



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

“COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS ALÉLICAS DE 232
VARIANTES DE SENTIDO ERRÓNEO EN GENES
CANDIDATOS RELACIONADOS CON
NEURODESARROLLO EN INDIVIDUOS SANOS DE
DISTINTAS REGIONES DE LA POBLACIÓN MEXICANA
Y CON OTRAS POBLACIONES DEL MUNDO”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

ANDREA GABRIELA GARCÍA RUEDA

TUTOR DE TESIS

DR. OSVALDO MÁXIMO MUTCHINICK BARINGOLTZ

CIUDAD DE MÉXICO

ENERO 2023





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.

1. DEDICATORIA

A mi familia, mis amigos, mi tutor y mis maestros.

A mí yo de 2019 que prometió algo.

Nunca le dijeron de qué se trataba,

solo dijo que sí.

Pero me imagino que tenía que ver con llegar aquí,

y con seguir adelante.

Así que, a seguir adelante.

Y por qué no, al Sr. Sullivan (mi gato).

Einmal ist keinmal,

Extrañaré la residencia, de poder, la volvería a hacer.

Agradecimientos

Si bien, tengo muchas personas a quienes agradecer y mucho más para estar agradecida, enlisto las que me vienen a la mente esta noche:

Primero que nada, gracias a mis padres, por su amor y por darme todo lo que podían y lo que no podían también.

A mis hermanos por alegrarme la vida, especialmente a mi hermano por luchar y no irse.

A mi tutor y maestro, el Dr. Mutchinick, por enseñarme mucho más que solo genética y despertar en mí grandes expectativas, que seguiré trabajando para poder cumplir.

A Andrea, Alejandra, David; y todos mis amigos que faltan por mencionar, que estuvieron estos tres años, aunque muchas veces yo no estaba.

A Tamara y Luis, el mejor equipo posible. Por ser mi apoyo incondicional, maestros y cómplices.

A Quetzally, por pintarme la vida de morado y enseñarme que hay un mundo por aprender.

Al Dr. Morales, por su paciencia y apoyo.

Al Instituto y al departamento de genética, por ser mi hogar durante esta etapa.

RESUMEN

Introducción: México tiene una estructura poblacional heterogénea. El 90% es de origen mestizo con herencia genómica de indígenas, españoles y africanos, con distribución distinta entre regiones del país. La descripción de la variabilidad genética en distintas poblaciones es importante para la aplicación de la medicina genómica, sin embargo, la inclusión de individuos mexicanos y el conocimiento de su región de origen es limitado en la mayoría de las bases internacionales.

Objetivos: Determinar y comparar la frecuencia alélica (FA) de variantes de un solo nucleótido (SNVs) en genes candidatos de mielomeningocele entre diferentes regiones de México y con las reportadas en otras poblaciones.

Métodos: Se analizaron genotipos de 1500 individuos sanos no emparentados de 16 ciudades en 15 estados de México, en quienes se realizó microarreglos para 656 SNVs en 397 genes candidatos de mielomeningocele. Para el análisis se incluyeron variantes de sentido erróneo. Se aplicó cálculo FA utilizando PLINK según ciudad de origen. Utilizando la base gnomAD, se recopilaron las FA en distintas poblaciones (África, Latinoamérica, Europa y Asia Oriental). Se aplicó prueba de χ^2 para las comparaciones, considerando estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 232 SNVs de sentido erróneo en 182 genes para el análisis. Se encontró diferencia significativa en la distribución de las FA por ciudad en 105 SNVs (45.25%), que se agruparon en 95 patrones de regionalización diferentes. En 86 SNVs (81%) se observó una regionalización conformada por dos grupos. En 19 SNVs (18%), se observaron patrones idénticos de regionalización. Se encontraron DES globales y regionales en las FAs de SNVs con las otras poblaciones mencionadas.

Conclusión: Se confirmó una marcada variación en las FAs de distintos SNVs entre diferentes regiones de México y con otras poblaciones de diferentes países. Los resultados mencionados muestran la necesidad de un mayor conocimiento de la diversidad genómica de nuestra población en la investigación de posibles asociaciones con diversas enfermedades de etiología multifactorial.

ABSTRACT

Introduction: Mexico has a heterogeneous population structure, where 90% have a mestizo origin with genomic inheritance from indigenous, Spanish, and African, with different distribution between regions of the country. The description of genetic variability in other populations is essential for application in genomic medicine. However, the inclusion of Mexican individuals and the knowledge of their region of origin is limited in most international databases.

Objectives: Determine and compare the allele frequency (AF) of single nucleotide variants (SNVs) in myelomeningocele candidate genes between different regions of Mexico and with those reported in other populations.

Methods: Genotypes of 1500 unrelated healthy individuals from 16 cities in 15 states of Mexico were analyzed, in whom microarray was performed for 656 SNVs in 397 myelomeningocele candidate genes. Missense variants were included in the analysis. AFs were calculated using PLINK according to the city of origin. The gnomAD database AFs from different populations (Africa, Latin America, Europe, and East Asia) were used for comparisons. The chi² test was applied for the comparisons, considering $p < 0.05$ statistically significant.

Results: 232 missense SNVs in 182 genes were included for Analysis. A significant difference was found in the distribution of AFs by the city in 105 SNVs (45.25%), which were grouped into 95 different regionalization patterns. Two groups conformed to the regionalization pattern in 86 SNVs (81%). In 19 SNVs (18%), identical patterns of regionalization were observed. Global and regional DESs were found in the AFs of SNVs with the other mentioned populations.

Conclusion: A marked variation in the AFs of different SNVs was confirmed between different regions of Mexico and with other countries. The results mentioned above show the need to increase the knowledge of the genomic diversity of our population in the investigation of possible associations with various diseases of multifactorial etiology.

2. ÍNDICE

1.	DEDICATORIA.....	2
2.	ÍNDICE.....	6
3.	ÍNDICE DE TABLAS.....	7
4.	ÍNDICE DE FIGURAS	7
5.	ABREVIATURAS	9
1.	MARCO TEÓRICO	11
1.1	Estudio del Genoma Humano	11
1.1.A	Genética de Poblaciones	11
1.1.A.1	Definición.....	11
1.1.A.2	Conceptos generales de genética de población	11
1.1.A.2.1	Frecuencia genotípica	12
1.1.A.2.2	Frecuencia alélica	12
1.1.A.3	Variación génica de las poblaciones humanas	13
1.1.B	Análisis de la estructura de una población	15
1.2	Estructura de las poblaciones de América	16
1.2.A	Estructura de la población mexicana	19
1.3	Bases de datos y herramientas para estudio del genoma humano.....	22
1.3.A	Bases de datos de población de referencia	22
1.4	Factores genéticos en defectos del cierre del tubo neural	23
7.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	26
8.	HIPÓTESIS	28
9.	OBJETIVOS.....	28
9.1.	Objetivo general.....	28
9.2.	Objetivos específicos	28
10.	MATERIAL Y MÉTODOS	29
5.1	Diseño del estudio	29
5.1	Diseño de la muestra	29
5.2	Criterios de inclusión.....	31
5.3	Cálculo de frecuencias alélicas.....	32
5.4	Obtención de frecuencias alélicas de otras poblaciones del mundo.....	32
5.5	Análisis estadístico	32
5.5.A	Comparación de frecuencias alélicas entre regiones de México y formación de patrones de regionalización.....	32

5.5.B Comparación de las frecuencias alélicas de México con otras poblaciones del mundo.	33
6. RESULTADOS	34
6.1 Descripción de las características de las variantes incluidas en el microarreglo	34
6.1.A Distribución de los loci de las variantes de sentido erróneo	34
6.1.B Genes y vías metabólicas implicadas en las variantes de sentido erróneo	35
6.2 Descripción de las ciudades/estados de origen de la muestra	40
6.3 Cálculo de equilibrio de Hardy-Weinberg	41
6.4 Cálculo de las FA de los SNV de sentido erróneo	42
6.5 Comparación estadística de las FA entre las distintas ciudades/estados	46
6.6 Formación de clústeres de regionalización por grupos de ciudad/estado	46
6.7 Comparación de las frecuencias alélicas identificadas en la muestra con las reportadas en otras poblaciones del mundo	86
7. DISCUSIÓN	93
8. CONCLUSIONES	102
9. REFERENCIAS	103
10. ANEXOS	109

3. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Lista de los 397 genes candidatos a neurodesarrollo y número de variantes por gen incluidos en el microarreglo por diseño.	30
Tabla 2. Número de genes y número de variantes incluidas por cada cromosoma	31
Tabla 3. Número de variantes por consecuencia de acuerdo con el análisis VEP.	35
Tabla 4. Vías moleculares relacionadas con los 182 genes incluidos y número identificador rs de cada variante de sentido erróneo.	38
Tabla 5. Número de individuos genotipificados incluidos en el estudio de acuerdo con la ciudad/estado de origen	41
Tabla 6. SNVs, gen al que corresponden y valor de p de las variantes que no se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg	42
Tabla 7. Representación por mapa de calor de la distribución y frecuencias alélicas por estado de SNV con DES $p < 0.001$. El color rojo representa mayor frecuencia alélica (FA). La FA se presenta en proporción	43
Tabla 8. Tabla 5. Comparación de las frecuencias alélicas de los 40 SNVs con otras poblaciones reportadas en gnomAD	87
Anexo I: Equilibrio de Hardy-Weinberg para las 232 variantes de sentido erróneo	109

4. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación de la migración hacia el continente americano hace 23 000 años. [Adaptado de Raghavan M. Science. (2015)]	18
--	----

Figura 2. Complejidad de la ancestría genética de las poblaciones americanas [Adaptado de Ongaro L. <i>Current Biology</i> (2019)].	19
Figura 3. Mapa de proporciones promedio de ancestría europea (rojo), indígena (gris) y africana (verde) por estado en México [Adaptado de Moreno-Estrada. <i>Science</i> (2014)].	21
Figura 4. Prevalencia por 10,000 de Espina bífida aislada de 1978 a 2019 en recién nacidos vivos. [Reproducción de Datos de RYVEMCE, 2021.]	24
Figura 5. Algoritmo metodológico.	33
Figura 6. Mapa de la distribución de los loci de los 182 genes con variantes de sentido erróneo incluidos en el análisis.	37
Figura 7.1 Patrones de regionalización de SNVs con DES de cromosoma 1.	48
Figura 7.2 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 2.	51
Figura 7.3 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 3.	52
Figura 7.4 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 4.	53
Figura 7.5 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 5.	55
Figura 7.6 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 6.	58
Figura 7.7 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 7.	60
Figura 7.8 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 8.	62
Figura 7.9 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 9.	64
Figura 7.10 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 10.	65
Figura 7.12 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 12.	66
Figura 7.13 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 13.	67
Figura 7.14 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 14.	68
Figura 7.15 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 15.	70
Figura 7.16 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 16.	71
Figura 7.17 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 17.	74
Figura 7.18 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 18.	76
Figura 7.19 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 19.	77
Figura 7.20 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 20.	78
Figura 7.21 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 21.	79
Figura 7.22 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 22.	80
Figura 8. Representación gráfica de los patrones de regionalizaciones que se repiten en más de una variante, identificador rs, FA, y valor de p del análisis bivariado entre grupos de las variantes involucradas.	85

5. ABREVIATURAS

A1: Alelo de menor frecuencia.	GUA: Guanajuato
A2: alelo de mayor frecuencia.	ZAC: Zacatecas
FA: frecuencia alélica.	JAL: Jalisco
DES: diferencia estadísticamente significativa.	DUR: Durango
SNV: Variante de Nucleótido Único por sus siglas en inglés single nucleotide variant	SON: Sonora
SNP: Polimorfismo de Nucleótido Único por sus siglas en inglés single nucleotide polymorphism	SER: Seri
Pb: Par(es) de bas(es)	TAR: Tarahumara
ACP: Análisis de componentes principales	TEP: Tepehuano
ACB: Africanos Caribeños en Barbados	HUI: Huichol
ASW: americanos de ascendencia africana en el suroeste	NAJ: Nahua (Jalisco)
MXL: personas con ascendencia mexicana de Los Ángeles en Estados Unidos de Norte América	PUR: Purepecha
CLM: colombianos de Medellín	TOT: Totonac
AfroAme: afroamericanos	NXP: Nahua (Puebla)
EuroAme: euroamericanos	NFM: Nahua (Trios)
PUR: puertorriqueños originarios de Puerto Rico	NAG: Nahua (Guerrero)
PEL: peruanos originarios de Lima	TRQ: Triqui
YUC: Yucatan	ZAP.N: Zapoteco (Norte)
CAM: Campeche	ZAP.S: Zapotec (Sur)
OAX: Oaxaca	MAZ: Mazateco
VER: Veracruz	TZT: Tzotzil
GUE: Guerrero	TOJ: Tojolabal
TAM: Tamaulipas	LAC: Lacandon
	MYA.Q: Maya (Quintana Roo)
	MYA.C: Maya (Campeche)
	MYA.Y: Maya (Yucatan)
	ADN: ácido desoxirribonucleico
	ExAC: Exome Aggregation Consortium
	gnomAD: Genome Aggregation Database
	RNV: Recien Nacidos Vivos
	MMC: Mielomeningocele
	Hh: Hedgehog

PCP: polaridad celular planar
GWAS: estudio de asociación del genoma completo (Genome-wide association study por sus siglas en inglés)
VEP: Ensembl Variant Effect Predictor
UTR: Región no traducida (Untranslated región por sus siglas en inglés)
Tlal, Edo Mex: Tlalnepantla de Baz, Edo.Méx.
Neza, Edo Mex: Nezahualcóyotl, Edo.Méx.
Ags: Aguascalientes
Chis: Chipas
Chih: Chihuahua
Coah: Coahuila
Dgo: Durango
Gto: Guanajuato
Hgo: Hidalgo
Oax: Oaxaca
Jal: Jalisco
Q.Roo: Quintana Roo

Tams: Tamaulipas
Ver: Veracruz; Yuc
Yucatán; y Pue: Puebla.
FA% MX: Frecuencia alélica (FA) de la variante en la población estudiada en el presente trabajo
FA% gnomAD: FA reportada para cada SNV en gnomAD.
FA% Europa: FA reportada para cada SNV en población europea en gnomAD.
FA% África: FA reportada para cada SNV en población africana en gnomAD.
FA% Asia: FA reportada para cada SNV en población asiática en gnomAD.
FA% América: FA reportada para cada SNV en población americana en gnomAD.
FA% Ashkenazí: FA reportada para cada SNV en población judía Ashkenazí en gnomAD.
DCTN: Defecto de cierre del tubo neural

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Estudio del Genoma Humano

El rápido avance en la investigación del genoma humano ha generado nueva y amplia información nueva respecto a los mecanismos de evolución y variación entre las poblaciones.¹ Esta información es importante para la aplicación eficaz de la medicina genómica, el asesoramiento genético y prevención en enfermedades monogénicas y enfermedades multifactoriales con un componente genético significativo, con el fin de mejorar el su diagnóstico, tratamiento y atención personalizada.^{2,3}

Para aplicar de manera práctica estos datos genómicos, la genética de poblaciones provee de herramientas estadísticas y matemáticas para el estudio de la variación entre poblaciones que explique por qué algunos individuos presentan cierta enfermedad mientras otros se mantienen sanos.^{4,5}

1.1.A Genética de Poblaciones

1.1.A.1 Definición

La genética de poblaciones es la ciencia que estudia la composición genómica de los distintos organismos y su variación. Se enfoca en explicar el origen, frecuencia, distribución espaciotemporal y efecto fenotípico de la variación genética y las fuerzas microevolutivas que la influyen.^{5,6}

1.1.A.2 Conceptos generales de genética de población

El ADN tiene la propiedad esencia de replicarse y hacer copias de sí mismo, lo que significa que una vez que una secuencia de ADN existe en un individuo, esta puede transmitirse a la siguiente generación y a las generaciones posteriores hasta existir como copias idénticas en varios individuos diferentes simultáneamente.⁵ Una población es un grupo de individuos de la misma especie que viven y se reproducen dentro de un área y tiempo determinado ⁷ Una población que se reproduce tiene la

facultad de trascender en el espacio y el tiempo de manera concordante con el ADN, siendo, por medio de este, el objeto de estudio de la genética de poblaciones.⁵

1.1.A.2.1 Frecuencia genotípica

Una población específica está caracterizada por los genotípicas de los individuos que la integran. El genotipo de un individuo se refiere a los alelos específicos que porta en uno o más genes. La mayoría de los genes pueden tener múltiples alelos alternativos⁵, es decir una variante genómica en la posición de una base única en el ADN que lo compone, lo que se conoce como Variante de Nucleótido Único (SNV por sus siglas en inglés single nucleotide variant), antes conocidos como polimorfismos o Polimorfismo de Nucleótido Único (SNP por sus siglas en inglés single nucleotide polymorphisms).⁸ Estos múltiples SNVs pueden después combinarse durante la reproducción sexual para formar diferentes genotipos. Una forma de analizar los genotipos de los individuos dentro de una población es por medio de la frecuencia genotípica la cual se obtiene al dividir el número observado de cada genotipo entre el tamaño total de la muestra de individuos estudiados, con lo cual se puede evaluar el estado heterocigocidad y homocigocidad de distintos genes de los individuos dentro de la población y las implicaciones clínicas que esto puede tener en términos de salud o enfermedad.⁵

1.1.A.2.2 Frecuencia alélica

Otra manera de estudiar a una población con un mayor enfoque en la distribución de los alelos que comparten colectivamente los individuos de dicha población, lo que se conoce como *pool* génico, es con la frecuencia alélica (FA).⁵ La FA representa la frecuencia relativa de un alelo en comparación con la frecuencia total de todos los alelos en un locus marcador, es decir, el resultado de dividir el número de alelos de interés entre el número total de alelos muestreados. A nivel poblacional, representa la frecuencia relativa de alelos dentro de una población seleccionada y su error estándar refleja la variabilidad interindividual en una población. Es uno de los índices de población más importantes, ya que se refiere a los potenciales gametos portadores de diferentes composiciones alélicas

que pueden existir en una población y se ha aplicado ampliamente a la investigación genética y genómica.^{5,9}

1.1.A.3 Variación génica de las poblaciones humanas

La humanidad se compone de diversas poblaciones locales con diferentes grados de intercambio genético entre ellas¹⁰, este intercambio se conoce como *flujo génico*.¹¹ Este puede producir cambios en las frecuencias de la composición génica de los gametos e introduce variación dentro de las poblaciones.¹⁰ La variación génica está dada principalmente por el movimiento geográfico de individuos a poblaciones distintas, como es el caso de la migración.⁶ Así mismo, debe considerarse que las poblaciones tienen un tamaño finito, por lo que los cambios aleatorios en las frecuencias de la variación del contenido de los gametos se ven afectados por el número finito de eventos meióticos posibles para producir la próxima generación, esto se conoce como *deriva génica*. La deriva génica es más evidente cuando el número de copias de un alelo es pequeño, como en el caso de las mutaciones nuevas, que en su mayoría lleva a su pérdida, independientemente del efecto de la mutación, aunque condicionada por las características reproductivas de la población, como serían en el caso de la endogamia o la consanguinidad. Sin embargo, debido al importante crecimiento demográfico humano, ha aumentado la probabilidad de que las mutaciones nuevas persistan, incluso mutaciones deletéreas, y en comparación con otras especies, los humanos tienen una mayor frecuencia de variantes raras.¹²

Por lo tanto, gran parte de la estructura de las poblaciones humanas está determinada por el equilibrio entre el flujo de genes y la deriva genética.¹³ Donde la primera introduce nuevas variaciones dentro de una población reduciendo la variación genética con otras poblaciones, mientras que la segunda con el paso de las generaciones lleva a una pérdida de la variación genética dentro la población resultando en una mayor diferenciación genética entre las poblaciones.¹²

Otra fuente importante de variación está dada por la característica del ADN de mutar y recombinar, la cual puede ejercer varios tipos de variación a diferentes

niveles del genoma.⁵ En el caso de los SNPs, se estima que la tasa de mutación general del genoma humano para SNP es de 1.16×10^{-8} por par de base (pb) por generación⁵, considerando que el genoma tiene aproximadamente 3,117Mb¹⁴, cada gameto en promedio presenta cerca de 30 a 35 SNVs nuevas. Solo considerando a los SNPs, hasta 2023 existen 328 millones de SNPs registrados en la base de datos dbSNP.¹⁵

Además de los mecanismos naturales de variación génica, en el caso de la especie humana eventos históricos que ocurrieron en un pasado distante pueden dejar una huella génica en la estructura genética de la población. Ejemplos son los eventos de fragmentación, donde los ancestros de una población se dividen en dos o más grupos que se aíslan entre sí, teniendo un impacto en la estructura genética de cada grupo debido a deriva génica. Otro evento importante con efectos perdurables en una población son la expansión del rango geográfico ocupado por una población y las colonizaciones, en el que un subconjunto de una población se traslada a una nueva área geográfica y establece una nueva población, estos eventos incrementan el tamaño total de la especie durante largos períodos de tiempo y estableciendo nuevos patrones de aislamiento y flujo de genes.¹⁶ Así mismo, con el tiempo, la nueva subpoblación resultante puede generar genotipos semejantes al pequeño grupo poblacional inicial, los cuales pueden ser muy diferentes a la población original más grande, fenómeno conocido como efecto fundador.¹⁷

Los humanos en general muestran solo cantidades modestas de variación génica incluso a nivel global, y esta disminuye conforme se reduce el tamaño de la región estudiada.¹⁰ Las variantes más comunes son compartidas por poblaciones de todos los continentes, mientras que las variantes que generan gran parte de la diversidad genética son poco frecuentes y específicas de diferentes grupos de población, con un origen más reciente y restringidas a grupos relacionados, siendo responsables de los rasgos fenotípicos y ciertos riesgos específicos para cada población.¹⁸

1.1.B Análisis de la estructura de una población

En las poblaciones humanas, como en todos los organismos diploides con reproducción sexual, el apareamiento suele ser aleatorio siendo igualmente probable que los individuos se apareen generando descendencia, lo que se conoce como panmixia. La genética de población parte de este principio para el análisis y creación de modelos para estudiar la estructura de la población e identificar desviaciones a esta panmixia, independientemente de la causa.¹³

Una población panmíctica se define como cualquier grupo de individuos que tiene la posibilidad de apareamiento biológicamente reproductivo al azar y viven en un tiempo específico. El apareamiento se considera aleatorio si la probabilidad de producir descendencia es mayor que cero e igual para todos los pares posibles de individuos que componen dicha población.^{13,19}

Partiendo de inferir el apareamiento aleatorio en una población entonces la probabilidad de que un alelo aportado por la madre sea del tipo A es igual a la frecuencia poblacional del alelo A , lo mismo ocurre con los alelos aportados por el padre. Considerando la frecuencia (p) del alelo A , entonces $1-p$ corresponde a los alelos de tipo a (q) en dicha población, por lo que la probabilidad de que una descendencia sea del tipo AA , Aa y aa corresponde a los valores de p^2 , $2p(1-p)$ y $(1-p)^2$, representándose con la fórmula $p^2 + 2pq + q^2 = 1$. Cuando esta situación se cumple, se dice que la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE). Este principio establece que la variación genética en una población permanecerá constante de una generación a la siguiente en ausencia de factores perturbadores.^{6,13}

Sin embargo, la panmixia no se cumple en sentido estricto en la realidad de las poblaciones humanas, ya que presentan una distribución espacial que afecta la probabilidad de apareamiento de un par de individuos al azar, lo que genera una estructura particular de cada población. Así mismo, existen otros factores además de la ubicación geográfica que limitan al apareamiento azaroso en los humanos como pueden ser las diferencias lingüísticas, culturales, religiosas y étnicas.¹³

Diversas estrategias se han utilizado para el estudio de las estructuras poblacionales.¹³ Entre las primeras estrategias se realizó tipificación de los grupos sanguíneos humanos, ^{13,20} aloenzimas y marcadores de ADN como microsatélites. La secuenciación del genoma humano permitió acceder a un gran número de SNP humanos, así como a la secuencia del genoma humano.¹³

Con estos datos se han podido realizar análisis de la estructura de la población por medio de modelos como el análisis de componentes principales (ACP), en el que se identifican y ordenan ejes ortogonales (componentes principales), que capturen la variación de la muestra de modo que el primer componente principal represente el eje de mayor variación en los datos, y cada uno de los componentes principales posteriores representen el eje de mayor variación restante al proyectar los datos ortogonalmente contra el primer componente principal.^{10,13}

Todos los análisis de la estructura de la población se basan en muestras provenientes de una población mayor, por lo que los hallazgos en la población estratificada no reflejan necesariamente al total de los individuos, introduciendo cierto grado de incertidumbre al hacer inferencias sobre la población de la que se extrajo la muestra.^{5,13} Por lo que, para disminuir el error por muestreo, los estudios de poblaciones siempre son indirectos y se limitan a la información contenida en las muestras y son sensibles a los sesgos de muestreo, siendo necesario incluir a individuos de los distintos estratos de una población para una mayor representación.¹³

1.2 Estructura de las poblaciones de América

Las poblaciones nativas de América pasaron por una transición poblacional diferente y rápida. Estudios apuntan a que la mayoría de las poblaciones nativas americanas derivan de ancestros de Asia Oriental, específicamente, de un pequeño grupo de habitantes de Siberia que migraron durante el último gran periodo

glacial²¹, después, se movilizaron rápidamente por el eje norte-sur poblando los más de 16 mil kilómetros del continente.²²

Los estudios de ACP indican que la ascendencia de los siberianos occidentales actuales remonta aproximadamente en un 57% a las antiguas poblaciones euroasiáticas, así mismo los nativos americanos muestran también similitud génica con estos dos genomas antiguos, de modo que del 14% a 38% de los ancestros nativos americanos podrían haberse originado de esta población siberiana, y la mayoría de los ancestros nativos americanos restantes del este de Asia. Con el estudio de genomas de poblaciones actuales de Siberia, de nativos americanos y de Oceanía junto con más de 23 genomas de antiguos nativos americanos de entre 200 a 6000 años, se ha logrado concluir que todos los nativos americanos derivaron de una única migración desde Siberia que ocurrió hace más de 23 000 años en el Pleistoceno tardío, a través del noreste de Asia por el puente terrestre de Beringia.^{16,21}

Posteriormente, se agregó un flujo de genes de poblaciones provenientes de Asia y Oceanía a través de las poblaciones de Asia oriental, la cual se detuvo aproximadamente hace 12 000 años en el momento de la ruptura del puente de Beringia por el aumento del nivel del mar.¹⁶ La evidencia indica que los individuos de estas migraciones se encontraban al sur de las capas de hielo continentales de América del Norte hace más de un milenio y habían llegado a América del Sur aproximadamente hace 14 600 años²¹. Estos distintos grupos poblacionales, tras de llegar y distribuirse por el continente americano, produjeron una estructuración de la población entre las poblaciones nativas americanas.¹⁶ En la figura 1 se observa una representación de la ruta migratoria adaptada de Raghavan (2015).

Además de los movimientos poblacionales hacia el continente, la diversidad genética del continente americano fue afectada por eventos de flujo génico originados por la colonización, y más recientemente, por múltiples oleadas de migración.²³

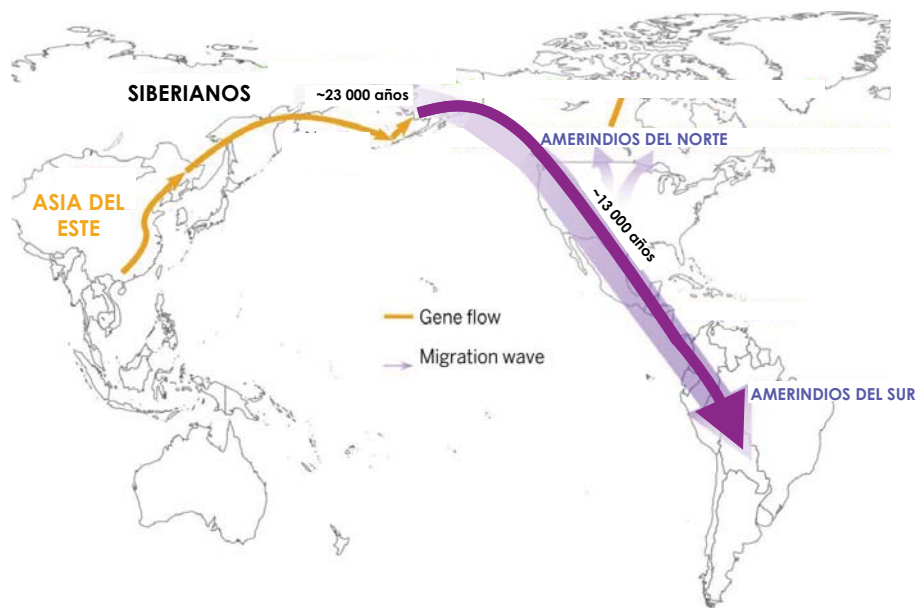


Figura 1. Representación de la migración hacia el continente americano hace 23 000 años. [Adaptado de Raghavan M. Science. (2015)]

Las flechas indican la ola migratoria proveniente de Siberia (morado). Con posterior flujo génico de grupos asiáticos orientales/inuit y australo-melanesios (amarillo).

Después del descubrimiento europeo del continente en 1492, las potencias de Europa occidental comenzaron un proceso de exploración y colonización que impactó a las poblaciones nativas debido a las guerras y nuevos patógenos, que disminuyeron su número. Además, el comercio atlántico de esclavos africanos, que tuvo lugar entre los siglos XVI y XIX, contribuyó a la diversidad genómica, principalmente con ascendencia de África Central Occidental, con una alta contribución de Senegal y Gambia en el Caribe, México y Colombia.²³

Adicionalmente, a finales del siglo XIX, debido a cuestiones económicas y de guerra, existieron nuevas olas migratorias desde regiones del sur y este de Europa, principalmente a Estados Unidos. Por lo que la mayoría de los individuos que viven en el continente americano albergan una sustancial proporción genómica proveniente de Europa y África, resultando en una compleja estructura genómica (Figura 2).²³

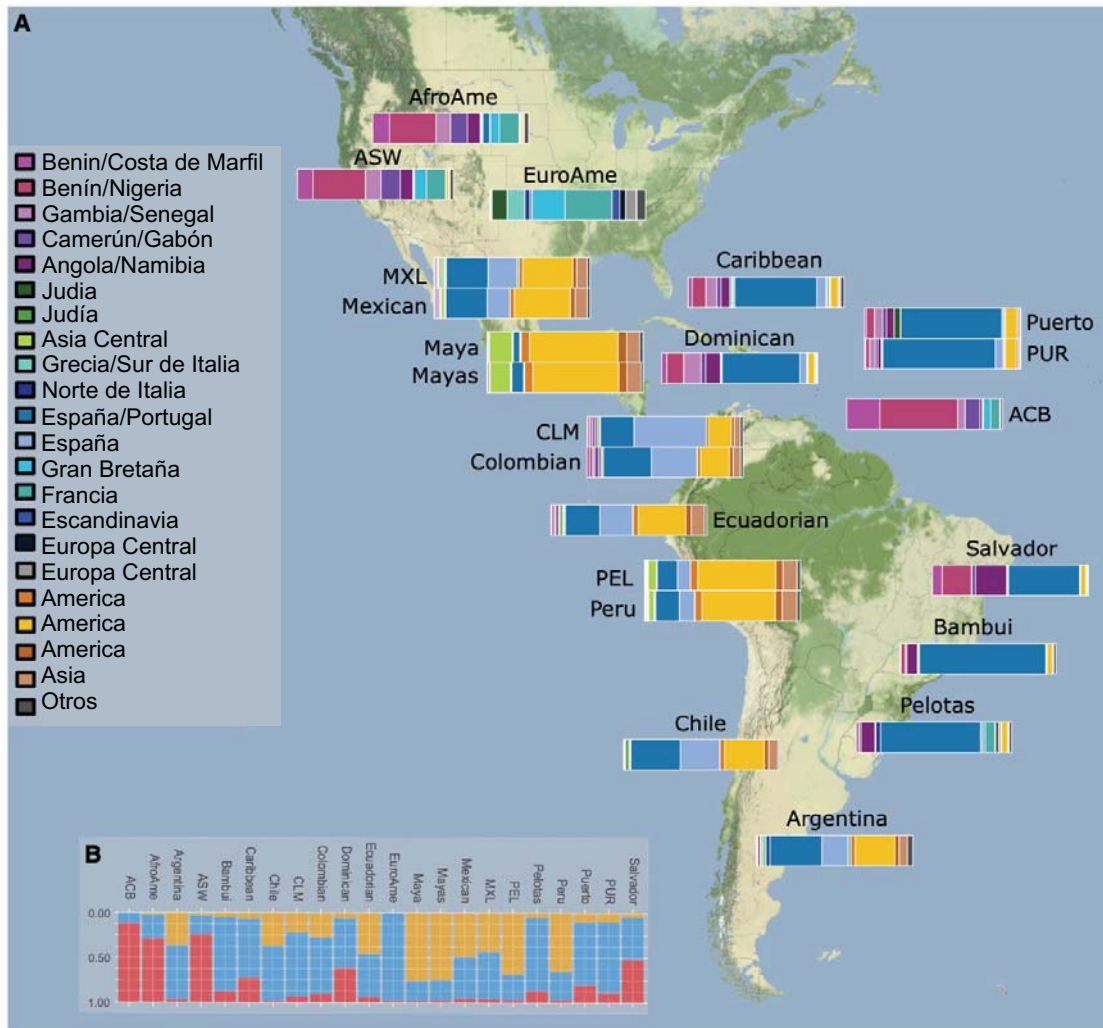


Figura 2. Complejidad de la ancestría genética de las poblaciones americanas [Adaptado de Ongaro L. *Current Biology* (2019)].

A) Gráficos de barras representando proporciones genéticas ancestrales para poblaciones de América. **B)** Proporción de ascendencia continental por población; África (rojo), Europa (azul) y América/Asia (amarillo). ACB: Africanos Caribeños en Barbados. ASW: americanos de ascendencia africana en el suroeste. MXL: personas con ascendencia mexicana de Los Ángeles en Estados Unidos de Norte América. CLM: colombianos de Medellín. AfroAme: afroamericanos. EuroAme: euroamericanos. PUR: puertorriqueños originarios de Puerto Rico. PEL: peruanos originarios de Lima

1.2.A Estructura de la población mexicana

La región que actualmente comprende México fue poblada por pequeños grupos de población que crecieron rápidamente después de que se implementó la agricultura en la región del centro.²⁴ El territorio se encontraba dividido en dos áreas culturales principales; Aridoamérica en el norte, principalmente habitada por

cazadores y recolectores, y Mesoamérica en el centro y sur donde se establecieron civilizaciones basadas en la agricultura entre 2500 a.C. y 1521 d.C.²⁵ Los grupos humanos se movilizaron por el territorio de manera que existía una menor densidad de población prehispánica en Aridoamérica, en contraste con una mayor densidad poblacional en Mesoamérica, en esencia secundaria a las condiciones climáticas más adecuadas de Mesoamérica.²⁴ Estudios utilizando genoma nuclear, DNA mitocondrial y ACP de sitios arqueológicos prehispánicos, han identificado que las poblaciones indígenas actuales de México exhiben una estructura geográfica que sigue una variación continúa noroeste-sureste, el cual concuerda con los datos genómicos prehispánicos, reflejando una conservación general de la estructura genética de estas poblaciones desde aproximadamente 1400 años. Estos datos han llevado a concluir que la división de la población entre norte y sur ocurrió entre 4000 y 10 000 años y fue precedida por múltiples eventos de mezcla entre ellos, propiciados por las rutas comerciales que contribuían a su movilidad.²⁵

La llegada de los españoles en el siglo XV tuvo un impacto importante en el panorama poblacional de todo el continente americano. La colonización y la presencia de 14 enfermedades epidémicas en México entre 1520 y 1600 llevó a la disminución de las poblaciones indígenas, que se calcula pudo ser desde el 35 al 50% o tan altas como el 90%.²⁶ A pesar de esto, en estudios de ancestría el tamaño del componente nativo americano en mexicanos no muestra evidencia de una disminución dramática tras la colonización, en contraste con otros países del continente.²³

Por su parte, el desarrollo económico en regiones del norte y occidente del país, impulsadas por la minería, que desde 1548, llevaron a la generación de nuevas ciudades mineras que atrajeron a un gran número de españoles a estados como Durango y Chihuahua.²⁴ Se ha reportado una baja proporción de ascendencia africana, con mayor concentración en las costas del país secundaria a la llegada de esclavos africanos, principalmente originarios de África Occidental, por la costa este y en menor proporción, por la costa de Acapulco.²⁰

Estos antecedentes históricos, son la consecuencia de que los mexicanos contemporáneos sean un grupo heterogéneo de poblaciones mixtas,³ de la cual, entre el 80 al 93% corresponde a los definidos como mestizos, cuya estructura se compone por la herencia genómica de tres grupos étnicos diferentes principales: indígenas (31-50%), españoles (45%-60%) y africanos (~5%).^{24,27} Sin embargo, la distribución de esta influencia migratoria es distinta para diferentes regiones del país (Figura 3). Se ha reportado que la ascendencia europea es mayor en el norte y oeste del país (~66,7%), mientras que, la ascendencia indígena es mayor en el centro y sureste (~50%).²⁴

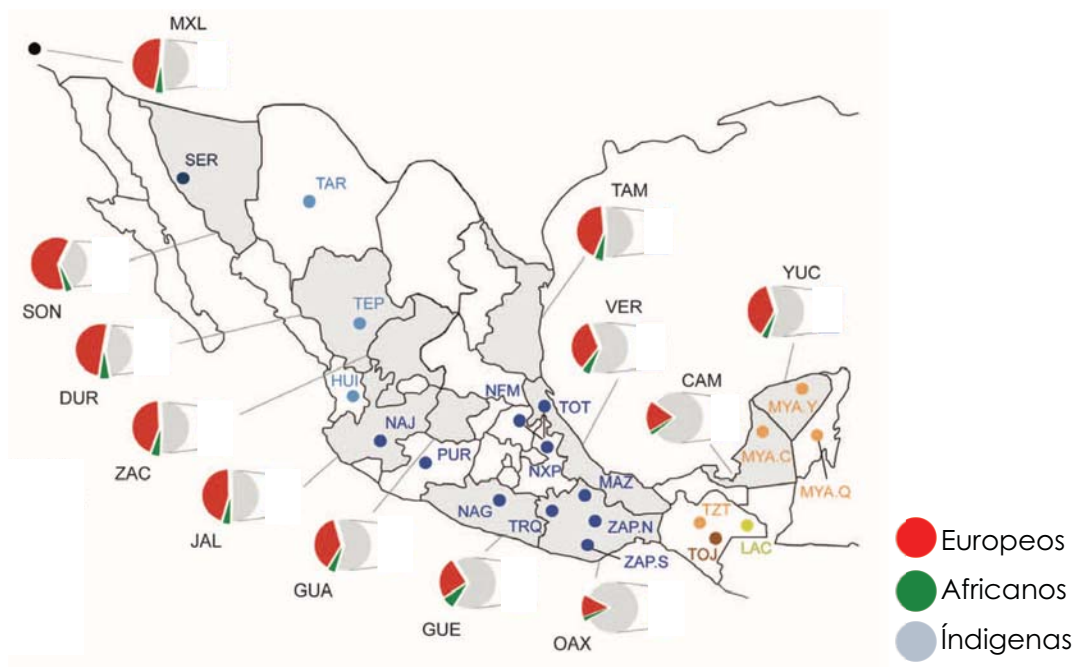


Figura 3. Mapa de proporciones promedio de ascendencia europea (rojo), indígena (gris) y africana (verde) por estado en México [Adaptado de Moreno-Estrada. *Science* (2014)].

Los puntos corresponden a poblaciones indígenas específicas. YUC: Yucatan, CAM: Campeche, OAX: Oaxaca, VER: Veracruz, GUE: Guerrero, TAM: Tamaulipas, GUA: Guanajuato, ZAC: Zacatecas, JAL: Jalisco, DUR: Durango, SON: Sonora, SER: Seri, TAR: Tarahumara, TEP: Tepehuano, HUI: Huichol, NAJ: Nahua (Jalisco), PUR: Purepecha, TOT: Totonac, NXP: Nahua (Puebla), NFM: Nahua (Trios), NAG: Nahua (Guerrero), TRQ: Triqui, ZAP.N: Zapoteco (Norte), ZAP.S: Zapotec (Sur), MAZ: Mazateco, TZT: Tzotzil, TOJ: Tojolabal, LAC: Lacandon, MYA.Q: Maya (Quintana Roo), MYA.C: Maya (Campeche), MYA.Y: Maya (Yucatan).

1.3 Bases de datos y herramientas para estudio del genoma humano

Diversos grupos de investigadores han dedicado sus esfuerzos a caracterizar el genoma de diversas poblaciones en el mundo para mejorar la comprensión de la variabilidad humana y la contribución genética en la salud.¹⁸

1.3.A Bases de datos de población de referencia

Las bases de datos de población de referencia son una herramienta para comprender la función biológica de la variación genética. Estas albergan datos sobre la frecuencia de las variantes dentro de la población, permitiendo distinguir variantes raras que tengan mayor probabilidad de influir en la salud o enfermedad, de los millones de variantes comunes y en gran parte benignas presentes en genoma de la mayoría de los humanos.²⁸

Desde que se completó la primera secuencia del genoma humano en abril de 2003 con el Proyecto del Genoma Humano,²⁹ ha sido necesaria la creación de bases de datos que proporcionan estimaciones de las frecuencias alélicas de variantes en todo el genoma a través de la generación y agregación de grandes colecciones de datos de secuenciación humana.²⁸

Uno de los pioneros en este objetivo fue el Proyecto Internacional HapMap³⁰ que publicó su primera fase en 2005, cuyo objetivo fue desarrollar un mapa de haplotipos del genoma humano. Este es un recurso que consta de 2.1 millones de genotipos de SNVs caracterizados en 1139 individuos de once poblaciones geográficamente diversas. Posteriormente, el consorcio del Proyecto 1000 Genomas (1000 Genomes Project Consortium), un consorcio de investigación internacional que se estableció en 2007 con el objetivo de secuenciar los genomas de 2,504 voluntarios de 26 poblaciones en África, Asia oriental, Europa, Asia meridional y América. El objetivo del proyecto era crear un catálogo de variantes genéticas con una frecuencia del 1% o menos en el genoma.¹⁸ A este siguieron proyectos como el Exome Sequencing Project, donde se secuenciaron 6500 individuos europeos y afroamericanos y se compartieron datos agregados en el Exome Variant Server.³¹

Sin embargo la necesidad de una base de datos poblacional más extensa y diversa llevó a la primera agregación a gran escala de datos de secuenciación existentes de 60 000 individuos, creando el Exome Aggregation Consortium (ExAC), publicado en 2014. El cual fue reemplazado por Genome Aggregation Database (gnomAD), conforme se agregaron nuevos datos genómicos. Actualmente gnomAD se compone de variantes de más de 195 000 individuos y es el conjunto de datos de población de referencia más utilizado. ²⁸

1.4 Factores genéticos en defectos del cierre del tubo neural

Los defectos de cierre del tubo neural (DCTN) son malformaciones congénitas que se desarrollan a partir de una anomalía en el cierre normal del tubo neural durante la neurulación, en la tercera y cuarta semana del desarrollo. El defecto resultante puede afectar las vértebras, la médula espinal, el cráneo y/o el cerebro. ^{32,33} Los dos tipos más comunes de DCTN son la espina bífida y la anencefalia. ³²

Es la segunda malformación congénita más frecuente en humanos, su prevalencia mundial es de aproximadamente de 1 en 1,000 recién nacidos vivos (RNV), ³² sin embargo, presenta gran variabilidad en su prevalencia entre países e incluso dentro de regiones de un mismo país, con prevalencias promedio reportadas en el Mediterráneo Oriental de 21,9 por 10 000 RNV, en el Sudeste Asiático de 15,8 por 10 000 RNV, en África de 11,7 por 10 000 RNV, América de 11,5 por 10 000 RNV, en Europa de 9,0 por 10 000 RNV y Pacífico Occidental de 6,9 por 10 000 nacimientos. En México la prevalencia es de 27.5 por 10 000 RNV. ^{34,35} La prevalencia de mielomeningocele (MMC) en distintos estados de la población mexicana se detallan en la Figura 4.



Figura 4. Prevalencia por 10,000 de Espina bífida aislada de 1978 a 2019 en recién nacidos vivos. [Reproducción de Datos de RYVEMCE, 2021.]

Estudios indican que los DCTN tienen un origen multifactorial siendo el resultado de una relación compleja entre factores genéticos y ambientales, que incluyen diabetes materna, hipertermia, anticonvulsivos, obesidad y toxinas,³⁶ además de múltiples variantes en genes que contribuyen en el cierre normal del tubo neural que dan a los DCTN una heredabilidad cercana al 70%. A pesar del componente genético, una proporción importante de los casos es prevenible con la fortificación y/o suplementación de ácido fólico, que previene en aproximadamente un 70-80% en poblaciones con alta prevalencia y entre el 50-60% en poblaciones de baja prevalencia.^{37,38}

En modelos murinos se han identificado vías de señalización que participan en el cierre normal del tubo neural, entre ellas destacan las vías Hedgehog (Hh) necesario para la correcta diferenciación en etapas embrionarias; la vía de polaridad celular planar (PCP) cuya inactivación lleva a defectos en la extensión convergente durante la embriogénesis temprana, lo que provoca que el tejido de la placa neural sea excesivamente ancho y corto y no pueda fusionarse adecuadamente en modelos murinos; la vía Wnt involucrada en el neurodesarrollo

durante la embriogénesis temprana; y la ciliogénesis, donde los cilios primarios son indispensables para la transducción de señales en las vías involucrada.^{37,39}

Estudios en humanos han identificado múltiples asociaciones en genes candidato en búsqueda de variantes raras que pudieran estar implicadas.^{37,39} En estos estudios se han propuesto variantes en los genes de transporte de folato en el ser humano donde al menos 12 nuevas variantes en *FOLR1*, *FOLR2* y *FOLR3*, pueden estar implicadas en los defectos del tubo neural.³⁷ Así como el la asociación de cinco variantes de los genes *COBL*, *DVL2*, *PLCB4*, *VANGL2* e *INVS* con distintos tipos de MMC. Estos estudios sugieren una posible correlación genotipo-fenotipo entre los tipos de DCTN y variantes raras.³⁹

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El 78% de los datos de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), provienen de individuos de origen europeo, siendo el ~71% reclutados de Estados Unidos de Norte América (EUA), Reino Unido e Islandia.² En contraste, sólo ~1% corresponden a hispanos de países latinoamericanos.⁴⁰ En conjunto los individuos de ascendencia africana, latinoamericana e indígena representan menos del 4% de todas las muestras incluidas en diferentes bases de datos, siendo en conjunto las poblaciones más vulnerables y subrepresentadas en estudios del genoma.⁴¹ En otros proyectos como el ExaC, el 8.6% de las muestras corresponde a individuos de ascendencia africana, 9.5% de ascendencia latinoamericana y 21.5% a individuos correspondientes a Asia (Sur, Este y Medio Oriente).

En el Proyecto 1000 Genomas, de los 2,504 voluntarios incluidos, solo 66 corresponden a ascendencia mexicana que habitaban en Los Ángeles, California, EUA.¹⁸ Caso similar ocurre en el Proyecto Internacional HapMap, donde entre los 2.1 millones de genotipos de SNVs caracterizados en 1,139 individuos de once poblaciones geográficamente diversas, únicamente 90 individuos son de ascendencia mexicana, también con residencia en Los Ángeles.³¹

Bases de datos genómicos mexicanos, como la publicada en Franklin Genoox⁴² y la que está aún en prueba piloto (OriGen),⁴³ enriquecerán la información al respecto. Sin embargo, son necesarios estudios que analicen la herencia genómica mexicana, especialmente la variabilidad entre poblaciones de diferentes estados/regiones del país, aumentando en todo lo posible esta información en nuestra población.

