










# Ancestría genética y estratificación social en Montevideo, Uruguay

## Genetic ancestry and social stratification in Montevideo, Uruguay

 Mónica Sans<sup>1\*</sup> |  Gonzalo Figueiro<sup>1\*</sup> |  Carolina Bonilla<sup>2</sup> |  Bernardo Bertoni<sup>3</sup> |  Mónica Cappetta<sup>3</sup> |  Nora Artagaveytia<sup>4</sup> |  Elizabeth Ackermann<sup>5</sup> |  Patricia Mut<sup>1</sup> |  Pedro C. Hidalgo<sup>5\*\*</sup>

**1)** Departamento de Antropología Biológica, Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. **2)** Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. **3)** Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. **4)** Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. **5)** Polo de Desarrollo Universitario Diversidad Genética Humana, Centro Universitario de Tacuarembó, Universidad de la República, Tacuarembó, Uruguay.

### Resumen

Diversos estudios genéticos han demostrado que la población uruguaya es trihíbrida, formada por europeo/mediterráneos, indígenas y africanos, cuyo aporte varía en distintas regiones del país. Pese a que Montevideo es la capital de la República, hay escasos estudios sobre los orígenes de su población, que pueden diferir de otras regiones. En este trabajo se propone indagar sobre estos orígenes a partir de información genética en una muestra derivada de una previamente publicada, profundizando en algunas características para determinar su posible influencia en la estimación de la ancestría. Se consideró una muestra de 269 mujeres (casos y controles de un estudio de cáncer de mama) en quienes se analizaron haplogrupos y secuencias de las regiones hipervariables del ADN mitocondrial (ADNmt) y marcadores individuales de ancestría (AIMs) del ADN nuclear. Se observó que había diferencias en los porcentajes de ancestría cuando se analizaban separadamente las personas que se atendían en el sistema público de salud en relación a las que lo hacían en el sistema mutual, con diferencias significativas para el aporte indígena y el europeo/mediterráneo. Luego de corregidos los valores por lugar de atención de salud, se estimaron los siguientes aportes: 24,6% indígena, 67,7% europeo/mediterráneo y 7,7% africano para herencia materna, y de 11,1% indígena, 81,4% europeo/mediterráneo, y 7,5% africano para la herencia biparental. Se analizaron particularmente los aportes indígena y africano y se discutieron los resultados con relación a otros estudios. Debido a las diferencias encontradas relacionadas con la heterogeneidad de la población montevideana, se alerta sobre el muestreo y valores de referencia para estudios poblacionales futuros. Rev Arg Antrop Biol 23(1), 2021. doi:10.24215/18536387e029

Palabras Clave: mestizaje; ADN mitocondrial; ADN nuclear

REVISTA ARGENTINA DE  
ANTROPOLOGÍA BIOLÓGICA

Volumen 23, Número 1  
Enero-Junio 2021

\* Contribuyeron igualmente

\*\*Correspondencia a: Pedro C. Hidalgo, PDU Diversidad Genética Humana, Centro Universitario de Tacuarembó, Universidad de la República, Ruta 5 kilómetro 386,5 km, 45000 Tacuarembó, Uruguay. E-mail: [drpedro.hidalgo@gmail.com](mailto:drpedro.hidalgo@gmail.com)

RECIBIDO: 11 Noviembre 2020

ACEPTADO: 27 Septiembre 2020

DOI: [10.24215/18536387e029](https://doi.org/10.24215/18536387e029)

