





# DIVERSIDAD GENÉTICA HUMANA EN AMÉRICA LATINA IMPLICACIONES MÉDICAS E IDENTITARIAS



#### Mónica Sans

Departamento de Antropología Biológica, FHCE Universidad de la República, Uruguay







#### Conferencia Constancio Lázaro

#### CONSTANCIO LAZARO (1914-1988)

- Ing. Agrónomo
- ANCAP División de Investigaciones agronómicas
- Facultad de Humanidades y Ciencias (UdelaR)
  - Primer Director del Departamento de Genética de la Facultad de Humanidades y Ciencias (UdelaR)
  - Integrante del Consejo
  - Diversas especies fundamentalmente plantas
  - Fitotecnia Maíz híbrido
  - "Suicidio y sexo" (con M. Berta)

#### Sumario

- Introducción:
  - ¿Por qué estudiar la diversidad de las poblaciones humanas de América – América Latina?
- Componentes de las poblaciones (latino) americanas
  - Nativos
  - Africanos
  - Europeos
- Mestizaje e identidad nacional, regional e individual
- Mestizaje y enfermedades complejas

# ¿Por qué estudiar la diversidad poblacional en América Latina?

Se ha catalogado a América como "experimento natural" para analizar diversos procesos microevolutivos (Chakraborty y Weiss, 1988).

Porque está compuesta principalmente por poblaciones de tres orígenes continentales diferentes, que comenzaron a mestizarse hace aproximadamente 500 años (hasta 21 generaciones en el Caribe, hasta 17 generaciones en América del Sur)

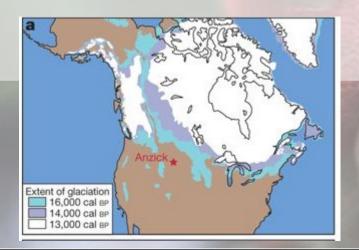
## Las tres poblaciones continentales

- Indígenas:
- Ingreso por el noroeste americano hace 18.000 a 15.000 años (poblaciones ancestrales: 21.000-18.000 años)
- Al menos dos distintas vías (costera y Bering terrestre)
- Rápido avance por vía costera.



#### Indígenas

- Origen discutido:
  - ¿una población ancestral que rápidamente divergió en dos ramas, en América del Norte?
  - ¿solo una de esas ramas, relacionadas con un sitio en EEUU (Anzick, Montana, 12.800 años AP) llegaría a América del Sur?
  - Otros aportes no siberianos? (Australasia, Polinesia, China)





Rasmussen et al 2014

#### Indígenas

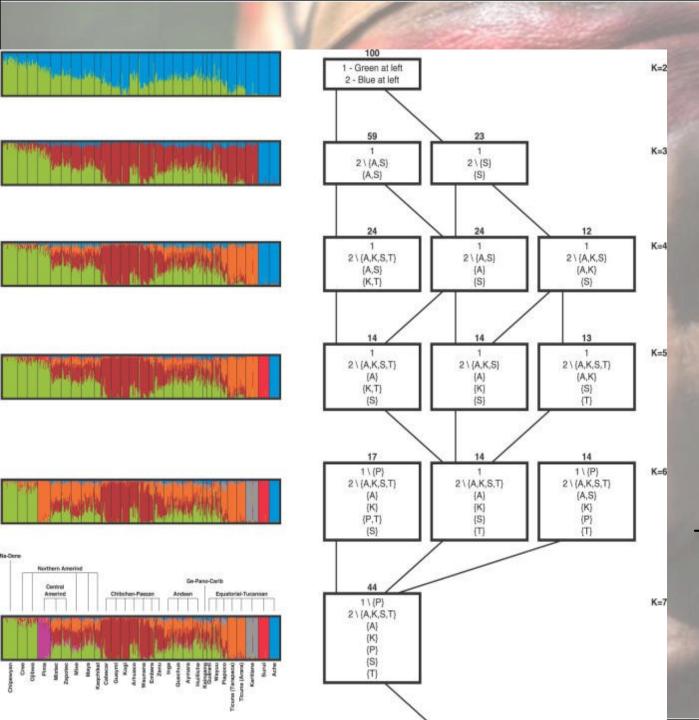
- Las poblaciones indígenas no eran homogéneas (diversidad)
  - Origen
  - Procesos microevolutivos, aislamiento regional
- Distintas adaptaciones al medio (subsistencia, clima)

# Diferentes adaptaciones al medio, modos de subsistenóca, caracteristicas socio-económicas

#### **TRES DISTINTOS ESTADIOS O FASES (Salzano 1972)**

- A.Cazadores y recolectores, agricultura incipiente; fertilidad y morbo-mortalidad moderadas. Modelo Fisioón/fusión, escasa deriva génica, baja densidad demográfica
- B. Agricultores y pescadores (sedentarios, alta fertilidad y morbo-mortalidad. Modelo de isla, alta deriva génica, densidad demográfica media
- C. "Altas culturas", centros urbanos. Fertilidad moderada, baja morbo-mortalidad. Baja deriva génica, densidad poblacional alta.