Otro factor que afecta la interpretación de estudios del genoma son las limitaciones en cuanto a la selección de las muestras analizadas, donde en su mayoría, las muestras provienen de una población mayor, por lo que los hallazgos

en la población estratificada no reflejan necesariamente al total de los individuos, introduciendo cierto un grado de incertidumbre al hacer inferencias sobre la población de la que se extrajo la muestra por sesgos de muestreo.^{5,13} Como se ha mencionado ya, la estructura genómica de México es particularmente compleja por efecto del flujo de genes provocada por la colonización y migración, por lo que realizar estudios del análisis de su estructura genómica que involucre a individuos de distintos estados del país es útil para crear una mayor representación de la población.

Así mismo, considerando la elevada prevalencia y predisposición genética a los DCTN en nuestra población, es importante investigar las frecuencias alélicas de SNVs correspondientes a genes candidato relacionados al neurodesarrollo en individuos sanos de diferentes regiones del país y compararlas entre sí y con poblaciones de otros países.

8. HIPÓTESIS

Las frecuencias alélicas de variantes de un solo nucleótido en genes relacionados a neurodesarrollo en población mexicana serán distintas entre distintas ciudades/estados del país y con aquellas descritas en otras poblaciones del mundo.

9. OBJETIVOS

9.1. Objetivo general

Identificar las frecuencias alélicas de variantes de un solo nucleótido correspondientes a genes candidato relacionados al neurodesarrollo en individuos sanos de diferentes regiones del país y compararlas entre sí y con poblaciones de otros países.

9.2. Objetivos específicos

- Determinar las frecuencias alélicas de variantes de un solo nucleótido específicas relacionados al neurodesarrollo en individuos no afectados por DCTN de la población mexicana que residen en diferentes estados del país.
- Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas (DES) entre las frecuencias alélicas identificadas entre diferentes ciudades/estados geográficos del país.
- Determinar si existen DES significativas entre las frecuencias alélicas identificadas en la población mexicana y las reportadas en otras poblaciones del mundo utilizando la base de datos pública gnomAD.

10. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, retroelectivo y transversal, en el cual se realizó un análisis de la genotipificación y distribución de las FAs de diversos SNVs, a partir de los datos obtenidos en un estudio previo de asociación génica basado en casos y controles, prospectivo, colaborativo y multicéntrico de 15 centros de Rehabilitación Infantil Teletón.

5.1 Diseño de la muestra

Se seleccionaron por conveniencia los resultados de genotipificación de 1500 individuos sanos no emparentados (500 mujeres adultas, 500 hombres adultos y 500 recién nacidos de ambos sexos), correspondientes a 16 ciudades de 15 estados del país, que fueron previamente reclutados como parte de un estudio de búsqueda de SNVs asociadas a MMC en familias nucleares mexicanas (tríos). Las muestras de ADN de todos estos individuos se analizaron por medio de un microarreglo por diseño (Illumina, San Diego, EUA) que incluyó 656 SNVs de 397 genes candidatos relacionados con neurodesarrollo, polaridad celular planar (vía WNT), migración celular, ciliogénesis, organización del citoesqueleto, biogénesis mitocondrial, respuesta inmune, regulación del ciclo celular, reparación del DNA, vías de metilación, quimiotaxis y metabolismo de folatos, ácidos orgánicos y lípidos. La lista completa de genes candidato incluidos se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Lista de los 397 genes candidatos a neurodesarrollo y número de variantes por gen incluidos en el microarreglo por diseño.

Gen (No. variantes)	Gen (No. variantes)	Gen (No. variantes)	Gen (No. variantes)	Gen (No. variantes)	Gen (No. variantes)	Gen (No. variantes)	Gen (No. variantes)
AARS2(2)	CD320(1)	DAAM1(2)	FOXC1(1)	IGF2(2)	NES(1)	PSMB3(1)	SLC7A6OS(1)
ACTC1(1)	CDH11(2)	DAAM2(3)	FOXD2(1)	INVS(1)	NEURL4(1)	PSMB4(2)	SNX9(2)
ACVR1(1)	CDH12(1)	DAB2IP(1)	FOXD3(1)	IRF6(2)	NEUROG2(2)	PSMB6(1)	SOD1(3)
ACVRL1(1)	CDH17(3)	DACT1(2)	FOXF1(1)	ISL1(1)	NODAL(1)	PSMB7(1)	SOD2(1)
ADSL(2)	CDH18(1)	DBN1(2)	FOXH1(1)	ITGB1BP1(1)	NOS1(1)	PSMB8(1)	SOX10(1)
ADSS(2)	CDH19(1)	DCHS1(2)	FOXRED2(1)	ITGB3(4)	NOS2(1)	PSMB9(1)	SOX11(1)
ADSSL1(2)	CDH22(1)	DCUN1D1(2)	FPGS(1)	ITPK1(1)	NOS3(1)	PSMC3(1)	SOX2T(1)
AKAP10(2)	CDH23(5)	DCUN1D2(1)	FRZB(1)	JAG1(4)	NRG1(1)	PSMC5(2)	SOX8(1)
AKR1D1(1)	CDH23(1)	DCUN1D3(1)	FTCD(2)	KDM6B(4)	OGG1(1)	PSMD2(2)	SOX9(1)
ALDH1A2(1)	CDH26(1)	DCUN1D5(1)	FTO(3)	KDR(1)	OPA1(1)	PSMD3(2)	SPRY2(2)
ALDH1L1(1)	CDH3(1)	DHFR(2)	FUZ(1)	KIF7(2)	P2RY12L(1)	PSMD4(1)	SPTLC1(1)
ALDH1L1(1)	CDH5(3)	DICER1(1)	FZD1(2)	KREMEN1(2)	PAICS(1)	PSMD5(2)	STIL(3)
ALDH1L2(2)	CDH6(2)	DKK2(2)	FZD10(1)	LAMA1(5)	PARD3(3)	PSMD6(1)	STIM1(2)
AMACR(5)	CDH8(1)	DKK4(1)	FZD4(1)	LAMA5(2)	PARD3B(1)	PTBP2(1)	STK4(2)
AP2A1(1)	CDH9(2)	DLL1(2)	FZD5(1)	LEP(3)	PAX3(4)	PTK7(1)	SUDS3(1)
APEX1(2)	CDKN2A(2)	DNM1L(4)	FZD6(4)	LEPR(2)	PCNT(4)	RAC1(1)	T(3)
APH1A(1)	CDON(4)	DNMT3A(1)	FZD7(1)	LHX4(1)	PCYT1A(3)	RAG1(1)	TAPBP(1)
APH1B(2)	CECR2(1)	DNMT3B(2)	GART(1)	PSMB8(1)	PDGFRA(5)	RASIP1(1)	TCF7L2(2)
ARID1A(2)	CELSR1(2)	DNMT3L(1)	GAS1(1)	LRP2(5)	PDPN(1)	RBL2(1)	TGN2(3)
ARVCF(2)	CELSR2(2)	DSCC1(1)	GATA5(3)	LRP5(2)	PEMT(1)	RBP2(1)	TFAP2A(4)
ASCL1(1)	CENPBD1(1)	DVL2(2)	GATA6(1)	LRP6(1)	PFAS(4)	RET(4)	TIMELESS(1)
ATF4(1)	CEP290(1)	DVL3(1)	GATAD2A(1)	LUZP1(1)	PHACTR4(1)	RFXANK(1)	TMEM67(1)
ATIC(1)	CES4A(1)	ECE1(2)	GDNF(1)	MAP3K1(2)	PHGDH(1)	RFXAP(1)	TP53(2)
ATXN10(1)	CETP(1)	EDN1(1)	GGH(1)	MAP3K10(1)	PHOX2B(1)	RGMA(1)	TPPP2(1)
AXIN1(3)	CFL1(1)	EDNRA(1)	GJA5(1)	MAP3K14(1)	PITX2(1)	RHOA(1)	TRDMT1(2)
B9D2(1)	CHDH(1)	EDNRB(1)	GLI3(2)	MAP3K2(2)	PKD1(1)	RMND1(1)	TSC1(1)
BBS4(1)	CHKB(1)	EGF(1)	GLIS3(1)	MAP3K4(1)	PLCB1(5)	ROCK2(1)	TULP3(2)
BCL10(2)	CHL1(1)	ELL3(1)	GNRH1(1)	MAP3K5(3)	PLCB2(2)	RPGRIP1L(2)	TXN2(2)
BCL2L11(2)	CIITA(1)	ENAH(1)	GPAM(1)	MAP3K8(1)	PLCB3(1)	RSPO2(2)	TYMS(1)
BHMT(3)	CITED2(1)	ENOSF1(2)	GPM6A(1)	MAPK10(1)	PLCB4(1)	RYR2(2)	UBD(3)
BHMT2(1)	CLIC4(1)	ENPP1(1)	GPR161(1)	MAPK9(1)	PLCD1(1)	SALL2(4)	VANGL1(6)
BMP2(1)	CMTM2(1)	EP300(4)	GRHL2(2)	MAT1A(2)	PLCG2(3)	SARDH(6)	VANGL2(3)
BMP4(1)	COBL(3)	EPB41L5(1)	GRHL3(1)	MAT2A(1)	PLOD3(1)	SCRIB(1)	WIF1(2)
BMP7(1)	COMT(2)	EPHA2(4)	GRIK5(1)	MGMT(2)	PLXNA2(3)	SDCCAG8(1)	WNT10B(1)
BOC(3)	COQ7(1)	EPHA3(1)	GRIN2A(1)	MMAA(1)	PMFBP1(1)	SETD2(2)	WNT11(1)
BRCA1(5)	CR2(3)	EPHB1(2)	H19(1)	MMAB(1)	PNPT1(1)	SFRP1(1)	WNT16(2)
BTG2(1)	CREBBP(1)	ERBB4(2)	HECA(1)	MTHFD1(3)	PODXL(3)	SFRP2(1)	WNT2(1)
BTRC(1)	CRELD1(1)	ERCC1(1)	HECTD1(3)	MTHFD1L(2)	PON1(2)	SHANK3(2)	WNT4(2)
C12orf65(1)	CSK(2)	ERCC2(1)	HERPUD1(1)	MTHFD2(1)	PON2(1)	SHCBP1(1)	WNT5B(1)
C2CD3(3)	CSNK1G1(1)	ERCC4(2)	HERPUD2(1)	MTHFR(3)	PPARG(1)	SHH(1)	WNT7A(1)
CARM1(1)	CSNK1G3(1)	ERCC5(3)	HES5(1)	MTHFS(1)	PPARGC1A(1)	SHMT1(2)	WNT8B(2)
CASP8(2)	CSNK2B(2)	F9(2)	HHIP(1)	MTR(3)	PRICKLE1(1)	SHMT2(1)	WNT9B(1)
CAT(1)	CTH(1)	FARS2(2)	HIF1A(1)	MTRR(4)	PRKCD(2)	SHROOM3(3)	XRCC1(3)
CBS(5)	CTHRC1(1)	FASTKD3(1)	HIF1AN(1)	MUT(2)	PRKD3(3)	SKI(1)	XRCC3(1)
CC2D2A(1)	CTNNA1(2)	FGF19(1)	HNF1B(1)	MYH6(1)	PRKX(2)	SLC16A1(1)	XRCC6BP1(1)
CCL2(3)	CTNNA3(1)	FOLH1(3)	HOXB7(1)	NAP1L2(1)	PSEN1(1)	SLC19A1(1)	ZIC2(1)
CCM2(3)	CTNNB1(3)	FOLR1(2)	HSD3B7(1)	NCAM1(4)	PSEN2(2)	SLC25A32(1)	ZIC3(2)
CD19(1)	CTSZ(2)	FOLR2(2)	IFT172(1)	NCAM2(1)	PSMA1(1)	SLC2A2(2)	ZIC4(1)
CD247(1)	CUBN(5)	FOXA2(1)	IFT52(1)	NDST3(1)	PSMA4(1)	SLC5A6(1)	
ZNF527(1)	CXCR4(1)	FOXA3(2)	IGF1(1)	NEDD4(1)	PSMA6(1)	SLC7A6OS(1)	

Entre paréntesis se muestra el número de variantes por cada gen.

Las ciudades incluidas fueron: Tlalnepantla de Baz, Edo.Méx., Nezahualcóyotl, Edo.Méx.; Aguascalientes, Ags; Tuxtla Gutiérrez, Chis.; Chihuahua, Chih.; Saltillo, Coah.; Gómez Palacio, Dgo.; Irapuato, Gto; Pachuca, Hgo.; Oaxaca, Oax.; Guadalajara, Jal.; Cancún, Q.R.; Altamira, Tams.; Poza Rica, Ver.; Mérida, Yuc.; y San Andrés Cholula, Pue. Se construyó una base de datos incluyendo la identificación del origen de las muestras de ADN, los alelos, y genotipos individualizados para cada SNV identificada por rs, gen y posición.

5.2 Criterios de inclusión

Para el presente estudio, se incluyeron a todas las SNVs correspondientes a variantes de sentido erróneo (missense variants). Para determinar esto se realizó un análisis con Ensembl Variant Effect Predictor (VEP)⁴⁴ y las vías moleculares asociadas a cada gen fueron identificadas por medio de STRING.⁴⁵ El número de genes y variantes por cromosoma incluidos se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Número de genes y número de variantes incluidas por cada cromosoma

CROMOSOMA	NÚMERO DE GENES POR CROMOSOMA	NÚMERO DE VARIANTES POR CROMOSOMA
chr1	42	73
chr2	24	37
chr3	27	39
chr4	18	26
chr5	17	32
chr6	25	43
chr7	16	28
chr8	15	22
chr9	11	18
chr10	16	34
chr11	21	37
chr12	20	26
chr13	6	9
chr14	16	27
chr15	13	17
chr16	28	38
chr17	21	43
chr18	5	10
chr19	15	18
chr20	14	27
chr21	8	18
chr22	15	27
chrX	4	7
TOTAL	397	656

5.3 Cálculo de frecuencias alélicas

Para el cálculo de las frecuencias alélicas se utilizó el conjunto de herramientas de análisis de asociación del genoma completo PLINK para generar una lista de alelos de menor frecuencia (MAF) para cada SNV, en función de todos los individuos de la muestra, y posteriormente, se creó una lista para cada ciudad de origen de los genotipos observados. Con esta misma herramienta se analizaron las frecuencias alélicas encontradas, con el propósito de saber si la frecuencia de cada una de las SNVs estaba en equilibrio de Hardy-Weinberg.

5.4 Obtención de frecuencias alélicas de otras poblaciones del mundo

Para la posterior comparación con otras poblaciones se realizó una búsqueda en el recurso público gnomAD en su versión v3.1/GRCh38 para cada una de las frecuencias alélicas observadas de los SNVs estudiados. Según su disponibilidad se recopilaron las frecuencias alélicas y el número de alelos de los individuos correspondientes a las siguientes poblaciones: africanas, latinoamericanas, europeas, orientales asiáticas, y judía Askenazí.

5.5 Análisis estadístico

5.5.A Comparación de frecuencias alélicas entre regiones de México y formación de patrones de regionalización

Se utilizó la prueba de Chi² para las diferentes comparaciones con el programa STATA 14.0 y Rstudio 4.2.0, considerando DES una $p < 0.05$. Para evaluar la posible variabilidad entre regiones de México, se analizó la existencia o no de DES entre las poblaciones de las diferentes ciudades para cada SNV, para lo que se realizó una prueba de Chi² de 15 grados de libertad en la que se incluían el número absoluto de alelos de cada una de las 16 ciudades/estados. Aquellos SNV que mostraron DES en este primer análisis, se agruparon en ciudades/estados sin DES entre ellas, para esto, se ordenaron las FAs de cada SNV de forma ascendente y se realizó una prueba de Chi² de 1 grado de libertad comparando el número absoluto de alelos de la ciudad/estado con menor frecuencia contra el número de

alelos del resto de las ciudades/estados hasta identificar DES entre dos ciudades/estados para establecer un corte e identificar a las que correspondían al primer grupo. Posteriormente, se realizó una comparación entre la FA promedio del grupo formado contra la ciudad/estado con la menor FA del siguiente grupo para corroborar la DES entre clústeres. Por último, se compararon los grupos entre sí, permitiendo la integración de distintos patrones de regionalización, compuestos por dos o más grupos (clústeres) de diferentes ciudades/estados estadísticamente distintos.

5.5.B Comparación de las frecuencias alélicas de México con otras poblaciones del mundo

Para evaluar las similitudes y diferencias con otras poblaciones, se compararon las FAs para cada SNV con DES de forma individual con las existentes en gnomAD. Se utilizó la prueba de Chi² para las diferentes comparaciones con el programa STATA 14.0 y Rstudio 4.2.0, considerando DES una $p < 0.05$. En la figura 5 se observa un resumen del algoritmo metodológico.

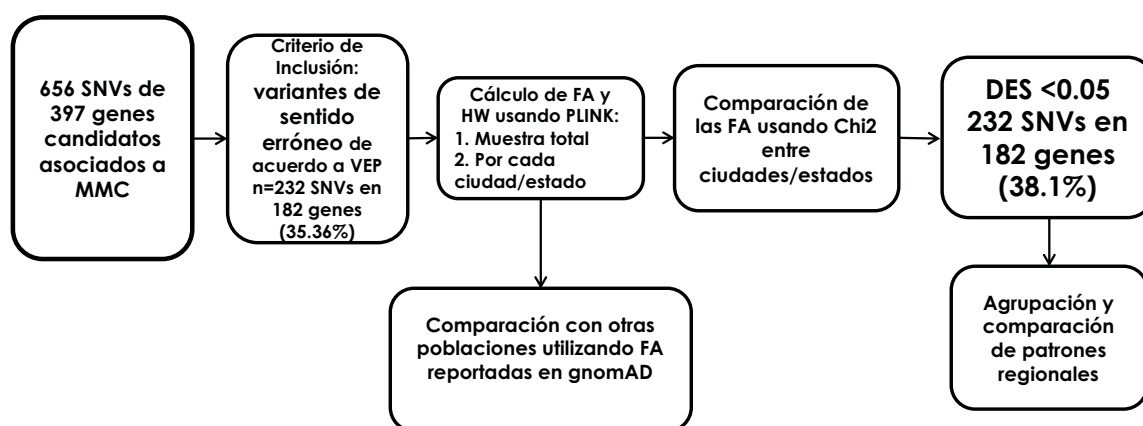


Figura 5. Algoritmo metodológico

6. RESULTADOS

6.1 Descripción de las características de las variantes incluidas en el microarreglo

De los 656 SNVs disponibles por el microarreglo, 232 distribuidos en 182 genes eran variantes de sentido erróneo de acuerdo con el análisis VEP y por lo tanto seleccionadas para el análisis ulterior. El número de variantes de cada tipo de variante se presenta en la Tabla 3.

Las variantes de sentido erróneo fueron el grupo más grande con 35.37%, seguido por las variantes en región 3' UTR y sinónimas ambas cercanas al 23%. Las variantes intrónicas correspondieron al 12% y las variantes en región 5' UTR al 3.35%, el resto de los tipos de variante corresponden a menos el 1% cada una. (Tabla 3). Una de las variantes no arrojó ningún resultado en las bases consultadas, ya que el identificador rs no aparecía como existente.

Llama la atención que, a pesar de ser todos polimorfismos sin patogenicidad claramente asociada, hay 7 variantes que generan un codón de paro, ninguna de ellas esta reportada como patogénica en ClinVar. De las variantes, 3 de ellas están ubicadas en genes que no están asociados con enfermedades monogénicas (*MAP3K5*, *NCAM1* y *WIF1*), 3 en genes asociados a enfermedades con modo de herencia autosómico recesivo (*GNRH1*, *LAMA1*, *ERCC2*) y una asociada a susceptibilidad de MMC (*CCL2*).

6.1.A Distribución de los loci de las variantes de sentido erróneo

Se incluyeron variantes en todos los cromosomas con excepción del cromosoma Y. La media de variantes incluida por cromosoma fue de 10 variantes (rango de 2 a 19), con una mediana de 11 variantes. La mayor concentración de variantes se encuentra en el cromosoma 1, donde se ubican 19 variantes (8.19%), seguido de los cromosomas 6, 16 y 17, donde

se ubicaron 17 variantes en cada uno (7.33% cada uno). Estos mismos cromosomas presentaron también el mayor número de genes. Los cromosomas con menos variantes incluidas fueron los cromosomas 12, 13 y X con menos del 2% del total cada una. De manera similar solo se incluyeron 2 genes de los cromosomas 18, 13 y X. Los loci de cada gen y el número de variantes por cromosoma se observa representada en ideogramas en la Figura 6.

Tabla 3. Número de variantes por consecuencia de acuerdo con el análisis VEP.

Consecuencia	No de variantes	%
3' UTR	157	23.93
5' UTR	22	3.35
Variante río abajo	4	0.61
Intrónica	79	12.04
Sentido erróneo	232	35.37
Variante en exón no codificante	2	0.30
Variante en región de splicing	7	1.07
Sin sentido	7	1.07
Variante sinónima	145	22.10
No encontrada	1	0.15
Total	656	100%

UTR: Región no traducida (Untranslated región por sus siglas en inglés)

6.1.B Genes y vías metabólicas implicadas en las variantes de sentido erróneo

Los genes correspondientes a las vías de desarrollo embrionario/neurodesarrollo (26.9%) fueron los más frecuentes, seguidos por genes correspondientes a las vías de Wnt (polaridad planar), metabolismo de lípidos, metabolismo de folatos y ciliogénesis, donde cada uno representan cerca del 10% de los genes incluidos. Mientras que los genes participes de vías de quimiotaxis, metilación y migración celular corresponden a menos del 3%.

En promedio, se incluyeron 1.2 SNVs de sentido erróneo por gen, siendo 4 el máximo número de variantes incluidas. En la mayoría de los genes, el 80.22%, se incluyó una sola variante, en el 14.29% 2 variantes y en los que se incluyeron 3 y 4 variantes representaron cada uno el 2.75%.

La lista de los 182 genes, la vía en que participan y el número y rs de cada SNV incluido se exhiben en la Tabla 4 ordenadas por frecuencia de la vía implicada.

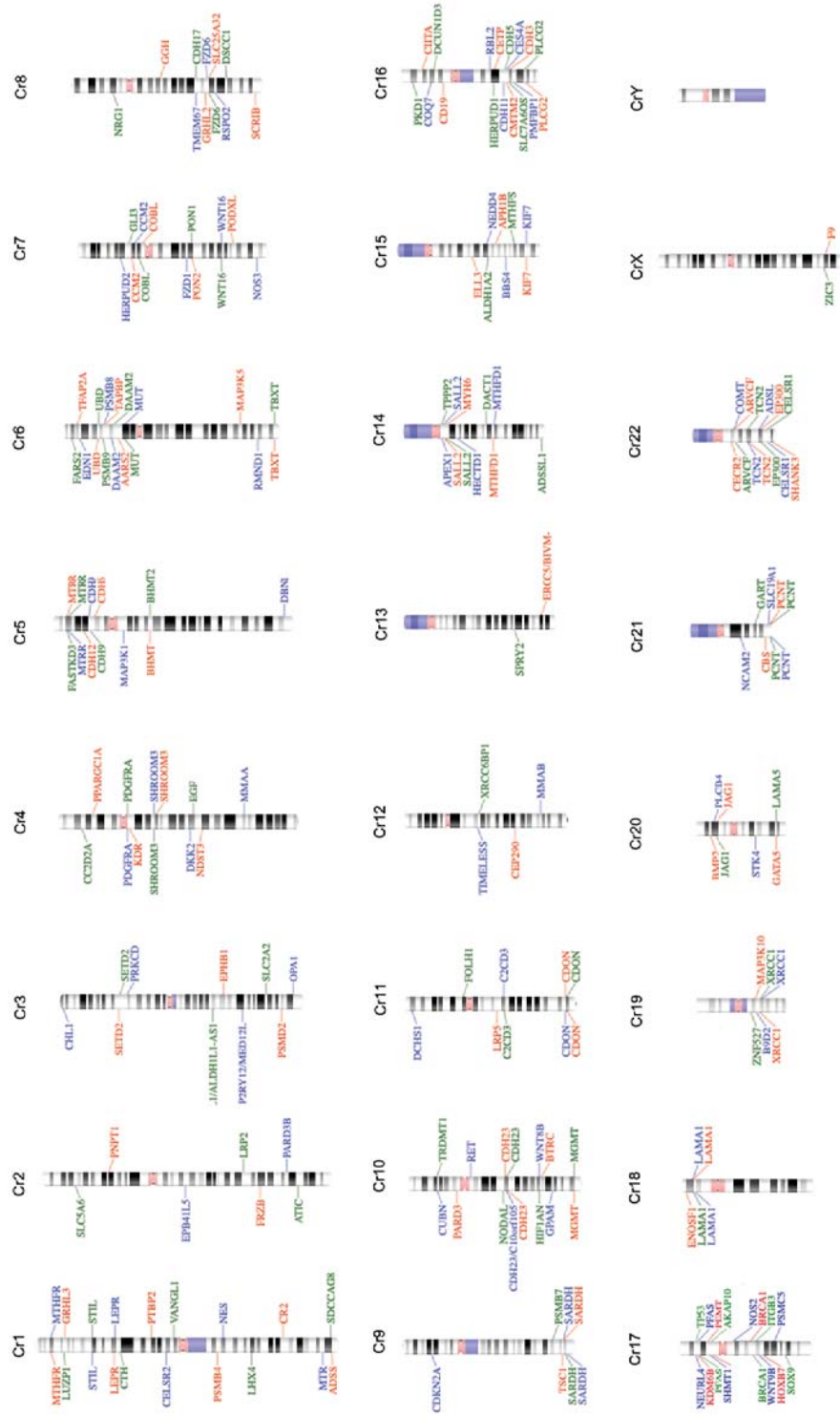


Figura 6. Mapa de la distribución de los loci de los 182 genes con variantes de sentido erróneo incluidos en el análisis.

Tabla 4. Vías moleculares relacionadas con los 182 genes incluidos y número identificador rs de cada variante de sentido erróneo.

Vía. No(%)	Gen (No)	Rs	Vía. No(%)	Gen (No)	Rs
Neurodesarrollo 49 (21.12%)	BMP2(1)	rs235768	Metabolismo de lípidos 25 (10.7%)	BHMT(1)	rs3733890
	CDH11(1)	rs35213		CDH6(1)	rs2229575
	CDH23(4)	rs10999947,rs1227051,rs4747194,rs1227065		CES4A(1)	rs61744399
	CDON(4)	rs12274923,rs3740909,rs3740912,rs684535		CETP(1)	rs5882
	CHL1(1)	rs2272522		COMT(1)	rs4680
	COBL(2)	rs10230120,rs2240089		CUBN(1)	rs1801222
	DBN1(1)	rs2544809		DCUN1D3(1)	rs7187522
	ELL3(1)	rs2277531		F9(1)	rs6048
	EPB41L5(1)	rs1034489		GRHL2(1)	rs3779617
	EPHB1(1)	rs7644369		HERPUD1(1)	rs2217332
	HECTD1(1)	rs17097735		HIF1AN(1)	rs2295778
	HERPUD2(1)	rs3779234		HOXB7(1)	rs7406910
	JAG1(2)	rs35761929,rs6040067		LUZP1(1)	rs10799790
	LAMA1(4)	rs12961939,rs566655,rs662471,rs671871		MAP3K1(1)	rs702689
	LEPR(2)	rs1137100,rs1137101		MGMT(2)	rs2308321,rs2308327
	LHX4(1)	rs7536561		MMAA(1)	rs2270655
	NCAM2(1)	rs232518		MUT(2)	rs2229385,rs8589
	NRG1(1)	rs3924999		PFAS(2)	rs4791641,rs9891699
	OPA1(1)	rs7624750		PLCB4(1)	rs6077510
	PARD3(1)	rs75076093		PON1(1)	rs662
	PPARGC1A(1)	rs8192678		SLC2A2(1)	rs5400
	PTBP2(1)	rs6699932		ALDH1L1(1)	rs1127717
	RET(1)	rs34288963		AT1C1(1)	rs2372536
	RSPO2(1)	rs601558		CTH(1)	rs1021737
	SALL2(3)	rs1263810,rs1263811,rs2242527		FOLH1(1)	rs202676
	SCRIB(1)	rs6558394		GART(1)	rs8971
	SHANK3(1)	rs9616915		GGH(1)	rs11545077
SLC7A6OS(1)	rs3803650	LRP2(1)	rs4667591		
SOX9(1)	rs2229989	MTHFD1(2)	rs1950902,rs2236225		
STK4(1)	rs17420378	MTHFR(2)	rs1801131,rs1801133		
TBXT(2)	rs2305089,rs3816300	MTHFS(1)	rs8923		
TFAP2A(1)	rs3734391	MTR(1)	rs1805087		
TSC1(1)	rs1073123	MTRR(3)	rs10380,rs1532268,rs162036		
ZIC3(1)	rs28753954	SHMT1(1)	rs1979277		
Vía WNT 26 (11.2%)	CELSR1(2)	rs12165943,rs4044210	SLC19A1(1)	rs1051266	
	CELSR2(1)	rs653635	SLC25A32(1)	rs17803441	
	DAAM2(2)	rs3003929,rs3008815	TCN2(3)	rs1801198,rs9606756,rs9621049	
	DACT1(1)	rs17832998	B9D2(1)	rs2241714	
	DKK2(1)	rs17037102	BBS4(1)	rs2277598	
	EGF(1)	rs2237051	C2CD3(2)	rs11235995,rs826058	
	FRZB(1)	rs288326	CC2D2A(1)	rs16892095	
	FZD1(1)	rs3750146	CEP290(1)	rs11104738	
	FZD6(2)	rs3736047,rs3808553	GLI3(1)	rs846266	
	GRHL3(1)	rs2486668	KIF7(2)	rs12900805,rs3803530	
	LRP5(1)	rs3736228	LAMA5(1)	rs944895	
	P2RY12(1)	rs3732765	PCNT(4)	rs2839223,rs2839227,rs35940413,rs6518291	
	PSMB4(1)	rs4603	PDGFRA(2)	rs35597368,rs77524207	
	PSMB7(1)	rs4574	PKD1(1)	rs3209986	
	PSMB8(1)	rs2071543	PMFBP1(1)	rs16973716	
	PSMB9(1)	rs17587	SDCCAG8(1)	rs2275155	
	PSMC5(1)	rs968719	TMEM67(1)	rs3134031	
	PSMD2(1)	rs11545169	TPPP2(1)	rs9624	
	VANGL1(1)	rs121918219	AARS2(1)	rs324136	
	WNT16(2)	rs2707466,rs2908004	ADSL(1)	rs5757921	
	WNT8B(1)	rs3793771	ADSS(1)	rs12134870	
	WNT9B(1)	rs4968281	AKAP10(2)	rs203462,rs2108978	
	ALDH1A2(1)	rs4646626	CCM2(2)	rs11552377,rs2107732	
			Metabolismo de folatos 22 (9.5%)		
			Cilogenésis 21 (9.1%)		
		Biogénesis mitocondrial 20 (8.6%)			

Entre paréntesis, frente a cada gen se numeran el número de variantes

Tabla 4. (Continuación)

Vía. No(%)	Gen (No)	Rs	Vía. No(%)	Gen (No)	Rs	
Biogénesis mitocondrial 20 (8.6%)	COQ7(1)	rs11074359	Reparación del DNA 8 (3.4%)	BRCA1(2)	rs16941,rs16942	
	ENOSF1(1)	rs2612086		ERCC5(1)	rs17655	
	FARS2(1)	rs11243011		TIMELESS(1)	rs774027	
	FASTKD3(1)	rs2966952		XRCC1(3)	rs1799782,rs25487,rs3547	
	GPAM(1)	rs10787428		XRCC6BP1(1)	rs3751325	
	MMAB(1)	rs9593		Adhesión celular 8(3.4%)	ARVCF(2)	rs2073748,rs2240717
	PEMT(1)	rs7946			CDH12(1)	rs4371716
	PON2(1)	rs7493			CDH17(1)	rs1051624
	RMND1(1)	rs11550103	CDH3(1)		rs1126933	
	SARDH(4)	rs2073817,rs35218200,rs573904,rs79196288		CDH9(2)	rs2288466,rs2288467	
			DCHS1(1)	rs4758443		
Respuesta inmune 14 (6.03%)	CD19(1)	rs34763945	Metabolismo de ácidos orgánicos 8(3.4%)	ADSSL1(1)	rs12432802	
	CIITA(1)	rs4774		APH1B(1)	rs117618017	
	CR2(1)	rs17615		BHMT2(1)	rs682985	
	EDN1(1)	rs5370		CBS(1)	rs5742905	
	KDM6B(1)	rs2270516		NDST3(1)	rs182633951	
	MAP3K5(1)	rs2076260		SLC5A6(1)	rs1395	
	NEDD4(1)	rs2303580		ZNF527(1)	rs4452075	
	NOS2(1)	rs2297518		ENPP1(1)	rs1044498	
	PLCG2(2)	rs1143687,rs1143688	CDH5(1)	rs1049970		
	PRKCD(1)	rs35891605	Migración celular 5(2.2%)	GATA5(1)	rs6587239	
TAPBP(1)	rs2071888	KDR(1)		rs1870377		
UBD(2)	rs2076486,rs7757931	NODAL(1)		rs1904589		
Organización del citoesqueleto 11 (4.7%)	APEX1(1)	rs2307486	NOS3(1)	rs1799983		
	NES(1)	rs951781	Vías de Metilación 4(1.7%)	CECR2(1)	rs5747211	
	NEURL4(1)	rs3809813		MAP3K10(1)	rs1129156	
	PARD3B(1)	rs1510765		MYH6(1)	rs365990	
	PODXL(1)	rs3212298		TRDMT1(1)	rs11254413	
	SHROOM3(3)	rs344141,rs3733242,rs3821979	Quimiotaxis 2(0.86%)	CMTM2(1)	rs2290182	
	SPRY2(1)	rs504122		ITGB3(1)	rs5918	
STIL(2)	rs13376679,rs3125630					
Regulación del ciclo celular 10 (4.3%)	CDKN2A(1)	rs3731249				
	DSCC1(1)	rs1055130				
	EP300(2)	rs20551,rs7285319				
	PNPT1(1)	rs782572				
	RBL2(1)	rs76818213				
	SETD2(2)	rs4082155,rs6767907				
	TP53(1)	rs56184981				

Entre paréntesis, frente a cada gen se numeran el número de variantes

6.2 Descripción de las ciudades/estados de origen de la muestra

La muestra analizada se integró de 3,000 alelos para el cálculo de la frecuencia alélica. Los diferentes grupos de población se constituyeron por un número variado de individuos genotipificados, con un promedio de 93.75 muestras de ADN por ciudad/estado con rango de 46 a 232 individuos.

El estado con mayor contribución a la muestra total fue el Estado de México con un total de 324 individuos (21.6%), la cual se encuentra dividida en dos localidades, Tlanepantla de Baz y Nezahualcóyotl, siendo la mayoría, 231 individuos (71.3%), originarios de Tlanepantla. Siguen en frecuencia los estados de Aguascalientes con 232 individuos (15.47%) y Jalisco con 157 (10.47%). En conjunto estos tres estados corresponden al 47.5% de la muestra. Por otro lado, existió una menor representación de los estados de Guanajuato, Yucatán y Quintana Roo, los cuales corresponden al 3.6% (54 individuos), 3.5% (53 individuos) y 3.1% (46 individuos) de la muestra respectivamente.

En la Tabla 5 se detallan el número de individuos y alelos incluidos por cada ciudad/estado y su porcentaje con respecto al total de individuos.

Tabla 5. Número de individuos genotipificados incluidos en el estudio de acuerdo con la ciudad/estado de origen

Estado	No. de individuos genotipificados	No. de alelos	%
Aguascalientes	232	464	15.47%
Tlalnepantla, Edo.Mex.	231	462	15.40%
Jalisco	157	314	10.47%
Chiapas	96	192	6.40%
Netzahualcoyotl, Edo.Mex.	93	186	6.20%
Oaxaca	78	156	5.20%
Veracruz	72	144	4.80%
Hidalgo	69	138	4.60%
Coahuila	66	132	4.40%
Puebla	64	128	4.27%
Chihuahua	63	126	4.20%
Durango	63	126	4.20%
Tamaulipas	63	126	4.20%
Guanajuato	54	108	3.60%
Yucatán	53	106	3.53%
Quintana Roo	46	92	3.07%
Total	1500	3000	100%

6.3 Cálculo de equilibrio de Hardy-Weinberg

Se corroboró que cada una de las variantes se encontrara en equilibrio de Hardy-Weinberg, los valores de p se observan en el Anexo I. De los 232 SNVs de sentido erróneo, 203 (87.5%), se encontraban en equilibrio. Se encontró desequilibrio en 29 SNV distribuidas en 27 genes distintos. El identificador de las variantes, el gen al que corresponden y el valor de p de las variantes en desequilibrio se detalla en la tabla 6.

Tabla 6. SNVs, gen al que corresponden y valor de p de las variantes que no se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg

GEN	Rs	valor de p	GEN	Rs	valor de p
MTHFR	rs1801133	0.04192	PKD1	rs3209986	5.823E-91
PARD3B	rs1510765	0.02168	KDM6B	rs2270516	6.869E-07
MTRR	rs162036	0.04932	CELSR1	rs12165943	0.003546
CDH6	rs2229575	1.691E-49	ADSS	rs12134870	0.01825
TFAP2A	rs3734391	0.00163	CHL1	rs2272522	0.04172
SARDH	rs79196288	5.242E-10	DAAM2	rs3008815	0.03836
MTHFS	rs8923	0.02798	TBXT	rs3816300	0.03485
NEURL4	rs3809813	0.008954	HIF1AN	rs2295778	0.0004257
LAMA1	rs662471	7.679E-20	FOLH1	rs202676	0.0009541
EP300	rs20551	7.886E-146	SALL2	rs1263810	1.011E-06
TMEM67	rs3134031	4.97E-19	MTHFD1	rs1950902	0.000784
GLI3	rs846266	0.001867	MTHFD1	rs2236225	1.185E-14
SALL2	rs2242527	0.03729	APH1B	rs117618017	8.779E-07
PFAS	rs9891699	0.00004928	CDH11	rs35213	0.03442
COMT	rs4680	1.011E-50			

6.4 Cálculo de las FA de los SNV de sentido erróneo

Se realizó el cálculo de las FA para los 232 SNVs de sentido erróneo, inicialmente con relación a los 3000 alelos que componen el total de la muestra para obtener la FA general, y posteriormente, de cada una de las ciudades/estado. (Tabla 7)

Tabla 7. Representación por mapa de calor de la distribución y frecuencias alélicas por estado de SNV con DES p<0.001. El color rojo representa mayor frecuencia alélica (FA). La FA se presenta en proporción

ID	GEN	Total	Chiñ.	Coah.	Dgo.	Tams.	Algs.	Jal.	Gto.	Hgo.	Tla. EdoMex.	Neza, EdoMex	Pue.	Ver.	Oax.	Chiñ.	Q. Roo.	Yuc.
rs2073817	SARDH	0.499	0.4444	0.4545	0.4098	0.4683	0.4849	0.4487	0.4167	0.4855	0.4632	0.4785	0.3984	0.4792	0.4359	0.4421	0.4222	0.4038
rs4774	CIITA	0.4926	0.4841	0.4773	0.4355	0.4841	0.4353	0.4299	0.4907	0.4855	0.4783	0.4785	0.3594	0.4444	0.4295	0.4511	0.3913	0.4038
rs344141	SHROOM3	0.4896	0.4206	0.4545	0.4508	0.3968	0.4828	0.4618	0.4352	0.5	0.4329	0.4839	0.4766	0.4861	0.4872	0.3947	0.3696	0.3302
rs2277598	BBS4	0.4718	0.4365	0.4773	0.4508	0.4683	0.4483	0.4936	0.4537	0.4783	0.4978	0.3871	0.4375	0.4028	0.3882	0.3632	0.3913	0.3235
rs3751325	XRCC6BP1	0.4709	0.4524	0.4318	0.4603	0.4524	0.4632	0.4682	0.463	0.4783	0.4565	0.3656	0.4141	0.4444	0.3141	0.3368	0.3587	0.4038
rs10799790	LUZP1	0.4629	0.4286	0.4167	0.4683	0.4206	0.4892	0.4586	0.4815	0.4275	0.4459	0.4462	0.3516	0.3944	0.3397	0.4	0.4239	0.3942
rs662	PON1	0.4615	0.4444	0.4848	0.4516	0.4683	0.4763	0.4774	0.4906	0.3623	0.4279	0.3871	0.4922	0.4097	0.3397	0.4947	0.4783	0.4434
rs1801133	MTHFR	0.4548	0.4365	0.4621	0.4839	0.4365	0.4957	0.4808	0.4352	0.4348	0.463	0.457	0.3516	0.4225	0.8013	0.4062	0.4674	0.4327
rs3924999	NRG1	0.4514	0.3889	0.4545	0.4524	0.4524	0.444	0.3878	0.4259	0.4565	0.4627	0.5	0.4375	0.4155	0.4679	0.4894	0.4022	0.3585
rs504122	SPRY2	0.4491	0.4365	0.4545	0.4355	0.4603	0.4978	0.4904	0.5	0.442	0.4394	0.4247	0.4375	0.4366	0.3205	0.4263	0.3804	0.3365
rs3733242	SHROOM3	0.4359	0.4762	0.4924	0.4524	0.4444	0.4095	0.4045	0.3704	0.4855	0.4394	0.3978	0.5	0.3958	0.4936	0.3684	0.4565	0.3942
rs5882	CETP	0.4336	0.3968	0.4848	0.4603	0.4841	0.4181	0.4391	0.4074	0.4638	0.4113	0.4409	0.3906	0.4514	0.3333	0.4844	0.3696	0.4151
rs6077510	PLCB4	0.4211	0.3968	0.3788	0.4206	0.4127	0.3966	0.4351	0.463	0.3986	0.4301	0.3978	0.3672	0.331	0.4936	0.4211	0.4444	0.4608
rs162036	MTRR	0.42	0.3175	0.4015	0.3629	0.3016	0.347	0.3301	0.2963	0.4493	0.45	0.4677	0.4766	0.4859	0.3718	0.4632	0.4891	0.4804
rs20551	EP300	0.4189	0.2857	0.3409	0.3492	0.2903	0.3211	0.3269	0.3981	0.3986	0.4301	0.4785	0.3125	0.4085	0.4615	0.5	0.4891	0.451
rs4968281	WNT9B	0.4166	0.3889	0.3485	0.4194	0.3492	0.3707	0.3121	0.463	0.4058	0.4478	0.457	0.3906	0.5	0.4679	0.4844	0.5	0.434
rs10380	MTRR	0.4057	0.3095	0.3712	0.3607	0.2857	0.3297	0.3205	0.2963	0.442	0.4304	0.4462	0.4688	0.4792	0.3846	0.4688	0.4891	0.4423
rs1034489	EPB41L5	0.4007	0.3254	0.3712	0.2742	0.4365	0.3918	0.4071	0.3519	0.3551	0.4502	0.3871	0.4766	0.3611	0.4231	0.4062	0.4457	0.451
rs2229575	CDH6	0.3814	0.3548	0.3594	0.3525	0.4113	0.3556	0.3949	0.3889	0.4058	0.4048	0.3871	0.0873	0.3857	0.4211	0.4531	0.4091	0.5
rs2908004	WNT16	0.3753	0.4206	0.4242	0.4683	0.3968	0.3944	0.4236	0.3333	0.3116	0.3957	0.3441	0.3984	0.3681	0.3462	0.349	0.2174	0.1981
rs702689	MAP3K1	0.3734	0.4444	0.4697	0.3387	0.4048	0.4069	0.4586	0.3704	0.3406	0.3609	0.3387	0.3359	0.3732	0.3077	0.3387	0.1957	0.2925
rs2290182	CMTM2	0.3729	0.3571	0.3636	0.3548	0.3333	0.3125	0.328	0.3611	0.3623	0.3865	0.3495	0.4922	0.4085	0.4808	0.401	0.4674	0.3365
rs2707466	WNT16	0.3728	0.4127	0.4308	0.4508	0.3889	0.3944	0.4172	0.3333	0.3116	0.3896	0.3441	0.3984	0.3592	0.3526	0.3526	0.2174	0.2019
rs2612086	ENOSF1	0.3682	0.3016	0.3788	0.3197	0.2857	0.3341	0.4108	0.287	0.3333	0.3913	0.3763	0.4141	0.3681	0.3846	0.4062	0.5	0.3627
rs3809813	NEURL4	0.3672	0.2937	0.3712	0.3571	0.3333	0.3168	0.3503	0.3148	0.3841	0.3978	0.4677	0.3516	0.4306	0.4872	0.3958	0.3478	0.217
rs3736047	FZD6	0.365	0.381	0.4015	0.3968	0.3492	0.4332	0.3516	0.3796	0.3986	0.3788	0.3065	0.3438	0.3264	0.2821	0.3125	0.2391	0.4118
rs3808553	FZD6	0.3643	0.381	0.4091	0.3852	0.3492	0.4353	0.3535	0.3796	0.4058	0.3788	0.3065	0.3438	0.3264	0.2821	0.3053	0.2333	0.3868
rs1126933	CDH3	0.3505	0.381	0.3409	0.4113	0.4286	0.3556	0.3194	0.3981	0.3116	0.307	0.2903	0.3906	0.4444	0.2821	0.3579	0.3478	0.4423
rs2372536	ATIC	0.3408	0.3016	0.3769	0.2903	0.3889	0.3297	0.3258	0.25	0.3116	0.3377	0.3656	0.3984	0.4718	0.3846	0.3158	0.2609	0.3431
rs35597368	PDGFRA	0.3288	0.3413	0.2803	0.2143	0.381	0.2922	0.3269	0.3333	0.3333	0.3522	0.3441	0.4375	0.4296	0.3269	0.3105	0.2609	0.3019
rs17037102	DKK2	0.3186	0.246	0.2652	0.3145	0.2222	0.2554	0.2788	0.3241	0.2754	0.3261	0.328	0.3984	0.3786	0.3846	0.4323	0.413	0.4245
rs16942	BRCA1	0.313	0.2937	0.3333	0.2903	0.254	0.3642	0.3269	0.2685	0.3116	0.2771	0.2634	0.4297	0.3125	0.2436	0.3632	0.3333	0.2885
rs16892095	CC2D2A	0.3114	0.2063	0.197	0.2381	0.2937	0.2586	0.2452	0.287	0.2899	0.3095	0.371	0.3984	0.3403	0.4744	0.3947	0.4239	0.3654
rs1801198	TCN2	0.3107	0.3413	0.3712	0.2339	0.3095	0.3211	0.3548	0.3241	0.3406	0.286	0.3925	0.3203	0.3056	0.2436	0.2158	0.2935	0.3039
rs10999947	CDH23	0.3081	0.2143	0.2576	0.3095	0.254	0.3125	0.2244	0.2222	0.3043	0.3239	0.2796	0.3516	0.331	0.3462	0.4158	0.4	0.4412
rs16941	BRCA1	0.3075	0.2778	0.3333	0.2823	0.246	0.3615	0.3248	0.25	0.3116	0.2727	0.2581	0.4141	0.3194	0.2436	0.3526	0.3111	0.283
rs1904589	NODAL	0.2995	0.3651	0.3485	0.3095	0.3333	0.3103	0.3376	0.4074	0.2174	0.2835	0.3118	0.2422	0.2639	0.2372	0.3125	0.1957	0.2692
rs1510765	PARD3B	0.2963	0.3571	0.2955	0.371	0.3492	0.3491	0.3766	0.3519	0.2826	0.2922	0.2903	0.2031	0.2014	0.1667	0.2158	0.2283	0.2358
rs12432802	ADSS1	0.2952	0.1984	0.2803	0.3016	0.2857	0.2435	0.2675	0.1944	0.3551	0.3457	0.3602	0.3672	0.2778	0.3974	0.2604	0.2609	0.3113
rs846266	GLI3	0.2951	0.3254	0.3788	0.2903	0.381	0.319	0.3535	0.2685	0.3088	0.2835	0.2796	0.1875	0.2708	0.2051	0.2917	0.25	0.2075
rs1143688	PLCG2	0.2904	0.3968	0.3846	0.3607	0.3095	0.3211	0.3526	0.287	0.2971	0.2348	0.2903	0.2266	0.2222	0.141	0.2789	0.25	0.3077
rs6558394	SCRIB	0.2857	0.254	0.3333	0.2778	0.3571	0.2866	0.3344	0.25	0.3551	0.2771	0.2527	0.2734	0.2917	0.109	0.2812	0.3152	0.3302
rs3779234	HERPUD2	0.2826	0.2937	0.3333	0.3968	0.254	0.3039	0.3089	0.287	0.2826	0.2674	0.2527	0.2969	0.2778	0.2244	0.2211	0.1848	0.3173