e-ISSN 1853-6387

<https://revistas.unlp.edu.ar/raab>

Entidad Editora  
Asociación de Antropología Biológica  
Argentina

### Abstract

Several genetic studies have demonstrated that Uruguayan peoples are a trihybrid population, deriving from European/Mediterranean, Native American, and African ancestries that vary by region within the country. Studies on ancestries and origins that focus on Montevideo, the capital of Uruguay, are scarce and may differ from a general country-wide sample. We investigated the genetic origin of the population of Montevideo using a sample derived from a previously published study, in which we examined different factors that could influence ancestry estimations. The sample consisted of 269 women (cases and controls from a breast cancer research study). Haplogroups and hypervariable regions of the mitochondrial DNA, as well as nuclear ancestry informative markers, were analyzed. Differences in ancestral contributions were found when analyzing women attending public hospitals compared to those attending private clinics, with significant differences between Native American and European/Mediterranean contributions. After adjusting for health care system, we estimated the following contributions for the overall population of Montevideo: 24.6 % Native American, 67.7 % European, and 7.7 % African for maternal inheritance, and 11.1 % Native American, 81.4 % European, and 7.5 % African for biparental inheritance. We focused in particular on Native American and African contributions, and the results were discussed considering other sources of evidence. Due to the differences found between subsamples, caution is advised about sampling strategies and reference values to be used in further population studies. *Rev Arg Antrop Biol* 23(1), 2021. doi:10.24215/18536387e029

Keywords: population admixture; mitochondrial DNA; nuclear DNA

Hasta la década de 1980, el origen de la población uruguaya parecía estar claro, aceptándose que mayoritariamente provendría de Europa y el Mediterráneo, con unos pocos agrupamientos de descendientes de africanos, fundamentalmente en Montevideo (Ribeiro, 1969). Algunos estudios abarcativos de corte histórico referían a distintos aspectos de las poblaciones que habían habitado la región en tiempos pre y post contacto europeo, sin que se advirtiera continuidad en el presente (p.ej., Barrios Pintos, 1971); lo mismo sucedía con el aporte africano, centrado en la esclavitud (Isola, 1975). Estudios más detallados mencionaban la integración de varios miles de indígenas guaraníes a la población de la colonia (González Rissotto y Rodríguez Varese, 1982). Una investigación logró identificar a los descendientes del cacique Sepé y su presencia en la población actual, única que planteaba la continuidad indígena (Acosta y Lara, 1981).

La aparente homogeneidad y característica asumida de ser una población de descendientes de europeos retrasó los estudios desde la genética de poblaciones, ya que hasta la década de 1970 los análisis de sistemas sanguíneos llevaban a comparar la población uruguaya con algunas europeas (España, Italia) (Oyhenart-Perera, 1976). Montevideo, capital del país y desde donde surge la visión hegemónica acerca del exterminio indígena (López, 1986), fue también el lugar de inicio de los estudios genéticos sobre la población. Los primeros estudios, basados en rasgos morfológicos, mostraron aportes no europeos; a éstos siguió el análisis de marcadores sanguíneos que permitieron cuantificar el origen de los aportes continentales. En la población de Montevideo, a partir de 10 sistemas sanguíneos, se estimó un aporte africano de 7%, indígena de 1% y el restante 92%, europeo (Sans, Salzano y Chakraborty, 1997). Años más tarde, se publicó el primer análisis de ADN mitocondrial (ADNmt) para Montevideo, que determinaba un aporte indígena de 20,4%; dicho estudio no discriminaba los otros posibles aportes (Gascue *et al.*, 2005). Más recientemente, Bonilla *et al.* (2015) publicaron los resultados

de un estudio sobre cáncer de mama en una muestra de 164 casos y 164 controles de gran parte del país, incluyendo Montevideo. Ese estudio incluyó, entre otros, ADNmt y marcadores individuales de ancestría (*ancestry informative markers* – AIMs) en autosomas del ADN nuclear (ADNn). La mayor parte de los resultados de ese estudio refieren al total de la muestra, con la excepción del análisis de ancestría biparental estimada por AIMs, en las mujeres tomadas como control residentes en Montevideo (N=143), en quienes se estimaron aportes de 9,3% africano, 15,3 % indígena y 75,4% europeo (Bonilla *et al.*, 2015).