Wang et al 2007 2 clusters: N América, S.América

7 clusters: Na-Dene, N. y C.América,

Chibcha,
Andinos,
Ge-Pano-Caribes,
Tucano-ecuatoriales

#### Población al momento de la conquista

	habitantes (millones)
América del Norte	2
América Central	25
América del Sur	10
Caribe	7
total	44



Crawford 1992



60 millones en 1500 6 millones en 1600 Disminución de 10% de la población Mundial

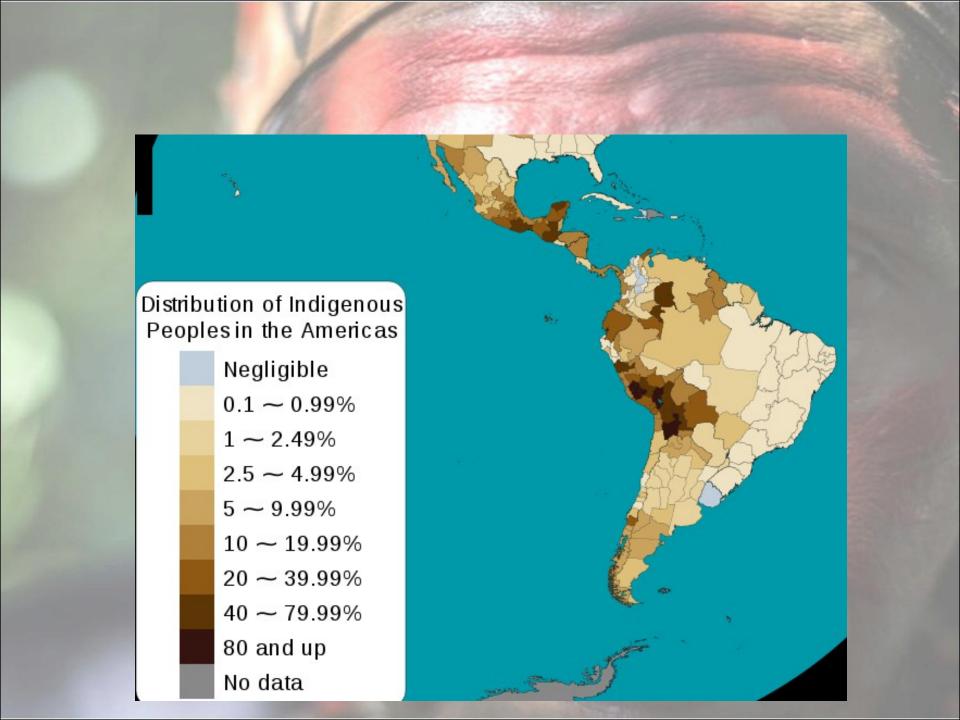
Koch et al 2019

#### Población en tiempos históricos

- Siglo XV: 44-60 millones (Nativos)
- Siglo XVII: 10 millones de nativos, 1 millón "blancos" y mestizos, 1 millón "negros" y mulatos
- Siglo XIX (1825): 8 millones de Nativos, 8 millones "negros",
- 6 millones de messtizos, 4 millones de "blancos"

Rosenblat 1954





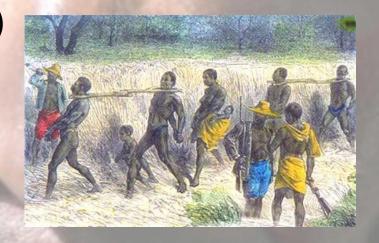
#### **Africanos**

Primera "licencia": Corona Española, 1518;

Fin del tráfico: 1825 (continúa ilegalmente)

Ultima abolición: Brasil 1888

- Barton (1967) 15.000.000 capturados en Africa
- Curtin (1969):
  - 9.000.000 arrivos en América (total)
  - 3.800.000 Caribe
  - 3.600.000 Brasil
  - 1.500.000 Hispano América
  - 400.000 América Británica



#### **Africanos**

- Hispano América (Rout, 1976):
- Alta Guinea (Senegal, Guinea, Guinea-Bissau, Sierra Leona, W de Mali, Liberia),
- Baja Guinea (Gana, Togo, Benin, Nigeria, N de Camerún),
- Río Congo y Angola (Gabón, Congo, Angola)
- Mozambique.
- América Portuguesa (Ramos, 1939)
- Sudaneses (Yoruba, Ewe, Fanti, Ashanti)
   (Nigeria, Benin)
- Sudaneses islamizados (Hausa, Tapa,
- Mandingo, Fulah) ((Camerún, Ghana)
- ·Bantú (Angola, Congo, Mozambique).



#### Europeos

- Latinoamérica: mayoría Españoles y Portugueses
  - Alguna mezcla previa con africanos de sub-Sahara
  - América Latina América del Norte
  - Diversos orígenes
  - Individuos vs familias
  - Católicos vs protestantes



# Más de 500 años de Mestizaje (A. Latina)

- Conquista (1492-1550):
  - Conquistadores: hombres
  - Primer viaje de Colón (1492): 39 hombres quedaron en La Española (R. Dominicana/Haití), relaciones con las mujeres de la isla
  - Hernán Cortés- Malinche: Martín (1523?)
  - Dominio y evangelización
- Colonización (1550-1898):
  - Formación de nuevas sociedades, "castas"
  - Hombres y mujeres, familias
  - Diversos orígenes

# "Esferas culturales" (Wagley 1957) Configuraciones histórico-socioculturales" (Ribeiro 1969)

- "Indo-América" "Pueblos testimonio"
- "Afro-América" "Pueblos nuevos"
- "Euro-América" "Pueblos transplantados"

"Raza cósmica" (México) (Vasconcelos)

"Democracia racial" (Freyre)

"Blanqueamiento" (Río de la Plata) (Sarmiento)

#### Argentina

Salta, 1772; esclavos negros y mulatos: 20%, indios, mestizos, negros y mulatos libres, 39%
Córdoba, 1778, 13% negros esclavos, 11% indígenas, 29% de "libres" (no blancos),
Buenos Aires 1778; 30% "negros"
La Rioja, 1795, 45% esclavos y 24% libres no blancos

"Blanqueamiento" nacional y familiar
Campañas militares,
Aaumento de la mortalidad de los libertos por
epidemias y mortalidad infantil,
"Blanqueamiento social",

"Pretendido" exterminio indigena: campañas del Norte y del Sur: J.D. Sarmiento.

#### México

"Raza cósmica" (J.M. de Vasconcelo), "hijos del amor de las uniones interraciales" crearían una nueva "raza" que tomaría los elementos positivos de todas las otras.