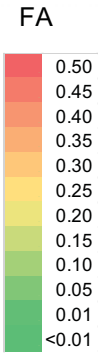


Tabla 7. Continuación

ID	GEN	Total	Chiñ.	Coah.	Dgo.	Tams.	Ag.	Jal.	Gto.	Hgo.	Tlal. EdoMex.	Neza, EdoMex	Pue.	Ver.	Oax.	Chi.	Q. Roo.	Yuc.
rs11243011	FARS2	0.2787	0.2937	0.303	0.2459	0.2143	0.2273	0.2692	0.2778	0.3188	0.3048	0.3548	0.3203	0.3056	0.3269	0.2742	0.2174	0.2019
rs5747211	CECR2	0.2719	0.2222	0.2273	0.2937	0.2778	0.2198	0.258	0.2407	0.2971	0.2522	0.2634	0.2891	0.3542	0.3077	0.3511	0.2826	0.3868
rs3803650	SLC7A6OS	0.2707	0.2143	0.2803	0.3095	0.2619	0.3103	0.2834	0.213	0.2899	0.2316	0.2688	0.2422	0.2083	0.1859	0.3105	0.337	0.4038
rs8923	MTHFS	0.2661	0.3413	0.3889	0.4508	0.3016	0.2555	0.2774	0.2315	0.4044	0.2249	0.2308	0.2031	0.1875	0.1818	0.2969	0.2222	0.1667
rs8589	MUT	0.2594	0.3571	0.2727	0.2698	0.2778	0.3103	0.3141	0.2778	0.2246	0.2412	0.2258	0.1875	0.2083	0.1603	0.2448	0.1848	0.2642
rs9624	TPPP2	0.255	0.2222	0.25	0.3083	0.2698	0.2069	0.2564	0.1944	0.2101	0.2413	0.2849	0.3203	0.2465	0.3526	0.2604	0.337	0.2642
rs4791641	PFAS	0.2542	0.3175	0.2348	0.3254	0.2937	0.3147	0.3217	0.3519	0.1957	0.2165	0.2473	0.1797	0.2431	0.1795	0.2	0.1196	0.1887
rs16973716	PMFBP1	0.2538	0.3254	0.3258	0.2258	0.254	0.2974	0.3089	0.1852	0.1739	0.2424	0.2204	0.2422	0.2569	0.1859	0.2396	0.163	0.2547
rs2544809	DBN1	0.2522	0.3254	0.3106	0.2302	0.254	0.3168	0.2949	0.2685	0.2174	0.2273	0.172	0.1562	0.1806	0.1346	0.2292	0.3478	0.3302
rs9616915	SHANK3	0.2508	0.3175	0.2803	0.2698	0.246	0.2996	0.2962	0.2315	0.2754	0.2359	0.2473	0.2109	0.1736	0.1987	0.2128	0.1848	0.1827
rs774027	TIMELESS	0.2323	0.3492	0.2955	0.2823	0.2143	0.2888	0.3109	0.2685	0.2754	0.1775	0.1398	0.1641	0.1944	0.141	0.1927	0.163	0.2075
rs4667591	LRP2	0.2278	0.3254	0.1818	0.2302	0.1984	0.2586	0.2548	0.2407	0.2174	0.2239	0.1882	0.2578	0.2708	0.1859	0.1979	0.2065	0.1132
rs1979277	SHMT1	0.2265	0.1984	0.2121	0.2778	0.254	0.2468	0.2452	0.25	0.2319	0.2665	0.2312	0.2344	0.1736	0.1218	0.1771	0.2065	0.1538
rs2288466	CDH9	0.2198	0.3254	0.2121	0.3254	0.3016	0.2565	0.2853	0.2685	0.1812	0.1753	0.1129	0.1641	0.2153	0.08974	0.2158	0.1848	0.2115
rs2288467	CDH9	0.2082	0.3065	0.197	0.3033	0.2937	0.2457	0.2692	0.2407	0.1667	0.171	0.1075	0.1641	0.1875	0.08974	0.2083	0.1739	0.1981
rs2277531	ELL3	0.2037	0.1746	0.1364	0.1746	0.1587	0.2004	0.1955	0.1111	0.1884	0.1848	0.2097	0.2812	0.1831	0.3141	0.2396	0.2283	0.3208
rs7536561	LHX4	0.2027	0.2937	0.2273	0.254	0.2222	0.2134	0.2404	0.2593	0.1884	0.1948	0.1559	0.2109	0.2042	0.1026	0.1615	0.1087	0.1923
rs3821979	SHROOM3	0.2027	0.1667	0.2652	0.1855	0.1587	0.1681	0.2013	0.1389	0.2754	0.1905	0.1882	0.25	0.1389	0.2564	0.2053	0.3261	0.283
rs1805087	MTR	0.1991	0.2619	0.2273	0.2049	0.1532	0.1897	0.1943	0.1481	0.1304	0.1978	0.1935	0.2266	0.2887	0.2051	0.2316	0.2391	0.08824
rs61744399	CES4A	0.1932	0.1905	0.1742	0.175	0.1667	0.1746	0.1839	0.1852	0.1739	0.184	0.1882	0.2891	0.2465	0.3077	0.1895	0.1522	0.1471
rs365990	MYH6	0.1923	0.1984	0.2045	0.2143	0.2381	0.2371	0.242	0.2407	0.1594	0.1861	0.2151	0.125	0.1319	0.08974	0.1823	0.08696	0.1509
rs1799782	XRCC1	0.1913	0.1508	0.1591	0.2302	0.1429	0.1681	0.1465	0.1667	0.1667	0.1935	0.2151	0.2969	0.1901	0.3141	0.2344	0.163	0.1698
rs2966952	FASTKD3	0.1773	0.1429	0.1923	0.225	0.1746	0.2026	0.1981	0.2593	0.1449	0.1739	0.2204	0.1719	0.1197	0.1603	0.09375	0.1413	0.1667
rs9606756	TCN2	0.1697	0.2381	0.1846	0.1905	0.0873	0.1336	0.1763	0.1759	0.1522	0.171	0.1129	0.1797	0.1761	0.1667	0.2158	0.2444	0.2308
rs2270516	KDM6B	0.1676	0.127	0.1061	0.1349	0.2063	0.1315	0.1763	0.1667	0.1232	0.1602	0.1774	0.1875	0.2394	0.25	0.1719	0.25	0.1698
rs2839223	PCNT	0.1674	0.127	0.1288	0.1557	0.1349	0.1358	0.1369	0.07407	0.1667	0.2165	0.1452	0.2188	0.2083	0.1603	0.2158	0.2283	0.2212
rs9621049	TCN2	0.166	0.2381	0.197	0.2049	0.09524	0.125	0.1699	0.1852	0.1304	0.1688	0.1129	0.1641	0.1806	0.1603	0.2	0.2391	0.2255
rs3547	XRCC1	0.1542	0.2619	0.2045	0.1532	0.1746	0.2392	0.1911	0.1574	0.1449	0.1234	0.09677	0.0625	0.1111	0.04487	0.1458	0.1196	0.07692
rs566655	LAMA1	0.1507	0.2222	0.2121	0.1148	0.1508	0.1767	0.1561	0.1019	0.1232	0.1638	0.129	0.1875	0.1319	0.1026	0.08511	0.1444	0.1415
rs11545169	PSMD2	0.1343	0.127	0.1364	0.1371	0.119	0.1422	0.1401	0.1019	0.1594	0.163	0.1667	0.1406	0.1042	0.1795	0.1094	0.02174	0.02885
rs662471	LAMA1	0.134	0.1746	0.1615	0.1452	0.1721	0.2052	0.1349	0.1078	0.1493	0.1004	0.1292	0.1016	0.09286	0.05263	0.1056	0.1364	0.09804
rs17615	CR2	0.1333	0.1587	0.1894	0.1639	0.1508	0.1753	0.1731	0.1574	0.1304	0.1283	0.1398	0.0625	0.06944	0.05769	0.09474	0.07609	0.06731
rs1532268	MTRR	0.1286	0.2063	0.1742	0.1508	0.1667	0.1573	0.1529	0.1296	0.1014	0.1061	0.1022	0.09375	0.1127	0.0641	0.1	0.08696	0.1346
rs1801131	MTHFR	0.128	0.1984	0.1288	0.1532	0.09524	0.1681	0.1742	0.1296	0.1377	0.1413	0.08065	0.05469	0.1056	0.05128	0.08065	0.05435	0.1321
rs17832998	DACT1	0.1227	0.07143	0.1667	0.1667	0.1349	0.1638	0.1178	0.1574	0.1232	0.1239	0.08065	0.1172	0.1181	0.05769	0.1146	0.08696	0.08491
rs6699932	PBP2	0.1209	0.1587	0.1136	0.1429	0.1349	0.125	0.1274	0.1111	0.1449	0.1114	0.1075	0.1328	0.09722	0.03205	0.1927	0.08696	0.09615
rs17420378	STK4	0.1207	0.1349	0.1742	0.1429	0.1111	0.1616	0.1561	0.1296	0.08696	0.1065	0.1344	0.08594	0.1042	0.04487	0.08333	0.07609	0.09434
rs12961939	LAMA1	0.1164	0.1587	0.1288	0.1639	0.1111	0.181	0.1186	0.09259	0.1377	0.09868	0.1022	0.07812	0.06944	0.07692	0.07447	0.09783	0.06731
rs13376679	STIL	0.1124	0.119	0.1667	0.1393	0.1667	0.1358	0.1529	0.1204	0.05797	0.09957	0.1075	0.1016	0.08451	0.03846	0.09043	0.08696	0.06731
rs3734391	TFAP2A	0.1073	0.2778	0.1061	0.1587	0.1746	0.07543	0.09873	0.06481	0.06522	0.05844	0.03226	0.04688	0.1389	0.05128	0.3172	0.1413	0.08654
rs2229989	SOX9	0.1048	0.127	0.1136	0.06557	0.1429	0.1099	0.1242	0.1574	0.07246	0.08913	0.1022	0.05469	0.1042	0.0641	0.1489	0.03333	0.1538
rs11552377	CCM2	0.1024	0.1349	0.1136	0.1371	0.1111	0.1207	0.1314	0.08333	0.08696	0.1039	0.0914	0.08594	0.08451	0.03205	0.04737	0.08696	0.1471
rs12165943	CELSR1	0.1002	0.1429	0.1061	0.125	0.09524	0.1466	0.1355	0.1296	0.07246	0.0786	0.06452	0.09375	0.05556	0.03205	0.09474	0.08696	0.06604
rs1049970	CDH5	0.09833	0.1587	0.09848	0.1393	0.09524	0.1255	0.1497	0.1111	0.06522	0.05677	0.09677	0.0625	0.08333	0.03846	0.09896	0.05435	0.1132
rs3134031	TMEM67	0.09098	0.04688	0.01562	0.06667	0.04762	0.07692	0.05556	0	0.08929	0.05155	0.06098	0.4889	0.08929	0.04167	0.0641	0.075	0.16

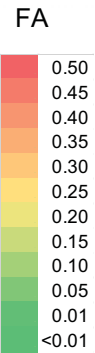


Tabla 7. Continuación

ID	GEN	Total	Chih.	Coah.	Dgo.	Tams.	Ags.	Jal.	Gto.	Hgo.	Tlal, EdoMex.	Neza, EdoMex	Pue.	Ver.	Oax.	Chis.	Q. Roo.	Yuc.	FA
rs1127717	ALDH1L1	0.08973	0.1429	0.1288	0.1508	0.0873	0.1034	0.09554	0.09259	0.0942	0.07576	0.08065	0.05469	0.07639	0.04487	0.05208	0.04348	0.1346	
rs1870377	KDR	0.08472	0.06349	0.0303	0.1429	0.07937	0.1121	0.1338	0.0463	0.0942	0.08261	0.06452	0.03906	0.07639	0.05769	0.0625	0.06522	0.08491	
rs4044210	CELSR1	0.07816	0.09524	0.05303	0.09524	0.06349	0.1121	0.1178	0.1296	0.04348	0.0587	0.05914	0.03906	0.06944	0.01923	0.08511	0.06522	0.07547	
rs2076486	UBD	0.07726	0.1429	0.07576	0.1066	0.07937	0.05819	0.1274	0.08333	0.02899	0.06957	0.08065	0.07031	0.06944	0.05769	0.06842	0.07609	0.04808	
rs7757931	UBD	0.07726	0.1429	0.07576	0.1167	0.07937	0.05819	0.1258	0.08333	0.02899	0.06926	0.08065	0.07031	0.06944	0.05769	0.0625	0.07609	0.0566	
rs1073123	TSC1	0.07582	0.119	0.1439	0.08871	0.09524	0.09052	0.08333	0.09259	0.06522	0.06494	0.05376	0.04688	0.03472	0.0641	0.05789	0.04348	0.06604	
rs6048	F9	0.06667	0.08	0.09091	0.05376	0.1183	0.08646	0.08511	0.07407	0.05769	0.05217	0.07246	0.03125	0.05556	0.01709	0.02778	0.02899	0.1235	
rs653635	CELSR2	0.0487	0.04762	0.09848	0.0873	0.09524	0.04526	0.07962	0.03704	0.01449	0.03696	0.03763	0.03125	0.02778	0.00641	0.04688	0.02174	0.07547	
rs2242527	SALL2	0.04649	0.119	0.05303	0.06349	0.06349	0.05603	0.04487	0.0463	0.05072	0.02826	0.03226	0.04688	0.01389	0.04487	0.03723	0.04348	0.03846	
rs2229385	MUT	0.04178	0.119	0.0303	0.04762	0.05556	0.05172	0.05484	0.01852	0.01449	0.03696	0.02688	0.03125	0.02083	0.03205	0.03125	0.01087	0.06731	
rs2308321	MGMT	0.04167	0.02381	0.04545	0.06349	0.05556	0.04741	0.07325	0.03704	0.007246	0.04113	0.03226	0.02344	0.02778	0.00641	0.04167	0.07609	0.0283	
rs2308327	MGMT	0.04044	0.02381	0.04545	0.06349	0.05556	0.04741	0.07097	0.03704	0.007246	0.04113	0.03226	0.02344	0.02778	0.00641	0.03158	0.07609	0.01923	
rs3209986	PKD1	0.0396	0.09524	0.03077	0.03279	0.04762	0.04978	0.05484	0.05556	0.01449	0.02391	0.06989	0.01562	0.05556	0.01923	0.02632	0	0.01923	
rs79196288	SARDH	0.0257	0.007937	0.04545	0.02381	0.07937	0.02586	0.01603	0	0	0.01304	0.01075	0.007812	0.05556	0.02564	0.04688	0.04348	0.0566	
rs5742905	CBS	0.02206	0.0873	0.02273	0.007937	0.02381	0.01078	0.02903	0	0.03623	0.006494	0.005376	0	0.04861	0.02564	0.01579	0.07609	0.03846	
rs3779617	GRHL2	0.0137	0.03968	0.01515	0	0	0.00431	0.01282	0.01852	0.01449	0.02826	0.01075	0.007812	0	0.02564	0.01562	0	0.009804	

Los estados estan ordenados de norte a sur.Tlal, Edo Mex: Tlalnepantla de Baz, Edo.Méx.; Neza, Edo Mex: Nezahualcóyotl, Edo.Méx.; Ags: Aguascalientes; Chis: Chipas; Chih: Chihuahua; Coah: Coahuila; Dgo: Durango; Gto: Guanajuato; Hgo: Hidalgo; Oax: Oaxaca; Jal: Jalisco; Q.Roo: Quintana Roo; Tams: Tamaulipas; Ver: Veracruz; Yuc: Yucatán; y Pue: Puebla.

6.5 Comparación estadística de las FA entre las distintas ciudades/estados

Con el propósito de observar la uniformidad en la distribución de las frecuencias alélicas dentro de la población estudiada, se realizó un análisis bivariado en el que se compararon las frecuencias alélicas de cada SNV entre las distintas poblaciones representadas por las ciudades/estados en búsqueda de DES entre estas que hicieran pensar que existían distintos clústeres. Se encontró DES en 105 variantes (45.26%) distribuidas en 87 genes.

Los genes, su identificador rs y las FA correspondientes a cada una de las ciudades/estado pueden observarse en la Tabla 7 con una representación por mapa de calor de las distribuciones de las frecuencias alélicas, los estados están ordenados de norte a sur y de occidente a oriente. Así mismo, se detalla la FA del alelo de menor frecuencia (variante) y el alelo silvestre y sus intervalos de confianza por cada SNV por estado de acuerdo con el cromosoma en la Figuras 7.1-22 (panel a).

6.6 Formación de clústeres de regionalización por grupos de ciudad/estado

El grupo de 105 variantes que mostraron DES fueron seleccionadas para el análisis de identificación de posibles clústeres y consecuentes patrones de regionalización en la distribución de cada SNV.

Se identificaron 95 patrones de regionalización distintos con DES entre los grupos que componían a cada clúster. En la Figura 7.1-22 (paneles b) se pueden observar los patrones de regionalización, las ciudades/estados que integran cada grupo, la FA promedio de cada uno, su rango y el valor de p del análisis de Chi² entre cada grupo. En la Figura 7.1-7.22 (paneles c), se observa una representación gráfica de los patrones de regionalización en un mapa del territorio mexicano, en

estos el Grupo 1 corresponde siempre al grupo con la menor FA global. Las figuras se enumeran de acuerdo con el número de cromosoma. No se identificaron clústeres dentro del cromosoma 11.

A.1)												
rs10799790												
GEN: LUZP1												
CRIT	A	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	
TLALNEPANTLA	206	256	462	44.59	38.71	51.11	55.41	48.83	62.63			
NEZAHUALCÓYOTL	83	103	186	44.62	35.54	55.32	55.38	45.20	67.16			
AGUASCALIENTES	237	227	464	51.08	44.78	58.01	48.92	42.78	55.72			
CHIAPAS	76	114	190	40.00	31.52	50.07	60.00	49.49	72.08			
CHIHUAHUA	72	54	126	57.14	44.71	71.96	42.86	32.20	55.92			
COAHUILA	77	55	132	58.33	46.04	72.91	41.67	31.39	54.23			
DURANGO	67	59	126	53.17	41.21	67.53	46.83	35.65	60.40			
GUANAJUATO	52	56	108	48.15	35.96	63.14	51.85	39.17	67.33	54.767	0.0001	
HIDALGO	59	79	138	42.75	32.55	55.15	57.25	45.32	71.35			
OAXACA	53	103	156	33.97	25.45	44.44	66.03	53.89	80.08			
JALISCO	170	144	314	54.14	46.31	62.92	45.86	38.68	53.99			
QUINTANA ROO	39	53	92	42.39	30.14	57.95	57.61	43.15	75.35			
TAMAULIPAS	53	73	126	42.06	31.51	55.02	57.94	45.41	72.85			
VERACRUZ	56	86	142	39.44	29.79	51.21	60.56	48.44	74.80			
YUCATAN	41	63	104	39.42	28.29	53.48	60.58	46.55	77.50			
PUEBLA	45	83	128	35.16	25.64	47.04	64.84	51.65	80.38			
TOTAL	1366	1608	2974	46.29	43.89	48.80	53.71	51.11	56.40			

A.2)												
rs13376679												
GEN: STIL												
CRIT	G	A	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	
TLALNEPANTLA	46	416	462	9.96	7.29	13.28	90.04	81.60	99.13			
NEZAHUALCÓYOTL	20	166	186	10.75	6.57	16.61	89.25	76.19	103.90			
AGUASCALIENTES	63	401	464	13.58	10.43	17.37	86.42	78.17	95.31			
CHIAPAS	17	171	188	9.04	5.27	14.48	90.96	77.84	105.66			
CHIHUAHUA	15	111	126	11.90	6.66	19.64	88.10	72.47	106.09			
COAHUILA	22	110	132	16.67	10.44	25.23	83.33	68.49	100.44			
DURANGO	17	105	122	13.93	8.12	22.31	86.07	70.39	104.19			
GUANAJUATO	13	95	108	12.04	6.41	20.58	87.96	71.17	107.53	34.64	0.003	
HIDALGO	8	130	138	5.80	2.50	11.42	94.20	78.71	111.86			
OAXACA	6	150	156	3.85	1.41	8.37	96.15	81.38	112.83			
JALISCO	48	266	314	15.29	11.27	20.27	84.71	74.84	95.53			
QUINTANA ROO	8	84	92	8.70	3.75	17.13	91.30	72.83	113.04			
TAMAULIPAS	21	105	126	16.67	10.32	25.48	83.33	68.16	100.88			
VERACRUZ	12	130	142	8.45	4.37	14.76	91.55	76.49	108.71			
YUCATAN	7	97	104	6.73	2.71	13.87	93.27	75.64	113.78			
PUEBLA	13	115	128	10.16	5.41	17.37	89.84	74.18	107.84			
TOTAL	336	2652	2988	11.24	10.07	12.51	88.76	85.41	92.20			

A.3)												
rs17615												
GEN: CR2												
CRIT	A	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	
TLALNEPANTLA	59	401	460	12.83	9.76	16.54	87.17	78.85	96.14			
NEZAHUALCÓYOTL	26	160	186	13.98	9.13	20.48	86.02	73.21	100.43			
AGUASCALIENTES	81	381	462	17.53	13.92	21.79	82.47	74.39	91.18			
CHIAPAS	18	172	190	9.47	5.61	14.97	90.53	77.50	105.11			
CHIHUAHUA	20	106	126	15.87	9.70	24.51	84.13	68.88	101.75			
COAHUILA	25	107	132	18.94	12.26	27.96	81.06	66.43	97.95			
DURANGO	20	102	122	16.39	10.01	25.32	83.61	68.17	101.49			
GUANAJUATO	17	91	108	15.74	9.17	25.20	84.26	67.84	103.45	45.013	0.0001	
HIDALGO	18	120	138	13.04	7.73	20.61	86.96	72.10	103.98			
OAXACA	9	147	156	5.77	2.64	10.95	94.23	79.61	110.75			
JALISCO	54	258	312	17.31	13.00	22.58	82.69	72.91	93.42			
QUINTANA ROO	7	85	92	7.61	3.06	15.68	92.39	73.80	114.24			
TAMAULIPAS	19	107	126	15.08	9.08	23.55	84.92	69.59	102.62			
VERACRUZ	10	134	144	6.94	3.33	12.77	93.06	77.97	110.21			
YUCATAN	7	97	104	6.73	2.71	13.87	93.27	75.64	113.78			
PUEBLA	8	120	128	6.25	2.70	12.31	93.75	77.73	112.10			
TOTAL	398	2588	2986	13.33	12.05	14.70	86.67	83.36	90.08			

A.4)												
rs1801131												
GEN: MTHFR												
CRIT	C	A	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	
TLALNEPANTLA	65	395	460	14.13	10.91	18.01	85.87	77.61	94.77			
NEZAHUALCÓYOTL	15	171	186	8.06	4.51	13.30	91.94	78.67	106.79			
AGUASCALIENTES	78	386	464	16.81	13.29	20.98	83.19	75.10	91.92			
CHIAPAS	15	171	186	8.06	4.51	13.30	91.94	78.67	106.79			
CHIHUAHUA	25	101	126	19.84	12.84	29.29	80.16	65.29	97.40			
COAHUILA	17	115	132	12.88	7.50	20.62	87.12	71.93	104.58			
DURANGO	19	105	124	15.32	9.23	23.93	84.68	69.26	102.51			
GUANAJUATO	14	94	108	12.96	7.09	21.75	87.04	70.33	106.51	47.9584	0.0001	
HIDALGO	19	119	138	13.77	8.29	21.50	86.23	71.44	103.19			
OAXACA	8	148	156	5.13	2.21	10.10	94.87	80.20	111.45			
JALISCO	54	256	310	17.42	13.09	22.73	82.58	72.77	93.34			
QUINTANA ROO	5	87	92	5.43	1.76	12.68	94.57	75.74	116.65			
TAMAULIPAS	12	114	126	9.52	4.92	16.64	90.48	74.63	108.69			
VERACRUZ	15	127	142	10.56	5.91	17.42	89.44	74.56	106.41			
YUCATAN	14	92	106	13.21	7.22	22.16	86.79	69.97	106.44			
PUEBLA	7	121	128	5.47	2.20	11.27	94.53	78.44	112.95			
TOTAL	382	2602	2984	12.80	11.55	14.15	87.20	83.88	90.61			

B.1)						
rs10799790						
GEN: LUZP1						
	A	G	A1%	A2%	chi2	p
OAXACA						
PUEBLA						
YUCATAN						
VERACRUZ						
CHIAPAS						
TAMAULIPAS						
QUINTANA ROO						
HIDALGO						
TLALNEPANTLA						
NEZAHUALCÓYOTL						
GUANAJUATO						
AGUASCALIENTES						
DURANGO						
JALISCO						
CHIHUAHUA						
COAHUILA						
TOTAL						

B.2)						
rs13376679						
GEN: STIL						
	A	G	A1%	A2%	chi2	p
OAXACA					19.7075	
HIDALGO					OR	
YUCATAN					(IC 95%)	
VERACRUZ						9.0244e-06
QUINTANA ROO					1.9324	
CHIAPAS					(1.431- 2.6431)	
Grupo 1	58	762	(3.85-9.04)	(90.96-96.15)		
NEZAHUALCÓYOTL						
TLALNEPANTLA						
PUEBLA						
CHIHUAHUA						
GUANAJUATO						
AGUASCALIENTES						
DURANGO						
JALISCO						
COAHUILA						
TAMAULIPAS						
Grupo 2	278	1890	(9.96-16.67)	(83.33-90.04)		

B.3)						
rs17615						
GEN: CR2						
	G	C	A1%	A2%	chi2	p
OAXACA					35.82	
PUEBLA					OR	
YUCATAN					(IC 95%)	
VERACRUZ						2.1669
QUINTANA ROO					7.25	
CHIAPAS					92.75	
Grupo 1	59	755	(5.77-9.47)	(90.53-94.23)	2.3666	
TLALNEPANTLA					(1.764- 3.216)	
HIDALGO						
NEZAHUALCÓYOTL						
TAMAULIPAS						
GUANAJUATO						
CHIHUAHUA						
DURANGO						
JALISCO						
AGUASCALIENTES						
Grupo 2	339	1833	(12.83-18.94)	(81.06-87.17)		
COAHUILA						

B.4)						
rs1801131						
GEN: MTHFR						
	C	A	A1%	A2%	chi2	p
OAXACA					37.6455	
QUINTANA ROO					OR	
PUEBLA					(IC 95%)	
NEZAHUALCÓYOTL						0.0001
CHIAPAS					2.2365	
TAMAULIPAS					(1.712- 2.945)	
Grupo 1	77	939	(5.13-10.56)	(89.44-94.87)		
VERACRUZ						
COAHUILA						
GUANAJUATO						
YUCATAN						
HIDALGO						
TLALNEPANTLA						
DURANGO						
AGUASCALIENTES						
JALISCO						
Grupo 2	305	1663	(12.88-19.84)	(80.16-87.12)		
CHIHUAHUA						



A.5)												
rs1801133												
GEN: MTHFR												
CRIT	A	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	
TLALNEPANTLA	247	213	460	53.70	47.21	60.83	46.30	40.29	52.96			
NEZAHUALCÓYOTL	101	85	186	54.30	44.23	65.98	45.70	36.50	56.51			
AGUASCALIENTES	230	234	464	49.57	43.37	56.41	50.43	44.18	57.32			
CHIAPAS	114	78	192	59.38	48.98	71.33	40.63	32.11	50.70			
CHIHUAHUA	55	71	126	43.65	32.88	56.82	56.35	44.01	71.08			
COAHUILA	71	61	132	53.79	42.01	67.85	46.21	35.35	59.36			
DURANGO	60	64	124	48.39	36.92	62.28	51.61	39.75	65.91			
GUANAJUATO	61	47	108	56.48	43.20	72.55	43.52	31.98	57.87	70.04	0.0001	
HIDALGO	78	60	138	56.52	44.68	70.54	43.48	33.18	55.97			
OAXACA	125	31	156	80.13	66.70	95.47	19.87	13.50	28.21			
JALISCO	150	162	312	48.08	40.69	56.42	51.92	44.24	60.56			
QUINTANA ROO	43	49	92	46.74	33.83	62.96	53.26	39.40	70.41			
TAMAULIPAS	71	55	126	56.35	44.01	71.08	43.65	32.88	56.82			
VERACRUZ	82	60	142	57.75	45.93	71.68	42.25	32.24	54.39			
YUCATAN	59	45	104	56.73	43.19	73.18	43.27	31.56	57.90			
PUEBLA	83	45	128	64.84	51.65	80.38	35.16	25.64	47.04			
TOTAL	1630	1360	2990	54.52	51.90	57.23	45.48	43.10	47.97			

A.6)												
rs1805087												
GEN: MTR												
CRIT	G	A	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	
TLALNEPANTLA	91	369	460	19.78	15.93	24.29	80.22	72.24	88.83			
NEZAHUALCÓYOTL	36	150	186	19.35	13.56	26.80	80.65	68.26	94.63			
AGUASCALIENTES	88	376	464	18.97	15.21	23.37	81.03	73.05	89.65			
CHIAPAS	44	146	190	23.16	16.83	31.09	76.84	64.88	90.37			
CHIHUAHUA	33	93	126	26.19	18.03	36.78	73.81	59.57	90.42			
COAHUILA	30	102	132	22.73	15.33	32.44	77.27	63.01	93.80			
DURANGO	25	97	122	20.49	13.26	30.25	79.51	64.48	96.99			
GUANAJUATO	16	92	108	14.81	8.47	24.06	85.19	68.67	104.47	29.4641	0.014	
HIDALGO	18	120	138	13.04	7.73	20.61	86.96	72.10	103.98			
OAXACA	32	124	156	20.51	14.03	28.96	79.49	66.11	94.77			
JALISCO	61	253	314	19.43	14.86	24.95	80.57	70.95	91.14			
QUINTANA ROO	22	70	92	23.91	14.99	36.20	76.09	59.31	96.13			
TAMAULIPAS	19	105	124	15.32	9.23	23.93	84.68	69.26	102.51			
VERACRUZ	41	101	142	28.87	20.72	39.17	71.13	57.93	86.43			
YUCATAN	9	93	102	8.82	4.03	16.75	91.18	73.59	111.70			
PUEBLA	29	99	128	22.66	15.17	32.54	77.34	62.86	94.16			
TOTAL	594	2390	2984	19.91	18.34	21.57	80.09	76.91	83.37			

A.7)												
rs653635												
GEN: CELSR2												
CRIT	A	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	
TLALNEPANTLA	17	443	460	3.70	2.15	5.92	96.30	87.54	105.70			
NEZAHUALCÓYOTL	7	179	186	3.76	1.51	7.75	96.24	82.65	111.41			
AGUASCALIENTES	21	443	464	4.53	2.80	6.92	95.47	86.79	104.79			
CHIAPAS	9	183	192	4.69	2.14	8.90	95.31	82.00	110.17			
CHIHUAHUA	6	120	126	4.76	1.75	10.36	95.24	78.96	113.88			
COAHUILA	13	119	132	9.85	5.24	16.84	90.15	74.68	107.88			
DURANGO	11	115	126	8.73	4.36	15.62	91.27	75.35	109.56			
GUANAJUATO	4	104	108	3.70	1.01	9.48	96.30	78.68	116.68	40.591	0.0001	
HIDALGO	2	136	138	1.45	0.18	5.24	98.55	82.68	116.57			
OAXACA	1	155	156	0.64	0.02	3.57	99.36	84.33	116.29			
JALISCO	25	289	314	7.96	5.15	11.75	92.04	81.73	103.28			
QUINTANA ROO	2	90	92	2.17	0.26	7.85	97.83	78.66	120.24			
TAMAULIPAS	12	114	126	9.52	4.92	16.64	90.48	74.63	108.69			
VERACRUZ	4	140	144	2.78	0.76	7.11	97.22	81.79	114.73			
YUCATAN	8	98	106	7.55	3.26	14.87	92.45	75.06	112.67			
PUEBLA	4	124	128	3.13	0.85	8.00	96.88	80.58	115.50			
TOTAL	146	2852	2998	4.87	4.11	5.73	95.13	91.67	98.69			

A.8)												
rs6699932												
GEN: PTBP2												
CRIT	A	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	
TLALNEPANTLA	51	407	458	11.14	8.29	14.64	88.86	80.44	97.93			
NEZAHUALCÓYOTL	20	166	186	10.75	6.57	16.61	89.25	76.19	103.90			
AGUASCALIENTES	58	406	464	12.50	9.49	16.16	87.50	79.19	96.44			
CHIAPAS	37	155	192	19.27	13.57	26.56	80.73	68.52	94.49			
CHIHUAHUA	20	106	126	15.87	9.70	24.51	84.13	68.88	101.75			
COAHUILA	15	117	132	11.36	6.36	18.74	88.64	73.30	106.23			
DURANGO	18	108	126	14.29	8.47	22.58	85.71	70.31	103.49			
GUANAJUATO	12	96	108	11.11	5.74	19.41	88.89	72.00	108.55	27.744	0.023	
HIDALGO	20	118	138	14.49	8.85	22.38	85.51	70.78	102.40			
OAXACA	5	151	156	3.21	1.04	7.48	96.79	81.97	113.52			
JALISCO	40	274	314	12.74	9.10	17.35	87.26	77.23	98.23			
QUINTANA ROO	8	84	92	8.70	3.75	17.13	91.30	72.83	113.04			
TAMAULIPAS	17	109	126	13.49	7.86	21.60	86.51	71.03	104.35			
VERACRUZ	14	130	144	9.72	5.32	16.31	90.28	75.43	107.20			
YUCATAN	10	94	104	9.62	4.61	17.68	90.38	73.04	110.61			
PUEBLA	17	111	128	13.28	7.74	21.26	86.72	71.34	104.43			
TOTAL	362	2632	2994	12.09	10.88	13.40	87.91	84.58	91.33			

B.5)						
rs1801133						
GEN: MTHFR						
Grupo	A	G	A1%	A2%	chi2	p
Grupo 1	OAXACA	125	31	80.13	19.87	
	PUEBLA					
	CHIAPAS					
	VERACRUZ					
	YUCATAN					
	HIDALGO					
	GUANAJUATO				62.0381	0.0001
	TAMAULIPAS					
	NEZAHUALCÓYOTL					
	COAHUILA		56.35	43.65		
Grupo 2	TLALNEPANTLA	967	749	(53.7-64.84)	(35.16-46.3)	
	AGUASCALIENTES					
	DURANGO					
	JALISCO					
	QUINTANA ROO		48.12	51.88		
Grupo 3	CHIHUAHUA	538	580	(43.65-49.57)	(50.43-56.35)	

B.6)						
rs1805087						
GEN: MTR						
Grupo	G	A	A1%	A2%	chi2	p
Grupo 1	YUCATAN					
	HIDALGO				21.7103	0.00001
	GUANAJUATO		13.14	86.86		
	TAMAULIPAS	62	410	(8.82-15.32)	(84.68-91.18)	
	AGUASCALIENTES					
	NEZAHUALCÓYOTL					
	JALISCO					
	TLALNEPANTLA					
	DURANGO					
	OAXACA					
	PUEBLA					
	COAHUILA					
	CHIAPAS					
Grupo 2	QUINTANA ROO		20.72	79.28		
	CHIHUAHUA	491	1879	(18.97-26.19)	(73.81-81.03)	
Grupo 3	VERACRUZ	41	101	28.87	71.13	

B.7)						
rs653635						
GEN: CELSR2						
Grupo	G	A	A1%	A2%	chi2	p
Grupo 1	OAXACA				32.6790	
	HIDALGO				OR	
	QUINTANA ROO				(IC 95%)	
	VERACRUZ					
	PUEBLA					
	TLALNEPANTLA					
	GUANAJUATO					
	NEZAHUALCÓYOTL				2.5810	
	AGUASCALIENTES				(1.816-3.659)	1.087e-8
Grupo 1	CHIAPAS			3.51	96.49	
	CHIHUAHUA	77	2117	(0.64-4.76)	(95.24-99.36)	
Grupo 2	YUCATAN					
	JALISCO					
	DURANGO					
	TAMAULIPAS			8.58	91.42	
Grupo 2	COAHUILA	69	735	(7.55-9.85)	(90.15-92.45)	

B.8)						
rs6699932						
GEN: PTBP2						
Grupo	A	G	A1%	A2%	chi2	p
Grupo 1	OAXACA					
	QUINTANA ROO					
	YUCATAN		7.46	92.54	19.6651	0.0001
	VERACRUZ	37	459	(3.21-9.72)	(90.28-96.79)	
Grupo 2	NEZAHUALCÓYOTL					
	GUANAJUATO					
	TLALNEPANTLA					
	COAHUILA					
	AGUASCALIENTES					
	JALISCO					
	PUEBLA					
	TAMAULIPAS					
	DURANGO					
Grupo 2	HIDALGO		12.49	87.51		
	CHIHUAHUA	288	2018	(10.75-15.87)	(84.13-89.25)	
Grupo 3	CHIAPAS	37	155	19.27	80.73	

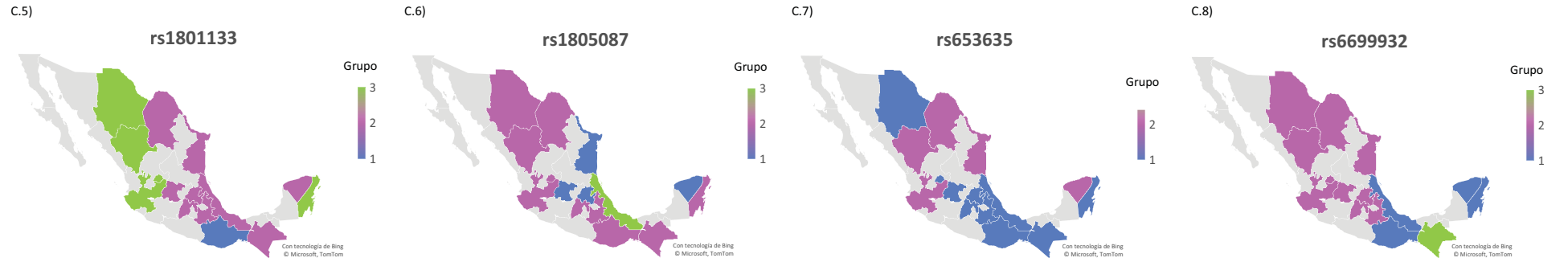


Figura 7.1 Patrones de regionalización SNVs con DES cromosoma 1. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.

A.9)

rs7536561										chi2	p
GEN: LHX4											
CRIT	G	A	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup		
TLALNEPANTLA	90	372	462	19.48	15.66	23.94	80.52	72.54	89.13		
NEZAHUALCÓYOTL	29	157	186	15.59	10.44	22.39	84.41	71.72	98.69		
AGUASCALIENTES	99	365	464	21.34	17.34	25.98	78.66	70.80	87.16		
CHIAPAS	31	161	192	16.15	10.97	22.92	83.85	71.40	97.85		
CHIHUAHUA	37	89	126	29.37	20.68	40.48	70.63	56.73	86.92		
COAHUILA	30	102	132	22.73	15.33	32.44	77.27	63.01	93.80		
DURANGO	32	94	126	25.40	17.37	35.85	74.60	60.29	91.30		
GUANAJUATO	28	80	108	25.93	17.23	37.47	74.07	58.74	92.19		
HIDALGO	26	112	138	18.84	12.31	27.61	81.16	66.83	97.66		
OAXACA	16	140	156	10.26	5.86	16.66	89.74	75.49	105.90		
JALISCO	75	237	312	24.04	18.91	30.13	75.96	66.60	86.27		
QUINTANA ROO	10	82	92	10.87	5.21	19.99	89.13	70.89	110.63		
TAMAULIPAS	28	98	126	22.22	14.77	32.12	77.78	63.14	94.79		
VERACRUZ	29	113	142	20.42	13.68	29.33	79.58	65.58	95.67		
YUCATAN	20	84	104	19.23	11.75	29.70	80.77	64.42	100.00		
PUEBLA	27	101	128	21.09	13.90	30.69	78.91	64.27	95.88		
TOTAL	607	2387	2994	20.27	18.69	21.95	79.73	76.56	82.99		

B.9)

rs7536561						chi2	p
GEN: LHX4							
	G	A	A1%	A2%			
OAXACA					19.41		
QUINTANA ROO					OR		
NEZAHUALCÓYOTL					(IC95%)		
CHIAPAS					1.604		
HIDALGO			15.21	84.79	(1.293-1.998)		
Grupo 1	YUCATAN	132	736	(10.26-19.23)	(80.77-89.74)		
	TLALNEPANTLA						
	VERACRUZ						
	PUEBLA						
	AGUASCALIENTES						
	TAMAULIPAS						
	COAHUILA						
	JALISCO						
	DURANGO						
	GUANAJUATO		22.34	77.66			
Grupo 2	CHIHUAHUA	475	1651	(19.48-29.37)	(70.63-80.52)		

C.9)

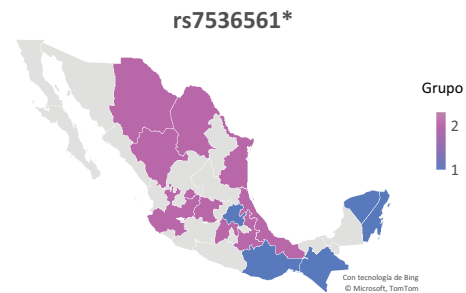


Figura 7.1 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 1. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.