En este artículo se propone profundizar en el origen de la población montevideana a partir de información genética, en una muestra que forma parte de la publicada por Bonilla *et al.* (2015). Se considerará el origen geográfico continental por línea materna (ADNmt) y biparental (AIMs) de mujeres nacidas o residentes en Montevideo. En particular, se espera identificar aportes africanos y europeos por línea materna, puesto que no hay antecedentes al respecto, y analizar el aporte indígena que en el estudio mencionado mostró un aumento muy marcado con relación a uno anterior.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Muestra*

Las muestras fueron tomadas en el marco de un proyecto sobre cáncer de mama, donde se consideraron pacientes con cáncer de mama y controles sin antecedentes de cáncer de mama u ovario, todas ellas de 45 o más años de edad (por más datos ver Bonilla *et al.*, 2015). El muestreo fue realizado en las diversas instituciones de salud en las que se atendían, tanto públicas, pertenecientes a la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE), como privadas, mayoritariamente, Instituciones de Asistencia Médica Colectiva (IAMC). En adelante, incluiremos en IAMC también a las instituciones privadas, ya que su cantidad es menor al 4%. En Montevideo, las instituciones públicas en las que se entrevistaron pacientes y controles fueron el Hospital de Clínicas Manuel Quintela, el Centro Hospitalario Pereira Rossell, el Hospital Central de las Fuerzas Armadas y el Instituto Nacional del Cáncer. Los servicios de IAMC fueron principalmente la mutualista Casa de Galicia y otras mutualistas o sistemas médicos privados de Montevideo, de donde provinieron mayoritariamente los controles.

La muestra total de Montevideo incluye también el Área Metropolitana, y fue dividida inicialmente en dos categorías: mujeres nacidas en Montevideo (N= 192) y mujeres residentes en Montevideo (N= 269). De las nacidas, 18 ya no vivían en Montevideo, por lo que 174 mujeres eran a la vez residentes y nacidas, mientras que el resto eran residentes pero habían nacido en diversos lugares del país. Para obtener una imagen de la población montevideana actual, y luego de constatarse que no había diferencias significativas (ver Resultados) entre residentes y nativas, se optó por analizar la muestra de residentes. A su vez, esta muestra fue subdividida en casos (pacientes con cáncer de mama) (N=105) o controles (mujeres sin cáncer de mama u ovario) (N= 164), y por el lugar de atención de salud: ASSE (N= 213) o IAMC (N=56).

Para análisis comparativos se consideró el total de las muestras recogidas en el transcurso del proyecto de referencia y que correspondían a otras regiones del Uruguay (conocidas en conjunto como "interior"). Estas fueron separadas en dos distintas formas: por lugar de residencia, separando el norte y el sur del país (empleando como límite el río Negro), y por sistema de atención público o privado/mutual. Los centros incluidos en el norte fueron el Hospital Regional de Tacuarembó (ASSE) y la Cooperativa Médica de Paysandú (IAMC), mientras que en el sur fueron incluidos el Hospital de Soriano- Mercedes- (ASSE) y el Centro Asistencial de

San Carlos (IAMC); también se incluyeron mujeres que se atendían en Montevideo pero residían en el interior. En total, la muestra de residentes en el interior del país (es decir, excluida el área metropolitana de la capital) estuvo integrada por 142 mujeres. En algunas comparaciones sobre ADNmt se incluyó una muestra de la población de Bella Unión y región cercana, del noroeste del país (N=70) (Sans *et al.*, 2015) (Figura 1).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, Uruguay (expediente 071140-000439-06, año 2006) y por la Institutional Review Board de la University of Chicago, Estados Unidos (IRB 14830A, año 2006).