#### Brasil

G. Freyre: relaciones entre blancos y negros "democracia racial"- ascenso social de los negros

# Genética y regiones de América Latina: estimaciones de las contribuciones poblacionales

The second secon	indígena	africano	europeo	
INDOAMERICA				
Ecuador	59	12	29	(N=240, 46 AIMs)*
México	56	2	42	(N=300, 1814 AIMs)**
AFROAMERICA (Pueblos NUEVOS)				
				5 regiones, 28-40
Brasil	11	16	73	AIMs)**
Puerto Rico	15	21	64	(N=642, 93 AIMs)**
EURO AMERICA				
Argentina	20	2	78	(N=781, 149 AIMs)**
Uruguay	14	8	78	(N=368, 166 AIMs)**
* 72mhrano et al 2010 **Salzan	0 v Sans 201/		C. Proposition of	CONTRACTOR OF THE PARTY OF THE

<sup>\*</sup> Zambrano et al 2019, \*\*Salzano y Sans 2014

## Mestizaje: falsas homogeneidades

	indígena	africano	europeo	
INDOAMERICA				
Ecuador (costa)	52	16	32	(N=240, 46 AIMs)*
México (Sonora)	36	2	62	(N=60, 1814 AIMs)**
		144		and the
AFROAMERICA (pueblos NUEVOS)				
Brasil (Sur)	9	13	78	5 regiones, 28-40 AIMs)**
Puerto Rico (Centro)	14	17	69	(N=89, 93 AIMs)**
		1/2-		
EURO AMERICA				
Argentina (NOA)	54	3	33	(N=37, 99 AIMs)**
Uruguay (Tacuarembó)	20	15	65	(N=108, 20 sist proteicos)**

<sup>\*</sup> Zambrano et al 2019, \*\*Salzano y Sans 2014

### México: "raza cósmica"

Estimaciones generales (AIMs)- aportes :

Nativo: 36-65%

Africano: 2-6%

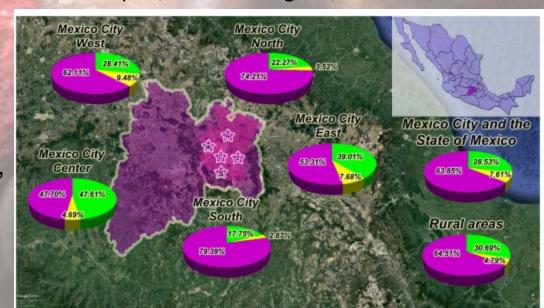
Europeo: 30-62%

Ciudad de México

(Barquera et al 2019)

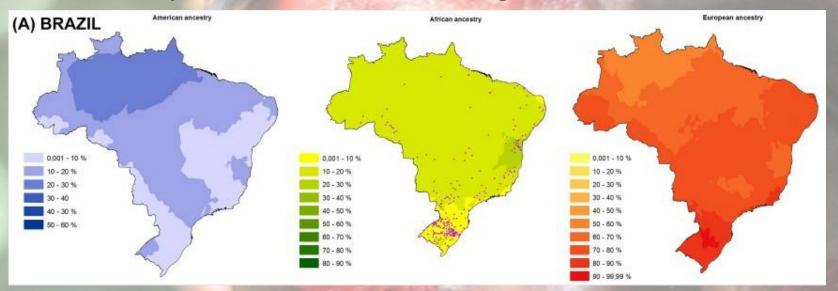
Verde: europeo, violeta: indígena; amarillo: africano

Estratificación socio-económica, con p.e. mayores ingresos en el Centro (48% aporte indígena) Sur: mayor aporte indígena (79%), vinculado a procesos antiguos (coloniales).



### Brasil: "democracia racial"

82% europeo, 9% africano, 9% indígena



Porto Alegre (Brazil), + < 10% en Rondonia y pueblos RGS - (Ruiz Linares et al 2014)

40 aims	euro	afro	nativo	
Norte	70	11	19	
NE	61	30	9	
Centro-W	69	19	12	
SE	74	19	7	
S	78	13	9	

G. Freyre (1933) señalaba: las relaciones entre "blancos" y "negros" habrían conducido a la "democracia racial"

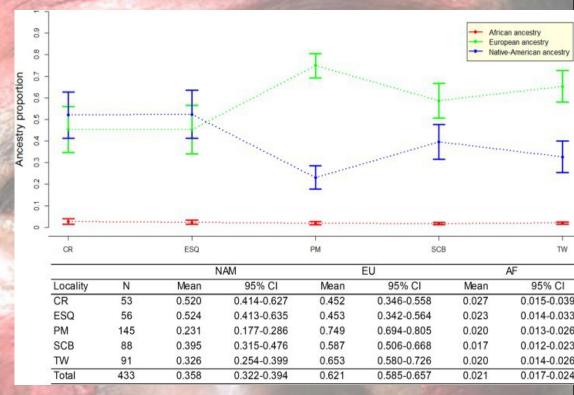
Pena et al. (2011)

#### Argentina: "blanqueamiento"

	The state of the s					
AIMs	euro	afro	nativo			
NEA	54	5	41			
NOA	33	3	64			
Centro	ro 76 4		20			
Sur	54	3	43			

Avena et al 2012

Sistemas proteicos (ADNn)



#### Patagonia (S), 46 AIMs (Parolin et al 201

	indígena	africano	europeo
Buenos Aires Capital			1
Federal	5	5	90
Primer Corona	10	2	88
Segunda Corona	33	5	62



