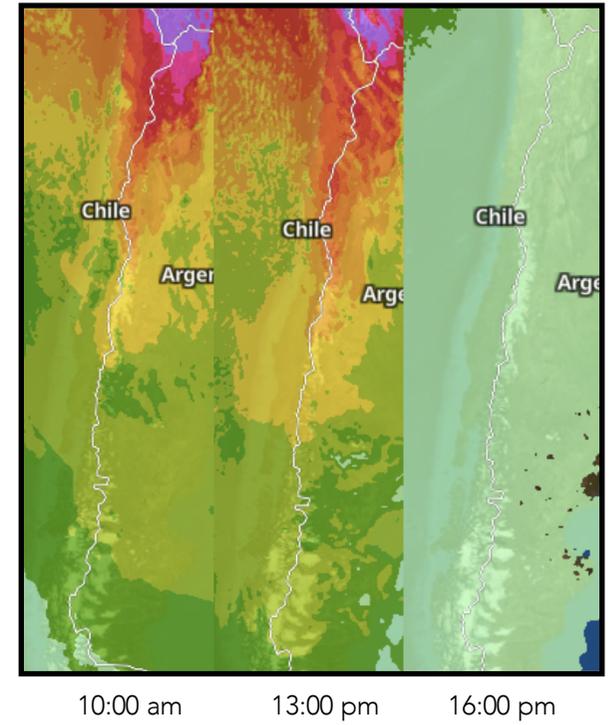
C)



D)

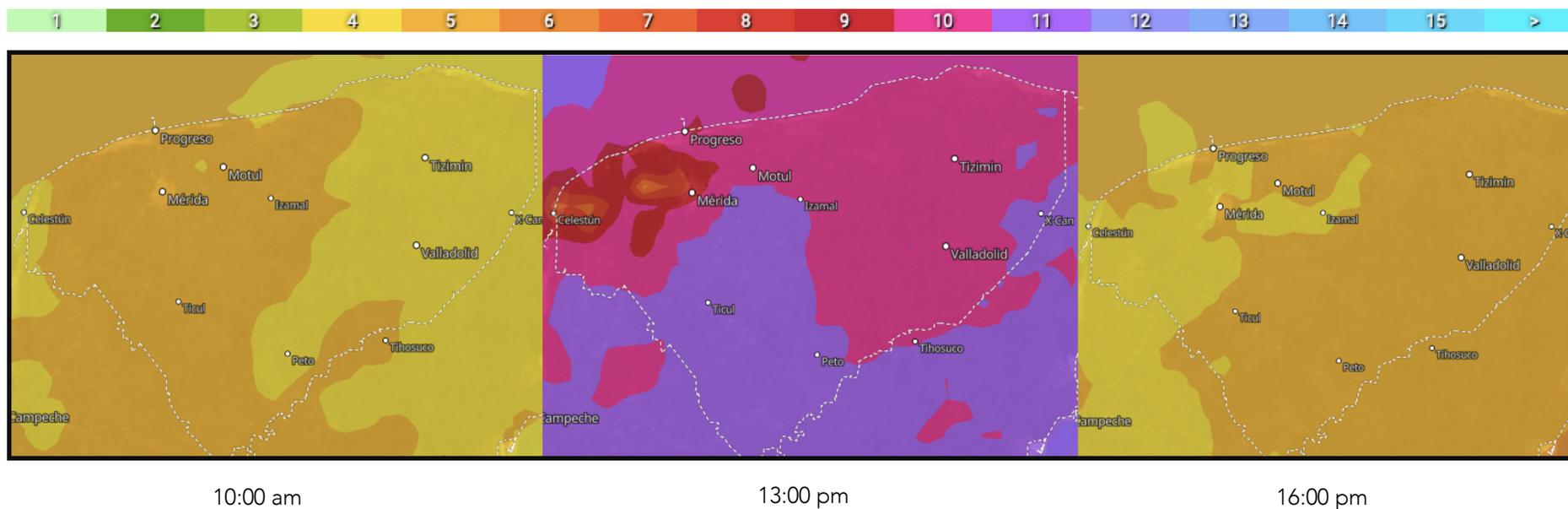


E)



7. Mapa de. Incidencia de radiación solar para el estado de Yucatán.

Datos obtenidos el día 30 de julio de los satélites de <https://www.tiempo.com/mapas-meteorologicos/uvi-penin.html> en tres horarios distintos 10:00 am, 13:00 pm y 16:00 pm; Yucatán, Quintana Roo, México, verano.



8. Tabla con información de actividades al aire libre y tipos de protección

	Sotuta	Maxcanú
Actividad al aire libre		
Futbol	19	18
Basquetbol	1	8
Béisbol	1	1
Correr	5	5
Trabajo en el campo	2	2
Ciclismo	1	.
Banda de guerra	.	4
Deportes en general	8	8
Frecuencia		
Diariamente	7	15
Una vez a la semana	10	6
Regularmente ^o	11	15
Hora del día		
Mañana	2	1
Tarde	22	24
Noche	0	1
Protección		
Extensa*	8	11
Media [‡]	16	22
Ninguna	11	7

^oRegularmente: Dos o tres veces por semana

*Barreras físicas y químicas (ropa y protector solar)

[‡]Barreras físicas o químicas (ropa o protector solar)