### *Extracción y análisis del ADN mitocondrial y ADN nuclear*

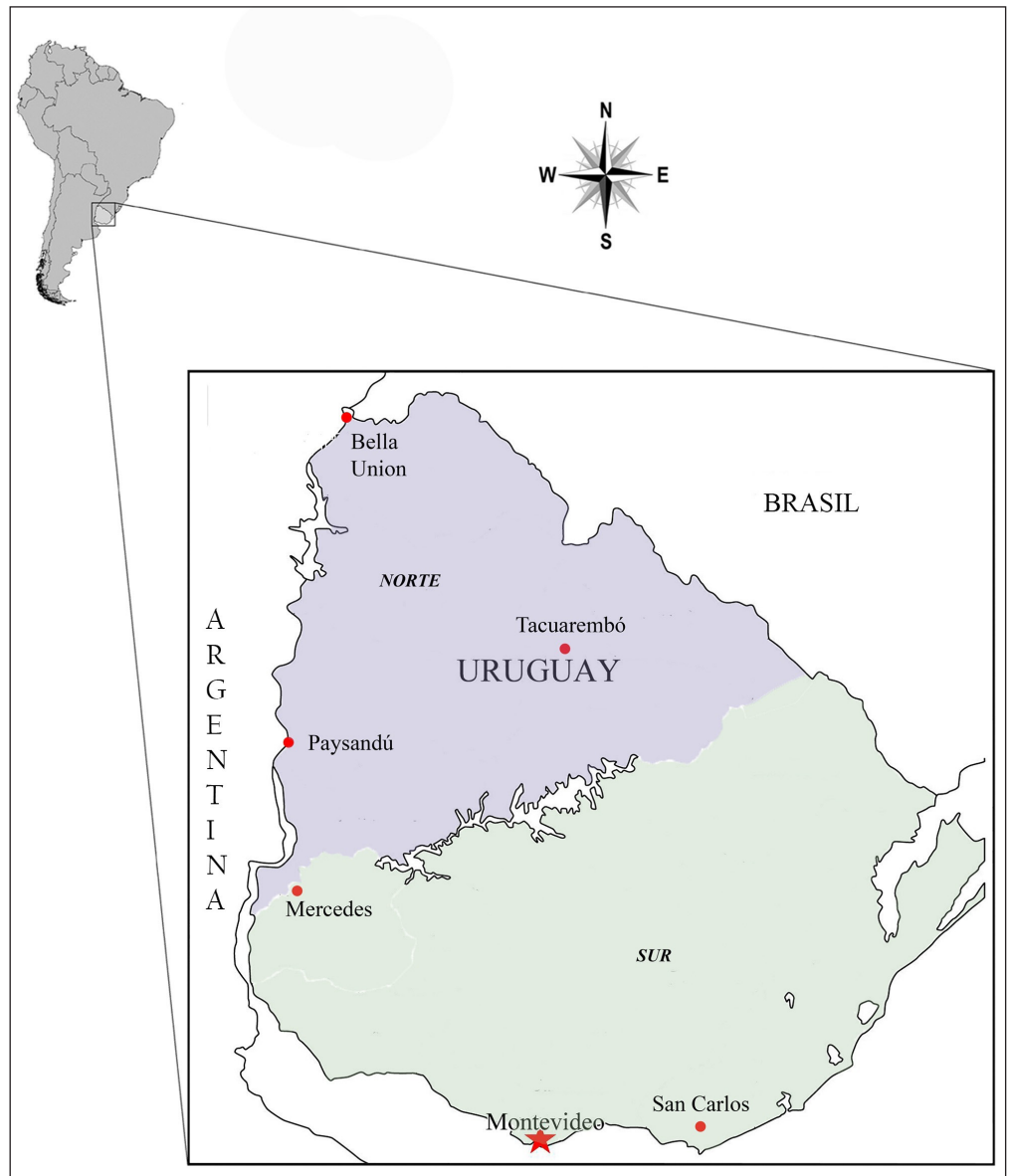
La extracción de ADN se realizó a partir de sangre periférica utilizando el *Kit FlexiGene® DNA Kit* (QIAGEN, Hilden, Alemania), descrito en Bonilla *et al.* (2015). Se amplificó y secuenció un segmento de la región control incluyendo la región hipervariable I del ADN mitocondrial (ADNmt) (nucleótidos 16025 a 16569) empleando los cebadores 15997F (Sans *et al.*, 2011) y 011R (Sans, Figueiro, Hidalgo, 2012). Se confirmaron los haplogrupos por medio del análisis de 14 SNPs por la técnica de polimorfismos del largo de los fragmentos de restricción (RFLPs), según lo descrito en Martínez Cruzado *et al.*, (2005). Asimismo, se utilizaron tres SNPs analizados por su posible relación con cáncer de mama, pero que colaboraron en identificar haplogrupos mitocondriales: 3197 (haplogrupo U5), 10398 (haplogrupos N y derivados del N en relación a M y derivados de M) y 13708 (haplogrupo J) (van Oven y Kayser, 2009) u ocasionalmente, la región hipervariable II (nucleótidos 29 a 350) empleando los cebadores 29F (Vigilant, Pennington, Harpending, Kocher, y Wilson, 1989) y 397R (Sans *et al.*, 2011) (Tabla Suplementaria 1).