## HITOS en la historia uruguaya

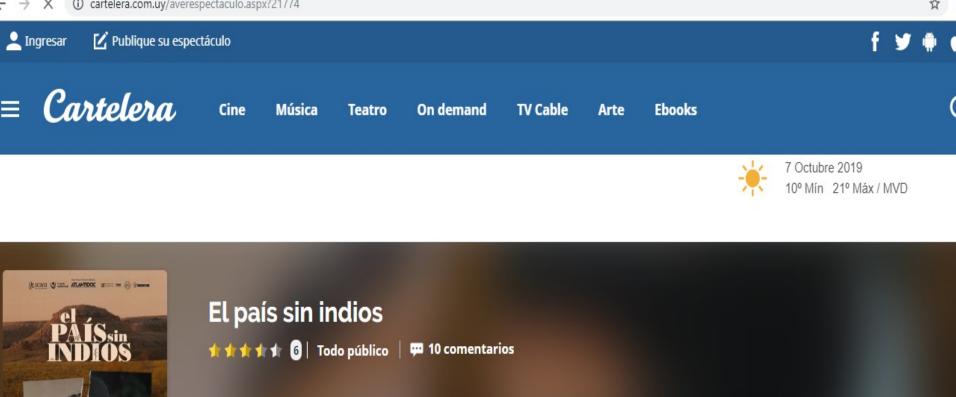
- 1516: llegada de Solís al Rio de la Plata: Guaraníes Charrúas/Guenoas, Chaná, ¿Arachanes?)
- 1742: inicia el ingreso legal de esclavos ("informal": siglo XVII)
- Censo 1810, más de 1/3 de la población es "negra o mulata".
- 1828: ingreso de indígenas de las misiones, fundación de B. Unión (Sta.Rosa del Cuareim) (mas de 10.000 indios)
- 1831: matanza de charrúas en Salsipuedes. Los charrúas desaparecen del relato: EXTERMINIO
- Leyes 1840 (Guerra Grande): abolición de la esclavitud (continúa ingreso por frontera)
- 1851: último censo con datos de "raza"

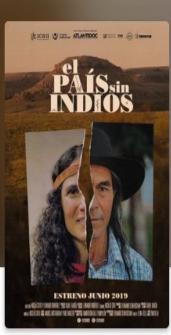
# IDENTIDADES: Uruguay hasta la década de 1980

 Libro del Centenario (1925): "Unica nación de América que puede hacer la afirmación categórica de que dentro de sus limites territoriales no contiene un solo núcleo que recuerde su población aborigen"; exaltación de la ausencia del "atavismo secular de razas y religiones que tan serios problemas provoca en otros países"

Afrodescedientes:

Las márgenes del Plata recibieron algunos esclavos negros [...] fueron muy pocos y no dejaron improntas. Hoy su presencia se siente solamente en los pequeños grupos afroladinos de Montevideo" (Ribeiro 1969)





Titulo original: El país sin indios

Género: Documental

Dirección: Nicolás Soto -Leonardo Rodríguez

País: Uruguay Año: 2019

Duracion: 61'

























# ANCESTRÍA y AUTOADSCRIPCIÓN "Indígenas" CENSO NACIONAL 2011

#### INDIGENA:

- ANCESTRÍA; 4.9% (máx:Tacuarembó 8%, Salto 6%-mín: 2% Colonia).
- Ancestría principal: 2.4% (anterior: 0.4%)
   (máx: Tacuarembó: 5,6%, Salto: 4,5%;
   mín: Colonia, 1%)



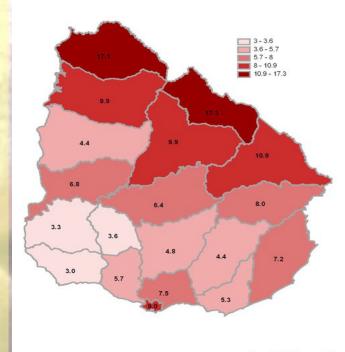
#### PORCENTAJE DE PERSONAS CON ASCENDENCIA INDÍGENA POR SECCIÓN CENSAL (2011) 0,0-2,0 ARTIGAS 2,1-5,0 5,1-8,0 8,1-13,9 SALTO RIVERA PAYSANDU TAGUAREMBO **GERRO LARGO RIO NEGRO** DURAZNO TREINTA Y TRES SORIANO FLORES **FLORIDA LAWALLEJA** ROCHA COLONIA SAN JOSE CANELONES MALDONADO Fuente: INE-Censo de Población 2011 / EL PAIS

# ANCESTRÍA y AUTOADSCRIPCIÓN "afro o negra" CENSO NACIONAL 2011

#### **AFRO**

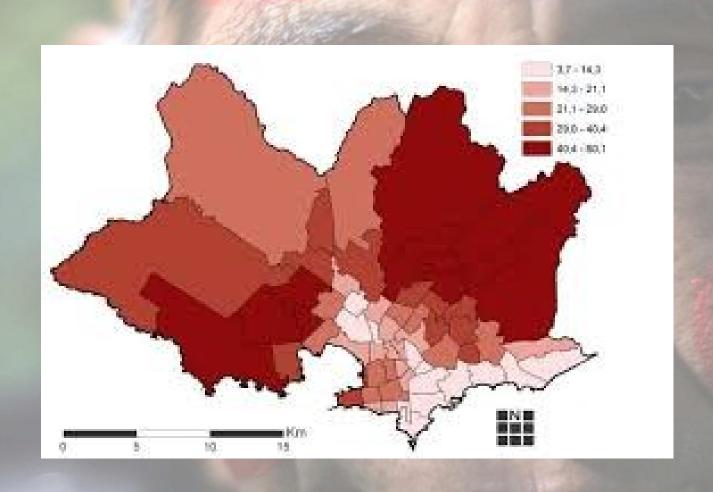
- ANCESTRIA: 7.8% (anterior: 9.1%)
- Heterogeneidades (máx: Artigas 17%, y Rivera 17% -mín: Colonia 3%).
- AUTOADSCIPCIÓN: 4.6% declara ascendencia principal afro o negra (anterior 5.9%).(máx: Artigas 13%, mín)

Porcentaje de población con ascendencia afro o negra según departamento



Fuente: INE- Censos 2011

## Afrodescendientes en Montevideo



## Grupo socioeconómico y ancestría

		ADN mitocondrial (%)			ADN nuclear (AIMs) %			
A. 19	in	ndígena	africano	europeo	indígena	africano	europeo	
Montevideo at. Salud Pública		40	14	46	16	9	75	
Montevideo at. Salud Privada	3380	20	12	68	10	7	83	