REFERENCIAS

- Adhikari, K., Mendoza-Revilla, J., Sohail, A., Fuentes-Guajardo, M., Lampert, J., Chacón-Duque, J. C., Hurtado, M., Villegas, V., Granja, V., Acuña-Alonzo, V., Jaramillo, C., Arias, W., Lozano, R. B., Everardo, P., Gómez-Valdés, J., Villamil-Ramírez, H., Silva de Cerqueira, C. C., Hunemeier, T., Ramallo, V., ... Ruiz-Linares, A. (2019). A GWAS in Latin Americans highlights the convergent evolution of lighter skin pigmentation in Eurasia. *Nature Communications*, *10*(1), 358.
- Alexander, D. H., & Lange, K. (2011). Enhancements to the ADMIXTURE algorithm for individual ancestry estimation. *BMC Bioinformatics*, *12*.
- Ang, K. C., Ngu, M. S., Reid, K. P., Teh, M. S., Aida, Z. S., Koh, D. X. R., Berg, A., Oppenheimer, S., Salleh, H., Clyde, M. M., Md-Zain, B. M., Canfield, V. A., & Cheng, K. C. (2012). Skin color variation in Orang Asli tribes of Peninsular Malaysia. *PLoS ONE*, *7*(8), 10.1371.
- Banerjee, S. (1984). The Inheritance of Constitutive and Facultative Skin Colour. *Clinical Genetics*, *25*, 256–258.
- Basu Mallick, C., Iliescu, F. M., Möls, M., Hill, S., Tamang, R., Chaubey, G., Goto, R., Ho, S. Y. W., Gallego Romero, I., Crivellaro, F., Hudjashov, G., Rai, N., Metspalu, M., Mascie-Taylor, C. G. N., Pitchappan, R., Singh, L., Mirazon-Lahr, M., Thangaraj, K., Villems, R., & Kivisild, T. (2013). The Light Skin Allele of SLC24A5 in South Asians and Europeans Shares Identity by Descent. *PLoS Genetics*, *9*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003912>
- Beleza, S., Santos, A., McEvoy, B., Alves, I., Martinho, C., Cameron, E., Shriver, M., Parra, E., & Rocha, J. (2012). The Timing of Pigmentation Lightening in Europeans. *Molecular Biology and Evolution*, *30*(1), 24–35.
- Biasutti, R. (1959). *Le Razze e i Popoli della Terra*. Unione Tipografico.
- Bickham, J. (2008). The Whites of Their Eyes: The Evolution of the Distinctive Sclera in Humans. *Lambda Alpha Journal*, *38*, 20–29.
- Bieliauskiene, G., Philipsen, P. A., & Wulf, H. C. (2017). Can Constitutive Pigmentation Be Measured on Upper Inner Arm? *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*, *33*(4), 233–236.
- Boissy, R. E., Oetting, W. S., Austin, L., Wildenberg, S. C., Boissy, Y. L., Zhao, Y., Sturm, R., Hearing, V., King, R., & Norlund, J. (1996). Mutation in and Lack of Expression of Tyrosinase-Related Protein-1 (TRP-1) in Melanocytes from an Individual with Brown Oculocutaneous Albinism: A New Subtype of Albinism Classified as "OCA3." *American Journal of Human Genetics*, *58*, 1145–1156.
- Brace, S., Diekmann, Y., Booth, T. J., Dorp, L. Van, Faltyskova, Z., Rohland, N., Mallick, S., Olalde, I., Ferry, M., Michel, M., Oppenheimer, J., Broomandkhoshbacht, N., Stewardson, K., Martiniano, R., Walsh, S., Kayser,

- M., Charlton, S., Hellenthal, G., Armit, I., ... Barnes, I. (2019). Ancient genomes indicate population replacement in Early Neolithic Britain. *Nature Ecology and Evolution*, 3(4), 765–771.
- Branda, R. F., & Eaton, J. W. (1978). Skin Color and Nutrient Photolysis: An Evolutionary Hypothesis. *Science*, 201(4356), 625–626.
- Branicki, W., Brudnick, U., & Wojas-Pelc, A. (2009). Interactions Between HERC2, OCA2 and MC1R May Influence Human Pigmentation Phenotype. *Annals of Human Genetics*, 73, 160–170.
- Buyukuslu, N., Esin, K., Hizli, H., Sunal, N., Yigit, P., & Garipagaoglu, M. (2014). Clothing preference affects vitamin D status of young women. *Nutrition Research*, 34(8), 688–693. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.07.012>
- Byard, P. J. (1984). Skin Color of the Garifuna of Belize. In M. Crawford (Ed.), *Current Developments in Anthropological Genetics. Black Caribs: A Case Study in Biocultural Adaptation* (Vol. 3). Plenum Press.
- Cameron, D., & Groves, C. (2004). The second African exodus. The emergence of Modern Humans. In *Bones, stones and molecules*. Elsevier Inc.
- Can, V. A., Berg, A., Peckins, S., Wentzel, S. M., Ang, K. C., Oppenheimer, S., Cheng, K. C., Canfield, V., Berg, A., Peckins, S., Wentzel, S. M., Chung Ang, K., Oppenheimer, S., & Cheng, K. C. (2013). Molecular Phylogeography of a Human Autosomal Skin Color Locus Under Natural Selection. *G3 Genes.Genomes.Genetics*, 3(11), 2059–2067.
- Candille, S., Absher, D., Beleza, S., Bauchet, M., McEvoy, B., Garrison, N., Li, J., Myers, R., Barsh, G., Tang, H., & Shriver, M. (2012). Genome-Wide Association Studies of Quantitatively Measured Skin, Hair, and Eye Pigmentation in Four European Populations. *Public Library of Science*, 7(10), 1–12.
- Catelli, L. (2012). Pintores Criollos, Pintura de Castas y el Colonialismo Interno: Los Discursos Raciales de las Agencias Criollas en la Nueva España del Periodo Virreinal Tardío. In *Cuadernos del CILHA*. Universidad de Cuyo.
- Cerqueira, C., Hünemeier, T., Gómez-Valdés, J., Ramallo, V., Volasco-Krause, D., Leal Barbosa, A., Vargas-Pinilla, P., Ciconet Dorneles, R., Longo, D., Rothhammer, F., Bedoya, G., Canizales-Quinteros, S., Acuña-Alonzo, V., Gallo, C., Poletti, G., González, R., Salzano, F., Callegari Jacques, M., Schuler-Faccini, L., ... Acuna, V. (2014). Implications of the Admixture Process in Skin Color Molecular Assessment. *Public Library of Science*, 9(5), 1–7.
- Cerqueira, C., Paixao-Cortes, V., Zambra, F., Salzano, F., Hünemeier, T., & Bortolini, M. C. (2012). Predicting Homo Pigmentation Phenotype Through Genomic Data: From Neanderthal to James Watson. *American Journal of Human Biology*, 24(5), 705–709.
- Chacón-Duque, J. C., Adhikari, K., Fuentes-Guajardo, M., Mendoza-Revilla, J., Acuña-Alonzo, V., Barquera, R., Quinto-Sánchez, M., Gómez-Valdés, J.,