A.1)											A.2)											A.3)											A.4)														
rs1034489 GEN: EPB41L5											rs1510765 GEN: PARD3B											rs2372536 GEN: ATIC											rs4667591 GEN: LRP2														
CRIT	G	A	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	G	A	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	G	C	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	A	C	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p
TLALNEPANTLA	208	254	462	45.02	39.11	51.57	54.98	48.42	62.17			TLALNEPANTLA	135	327	462	29.22	24.50	34.59	70.78	63.31	78.88			TLALNEPANTLA	154	302	456	33.77	28.65	39.55	66.23	58.97	74.13			TLALNEPANTLA	103	357	460	22.39	18.28	27.16	77.61	69.77	86.09		
NEZAHUALCÓYOTL	72	114	186	38.71	30.29	48.75	61.29	50.56	73.63			NEZAHUALCÓYOTL	54	132	186	29.03	21.81	37.88	70.97	59.38	84.16			NEZAHUALCÓYOTL	68	118	186	36.56	28.39	46.35	63.44	52.51	75.97			NEZAHUALCÓYOTL	35	151	186	18.82	13.11	26.17	81.18	68.75	95.21		
AGUASCALIENTES	181	281	462	39.18	33.68	45.32	60.82	53.92	68.37			AGUASCALIENTES	162	302	464	34.91	29.74	40.72	65.09	57.95	72.86			AGUASCALIENTES	153	311	464	32.97	27.96	38.63	67.03	59.78	74.90			AGUASCALIENTES	120	344	464	25.86	21.44	30.92	74.14	66.51	82.40		
CHIAPAS	78	114	192	40.63	32.11	50.70	59.38	48.98	71.33			CHIAPAS	41	149	190	21.58	15.49	29.27	78.42	66.33	92.07			CHIAPAS	60	130	190	31.58	24.10	40.65	68.42	57.17	81.24			CHIAPAS	38	154	192	19.79	14.01	27.17	80.21	68.04	93.92		
CHIHUAHUA	41	85	126	32.54	23.35	44.14	67.46	53.88	83.42			CHIHUAHUA	45	81	126	35.71	26.05	47.79	64.29	51.05	79.90			CHIHUAHUA	38	88	126	30.16	21.34	41.40	69.84	56.01	86.05			CHIHUAHUA	41	85	126	32.54	23.35	44.14	67.46	53.88	83.42		
COAHUILA	49	83	132	37.12	27.46	49.08	62.88	50.08	77.95			COAHUILA	39	93	132	29.55	21.01	40.39	70.45	56.87	86.31			COAHUILA	49	81	130	37.69	27.88	49.83	62.31	49.48	77.44			COAHUILA	24	108	132	18.18	11.65	27.05	81.82	67.12	98.78		
DURANGO	34	90	124	27.42	18.99	38.32	72.58	58.36	89.21			DURANGO	46	78	124	37.10	27.16	49.48	62.90	49.72	78.51			DURANGO	36	88	124	29.03	20.33	40.19	70.97	56.92	87.43			DURANGO	29	97	126	23.02	15.41	33.05	76.98	62.43	93.91		
GUANAJUATO	38	70	108	35.19	24.90	48.29	64.81	50.53	81.89	25.9315	0.039	GUANAJUATO	38	70	108	35.19	24.90	48.29	64.81	50.53	81.89	58.7078	0.0001	GUANAJUATO	27	81	108	25.00	16.48	36.37	75.00	59.56	93.22	27.124	0.028	GUANAJUATO	26	82	108	24.07	15.73	35.27	75.93	60.39	94.24	27.5676	0.024
HIDALGO	49	89	138	35.51	26.27	46.94	64.49	51.79	79.36			HIDALGO	39	99	138	28.26	20.10	38.63	71.74	58.31	87.34			HIDALGO	43	95	138	31.16	22.55	41.97	68.84	55.70	84.15			HIDALGO	30	108	138	21.74	14.67	31.03	78.26	64.20	94.49		
OAXACA	66	90	156	42.31	32.72	53.83	57.69	46.39	70.91			OAXACA	26	130	156	16.67	10.89	24.42	83.33	69.62	98.95			OAXACA	60	96	156	38.46	29.35	49.51	61.54	49.85	75.15			OAXACA	29	127	156	18.59	12.45	26.70	81.41	67.87	96.86		
JALISCO	127	185	312	40.71	33.93	48.43	59.29	51.06	68.48			JALISCO	116	192	308	37.66	31.12	45.17	62.34	53.83	71.81			JALISCO	101	209	310	32.58	26.54	39.59	67.42	58.59	77.21			JALISCO	79	231	310	25.48	20.18	31.76	74.52	65.22	84.77		
QUINTANA ROO	41	51	92	44.57	31.98	60.46	55.43	41.27	72.89			QUINTANA ROO	21	71	92	22.83	14.13	34.89	77.17	60.27	97.34			QUINTANA ROO	24	68	92	26.09	16.71	38.82	73.91	57.40	93.70			QUINTANA ROO	19	73	92	20.65	12.43	32.25	79.35	62.20	99.77		
TAMAULIPAS	55	71	126	43.65	32.88	56.82	56.35	44.01	71.08			TAMAULIPAS	44	82	126	34.92	25.37	46.88	65.08	51.76	80.78			TAMAULIPAS	49	77	126	38.89	28.77	51.41	61.11	48.23	76.38			TAMAULIPAS	25	101	126	19.84	12.84	29.29	80.16	65.29	97.40		
VERACRUZ	52	92	144	36.11	26.97	47.35	63.89	51.50	78.35			VERACRUZ	29	115	144	20.14	13.49	28.92	79.86	65.93	95.86			VERACRUZ	67	75	142	47.18	36.57	59.92	52.82	41.54	66.21			VERACRUZ	39	105	144	27.08	19.26	37.02	72.92	59.64	88.27		
YUCATAN	46	56	102	45.10	33.02	60.15	54.90	41.47	71.29			YUCATAN	25	81	106	23.58	15.26	34.82	76.42	60.68	94.98			YUCATAN	35	67	102	34.31	23.90	47.72	65.69	50.91	83.42			YUCATAN	12	94	106	11.32	5.85	19.78	88.68	71.66	108.52		
PUEBLA	61	67	128	47.66	36.45	61.22	52.34	40.57	66.47			PUEBLA	26	102	128	20.31	13.27	29.76	79.69	64.98	96.74			PUEBLA	51	77	128	39.84	29.67	52.39	60.16	47.47	75.18			PUEBLA	33	95	128	25.78	17.75	36.21	74.22	60.05	90.73		
TOTAL	1198	1792	2990	40.07	37.83	42.40	59.93	57.19	62.77			TOTAL	886	2104	2990	29.63	27.71	31.65	70.37	67.39	73.44			TOTAL	1015	1963	2978	34.08	32.02	36.25	65.92	63.03	68.90			TOTAL	682	2312	2994	22.78	21.10	24.55	77.22	74.11	80.43		

B.1)											B.2)											B.3)											B.4)										
rs1034489 GEN: EPB41L5											rs1510765 GEN: PARD3B											rs2372536 GEN: ATIC											rs4667591 GEN: LRP2										
GRUPO	G	A	A1%	A2%	chi2	p	GRUPO	G	A	A1%	A2%	chi2	p	GRUPO	G	C	A1%	A2%	chi2	p	GRUPO	A	C	A1%	A2%	chi2	p																
GRUPO 1					11.15		GRUPO 1					44.0224		GRUPO 1					11.39		GRUPO 1					16.16																	
					OR (IC95%)						OR (IC95%)						OR (IC95%)							OR (IC95%)																			
GRUPO 2					1.338	0.0008	GRUPO 2					1.90208	3.24e-11	GRUPO 2					1.779	0.0007	GRUPO 2					1.423	0.0001																
					(1.123 - 1.595)						(1.563 - 2.31)						(1.248162-531)							(1.193-1.698)																			
GRUPO 1					38.42	61.58	GRUPO 1					20.59	79.41	GRUPO 1					33.43	66.57	GRUPO 1					20.31	79.69																
					(27.42-44.57)	(55.43-72.58)					(16.67-23.58)	(76.42-83.33)					(25.00-39.84)	(60.16-75.00)						(11.32-24.07)	(75.93-88.68)																		
GRUPO 2					45.52	54.48	GRUPO 2					33.03	66.97	GRUPO 2					47.18	52.82	GRUPO 2					26.62	73.38																
					(45.02-47.66)	(52.34-54.98)					(28.26-37.66)	(62.34-71.74)					(25.48-32.54)	(67.46-74.52)						(25.48-32.54)	(67.46-74.52)																		

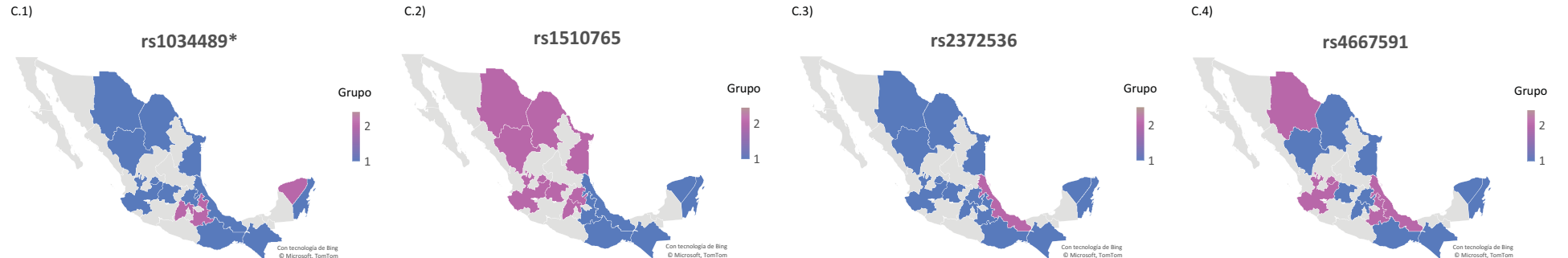


Figura 7.2 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 2. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.

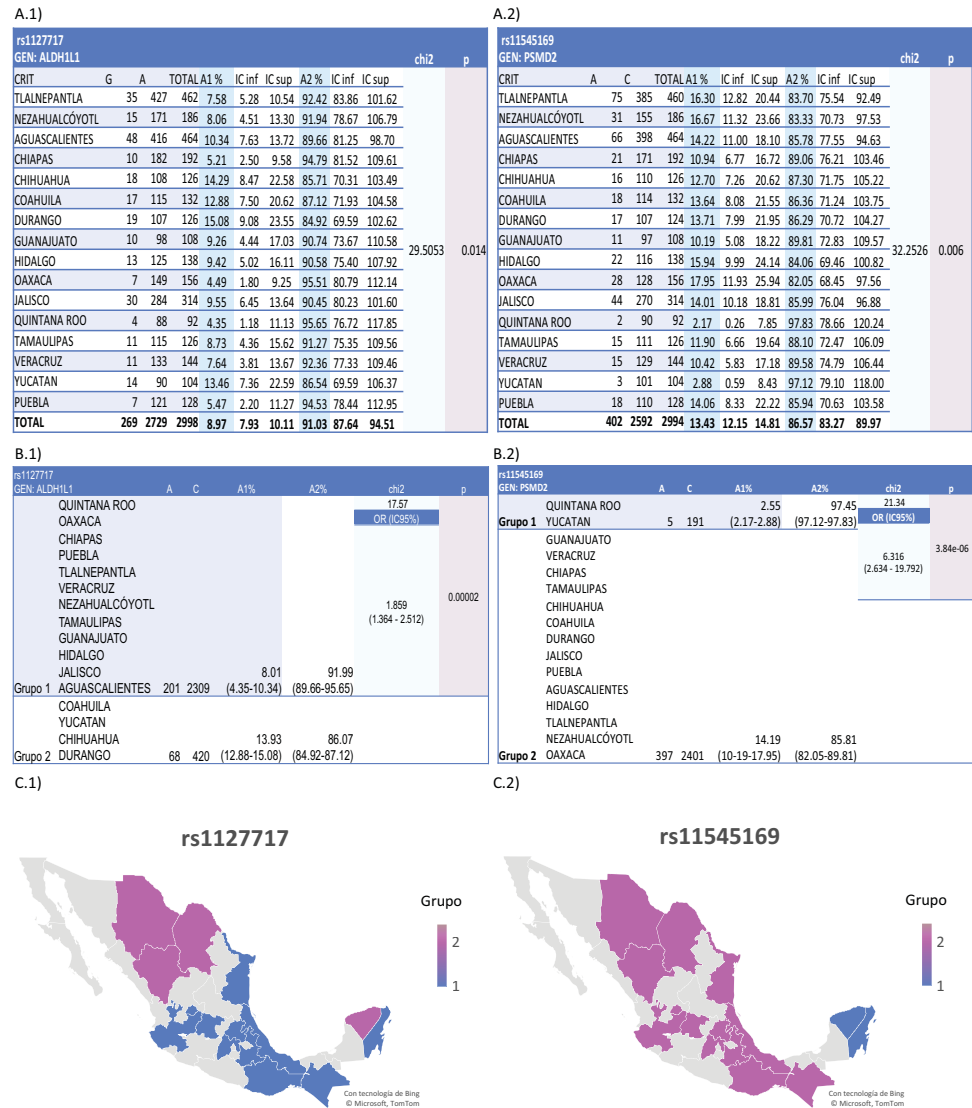


Figura 7.3 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 3. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.

A.1) rs17037102 GEN: DKK2													A.2) rs1870377 GEN: KDR													A.3) rs344141 GEN: SHROOM3													A.4) rs3733242 GEN: SHROOM3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
CRIT	A	G	TOTAL A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	T	A	TOTAL A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	C	G	TOTAL A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	A	G	TOTAL A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
TLALNEPANTLA	150	310	460	32.61	27.60	38.26	67.39	60.10	75.33	52.2584 0.0001	TLALNEPANTLA	38	422	460	8.26	5.85	11.34	91.74	83.19	100.92	35.4592 0.002	TLALNEPANTLA	200	262	462	43.29	37.50	49.72	56.71	50.05	64.01	49.666 0.000013	TLALNEPANTLA	203	259	462	43.94	38.10	50.42	56.06	49.44	63.32	27.6322 0.024	TLALNEPANTLA	74	112	186	39.78	31.24	49.95	60.22	49.58	72.45	NEZAHUALCÓYOTL	61	125	186	32.80	25.09	42.13	67.20	55.94	80.07	NEZAHUALCÓYOTL	12	174	186	6.45	3.33	11.27	93.55	80.16	108.53	NEZAHUALCÓYOTL	96	90	186	51.61	41.81	63.03	48.39	38.91	59.48	NEZAHUALCÓYOTL	74	112	186	39.78	31.24	49.95	60.22	49.58	72.45	AGUASCALIENTES	118	344	462	25.54	21.14	30.59	74.46	66.80	82.76	AGUASCALIENTES	52	412	464	11.21	8.37	14.70	88.79	80.43	97.80	AGUASCALIENTES	224	240	464	48.28	42.16	55.03	51.72	45.39	58.70	AGUASCALIENTES	190	274	464	40.95	35.33	47.20	59.05	52.27	66.47	CHIAPAS	83	109	192	43.23	34.43	53.59	56.77	46.61	68.48	CHIAPAS	12	180	192	6.25	3.23	10.92	93.75	80.55	108.49	CHIAPAS	115	75	190	60.53	49.97	72.65	39.47	31.05	49.48	CHIAPAS	70	120	190	36.84	28.72	46.55	63.16	52.36	75.52	CHIHUAHUA	31	95	126	24.60	16.72	34.92	75.40	61.00	92.17	CHIHUAHUA	8	118	126	6.35	2.74	12.51	93.65	77.52	112.15	CHIHUAHUA	53	73	126	42.06	31.51	55.02	57.94	45.41	72.85	CHIHUAHUA	66	60	126	52.38	40.51	66.64	47.62	36.34	61.30	COAHUILA	35	97	132	26.52	18.47	36.88	73.48	59.59	89.65	COAHUILA	4	128	132	3.03	0.83	7.76	96.97	80.90	115.30	COAHUILA	72	60	132	54.55	42.68	68.69	45.45	34.69	58.51	COAHUILA	65	67	132	49.24	38.00	62.76	50.76	39.34	64.46	DURANGO	39	85	124	31.45	22.37	43.00	68.55	54.75	84.76	DURANGO	18	108	126	14.29	8.47	22.58	85.71	70.31	103.49	DURANGO	55	67	122	45.08	33.96	58.68	54.92	42.56	69.74	DURANGO	57	69	126	45.24	34.26	58.61	54.76	42.61	69.30	GUANAJUATO	35	73	108	32.41	22.57	45.07	67.59	52.98	84.99	GUANAJUATO	5	103	108	4.63	1.50	10.80	95.37	77.84	115.66	GUANAJUATO	47	61	108	43.52	31.98	57.87	56.48	43.20	72.55	GUANAJUATO	40	68	108	37.04	26.46	50.43	62.96	48.89	79.82	HIDALGO	38	100	138	27.54	19.49	37.80	72.46	58.96	88.14	HIDALGO	13	125	138	9.42	5.02	16.11	90.58	75.40	107.92	HIDALGO	69	69	138	50.00	38.90	63.28	50.00	38.90	63.28	HIDALGO	67	71	138	48.55	37.63	61.66	51.45	40.18	64.90	OAXACA	60	96	156	38.46	29.35	49.51	61.54	49.85	75.15	OAXACA	9	147	156	5.77	2.64	10.95	94.23	79.61	110.75	OAXACA	80	76	156	51.28	40.66	63.82	48.72	38.38	60.98	OAXACA	79	77	156	50.64	40.09	63.11	49.36	38.95	61.69	JALISCO	87	225	312	27.88	22.33	34.40	72.12	63.00	82.18	JALISCO	42	272	314	13.38	9.64	18.08	86.62	76.63	97.55	JALISCO	145	169	314	46.18	38.97	54.34	53.82	46.01	62.58	JALISCO	127	187	314	40.45	33.72	48.12	59.55	51.32	68.73	QUINTANA ROO	38	54	92	41.30	29.23	56.69	58.70	44.09	76.59	QUINTANA ROO	6	86	92	6.52	2.39	14.20	93.48	74.77	115.44	QUINTANA ROO	58	34	92	63.04	47.87	81.50	36.96	25.59	51.64	QUINTANA ROO	50	42	92	54.35	40.34	71.65	45.85	32.90	61.71	TAMAULIPAS	28	98	126	22.22	14.77	32.12	77.78	63.14	94.79	TAMAULIPAS	10	116	126	7.94	3.81	14.60	92.06	76.07	110.42	TAMAULIPAS	50	76	126	39.68	29.45	52.32	60.32	47.52	75.50	TAMAULIPAS	56	70	126	44.44	33.57	57.71	55.56	43.31	70.19	VERACRUZ	53	87	140	37.86	28.36	49.52	62.14	49.77	76.65	VERACRUZ	11	133	144	7.64	3.81	13.67	92.36	77.33	109.46	VERACRUZ	70	74	144	48.61	37.89	61.42	51.39	40.35	64.51	VERACRUZ	57	87	144	39.58	29.98	51.28	60.42	48.39	74.52	YUCATAN	45	61	106	42.45	30.97	56.81	57.55	44.02	73.92	YUCATAN	9	97	106	8.49	3.88	16.12	91.51	74.21	111.63	YUCATAN	71	35	106	66.98	52.31	84.49	33.02	23.00	45.92	YUCATAN	41	63	104	39.42	28.29	53.48	60.58	46.55	77.50	PUEBLA	51	77	128	39.84	29.67	52.39	60.16	47.47	75.18	PUEBLA	5	123	128	3.91	1.27	9.12	96.09	79.86	114.65	PUEBLA	61	67	128	47.66	36.45	61.22	52.34	40.57	66.47	PUEBLA	64	64	128	50.00	38.51	63.85	50.00	38.51	63.85	TOTAL	952	2036	2988	31.86	29.87	33.95	68.14	65.21	71.16	TOTAL	254	2744	2998	8.47	7.46	9.58	91.53	88.13	95.02	TOTAL	1466	1528	2994	48.96	46.49	51.54	51.04	48.51	53.66	TOTAL	1306	1690	2996	43.59	41.26	46.02	56.41	53.75	59.16

B.1) rs17037102 GEN: DKK2							B.2) rs1870377 GEN: KDR							B.3) rs344141 GEN: SHROOM3							B.4) rs3733242 GEN: SHROOM3															
Estado	A	G	A1%	A2%	chi2	p	Estado	T	A	A1%	A2%	chi2	p	Estado	A	C	A1%	A2%	chi2	p	Estado	A	G	A1%	A2%	chi2	p									
TAMAULIPAS					35.48		COAHUILA					25.61		TAMAULIPAS					34.57		CHIAPAS					12.70										
CHIHUAHUA					OR (IC95%)	2.57e-09	PUEBLA					OR (IC95%)	4.18e-07	CHIHUAHUA					OR (IC95%)	4.10e-09	GUANAJUATO					OR (IC95%)	0.0004									
AGUASCALIENTES							1.599	(1.365 - 1.874)	GUANAJUATO							1.943	(1.482 - 2.543)	GUANAJUATO							1.9190			(1.532 - 2.408)	AGUASCALIENTES					1.481	(1.185 - 1.852)	
COAHUILA							HIDALGO	142	1952	(3.03-9.42)	(90.58-96.97)			AGUASCALIENTES								GRUPO 1 vs Chiapas					13.19	p=0.0003								
HIDALGO							QUINTANA ROO						6.78	93.22	GRUPO 2						GRUPO 1	1111	1511	(36.84-50.00)	(50.00-63.16)											
JALISCO							VERACRUZ								GRUPO 2						GRUPO 2															
DURANGO							TAMAULIPAS								OAXACA						GRUPO 2															
GRUPO 1	GUANAJUATO	411	1117	(22.22-32.41)	(67.59-77.78)		TLALNEPANTLA								CHIHUAHUA						GRUPO 2															
	TLALNEPANTLA						NEZAHUALCÓYOTL								QUINTANA ROO																					
	NEZAHUALCÓYOTL						VERACRUZ								YUCATAN																					
	VERACRUZ						TAMAULIPAS								GRUPO 1																					
	OAXACA						TLALNEPANTLA								GRUPO 2																					
	PUEBLA						YUCATAN								GRUPO 1																					
	QUINTANA ROO						GRUPO 2	CHIAPAS	541	919	(32.61-43.23)	(56.77-67.39)			GRUPO 2																					
	YUCATAN														GRUPO 2																					
	GRUPO 2	CHIAPAS	541	919	(32.61-43.23)	(56.77-67.39)									GRUPO 2																					

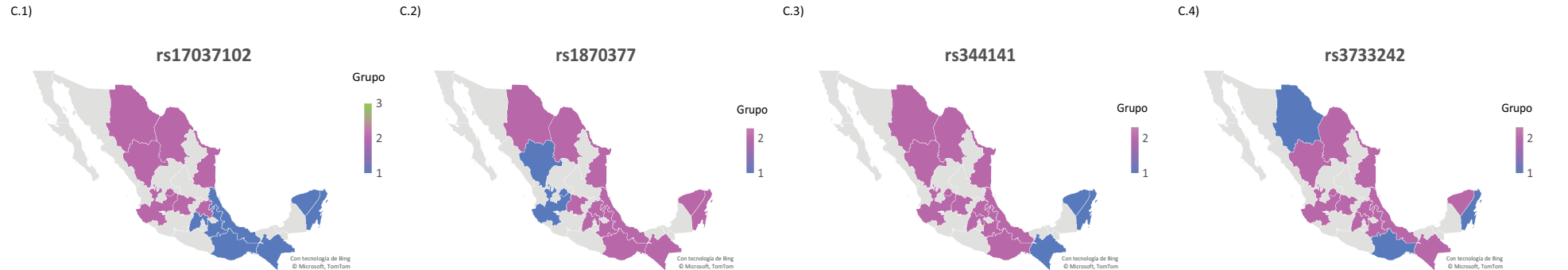


Figura 7.4 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 4 A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.

A.1)

rs3821979											chi2	p
GEN: SHROOM3												
CRIT	T	A	TOTALA1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup				
TLALNEPANTLA	88	374	462	19.05	15.28	23.47	80.95	72.95	89.59			
NEZAHUALCÓYOTL	35	151	186	18.82	13.11	26.17	81.18	68.75	95.21			
AGUASCALIENTES	78	386	464	16.81	13.29	20.98	83.19	75.10	91.92			
CHIAPAS	39	151	190	20.53	14.60	28.06	79.47	67.30	93.21			
CHIHUAHUA	21	105	126	16.67	10.32	25.48	83.33	68.16	100.88			
COAHUILA	35	97	132	26.52	18.47	36.88	73.48	59.59	89.65			
DURANGO	23	101	124	18.55	11.76	27.83	81.45	66.34	98.97			
GUANAJUATO	15	93	108	13.89	7.77	22.91	86.11	69.50	105.49			
HIDALGO	38	100	138	27.54	19.49	37.80	72.46	58.96	88.14	38.3660	0.001	
OAXACA	40	116	156	25.64	18.32	34.92	74.36	61.44	89.19			
JALISCO	62	246	308	20.13	15.43	25.81	79.87	70.20	90.50			
QUINTANA ROO	30	62	92	32.61	22.00	46.55	67.39	51.67	86.39			
TAMAULIPAS	20	106	126	15.87	9.70	24.51	84.13	68.88	101.75			
VERACRUZ	20	124	144	13.89	8.48	21.45	86.11	71.62	102.67			
YUCATAN	30	76	106	28.30	19.10	40.40	71.70	56.49	89.74			
PUEBLA	32	96	128	25.00	17.10	35.29	75.00	60.75	91.59			
TOTAL	606	2384	2990	20.27	18.69	21.95	79.73	76.56	83.00			

A.2)

rs35597368											chi2	p
GEN: PDGFRA												
CRIT	G	A	TOTALA1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup				
TLALNEPANTLA	162	298	460	35.22	30.00	41.08	64.78	57.64	72.57			
NEZAHUALCÓYOTL	64	122	186	34.41	26.50	43.94	65.59	54.47	78.32			
AGUASCALIENTES	135	327	462	29.22	24.50	34.59	70.78	63.31	78.88			
CHIAPAS	59	131	190	31.05	23.64	40.06	68.95	57.65	81.82			
CHIHUAHUA	43	83	126	34.13	24.70	45.97	65.87	52.47	81.66			
COAHUILA	37	95	132	28.03	19.74	38.64	71.97	58.23	87.98			
DURANGO	27	99	126	21.43	14.12	31.18	78.57	63.86	95.66			
GUANAJUATO	36	72	108	33.33	23.35	46.15	66.67	52.16	83.96	30.6532	0.01	
HIDALGO	46	92	138	33.33	24.40	44.46	66.67	53.74	81.76			
OAXACA	51	105	156	32.69	24.34	42.98	67.31	55.05	81.48			
JALISCO	102	210	312	32.69	26.66	39.69	67.31	58.51	77.05			
QUINTANA ROO	24	68	92	26.09	16.71	38.82	73.91	57.40	93.70			
TAMAULIPAS	48	78	126	38.10	28.09	50.51	61.90	48.93	77.26			
VERACRUZ	61	81	142	42.96	32.86	55.18	57.04	45.30	70.90			
YUCATAN	32	74	106	30.19	20.65	42.62	69.81	54.82	87.64			
PUEBLA	56	72	128	43.75	33.05	56.81	56.25	44.01	70.84			
TOTAL	983	2007	2990	32.88	30.85	35.00	67.12	64.22	70.13			

A.3)

rs16892095											chi2	p
GEN: CC2D2A												
CRIT	C	A	TOTALA1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup				
TLALNEPANTLA	143	319	462	30.95	26.09	36.46	69.05	61.68	77.06			
NEZAHUALCÓYOTL	69	117	186	37.10	28.86	46.95	62.90	52.02	75.39			
AGUASCALIENTES	120	344	464	25.86	21.44	30.92	74.14	66.51	82.40			
CHIAPAS	75	115	190	39.47	31.05	49.48	60.53	49.97	72.65			
CHIHUAHUA	26	100	126	20.63	13.48	30.23	79.37	64.57	96.53			
COAHUILA	26	106	132	19.70	12.87	28.86	80.30	65.75	97.12			
DURANGO	30	96	126	23.81	16.06	33.99	76.19	61.71	93.04			
GUANAJUATO	31	77	108	28.70	19.50	40.74	71.30	56.27	89.11	85.4824	0.0001	
HIDALGO	40	98	138	28.99	20.71	39.47	71.01	57.65	86.54			
OAXACA	82	74	156	52.56	41.81	65.25	47.44	37.25	59.55			
JALISCO	77	237	314	24.52	19.35	30.65	75.48	66.17	85.72			
QUINTANA ROO	39	53	92	42.39	30.14	57.95	57.61	43.15	75.35			
TAMAULIPAS	37	89	126	29.37	20.68	40.48	70.63	56.73	86.92			
VERACRUZ	49	95	144	34.03	25.17	44.99	65.97	53.38	80.65			
YUCATAN	38	66	104	36.54	25.86	50.15	63.46	49.08	80.74			
PUEBLA	51	77	128	39.84	29.67	52.39	60.16	47.47	75.18			
TOTAL	933	2063	2996	31.14	29.18	33.21	68.86	65.92	71.90			

B.1)

rs3821979							chi2	p
GEN: SHROOM3								
	A	G	A1%	A2%				
GUANAJUATO							30.40	
VERACRUZ								
TAMAULIPAS								
CHIHUAHUA								
AGUASCALIENTES								
DURANGO								
NEZAHUALCÓYOTL							1.7168	
TLALNEPANTLA							(1.4080 - 2.0930)	
JALISCO			17.92	82.08				
Grupo 1 CHIAPAS	401	1837	(13.89-20.53)	(79.47-86.11)				3.508e-08
PUEBLA								
OAXACA								
COAHUILA								
HIDALGO								
YUCATAN			27.26	72.74				
Grupo 2 QUINTANA ROO	205	547	(25.00-32.61)	(67.39-75.00)				

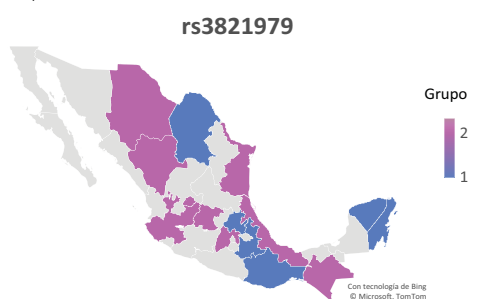
B.2)

rs35597368							chi2	p
GEN: PDGFRA								
	G	A	A1%	A2%				
DURANGO							14.71	
QUINTANA ROO								
COAHUILA								
AGUASCALIENTES								
YUCATAN								
CHIAPAS								
OAXACA								
JALISCO							1.6371	
GUANAJUATO							(1.2582 - 2.125)	0.0001
HIDALGO								
CHIHUAHUA								
NEZAHUALCÓYOTL								
TLALNEPANTLA			31.84	68.16				
Grupo 1 TAMAULIPAS	866	1854	(21.43-38.1)	(61.9-78.57)				
VERACRUZ			43.33	56.67				
Grupo 2 PUEBLA	117	153	(42.96-43.75)	(56.25-57.04)				

B.3)

rs16892095							chi2	p
GEN: CC2D2A								
	A	G	A1%	A2%				
COAHUILA								
CHIHUAHUA								
DURANGO								
JALISCO							70.1217	5.932e-16
AGUASCALIENTES								
GUANAJUATO								
HIDALGO					25.23	74.77		
Grupo 1 TAMAULIPAS	387	1147	(19.7-29.37)	(70.63-80.3)				
TLALNEPANTLA								
VERACRUZ								
YUCATAN								
NEZAHUALCÓYOTL								
CHIAPAS								
PUEBLA					35.53	64.47		
Grupo 2 QUINTANA ROO	464	842	(30.95-42.39)	(57.61-69.05)				
Grupo 3 OAXACA	82	74	52.56	47.44				

C.1)



C.2)



C.3)



Figura 7.4 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 4. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.

A.1)												
rs162036												
GEN: MTRR												
CRIT	G	A	TOTALA1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p		
TLALNEPANTLA	207	253	460	45.00	39.08	51.57	55.00	48.43	62.21			
NEZAHUALCÓYOTL	87	99	186	46.77	37.46	57.70	53.23	43.26	64.80			
AGUASCALIENTES	161	303	464	34.70	29.55	40.49	65.30	58.16	73.08			
CHIAPAS	102	88	190	53.68	43.77	65.17	46.32	37.15	57.06			
CHIHUAHUA	40	86	126	31.75	22.68	43.23	68.25	54.59	84.29			
COAHUILA	53	79	132	40.15	30.08	52.52	59.85	47.38	74.59			
DURANGO	45	79	124	36.29	26.47	48.56	63.71	50.44	79.40			
GUANAJUATO	32	76	108	29.63	20.27	41.83	70.37	55.44	88.08			
HIDALGO	62	76	138	44.93	34.45	57.60	55.07	43.39	68.93	93.0163	0.0001	
OAXACA	98	58	156	62.82	51.00	76.56	37.18	28.23	48.06			
JALISCO	103	209	312	33.01	26.95	40.04	66.99	58.21	76.71			
QUINTANA ROO	47	45	92	51.09	37.54	67.93	48.91	35.68	65.45			
TAMAULIPAS	38	88	126	30.16	21.34	41.40	69.84	56.01	86.05			
VERACRUZ	69	73	142	48.59	37.81	61.50	51.41	40.30	64.64			
YUCATAN	49	53	102	48.04	35.54	63.51	51.96	38.92	67.97			
PUEBLA	61	67	128	47.66	36.45	61.22	52.34	40.57	66.47			
TOTAL	1254	1732	2986	42.00	39.70	44.39	58.00	55.30	60.80			

A.2)												
rs2229575												
GEN: CDHG												
CRIT	G	A	TOTALA1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p		
TLALNEPANTLA	187	275	462	40.48	34.88	46.71	59.52	52.7	66.99			
NEZAHUALCÓYOTL	72	114	186	38.71	30.29	48.75	61.29	50.56	73.63			
AGUASCALIENTES	165	299	464	35.56	30.34	41.42	64.44	57.34	72.17			
CHIAPAS	87	105	192	45.31	36.29	55.89	54.69	44.73	66.2			
CHIHUAHUA	44	80	124	35.48	25.78	47.64	64.52	51.16	80.3			
COAHUILA	46	82	128	35.94	26.31	47.94	64.06	50.95	79.52			
DURANGO	43	79	122	35.25	25.51	47.48	64.75	51.27	80.7			
GUANAJUATO	42	66	108	38.89	28.03	52.57	61.11	47.26	77.75			
HIDALGO	56	82	138	40.58	30.65	52.7	59.42	47.26	73.76	62.2063	0.0001	
OAXACA	64	88	152	42.11	32.43	53.77	57.89	46.43	71.33			
JALISCO	124	190	314	39.49	32.85	47.08	60.51	52.21	69.75			
QUINTANA ROO	36	52	88	40.91	28.65	56.64	59.09	44.13	77.49			
TAMAULIPAS	51	73	124	41.13	30.62	54.08	58.87	46.15	74.02			
VERACRUZ	54	86	140	38.57	28.98	50.33	61.43	49.13	75.86			
YUCATAN	50	50	100	50	37.11	65.92	50	37.11	65.92			
PUEBLA	11	115	126	8.73	4.36	15.62	91.27	75.35	109.56			
TOTAL	1132	1836	2968	38.14	35.95	40.43	61.86	59.06	64.76			

A.3)												
rs2288466												
GEN: CDH9												
CRIT	G	A	TOTALA1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p		
TLALNEPANTLA	81	381	462	17.53	13.92	21.79	82.47	74.39	91.18			
NEZAHUALCÓYOTL	21	165	186	11.29	6.99	17.26	88.71	75.69	103.33			
AGUASCALIENTES	119	345	464	25.65	21.25	30.69	74.35	66.71	82.63			
CHIAPAS	41	149	190	21.58	15.49	29.27	78.42	66.33	92.07			
CHIHUAHUA	41	85	126	32.54	23.35	44.14	67.46	53.88	83.42			
COAHUILA	28	104	132	21.21	14.10	30.66	78.79	64.38	95.46			
DURANGO	41	85	126	32.54	23.35	44.14	67.46	53.88	83.42			
GUANAJUATO	29	79	108	26.85	17.98	38.56	73.15	57.91	91.16			
HIDALGO	25	113	138	18.12	11.72	26.74	81.88	67.48	98.45	71.6444	0.0001	
OAXACA	14	142	156	8.97	4.91	15.06	91.03	76.67	107.29			
JALISCO	89	223	312	28.53	22.91	35.10	71.47	62.40	81.50			
QUINTANA ROO	17	75	92	18.48	10.76	29.59	81.52	64.12	102.19			
TAMAULIPAS	38	88	126	30.16	21.34	41.40	69.84	56.01	86.05			
VERACRUZ	31	113	144	21.53	14.63	30.56	78.47	64.67	94.35			
YUCATAN	22	82	104	21.15	13.26	32.03	78.85	62.71	97.87			
PUEBLA	21	107	128	16.41	10.16	25.08	83.59	68.51	101.01			
TOTAL	658	2336	2994	21.98	20.33	23.72	78.02	74.89	81.25			

A.4)												
rs2288467												
GEN: CDH9												
CRIT	G	A	TOTALA1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p		
TLALNEPANTLA	79	383	462	17.10	13.54	21.31	82.90	74.80	91.63			
NEZAHUALCÓYOTL	20	166	186	10.75	6.57	16.61	89.25	76.19	103.90			
AGUASCALIENTES	114	350	464	24.57	20.27	29.51	75.43	67.73	83.76			
CHIAPAS	40	152	192	20.83	14.88	28.37	79.17	67.08	92.80			
CHIHUAHUA	38	86	124	30.65	21.69	42.06	69.35	55.47	85.65			
COAHUILA	26	106	132	19.70	12.87	28.86	80.30	65.75	97.12			
DURANGO	37	85	122	30.33	21.35	41.80	69.67	55.65	86.15			
GUANAJUATO	26	82	108	24.07	15.73	35.27	75.93	60.39	94.24	63.9724	0.009	
HIDALGO	23	115	138	16.67	10.57	25.01	83.33	68.80	100.03			
OAXACA	14	142	156	8.97	4.91	15.06	91.03	76.67	107.29			
JALISCO	84	228	312	26.92	21.47	33.33	73.08	63.90	83.20			
QUINTANA ROO	16	76	92	17.39	9.94	28.24	82.61	65.09	103.40			
TAMAULIPAS	37	89	126	29.37	20.68	40.48	70.63	56.73	86.92			
VERACRUZ	27	117	144	18.75	12.36	27.28	81.25	67.20	97.38			
YUCATAN	21	85	106	19.81	12.26	30.28	80.19	64.05	99.15			
PUEBLA	21	107	128	16.41	10.16	25.08	83.59	68.51	101.01			
TOTAL	623	2369	2992	20.82	19.22	22.52	79.18	76.02	82.43			

B.1)						
rs162036						
GEN: MTRR						
	A	G	A1%	A2%	chi2	p
GUANAJUATO						
TAMAULIPAS						
CHIHUAHUA						
OCCIDENTE					83.4683	7.500e-19
AGUASCALIENTES						
DURANGO						
Grupo 1 COAHUILA	472	920	(29.63-40.15)	(59.85-70.37)		
HIDALGO						
TLALNEPANTLA						
NEZAHUALCÓYOTL						
PUEBLA						
YUCATAN						
VERACRUZ						
Grupo 2 QUINTANA ROO	684	754	(44.93-53.68)	(46.32-55.07)		
CHIAPAS						
Grupo 3 OAXACA	98	58	62.82	37.18		

B.2)						
rs2229575						
GEN: CDHG						
	A	G	A1%	A2%	chi2	p
Grupo 1 PUEBLA	11	115	8.73	91.27		
DURANGO						
CHIHUAHUA					53.1353	2.896e-12
AGUASCALIENTES						
COAHUILA						
VERACRUZ						
NEZAHUALCÓYOTL						
GUANAJUATO						
JALISCO						
TLALNEPANTLA						
HIDALGO						
QUINTANA ROO						
TAMAULIPAS						
Grupo 2 OAXACA			39.06	60.94		
CHIAPAS	1071	1671	(35.25-45.31)	(54.69-64.75)		
Grupo 3 YUCATAN	50	50	50.00	50.00		

B.3)						
rs2288466						
GEN: CDH9						
	A	G	A1%	A2%	chi2	p
OAXACA						
NEZAHUALCÓYOTL			11.91	88.09		
Grupo 1 PUEBLA	56	414	(8.97-16.41)	(83.59-91.03)		
TLALNEPANTLA						
HIDALGO					61.9042	3.611e-14
QUINTANA ROO						
YUCATAN						
COAHUILA						
Grupo 2 VERACRUZ			19.41	80.59		
CHIAPAS	245	1017	(17.53-21.58)	(78.42-82.47)		
AGUASCALIENTES						
GUANAJUATO						
JALISCO						
TAMAULIPAS						
CHIHUAHUA			28.29	71.71		
Grupo 3 DURANGO	357	905	(25.65-32.54)	(67.46-74.35)		

B.4)						
rs2288467						
GEN: CDH9						
	G	A	A1%	A2%	chi2	p
OAXACA						
NEZAHUALCÓYOTL					46.16	
PUEBLA						
HIDALGO						
TLALNEPANTLA						
QUINTANA ROO						1.088e-11
VERACRUZ					1.8439	
COAHUILA					(1.5372 - 2.2117)	
YUCATAN			16.53	83.47		
Grupo 1 CHIAPAS	287	1449	(8.97-20.83)	(79.17-91.03)		
GUANAJUATO						
AGUASCALIENTES						
JALISCO						
TAMAULIPAS						
DURANGO			26.75	73.25		
Grupo 2 CHIHUAHUA	336	920	(24.07-30.65)	(69.35-75.93)		

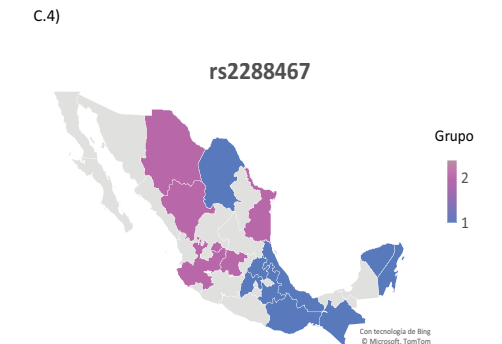


Figura 7.5 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 5. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alé

A.5)											A.6)											A.7)													
rs2544809 GEN: DBN1											rs2966952 GEN: FASTKD3											rs702689 GEN: MAP3K1													
CRIT	G	A	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	A	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	A	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p
TLALNEPANTLA	105	357	462	22.73	18.59	27.51	77.27	69.46	85.72	58.503	0.0001	TLALNEPANTLA	80	380	460	17.39	13.79	21.64	82.61	74.51	91.35	28.0692	0.021	TLALNEPANTLA	166	294	460	36.09	30.81	42.01	63.91	56.82	71.65	42.9776	0.0001
NEZAHUALCÓYOTL	32	154	186	17.20	11.77	24.29	82.80	70.24	96.95			NEZAHUALCÓYOTL	41	145	186	22.04	15.82	29.90	77.96	65.78	91.73			NEZAHUALCÓYOTL	63	123	186	33.87	26.03	43.34	66.13	54.96	78.90		
AGUASCALIENTES	147	317	464	31.68	26.77	37.24	68.32	61.00	76.27			AGUASCALIENTES	94	370	464	20.26	16.37	24.79	79.74	71.82	88.30			AGUASCALIENTES	188	274	462	40.69	35.08	46.94	59.31	52.49	66.76		
CHIAPAS	44	148	192	22.92	16.65	30.76	77.08	65.17	90.55			CHIAPAS	18	174	192	9.38	5.56	14.82	90.63	77.66	105.14			CHIAPAS	63	123	186	33.87	26.03	43.34	66.13	54.96	78.90		
CHIHUAHUA	41	85	126	32.54	23.35	44.14	67.46	53.88	83.42			CHIHUAHUA	18	108	126	14.29	8.47	22.58	85.71	70.31	103.49			CHIHUAHUA	56	70	126	44.44	33.57	57.71	55.56	43.31	70.19		
COAHUILA	41	91	132	31.06	22.29	42.14	68.94	55.51	84.64			COAHUILA	25	105	130	19.23	12.45	28.39	80.77	66.06	97.78			COAHUILA	62	70	132	46.97	36.01	60.21	53.03	41.34	67.00		
DURANGO	29	97	126	23.02	15.41	33.05	76.98	62.43	93.91			DURANGO	27	93	120	22.50	14.83	32.74	77.50	62.55	94.94			DURANGO	42	82	124	33.87	24.41	45.78	66.13	52.59	82.08		
GUANAJUATO	29	79	108	26.85	17.98	38.56	73.15	57.91	91.16			GUANAJUATO	28	80	108	25.93	17.23	37.47	74.07	58.74	92.19			GUANAJUATO	40	68	108	37.04	26.46	50.43	62.96	48.89	79.82		
HIDALGO	30	108	138	21.74	14.67	31.03	78.26	64.20	94.49			HIDALGO	20	118	138	14.49	8.85	22.38	85.51	70.78	102.40			HIDALGO	47	91	138	34.06	25.02	45.29	65.94	53.09	80.96		
OAXACA	21	135	156	13.46	8.33	20.58	86.54	72.56	102.43			OAXACA	25	131	156	16.03	10.37	23.66	83.97	70.21	99.65			OAXACA	48	108	156	30.77	22.69	40.80	69.23	56.79	83.59		
JALISCO	92	220	312	29.49	23.77	36.16	70.51	61.50	80.47			JALISCO	61	247	308	19.81	15.15	25.44	80.19	70.50	90.84			JALISCO	144	170	314	45.86	38.68	53.99	54.14	46.31	62.92		
QUINTANA ROO	32	60	92	34.78	23.79	49.10	65.22	49.77	83.95			QUINTANA ROO	13	79	92	14.13	7.52	24.16	85.87	67.98	107.02			QUINTANA ROO	18	74	92	19.57	11.60	30.92	80.43	63.16	100.98		
TAMAULIPAS	32	94	126	25.40	17.37	35.85	74.60	60.29	91.30			TAMAULIPAS	22	104	126	17.46	10.94	26.44	82.54	67.44	100.01			TAMAULIPAS	51	75	126	40.48	30.14	53.22	59.52	46.82	74.61		
VERACRUZ	26	118	144	18.06	11.79	26.46	81.94	67.83	98.13			VERACRUZ	17	125	142	11.97	6.97	19.17	88.03	73.27	104.88			VERACRUZ	53	89	142	37.32	27.96	48.82	62.68	50.33	77.13		
YUCATAN	35	71	106	33.02	23.00	45.92	66.98	52.31	84.49			YUCATAN	17	85	102	16.67	9.71	26.68	83.33	66.56	103.04			YUCATAN	31	75	106	29.25	19.87	41.51	70.75	55.65	88.69		
PUEBLA	20	108	128	15.63	9.54	24.13	84.38	69.21	101.87			PUEBLA	22	106	128	17.19	10.77	26.02	82.81	67.80	100.16			PUEBLA	43	85	128	33.59	24.31	45.25	66.41	53.04	82.11		
TOTAL	756	2242	2998	25.22	23.45	27.08	74.78	71.72	77.94			TOTAL	528	2450	2978	17.73	16.25	19.31	82.27	79.04	85.59			TOTAL	1115	1871	2986	37.34	35.18	39.60	62.66	59.85	65.56		

B.5)							B.6)							B.7)											
rs2544809 GEN: DBN1							rs2966952 GEN: FASTKD3							rs702689 GEN: MAP3K1											
	A	G	A1%	A2%	chi2	p		A	G	A1%	A2%	chi2	p		A	G	A1%	A2%	chi2	p					
OAXACA					53.1185	2.920e-12	CHIAPAS					13.05	0.0003	QUINTANA ROO					25.81	3.759e-7					
PUEBLA							VERACRUZ							YUCATAN							YUCATAN				
NEZAHUALCÓYOTL							QUINTANA ROO							OAXACA							OAXACA				
VERACRUZ			17.15	82.85	CHIHUAHUA					OR (IC95%)			CHIHUAHUA					PUEBLA							
Grupo 1 HIDALGO	129	623	(13.46-21.74)	(78.26-86.54)	HIDALGO							HIDALGO					NEZAHUALCÓYOTL								
TLALNEPANTLA					OAXACA					1.4396	(1.1735 - 1.7627)	OAXACA					CHIAPAS								
CHIAPAS					YUCATAN							DURANGO					DURANGO								
DURANGO					PUEBLA							PUEBLA					HIDALGO								
Grupo 2 TAMAULIPAS			23.57	76.43	TLALNEPANTLA							TLALNEPANTLA					TLALNEPANTLA								
GUANAJUATO	239	775	(22.73-26.85)	(73.15-77.27)	TAMAULIPAS			16.10	83.90	TAMAULIPAS					GUANAJUATO										
JALISCO					COAHUILA					COAHUILA					VERACRUZ			34.07	65.93						
Grupo 3 QUINTANA ROO	388	844	(29.49-34.78)	(65.22-70.51)	Grupo 1 JALISCO	338	1762	(9.38-19.81)	(80.19-90.63)	Grupo 1 TAMAULIPAS	665	1287	(19.57-40.48)	(59.52-80.43)	VERACRUZ										
					AGUASCALIENTES					AGUASCALIENTES					CHIAPAS										
					NEZAHUALCÓYOTL					CHIAPAS					DURANGO										
					DURANGO			21.64	78.36	DURANGO					HIDALGO			43.52	56.48						
					Grupo 2 GUANAJUATO	190	688	(20.26-25.93)	(74.07-79.74)	Grupo 2 COAHUILA	450	584	(40.69-46.97)	(53.03-59.31)	JALISCO										



Figura 7.5 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 5. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.