Sans et al sin publicar



## Identidad: Uruguay

Caso cacique Charrúa Vaimaca Perú, capturado en Salsipuedes, llevado a Francia con otros 3 charrúas en 1833

Ley Nº 17.256 (setiembre de 2000)

DECLARASE DE INTERES GENERAL
LA UBICACION Y POSTERIOR REPATRIACION
AL TERRITORIO NACIONAL
DE LOS RESTOS
DE LOS INDIOS CHARRUAS,
FALLECIDOS EN LA REPUBLICA DE FRANCIA

### Caso Vaimaca Perú

- 3 posiciones contrapuestas:
  - ADENCH: Panteón Nacional (LEY)
  - INDIA, "academia", Ministerio: estudios Museo
  - Otros grupos indígenas/descendientes: entierro en Arerungúa (norte del país)

Pacto verbal con ADENCH, convenio con MEC: 5
 días de estudio + ADN

# Sentencia definitiva de segunda instancia (Mtros. B. Minvielle, S. Klett, J.C. Chalar, diciembre 2002)

- "En materia de estudios científicos, realizados con el debido respeto y rigor, la ley [de repatriación]...nada dice..."
- "Y a lo sumo podría decirse que existe un conflicto de intereses...
  - el de los representados por la Asociación pretendiente, que buscaría que los restos del Cacique fueran entregados a la paz de la tumba;
  - de otra parte, el interés general, que sin desconocer el derecho a la paz sepulcral, habilita los estudios de carácter científico que permitan forjar - sin ataduras, sin secretos y sin misterios- la identidad de nuestro Pueblo a fin de poder echar los cimientos para edificar nuestro destino futuro"
  - "...en lo relativo a la "forma" de la investigación científica a realizarse, exorbita claramente la acción intentada, sin que deba perderse de vista que la Universidad de la República tienen credenciales suficientes en materia de investigación concienzuda, rigurosa, veraz, independiente y progresista"



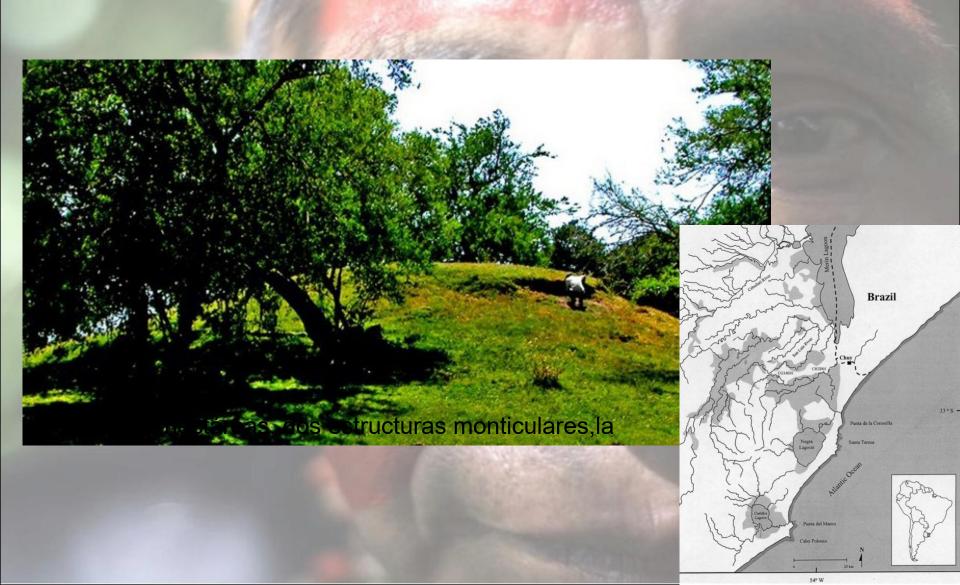
El 19 de mayo de 2004, se promulgó la Ley No. 17.767, que señala:

"SE PROHIBE LA REALIZACIÓN DE EXPERIMENTOS Y ESTUDIOS CIENTÍFICOS EN LOS RESTOS HUMANOS DEL CACIQUE VAIMACA PERÚ"

### Rasmussen et al 2015 (12 años después del hallazgo) Nature 523: 455–458

- Secuencian el genoma del Hombre de Kennewick y lo comparans con el de poblaciones de todo el mundo incluidos Ainu y Polinesios.
- Kennewick Man es más cercano a los Nativos Americanos que a cualquier otra población mundial. En particular, su ADN es similar al de los integrantes de la tribu Colville (una de las reclamantes)