Para analizar la ancestría biparental se analizaron dos paneles de AIMs: el primero, de 107 AIMs, definido por CB a partir de un panel mayor utilizado para estimar la ancestría en Afroamericanos de Estados Unidos a partir de SNPs identificados en *HapMap* (Tian *et al.*, 2006), y el segundo, de 53 AIMs tomado del panel publicado por Fejerman *et al.* (2010) para mexicanas, que enfatiza el aporte indígena. Se procuró inicialmente que cada persona fuera genotipada para ambos paneles, pero en algunos casos se contó solo con uno; aun así, la muestra es algo menor que para el ADNmt, con 170 nacidas y 250 residentes en Montevideo. Más detalles acerca de los AIMs fueron publicados en Bonilla *et al.* (2015).

La extracción y análisis de ADN se llevó a cabo en los laboratorios de Genética Epidemiológica de Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdelaR), de Antropología Biológica de la Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación (UdelaR), de la University of Chicago (Estados Unidos de América), MacroGen Inc. (Corea), Institut Pasteur Montevideo (Uruguay), y KBioscience (Reino Unido).

### *Análisis de los datos*

Las secuencias mitocondriales fueron visualizadas con el programa Chromas vers. 2.6.2 (Technesium Pty Ltd.) y alineadas con el programa Genedoc 2.7.000 (Nicholas y Nicholas, 1997) con relación a la secuencia de referencia (Anderson *et al.*, 1981). Los distintos parámetros relacionados a variabilidad genética intra e interpoblacional fueron analizados con el programa Arlequin vers. 3.5.2.2 (Excoffier y Lischer, 2010). La identificación de haplogrupos se realizó utilizando el programa HaploGrep 2 (Weissensteiner *et al.*, 2016) y confirmadas utilizando mtDNA tree Build 17 (18 Feb 2016) (van Oven y Kayser, 2009) y otros estudios (Cerezo *et al.*, 2012; Alt *et al.*, 2014). Además, se utilizaron criterios históricos para la asignación de la ancestría: "indígenas" refiere a los pueblos



**FIGURA 1.** Mapa indicando los lugares de proveniencia de las muestras y las regiones norte y sur del Uruguay, separadas por el Río Negro.

originarios americanos, presentes en el territorio antes de la conquista europea, “europeos/mediterráneos” refiere a los inmigrantes llegados voluntariamente de los distintos países de Europa y Próximo Oriente, región que incluye Turquía, la Medialuna Fértil desde Israel a Irán, así como Egipto y el norte de Sudán (Richards *et al* 2000); los linajes de Islas Canarias (U6, H1c) fueron incluidos dentro de este grupo por la razón mencionada, si bien su origen es fundamentalmente africano, mientras que un linaje considerado generalmente africano (L1b) fue considerado como europeo cuando portaba la mutación 16145A, ya que ha sido encontrado en España y otras zonas de Europa y no en África (Cerezo *et al.*, 2012). Africanos refiere a las poblaciones sub-saharianas, llegadas en su mayoría como consecuencia del tráfico de esclavos a Uruguay y la región.

Los resultados de ambos paneles de AIMs se analizaron separadamente para analizar la posibilidad de utilizar los datos aún en quienes solo tenían información para uno de estos.