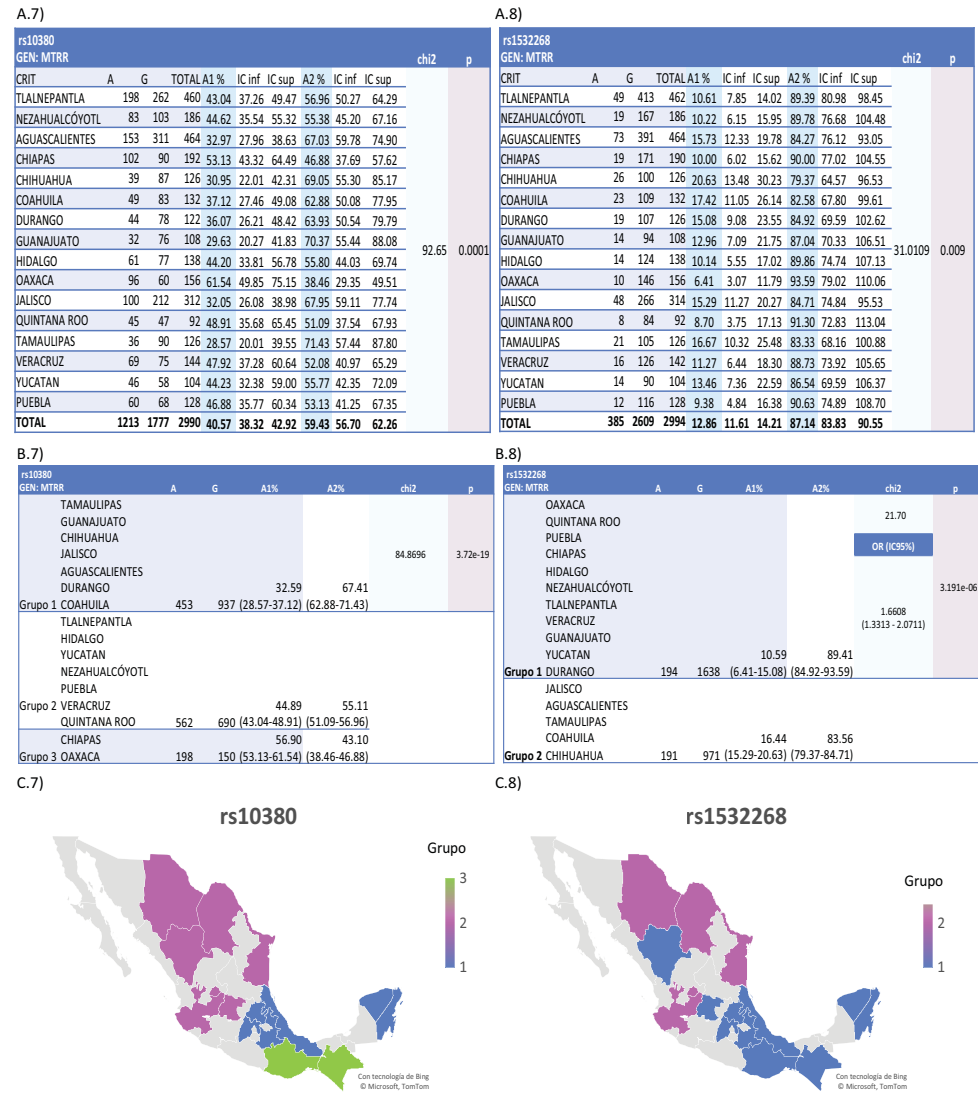
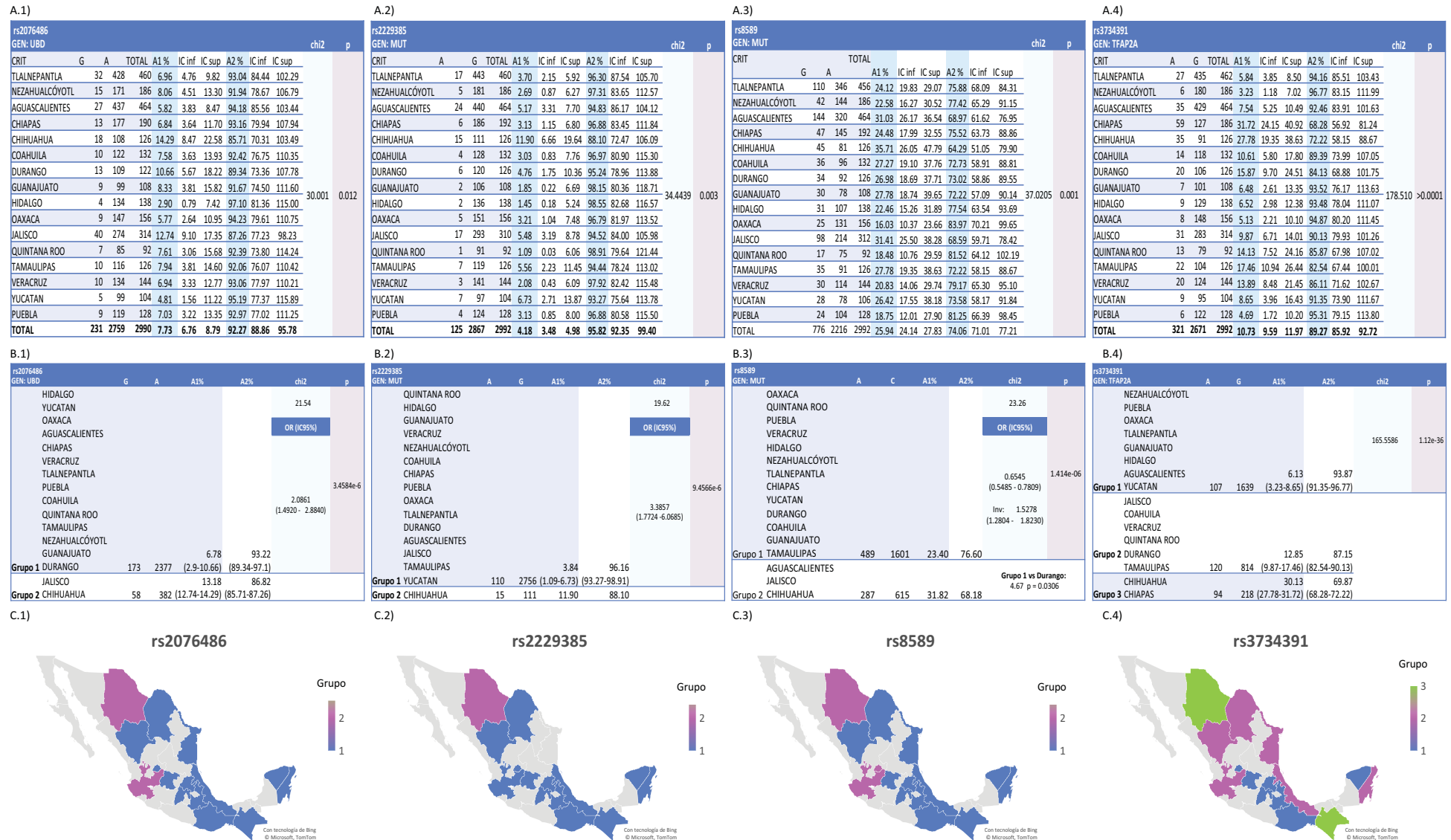


Figura 7.5 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 5. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización.
 *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.





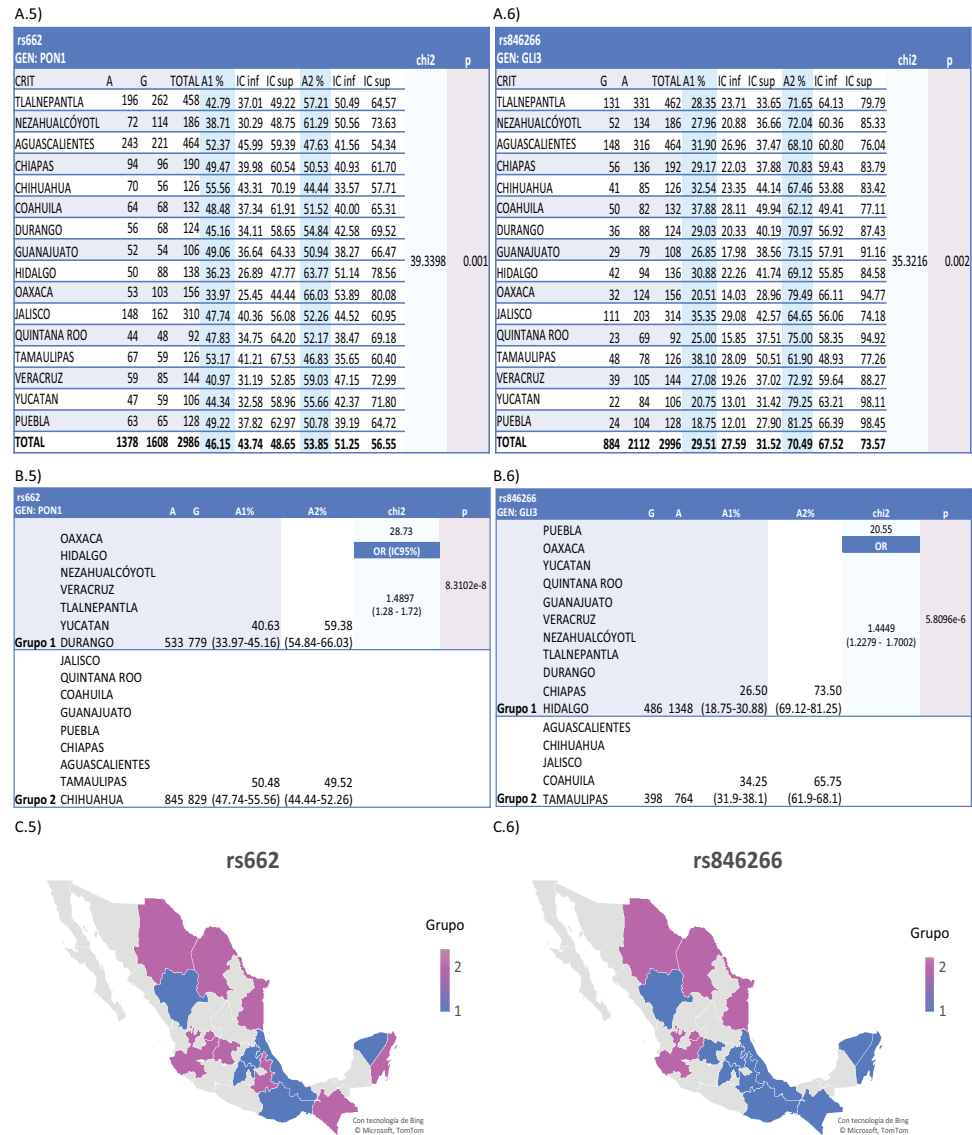


Figura 7.7 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 7. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.

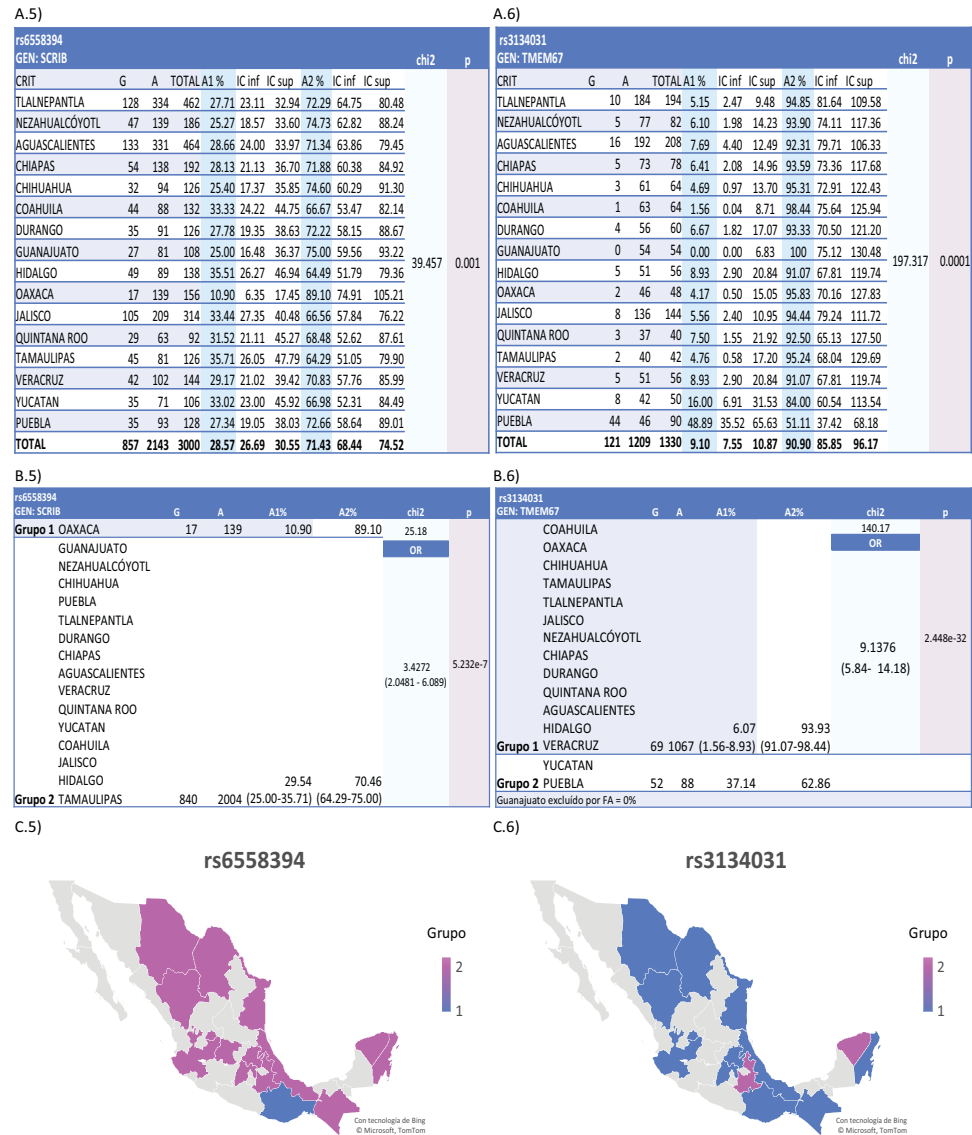


Figura 7.8 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 8. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.

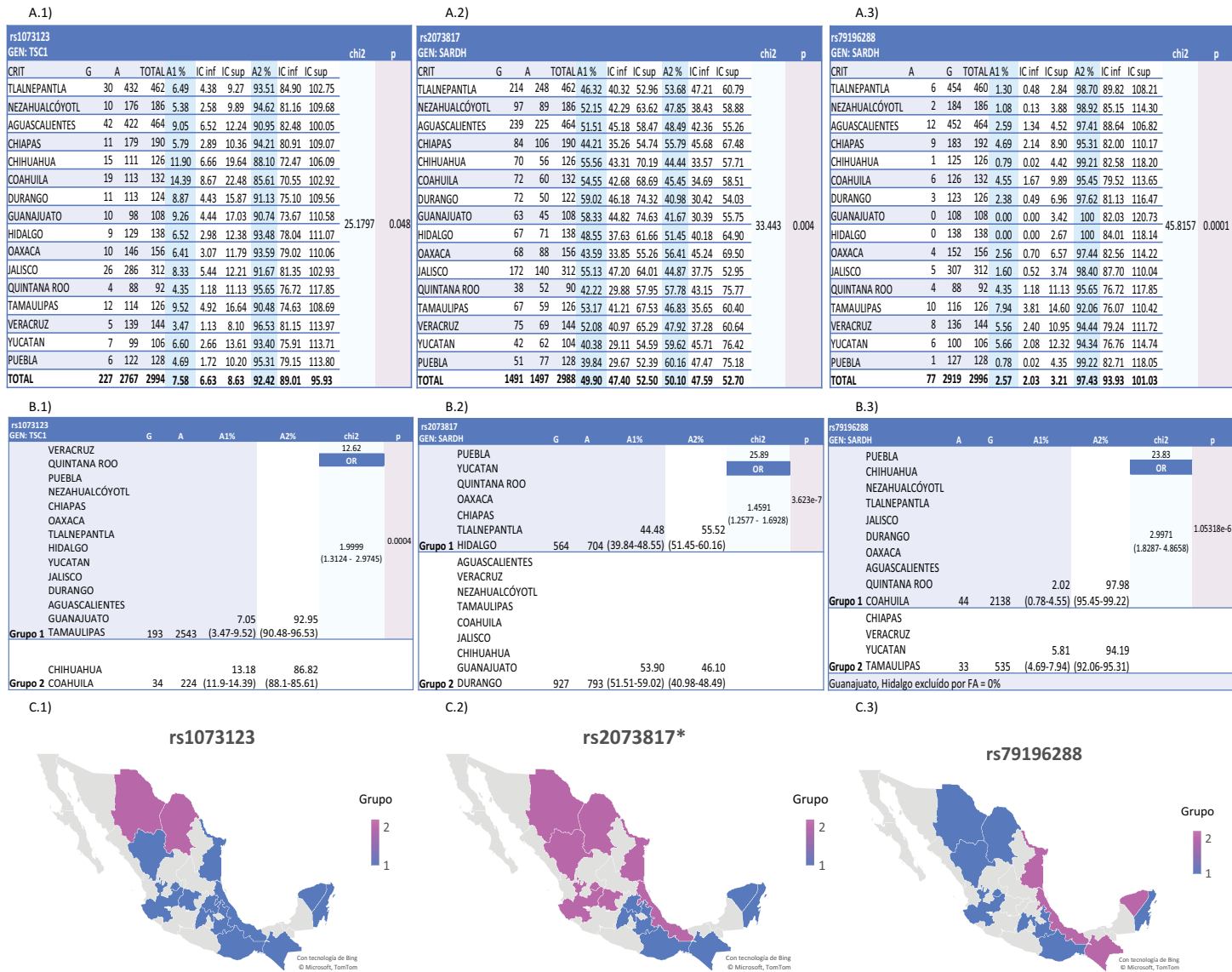
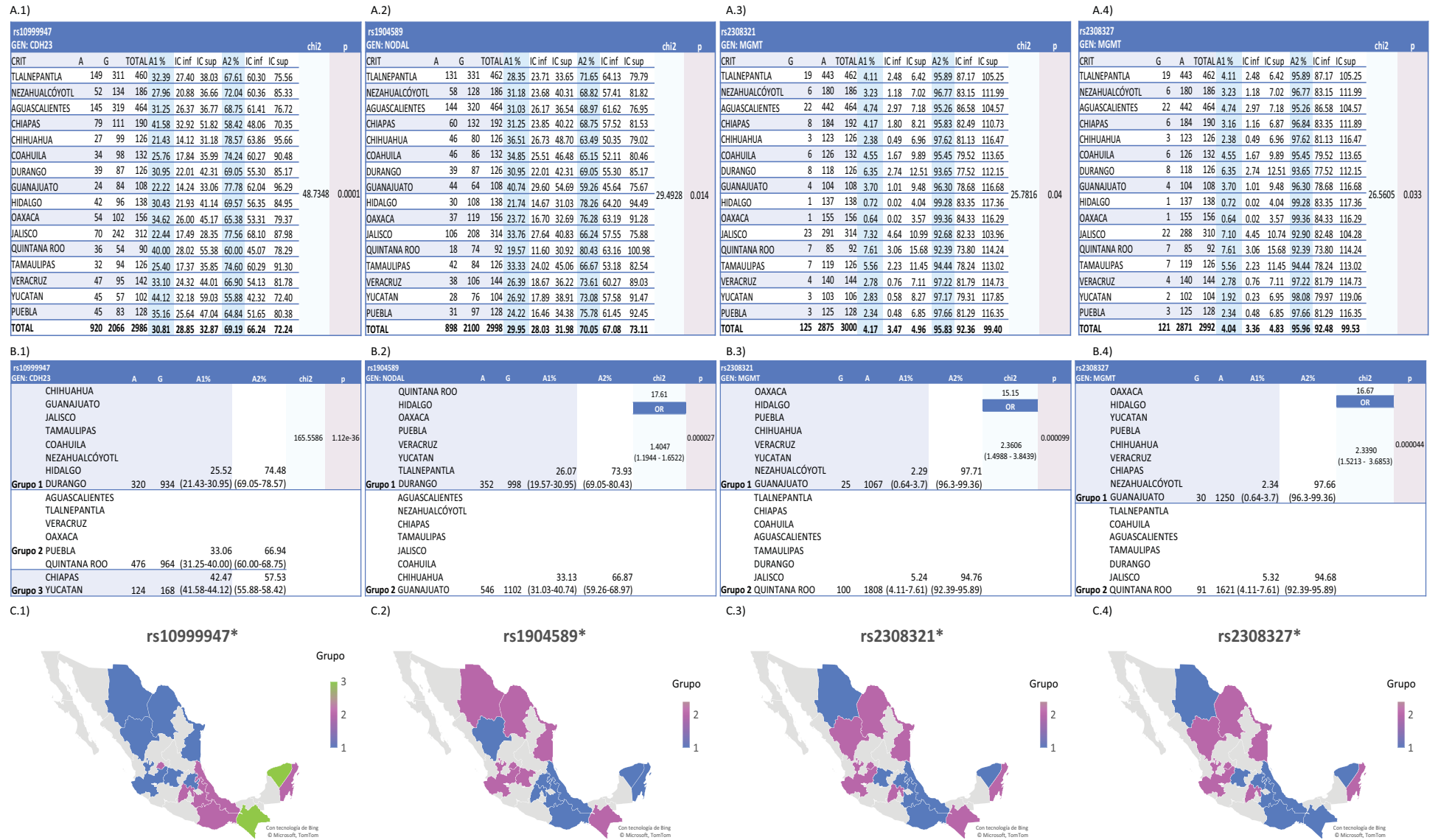


Figura 7.9 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 9. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.



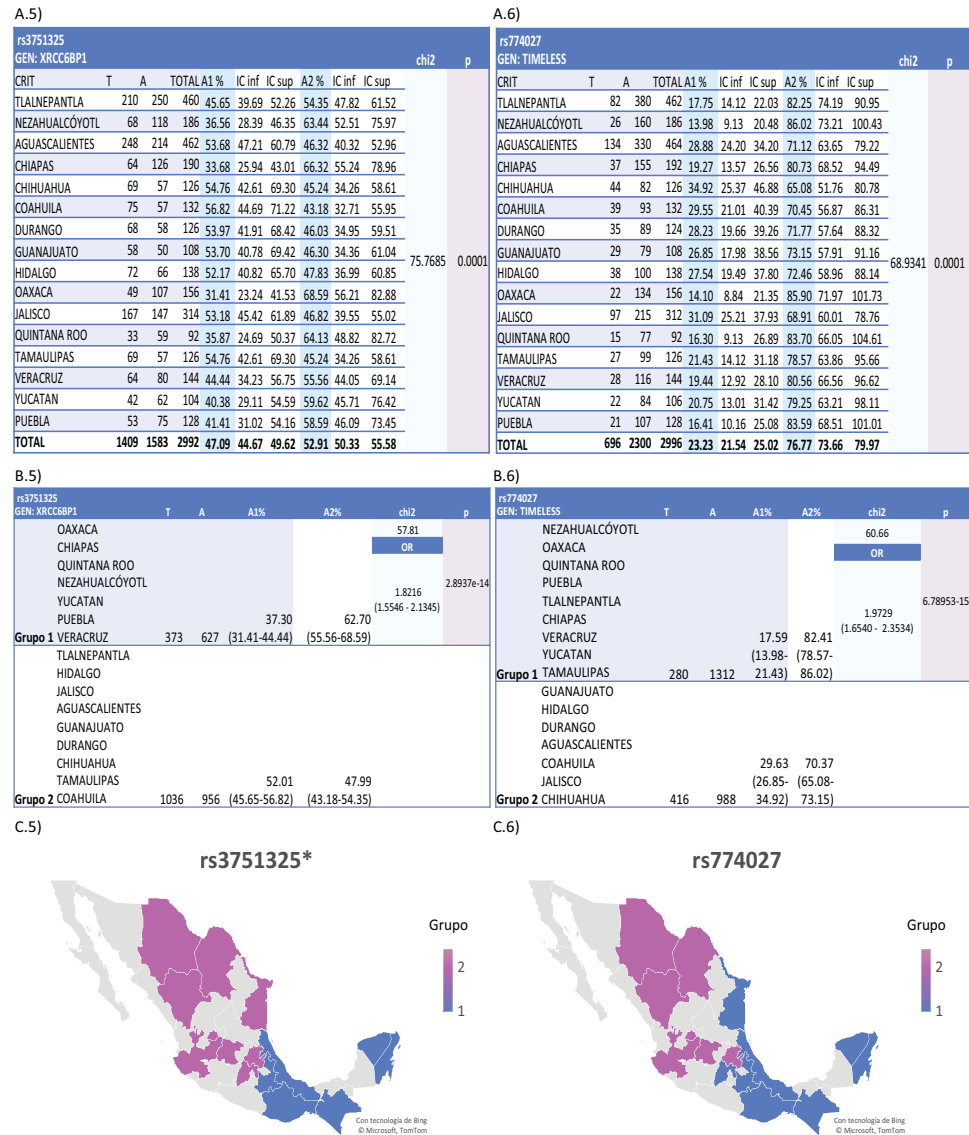


Figura 7.12 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 12. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. DES: diferencia estadísticamente significativa.

A.1)

rs504122											
GEN: SPRY2										chi2	p
CRIT	G	A	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup		
TLALNEPANTLA	203	259	462	43.94	38.10	50.42	56.06	49.44	63.32		
NEZAHUALCÓYOTL	79	107	186	42.47	33.63	52.93	57.53	47.14	69.52		
AGUASCALIENTES	230	232	462	49.78	43.56	56.65	50.22	43.96	57.11		
CHIAPAS	81	109	190	42.63	33.86	52.99	57.37	47.11	69.20		
CHIHUAHUA	71	55	126	56.35	44.01	71.08	43.65	32.88	56.82		
COAHUILA	60	72	132	45.45	34.69	58.51	54.55	42.68	68.69		
DURANGO	54	70	124	43.55	32.71	56.82	56.45	44.01	71.32		
GUANAJUATO	54	54	108	50.00	37.56	65.24	50.00	37.56	65.24	33.265	0.004
HIDALGO	61	77	138	44.20	33.81	56.78	55.80	44.03	69.74		
OAXACA	50	106	156	32.05	23.79	42.26	67.95	55.63	82.18		
JALISCO	153	159	312	49.04	41.58	57.45	50.96	43.35	59.53		
QUINTANA ROO	35	57	92	38.04	26.50	52.91	61.96	46.93	80.27		
TAMAULIPAS	58	68	126	46.03	34.95	59.51	53.97	41.91	68.42		
VERACRUZ	62	80	142	43.66	33.48	55.97	56.34	44.67	70.12		
YUCATAN	35	69	104	33.65	23.44	46.80	66.35	51.62	83.97		
PUEBLA	56	72	128	43.75	33.05	56.81	56.25	44.01	70.84		
TOTAL	1342	1646	2988	44.91	42.54	47.38	55.09	52.46	57.81		

B.1)

rs504122							
GEN: SPRY2						chi2	p
	G	A	A1%	A2%			
OAXACA						18.49	
YUCATAN						OR	
QUINTANA ROO							
NEZAHUALCÓYOTL							
CHIAPAS							
DURANGO							
VERACRUZ						1.3960	0.000017
PUEBLA						(1.1952 - 1.6306)	
TLALNEPANTLA							
HIDALGO							
COAHUILA			42.12	57.88			
Grupo 1 TAMAULIPAS	834	1146	(32.05-46.03)	(53.97-67.95)			
JALISCO							
AGUASCALIENTES							
GUANAJUATO			50.40	49.60			
Grupo 2 CHIHUAHUA	508	500	(49.04-56.35)	(43.65-50.96)			

C.1)

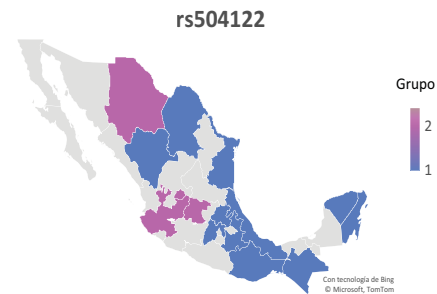


Figura 7.13 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 13. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. DES: diferencia estadísticamente significativa.

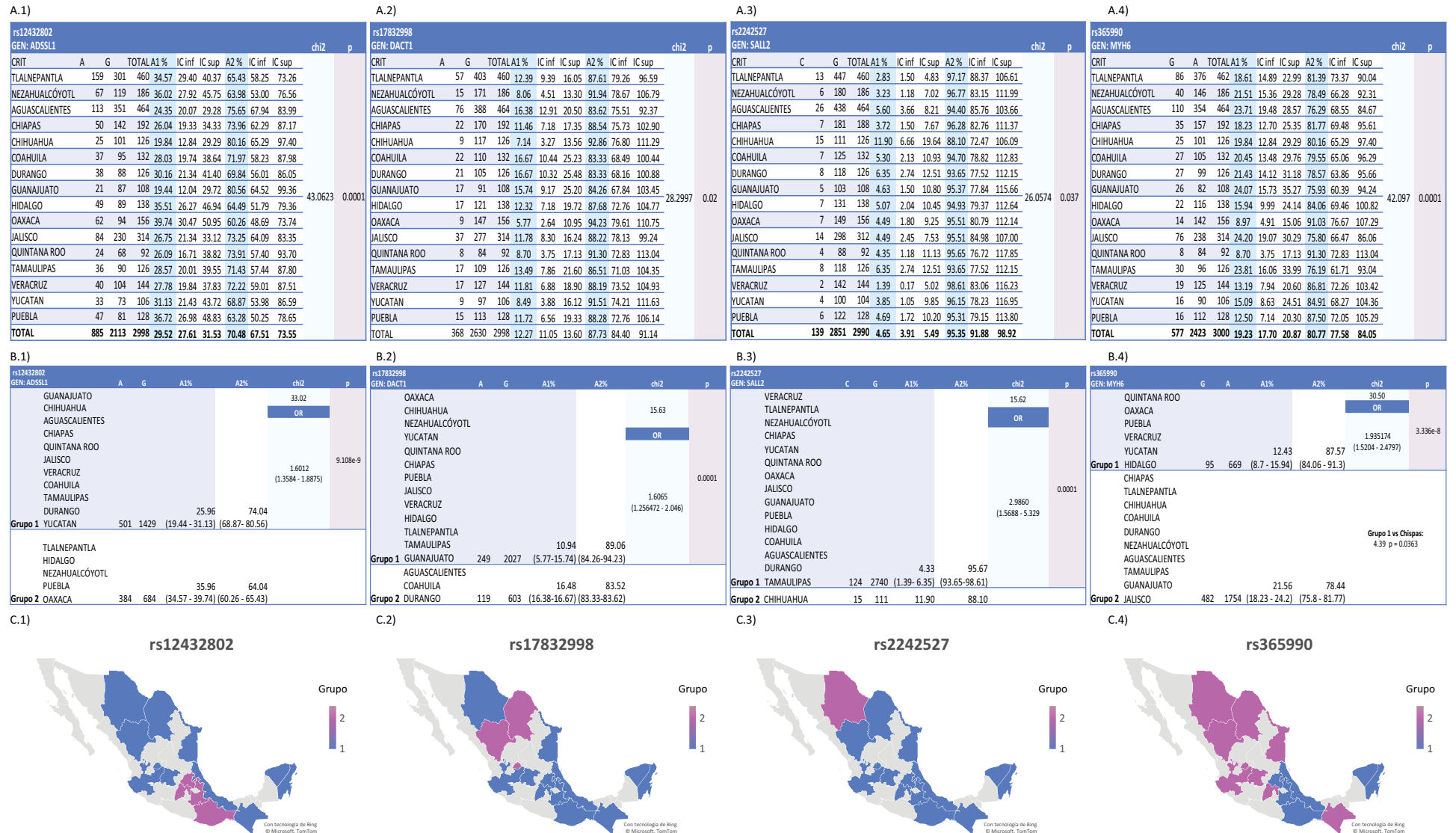


Figura 7.14 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 14. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. FA: frecuencia alélica. DES: diferencia estadísticamente significativa.

A.5)

rs9624											
GEN: TPPP2										chi2	p
CRIT	A	C	TOTAL	A1 %	IC inf	IC sup	A2 %	IC inf	IC sup		
TLALNEPANTLA	111	349	460	24.13	19.85	29.06	75.87	68.12	84.26		
NEZAHUALCÓYOTL	53	133	186	28.49	21.34	37.27	71.51	59.87	84.74		
AGUASCALIENTES	96	368	464	20.69	16.76	25.27	79.31	71.41	87.84		
CHIAPAS	50	142	192	26.04	19.33	34.33	73.96	62.29	87.17		
CHIHUAHUA	28	98	126	22.22	14.77	32.12	77.78	63.14	94.79		
COAHUILA	33	99	132	25.00	17.21	35.11	75.00	60.96	91.31		
DURANGO	37	83	120	30.83	21.71	42.50	69.17	55.09	85.74		
GUANAJUATO	21	87	108	19.44	12.04	29.72	80.56	64.52	99.36		
HIDALGO	29	109	138	21.01	14.07	30.18	78.99	64.86	95.28	27.2786	0.027
OAXACA	55	101	156	35.26	26.56	45.89	64.74	52.73	78.67		
JALISCO	80	232	312	25.64	20.33	31.91	74.36	65.10	84.57		
QUINTANA ROO	31	61	92	33.70	22.89	47.83	66.30	50.72	85.17		
TAMAULIPAS	34	92	126	26.98	18.69	37.71	73.02	58.86	89.55		
VERACRUZ	35	107	142	24.65	17.17	34.28	75.35	61.75	91.06		
YUCATAN	28	78	106	26.42	17.55	38.18	73.58	58.17	91.84		
PUEBLA	41	87	128	32.03	22.99	43.45	67.97	54.44	83.84		
TOTAL	762	2226	2988	25.50	23.72	27.38	74.50	71.44	77.66		

B.5)

rs9624								
GEN: TPPP2							chi2	p
	A	C	A1%	A2%				
GUANAJUATO						15.50		
AGUASCALIENTES						OR		
HIDALGO								
CHIHUAHUA								
TLALNEPANTLA								
VERACRUZ								
COAHUILA						1.5879	0.0001	
JALISCO						(1.2487 - 2.0123)		
CHIAPAS								
YUCATAN								
TAMAULIPAS								
NEZAHUALCÓYOTL			24.31	75.69				
Grupo 1	DURANGO	635	1977	(19.44 - 30.83)	(69.17 - 80.56)			
PUEBLA								
QUINTANA ROO			33.78	66.22				
Grupo 2	OAXACA	127	249	(32.03 - 35.26)	(64.74 - 67.97)			

C.5)

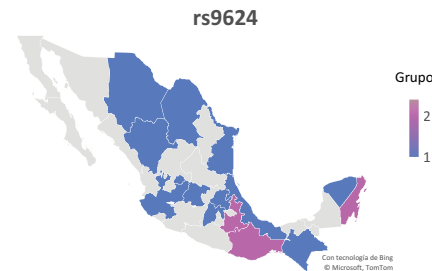


Figura 7.14 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 14. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. DES: diferencia estadísticamente significativa.



Figura 7.15 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 15. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. DES: diferencia estadísticamente significativa.

A.1)											A.2)											A.3)											A.4)														
rs1049970 GEN: CDH5											rs1126933 GEN: CDH3											rs1143688 GEN: PLCG2											rs16973716 GEN: PMFBP1														
CRIT	A	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	C	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	G	A	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	C	A	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p
TLALNEPANTLA	26	432	458	5.68	3.71	8.32	94.32	85.64	103.65	42.3428	0.0001	TLALNEPANTLA	140	316	456	30.70	25.83	36.23	69.30	61.87	77.38	29.6639	0.013	TLALNEPANTLA	108	352	460	23.48	19.26	28.35	76.52	68.74	84.95	54.2647	0.0001	TLALNEPANTLA	111	347	458	24.24	19.94	29.19	75.76	68.00	84.17	34.0746	0.003
NEZHUALCÓYOTL	18	168	186	9.68	5.74	15.29	90.32	77.18	105.06			NEZHUALCÓYOTL	54	132	186	29.03	21.81	37.88	70.97	59.38	84.16			NEZHUALCÓYOTL	54	132	186	29.03	21.81	37.88	70.97	59.38	84.16			NEZHUALCÓYOTL	41	145	186	22.04	15.82	29.90	77.96	65.78	91.73		
AGUASCALIENTES	58	404	462	12.55	9.53	16.23	87.45	79.13	96.40			AGUASCALIENTES	165	299	464	35.56	30.34	41.42	64.44	57.34	72.17			AGUASCALIENTES	149	315	464	32.11	27.16	37.70	67.89	60.60	75.81			AGUASCALIENTES	138	326	464	29.74	24.99	35.14	70.26	62.84	78.31		
CHIAPAS	19	173	192	9.90	5.96	15.45	90.10	77.18	104.58			CHIAPAS	68	122	190	35.79	27.79	45.37	64.21	53.32	76.67			CHIAPAS	53	137	190	27.89	20.90	36.49	72.11	60.54	85.24			CHIAPAS	46	146	192	23.96	17.54	31.96	76.04	64.21	89.42		
CHIHUAHUA	20	106	126	15.87	9.70	24.51	84.13	68.88	101.75			CHIHUAHUA	48	78	126	38.10	28.09	50.51	61.90	48.93	77.26			CHIHUAHUA	50	76	126	39.68	29.45	52.32	60.32	47.52	75.50			CHIHUAHUA	41	85	126	32.54	23.35	44.14	67.46	53.88	83.42		
COAHUILA	13	119	132	9.85	5.24	16.84	90.15	74.68	107.88			COAHUILA	45	87	132	34.09	24.87	45.62	65.91	52.79	81.30			COAHUILA	50	80	130	38.46	28.55	50.71	61.54	48.80	76.59			COAHUILA	43	89	132	32.58	23.58	43.88	67.42	54.15	82.97		
DURANGO	17	105	122	13.93	8.12	22.31	86.07	70.39	104.19			DURANGO	51	73	124	41.13	30.62	54.08	58.87	46.15	74.02			DURANGO	44	78	122	36.07	26.21	48.42	63.93	50.54	79.79			DURANGO	28	96	124	22.58	15.00	32.64	77.42	62.71	94.54		
GUANAJUATO	12	96	108	11.11	5.74	19.41	88.89	72.00	108.55			GUANAJUATO	43	65	108	39.81	28.81	53.63	60.19	46.45	76.71			GUANAJUATO	31	77	108	28.70	19.50	40.74	71.30	56.27	89.11			GUANAJUATO	20	88	108	18.52	11.31	28.60	81.48	65.35	100.39		
HIDALGO	9	129	138	6.52	2.98	12.38	93.48	78.04	111.07			HIDALGO	43	95	138	31.16	22.55	41.97	68.84	55.70	84.15			HIDALGO	41	97	138	29.71	21.32	40.31	70.29	57.00	85.75			HIDALGO	24	114	138	17.39	11.14	25.88	82.61	68.14	99.24		
OAXACA	6	150	156	3.85	1.41	8.37	96.15	81.38	112.83			OAXACA	44	112	156	28.21	20.49	37.86	71.79	59.12	86.39			OAXACA	22	134	156	14.10	8.84	21.35	85.90	71.97	101.73			OAXACA	29	127	156	18.59	12.45	26.70	81.41	67.87	96.86		
JALISCO	47	267	314	14.97	11.00	19.90	85.03	75.14	95.87			JALISCO	99	211	310	31.94	25.96	38.88	68.06	59.19	77.89			JALISCO	110	202	312	35.26	28.98	42.49	64.74	56.12	74.31			JALISCO	97	217	314	30.89	25.05	37.69	69.11	60.22	78.94		
QUINTANA ROO	5	87	92	5.43	1.76	12.68	94.57	75.74	116.65			QUINTANA ROO	32	60	92	34.78	23.79	49.10	65.22	49.77	83.95			QUINTANA ROO	23	69	92	25.00	15.85	37.51	75.00	58.35	94.92			QUINTANA ROO	15	77	92	16.30	9.13	26.89	83.70	66.05	104.61		
TAMAULIPAS	12	114	126	9.52	4.92	16.64	90.48	74.63	108.69			TAMAULIPAS	54	72	126	42.86	32.20	55.92	57.14	44.71	71.96			TAMAULIPAS	39	87	126	30.95	22.01	42.31	69.05	55.30	85.17			TAMAULIPAS	32	94	126	25.40	17.37	35.85	74.60	60.29	91.30		
VERACRUZ	12	132	144	8.33	4.31	14.56	91.67	76.70	108.70			VERACRUZ	64	80	144	44.44	34.23	56.75	55.56	44.05	69.14			VERACRUZ	32	112	144	22.22	15.20	31.37	77.78	64.04	93.59			VERACRUZ	37	107	144	25.69	18.09	35.42	74.31	60.90	89.79		
YUCATAN	12	94	106	11.32	5.85	19.78	88.68	71.66	108.52			YUCATAN	46	58	104	44.23	32.38	59.00	55.77	42.35	72.09			YUCATAN	32	72	104	30.77	21.05	43.44	69.23	54.17	87.18			YUCATAN	27	79	106	25.47	16.79	37.06	74.53	59.00	92.88		
PUEBLA	8	120	128	6.25	2.70	12.31	93.75	77.73	112.10			PUEBLA	50	78	128	39.06	28.99	51.50	60.94	48.17	76.05			PUEBLA	29	99	128	22.66	15.17	32.54	77.34	62.86	94.16			PUEBLA	31	97	128	24.22	16.46	34.38	75.78	61.45	92.45		
TOTAL	294	2696	2990	9.83	8.74	11.02	90.17	86.80	93.64			TOTAL	1046	1938	2984	35.05	32.96	37.24	64.95	62.09	67.90			TOTAL	867	2,119	2986	29.04	27.13	31.03	70.96	67.97	74.05			TOTAL	760	2234	2994	25.38	23.61	27.25	74.62	71.55	77.78		

B.1)							B.2)							B.3)							B.4)							
rs1049970 GEN: CDH5							rs1126933 GEN: CDH3							rs1143688 GEN: PLCG2							rs16973716 GEN: PMFBP1							
	A	G	A1%	A2%	chi2	p		C	G	A1%	A2%	chi2	p		G	A	A1%	A2%	chi2	p		C	A	A1%	A2%	chi2	p	
OAXACA					28.59		OAXACA					14.53		OAXACA						31.63		QUINTANA ROO					24.46	
QUINTANA ROO					OR		NEZHUALCÓYOTL					OR		VERACRUZ						OR		HIDALGO					OR	
TLALNEPANTLA							TLALNEPANTLA							TLALNEPANTLA								GUANAJUATO						
PUEBLA							HIDALGO							PUEBLA								QUINTANA ROO						
HIDALGO							JALISCO							JALISCO								CHIAPAS						
VERACRUZ							COAHUILA							COAHUILA								NEZHUALCÓYOTL						
TAMAULIPAS							QUINTANA ROO							QUINTANA ROO								DURANGO						
NEZHUALCÓYOTL					1.9213	8.9415e-8	AGUASCALIENTES					1.5300	0.0001	AGUASCALIENTES								CHIAPAS						
COAHUILA					(1.4956 - 2.4663)		CHIAPAS					(1.2197 - 1.9166)		CHIAPAS								PUEBLA						
CHIAPAS							CHIHUAHUA							CHIHUAHUA								TLALNEPANTLA						
GUANAJUATO							PUEBLA							PUEBLA								TAMAULIPAS						
YUCATAN							GUANAJUATO							YUCATAN								YUCATAN						
Grupo 1							Grupo 1							Grupo 1								Grupo 1						
AGUASCALIENTES	152	1814	(3.85-11.32)	(88.68-96.15)			DURANGO	882	1728	(28.21-41.13)	(58.87-71.79)			AGUASCALIENTES	464	1368	(14.1-30.95)	(69.05-85.9)				Grupo 1	VERACRUZ	441	1517	(16.3-25.69)	(74.31-83.7)	
DURANGO							TAMAULIPAS							JALISCO								AGUASCALIENTES						
JALISCO							YUCATAN							DURANGO								JALISCO						
Grupo 2							VERACRUZ	164	210	(42.86-44.44)	(55.56-57.14)			COAHUILA	403	751	(32.11-39.68)	(60.32-67.89)					CHIHUAHUA	319	717	(29.74-32.58)	(67.42-70.26)	

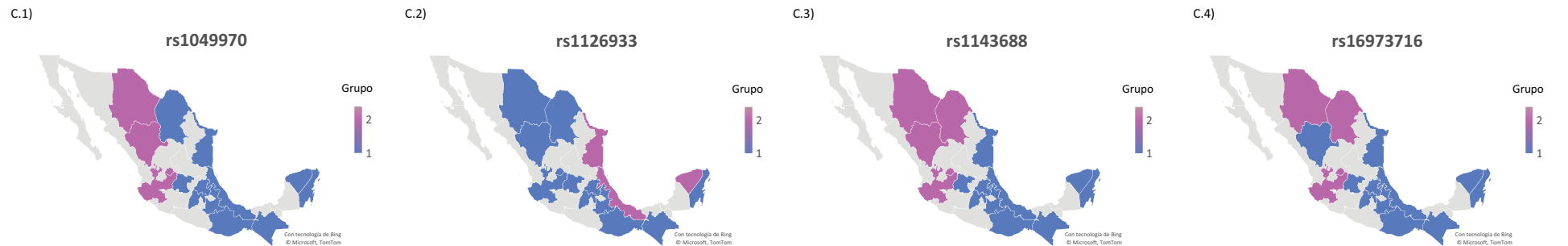
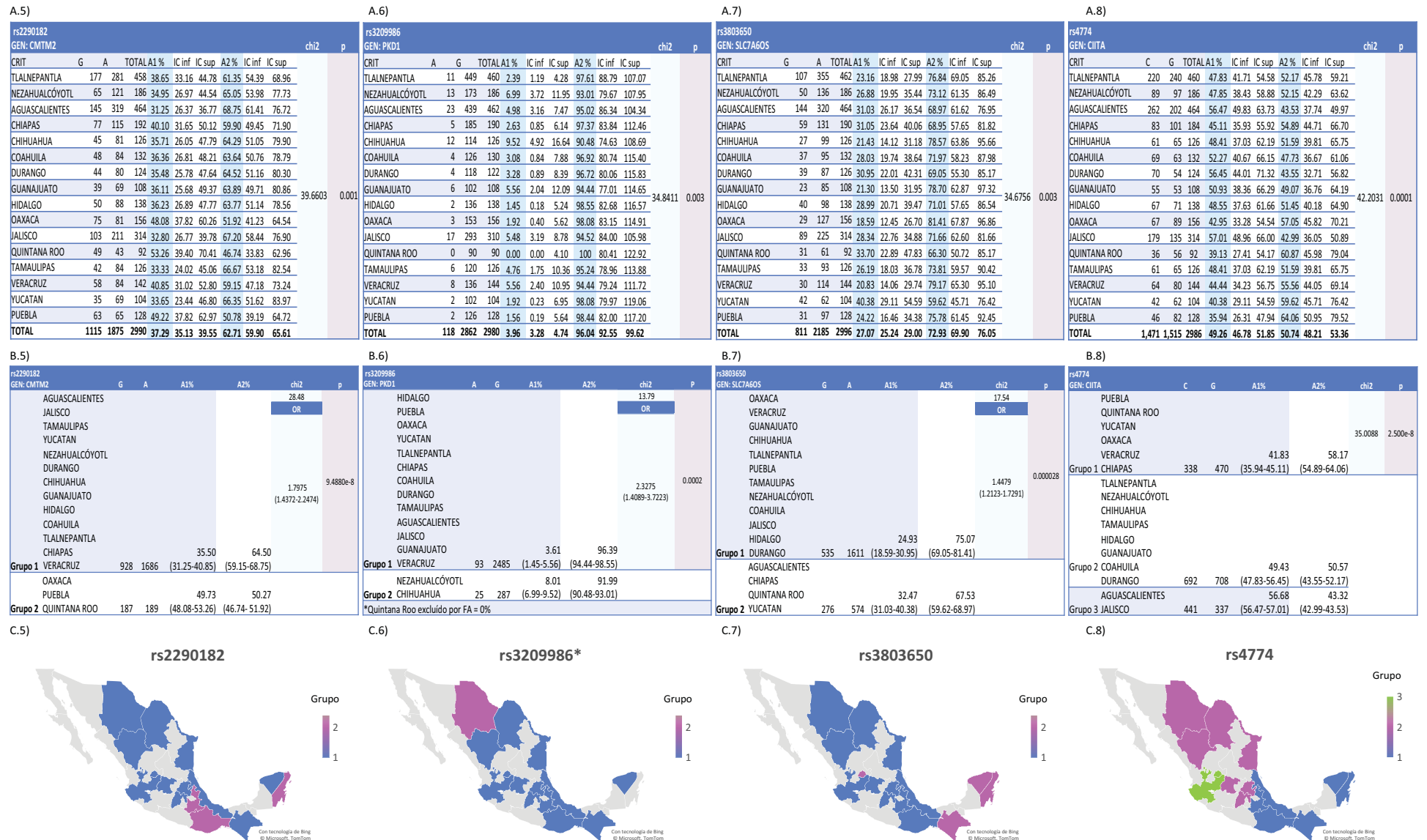


Figura 7.16 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 16. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. DES: diferencia estadísticamente significativa.