## Continuidad indígena – Uruguay



### HVINI - UNUUUA GENUNA

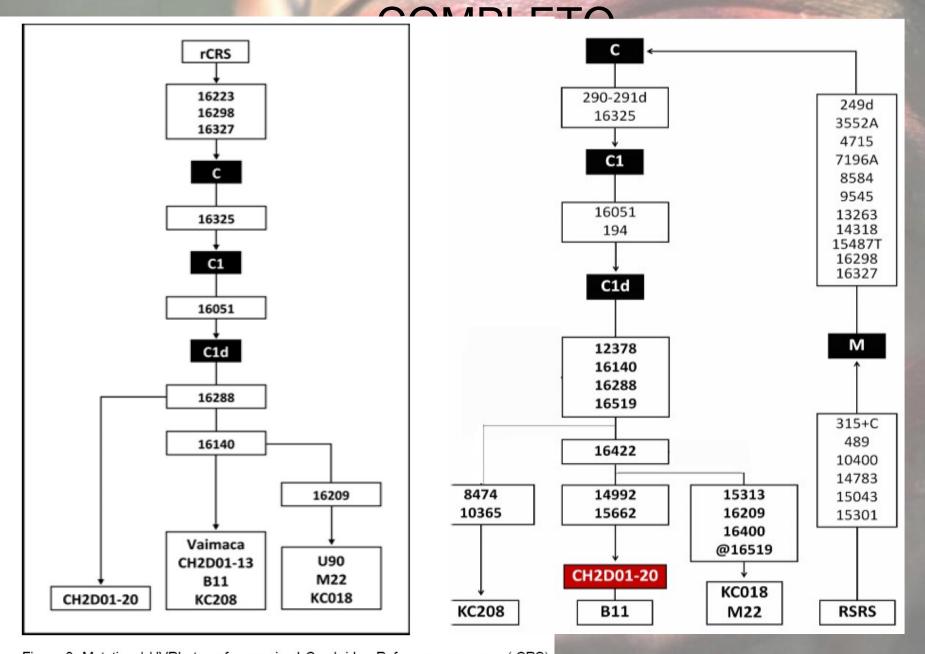


Figure 3. Mutational HVRI steps from revised Cambridge Reference sequence (rCRS)

(Andrews et al 1999) to modern C1 /C1d Uruguayan lineage. Mutation at position 16140

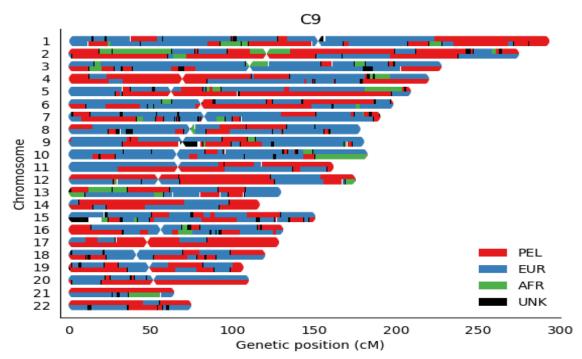
# URUGENOMAS (Institut Pasteur Montevideo) 10 genomas "charrúas" – Ancestría indígena 22%

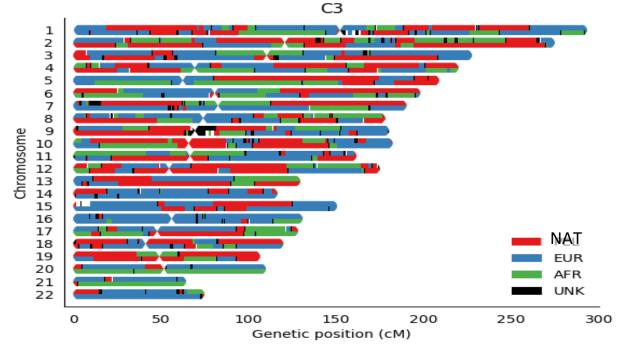
ADNmt 60% Cromosoma Y: 0%

COMPARATIVO Uruguay: 14%, 34%, ¿1%?

	AFRO	EURO	INDIG	ADNmt	Cromo. Y
C1	0,04	0,77	0,19	B (INDIGENA)	
C2	0,04	0,81	0,15	B (INDIGENA )	Marie Control
C3	0,23	0,42	0,35	L1b (AFRO)	R1b (EURO)
C4	0,03	0,84	0,13	J (EURO)	
C5	0,07	0,72	0,21	B (INDIGENA)	
C6	0,04	0,82	0,14	H (EURO)	R1b (EURO)
C7	0,02	0,91	0,07	J (EURO)	
C8	0,06	0,64	0,30	B (INDIGENA)	R1b (EURO)
C9	0,05	0,55	0,40	C1d (INDIGENA)	I1a (EURO)
C10	0,32	0,40	0,28	C1b (INDIGENA)	R1b (EURO)



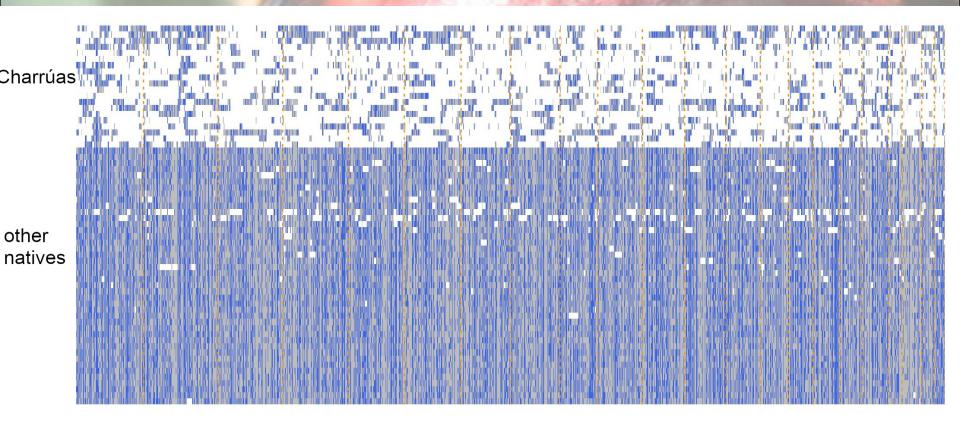




C3:
35% Nativo
42% Europeo,
22% Africano

Spangenberg et al (sin publicar)

# Segmentos indígenas recuperados (85% del ADN total)



### Variantes (SNPs)

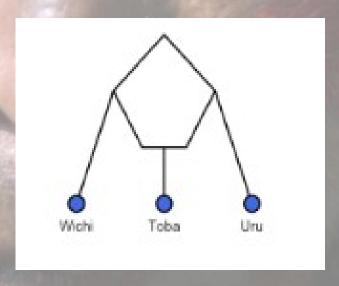
 4.524.317; 809.497 de éstas, muy frecuentes en esa muestra, y de esas las últimas, 105 muy raras en el mundo (solo 1 no descrita)