- Everardo Martínez, P., Villamil-Ramírez, H., Hünemeier, T., Ramallo, V., Silva de Cerqueira, C. C., Hurtado, M., Villegas, V., Granja, V., Villena, M., Vásquez, R., Llop, E., ... Ruiz-Linares, A. (2018). Latin Americans show widespread Converso ancestry and imprint of local Native ancestry on physical appearance. *Nature Communications*, 9(1).
- Chaitanya, L., Walsh, S., Ricky, A., Kaye, A., David, B., Gross, T. E., Haas, C., Cl, P. H., Walther, P., Vincenzo, P., Chris, L. P., Maria, P., Sajantila, A., Schneider, P. M., Sijen, T., Tillmar, S. A., & L, T. P. M. V. (2014). Collaborative EDNAP exercise on the IrisPlex system for DNA-based prediction of human eye colour. *Forensic Science International: Genetics*, 11(7), 241–251.
- Chan, J., Ehrlich, A., Lawrence, R., Moshell, A., Turner, M., & Boer, A. (2005). Assessing the Role of Race in Quantitative Measures of Skin Pigmentation and Clinical Assessments of Photosensitivity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52, 609–615.
- Chaplin, G. (2004). Geographic Distribution of Environmental Factors Influencing Human Skin Coloration. *American Journal of Physical Anthropology*, 125, 292–302.
- Chaplin, G., & Jablonski, N. (2009). Vitamin D and the Evolution of Human Depigmentation. *American Journal of Physical Anthropology*, 139, 451–461.
- Clark, P., Stark, A. E., & Walsh, R. J. (1981). A twin study of skin reflectance. *Annals of Human Biology*, 8(6), 529–541.
- Cook, A. L., Chen, W., Thurber, A. E., Smit, D. J., Smith, A. G., Bladen, T. G., Brown, D. L., Duffy, D. L., Pastorino, L., Bianchi-Scarra, G., Leonard, J. H., Stow, J. L., & Sturm, R. A. (2009). Analysis of cultured human melanocytes based on polymorphisms within the SLC45A2/MATP, SLC24A5/NCKX5, and OCA2/P loci. *Journal of Investigative Dermatology*, 129(2), 392–405.
- Cordain, L., Hickey, M., & Kim, K. (2012). Malaria and Ricketts Represent Selective Forces for the Convergent Evolution of Adult Lactase Persistence. In P. Gepts, T. Famula, R. Bettinger, S. Brush, A. Damania, P. McGuire, & C. Qualset (Eds.), *Biodiversity in Agriculture. Domestication, Evolution and Sustainability*. Cambridge University Press.
- Crawford, N., Kelly, D., Hansen, M., Beltrame, M., Fan, S., Bowman, S., Jewett, E., Ranciaro, A., Thompson, S., Lo, Y., Pfeifer, S., Jensen, J., Campbell, M., Beggs, W., Hormorzdiari, F., Wata, S., Mokone, G., Nyambo, T., Meskel, W., ... Tishkoff, S. (2017). Loci associated with skin pigmentation identified in African populations. *Science*, 358(6365), eaan8433.
- Creo, A. L., Thacher, T. D., Pettifor, J. M., Strand, M. A., & Fischer, P. R. (2017). Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatrics and International Child Health*, 37(2), 84–98.
<http://dx.doi.org/10.1080/20469047.2016.1248170>
- d'Ischia, M., Wakamatsu, K., Cicoira, F., Di Mauro, E., Garcia-Borrón, J. C.,

- Commo, S., Galván, I., Ghanem, G., Kenzo, K., Meredith, P., Pezzella, A., Santato, C., Sarna, T., Simon, J. D., Zecca, L., Zucca, F. A., Napolitano, A., & Ito, S. (2015). Melanins and melanogenesis: From pigment cells to human health and technological applications. *Pigment Cell and Melanoma Research*, 28(5), 520–544.
- Darwin, C. (1861). Summary on Variation. In *On the Origin of the Species by the means of Natural Selection or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. Appleton and Company.
- Darwin, C. (1871). *The Descent of Man and Selection in Relation to Sex*. Princeton University Press.
- Dobzhansky, T. (1937). *Genetics and The Origin of the Species*. Columbia University Press.
- Donnelly, M. P., Paschou, P., Grigorenko, E., Gurwitz, D., Barta, C., Kidd, J. R., Kidd, K. K., Donnelly, M., Paschou, P., Grigorenko, E., Gurwitz, D., Barta, C., Lu, R.-B., Zhukova, O., Kim, J.-J., Siniscalco, M., New, M., Li, H., Kajuna, S., ... Kidd, K. K. (2012). A global view of the OCA2-HERC2 region and pigmentation. *Human Genetics*, 131, 683–696. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1110-x>
- Duffy, D., Montgomery, G., Chen, W., Zhao, Z. Z., Le, L., James, M., Hayward, N., Martin, N., & Sturm, R. (2007). A Three-Single-Nucleotide Polymorphism Haplotype in Intron 1 of OCA2 Explains Most Human Eye-Color Variation. *The American Journal of Human Genetics*, 80(2), 241–252.
- Elena, M., Ruelas, G., & Hostein, N. (2014). Estudio de los parámetros y factores que modifican los niveles de radiación ultravioleta. *Revista Iberoamericana de Producción Académica y Gestión Educativa*, 1, 1–15.
- Elias, P., & Williams, M. (2013). Re-appraisal of Current Theories for the Development and Loss of Epidermal Pigmentation in Hominins and Modern Humans. *Journal of Human Evolution*, 64(6), 687–692.
- Everardo, P. (2016). *Variación en los fenotipos de pigmentación y el mestizaje en México*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Fisher, R. A. (1930). *Genetical Theory of Natural Selection*. Clarendon Press.
- Frisancho, A. R., Wainwright, R., & Way, A. (1981). Heritability and components of phenotypic expression in skin reflectance of Mestizos from the Peruvian Lowlands. *American Journal of Physical Anthropology*, 55(2), 203–208.
- Frost, P. (1988). Human Skin Color: A Possible Relationship Between its Sexual Dimorphism and its Social Perception. *Perspectives in Biology and Medicine*, 32(1), 38–59.
- Frost, P. (1996). L'Écart pigmentaire hommes-femmes perspectives biosociales. *Altérités*, 1(1), 1–19.
- Frost, P. (2006). European Hair and Eye Color. A Case of Frequency-Dependent Sexual Selection? *Evolution and Human Behaviour*, 27(2), 85–103.
- Frost, P. (2008). Sexual Selection and Human Geographic Variation. *Journal of*