A.9)

rs5882										chi2	p
GEN: CETP											
CRIT	G	A	TOTALA1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup			
TLALNEPANTLA	190	272	462	41.13	35.49	47.41	58.87	52.09	66.30		
NEZAHUALCÓYOTL	82	104	186	44.09	35.06	54.72	55.91	45.69	67.75		
AGUASCALIENTES	194	270	464	41.81	36.13	48.13	58.19	51.46	65.56		
CHIAPAS	93	99	192	48.44	39.10	59.34	51.56	41.91	62.78		
CHIHUAHUA	50	76	126	39.68	29.45	52.32	60.32	47.52	75.50		
COAHUILA	64	68	132	48.48	37.34	61.91	51.52	40.00	65.31		
DURANGO	58	68	126	46.03	34.95	59.51	53.97	41.91	68.42		
GUANAJUATO	44	64	108	40.74	29.60	54.69	59.26	45.64	75.67		
HIDALGO	64	74	138	46.38	35.72	59.22	53.62	42.11	67.32	27.0323	0.028
OAXACA	52	104	156	33.33	24.89	43.71	66.67	54.47	80.78		
JALISCO	137	175	312	43.91	36.87	51.91	56.09	48.09	65.04		
QUINTANA ROO	34	58	92	36.96	25.59	51.64	63.04	47.87	81.50		
TAMAULIPAS	65	61	126	51.59	39.81	65.75	48.41	37.03	62.19		
VERACRUZ	79	65	144	54.86	43.43	68.37	45.14	34.84	57.53		
YUCATAN	44	62	106	41.51	30.16	55.72	58.49	44.84	74.98		
PUEBLA	50	78	128	39.06	28.99	51.50	60.94	48.17	76.05		
TOTAL	1300	1698	2998	43.36	41.04	45.79	56.64	53.98	59.40		

A.10)

rs61744399										chi2	p
GEN: CES4A											
CRIT	C	A	TOTALA1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup			
TLALNEPANTLA	85	377	462	18.40	14.70	22.75	81.60	73.57	90.27		
NEZAHUALCÓYOTL	35	151	186	18.82	13.11	26.17	81.18	68.75	95.21		
AGUASCALIENTES	81	383	464	17.46	13.86	21.70	82.54	74.48	91.24		
CHIAPAS	36	154	190	18.95	13.27	26.23	81.05	68.76	94.91		
CHIHUAHUA	24	102	126	19.05	12.20	28.34	80.95	66.01	98.27		
COAHUILA	23	109	132	17.42	11.05	26.14	82.58	67.80	99.61		
DURANGO	21	99	120	17.50	10.83	26.75	82.50	67.05	100.44		
GUANAJUATO	20	88	108	18.52	11.31	28.60	81.48	65.35	100.39	28.6561	0.018
HIDALGO	24	114	138	17.39	11.14	25.88	82.61	68.14	99.24		
OAXACA	48	108	156	30.77	22.69	40.80	69.23	56.79	83.59		
JALISCO	57	253	310	18.39	13.93	23.82	81.61	71.87	92.31		
QUINTANA ROO	14	78	92	15.22	8.32	25.53	84.78	67.02	105.81		
TAMAULIPAS	21	105	126	16.67	10.32	25.48	83.33	68.16	100.88		
VERACRUZ	35	107	142	24.65	17.17	34.28	75.35	61.75	91.06		
YUCATAN	15	87	102	14.71	8.23	24.26	85.29	68.32	105.21		
PUEBLA	37	91	128	28.91	20.35	39.84	71.09	57.24	87.29		
TOTAL	576	2406	2982	19.32	17.77	20.96	80.68	77.49	83.97		

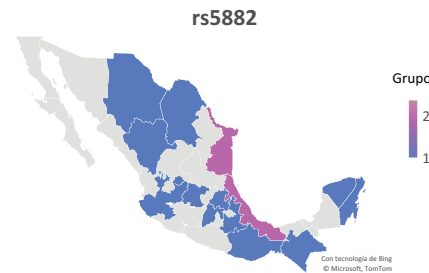
B.9)

rs5882					chi2	p
GEN: CETP						
	G	A	A1%	A2%		
OAXACA					12.01	
QUINTANA ROO					OR	
PUEBLA						
CHIHUAHUA						
GUANAJUATO						
TLALNEPANTLA						
YUCATAN						
AGUASCALIENTES					1.5541	0.0005
JALISCO					(1.1998-2.0142)	
NEZAHUALCÓYOTL						
DURANGO						
HIDALGO					42.38	57.62
CHIAPAS						
Grupo 1 COAHUILA	1156	1572	(33.33-48.48)	(51.52-66.67)		
TAMAULIPAS					53.33	46.67
Grupo 2 VERACRUZ	144	126	(51.59-54.86)	(45.14-48.41)		

B.10)

rs61744399					chi2	p
GEN: CES4A						
	C	A	A1%	A2%		
YUCATAN					22.69	
QUINTANA ROO					OR	
TAMAULIPAS						
HIDALGO						
COAHUILA						
AGUASCALIENTES						
DURANGO						
JALISCO					1.9199	1.9046e-6
TLALNEPANTLA					(1.444-2.5366)	
GUANAJUATO						
NEZAHUALCÓYOTL						
CHIAPAS						
CHIHUAHUA					18.20	81.80
Grupo 1 VERACRUZ	491	2207	(14.71-24.65)	(75.35-85.29)		
PUEBLA					29.93	70.07
Grupo 2 OAXACA	85	199	(28.91-30.77)	(69.23-71.09)		

C.9)



C.10)

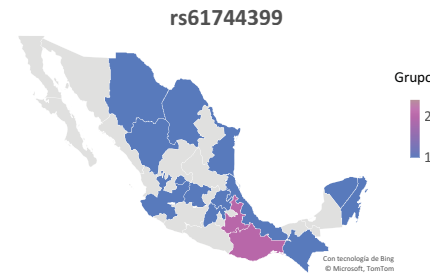


Figura 7.16 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 16. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. DES: diferencia estadísticamente significativa.

A.1)												A.2)												A.3)												A.4)																																																			
rs16941 GEN: BRCA1												rs16942 GEN: BRCA1												rs4791641 GEN: PFAS												rs4968281 GEN: WNT9B																																																			
CRIT	G	A	TOTAL A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p											CRIT	G	A	TOTAL A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p											CRIT	A	G	TOTAL A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p																																			
TLALNEPANTLA	126	336	462	27.27	22.72	32.47	72.73	65.16	80.93	28.7886	0.017											TLALNEPANTLA	128	334	462	27.71	23.11	32.94	72.29	64.75	80.48	28.9357	0.016											TLALNEPANTLA	100	362	462	21.65	17.61	26.33	78.35	70.49	86.86	57.8338	0.0001											TLALNEPANTLA	206	254	460	44.78	38.88	51.33	55.22	48.63	62.44	46.9498	0.0001										
NEZAHUALCÓYOTL	48	138	186	25.81	19.03	34.22	74.19	62.33	87.66													NEZAHUALCÓYOTL	49	137	186	26.34	19.49	34.83	73.66	61.84	87.07													NEZAHUALCÓYOTL	46	140	186	24.73	18.11	32.99	75.27	63.32	88.82													NEZAHUALCÓYOTL	85	101	186	45.70	36.50	56.51	54.30	44.23	65.98												
AGUASCALIENTES	167	295	462	36.15	30.87	42.06	63.85	56.77	71.57													AGUASCALIENTES	169	295	464	36.42	31.14	42.35	63.58	56.53	71.26													AGUASCALIENTES	146	318	464	31.47	26.57	37.00	68.53	61.21	76.50													AGUASCALIENTES	172	292	464	37.07	31.74	43.04	62.93	55.92	70.58												
CHIAPAS	67	123	190	35.26	27.33	44.78	64.74	53.80	77.24													CHIAPAS	69	121	190	36.32	28.26	45.96	63.68	52.84	76.09													CHIAPAS	38	152	190	20.00	14.15	27.45	80.00	67.79	93.78													CHIAPAS	93	99	192	48.44	39.10	59.34	51.56	41.91	62.78												
CHIHUAHUA	35	91	126	27.78	19.35	38.63	72.22	58.15	88.67													CHIHUAHUA	37	89	126	29.37	20.68	40.48	70.63	56.73	86.92													CHIHUAHUA	40	86	126	31.75	22.68	43.23	68.25	54.59	84.29													CHIHUAHUA	49	77	126	38.89	28.77	51.41	61.11	48.23	76.38												
COAHUILA	44	88	132	33.33	24.22	44.75	66.67	53.47	82.14													COAHUILA	44	88	132	33.33	24.22	44.75	66.67	53.47	82.14													COAHUILA	31	101	132	23.48	15.96	33.33	76.52	62.32	92.97													COAHUILA	46	86	132	34.85	25.51	46.48	65.15	52.11	80.46												
DURANGO	35	89	124	28.23	19.66	39.26	71.77	57.64	88.32													DURANGO	36	88	124	29.03	20.33	40.19	70.97	56.92	87.43													DURANGO	41	85	126	32.54	23.35	44.14	67.46	53.88	83.42													DURANGO	52	72	124	41.94	31.32	54.99	58.06	45.43	73.12												
GUANAJUATO	27	81	108	25.00	16.48	36.37	75.00	59.56	93.22													GUANAJUATO	29	79	108	26.85	17.98	38.56	73.15	57.91	91.16													GUANAJUATO	38	70	108	35.19	24.90	48.29	64.81	50.53	81.89													GUANAJUATO	50	58	108	46.30	34.36	61.04	53.70	40.78	69.42												
HIDALGO	43	95	138	31.16	22.55	41.97	68.84	55.70	84.15													HIDALGO	43	95	138	31.16	22.55	41.97	68.84	55.70	84.15													HIDALGO	27	111	138	19.57	12.89	28.47	80.43	66.17	96.86													HIDALGO	56	82	138	40.58	30.65	52.70	59.42	47.26	73.76												
OAXACA	38	118	156	24.36	17.24	33.43	75.64	62.61	90.58													OAXACA	38	118	156	24.36	17.24	33.43	75.64	62.61	90.58													OAXACA	28	128	156	17.95	11.93	25.94	82.05	68.45	97.56													OAXACA	83	73	156	53.21	42.38	65.96	46.79	36.68	58.84												
JALISCO	102	212	314	32.48	26.49	39.43	67.52	58.73	77.24													JALISCO	102	210	312	32.69	26.66	39.69	67.31	58.51	77.05													JALISCO	101	213	314	32.17	26.20	39.08	67.83	59.03	77.58													JALISCO	98	216	314	31.21	25.34	38.04	68.79	59.92	78.60												
QUINTANA ROO	28	62	90	31.11	20.67	44.96	68.89	52.82	88.31													QUINTANA ROO	30	60	90	33.33	22.49	47.59	66.67	50.87	85.81													QUINTANA ROO	11	81	92	11.96	5.97	21.39	88.04	69.92	109.43													QUINTANA ROO	46	46	92	50.00	36.61	66.69	50.00	36.61	66.69												
TAMAULIPAS	31	95	126	24.60	16.72	34.92	75.40	61.00	92.17													TAMAULIPAS	32	94	126	25.40	17.37	35.85	74.60	60.29	91.30													TAMAULIPAS	37	89	126	29.37	20.68	40.48	70.63	56.73	86.92													TAMAULIPAS	44	82	126	34.92	25.37	46.88	65.08	51.76	80.78												
VERACRUZ	46	98	144	31.94	23.39	42.61	68.06	55.25	82.94													VERACRUZ	45	99	144	31.25	22.79	41.81	68.75	55.88	83.70													VERACRUZ	35	109	144	24.31	16.93	33.80	75.69	62.15	91.31													VERACRUZ	72	72	144	50.00	39.12	62.97	50.00	39.12	62.97												
YUCATAN	30	76	106	28.30	19.10	40.40	71.70	56.49	89.74													YUCATAN	30	74	104	28.85	19.46	41.18	71.15	55.87	89.33													YUCATAN	20	86	106	18.87	11.53	29.14	81.13	64.90	100.20													YUCATAN	46	60	106	43.40	31.77	57.88	56.60	43.19	72.86												
PUEBLA	53	75	128	41.41	31.02	54.16	58.59	46.09	73.45													PUEBLA	55	73	128	42.97	32.37	55.93	57.03	44.70	71.71													PUEBLA	23	105	128	17.97	11.39	26.96	82.03	67.09	99.30													PUEBLA	50	78	128	39.06	28.99	51.50	60.94	48.17	76.05												
TOTAL	920	2072	2992	30.75	28.79	32.80	69.25	66.30	72.30													TOTAL	936	2054	2990	31.30	29.33	33.38	68.70	65.76	71.73													TOTAL	762	2236	2998	25.42	23.64	27.29	74.58	71.52	77.74													TOTAL	1248	1748	2996	41.66	39.38	44.03	58.34	55.64	61.15												

B.1)												B.2)												B.3)												B.4)																															
rs16941 GEN: BRCA1												rs16942 GEN: BRCA1												rs4791641 GEN: PFAS												rs4968281 GEN: WNT9B																															
CRIT	G	A	A1%	A2%	chi2	p											CRIT	G	A	A1%	A2%	chi2	p											CRIT	A	G	A1%	A2%	chi2	p																											
OAXACA					14.76												OAOAXACA					8.46												QUINTANA ROO					48.20												JALISCO					33.50											
TAMAULIPAS					OR												TAMAULIPAS					OR												OAXACA					OR												COAHUILA					OR											
GUANAJUATO																	GUANAJUATO																	PUEBLA																	TAMAULIPAS																
NEZAHUALCÓYOTL																	NEZAHUALCÓYOTL																	YUCATAN																	AGUASCALIENTES																
TLALNEPANTLA																	TLALNEPANTLA																	HIDALGO																	CHIHUAHUA																
CHIHUAHUA																	CHIHUAHUA																	CHIAPAS					1.7927	3.8519e-12											CHIHUAHUA					1.5398	7.1110e-9										
DURANGO																	DURANGO																	TLALNEPANTLA					(1.5135-2.1234)												PUEBLA					(1.3263-1.7878)											
YUCATAN					1.4457	0.0001											YUCATAN					1.6941	0.0036											COAHUILA																	HIDALGO																
QUINTANA ROO					(1.1917-1.7536)												QUINTANA ROO					(1.1609-2.4605)												VERACRUZ																	DURANGO																
HIDALGO																	HIDALGO																	COAHUILA																	VERACRUZ																
VERACRUZ																	VERACRUZ																	JALISCO																	DURANGO																
JALISCO																	JALISCO																	COAHUILA																	VERACRUZ																
COAHUILA					29.14	70.86											COAHUILA																	QUINTANA ROO																	VERACRUZ																
Grupo 1 CHIAPAS	700	1702	(24.36-35.26)	(64.74-75.64)													Grupo 1 AGUASCALIENTES	881	1981	(24.36-36.42)	(63.58-75.64)													Grupo 1 NEZAHUALCÓYOTL	359	1375	(11.96-24.73)	(75.27-88.04)													Grupo 1 YUCATAN	613	1045	(31.21-43.4)	(56.6-68.79)												
Grupo 2 AGUASCALIENTES			37.29	62.71													Grupo 2 PUEBLA			42.97	57.03													Grupo 2 TAMAUPLIPAS																	Grupo 2 TLALNEPANTLA																
Grupo 2 PUEBLA	220	370	(36.15-41.41)	(58.59-63.85)																														Grupo 2 TAMAULIPAS																	Grupo 2 NEZAHUALCÓYOTL																
																																		Grupo 2 AGUASCALIENTES																	Grupo 2 GUANAJUATO																
																																		Grupo 2 CHIHUAHUA																	Grupo 2 CHIAPAS																
																																		Grupo 2 QUINTANA ROO																	Grupo 2 VERACRUZ																
																																		Grupo 2 OAXACA	635	703	(44.78-53.21)	(46.79-55.22)																													

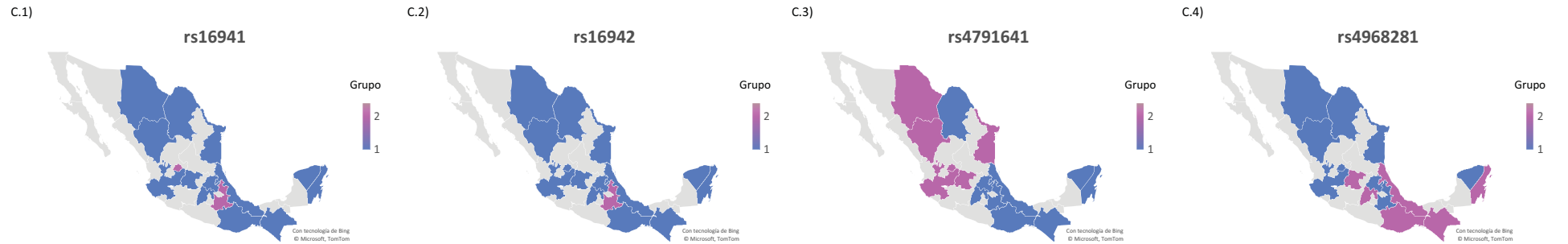


Figura 7.17 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 17. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. DES: diferencia estadísticamente significativa.

A.5)											A.6)											A.7)											A.8)														
rs1979277 GEN: SHMT1											rs2229989 GEN: SOX9											rs2270516 GEN: KDM6B											rs3809813 GEN: NEUR14														
CRIT	A	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	A	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	A	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p	CRIT	C	G	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup	chi2	p
TLALNEPANTLA	121	333	454	26.65	22.12	31.85	73.35	65.68	81.66			TLALNEPANTLA	41	419	460	8.91	6.40	12.09	91.09	82.57	100.24			TLALNEPANTLA	74	388	462	16.02	12.58	20.11	83.98	75.83	92.77			TLALNEPANTLA	183	277	460	39.78	34.23	45.98	60.22	53.33	67.74		
NEZAHUALCÓYOTL	43	143	186	23.12	16.73	31.14	76.88	64.80	90.57			NEZAHUALCÓYOTL	19	167	186	10.22	6.15	15.95	89.78	76.68	104.48			NEZAHUALCÓYOTL	33	153	186	17.74	12.21	24.92	82.26	69.74	96.37			NEZAHUALCÓYOTL	87	99	186	46.77	37.46	57.70	53.23	43.26	64.80		
AGUASCALIENTES	114	348	462	24.68	20.35	29.64	75.32	67.62	83.67			AGUASCALIENTES	51	413	464	10.99	8.18	14.45	89.01	80.63	98.02			AGUASCALIENTES	61	403	464	13.15	10.06	16.89	86.85	78.58	95.76			AGUASCALIENTES	147	317	464	31.68	26.77	37.24	68.32	61.00	76.27		
CHIAPAS	34	158	192	17.71	12.26	24.75	82.29	69.96	96.17			CHIAPAS	28	160	188	14.89	9.90	21.53	85.11	72.43	99.36			CHIAPAS	33	159	192	17.19	11.83	24.14	82.81	70.44	96.73			CHIAPAS	76	116	192	39.58	31.19	49.54	60.42	49.92	72.46		
CHIHUAHUA	25	101	126	19.84	12.84	29.29	80.16	65.29	97.40			CHIHUAHUA	16	110	126	12.70	7.26	20.62	87.30	71.75	105.22			CHIHUAHUA	16	110	126	12.70	7.26	20.62	87.30	71.75	105.22			CHIHUAHUA	37	89	126	29.37	20.68	40.48	70.63	56.73	86.92		
COAHUILA	28	104	132	21.21	14.10	30.66	78.79	64.38	95.46			COAHUILA	15	117	132	11.36	6.36	18.74	88.64	73.30	106.23			COAHUILA	14	118	132	10.61	5.80	17.80	89.39	73.99	107.05			COAHUILA	49	83	132	37.12	27.46	49.08	62.88	50.08	77.95		
DURANGO	35	91	126	27.78	19.35	38.63	72.22	58.15	88.67			DURANGO	8	114	122	6.56	2.83	12.92	93.44	77.08	112.25			DURANGO	17	109	126	13.49	7.86	21.60	86.51	71.03	104.35			DURANGO	45	81	126	35.71	26.05	47.79	64.29	51.05	79.90		
GUANAJUATO	27	81	108	25.00	16.48	36.37	75.00	59.56	93.22	27.5134	0.025	GUANAJUATO	17	91	108	15.74	9.17	25.20	84.26	67.84	103.45	29.6935	0.013	GUANAJUATO	18	90	108	16.67	9.88	26.34	83.33	67.01	102.43	31.889	0.007	GUANAJUATO	34	74	108	31.48	21.80	43.99	68.52	53.80	86.02	43.8717	0.0001
HIDALGO	32	106	138	23.19	15.86	32.74	76.81	62.89	92.90			HIDALGO	10	128	138	7.25	3.47	13.33	92.75	77.38	110.28			HIDALGO	17	121	138	12.32	7.18	19.72	87.68	72.76	104.77			HIDALGO	53	85	138	38.41	28.77	50.24	61.59	49.20	76.16		
OAXACA	19	137	156	12.18	7.33	19.02	87.82	73.73	103.82			OAXACA	10	146	156	6.41	3.07	11.79	93.59	79.02	110.06			OAXACA	39	117	156	25.00	17.78	34.18	75.00	62.03	89.89			OAXACA	76	80	156	48.72	38.38	60.98	51.28	40.66	63.82		
JALISCO	76	234	310	24.52	19.32	30.69	75.48	66.12	85.80			JALISCO	39	275	314	12.42	8.83	16.98	87.58	77.53	98.57			JALISCO	55	257	312	17.63	13.28	22.95	82.37	72.61	93.08			JALISCO	110	204	314	35.03	28.79	42.22	64.97	56.36	74.52		
QUINTANA ROO	19	73	92	20.65	12.43	32.25	79.35	62.20	99.77			QUINTANA ROO	3	87	90	3.33	0.69	9.74	96.67	77.43	119.24			QUINTANA ROO	23	69	92	25.00	15.85	37.51	75.00	58.35	94.92			QUINTANA ROO	32	60	92	34.78	23.79	49.10	65.22	49.77	83.95		
TAMAULIPAS	32	94	126	25.40	17.37	35.85	74.60	60.29	91.30			TAMAULIPAS	18	108	126	14.29	8.47	22.58	85.71	70.31	103.49			TAMAULIPAS	26	100	126	20.63	13.48	30.23	79.37	64.57	96.53			TAMAULIPAS	42	84	126	33.33	24.02	45.06	66.67	53.18	82.54		
VERACRUZ	25	119	144	17.36	11.24	25.63	82.64	68.46	98.89			VERACRUZ	15	129	144	10.42	5.83	17.18	89.58	74.79	106.44			VERACRUZ	34	108	142	23.94	16.58	33.46	76.06	62.39	91.83			VERACRUZ	62	82	144	43.06	33.01	55.20	56.94	45.29	70.68		
YUCATAN	16	88	104	15.38	8.79	24.98	84.62	67.86	104.25			YUCATAN	16	88	104	15.38	8.79	24.98	84.62	67.86	104.25			YUCATAN	18	88	106	16.98	10.06	26.84	83.02	66.58	102.28			YUCATAN	23	83	106	21.70	13.75	32.56	78.30	62.37	97.07		
PUEBLA	30	98	128	23.44	15.81	33.46	76.56	62.16	93.31			PUEBLA	7	121	128	5.47	2.20	11.27	94.53	78.44	112.95			PUEBLA	24	104	128	18.75	12.01	27.90	81.25	66.39	98.45			PUEBLA	45	83	128	35.16	25.64	47.04	64.84	51.65	80.38		
TOTAL	676	2308	2984	22.65	20.98	24.43	77.35	74.22	80.57			TOTAL	313	2673	2986	10.48	9.35	11.71	89.52	86.16	92.98			TOTAL	502	2494	2996	16.76	15.32	18.29	83.24	80.01	86.58			TOTAL	1101	1897	2998	36.72	34.59	38.96	63.28	60.46	66.19		

B.5)						B.6)						B.7)						B.8)										
rs1979277 GEN: SHMT1						rs2229989 GEN: SOX9						rs2270516 GEN: KDM6B						rs3809813 GEN: NEUR14										
	A	G	A1%	A2%	chi2	p		A	G	A1%	A2%	chi2	p		A	G	A1%	A2%	chi2	p		C	G	A1%	A2%	chi2	p	
OAXACA					16.04		QUINTANA ROO					18.82		COAHUILA					19.86			YUCATAN					24.40	
YUCATAN					OR		PUEBLA					OR		HIDALGO					OR			CHIHUAHUA					OR	
VERACRUZ							OAXACA							CHIHUAHUA								GUANAJUATO						
CHIAPAS							DURANGO							AGUASCALIENTES								AGUASCALIENTES						
CHIHUAHUA							HIDALGO							DURANGO								TAMAULIPAS						
QUINTANA ROO					1.4261	0.0001	TLALNEPANTLA					1.7036	0.000014	TLALNEPANTLA								QUINTANA ROO						
COAHUILA					(1.1936-1.7039)		NEZAHUALCÓYOTL					(1.3283-2.1918)		GUANAJUATO								JALISCO						
NEZAHUALCÓYOTL							VERACRUZ	113	1311	(3.33-10.42)	(89.58-96.67)			YUCATAN								VERACRUZ						
HIDALGO					19.38	80.62	AGUASCALIENTES							CHIAPAS							CHIAPAS							
Grupo 1	PUEBLA	271	1127	(12.18-23.44)	(76.56-87.82)		COAHUILA							JALISCO							JALISCO							
JALISCO							TLALNEPANTLA							NEZAHUALCÓYOTL							NEZAHUALCÓYOTL							
AGUASCALIENTES							VERACRUZ	113	1311	(3.33-10.42)	(89.58-96.67)			PUEBLA							PUEBLA							
GUANAJUATO							YUCATAN							CHIAPAS							CHIAPAS							
TAMAULIPAS							AGUASCALIENTES							COAHUILA							COAHUILA							
TLALNEPANTLA					25.54	74.46	COAHUILA							HIDALGO							HIDALGO							
Grupo 2	DURANGO	405	1181	(24.52-27.78)	(72.22-75.48)		JALISCO							VERACRUZ							VERACRUZ							
DURANGO							TLALNEPANTLA							CHIAPAS							CHIAPAS							
							NEZAHUALCÓYOTL							JALISCO							JALISCO							
							VERACRUZ	113	1311	(3.33-10.42)	(89.58-96.67)			NEZAHUALCÓYOTL							NEZAHUALCÓYOTL							
							YUCATAN							PUEBLA							PUEBLA							
							AGUASCALIENTES							CHIAPAS							CHIAPAS							
							COAHUILA							COAHUILA							COAHUILA							
							TLALNEPANTLA							HIDALGO							HIDALGO							
							VERACRUZ	113	1311	(3.33-10.42)	(89.58-96.67)			VERACRUZ							VERACRUZ							
							YUCATAN		</																			

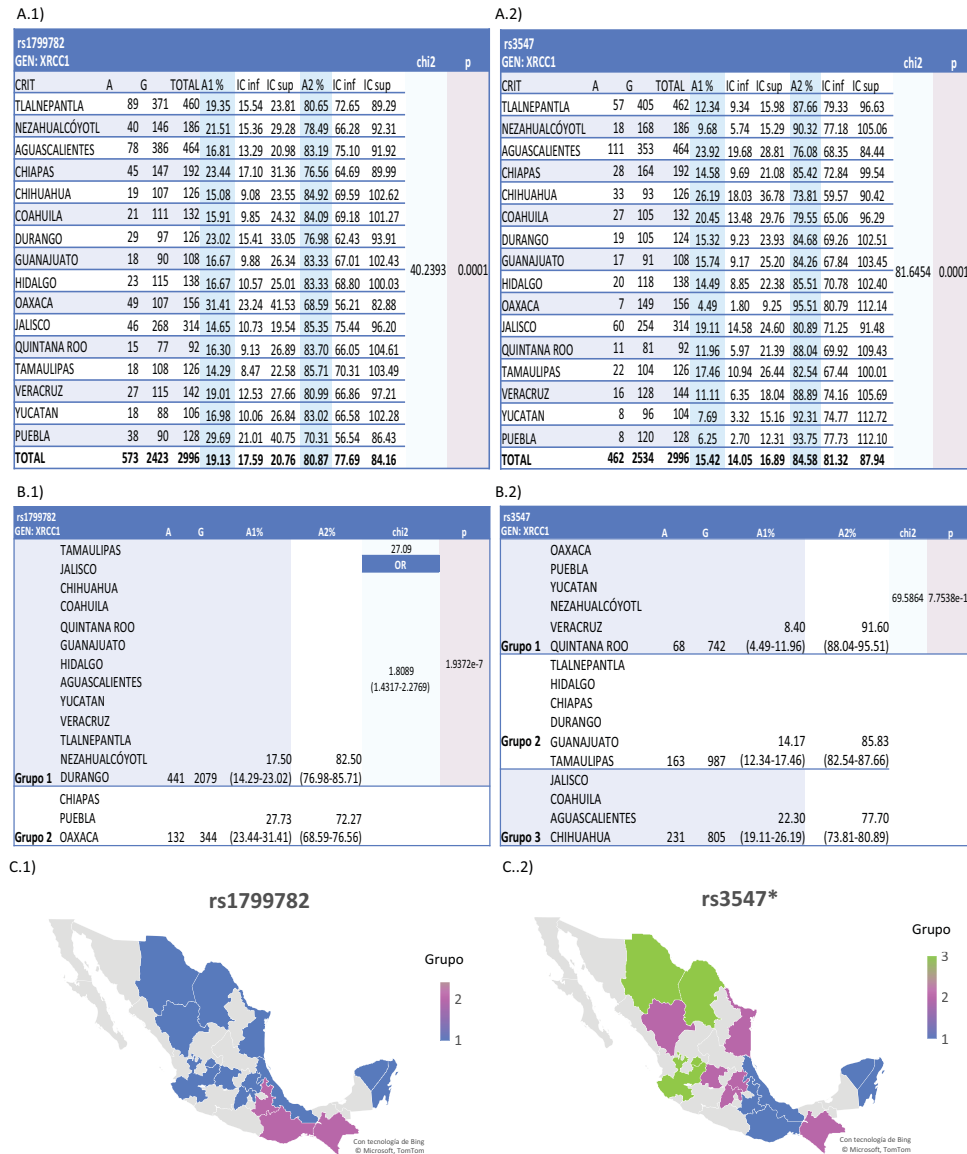


Figura 7.19 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 19. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. DES: diferencia estadísticamente significativa.

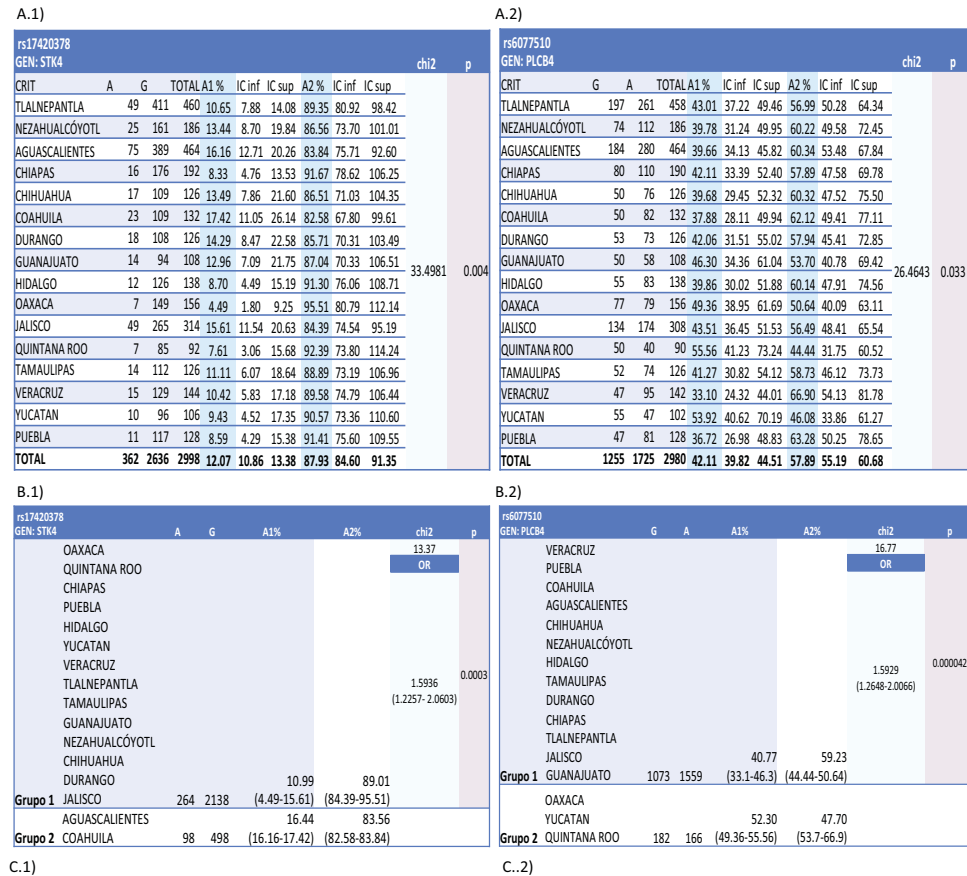


Figura 7.20 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 20. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. DES: diferencia estadísticamente significativa.

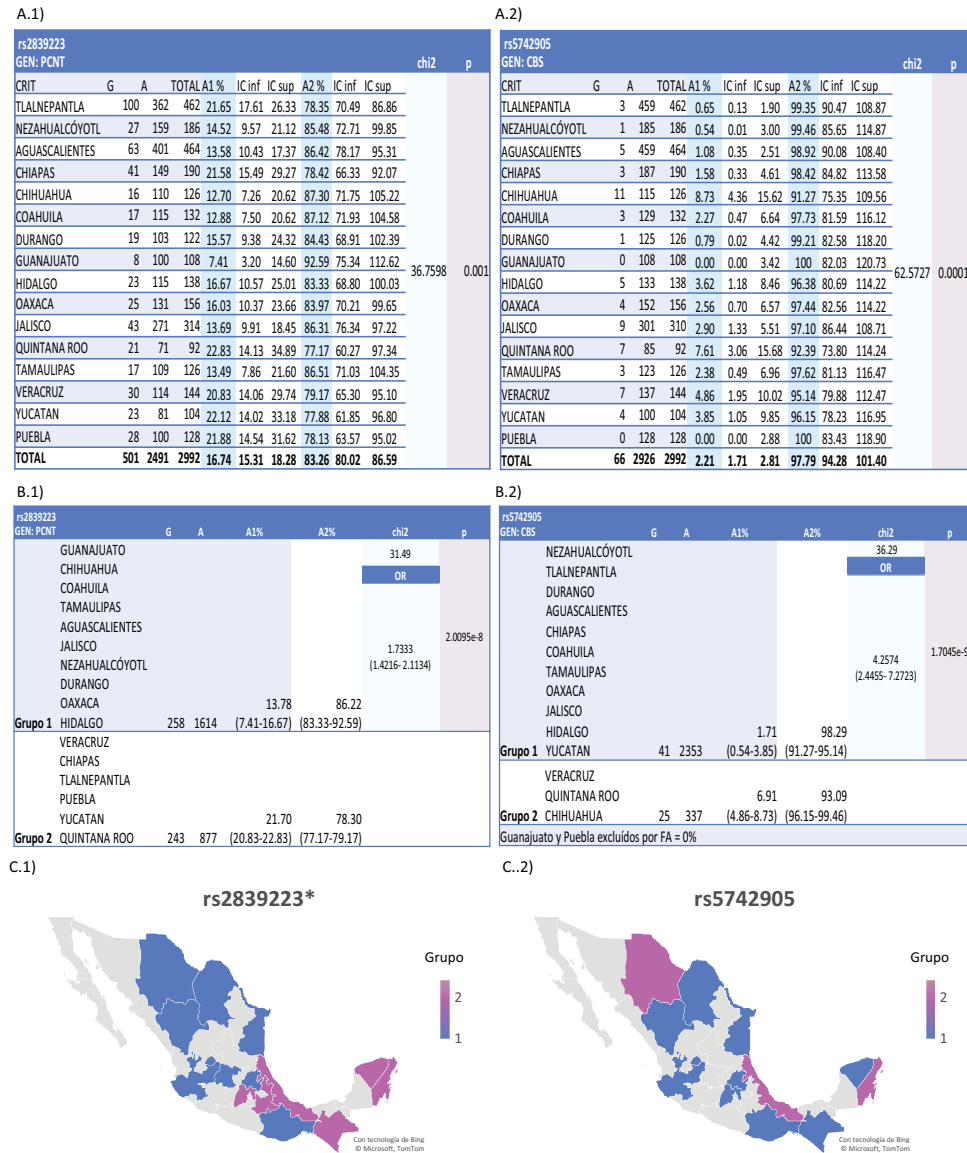


Figura 7.21 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma 21. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. DES: diferencia estadísticamente significativa.

A.1)

rs6048										chi2	p
GEN: F9											
CRIT	C	A	TOTAL	A1%	IC inf	IC sup	A2%	IC inf	IC sup		
TLALNEPANTLA	25	437	462	5.41	3.50	7.99	94.59	85.93	103.89		
NEZAHUALCÓYOTL	11	175	186	5.91	2.95	10.58	94.09	80.66	109.11		
AGUASCALIENTES	40	424	464	8.62	6.16	11.74	91.38	82.89	100.51		
CHIAPAS	5	187	192	2.60	0.85	6.08	97.40	83.94	112.40		
CHIHUAHUA	11	115	126	8.73	4.36	15.62	91.27	75.35	109.56		
COAHUILA	13	119	132	9.85	5.24	16.84	90.15	74.68	107.88		
DURANGO	7	117	124	5.65	2.27	11.63	94.35	78.03	113.08		
GUANAJUATO	6	102	108	5.56	2.04	12.09	94.44	77.01	114.65		
HIDALGO	8	130	138	5.80	2.50	11.42	94.20	78.71	111.86		
OAXACA	2	154	156	1.28	0.16	4.63	98.72	83.74	115.60		
JALISCO	25	289	314	7.96	5.15	11.75	92.04	81.73	103.28		
QUINTANA ROO	3	89	92	3.26	0.67	9.53	96.74	77.69	119.05		
TAMAULIPAS	15	111	126	11.90	6.66	19.64	88.10	72.47	106.09		
VERACRUZ	7	137	144	4.86	1.95	10.02	95.14	79.88	112.47		
YUCATAN	15	91	106	14.15	7.92	23.34	85.85	69.12	105.40		
PUEBLA	5	123	128	3.91	1.27	9.12	96.09	79.86	114.65		
TOTAL	198	2800	2998	6.60	5.72	7.59	93.40	89.97	96.92		

B.1)

rs6048						chi2	p
GEN: F9							
	C	A	A1%	A2%			
OAXACA							
CHIAPAS							
QUINTANA ROO							
PUEBLA			3.09	96.91			
Grupo 1	VERACRUZ	22	690	(1.28-4.86)	(95.14-98.72)	30.1573	2.8277e-07
EDO. DE MEX.							
GUANAJUATO							
DURANGO							
HIDALGO							
NEZA							
JALISCO							
AGUASCALIENTES							
Grupo 2	CHIHUAHUA			7.11	92.89		
COAHUILA	146	1908	(5.41-9.85)	(90.15-94.59)			
TAMAULIPAS			12.93	87.07			
Grupo 3	YUCATAN	30	202	(11.9-14.15)	(85.85-88.1)		

B.2)

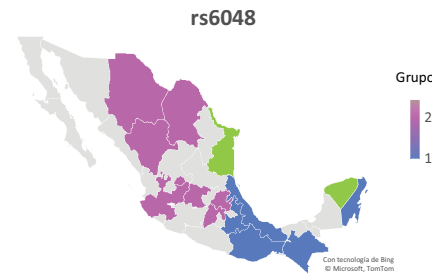


Figura 7.23 Patrones de regionalización de SNVs con DES cromosoma X. A) FA por estado. B) Estados, FA promedio y rango de cada grupo según patrón de regionalización. C) Mapa de patrón de regionalización. *Las poblaciones del Edo. Mex. se distribuyen entre dos grupos con DES. A1: Alelo de menor frecuencia. A2: alelo de mayor frecuencia. DES: diferencia estadísticamente significativa.

En 87 de los 105 SNVs (82.90%), el patrón de regionalización se dividió en 2 clústeres, en 17 SNVs (16.2%) se observó un patrón de regionalización formado por 3 clústeres y solo 1 SNV (0.9%) mostró un patrón formado por 4 clústeres.

En todos los casos la composición de los clústeres de las ciudades/estados fue heterogénea. A pesar de esto, se identificaron 9 patrones de regionalización cuyas ciudades/estados en cada grupo coincidió completamente en su conformación. El primer patrón lo compartían las variantes rs17615 en el gen *CR2* y rs1510765 en el gen *PARD3B*; el segundo patrón se conformó por los SNVs rs11545169 en *PSMD2* y rs2908004 en *WNT16*; el tercero fue compartido por las variantes rs1532268 en *MTRR* y rs846266 en *GLI3*; el cuarto fue igual para las variantes rs3736047 y rs3808553 ambas en el gen *FZD6*; el quinto patrón se repite para las variantes rs2229385 en *MUT* y en rs2242527 en *SALL2*; el sexto corresponde a rs702689 en *MAP3K1* y rs16973716 en *PMFBP1*; el séptimo por rs9624 en *TPPP2* y rs2290182 en *CMTM2*; el octavo patrón idéntico fue en las variantes rs2288467 en *CDH9* y rs4791641 en *PFAS*; y el último patrón fue el único igual para 3 variantes, las cuales fueron rs8589 en *MUT*, rs12165943 en *CELSR1* y rs9616915 en *SHANK3*. Los patrones de regionalización que se observaron en más de una ocasión, las variantes asociadas y sus FA se observan en la Figura 8.

En 15 (14.3%) de las 105 variantes que conformaron patrones de regionalización, un solo estado conformaba uno de los grupos del clúster, por presentar una frecuencia notablemente mayor o menor en contraste con las frecuencias observadas en las otras ciudades/estados en conjunto. Los estados en los que se observó esto fueron Chiapas (variante rs6699932/ Figura 7.1, panel B.8 en pg. 49); Nezahualcóyotl, Edo.Mex (variante rs11243011/ Figura 7.6 panel B.7 en pg. 59); Durango (variante rs3779234 [Figura 7.7 panel B.4. en pg. 60]); y Aguascalientes (variante rs662471 [Figura 7.18 panel B.4 en pg. 76]); en un SNV cada uno; en Puebla (variantes rs2229575 [Figura 7.5 panel B.2 en pg. 55] y rs20551 [Figura 7.22 panel B.3 en pg. 80]), Veracruz (variantes rs1805087 [Figura 7.1 panel B.6 en pg.49]; y rs2372536 [Figura 7.2 panel B.3 en pg. 51]) y Yucatán

(rs2229575 [Figura 7.5 panel B.2 en pg. 55]; y rs3924999 [Figura 7.8, panel B.4 en pg.62]) se observó en dos SNVs cada uno (Yucatán y Puebla forman un grupo independiente del mismo patrón de regionalización; y Oaxaca en cuatro de los patrones (variantes rs16892095 [Figura 7.4 panel B.3 en pg. 54]; rs162036 [Figura 7.5, panel B.1 en pg. 55]; rs6558394 [Figura 7.8 panel B.5 en pg.63]; y rs1801133 [Figura 7.5 panel B.5 en pg.49]).

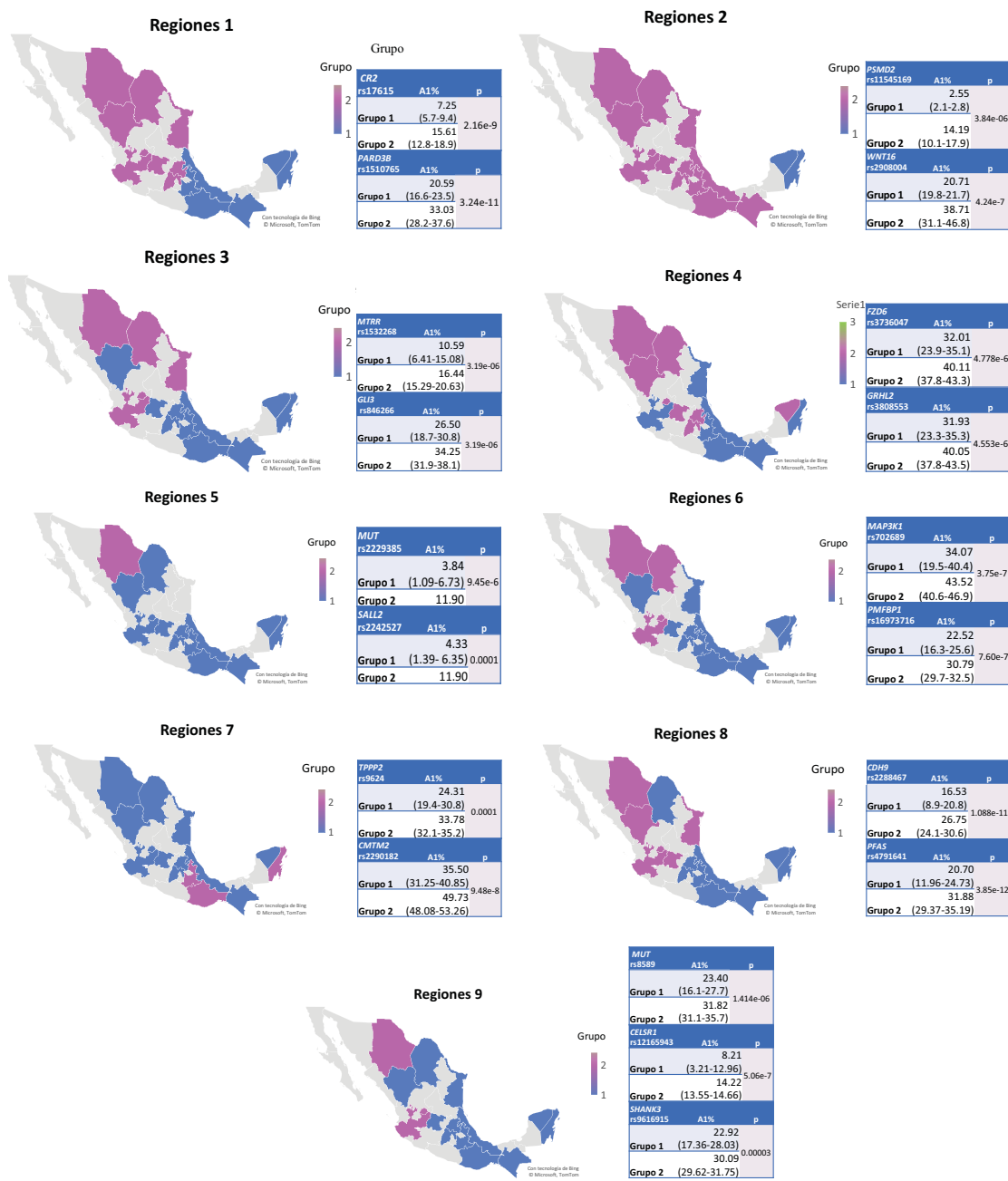


Figura 8. Representación gráfica de los patrones de regionalizaciones que se repiten en más de una variante, identificador rs, FA, y valor de p del análisis bivariado entre grupos de las variantes involucradas.

6.7 Comparación de las frecuencias alélicas identificadas en la muestra con las reportadas en otras poblaciones del mundo

El grupo de 232 variantes de sentido erróneo fueron comparadas contra distintos grupos de población de otros países con la información existente en la base gnomAD v3.1/GRCh38. Por medio del código implementado, se pudieron extraer de la base en línea de gnomAD la información de las poblaciones mencionadas en material y métodos de 201 de las variantes para realizar esta comparación, en algunos de los casos las poblaciones presentaron una FA de 0, por lo que no fue posible realizar la prueba de χ^2 .

En la comparación con la FA global reportada en gnomAD, solamente 14 de las variantes (7%) no mostraron DES (rs3008815 en *DAAM2*; rs1137101 en *LEPR*; rs16942 y rs16941 ambos en *BRCA1*; rs3732765 en *P2RY12*; rs8192678 en *PPARGC1A*; rs1805087 en *MTR*; rs2295778 en *HIF1AN*; rs12274923 en *CDON*; rs2217332 en *HERPUD1*; rs2240089 en *COBL*; rs3734391 en *TFAP2A*; rs2270655 en *MMAA*; y rs3750146 en *FZD1*). El resto de las 187 variantes comparadas (93%) mostraron DES (Tabla 8).