## Heating map (Fst) y estadísticas f3 (tríos)



 Fst: relaciones Kaingang-Diaguita-Uruguay-Guaraní

 F3: relación Wichi-Uruguay-Toba

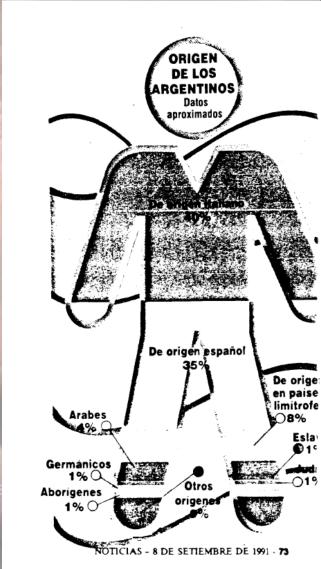


## ¿La historia escrita por los inmigrantes varones y

europeos?



http://mar-mardeideas.blogspot.com/2009/08/los-medios-fomentan-frus



# Además de identidad (nacional, regional, individual): ¿para qué?

Salud: enfermedades genéticas y complejas

A más de 15 años del primer genoma humano completo, aún no sabemos:

Número exacto de genes

Interacciones entre los genes

Genes actuantes en enfermedades complejas

Cuánto aporta cada mutación a esas enfermedades complejas

Epigenética- metabolómica- DIVERSIDAD – FALTA DE DATOS DE ALGUNAS POBLACIONES

# Simons Foundation

Mexico

Mexico

Colombia

Colombia

Mexico

Mexico

Brazil

Brazil

Mexico

Mexico

1000 GENOMES		
población	c <mark>ódigo</mark>	N
Colombia	CLM	136
Puerto Rico	PUR	139
Mexicanos USA	MXL	71
PERU	PEL	122

(N= 26)						
Chane	Argentina	Nahua	Mexic			
Chipewya	Canada	Nahua	Mexic			
Chipewya	Canada	Piapoco	Color			
Cree	Canada	Piapoco	Color			
Cree	Canada	Pima	Mexic			
Karitiana	Brazil	Pima	Mexic			
Karitiana	Brazil	Quechua	Peru			
Mayan	Mexico	Quechua	Peru			
Mayan	Mexico	Quechua	Peru			

Mexico

Mexico

Mexico

Mexico

Surui

Surui

Zapotec

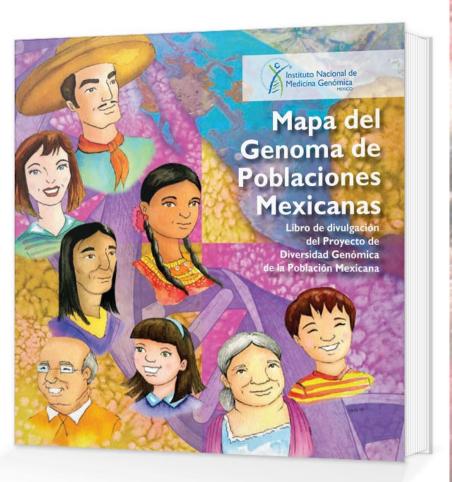
Zapotec

Mixe

Mixe

Mixtec

Mixtec



12 genomas completos de nativos de 6 grupos étnicos de tres regiones de México: (Norte, Sur, Maya).



50 genomas completos

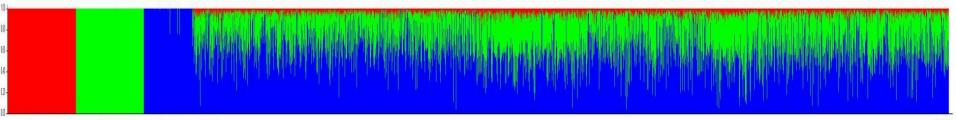
# Chile Genómico

- N=3000; 4.588.698 SNPs 202.596 INDELs
- N=300; 800.000 SNPs

Genomas antiguos

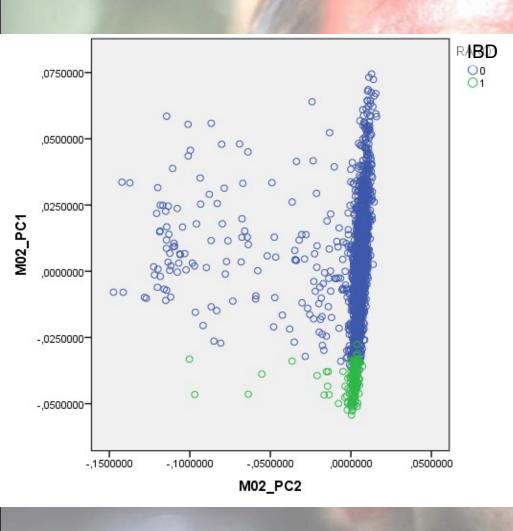
# CASO: Cáncer colorrectal en México (proyecto CHIBCHA, 7mo programa Marco EU.)

- SNPs: 1.006.658 (dos "arrays")
- Casos: 831; Controles: 881
- Aportes ancestrales: 52% 56% nativo (casos y controles), ~ 5% africano.
- 12 SNPs asociados (Bonferroni), 101 (false discovery rate)



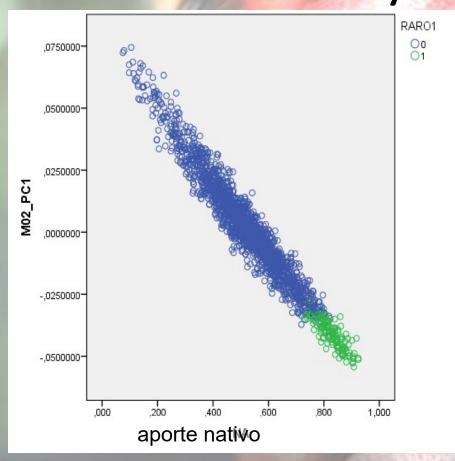
Africans Europeans Native Americans Unaffected