- Social, Evolutionary and Cultural Psychology*, 2(4), 169–191.
- Frost, P. (2014). The Puzzle of European Hair, Eye, and Skin Color. *Advances in Anthropology*, 4(2), 78–88.
- Frudakis, T. (2008). *Molecular Photofitting - Predicting Ancestry and Phenotype Using DNA*. Elsevier.
- Frudakis, T., Thomas, M., Gaskin, Z., Venkateswarlu, G., Chandrs, S., Ginjupalli, S., Gunturi, S., Natrajan, S., Ponnuswamy, V., & Ponnuswamy, K. N. (2003). Sequences Associated With Human Iris Pigmentation. *Genetics Society of America*, 165, 2071–2083.
- Fuentes, A. (2011). *Biological Anthropology. Concepts and connections* (Second). McGraw-Hill.
- Fuentes, A. (2012). *Race, Monogamy, and Other Lies They Told You. Busting Myths about Human Nature*. California University Press.
- Garn, S. M., Selby, S., & Crawford, M. R. (1956). Skin Reflectance Studies in Children and Adults. *American Journal of Physical Anthropology*, 14(1), 101–117.
- Gerbault, P., Liebert, A., Itan, Y., Powell, A., Currat, M., Burger, J., Swallow, D., & Thomas, M. (2011). Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, 366(1566), 863–877.
- Girón, G. (2003). Melanoma Maligno: Relación con el estroma y la dinámica de su comunicación intercelular. *Dermatología Venezolana*, 41(4), 4–14.
- Graf, J., Hodgson, R., & van Daal, A. (2005). Single Nucleotide Polymorphisms in the MATP Gene Are Associated With Normal Human Pigmentation Variation. *Human Mutation*, 25(3), 278–284.
- Greaves, M. (2014). Was Skin Cancer a Selective Force for Black Pigmentation in Early Hominin Evolution? *Proceedings of the Royal Society*, 281(1781), 20132955.
- Green, R. E., Krause, J., Briggs, A., Maricic, T., Hsi-Yang Fritz, M., Hanes, N., Durand, E., Malaspina, A. S., Jensen, J., Marques-Bonet, T., Can, A., Prüfer, K., Meyer, M., Burbano, H. A., Good, J. M., Schultz, R., Aximu-Petri, A., Butthof, A., Höber, B., ... Pääbo, S. (2016). A Draft Sequence of the Neandertal Genome. *Science*, 328(5979), 710–722.
- Green, R. E., Krause, J., Ptak, S. E., Briggs, A. W., Ronan, M. T., Simons, J. F., & Du, L. (2006). Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA. *Science*, 311(5764), 330–336.
- Haldane, J. B. S. (1932). *The Causes of Evolution*. Longmans, Green and Co.
- Hall, K., Cohn, B. A. A., Zilman, A. L., & Cohn, B. A. A. (1988). The adaptive response of human skin to the savanna. *Human Evolution*, 3(5), 397–409.
- Hancock, A., & Di Rienzo, A. (2008). Detecting the Genetic Signature of Natural Selection in Human Populations: Models, Methods and Data. *Annual Review of Anthropology*, 37, 197–206.

- Harding, R. M., Healy, E., Ray, A. J., Ellis, N. S., Flanagan, N., Todd, C., Dixon, C., Sajantila, A., Jackson, I. J., Birch-machin, M. A., Rees, J. L., Birch, M., & Rees, J. L. (2000). Evidence for Variable Selective Pressures at MC1R. *American Journal of Human Genetics*, *66*(4), 1351–1361.
- Harrison, A. (1973). Differences in Human Pigmentation: Measurement, Geographic Variation, and Causes. *Journal of Investigative Dermatology*, *60*(6), 418–426.
- Harrison, G. A., & Owen, J. J. T. (1964). Studies on the inheritance of human skin colour. *Annals of Human Genetics*, *28*(1–3), 27–37.
- Hearing, V., & Tsukamoto, K. (1991). Enzymatic Control of Pigmentation in Mammals. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *5*(14), 2902–2909.
- Hedrick, P. (2011). Selection. In *Genetics of Populations*. Jones and Bartlett.
- Hernando, B., Sanz-Page, E., Pitarch, G., Mahiques, L., Valcuende-Cavero, F., & Martinez-Cadenas, C. (2018). Genetic variants associated with skin photosensitivity in a southern European population from Spain. *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*, *34*(6), 415–422. <https://doi.org/10.1111/phpp.12412>
- Hider, J. L., Gittelman, R. M., Shah, T., Edwards, M., Rosenbloom, A., Akey, J. M., & Parra, E. J. (2013). Exploring signatures of positive selection in pigmentation candidate genes in populations of East Asian ancestry. *BMC Evolutionary Biology*, *13*(150), 1–10.
- Ibarrola-Villalba, M., Hu, H.-H., Guedj, M., Fernadez, L., Descamps, V., Basset-Seguín, N., Bagot, M., Bensussan, A., Saiag, P., Fagnoli, M. C., Peris, K., Aviles, J., Lluch, A., Ribas, G., & Soufir, N. (2012). MC1R, SLC45A2 and TYR Genetic Variants Involved in Melanoma Susceptibility in Southern European Populations: Results from a Meta-Analysis. *European Journal of Cancer*, *48*(14), 2183–2191.
- Jablonka, E. (2005). *Evolution in Four Dimensions*. MIT Press.
- Jablonski, N. (2004). The Evolution of Human Skin and Skin Color. *Annual Review of Anthropology*, *33*(1), 585–623.
- Jablonski, N. (2006). Sweat. In *Skin: A natural history*. University of California Press.
- Jablonski, N. (2013). Color. In *Skin: A natural history* (2nd. ed., pp. 76–96). University of California Press.
- Jablonski, N. (2017). The colours of humanity: the evolution of pigmentation in the human lineage. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, *372*, 1–8.
- Jablonski, N., & Chaplin, G. (2000). The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution*, *39*(1), 57–106.
- Jablonski, N., & Chaplin, G. (2010). Human Skin Pigmentation as an Adaptation to UV Radiation. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences*, *107*(2),