De igual manera, 7% de las variantes no mostraron DES al compararse con el grupo de población europea (rs1137101 en *LEPR*; rs1805087 en *MTR*; rs2217332 en *HERPUD1*; rs2270655 en *MMAA*; rs10230120 en *COBL*; rs9891699 en *PFAS*; rs4667591 en *LRP2*; rs1227051 en *CDH23*; rs11074359 en *COQ7*; rs682985 en *BHMT2*; rs3003929 en *DAAM2*; rs2236225 en *MTHFD1*; rs2612086 en *ENOSF1*; y rs6518291 en *PCNT*).

Se encontró DES en 193 (96.5%) de las 200 variantes posibles de comparar con africanos y en 181 (93.29) de las 194 variantes con judíos Askenazí. Con la población asiática se identificó DES en 174 (90.6%) de las 192 variantes en las que fue posible realizar el análisis y con la población latinoamericana en 165 de las 197 variantes (83.75%). En la tabla 8 se presenta la frecuencia alélica global para la población estudiada y la reportada por gnomAD para cada una de las poblaciones utilizadas para la comparación y el valor de p.

Tabla 8. Tabla 5. Comparación de las frecuencias alélicas de los 40 SNVs con otras poblaciones reportadas en gnomAD

SNP2	GEN	FA% MX	FA% Total	p	FA% MX	FA% Europa	p	FA% MX	FA% África	p	FA% MX	FA% Asia	p	FA% MX	FA% America	p	FA% MX	FA% Ashkenazi	p
rs324136	AARS2	96.2%	89.5%	2.1E-40	96.2%	97.3%	4.8E-04	96.2%	73.0%	2.9E-236	96.2%	99.8%	1.1E-28	96.2%	93.6%	2.3E-08	96.2%	92.5%	3.5E-10
rs10230120	COBL	95.4%	96.6%	1.5E-03	95.4%	94.9%	2.2E-01	95.4%	99.2%	3.6E-51	95.4%	99.8%	1.9E-35	95.4%	96.1%	1.0E-01	95.4%	98.7%	8.8E-16
rs1049970	CDH5	90.2%	71.5%	6.6E-135	90.2%	68.7%	1.3E-167	90.2%	73.7%	1.7E-106	90.2%	80.2%	2.2E-28	90.2%	79.1%	9.5E-50	90.2%	70.0%	1.2E-91
rs3134031	TMEM67	90.1%	64.8%	0.0E+00	90.1%	59.6%	0.0E+00	90.1%	72.6%	0.0E+00	90.1%	72.9%	0.0E+00	90.1%	68.0%	0.0E+00	90.1%	65.9%	4.3E-300
rs1950902	MTHFD1	89.5%	82.7%	2.5E-25	89.5%	81.2%	9.0E-35	89.5%	84.6%	2.1E-14	89.5%	65.0%	3.3E-120	89.5%	88.9%	3.5E-01	89.5%	84.7%	9.6E-09
rs3547	XRCC1	84.6%	62.0%	1.9E-159	84.6%	56.5%	7.2E-230	84.6%	66.2%	1.9E-107	84.6%	88.2%	4.5E-05	84.6%	72.7%	7.4E-45	84.6%	67.6%	6.8E-57
rs2839223	PCNT	83.3%	88.4%	2.8E-16	83.3%	87.0%	6.4E-09	83.3%	92.7%	9.8E-61	83.3%	82.0%	1.9E-01	83.3%	84.3%	1.5E-01	83.3%	87.4%	3.4E-06
rs9891699	PFAS	82.0%	70.4%	1.2E-47	82.0%	81.1%	2.2E-01	82.0%	50.6%	1.6E-263	82.0%	55.4%	1.5E-113	82.0%	74.9%	2.0E-17	82.0%	69.2%	1.2E-32
rs1801222	CUBN	81.9%	72.1%	4.8E-35	81.9%	66.0%	2.6E-80	81.9%	80.3%	4.3E-02	81.9%	81.1%	4.5E-01	81.9%	76.6%	1.9E-10	81.9%	77.2%	3.9E-06
rs7406910	HOBX7	80.0%	87.7%	1.2E-31	80.0%	91.8%	2.0E-85	80.0%	81.5%	5.5E-02	80.0%	85.9%	1.3E-09	80.0%	85.2%	7.9E-12	80.0%	84.9%	5.0E-07
rs1129156	MAP3K10	78.4%	75.1%	5.0E-05	78.4%	72.5%	6.7E-13	78.4%	80.7%	2.2E-03	78.4%	70.1%	1.6E-13	78.4%	76.5%	3.1E-02	78.4%	64.4%	1.6E-34
rs6767907	SETD2	78.2%	65.6%	8.3E-51	78.2%	60.1%	3.6E-95	78.2%	75.5%	8.0E-04	78.2%	68.7%	3.3E-17	78.2%	66.2%	1.2E-39	78.2%	59.2%	5.6E-60
rs1227065	CDH23	78.2%	80.0%	1.8E-02	78.2%	80.6%	1.5E-03	78.2%	77.9%	7.0E-01	78.2%	84.6%	1.7E-10	78.2%	80.3%	8.8E-03	78.2%	86.4%	1.2E-17
rs4667591	LRP2	77.2%	60.7%	1.2E-80	77.2%	78.1%	2.5E-01	77.2%	23.7%	0.0E+00	77.2%	45.8%	2.1E-143	77.2%	74.3%	9.5E-04	77.2%	84.6%	9.2E-14
rs1227051	CDH23	76.4%	73.0%	2.8E-05	76.4%	77.6%	1.2E-01	76.4%	61.4%	4.6E-64	76.4%	82.8%	9.8E-10	76.4%	77.4%	2.6E-01	76.4%	85.9%	4.1E-22
rs25487	XRCC1	75.5%	71.5%	1.5E-06	75.5%	64.9%	2.4E-34	75.5%	85.0%	2.4E-39	75.5%	73.4%	6.9E-02	75.5%	68.7%	1.2E-13	75.5%	60.1%	6.1E-39
rs944895	LAMA5	73.0%	63.8%	4.7E-26	73.0%	65.7%	4.2E-17	73.0%	57.0%	3.3E-69	73.0%	72.2%	4.9E-01	73.0%	70.3%	3.6E-03	73.0%	71.5%	1.7E-01
rs3803650	SLC7A6OS	72.9%	64.7%	3.0E-21	72.9%	58.1%	8.0E-62	72.9%	75.8%	5.0E-04	72.9%	78.6%	2.0E-07	72.9%	67.4%	2.4E-09	72.9%	52.7%	3.9E-62
rs6558394	SCRIB	71.4%	57.2%	4.8E-57	71.4%	61.8%	1.8E-27	71.4%	46.6%	6.6E-156	71.4%	35.7%	3.8E-177	71.4%	67.9%	1.7E-04	71.4%	61.9%	7.6E-16
rs1143688	PLCG2	71.0%	33.3%	0.0E+00	71.0%	38.4%	8.3E-274	71.0%	14.6%	0.0E+00	71.0%	72.4%	2.2E-01	71.0%	53.0%	1.7E-74	71.0%	34.9%	1.4E-184
rs1904589	NODAL	70.1%	56.0%	5.5E-55	70.1%	56.4%	2.5E-51	70.1%	50.9%	7.0E-94	70.1%	95.4%	3.0E-166	70.1%	62.4%	2.0E-15	70.1%	45.9%	7.6E-85
rs235768	BMP2	69.1%	72.8%	1.0E-05	69.1%	61.3%	2.6E-18	69.1%	92.6%	2.1E-279	69.1%	81.0%	4.3E-27	69.1%	71.6%	7.6E-03	69.1%	82.2%	6.0E-34
rs1055130	DSCC1	67.2%	71.6%	2.1E-07	67.2%	69.9%	1.9E-03	67.2%	75.9%	1.5E-24	67.2%	46.8%	6.1E-59	67.2%	72.8%	1.3E-09	67.2%	75.1%	5.2E-12
rs968719	PSMC5	64.3%	70.4%	1.4E-12	64.3%	61.4%	1.3E-03	64.3%	91.5%	0.0E+00	64.3%	57.1%	9.4E-09	64.3%	63.2%	2.5E-01	64.3%	54.5%	1.8E-15
rs11074359	COQ7	63.9%	54.6%	2.9E-24	63.9%	64.1%	8.6E-01	63.9%	33.2%	8.1E-240	63.9%	81.2%	3.4E-52	63.9%	61.6%	2.1E-02	63.9%	52.8%	4.5E-19
rs3736047	FZD6	63.5%	43.1%	6.0E-109	63.5%	46.4%	4.1E-76	63.5%	33.2%	2.3E-232	63.5%	62.0%	2.1E-01	63.5%	52.8%	9.1E-27	63.5%	36.0%	5.7E-107
rs682985	BHMT2	61.0%	51.5%	7.4E-25	61.0%	62.2%	1.8E-01	61.0%	29.1%	3.6E-264	61.0%	63.8%	2.6E-02	61.0%	59.7%	2.0E-01	61.0%	44.5%	3.1E-39
rs1395	SLCSA6	60.5%	54.7%	2.2E-10	60.5%	70.0%	1.6E-27	60.5%	24.6%	0.0E+00	60.5%	85.9%	2.2E-114	60.5%	52.3%	3.9E-16	60.5%	64.3%	2.0E-03
rs1034489	EPB41L5	59.9%	63.3%	1.9E-04	59.9%	71.5%	2.6E-40	59.9%	44.2%	1.9E-62	59.9%	71.6%	4.9E-22	59.9%	68.6%	1.9E-19	59.9%	83.5%	2.6E-98
rs2237051	EGF	58.5%	52.7%	3.4E-10	58.5%	37.2%	3.7E-118	58.5%	80.8%	4.7E-158	58.5%	67.1%	3.8E-12	58.5%	51.0%	1.1E-13	58.5%	46.0%	2.5E-23
rs4968281	WNT9B	58.3%	78.6%	7.0E-134	58.3%	75.4%	2.0E-88	58.3%	90.4%	0.0E+00	58.3%	45.9%	2.3E-22	58.3%	71.2%	2.1E-41	58.3%	65.5%	5.4E-09
rs6077510	PLCB4	57.9%	50.7%	9.1E-15	57.9%	65.9%	4.4E-19	57.9%	19.6%	0.0E+00	57.9%	44.8%	1.4E-24	57.9%	58.0%	9.0E-01	57.9%	70.6%	5.5E-26
rs3003929	DAAM2	57.1%	54.8%	1.3E-02	57.1%	57.9%	4.2E-01	57.1%	46.7%	7.4E-28	57.1%	80.5%	7.6E-88	57.1%	55.9%	2.5E-01	57.1%	58.2%	3.7E-01
rs5882	CETP	56.6%	58.9%	1.3E-02	56.6%	67.2%	2.7E-32	56.6%	42.8%	5.1E-49	56.6%	54.6%	1.2E-01	56.6%	63.1%	5.1E-11	56.6%	58.6%	1.1E-01
rs504122	SPRY2	55.1%	28.1%	1.5E-203	55.1%	36.0%	7.9E-96	55.1%	7.3%	0.0E+00	55.1%	48.0%	2.7E-08	55.1%	42.5%	8.6E-36	55.1%	33.1%	9.8E-70
rs2305089	TBXT	54.9%	42.3%	3.0E-42	54.9%	49.0%	3.1E-10	54.9%	26.7%	2.3E-213	54.9%	35.0%	2.1E-55	54.9%	50.8%	4.8E-05	54.9%	56.4%	2.4E-01
rs1801133	MTHFR	54.5%	27.4%	2.3E-207	54.5%	32.3%	5.1E-132	54.5%	11.3%	0.0E+00	54.5%	28.7%	4.6E-94	54.5%	44.9%	1.6E-21	54.5%	46.1%	2.3E-11
rs662	PON1	53.9%	42.2%	1.5E-36	53.9%	28.4%	1.5E-178	53.9%	66.6%	6.0E-44	53.9%	62.8%	1.9E-12	53.9%	41.7%	2.1E-33	53.9%	32.4%	6.0E-67
rs7946	PEMT	52.8%	59.7%	5.3E-14	52.8%	73.1%	1.3E-118	52.8%	39.3%	1.2E-46	52.8%	17.2%	5.9E-194	52.8%	56.8%	7.2E-05	52.8%	62.4%	9.8E-15
rs7644369	EPHB1	52.1%	49.2%	1.7E-03	52.1%	43.4%	1.1E-20	52.1%	60.7%	3.9E-20	52.1%	20.4%	4.2E-151	52.1%	51.5%	5.4E-01	52.1%	52.8%	6.0E-01

FA

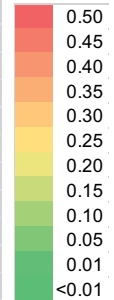


Tabla 8. Continuación

SNP2	GEN	FA% MX	FA% Total	p	FA% MX	FA% Europa	p	FA% MX	FA% África	p	FA% MX	FA% Asia	p	FA% MX	FA% America	p	FA% MX	FA% Ashkenazi	p
rs2073817	SARDH	50.1%	35.7%	7.7E-57	50.1%	38.2%	3.2E-38	50.1%	29.8%	3.0E-110	50.1%	40.2%	7.7E-15	50.1%	39.4%	9.2E-27	50.1%	33.1%	1.2E-42
rs3008815	DAAM2	49.9%	48.6%	1.6E-01	49.9%	52.4%	8.4E-03	49.9%	41.1%	9.6E-21	49.9%	36.4%	2.4E-26	49.9%	51.3%	1.6E-01	49.9%	55.9%	2.3E-06
rs4774	CIITA	49.3%	27.9%	1.2E-130	49.3%	28.3%	1.3E-123	49.3%	25.8%	2.9E-153	49.3%	13.6%	2.0E-207	49.3%	36.3%	3.4E-39	49.3%	27.6%	2.0E-70
rs344141	SHROOM3	49.0%	54.1%	2.4E-08	49.0%	60.9%	1.7E-38	49.0%	43.3%	1.8E-09	49.0%	25.1%	5.4E-84	49.0%	53.9%	1.2E-06	49.0%	64.0%	1.3E-33
rs1137101	LEPR	48.8%	50.1%	1.7E-01	48.8%	47.1%	6.2E-02	48.8%	55.5%	1.4E-12	48.8%	88.2%	5.2E-255	48.8%	43.6%	2.5E-07	48.8%	42.1%	1.0E-07
rs3740912	CDON	48.4%	64.2%	1.1E-67	48.4%	57.8%	3.9E-24	48.4%	81.3%	0.0E+00	48.4%	31.2%	5.1E-43	48.4%	56.5%	8.4E-16	48.4%	59.2%	1.2E-17
rs2241714	B9D2	48.1%	71.2%	3.1E-151	48.1%	69.1%	2.9E-120	48.1%	83.2%	0.0E+00	48.1%	43.7%	4.4E-04	48.1%	57.8%	6.0E-22	48.1%	54.0%	3.5E-06
rs9593	MMAB	48.0%	57.8%	1.3E-26	48.0%	52.6%	7.7E-07	48.0%	72.2%	8.1E-159	48.0%	30.0%	1.8E-47	48.0%	50.1%	3.4E-02	48.0%	53.2%	4.0E-05
rs10787428	GPAM	47.6%	55.0%	1.4E-15	47.6%	58.3%	1.5E-30	47.6%	50.8%	9.1E-04	47.6%	58.4%	2.9E-17	47.6%	49.8%	2.9E-02	47.6%	51.8%	1.0E-03
rs2071888	TAPBP	47.6%	59.6%	3.1E-39	47.6%	53.1%	2.7E-09	47.6%	73.5%	9.4E-184	47.6%	39.9%	1.3E-09	47.6%	57.7%	5.1E-24	47.6%	58.0%	1.7E-16
rs2277598	BBS4	47.2%	52.7%	3.3E-09	47.2%	64.7%	1.2E-81	47.2%	31.4%	4.5E-67	47.2%	25.4%	1.6E-70	47.2%	53.6%	1.8E-10	47.2%	67.4%	2.0E-59
rs3751325	XRCC6BP1	47.1%	27.3%	1.4E-114	47.1%	32.4%	3.2E-60	47.1%	11.9%	0.0E+00	47.1%	68.3%	8.7E-64	47.1%	36.6%	2.3E-26	47.1%	30.0%	3.1E-44
rs7187522	DCUN1D3	47.1%	63.1%	5.3E-69	47.1%	72.3%	2.0E-177	47.1%	50.6%	2.1E-04	47.1%	36.9%	8.3E-16	47.1%	56.5%	1.4E-20	47.1%	62.6%	3.1E-35
rs1021737	CTH	46.8%	23.6%	5.1E-164	46.8%	29.2%	1.2E-87	46.8%	10.1%	0.0E+00	46.8%	20.7%	2.2E-105	46.8%	33.8%	1.0E-39	46.8%	27.4%	2.2E-57
rs4747194	CDH23	46.4%	28.5%	1.2E-92	46.4%	28.0%	3.3E-97	46.4%	26.8%	3.5E-108	46.4%	53.1%	1.8E-07	46.4%	33.1%	4.3E-42	46.4%	22.2%	1.4E-92
rs10799790	LUZP1	46.3%	81.8%	0.0E+00	46.3%	84.3%	0.0E+00	46.3%	82.5%	0.0E+00	46.3%	81.6%	4.8E-188	46.3%	66.5%	6.4E-93	46.3%	80.5%	1.4E-180
rs3924999	NRG1	45.1%	30.9%	9.4E-59	45.1%	38.2%	3.9E-14	45.1%	11.5%	0.0E+00	45.1%	77.7%	5.9E-154	45.1%	37.0%	2.2E-16	45.1%	34.5%	5.3E-18
rs2236225	MTHFD1	44.3%	38.2%	1.0E-11	44.3%	45.4%	2.5E-01	44.3%	21.4%	1.4E-159	44.3%	21.8%	2.4E-79	44.3%	52.0%	2.3E-14	44.3%	43.4%	4.3E-01
rs3125630	STIL	44.0%	58.3%	4.4E-54	44.0%	46.2%	2.1E-02	44.0%	82.9%	0.0E+00	44.0%	54.1%	3.0E-15	44.0%	56.7%	3.2E-36	44.0%	34.2%	1.6E-15
rs1051266	SLC19A1	43.2%	51.4%	6.2E-19	43.2%	57.0%	9.0E-50	43.2%	39.2%	2.0E-05	43.2%	46.5%	1.0E-02	43.2%	56.9%	6.2E-42	43.2%	60.1%	3.4E-41
rs162036	MTRR	42.0%	21.0%	4.3E-144	42.0%	10.5%	0.0E+00	42.0%	37.8%	7.2E-06	42.0%	18.0%	9.8E-95	42.0%	29.0%	7.0E-42	42.0%	17.6%	5.2E-102
rs20551	EP300	41.9%	22.4%	6.1E-121	41.9%	28.2%	2.5E-55	41.9%	6.0%	0.0E+00	41.9%	6.5%	1.2E-249	41.9%	41.8%	9.5E-01	41.9%	32.4%	6.2E-15
rs7624750	OPA1	41.7%	50.2%	3.5E-20	41.7%	48.5%	4.4E-13	41.7%	56.5%	5.3E-55	41.7%	41.7%	1.0E+00	41.7%	44.1%	1.8E-02	41.7%	46.3%	2.5E-04
rs2108978	AKAP10	41.3%	43.3%	3.0E-02	41.3%	37.2%	7.5E-06	41.3%	56.7%	9.5E-60	41.3%	18.7%	8.1E-84	41.3%	43.2%	5.5E-02	41.3%	36.8%	2.4E-04
rs203462	AKAP10	41.2%	43.8%	5.8E-03	41.2%	37.2%	1.1E-05	41.2%	58.2%	1.3E-72	41.2%	18.6%	2.7E-84	41.2%	43.3%	3.7E-02	41.2%	37.3%	1.6E-03
rs10380	MTRR	40.6%	18.2%	1.2E-173	40.6%	8.9%	0.0E+00	40.6%	32.6%	1.6E-18	40.6%	15.5%	3.2E-108	40.6%	26.8%	1.7E-48	40.6%	15.6%	3.1E-111
rs782572	PNPT1	39.6%	44.9%	7.4E-09	39.6%	51.5%	2.1E-37	39.6%	33.5%	2.1E-11	39.6%	15.8%	5.4E-98	39.6%	49.1%	2.7E-21	39.6%	47.8%	7.8E-11
rs2073748	ARVCF	39.5%	35.7%	2.4E-05	39.5%	36.3%	3.8E-04	39.5%	35.7%	3.1E-05	39.5%	23.2%	4.2E-43	39.5%	35.8%	1.6E-04	39.5%	34.8%	1.1E-04
rs826058	C2CD3	39.2%	37.3%	3.7E-02	39.2%	30.4%	2.7E-23	39.2%	52.0%	2.5E-42	39.2%	13.0%	5.5E-124	39.2%	37.7%	1.5E-01	39.2%	29.4%	2.9E-16
rs12900805	KIF7	39.1%	52.5%	9.0E-48	39.1%	58.8%	1.2E-99	39.1%	45.0%	5.3E-10	39.1%	34.2%	6.9E-05	39.1%	45.2%	1.4E-09	39.1%	53.6%	1.2E-30
rs3803530	KIF7	39.1%	52.5%	2.0E-47	39.1%	58.7%	8.8E-99	39.1%	44.9%	5.7E-10	39.1%	34.3%	1.0E-04	39.1%	45.2%	1.5E-09	39.1%	53.5%	1.9E-30
rs2229575	CDH6	38.1%	42.1%	1.5E-05	38.1%	55.3%	7.0E-76	38.1%	14.1%	4.9E-210	38.1%	52.8%	1.8E-30	38.1%	48.8%	2.1E-26	38.1%	55.0%	9.7E-41
rs3733890	BHMT	37.9%	27.5%	4.3E-34	37.9%	28.7%	4.2E-26	37.9%	22.3%	2.3E-76	37.9%	33.2%	1.3E-04	37.9%	34.0%	5.1E-05	37.9%	31.8%	4.8E-07
rs2908004	WNT16	37.5%	55.9%	1.3E-88	37.5%	44.8%	4.4E-15	37.5%	84.1%	0.0E+00	37.5%	17.2%	4.7E-72	37.5%	42.6%	3.5E-07	37.5%	46.0%	1.1E-11
rs702689	MAP3K1	37.3%	61.4%	1.2E-151	37.3%	71.5%	0.0E+00	37.3%	49.1%	7.6E-36	37.3%	21.3%	2.3E-43	37.3%	49.9%	7.7E-36	37.3%	71.9%	6.9E-170
rs2290182	CMTM2	37.3%	17.0%	5.0E-151	37.3%	10.9%	2.3E-294	37.3%	26.2%	2.3E-37	37.3%	28.0%	8.4E-15	37.3%	21.3%	2.3E-71	37.3%	10.7%	3.9E-142
rs2612086	ENOSF1	36.8%	34.5%	8.2E-03	36.8%	37.0%	8.6E-01	36.8%	31.6%	7.1E-09	36.8%	9.3%	8.2E-153	36.8%	37.5%	5.2E-01	36.8%	26.5%	1.5E-18
rs3809813	NEURL4	36.7%	12.5%	6.1E-243	36.7%	15.4%	3.6E-169	36.7%	3.0%	0.0E+00	36.7%	36.3%	7.5E-01	36.7%	20.0%	3.4E-80	36.7%	13.4%	2.8E-105

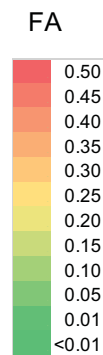


Tabla 8. Continuación

SNP2	GEN	FA% MX	FA% Total	p	FA% MX	FA% Europa	p	FA% MX	FA% África	p	FA% MX	FA% Asia	p	FA% MX	FA% America	p	FA% MX	FA% Ashkenazi	p
rs4680	COMT	34.3%	44.0%	7.6E-27	34.3%	52.5%	3.8E-86	34.3%	31.1%	2.9E-04	34.3%	26.8%	1.4E-10	34.3%	40.9%	2.7E-11	34.3%	44.8%	2.9E-17
rs11254413	TRDMT1	34.1%	44.0%	1.8E-27	34.1%	46.3%	5.2E-40	34.1%	42.5%	1.1E-19	34.1%	25.2%	2.4E-14	34.1%	40.3%	2.6E-10	34.1%	41.4%	3.0E-09
rs2372536	ATIC	34.1%	24.9%	1.1E-28	34.1%	31.9%	1.2E-02	34.1%	9.3%	1.8E-272	34.1%	29.0%	1.9E-05	34.1%	30.1%	2.9E-05	34.1%	34.7%	6.3E-01
rs4758443	DCHS1	34.0%	30.9%	2.7E-04	34.0%	37.4%	2.0E-04	34.0%	16.0%	1.6E-118	34.0%	43.6%	1.6E-14	34.0%	35.0%	3.0E-01	34.0%	40.7%	4.5E-08
rs17655	ERCC5	33.3%	30.4%	8.3E-04	33.3%	21.9%	1.9E-44	33.3%	45.1%	1.1E-36	33.3%	49.0%	9.3E-36	33.3%	29.1%	8.0E-06	33.3%	27.1%	1.1E-07
rs35597368	PDGFRA	32.9%	15.3%	1.3E-123	32.9%	10.8%	7.5E-219	32.9%	22.8%	1.6E-33	32.9%	13.4%	1.2E-74	32.9%	20.1%	2.8E-48	32.9%	5.6%	4.4E-182
rs1137100	LEPR	32.9%	25.4%	1.6E-19	32.9%	28.3%	6.2E-08	32.9%	16.7%	3.2E-95	32.9%	82.1%	0.0E+00	32.9%	25.7%	3.5E-15	32.9%	14.7%	5.4E-66
rs4371716	CDH12	32.0%	36.5%	3.1E-07	32.0%	25.4%	2.7E-15	32.0%	61.8%	3.0E-221	32.0%	13.1%	1.1E-71	32.0%	31.6%	6.3E-01	32.0%	16.5%	2.1E-47
rs17037102	DKK2	31.9%	10.1%	8.9E-225	31.9%	10.7%	1.3E-203	31.9%	2.8%	0.0E+00	31.9%	40.0%	3.8E-11	31.9%	23.3%	9.1E-22	31.9%	5.7%	3.9E-170
rs2076260	MAP3K5	31.6%	33.7%	1.5E-02	31.6%	17.4%	5.0E-75	31.6%	65.5%	2.7E-289	31.6%	53.8%	2.1E-69	31.6%	26.2%	3.4E-09	31.6%	16.0%	2.3E-48
rs16942	BRCA1	31.3%	30.8%	5.5E-01	31.3%	34.0%	2.6E-03	31.3%	23.4%	2.7E-21	31.3%	37.3%	8.1E-07	31.3%	32.7%	1.4E-01	31.3%	36.1%	5.1E-05
rs1801198	TCN2	31.1%	63.0%	2.2E-268	31.1%	56.8%	6.0E-170	31.1%	75.8%	0.0E+00	31.1%	42.6%	1.1E-20	31.1%	64.5%	8.9E-246	31.1%	58.2%	3.6E-105
rs10999947	CDH23	30.8%	27.1%	1.0E-05	30.8%	27.7%	2.5E-04	30.8%	25.8%	2.9E-09	30.8%	28.9%	9.9E-02	30.8%	29.4%	1.4E-01	30.8%	18.7%	6.4E-29
rs16941	BRCA1	30.8%	29.1%	5.3E-02	30.8%	34.0%	2.0E-04	30.8%	18.2%	2.0E-57	30.8%	37.3%	6.8E-08	30.8%	31.8%	2.5E-01	30.8%	35.1%	2.4E-04
rs1510765	PARD3B	29.6%	57.3%	4.6E-200	29.6%	61.4%	2.9E-260	29.6%	52.7%	1.5E-134	29.6%	46.9%	5.4E-44	29.6%	47.3%	3.1E-71	29.6%	68.6%	4.8E-215
rs846266	GLI3	29.5%	64.5%	0.0E+00	29.5%	57.6%	1.8E-203	29.5%	86.3%	0.0E+00	29.5%	56.2%	2.1E-98	29.5%	45.5%	4.4E-59	29.5%	41.1%	9.1E-22
rs4574	PSMB7	29.5%	46.3%	2.3E-77	29.5%	42.7%	1.0E-48	29.5%	59.5%	4.1E-225	29.5%	25.5%	5.2E-04	29.5%	34.4%	1.8E-07	29.5%	33.7%	3.5E-04
rs4646626	ALDH1A2	29.0%	46.5%	3.6E-83	29.0%	53.3%	4.3E-153	29.0%	38.1%	1.0E-23	29.0%	32.1%	9.8E-03	29.0%	40.1%	4.8E-30	29.0%	38.8%	3.1E-16
rs3732765	P2RY12	28.4%	27.8%	4.8E-01	28.4%	38.2%	2.2E-28	28.4%	8.9%	2.8E-186	28.4%	13.4%	6.3E-48	28.4%	29.7%	1.7E-01	28.4%	32.4%	6.2E-04
rs2272522	CHL1	28.3%	30.9%	2.4E-03	28.3%	21.1%	8.3E-20	28.3%	50.9%	2.2E-130	28.3%	34.5%	2.4E-07	28.3%	25.0%	1.6E-04	28.3%	22.5%	1.1E-07
rs951781	NES	27.9%	25.6%	4.6E-03	27.9%	35.5%	4.7E-18	27.9%	8.5%	5.3E-191	27.9%	12.3%	1.0E-53	27.9%	25.7%	1.4E-02	27.9%	28.5%	6.1E-01
rs4603	PSMB4	27.4%	15.2%	1.2E-64	27.4%	17.0%	1.1E-43	27.4%	8.8%	2.2E-174	27.4%	35.8%	2.7E-12	27.4%	18.4%	9.5E-28	27.4%	19.2%	8.6E-15
rs5747211	CECR2	27.2%	13.9%	3.5E-79	27.2%	11.5%	6.8E-116	27.2%	12.6%	3.4E-92	27.2%	49.1%	4.2E-70	27.2%	22.4%	2.5E-08	27.2%	13.2%	1.6E-44
rs8923	MTHFS	26.6%	7.6%	1.7E-205	26.6%	8.5%	2.6E-173	26.6%	7.1%	3.5E-209	26.6%	0.7%	2.0E-235	26.6%	5.9%	3.2E-208	26.6%	8.2%	9.0E-86
rs8589	MUT	25.9%	59.0%	6.8E-288	25.9%	62.3%	0.0E+00	25.9%	59.2%	3.3E-278	25.9%	46.6%	7.0E-64	25.9%	43.6%	7.1E-74	25.9%	56.4%	2.2E-135
rs202676	FOLH1	25.9%	32.7%	1.2E-15	25.9%	23.8%	7.2E-03	25.9%	52.8%	2.6E-184	25.9%	32.1%	8.9E-08	25.9%	24.9%	2.3E-01	25.9%	17.9%	9.1E-15
rs4791641	PFA5	25.4%	41.4%	4.6E-73	25.4%	51.9%	4.5E-185	25.4%	27.2%	3.5E-02	25.4%	23.9%	1.7E-01	25.4%	32.1%	2.9E-13	25.4%	34.9%	3.0E-16
rs16973716	PMFBP1	25.4%	46.0%	9.1E-117	25.4%	42.4%	8.3E-81	25.4%	56.1%	4.1E-238	25.4%	30.4%	1.5E-05	25.4%	35.6%	8.3E-28	25.4%	56.8%	1.6E-143
rs2544809	DBN1	25.2%	50.1%	1.3E-167	25.2%	54.4%	1.9E-223	25.2%	47.1%	2.5E-125	25.2%	24.6%	5.9E-01	25.2%	41.6%	2.8E-65	25.2%	51.2%	7.2E-101
rs9616915	SHANK3	25.1%	46.8%	3.4E-129	25.1%	51.3%	5.1E-181	25.1%	42.3%	9.9E-81	25.1%	7.5%	1.8E-81	25.1%	40.4%	6.8E-58	25.1%	63.5%	3.1E-212
rs8192678	PPARGC1A	24.7%	25.8%	1.9E-01	24.7%	32.8%	3.5E-21	24.7%	9.6%	3.8E-115	24.7%	43.1%	1.5E-52	24.7%	29.4%	3.1E-07	24.7%	36.4%	1.1E-23
rs4452075	ZNF527	24.5%	27.2%	6.6E-04	24.5%	16.3%	4.6E-29	24.5%	47.4%	1.9E-138	24.5%	29.4%	1.2E-05	24.5%	26.8%	9.0E-03	24.5%	23.2%	2.4E-01
rs232518	NCAM2	23.5%	35.7%	7.3E-46	23.5%	35.0%	2.1E-40	23.5%	37.6%	6.8E-57	23.5%	58.3%	4.9E-171	23.5%	28.8%	4.5E-09	23.5%	36.4%	6.0E-29
rs774027	TIMELESS	23.2%	41.3%	4.6E-94	23.2%	44.2%	7.1E-122	23.2%	26.8%	1.8E-05	23.2%	75.9%	0.0E+00	23.2%	57.7%	2.5E-265	23.2%	53.0%	6.0E-133
rs7493	PON2	22.7%	26.7%	6.8E-07	22.7%	27.4%	1.2E-08	22.7%	28.5%	3.7E-12	22.7%	18.9%	2.5E-04	22.7%	21.8%	2.7E-01	22.7%	18.7%	7.3E-05
rs1979277	SHMT1	22.7%	31.4%	1.4E-25	22.7%	31.8%	3.1E-27	22.7%	34.6%	5.3E-43	22.7%	7.5%	2.6E-64	22.7%	24.6%	2.2E-02	22.7%	32.6%	9.2E-19
rs6518291	PCNT	22.2%	31.1%	5.2E-27	22.2%	21.0%	1.0E-01	22.2%	53.4%	3.0E-250	22.2%	18.9%	1.4E-03	22.2%	25.0%	1.3E-03	22.2%	21.1%	3.0E-01
rs2071543	PSMB8	21.6%	12.5%	9.0E-43	21.6%	12.8%	2.1E-39	21.6%	11.1%	1.5E-56	21.6%	19.5%	4.3E-02	21.6%	15.0%	6.8E-18	21.6%	8.4%	2.7E-50
rs8971	GART	21.3%	18.1%	1.0E-05	21.3%	24.4%	9.1E-05	21.3%	5.3%	1.0E-176	21.3%	14.7%	1.1E-11	21.3%	22.9%	5.7E-02	21.3%	18.7%	1.1E-02
rs684535	CDON	21.0%	74.4%	0.0E+00	21.0%	68.0%	0.0E+00	21.0%	83.9%	0.0E+00	21.0%	92.9%	0.0E+00	21.0%	76.7%	0.0E+00	21.0%	74.1%	0.0E+00
rs2288467	CDH9	20.8%	48.9%	3.0E-217	20.8%	51.3%	1.2E-249	20.8%	51.8%	5.4E-250	20.8%	15.8%	4.0E-07	20.8%	34.3%	1.8E-49	20.8%	50.8%	3.0E-138

FA

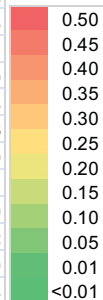


Tabla 8. Continuación

SNP2	GEN	FA% MX	FA% Total	p	FA% MX	FA% Europa	p	FA% MX	FA% África	p	FA% MX	FA% Asia	p	FA% MX	FA% America	p	FA% MX	FA% Ashkenazi	p
rs2839227	PCNT	20.8%	26.3%	5.1E-12	20.8%	14.4%	2.5E-20	20.8%	50.7%	8.9E-235	20.8%	18.8%	5.4E-02	20.8%	22.0%	1.6E-01	20.8%	14.2%	4.8E-12
rs2277531	ELL3	20.4%	16.1%	1.8E-09	20.4%	8.4%	9.7E-88	20.4%	28.7%	6.7E-24	20.4%	28.2%	1.0E-12	20.4%	17.6%	4.9E-04	20.4%	17.6%	4.6E-03
rs7536561	LHX4	20.3%	40.8%	1.1E-123	20.3%	52.7%	2.0E-280	20.3%	19.0%	9.2E-02	20.3%	59.4%	3.0E-221	20.3%	34.4%	4.2E-54	20.3%	52.4%	3.2E-158
rs3821979	SHROOM3	20.3%	15.7%	3.9E-11	20.3%	13.2%	1.9E-25	20.3%	18.2%	4.5E-03	20.3%	34.9%	1.1E-37	20.3%	18.2%	1.1E-02	20.3%	10.6%	1.9E-26
rs573904	SARDH	20.0%	24.3%	4.0E-08	20.0%	30.2%	1.8E-35	20.0%	13.0%	4.7E-25	20.0%	29.7%	1.4E-18	20.0%	24.2%	6.2E-07	20.0%	26.6%	8.4E-10
rs1805087	MTR	19.9%	21.1%	1.1E-01	19.9%	19.5%	5.4E-01	19.9%	26.2%	8.0E-15	19.9%	11.3%	9.0E-21	19.9%	18.2%	3.5E-02	19.9%	17.5%	1.5E-02
rs61744399	CES4A	19.3%	26.9%	1.4E-21	19.3%	8.1%	4.1E-80	19.3%	66.5%	0.0E+00	19.3%	21.5%	3.9E-02	19.3%	16.9%	1.9E-03	19.3%	6.2%	5.8E-57
rs3736228	LRP5	19.3%	10.7%	2.0E-42	19.3%	12.9%	9.4E-22	19.3%	4.3%	2.2E-176	19.3%	19.9%	5.4E-01	19.3%	15.5%	8.2E-07	19.3%	10.9%	7.1E-21
rs365990	MYH6	19.2%	45.0%	2.5E-189	19.2%	36.7%	1.7E-93	19.2%	64.1%	0.0E+00	19.2%	16.9%	2.0E-02	19.2%	37.9%	1.7E-88	19.2%	46.8%	1.4E-121
rs1799782	XRCC1	19.1%	6.9%	1.4E-104	19.1%	5.8%	9.6E-131	19.1%	6.2%	2.1E-114	19.1%	29.7%	9.9E-22	19.1%	9.9%	5.0E-41	19.1%	5.9%	9.5E-60
rs2295778	HIF1AN	19.1%	20.1%	1.5E-01	19.1%	26.9%	6.0E-23	19.1%	5.6%	3.7E-130	19.1%	25.6%	8.4E-10	19.1%	21.3%	5.9E-03	19.1%	37.7%	3.1E-61
rs11104738	CEP290	18.1%	5.2%	5.4E-133	18.1%	5.1%	9.6E-135	18.1%	1.8%	3.9E-291	18.1%	21.3%	1.8E-03	18.1%	13.3%	3.4E-11	18.1%	3.4%	9.7E-86
rs2966952	FASTKD3	17.7%	85.2%	0.0E+00	17.7%	83.3%	0.0E+00	17.7%	90.0%	0.0E+00	17.7%	71.9%	0.0E+00	17.7%	85.3%	0.0E+00	17.7%	80.1%	0.0E+00
rs2275155	SDCCAG8	17.7%	25.6%	2.5E-24	17.7%	29.5%	1.1E-48	17.7%	19.5%	1.6E-02	17.7%	18.9%	2.2E-01	17.7%	21.3%	6.4E-06	17.7%	35.1%	1.1E-55
rs9606756	TCN2	17.0%	13.7%	5.9E-07	17.0%	12.6%	9.4E-12	17.0%	16.3%	3.2E-01	17.0%	2.7%	7.1E-86	17.0%	16.3%	3.5E-01	17.0%	8.2%	4.9E-26
rs2270516	KDM6B	16.8%	1.3%	0.0E+00	16.8%	0.3%	0.0E+00	16.8%	0.2%	0.0E+00	16.8%	19.0%	2.5E-02	16.8%	6.1%	7.7E-71	16.8%	1.4%	1.1E-117
rs17097735	HECTD1	16.4%	22.8%	8.7E-18	16.4%	12.6%	6.8E-09	16.4%	44.5%	1.8E-220	16.4%	29.3%	1.4E-33	16.4%	14.4%	6.8E-03	16.4%	10.9%	2.5E-10
rs11545077	GGH	16.1%	20.6%	5.9E-10	16.1%	25.0%	7.7E-31	16.1%	11.8%	5.0E-11	16.1%	20.3%	2.2E-05	16.1%	21.8%	1.2E-12	16.1%	25.8%	2.7E-21
rs1263811	SALL2	16.0%	18.5%	4.3E-04	16.0%	13.1%	4.7E-06	16.0%	29.1%	7.3E-59	16.0%	19.3%	7.2E-04	16.0%	16.3%	7.2E-01	16.0%	17.4%	1.5E-01
rs3740909	CDON	16.0%	10.3%	7.5E-21	16.0%	9.3%	9.8E-30	16.0%	11.4%	8.1E-13	16.0%	12.3%	3.8E-05	16.0%	12.8%	5.7E-06	16.0%	9.5%	9.1E-15
rs12274923	CDON	15.5%	16.1%	4.2E-01	15.5%	19.9%	1.5E-09	15.5%	9.4%	5.6E-24	15.5%	6.9%	7.4E-27	15.5%	16.3%	2.9E-01	15.5%	21.3%	2.9E-09
rs566655	LAMA1	15.1%	20.3%	3.1E-13	15.1%	22.9%	1.4E-25	15.1%	16.3%	8.5E-02	15.1%	13.1%	3.0E-02	15.1%	17.9%	2.1E-04	15.1%	30.1%	9.4E-47
rs2217332	HERPUD1	15.0%	13.9%	8.2E-02	15.0%	14.2%	2.3E-01	15.0%	12.1%	8.9E-06	15.0%	7.3%	8.9E-22	15.0%	17.6%	4.9E-04	15.0%	18.3%	5.0E-04
rs2486668	GRHL3	14.9%	17.2%	1.0E-03	14.9%	16.4%	3.4E-02	14.9%	20.5%	3.3E-14	14.9%	20.0%	2.1E-07	14.9%	12.4%	2.6E-04	14.9%	10.8%	7.1E-07
rs2240089	COBL	14.8%	15.5%	3.3E-01	14.8%	16.2%	4.8E-02	14.8%	11.2%	5.5E-09	14.8%	30.8%	7.0E-51	14.8%	18.1%	1.7E-05	14.8%	27.8%	2.6E-36
rs3793771	WNT8B	13.5%	21.4%	7.1E-28	13.5%	22.7%	1.8E-35	13.5%	21.0%	2.1E-24	13.5%	11.6%	2.0E-02	13.5%	18.1%	1.2E-09	13.5%	20.3%	1.1E-12
rs11545169	PSMD2	13.4%	11.4%	5.4E-04	13.4%	16.3%	2.6E-05	13.4%	2.9%	1.7E-123	13.4%	2.4%	2.9E-62	13.4%	11.7%	8.2E-03	13.4%	12.9%	5.5E-01
rs662471	LAMA1	13.4%	26.1%	5.0E-62	13.4%	29.7%	1.9E-92	13.4%	23.0%	4.0E-37	13.4%	1.0%	1.3E-92	13.4%	21.4%	2.5E-24	13.4%	27.1%	1.1E-41
rs17615	CR2	13.3%	30.8%	4.6E-108	13.3%	29.6%	1.0E-94	13.3%	37.6%	5.7E-181	13.3%	10.2%	1.3E-04	13.3%	22.2%	9.1E-30	13.3%	27.5%	1.0E-44
rs1532268	MTRR	12.9%	31.6%	7.7E-124	12.9%	36.1%	1.6E-175	12.9%	26.6%	2.0E-70	12.9%	16.5%	5.3E-05	12.9%	24.4%	9.7E-47	12.9%	37.0%	5.8E-111
rs5370	EDN1	12.8%	20.5%	1.7E-27	12.8%	21.3%	5.8E-32	12.8%	19.4%	3.9E-20	12.8%	29.3%	6.9E-57	12.8%	17.3%	1.0E-09	12.8%	21.3%	5.2E-19
rs1801131	MTHFR	12.8%	25.8%	4.1E-67	12.8%	31.7%	4.7E-123	12.8%	16.8%	5.8E-09	12.8%	22.9%	5.7E-25	12.8%	20.8%	1.6E-25	12.8%	29.7%	2.0E-61
rs11235995	C2CD3	12.5%	22.8%	2.1E-45	12.5%	20.5%	1.2E-29	12.5%	29.7%	2.5E-104	12.5%	30.3%	6.9E-66	12.5%	13.4%	1.8E-01	12.5%	19.6%	1.3E-14
rs17832998	DACT1	12.3%	27.9%	7.7E-93	12.3%	29.9%	2.7E-112	12.3%	26.3%	5.2E-75	12.3%	25.1%	2.4E-38	12.3%	22.1%	6.3E-37	12.3%	26.5%	8.6E-47
rs6699932	PTBP2	12.1%	27.7%	7.9E-94	12.1%	18.5%	1.8E-20	12.1%	49.0%	0.0E+00	12.1%	21.0%	8.7E-21	12.1%	17.3%	4.6E-13	12.1%	22.3%	4.3E-27
rs17420378	STK4	12.1%	25.3%	5.8E-71	12.1%	32.0%	3.4E-138	12.1%	14.8%	2.4E-05	12.1%	1.5%	1.8E-68	12.1%	21.8%	2.4E-36	12.1%	41.5%	9.1E-159
rs3816300	TBXT	12.0%	14.5%	1.1E-04	12.0%	10.7%	3.1E-02	12.0%	20.4%	8.4E-32	12.0%	50.7%	1.9E-243	12.0%	10.2%	4.8E-03	12.0%	8.4%	3.0E-06
rs12961939	LAMA1	11.6%	21.9%	3.4E-47	11.6%	26.1%	8.3E-82	11.6%	15.6%	3.0E-09	11.6%	5.8%	4.5E-16	11.6%	19.6%	1.2E-26	11.6%	33.0%	3.9E-94
rs13376679	STIL	11.2%	25.6%	7.8E-84	11.2%	30.4%	3.3E-132	11.2%	20.3%	5.6E-37	11.2%	2.5%	2.7E-45	11.2%	21.6%	5.0E-42	11.2%	22.6%	2.1E-33
rs2297518	NOS2	10.8%	17.1%	2.3E-21	10.8%	19.5%	2.1E-36	10.8%	12.1%	3.2E-02	10.8%	15.7%	1.6E-08	10.8%	16.9%	1.9E-17	10.8%	25.6%	1.2E-52
rs3734391	TFAP2A	10.7%	11.6%	1.4E-01	10.7%	13.4%	1.4E-05	10.7%	8.2%	2.3E-06	10.7%	2.6%	4.0E-40	10.7%	10.9%	7.7E-01	10.7%	24.8%	3.4E-49
rs2229989	SOX9	10.5%	16.4%	1.3E-19	10.5%	22.4%	8.7E-63	10.5%	6.8%	1.4E-12	10.5%	1.6%	2.9E-53	10.5%	14.0%	2.0E-07	10.5%	22.1%	4.3E-36