## IBD: identidad por descendencia



- 400 en 1932 individuos (casos y controles) (en verde) mostraban alto IBD
- ¿parentesco?
- en especial en el "array latino" de Affymetrix
- no relacionado a casos/controles

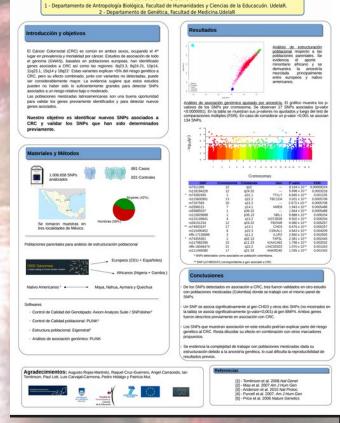
## IBD: identity by descent



### SNPs y Genes

Bonferroni: 8 SNPs (p valor 1,07e<sup>-08</sup> o menor) asociados con cáncer colorrectal, ninguno encontrado en Europa
3 en Colombia(Chibcha)

FDR (false discovery rate): 101 SNPs (p≤0.05), 36 SNPs (p≤0.01) - asociación débil a cáncer colorrectal Imputación: SKAT) 5 genes



REGIONES GENOMICAS ASOCIADAS A
CANCER DE COLON EN LA POBLACIÓN MEXICANA

Corregido por mestizaje (controles 56,5% ancestría indígena; casos 52%)

## Genes identificados

GENES RELACIONADOS

CDKAL1

LINC00944

NME8

LINC00323

LNCTAM34A

MMP2

TTLL7

TAF5L

8 genes relacionados (GWAs), ninguno definido previamente 5 genes asociados de 13 genes identificados en Europa ( a partir de SKAT)

Genes (replicados de Europa)

APC

PTEN

SMAD2

SMAD3

SMAD7

### ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE CÁNCER DE COLON EN LA POBLACIÓN MEXICANA Y COMPARACIÓN CON REGIONES ASOCIADAS EN POBLACIONES EUROPEAS

V. Colistro B, R. Cruz, A. Rojas-Martínez and M. Sans

\*Facultad de Medicina. UdelaR, Uruguay: \*Grupo de Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela, Espata;
\*Tecnológico de Monterrey, Mesico; \*Facultad de Humanidade y Ciencias de la Educación, UdelaR, Uruguay

#### 1 Introducción

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) has aumentado exponencialmente deode su primer publicación en 2002, la mayoría en poblaciones curopeas y han logrado identificar regiones genómicas asociadas a diversas patologías y condiciones. Al menos 5 fueros sobre cáncer colo-rectal (CRC), pero fallan en identificar SNPs asociados a bajo o moderado riesgo. Sin embargo, poco se sabe de poblaciones mestizadas latinoamericanas, donde la frecuencia de CRC ha aumtado recientemente.

Nuestro objetivo fue identificar SNPs asociados en genomas de individuos mestizados mexicanos y examinar los SNPs identificados en otras poblaciones.

### 2 Materiales y Métodos

Se colectaron muestras de 1712 individuos de tres ciudades mexicanas, y se genetiparon 1.114.890 SNPs. Se utilizaron los genomas disponibles en 1000 Genomes para considerar el sesgo debido a la ancestra. La imputación de genotipos, para aumentar la densidad de SNPs en cietara regiones, se realizó o mediante el software Eagle v.2.4 [3] para determinar la fase y para imputar SNPs se uso Minimac5 [1] usando como genomas de referencias 2504 individuos de 26 poblaciones mundiales (1000 Genomes).



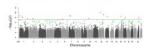
Densidad de SNPs estudiados. Distribución de los SNPs estudiados y su densidad a lo largo los cromosomas autosómicos.

### 3 Resultado

A partir del GWAS se detectaron 8 SNPs, ninguno de estos se localiza en genes previamente identificados en otras poblaciones. Se consideró la ubicación de los SNPs respecto del transcripto más cercano, 4 de ellos se ubican dentro de uno y 4 muy cercanos a un transcripto.

SNP	Posición	OR	P-valor	Gen/transcripto
rs115490452	6p22.3	4,75	4,84E-08	CDKAL1
rs118184226	12q24.32	7,623	5,70E-10	LINC00944
rs2598121*	7p14.1	3,957	1,94E-09	NME8
rs28546687	21q22.2	6,614	1,07E-08	LINC00323
rs55885037*	1p36.22	4,723	1,84E-09	LNCTAM34A
rs7197593	16q12.2	4,167	2,57E-09	MMP2
rs74382455*	1p31.1	3,605	6,85E-09	TTLL7
rs74455361*	1042.13	8,354	2.38E-08	TAF5L

\*SNPs que se ubican dentro de los límites del transcripto.



### Regiones descritas como asociadas a CRO

El test de asociación por gen, que considera el efecto combinado de todos los SNPs del gen (SKAT) [2], permitió detectar asociación en la muestra mexicana en 5 de 16 de estos genes. Este análisis se realizó en 16 genes encontrados en la bibliografía, se consideraron 15.174 SNPs.

Gen	Valor p	SNP test	SNP raros	SNP com
APC	0.0379	1421	1137	284
PTEN	0.045	896	779	117
SMAD3	0.0154	1257	858	399
SMAD2	0.028	882	666	216
SMAD7	1.0067e-5	347	239	108

### 4 Conclusion

Se proponen 8 regiones cuyos transcriptos deben ser estudiados mas en profundidad para determinar su relación en la etiología y el desarrollo del CRC. Al considerar el conjunto de SNPs dentro de los genese logró replicar parcialmente la asociación de los genes descritos en noblaciones cumpeas.

### 5 Referencias

[11] Mores et al. Part and curvatur genetype supplication in genome-wide association stables densigh per-phonony. No Climit, 44, 2021.
[21] Smit-Lanc et al. Toggierou borrol association tests for the combined effort of new and common naturals. The American Society of Climan Controls, 92, 2023.

ALAG -Mendoza, Argentina 201