- 8962–8968.
- Jablonski, N., & Chaplin, G. (2014). Skin Cancer Was Not a Potent Selective Force in the Evolution of Protective Pigmentation in Early Hominins. *Proceedings of the Royal Society. Biological Sciences*, 281(1789), 1–4.
- Jeong, C., Di Rienzo, A., & Rienzo, A. Di. (2014). Adaptations to Local Environments in Modern Human Populations. *Current Opinion in Genetics and Development*, 29(12), 1–8.
- Jobling, M. (2014). Trouble at the races. *Investigative Genetics*, 5(10), 14–15.
- Jobling, M., Hollox, E., Hurles, M., Kivisild, T., & Tyler-Smith, C. (2014). *Human Evolutionary Genetics*. Garland Science.
- Jurado Santa Cruz, F. (2003). Vitiligo. *Revista de La Facultad de Medicina de La UNAM*, 46(4), 152–156.
- Kalla, A. K. (1974). *Human Skin Pigmentation , Its Genetics and Variation*. 300, 289–300.
- Kayser, M., & Schneider, P. M. (2009). DNA-based prediction of human externally visible characteristics in forensics : Motivations , scientific challenges , and ethical considerations. *Forensic Science International: Genetics*, 3(3), 154–161.
- Kittles, R. (1995). Nature, Origin, and Variation of Human Pigmentation. *Journal of Black Studies*, 26(1), 36–61.
- Klug, W., Cummings, M., & Spencer, C. (2006). *Conceptos de Genética*. Pearson Education.
- Kobayashi, H., & Kohshima, S. (2001). Unique morphology of the human eye and its adaptive meaning: Comparative studies on external morphology of the primate eye. *Journal of Human Evolution*, 40(5), 419–435.
- Kobayashi, H., & Kohshima, S. (2008). Evolution of the Human Eye as a Device for Communication. *Primate Origins of Human Cognition and Behavior*, 383–401.
- Kobayashi, T., Urabe, K., Winder, A., Jiménez-Cervantes, C., Imokawa, G., Brewington, T., Solano, F., García-Borrón, J. C., & Hearing, V. (1994). Tyrosinase Related Protein 1 (TRP1) Functions as a DHICA Oxidase in Melanin Biosynthesis. *Journal of the European Molecular Biology Organization*, 13(24), 5818–5825.
- Laland, K., Uller, T., Feldman, M. W., Sterelny, K., Mu, G. B., Uller, T., & Moczek, A. (2015). The extended evolutionary synthesis: its structure, assumptions and predictions. *Proceedings of the Royal Society. Biological Sciences*, 282, 1–14.
- Laland, K., Uller, T., Feldman, M., Sterelny, K., Müller, G., Moczek, A., Jablonka, E., Odling-Smee, J., Wray, G. A., Hoekstra, H. E., Futuyma, D., Lenski, R., Mackay, T., Schluter, D., & Strassmann, J. (2014). Does evolutionary theory need a rethink? *Nature*, 514(7521), 4–7.
- Lalueza-Fox, C., Römpler, H., Caramelli, D., Stäubert, C., Catalano, G., Hughes,

- D., Rohland, N., Pilli, E., Longo, L., Condemi, S., De la Rasilla, M., Fortea, J., Rosas, A., Stoneking, M., Schöneberg, T., Bertrandpetit, J., & Hofreiter, M. (2007). A Melanocortin 1 Receptor Allele Suggests Varying Pigmentation Among Neanderthals. *Science*, 318(5855), 1453–1455.
- Lamason, R., Mohideen, M.-A., Mest, J., Wong, A., Norton, H., Aros, M., Juryneec, M., Mao, X., Humphreville, V., Humbert, J., Sinha, S., Moore, J., Jagadeeswaran, P., Zhao, W., Ning, G., Makalowska, I., McKeigue, P., O'Donnell, D., Kittles, R., ... Cheng, K. (2005). SLC24A5, a Putative Cation Exchanger, Affects Pigmentation in Zebrafish and Humans. *Science*, 310(5755), 1782–1786.
- Lasisi, T., Ito, S., Wakamatsu, K., & Shaw, C. (2016). Quantifying Variation in Human Scalp Hair Fiber Shape and Pigmentation. *American Journal of Physical Anthropology*, 160(2), 341–352.
- Lewontin, R. (2000). *Genes, organismo y ambiente. La relación de causa y efecto en biología* (1st ed.). Gedisa.
- Li, J. Z., Absher, D., Tang, H., Southwick, A., Casto, A., Ramachandran, S., Cann, H., Barsh, G., Feldman, M., Cavalli-Sforza, L. L., & Myers, R. (2008). Worldwide Human Relationships Inferred from Genome-Wide Patterns of Variation. *Science*, 319(1100), 1100–1104.
<https://doi.org/10.1126/science.1153717>
- Lieberman, L., Hampton, R., Littlefield, A., & Hallead, G. (1992). Race in Biology and Anthropology: A Study of College Texts and Professors. *Journal of Research in Science Teaching*, 29(3), 301–321.
- Liu, F., van Duijin, K., Vingerling, J., Hofman, A., Uitterlinden, A., Janssens, C., & Kayser, M. (2009). Eye Color and the Prediction of Complex Phenotypes from Genotypes. *Current Biology*, 19(5), 192–193.
- Liu, F., Wollstein, A., Hysi, P., Ankra-Badu, G., Spector, T., Park, D., Zhu, G., Larsson, M., Duffy, D., Montgomery, G., Mackey, D., Walsh, S., Lao, O., Hofman, A., Rivadeneira, F., Vingerling, J., Uitterlinden, A., Martin, N., Hammond, C., & Kayser, M. (2010). Digital Quantification of Human Eye Color Highlights Genetic Association of Three New Loci. *Public Library of Science*, 6(5), 1–15.
- Liu, Y., Wakamatsu, K., Ito, S., Adhyuri, B., Cheng, C.-Y., Bowers, C., & Simon, J. (2005). Comparison of Structural and Chemical Properties of Black and Red Human Hair Melanosomes. *Photochemistry and Photobiology*, 81(1), 135–144.
- Loomis, W. F. (1967). Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science*, 157(3788), 501–506.
- López, S., García, Ó., Yurrebaso, I., Flores, C., Acosta-Herrera, M., Chen, H., Gardeazabal, J., Careaga, J. M., Boyano, M. D., Sánchez, A., Ratón-Nieto, J. A., Sevilla, A., Smith-Zubiaga, I., García De Galdeano, A., Martínez-Cadenas, C., Izagirre, N., De La Rúa, C., & Alonso, S. (2014). The Interplay