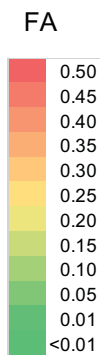


Tabla 8. Continuación

SNP2	GEN	FA% MX	FA% Total	p	FA% MX	FA% Europa	p	FA% MX	FA% África	p	FA% MX	FA% Asia	p	FA% MX	FA% America	p	FA% MX	FA% Ashkenazi	p
rs11552377	CCM2	10.2%	13.1%	3.3E-06	10.2%	17.1%	2.7E-25	10.2%	3.8%	6.1E-49	10.2%	8.8%	5.5E-02	10.2%	17.5%	1.4E-24	10.2%	22.5%	7.8E-40
rs12165943	CELSR1	10.0%	36.6%	1.1E-238	10.0%	21.8%	4.6E-62	10.0%	74.1%	0.0E+00	10.0%	0.2%	2.5E-85	10.0%	19.9%	1.1E-40	10.0%	14.7%	2.3E-08
rs5400	SLC2A2	9.8%	23.1%	4.8E-78	9.8%	13.1%	1.1E-07	9.8%	45.6%	0.0E+00	9.8%	0.7%	1.4E-68	9.8%	17.7%	2.7E-28	9.8%	14.2%	9.5E-08
rs1127717	ALDH1L1	9.0%	19.7%	6.4E-58	9.0%	18.9%	2.1E-50	9.0%	22.0%	1.2E-75	9.0%	12.9%	1.1E-06	9.0%	17.1%	9.0E-32	9.0%	26.0%	9.9E-73
rs1870377	KDR	8.5%	20.1%	4.3E-67	8.5%	25.0%	1.8E-116	8.5%	10.7%	1.0E-04	8.5%	48.3%	1.3E-280	8.5%	15.0%	3.7E-23	8.5%	20.1%	1.8E-40
rs4044210	CELSR1	7.8%	30.7%	4.8E-202	7.8%	16.6%	1.5E-43	7.8%	64.5%	0.0E+00	7.8%	2.0%	1.3E-27	7.8%	15.8%	2.2E-33	7.8%	19.1%	8.7E-40
rs2076486	UBD	7.7%	16.2%	1.4E-42	7.7%	2.3%	2.8E-53	7.7%	44.1%	0.0E+00	7.7%	14.6%	1.1E-17	7.7%	10.8%	2.8E-07	7.7%	9.2%	4.6E-02
rs7757931	UBD	7.7%	16.2%	1.9E-42	7.7%	2.3%	2.5E-53	7.7%	44.0%	0.0E+00	7.7%	14.7%	6.3E-18	7.7%	10.8%	2.8E-07	7.7%	9.2%	3.8E-02
rs1073123	TSC1	7.6%	15.4%	2.4E-37	7.6%	13.5%	1.3E-23	7.6%	21.1%	3.1E-86	7.6%	9.1%	3.7E-02	7.6%	10.3%	5.1E-06	7.6%	14.0%	2.3E-16
rs6048	F9	6.7%	22.6%	1.1E-91	6.7%	30.0%	2.5E-161	6.7%	13.2%	2.9E-22	6.7%	0.2%	2.9E-39	6.7%	15.0%	1.1E-28	6.7%	23.0%	1.9E-58
rs5918	ITGB3	6.5%	13.0%	8.8E-31	6.5%	15.3%	1.3E-48	6.5%	10.6%	2.9E-14	6.5%	0.4%	1.3E-45	6.5%	10.3%	2.2E-11	6.5%	14.0%	3.9E-23
rs35940413	PCNT	6.4%	22.4%	8.6E-125	6.4%	12.0%	1.2E-23	6.4%	46.2%	0.0E+00	6.4%	0.8%	8.8E-35	6.4%	12.9%	2.0E-26	6.4%	23.0%	8.9E-81
rs2270655	MMAA	5.6%	4.9%	9.6E-02	5.6%	5.0%	1.9E-01	5.6%	4.4%	5.5E-03	5.6%	8.1%	7.9E-05	5.6%	5.0%	2.2E-01	5.6%	3.9%	2.4E-03
rs117618017	APH1B	4.9%	9.2%	3.7E-18	4.9%	13.3%	1.7E-50	4.9%	2.4%	3.7E-14	4.9%	0.1%	2.7E-42	4.9%	9.6%	7.3E-18	4.9%	8.1%	4.3E-07
rs653635	CELSR2	4.9%	13.9%	3.6E-58	4.9%	10.3%	2.8E-26	4.9%	23.6%	7.6E-165	4.9%	0.0%	5.2E-45	4.9%	8.7%	2.4E-13	4.9%	11.0%	9.3E-20
rs288326	FRZB	4.9%	8.4%	2.1E-13	4.9%	11.2%	3.9E-33	4.9%	3.2%	3.6E-06	4.9%	0.0%	#N/D	4.9%	8.5%	1.7E-12	4.9%	16.1%	2.0E-49
rs2242527	SALL2	4.6%	10.2%	3.7E-28	4.6%	11.1%	8.0E-35	4.6%	10.9%	2.2E-32	4.6%	1.1%	1.7E-17	4.6%	5.8%	1.5E-02	4.6%	9.1%	2.3E-12
rs2229385	MUT	4.2%	10.5%	7.6E-36	4.2%	11.4%	1.3E-43	4.2%	10.0%	9.5E-31	4.2%	6.7%	1.7E-05	4.2%	8.1%	7.1E-15	4.2%	9.2%	9.8E-16
rs2308321	MGMT	4.2%	8.8%	2.2E-22	4.2%	13.0%	3.2E-59	4.2%	2.3%	3.8E-09	4.2%	1.2%	1.1E-13	4.2%	7.4%	3.2E-11	4.2%	7.7%	3.4E-09
rs2308327	MGMT	4.0%	8.8%	1.8E-23	4.0%	13.0%	6.7E-61	4.0%	2.3%	3.2E-08	4.0%	1.2%	6.5E-13	4.0%	7.4%	5.1E-12	4.0%	7.7%	9.7E-10
rs3209986	PKD1	4.0%	5.8%	9.8E-06	4.0%	8.5%	9.9E-22	4.0%	1.5%	3.6E-18	4.0%	0.1%	2.3E-33	4.0%	4.6%	1.1E-01	4.0%	9.2%	2.8E-17
rs2307486	APEX1	3.4%	0.2%	3.1E-77	3.4%	0.0%	1.6E-120	3.4%	0.0%	7.3E-107	3.4%	5.2%	5.1E-04	3.4%	0.7%	3.5E-27	3.4%	0.0%	#N/D
rs2107732	CCM2	3.3%	6.1%	3.8E-12	3.3%	8.8%	2.3E-32	3.3%	1.6%	1.2E-09	3.3%	0.1%	1.0E-28	3.3%	5.5%	4.8E-07	3.3%	9.9%	1.8E-26
rs1143687	PLCG2	2.8%	4.7%	2.0E-07	2.8%	6.5%	6.1E-20	2.8%	1.2%	4.1E-11	2.8%	0.0%	#N/D	2.8%	4.5%	1.0E-05	2.8%	10.3%	4.6E-35
rs17803441	SLC25A32	2.7%	5.3%	1.8E-12	2.7%	7.4%	1.5E-28	2.7%	2.0%	2.4E-02	2.7%	0.0%	#N/D	2.7%	5.2%	4.1E-10	2.7%	5.2%	1.7E-07
rs79196288	SARDH	2.6%	0.0%	5.2E-107	2.6%	0.0%	#N/D	2.6%	0.0%	#N/D	2.6%	0.0%	#N/D	2.6%	0.0%	#N/D	2.6%	0.0%	#N/D
rs3212298	PODXL	2.6%	4.0%	5.1E-05	2.6%	4.5%	5.4E-08	2.6%	1.6%	4.3E-04	2.6%	25.2%	7.3E-163	2.6%	2.4%	6.5E-01	2.6%	5.5%	3.7E-09
rs35761929	JAG1	1.7%	4.8%	1.4E-19	1.7%	7.1%	6.9E-42	1.7%	1.4%	3.0E-01	1.7%	3.3%	3.9E-05	1.7%	3.4%	2.2E-07	1.7%	1.6%	9.2E-01
rs34763945	CD19	1.5%	4.1%	2.0E-15	1.5%	6.3%	1.6E-35	1.5%	1.1%	3.1E-02	1.5%	0.0%	1.2E-13	1.5%	2.7%	1.6E-04	1.5%	2.3%	3.5E-02
rs3779617	GRHL2	1.4%	0.6%	5.0E-06	1.4%	0.5%	2.2E-07	1.4%	0.0%	2.4E-34	1.4%	8.8%	5.1E-44	1.4%	0.9%	1.7E-02	1.4%	0.6%	3.1E-03
rs3731249	CDKN2A	1.1%	2.0%	2.0E-04	1.1%	2.8%	1.5E-09	1.1%	0.5%	1.9E-04	1.1%	0.0%	9.9E-10	1.1%	2.7%	4.5E-08	1.1%	3.2%	5.5E-09
rs671871	LAMA1	0.8%	29.4%	0.0E+00	0.8%	17.9%	2.5E-208	0.8%	56.2%	0.0E+00	0.8%	9.2%	1.5E-58	0.8%	19.3%	1.5E-207	0.8%	16.5%	3.3E-128
rs35218200	SARDH	0.7%	1.5%	5.9E-05	0.7%	2.2%	6.8E-10	0.7%	0.4%	4.5E-02	0.7%	0.0%	#N/D	0.7%	1.8%	1.5E-06	0.7%	2.0%	7.3E-06
rs76818213	RBL2	0.5%	1.5%	5.2E-07	0.5%	2.2%	2.3E-13	0.5%	0.3%	6.8E-02	0.5%	0.0%	#N/D	0.5%	1.6%	1.2E-06	0.5%	2.9%	1.6E-13
rs77524207	PDGFRA	0.2%	1.6%	2.8E-15	0.2%	0.0%	7.6E-04	0.2%	5.1%	6.6E-58	0.2%	0.0%	#N/D	0.2%	0.7%	4.2E-04	0.2%	0.0%	#N/D
rs11550103	RMND1	0.2%	9.7%	8.1E-122	0.2%	12.5%	2.0E-159	0.2%	5.6%	5.1E-64	0.2%	2.2%	4.6E-15	0.2%	7.9%	4.2E-87	0.2%	13.8%	2.0E-126
rs121918219	VANGL1	0.1%	0.0%	3.6E-05	0.1%	0.0%	6.6E-05	0.1%	0.0%	5.8E-04	0.1%	0.0%	#N/D	0.1%	0.0%	#N/D	0.1%	0.0%	#N/D
rs6040067	JAG1	0.1%	1.2%	2.2E-12	0.1%	0.0%	1.4E-02	0.1%	3.9%	5.6E-45	0.1%	0.0%	#N/D	0.1%	0.4%	6.2E-03	0.1%	0.0%	#N/D
rs34288963	RET	0.1%	0.0%	1.3E-03	0.1%	0.0%	#N/D	0.1%	0.0%	#N/D	0.1%	0.0%	6.2E-01	0.1%	0.0%	#N/D	0.1%	0.0%	#N/D
rs3750146	FZD1	0.0%	0.0%	1.0E-01	0.0%	0.0%	#N/D	0.0%	0.0%	#N/D	0.0%	0.1%	3.8E-01	0.0%	0.0%	#N/D	0.0%	0.0%	#N/D

FA

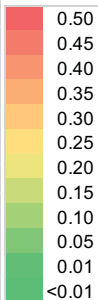


Tabla 8. Pie de tabla: En rojo se muestran las p sin diferencia significativa. FA% MX: Frecuencia alélica (FA) de la variante en la población estudiada en el presente trabajo; FA% gnomAD: FA reportada para cada SNV en gnomAD. FA% Europa: FA reportada para cada SNV en población europea en gnomAD. FA% África: FA reportada para cada SNV en población africana en gnomAD. FA% Asia: FA reportada para cada SNV en población asiática en gnomAD. FA% América: FA reportada para cada SNV en población americana en gnomAD. FA% Ashkenazí: FA reportada para cada SNV en población judía Ashkenazí en gnomAD. El color rojo representa mayor FA. #N/D: no fue posible realizar análisis de chi2 por FA de 0 en la población con la que se comparó.

7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se realizó un análisis de las frecuencias alélicas correspondientes a 232 SNVs de sentido erróneo correspondientes a 182 genes candidatos asociados al neurodesarrollo. La importancia de la selección de este grupo de genes se debe a la asociación observada MMC y su elevada prevalencia en la población mexicana (~1 en 1,000 RNV)⁴⁶, sugiriendo su participación en una probable predisposición genética de nuestra población. Los genes seleccionados tienen su participación en vías que son esenciales para el cierre normal del tubo neural incluidas las vías de polaridad celular planar, ciliogénesis, metabolismo del folato y Wnt canónicas, las cuales previamente ya se han asociado con un riesgo incrementado tanto en otras poblaciones como en mexicanos.³⁹

La mayoría de los alelos (64.8%) provenían de individuos oriundos de la región centro del país, incluyendo las regiones centro norte y sur (Estado de México, Aguascalientes y Guanajuato), la región occidente (Jalisco) y la región Oriente (Puebla, Hidalgo y Veracruz). En total se incluyeron los alelos de 972 individuos en estas regiones, las cuales son además las más pobladas del territorio, conteniendo a poco más del 60%⁴⁷ de la población. Hubo una particular representación del Estado de México de donde se incluyeron los genotipos de 324 individuos

Una de las consideraciones del estudio es que hubo poca representación de estados en los extremos norte y sur del país. Al noreste y noroeste del territorio los estados de Chihuahua, Durango, Tamaulipas y Coahuila en conjunto correspondieron al 17% total de la muestra. En las regiones noreste y noroeste del país habitan cerca de 28 572 717 personas, siendo el noroeste la tercera región más poblada del país.⁴⁷ En el presente estudio se incluyeron únicamente 255 individuos de dichas regiones. De manera similar, los estados de Yucatán, Quintana Roo, Chiapas y Oaxaca, suman el 18.20% de la muestra, siendo Oaxaca el estado con la muestra más numerosa de esta región con el 5.20%. En los estados que

comprenden las regiones del suroeste y sureste del país existen aproximadamente 20 726 505 habitantes,⁴⁷ y ambas se encuentran entre las regiones menos pobladas del país. En este estudio se incluyeron a 273 individuos provenientes de las regiones sur del país. Aunque fue posible observar diferencias y formar patrones de regionalización con los individuos incluidos, una mayor representación es necesaria, ya que en la mayoría de los estudios que se han realizado, hay una sobrerrepresentación de individuos de las regiones del centro del país, probablemente secundaria a que en esta hay una concentración mayor de población, facilidades de acceso y de centros de investigación. Sin embargo, la inclusión equitativa, especialmente de pobladores del resto de los estados del norte y sur, es indispensable para lograr la descripción más precisa de la estructura genética de la población mexicana que por los antecedentes históricos y migratorios de los que se comentó previamente y como se ha observado en el presente estudio y otros trabajos, es particularmente compleja incluso entre regiones distintas dentro del país.

Al observar la distribución de las FA entre los estados, estos mostraron una marcada heterogeneidad, la cual fue más evidente en variantes con frecuencia mayor al 10%. En algunos de los SNVs se observan diferencias muy grandes en las FA de estados específicos con respecto a la FA total. La variante rs3734391 en el gen *TFAP2A*, en las muestras de individuos de Chihuahua y Chiapas presentó una frecuencia alélica de 27.8% y 31.7% respectivamente, significativamente mayor en comparación con la frecuencia alélica global que fue de 10.7%. Este gen está implicado en embriogénesis, particularmente en la morfogénesis craneofacial. Es interesante notar que en Chihuahua la frecuencia de MMC es de las más bajas del país (<0.5%).⁴⁵ No hay una explicación evidente para esta observación, ya que las características étnicas de ambas poblaciones son muy distintas, una relación posible es el movimiento migratorio hacia Chihuahua, donde de las 89,954 personas que inmigraron a este estado, el 5% provenían de Chiapas.⁴⁷

En los estados de Puebla y Oaxaca, se observan varias discrepancias en las FA de algunos SNVs en comparación con el resto del país. Específicamente en

Puebla, la variante rs2229575 en el gen *CDH6* tiene una frecuencia de 8.73%, 4 veces menor que la frecuencia del siguiente estado con frecuencia más baja (Durango: 35.25%). Así mismo, la variante rs3134031 en el gen *TMEM67* presenta una FA de 48.9%, que es 3.2 veces mayor que la observada en Yucatán (16%), el segundo estado con la mayor frecuencia identificada. Para esta última llama la atención que en Guanajuato no se identificó en ninguno de los 54 individuos genotipificados.

En el caso de Oaxaca, la variante rs1801133 en *MTFHR*, la cual es la variante alterna con la FA más alta en todo el país, con una frecuencia de 80.13% en comparación con 54.2% de la frecuencia general [Figura 7.5 panel A.5 en pg.49]. Mientras que las variantes rs6558394 en el gen *SCRIB*, muestran la frecuencia más baja del país, que es 14% menor que en Nezahualcóyotl, Edo.Mex, que tiene la segunda frecuencia más baja [Figura 7.8 panel B.5 en pg.63].

Otro estado con importantes diferencias fue Yucatán, donde las variantes rs1805087 en *MTR* (FA en Yucatán de 8.24% contra FA general de 19.9%); rs2908004 en *WNT6* (FA en Yucatán de 19.81% contra FA general 37.53%); y rs2707466 en *WNT16* (FA en Yucatán de 20.1% contra FA general 37.28%); estas dos últimas variantes también presentaron una baja FA en Quintana Roo, siendo de 21.74% en ambas. Y ambas con un componente étnico maya importante de aproximadamente el 22.37%.

Con estas observaciones se puede deducir, que, si bien la mayoría de las variantes presentaran FA similares a lo largo del país, algunas muestran cambios en la FA de la variante en estados específicos, que podría reflejar los movimientos poblacionales específicos de cada región. Sin embargo, estudios con una mayor muestra podrían ser útiles para confirmar o descartar los hallazgos mencionados.

Al agrupar la muestra en clústeres de ciudades/estados con DES entre ellos, se identificaron 95 patrones de regionalización, la mayoría (81.9%) conformados por 2 grupos presentando cada clúster una gran heterogeneidad en las

ciudades/estados que los componían. Apoyando la gran heterogeneidad dentro de las distintas regiones del país, se identificó solamente en el 8.6% de las variantes un patrón de regionalización idéntico al de otra de las variantes incluidas, dando un total de 8 patrones compartidos por 2 variantes y 1 compartido por 3 variantes (Figura 8).

Es interesante el caso de Oaxaca, donde en 3.8% de los SNVs formó por sí solo uno de los grupos de población que integraban al patrón de regionalización. Esto se observó en las variantes rs16892095 en el gen *CC2D2A*; rs6558394 en el gen *SCRIB*; rs1801133 en el gen *MTHFR*; y rs162036 en el gen *MTRR*. El primer gen está involucrado en ciliogénesis, el segundo en neurodesarrollo, específicamente en diferenciación celular, y los últimos dos en el ciclo metabólico de los folatos. Estas particularidades en las distribuciones de las FA, junto con las expuestas previamente sugieren que la estructura genética de Oaxaca, además de tener un componente indígena nativo propio, con grupos étnicos endogámicos como los mazatecos y mixes lo que confiere a esta población diferencias particulares a la del resto del país.

Llama la atención que en 29 variantes (27.6%), las localidades del Estado de México incluidas, Tlanepantla y Nezahualcóyotl, tuvieron diferencia significativa entre ellos. El Estado de México tiene una población de 16 992 418 personas⁴⁷, siendo el estado con mayor población en el país, albergando por sí mismo al 13.5% de los habitantes del territorio. Esta observación es muy particular ya que entre ambas localidades hay una distancia aproximada de 32km, además de tener una cercanía con la Ciudad de México. De acuerdo con los datos nacionales, el Estado de México es el estado con mayor saldo neto migratorio interno del país, así mismo entre 2015 y 2020 aproximadamente 433,992 personas inmigraron al Estado de México, de las cuales el 54% provienen de Ciudad de México, 6% de Veracruz, 5% de Puebla, 5% de Hidalgo y 4% de Guerrero. Estos movimientos poblacionales podrían ser responsables de las diferencias en la estructura poblacional incluso dentro de un mismo estado.

No se encontró una explicación por la que 29 de las variantes no se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg, sin embargo, realizar estudios con un mayor número de individuos provenientes de regiones específicas de cada estado apoyarían a dilucidar si esta observación es secundaria a características particulares dentro de algunos estados que ejercen cambios en la distribución de las variantes. De este grupo de SNVs en desequilibrio, 13 de ellos no se identificó DES en la distribución de la FA en las distintas ciudades/estados y por lo tanto no presentan un patrón de regionalización. Con respecto a las 16 variantes en desequilibrio restantes, estas presentan patrones de regionalización específicos. En el caso de la variante rs1801133 en el gen *MTHFR*, tuvo una frecuencia de 54.52%, sin embargo, el rango de FA entre estados fue de 43.7% a 80.1%, mostrando un patrón de regionalización conformado por 3 clústeres de ciudad/estado (Figura 7.1, panel B.5, página 49). El primero, como se había mencionado, con la FA más alta (80.1%) fue conformado únicamente por Oaxaca, el segundo conformado por estados de la región sur, centro y noreste presentaron una FA de 56.35% (rango de 53.7%-64.84%), y el último grupo conformado por estados del occidente, noroeste, Quintana Roo y Aguascalientes, tuvieron la FA promedio más baja con 48.1% (rango de 43.65-49.57), estas observaciones corresponden con las previamente descritas,⁴⁸ sobre el enriquecimiento en la región sur del país, con excepción de Quintana Roo de la variante rs1801133, seguido de las regiones del centro y oriente, por lo que este estudio apoya la existencia de un gradiente de norte a sur y de oeste a este en la distribución de la variante, siendo Oaxaca el estado con la mayor FA. Así mismo, como se comentó antes, las regiones del sur presentan una mayor contribución de ancestría indígena nativa en su estructura genómica, por lo que el patrón de distribución observado de la variante concuerda con el posible origen indígena de esta en la población mexicana, como ha sido propuesto en otros estudios.⁴⁸ Sin embargo, es importante considerar que poblaciones indígenas que se distribuyeron en el territorio, son distintas entre cada región, en el caso del sur oeste, se ha observado un clúster poblacional integrado por la familia lingüística otomangue y los mixe, mientras que en el sureste se observa una contribución

predominante maya, con diferencias en su estructura genética.⁴⁹ Este SNV corresponde a la variante C677T, que causa un cambio de alanina por valina en el residuo 222 de la proteína, su relevancia radica en la asociación con un aumento del riesgo para DCTN, los cuales, son más frecuentes en México.⁴⁶ Un patrón similar se observó en el SNV rs162036 en el gen *MTRR*, (FA: Oaxaca 62.8%, regiones centro, sur y oriente 47.6% y regiones de occidente y norte 33%). Llama la atención que a pesar de la alta frecuencia de del alelo C677T en este estado, la prevalencia de MMC es menor a la reportada en el resto del país (≈ 0.7 por 1,000 RNV), por lo que, como se ha reportado en diversos estudios previos, otros factores tanto genéticos como ambientales están involucrados en el desarrollo de los DCTN.

Al contrario, algunos SNV mostraron una mayor FA en las regiones del norte del país; la variante rs1510765 en el gen *PARD3B*, presentó una FA promedio de 20.6% en las regiones sur y oriente, contra una frecuencia de 33% en las regiones del centro y norte. Caso similar se observa en la variante rs846266 en el gen *GLI3*. Esta distribución podría orientar a un origen posiblemente europeo, por su mayor frecuencia al norte del país. En el caso de la variante rs79196288 en el gen *SARDH*, mostró un patrón de regionalización con un gradiente de concentración de occidente a oriente.

Por último, otras variantes no mostraron un patrón tipo gradiente, sino que fueron más frecuentes en alguna población en particular, como es el caso de la variante rs2229575 en el gen *CDH6*, la cual presentó una FA de 8.7% en Puebla, en contraste con una FA de 50% de Yucatán, mientras que la FA media del resto de las ciudades/estados fue de 39% (rango de 35.2-45.3); esto se observó también en la variante rs3809813 en *NEURL4* con mayor FA en Oaxaca, Veracruz y Edo. Mex.; el SNV rs566655 en *LAMA1* con mayor FA en Aguascalientes; rs2242527 en el gen *SALL2*, con mayor FA en Chihuahua; y rs3209986 en el gen *PKD1* más frecuente en Chihuahua. O bien, no presentaron un patrón claramente distinguible como se observó en el SNV rs3734391 en el gen *TFAP2A*, donde los estados con mayor FA fueron Chiapas y Chihuahua (30.1%), mientras que el rango de FA en el resto de las ciudades/estado iba de 3.23% hasta 17.46% con una distribución geográfica muy heterogénea; caso similar se observó en los SNVs rs8923 de

MTHFS; rs12165943 en el gen *CELSR1*; y rs20551 en *EP300*, en este último a pesar de su distribución heterogénea entre las ciudades/estado destaca su alta frecuencia en Puebla de 68.7% (rango del resto del país de 28.5%-60.1%).

En la comparación con las distintas poblaciones reportadas en gnomAD se identificó DES con la mayoría de las variantes comparadas, como se muestra en la Tabla 8.

Se observaron numerosas variantes que mostraron frecuencias menores a las reportadas en gnomAD, como la observada en la variante rs10799790 del gen *LUZP1* cuya frecuencia (46.3%) fue hasta 2 veces menor a la de las otras poblaciones, con una frecuencia general reportada de 81%, con la mayor frecuencia reportada en europeos (84.3%) y la menor en la población de latinoamericanos de gnomAD (66.5%). La variante rs671871 en *LAMA1* con una FA de 0.8% (europeos 17.9%, africanos 56.2%, asiáticos 9.2%, judíos Askenazí 16.5% y latinoamericanos 19.3%); y rs11550103 en *RMND1* con FA de 0.2% (europeos 17.9%, africanos 56.2%, asiáticos 9.2%, judíos Askenazí 16.5% y latinoamericanos 19.3%). Otras variantes con este comportamiento son rs1127717 en el gen *ALDH1L1*, rs17832998 en *DACT1*, rs2966952 en *FASTKD3*, rs684535 en *CDON*; rs1510765 en *PARD3B*; y rs8589 en *MUT*.

Así mismo, se observaron algunas variantes que fueron particularmente más frecuentes en la muestra del presente estudio en comparación con en el resto de las poblaciones, además de la ya descrita variante en *MTHFR*, rs1801133, cuya frecuencia es de 54.5% contra la frecuencia global de gnomAD de 27.4%. Entre este grupo resalta nuevamente la variante rs3134031 del gen *TMEM67*, cuya frecuencia en la presente población fue de 90.1%, mayor a la frecuencia reportada en las otras poblaciones, incluso al compararla con el grupo de latinoamericanos (europeos 59.6%, africanos 72.6%, asiáticos 72.9%, judíos Askenazí 65.9% y latinoamericanos 68%). Caso similar se observa con rs1049970 en *CDH5* con una FA de 90.2% (europeos 68.7%, africanos 73.7%, asiáticos 80.2%, judíos Askenazí 70.0% y latinoamericanos 79.1%).

El mismo porcentaje de variantes (7%) no mostraron en la comparación de las FA del presente estudio y las FA de población global y población europea reportadas en gnomAD, si bien los SNVs de ambos casos no fueron completamente los mismos, esta observación podría ser esperada considerando que la mayoría de la muestra que compone esta base es de origen caucásico. Las numerosas DES identificadas en las FA de nuestra población al compararlas con otras en el mundo, son secundarias al origen indígena y mestizaje, los cuales vuelven a la estructura genómica de la población mexicana muy diferente a la europea, a pesar de su participación genética durante la colonización.

Como podría esperarse, la población con la que menor DES se identificó fue con la población latinoamericana que compone a la base gnomAD. Interesantemente, se identificó menores diferencias con la población asiática que con la población europea, esto podría radicar en la heterogeneidad de los individuos incluidos como población asiática en gnomAD y una posible cercanía entre esta población y las poblaciones indígenas nativas de América por origen histórico en ese continente. Mayores estudios de la estructura genómica de regiones establecidas tanto de poblaciones asiáticas como de México serán necesarios para definir claramente estas similitudes.

La heterogeneidad observada tanto en el análisis de frecuencias alélicas individuales como de patrones regionales apoya la necesidad de investigar sobre posibles asociaciones de estas SNVs como grupo de genes/variantes que pudiesen integrar perfiles de riesgo poligénicos (PRP) para alteraciones del cierre normal del tubo neural, además de otras alteraciones del neurodesarrollo. Previamente, se ha observado que en individuos aparentemente sanos portadores de variantes raras en genes asociados con trastornos del neurodesarrollo presentan capacidades cognitivas notablemente reducidas y un estatus socioeconómico más bajo, comparado con aquellos con variantes comunes.⁵⁰ Con estas asociaciones y la observación la distribución de las FA y los DCTN, sería posible la creación de PRP personalizados basados en las similitudes y diferencias para los diferentes grupos

de población de nuestro país, para lo que es necesario validar en otras muestras de población de los mismos estados y del resto de los estados del país, con un diseño muestral apropiado para este tipo de estudios.

8. CONCLUSIONES

El presente estudio confirma la marcada heterogeneidad de la estructura genética de la población mexicana utilizando ciudades principales de 15 estados de diferentes regiones del país. Siendo la principal ventaja de este estudio la inclusión de grupos de población originarios de distintas ciudades/estados del país con composición étnica muy diversa

Las diferencias en las FA, en determinadas situaciones fueron notables para diversas variantes tanto de manera individual como al formar los clústeres de ciudades/estados, enfatizando lo complejo de la estructura genética de la población mexicana mestiza, la cual puede mostrar diferencias importantes incluso dentro de un mismo estado y de ciudades cercanas como se observó en el Estado de México.

Se encontraron DESs en las frecuencias alélicas de SNVs en genes relacionadas al neurodesarrollo entre grupos de población dentro del país, así como con las otras poblaciones antes mencionadas. Los datos mostrados en el estudio contribuyen a la generación de datos genómicos que incluyan población latinoamericana, mexicana mestiza en particular, en un intento de compensar la infrarrepresentación de información genómica de la población latinoamericana lo que limita la posibilidad de realizar inferencias confiables en nuestra población sobre vínculos entre variantes genéticas y enfermedades frecuentes de interés médico asistencial y de prevención.

9. REFERENCIAS

1. Chen N, Juric I, Cosgrove EJ, et al. Allele frequency dynamics in a pedigreed natural population. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(6):2158-2164. doi:10.1073/PNAS.1813852116
2. Atutornu J, Milne R, Costa A, Patch C, Middleton A. Towards equitable and trustworthy genomics research. *EBioMedicine*. 2022;76:103879. doi:10.1016/j
3. Aguilar-Ordoñez I, Pérez-Villatoro F, García-Ortiz H, et al. Whole genome variation in 27 Mexican indigenous populations, demographic and biomedical insights. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249773. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0249773
4. Oikkonen V. Population Genetics and Belonging. *Population Genetics and Belonging*. Published online 2018. doi:10.1007/978-3-319-62881-3
5. Templeton AR. Definition, Scope, and Premises of Human Population Genetics. *Human Population Genetics and Genomics*. Published online January 1, 2019:1-29. doi:10.1016/B978-0-12-386025-5.00001-4
6. Population Genetics (Stanford Encyclopedia of Philosophy). Accessed January 5, 2023. <https://plato.stanford.edu/entries/population-genetics/>
7. Tarsi K, Tuff T. Introduction to Population Demographics. *Nature Education Knowledge*. 2012;3(11). Accessed January 6, 2023. <https://www.nature.com/scitable/knowledge/library/introduction-to-population-demographics-83032908/>
8. Gunter C. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs). National Human Genome Research Institute. Published 2023. Accessed January 6, 2023. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Single-Nucleotide-Polymorphisms>

9. Yang HC, Lin HC, Huang MC, et al. A new analysis tool for individual-level allele frequency for genomic studies. Published online 2010. Accessed November 1, 2021. <http://www.stat.sinica.edu.tw/hsinchou/genetics/aloha/ALOHA.htm>.
10. Templeton AR. Gene Flow and Subdivided Populations. *Human Population Genetics and Genomics*. Published online January 1, 2019:155-193. doi:10.1016/B978-0-12-386025-5.00006-3
11. Pegueroles C, Aquadro CF, Mestres F, Pascual M. Gene flow and gene flux shape evolutionary patterns of variation in *Drosophila subobscura*. *Heredity* 2013 110:6. 2013;110(6):520-529. doi:10.1038/hdy.2012.118
12. Templeton AR. Genetic Drift. *Human Population Genetics and Genomics*. Published online January 1, 2019:101-127. doi:10.1016/B978-0-12-386025-5.00004-X
13. Sjödin P, Gattepaille L, Skoglund P, et al. Analysis of Population Structure. *Human Population Genetics and Genomics*. Published online 2021:47-68. doi:10.1007/978-3-030-61646-5_3
14. T2T-CHM13v2.0 - hs1 - Genome - Assembly - NCBI. Accessed January 6, 2023. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_009914755.1/#/st
15. Home - SNP - NCBI. Accessed January 6, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
16. Templeton AR. Human Population History Over the Last Two Million Years. *Human Population Genetics and Genomics*. Published online January 1, 2019:195-236. doi:10.1016/B978-0-12-386025-5.00007-5
17. Founder Effect. Accessed January 6, 2023. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Founder-Effect>
18. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015 526:7571. 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393

19. Granot Y, Tal O, Rosset S, Skorecki K. On the Apportionment of Population Structure. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160413.
doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0160413
20. Lisker R. *Estructura Genética de La Población Mexicana. Aspectos Médicos y Antropológicos*. 1st ed. Salvat; 1981.
21. Raghavan M, Steinrücken M, Harris K, et al. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans. *Science (1979)*. 2015;349(6250). doi:10.1126/SCIENCE.AAB3884
22. Reich D, Patterson N, Campbell D, et al. Reconstructing Native American population history. Published online 2012. doi:10.1038/nature11258
23. Ongaro L, Scliar MO, Flores R, et al. The Genomic Impact of European Colonization of the Americas. *Current Biology*. 2019;29:3974-3986.e4.
doi:10.1016/j.cub.2019.09.076
24. Martí G, Salazar-Flores J, Gabriela Fernández-Rodríguez L, et al. Admixture and population structure in Mexican-Mestizos based on paternal lineages. *J Hum Genet*. 2012;57:568-574. doi:10.1038/jhg.2012.67
25. Villa-Islas V, Izarraras-Gomez A, Larena M, et al. Demographic history and genetic structure in pre-Hispanic Central Mexico. *bioRxiv*. Published online June 20, 2022:2022.06.19.496730. doi:10.1101/2022.06.19.496730
26. Ragsdale CS, Willermet C, Edgar HJH. Changes in indigenous population structure in colonial Mexico City and Morelos. *Int J Osteoarchaeol*. 2019;29(4):501-512. doi:10.1002/OA.2743
27. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. Published online 2009. Accessed November 1, 2021. <http://diversity.inmegen>.

28. Gudmundsson S, Singer-Berk M, Watts NA, et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Hum Mutat.* 2022;43(8):1012. doi:10.1002/HUMU.24309
29. The Human Genome Project. Accessed January 7, 2023. <https://www.genome.gov/human-genome-project>
30. International HapMap Project. Accessed January 7, 2023. <https://www.genome.gov/10001688/international-hapmap-project>
31. International HapMap Project. Accessed November 2, 2021. https://www.coriell.org/1/NHGRI/Collections/HapMap-Collections/HapMap-Project?gclid=Cj0KCQjww4OMBhCUARIsAILndv5g1zXfufEqdZKgOYA5YSQcyDcsAOkssha59YsCdM-u2stOBRDIQF8aAk9oEALw_wcB
32. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante G, Finnell RH. Overview on Neural tube defects: from development to physical characteristics. *Birth Defects Res.* 2019;111(19):1455. doi:10.1002/BDR2.1380
33. Neural tube defects: Overview of prenatal screening, evaluation, and pregnancy management - UpToDate. Accessed January 7, 2023. https://www.uptodate.com/contents/neural-tube-defects-overview-of-prenatal-screening-evaluation-and-pregnancy-management?search=defectos%20del%20tubo%20neural&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
34. ICBDSR. Mexico, RYVEMCE. Annual Report. Published online 2009:163-168.
35. Miitchinick O, Lisker R, Babinski V, Lrc M. Programa mexicano de “Registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas.” *Salud Publica Mex.* 1988;30(1):88-100. Accessed January 7, 2023. <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/214>
36. Ropper AH, Iskandar BJ, Finnell RH. Spina Bifida. *N Engl J Med.* 2022;387:444-450. doi:10.1056/NEJMra2116032

37. Wolujewicz P, Steele JW, Kaltschmidt JA, Finnell RH, Ross ME. Unraveling the complex genetics of neural tube defects: From biological models to human genomics and back. *Genesis*. 2021;59(11):e23459. doi:10.1002/DVG.23459
38. Hesecker HB, Mason JB, Selhub J, Rosenberg IH, Jacques PF. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. *British Journal of Nutrition*. 2008;102(2):173-180. doi:10.1017/S0007114508149200
39. Ortiz-Cruz G, Aguayo-Gómez A, Luna-Muñoz L, Muñoz-Téllez LA, Mutchinick OM. Myelomeningocele genotype–phenotype correlation findings in cilia, HH, PCP, and WNT signaling pathways. *Birth Defects Res*. 2021;113(4):371-381. doi:10.1002/bdr2.1872
40. Mills MC, Rahal C. The GWAS Diversity Monitor tracks diversity by disease in real time. *Nat Genet*. 2020;52(3):242-243. doi:10.5281/zenodo.3600471
41. Popejoy A, FS. Genomics is failing on diversity. *Nature* . 2016;538:161-164. doi:https://doi.org/10.1038/538161a
42. Genoox. Franklin, primera base de datos genéticos mexicana. Published 2022. Accessed September 24, 2022. <https://go.genoox.com/mexico-webinar-registration>
43. TecSalud. Proyecto oriGen. Published 2022. Accessed September 24, 2022. <https://content.tecsalud.mx/proyectoorigen>
44. Ensembl Variant Effect Predictor (VEP). Accessed September 24, 2022. <https://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>
45. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D607-D613. doi:10.1093/NAR/GKY1131
46. Datos del RYVEMCE. Prevalencia por 10,000 de Espina Bífida aislada, 1978-2019 en recién nacidos vivos. Published online 2021.

47. Censo de Población y Vivienda 2020. Accessed January 13, 2023.
https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/#Resultados_generales
48. Contreras-Cubas C, Sánchez-Hernández BE, García-Ortiz H, et al. Heterogenous Distribution of MTHFR Gene Variants among Mestizos and Diverse Amerindian Groups from Mexico. *PLoS One*. 2016;11(9).
doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0163248
49. García-Ortiz H, Barajas-Olmos F, Contreras-Cubas C, et al. The genomic landscape of Mexican Indigenous populations brings insights into the peopling of the Americas. *Nature Communications* 2021 12:1. 2021;12(1):1-12.
doi:10.1038/s41467-021-26188-w
50. Kingdom R, Tuke M, Wood A, et al. Rare genetic variants in genes and loci linked to dominant monogenic developmental disorders cause milder related phenotypes in the general population. *The American Journal of Human Genetics*. 2022;109(7):1308-1316. doi:10.1016/J.AJHG.2022.05.011

10. ANEXOS

Anexo I: Equilibrio de Hardy-Weinberg para las 232 variantes de sentido erróneo

GEN	SNP2	HW	GEN	SNP2	HW	GEN	SNP2	HW
LUZP1	rs10799790	0.3495	SALL2	rs2242527	0.03729	CDKN2A	rs3731249	0.1635
CR2	rs17615	0.9108	TPPP2	rs9624	0.5866	PSMB7	rs4574	0.6191
MTHFR	rs1801131	0.1314	CDH3	rs1126933	0.8202	SARDH	rs573904	0.3748
MTHFR	rs1801133	0.04192	PMFBP1	rs16973716	0.3062	GPAM	rs10787428	0.4064
CELSR2	rs653635	0.161	CMTM2	rs2290182	0.6583	TRDMT1	rs11254413	0.527
PARD3B	rs1510765	0.02168	PKD1	rs3209986	5.823E-91	CDH23	rs1227051	0.2507
CC2D2A	rs16892095	0.4334	SLC7A6OS	rs3803650	0.6945	CDH23	rs1227065	0.1301
DKK2	rs17037102	0.3118	CETP	rs5882	0.4944	CUBN	rs1801222	0.7938
SHROOM3	rs344141	0.06268	CES4A	rs61744399	0.3183	HIF1AN	rs2295778	0.0004257
MTRR	rs10380	0.3347	BRCA1	rs16941	0.145	RET	rs34288963	1
MTRR	rs162036	0.04932	BRCA1	rs16942	0.09208	WNT8B	rs3793771	0.3185
CDH6	rs2229575	1.691E-49	SHMT1	rs1979277	0.06513	CDH23	rs4747194	0.9586
CDH9	rs2288466	0.4069	SOX9	rs2229989	0.4089	PARD3	rs75076093	1
CDH9	rs2288467	0.2721	KDM6B	rs2270516	6.869E-07	C2CD3	rs11235995	0.2865
DBN1	rs2544809	0.5376	ENOSF1	rs2612086	0.9115	CDON	rs12274923	0.5547
MAP3K1	rs702689	0.4393	LAMA1	rs566655	0.4181	FOLH1	rs202676	0.0009541
TFAP2A	rs3734391	0.00163	STK4	rs17420378	0.1433	LRP5	rs3736228	0.5062
WNT16	rs2908004	0.4086	PLCB4	rs6077510	0.4897	CDON	rs3740909	0.7011
SARDH	rs79196288	5.242E-10	PCNT	rs2839223	0.7106	CDON	rs3740912	0.756
CDH23	rs10999947	0.8081	CELSR1	rs12165943	0.003546	DCHS1	rs4758443	0.9082
XRCC6BP1	rs3751325	0.5335	TCN2	rs1801198	0.6289	CDON	rs684535	0.7551
TIMELESS	rs774027	0.9423	CELSR1	rs4044210	0.2824	C2CD3	rs826058	0.5874
ADSSL1	rs12432802	0.5769	CECR2	rs5747211	0.2156	CEP290	rs11104738	0.5412
MYH6	rs365990	0.05615	TCN2	rs9606756	0.8543	MMAB	rs9593	0.1475
ELL3	rs2277531	0.3	SHANK3	rs9616915	0.1307	ERCC5	rs17655	0.3813
BBS4	rs2277598	0.4358	TCN2	rs9621049	0.852	SALL2	rs1263810	1.011E-06
MTHFS	rs8923	0.02798	F9	rs6048	0.7772	SALL2	rs1263811	1
CDH5	rs1049970	0.1881	CTH	rs1021737	0.7952	HECTD1	rs17097735	1
PLCG2	rs1143688	0.1025	LEPR	rs1137100	0.7698	MTHFD1	rs1950902	0.000784
CIITA	rs4774	0.3788	LEPR	rs1137101	0.3795	MTHFD1	rs2236225	1.185E-14
NEURL4	rs3809813	0.008954	ADSS	rs12134870	0.01825	APEX1	rs2307486	0.6844
PFAS	rs4791641	0.7336	VANGL1	rs121918219	1	APH1B	rs117618017	8.779E-07
WNT9B	rs4968281	0.5952	SDCCAG8	rs2275155	0.213	KIF7	rs12900805	0.4477
LAMA1	rs12961939	0.4509	GRHL3	rs2486668	1	NEDD4	rs2303580	0.7779
LAMA1	rs662471	7.679E-20	STIL	rs3125630	0.564	KIF7	rs3803530	0.2319
XRCC1	rs1799782	0.5037	PSMB4	rs4603	0.6036	ALDH1A2	rs4646626	0.7063
XRCC1	rs3547	0.4886	NES	rs951781	0.9488	COQ7	rs11074359	0.9553
CBS	rs5742905	0.5195	SLC5A6	rs1395	0.1171	PLCG2	rs1143687	0.6265
EP300	rs20551	7.886E-146	FRZB	rs288326	0.1573	HERPUD1	rs2217332	0.6846
TMEM67	rs3134031	4.97E-19	PNPT1	rs782572	0.05862	CD19	rs34763945	1
STIL	rs13376679	1	CHL1	rs2272522	0.04172	CDH11	rs35213	0.03442
MTR	rs1805087	0.6847	P2RY12	rs3732765	0.3402	DCUN1D3	rs7187522	0.6039
PTBP2	rs6699932	0.8075	SETD2	rs4082155	0.7963	RBL2	rs76818213	1
LHX4	rs7536561	0.873	SLC2A2	rs5400	1	AKAP10	rs203462	0.8308
EPB41L5	rs1034489	0.8296	SETD2	rs6767907	0.2884	AKAP10	rs2108978	0.6306
ATIC	rs2372536	0.6864	OPA1	rs7624750	0.5945	NOS2	rs2297518	0.3482
LRP2	rs4667591	1	EPHB1	rs7644369	0.1624	TP53	rs56184981	1
ALDH1L1A	rs1127717	0.7512	NDST3	rs182633951	8	ITGB3	rs5918	0.2798
PSMD2	rs11545169	0.9116	EGF	rs2237051	0.9575	HOXB7	rs7406910	0.0893
KDR	rs1870377	0.09316	MMAA	rs2270655	0.8045	PEMT	rs7946	0.07788
PDGFRA	rs35597368	0.7698	PDGFRA	rs77524207	1	PSMC5	rs968719	0.6936

Tabla 6. Continuación

GEN	SNP2	HW	GEN	SNP2	HW	GEN	SNP2	HW
SHROOM3	rs3733242	0.4312	PPARGC1A	rs8192678	0.9447	PFAS	rs9891699	0.00004928
SHROOM3	rs3821979	0.8102	BHMT	rs3733890	0.6602	LAMA1	rs671871	0.08867
MTRR	rs1532268	0.8173	CDH12	rs4371716	0.3409	MAP3K10	rs1129156	0.5933
FASTKD3	rs2966952	0.9294	BHMT2	rs682985	0.08216	B9D2	rs2241714	0.9176
FARS2	rs11243011	0.5191	RMND1	rs11550103	1	XRCC1	rs25487	0.4426
UBD	rs2076486	0.465	PSMB9	rs17587	0.4354	ZNF527	rs4452075	0.7263
MUT	rs2229385	1	PSMB8	rs2071543	0.7033	BMP2	rs235768	0.4681
UBD	rs7757931	0.465	TAPBP	rs2071888	0.9174	JAG1	rs35761929	0.3404
CCM2	rs11552377	0.4822	TBXT	rs2305089	0.6017	GATA5	rs6587239	0.7513
WNT16	rs2707466	0.2938	DAAM2	rs3003929	0.3978	LAMA5	rs944895	0.2367
HERPUD2	rs3779234	0.7501	DAAM2	rs3008815	0.03836	SLC19A1	rs1051266	0.1133
PON1	rs662	0.405	AARS2	rs324136	0.06085	NCAM2	rs232518	0.6135
GLI3	rs846266	0.001867	TBXT	rs3816300	0.03485	PCNT	rs2839227	0.583
FZD6	rs3736047	1	EDN1	rs5370	0.817	PCNT	rs35940413	0.3811
GRHL2	rs3779617	0.2426	COBL	rs10230120	0.7662	PCNT	rs6518291	0.4542
FZD6	rs3808553	0.8671	NOS3	rs1799983	0.425	GART	rs8971	0.488
NRG1	rs3924999	0.2506	CCM2	rs2107732	0.4056	ARVCF	rs2073748	0.871
SCRIB	rs6558394	0.7044	COBL	rs2240089	0.4135	ARVCF	rs2240717	0.5914
TSC1	rs1073123	0.7118	PODXL	rs3212298	1	COMT	rs4680	1.011E-50
SARDH	rs2073817	0.8766	PON2	rs7493	0.5072	PRKCD	rs35891605	1
BTRC	rs1045232	0.651	CDH17	rs1051624	0.3343	FZD1	rs3750146	1
NODAL	rs1904589	0.1571	DSCC1	rs1055130	0.7245	ADSL	rs5757921	1
MGMT	rs2308321	0.1792	GGH	rs11545077	0.5648	EP300	rs7285319	1
MGMT	rs2308327	0.09095	SLC25A32	rs17803441	1	ZIC3	rs28753954	1
SPRY2	rs504122	0.433	RSPO2	rs601558	0.4218			
DACT1	rs17832998	0.4013	SARDH	rs35218200	1			