- between natural selection and susceptibility to melanoma on allele 374F of SLC45A2 gene in a south European population. *PLoS ONE*, 9(8).
- Madrigal, L., & Kelly, W. (2007). Human Skin-Color Sexual Dimorphism: A Test of the Sexual Selection Hypothesis. *American Journal of Physical Anthropology*, 133(1), 470–482.
- Mantoux, F., & Ortonne, J. P. (2003). Fisiología del Sistema Pigmentario. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Dermatología*, 37(3), 1–10.
- Maroñas, O., Phillips, C., Söchtig, J., Gomez-Tato, A., Cruz, R., Carracedo, A., Fondevila, M., Ruiz, Y., Casares de Cal, M., & Lareu, M. (2014). Genetics Development of a forensic skin colour predictive test. *Forensic Science International: Genetics*, 13(11), 34–44.
- Marques, O. (2011). *Practical Image and Video Processing Using MATLAB*. Wiley.
- Martin, A., Lin, M., Granka, J., Gignoux, C., Bustamante, C., & Henn, B. (2017). An unexpectedly complex architecture for skin pigmentation in Africans. *Cell*, 171(6), 1340–1353.
- Mathieson, I., Lazaridis, I., Rohland, N., Mallick, S., Patterson, N., Roodenberg, S. A., Harney, E., Stewardson, K., Fernandes, D., Novak, M., Sirak, K., Gamba, C., Jones, E. R., Llamas, B., Dryomov, S., Pickrell, J., Arsuaga, J. L., De Castro, J. M. B., Carbonell, E., ... Reich, D. (2015). Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians. *Nature*, 528(7583), 499–503.
- Meredith, P., Riesz, J., Meredith, P., & Riesz, J. (2004). Radiative Relaxation Quantum Yields for Synthetic Eumelanin. *Photochemistry and Photobiology*, 79(2), 211–216.
- Mitra, D., Luo, X., Morgan, A., Wang, J., Hoang, M., Lo, J., Guerrero, C., Lennerz, J., Mihm, M., Wargo, J., Robinson, K., Devi, S., Vanover, J., D’Orazio, J., McMahon, M., RBosenberg, M., Haigis, K., Wang, Y., & Fisher, D. (2012). An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background. *Nature*, 491(7424), 449–454.
- Montaudié, H., Berlotto, C., Balloti, R., & Passeron, T. (2014). Fisiología del Sistema Pigmentario. Melanogénesis. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Dermatología*, 48(1), 1–11.
- Moreno, A., & Sandoval, K. (2013). Diversidad Genómica en México. Pasado Indígena y Mestizaje. *Cuicuilco*, 58, 249–275.
- Murray, F. (1934). Pigmentation, Sunlight, and Nutritional Disease. *American Anthropologist*, 36(3), 438–445.
- Murray, N., Norton, H. L., & Parra, E. J. (2018). Distribution of two OCA2 polymorphisms associated with pigmentation in East-Asian populations. *Human Genome Variation*, 2(1), 1–5. <https://doi.org/10.1038/hgv.2015.58>
- Nan, H., Kraft, P., Qureshi, A. A., Guo, Q., Chen, C., Hankinson, S. E., Hu, F. B., Thomas, G., Hoover, R. N., Hunter, D. J., Han, J., Chanock, S., Hunter, D. J.,

- & Han, J. (2010). Genome-wide Association Study of Tanning Phenotype in a Population of European Ancestry. *Journal of Investigative Dermatology*, 129(9), 2250–2257.
- Norton, H., Edwards, M., Krithika, S., Johnson, M., Werren, E., & Parra, E. (2015). Quantitative Assessment of Skin, Hair, and Iris Variation in a Diverse Sample of Individuals and Associated Genetic Variation. *American Journal of Physical Anthropology*, 160(4), 570–581.
- Norton, H., Friedlaender, J., Merriwether, A., Koki, G., Mgone, C., & Shriver, M. (2006). Skin and Hair Pigmentation Variation in Island Melanesia. *American Journal of Physical Anthropology*, 130(2), 254–268.
- Norton, H., Kittles, R., Parra, E., McKeigue, P., Xianyun, M., Cheng, K., Canfield, V., Bradley, D., McEvoy, B., & Shriver, M. (2007). Genetic Evidence for the Convergent Evolution of Light Skin in Europeans and East Asians. *Molecular Biology and Evolution*, 24(3), 710–722.
- Oetting, W., Savage, S., Brott, M., & King, R. (2005). P Gene Mutations Associated with Oculocutaneous Albinism Type II (OCA2). *Human Mutation*, 25(3), 323–330.
- Pandel, R., Poljsak, B., Godic, A., & Dahmane, R. (2013). Skin Photoaging and the Role of Antioxidants in its Prevention. *International Scholarly Research Notice. Dermatology*, 9, 1–11.
- Panter-Brick, C. (2002). Sexual division of labor: Energetic and evolutionary scenarios. *American Journal of Human Biology*, 14(5), 627–640.
<https://doi.org/10.1002/ajhb.10074>
- Parra, E. (2007). Human Pigmentation Variation: Evolution, Genetic Basis, and Implications for Public Health. *Yearbook of Physical Anthropology*, 45, 85–105.
- Parra, E., Kittles, R. A., & Shriver, M. (2004). Implications of Correlations Between Skin Color and Genetic Ancestry for Biomedichal Research. *Nature Genetics*, 36(11), 54–59.
- Parrish, J. A., Jaenicke, K. F., & Anderson, R. R. (1982). Erythema and Melanogenesis Action Spectra of Normal Human Skin. *Photochemistry and Photobiology*, 36(2), 187–191.
- Paschou, P., Lewis, J., Javed, A., & Drineas, P. (2010). Ancestry informative markers for fine-scale individual assignment to worldwide populations. *Journal of Medical Genetics*, 47(12), 835–847.
- Pinho, C., & Hey, J. (2010). Divergence with Gene Flow: Models and Data. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 41, 215–230.
- Pospiech, E., Draus-Barini, J., Kupiec, T., Wjas-Pelc, A., & Branicki, W. (2011). Gene–gene Interactions Contribute to Eye Colour Variation in Humans. *Journal of Human Genetics*, 56(6), 447–455.
- Pospiech, E., Wojas-Pelc, A., Walsh, S., Liu, F., Maeda, H., Ishikawa, T., Skowron, M., Kayser, M., & Branicki, W. (2014). The common occurrence of epistasis

- in the determination of human pigmentation and its impact on DNA-based pigmentation phenotype prediction. *Forensic Science International: Genetics*, 11(7), 64–72.
- Prüfer, K., Racimo, F., Patterson, N., Jay, F., Sankararaman, S., Sawyer, S., Heinze, A., Renaud, G., Sudmant, P. H., Filippo, C. De, Li, H., Mallick, S., Dannemann, M., Fu, Q., Kircher, M., Kuhlwilm, M., Lachmann, M., Meyer, M., Ongyerth, M., ... Green, R. E. (2014). The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature*, 505(7481), 43–49.
- Quillen, E., Bauchet, M., Bigham, A., Delgado-Burbano, M., Faust, F., Klimentidis, Y., Mao, X., Stoneking, M., & Shriver, M. (2012). OPRM1 and EGFR Contribute to Skin Pigmentation Differences Between Indigenous Americans and Europeans. *Human Genetics*, 131(7), 1073–1080.
- Rebbeck, T., Kanetsky, P., Walker, A., Holmes, R., Halpern, A., Schuchter, L., Elder, D., & Guerry, D. (2002). P Gene as an Inherited Biomarker of Human Eye Color. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11(8), 782–784.
- Rees, J., & Harding, R. (2012). Understanding the Evolution of Human Pigmentation: Recent Contributions from Population Genetics. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(3 Part 2), 846–853.
- Rees, J. S., Castellano, S., & Andrés, A. M. (2020). The Genomics of Human Local Adaptation. *Trends in Genetics*, 36(6), 415–428.
- Relethford, J. (1997). Hemispheric Difference in Human Skin Color. *American Journal of Physical Anthropology*, 104(4), 449–457.
- Relethford, J. (2001). The scope of population genetics. In M. Cartmill & K. Brown (Eds.), *Human Population Genetics*. Wiley-Blackwell.
- Relethford, J. (2012). Models of Natural Selection. In *Human Population Genetics*. Wiley-Blackwell.
- Rivas, M., Rojas, E., Cortés, J., & Santander, E. (2002). Efecto de la altura en la radiación solar ultravioleta en Arica Norte de Chile. *Revista Facultad de Ingeniería UTA*, 10(9), 59–62.
- Roberts, D. F., & Kahlon, D. P. S. (1976). Environmental correlations of skin colour. *Annals of Human Biology*, 3(1), 11–22.
- Robins, A. H. (1991). *Biological perspectives on human pigmentation* (Vols. 7; 7., Issue Book, Whole). Cambridge University Press.
<http://arizona.summon.serialssolutions.com/2.0.0/link/0/eLvHCXMwY2AwNtlz0EUrEwwskILTUhINU02Mkk3ME4EFhIW5pWWyZUpymoVxYhJ4t3SAZViYcZSvkTdSAe8mxMCUmifKoODmGuLsoQvsPIYBG6jx0KGN-CRge9oS2KA3MRRjYAF211MIGBSMTFPNUxKTUiyTEi1NTFITE1OSzRPTjI0N Uy0SDUyNEgHORim->
- Rogers, A., Itlis, D., & Wooding, S. (2004). Genetic Variation at the MC1R Locus and the Time since Loss of Human Body Hair. *Current Anthropology*, 45(1), 105–108.
- Rosique, J., González-Apráiz, A., & Rebato, E. (1991). Influencia de la Menarquia

- Sobre la Pigmentación de la Piel. Un Estudio Transversal en Escolares Vizcainas. *KOBIE (Serie Ciencias Naturales)*, XX, 77–83.
- Ruiz-Linares, A., Adhikari, K., Acuña-Alonzo, V., Quinto-Sanchez, M., Claudia, J., Arias, W., Fuentes, M., Pizarro, M., Everardo, P., Francisco, D. A., Gómez-Valdés, J., León-Mimila, P., Hunemeier, T., Ramallo, V., Silva de Cerqueira, C., Burley, M.-W., Konca, E., Zagonel de Oliveira, M., Veronez, M. R., ... González-José, R. (2014). Admixture in Latin America: Geographic Structure, Phenotypic Diversity and Self-Perception of Ancestry Based on 7,342 Individuals. *Public Library of Science Genetics*, 10(9), e1004572.
- Ruiz, Y., Phillips, C., Gomez-Tato, A., Alvarez-Dios, J., Casares de Cal, M., Cruz, R., Maroñas, O., Söchtig, J., Fondevila, M., Rodriguez-Cid, M., Carracedo, A., & Lareu, M. V. (2013). Further development of forensic eye color predictive tests. *Forensic Science International: Genetics*, 7(1), 28–40.
- Sade, C. M. De, Baidelaire, J., & Liou, R. B. (2015). *Diminishing qualities in skin pigmentation quality from the North West Europe to North Africa*. 2(3), 62–64.
- Salzano, F. M. (2013). Evolution, the Key to Understand Life. Recent Research from Latin America. *Cuicuilco*, 20(58), 277–289.
- Schneider, P. M., Prainsack, B., & Kayser, M. (2019). The Use of Forensic DNA Phenotyping in Predicting Appearance and Biogeographic Ancestry. *Dtsch Arztebl Int*, 116(51–52), 873–880.
- Secretaria de Salud. (2011). *Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento del raquitismo carencial*.
- Seligman, C. G., & Parsons, F. G. (1914). The Cheddar Man: A Skeleton of Late Paleolithic. *The Great Britain Journal*, 241–263.
- Shriver, M., Parra, E., Dios, S., Bonilla, C., Norton, H., Jovel, C., Pfaff, C., Jones, C., Massac, A., Cameron, N., Baron, A., Jackson, T., Argyropoulos, G., Jin, L., Hoggart, C., McKeigue, P., & Kittles, R. (2003). Skin Pigmentation, Biogeographical Ancestry and Admixture Mapping. *Human Genetics*, 112, 387–399.
- Soejima, M., Tachida, H., Ishida, T., Sano, A., & Koda, Y. (2006). Evidence for Recent Positive Selection at the Human AIM1 Locus in a European Population. *Molecular Biology and Evolution*, 23(1), 179–188.
- Spencer, J., Chavan, B., Marles, L., Kauser, S., Rokos, H., & Schallreuter, K. (2005). A novel mechanism in control of human pigmentation by melanocyte-stimulating hormone and 7 tetrahydrobiopterin. *Journal of Endocrinology*, 187(2), 293–302.
- Spichenok, O., Budimljija, Z. M., Mitchell, A. A., Jenny, A., Kovacevic, L., Marjanovic, D., Caragine, T., Prinz, M., & Wurmbach, E. (2011). Prediction of Eye and Skin Color in Diverse Populations Using Seven SNPs. *Forensic Science International: Genetics*, 5(5), 472–478.
- Stranger, B. E., Stahl, E. A., & Raj, T. (2011). *Progress and Promise of Genome-*

- Wide Association Studies for Human Complex Trait Genetics*. 187(2), 367–383.
- Sturm, R., & Frudakis, T. (2004). Eye Colour: Portals into Pigmentation, Genes and Ancestry. *TRENDS in Genetics*, 20(8), 327–332.
- Sturm, R., & Larsson, M. (2009). Genetics of Human Iris Colour and Patterns. *Pigment Cell and Melanoma Research*, 22(5), 544–562.
- Terrel, J. E. (2019). Show and tell genetics: Diagnosis and Treatment. *Society for American Archaeology*, 19(1).
- Thacher, T. D., Fischer, P. R., Strand, M. A., & Pettifor, J. M. (2006). Nutritional rickets around the world: Causes and future directions. *Annals of Tropical Paediatrics*, 26(1), 1–16.
- Trangmar, S., & González-Alonso, J. (2019). Heat, Hydration and the Human Brain, Heart and Skeletal Muscles. *Sports Medicine*, 49, S69–S85.
- Ulivi, S., Mezzavilla, M., & Gasparini, P. (2013). Genetics of Eye Colours in Different Rural Populations on the Silk Road. *European Journal of Human Genetics*, 21(11), 1320–1323.
- Valenzuela, R., Henderson, M., Walsh, M., Garrison, N., Kelch, J., Cohen-Barak, O., Erickson, D., Meaney, J., Walsh, B., Cheng, K., Ito, S., Wakamatsu, K., Frudakis, T., Thomas, M., & Brilliant, M. (2013). Predicting Phenotype from Genotype : Normal Pigmentation. *Journal of Forensic Science*, 55(2), 315–322.
- van den Berghe P, P. F. (1986). Skin Color Preference, Sexual Dimorphism and Sexual Selection: A Case of Gene-Culture Coevolution? *Ethnic and Racial Studies*, 9, 87–113.
- Voight, B., Adams, A., Frisse, L., Qian, Y., Hudson, R., & Di Rienzo, A. (2005). Interrogating multiple aspects of variation in a full resequencing data set to infer human population size changes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(51), 18508–18513.
- Von Luschan, F. (1927). *Pueblos, razas, lenguas. Consideraciones antropológicas*. Buch-Gemeinschaft.
- Walsh, S., Liu, F., Ballantyne, K. N., Oven, M. Van, Lao, O., & Kayser, M. (2011). IrisPlex : A sensitive DNA tool for accurate prediction of blue and brown eye colour in the absence of ancestry information. *Forensic Science International: Genetics*, 5(3), 170–180.
- Walsh, S., Liu, F., Wollstein, A., Kovatski, L., Ralf, A., Kosiniak-Kamysz, A., Branicki, W., & Kayser, M. (2013). The HIrisPlex system for simultaneous prediction of hair and eye colour from DNA. *Forensic Science International: Genetics*, 7(1), 98–115.
- Waterston, K., Naysmith, L., & Rees, J. L. (2004). Physiological variation in the erythematous response to ultraviolet radiation and photoadaptation. *Journal of Investigative Dermatology*, 123(5), 958–964.
- Westerhof, W. (2007). Evolutionary, Biologic, and Social Aspects of Skin Color.

- Dermatology Clinics*, 25(3), 293–302.
- Wilde, S., Timpson, A., Kirsanow, K., Elke, K., Kayser, M., Unterländer, M., Hollfelder, N., Potekhina, I., Schier, W., Thomas, M., & Burger, J. (2014). Direct Evidence for Positive Selection of Skin, Hair and Eye Pigmentation in Europeans During the Last 5,000 y. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences*, 111(13), 4832–4837.
- Yamaguchi, K., Watanabe, C., Kawaguchi, A., Sato, T., Naka, I., Shindo, M., Moromizato, K., Aoki, K., Ishida, H., & Kimura, R. (2012). Association of melanocortin 1 receptor gene (MC1R) polymorphisms with skin reflectance and freckles in Japanese. *Journal of Human Genetics*, 57(11), 700–708. <https://doi.org/10.1038/jhg.2012.96>