Las poblaciones consideradas como parentales fueron las siguientes: 285 individuos de origen europeo de Estados Unidos y Europa occidental, 212 africanos subsaharianos (que incluyen 37 africanos viviendo en Inglaterra y Estados Unidos), y 214 nativos americanos de

América del Norte. El detalle de estas muestras está explicitado en Bonilla *et al.* (2015). La estimación de ancestría fue realizada utilizando el programa *Structure* (Pritchard, Stephens y Donnelly, 2000).

Se evaluaron las diferencias entre poblaciones de los haplogrupos maternos por origen geográfico y para cada origen, con tablas de contingencia R x C (Miller, 1997), utilizando cuando correspondía las muestras ya mencionadas. Para los aportes biparentales se utilizó la prueba de Wilcoxon para suma de rangos (Zar, 1999). Se utilizó como nivel de significancia, 0,05, pero cuando correspondía por la cantidad de pruebas, se ajustó el nivel de significancia utilizando la corrección de Bonferroni (Weir, 1996).

## RESULTADOS

### *Haplogrupos del ADN mitocondrial*

En primer lugar se analizó el origen de los haplogrupos mitocondriales considerando la muestra de mujeres nacidas en Montevideo (N= 192) y la de mujeres residentes en Montevideo (N= 269 (Tabla 1); la superposición entre ambas muestras fue de 66% en las residentes. En la muestra de nacidas en Montevideo, los aportes fueron de 33,9% indígena americano, 7,4% africano y 58,2% europeo/mediterráneo, mientras que en la muestra de residentes fue 36,6%, 8,3% y 55,1% respectivamente; en ambos casos, los porcentajes se calcularon sobre la cantidad de haplogrupos cuyo origen fue bien determinado, esto es, 189 y 265 respectivamente (Tabla Suplementaria 1). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas por el origen geográfico (europeo/mediterráneo, indígena, africano) ( $\chi^2=0,60$ ; gl=2; p=0,740), ni por el conjunto de los haplogrupos ( $\chi^2=3,28$ ; gl=22; p=1,000) ni por haplogrupo dentro de cada origen geográfico ( $\chi^2=1,02$ ; gl=3 para haplogrupos indígenas;  $\chi^2=0,08$ ; gl=3 para haplogrupos africanos, y  $\chi^2=1,58$ ; gl=13 para haplogrupos europeo/mediterráneos, con p>0,05 en todos los casos). Por coherencia con trabajos previos y a fin de mostrar las características de la población actual, se optó para los siguientes análisis, considerar solamente la muestra de mujeres residentes en Montevideo.

También se analizó si había diferencias en el origen de los haplogrupos en pacientes con cáncer de mama ("casos", N=103) y sin esta patología ("controles", N=161), excluidos los haplogrupos con origen geográfico dudoso o no correspondiente a los tres orígenes considerados. En la muestra de casos se determinó 36,9% de haplogrupos indígenas americanos, 4,9% africanos y 58,3% europeo/mediterráneos, mientras que en la de controles se determinó, 36,6%, 10,6% y 52,8%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas para el origen de los haplogrupos ( $\chi^2=3,04$ ; gl=2; p=0,219) ni para cada origen tomado separadamente (haplogrupos indígenas  $\chi^2=1,78$ ; gl=3; haplogrupos africanos  $\chi^2=1,59$ ; gl=3; haplogrupos europeos  $\chi^2=13,23$ ; gl=13; en todos los casos, p>0,05). Se analizó también la frecuencia de cada haplogrupo, ya que en el estudio previo sobre el total de muestras de Uruguay, realizado por Bonilla *et al.* (2015), el haplogrupo H había dado diferencias significativas entre casos y controles. En el caso de las montevidéanas, no se encontraron diferencias significativas cuando se consideró este haplogrupo en relación al total de datos ( $\chi^2=2,97$ ; gl=1; p=0,085) ni al analizar solamente aquellas mujeres con haplogrupos europeos ( $\chi^2=1,97$ ; gl=1; p=0,161).

El alto porcentaje de origen indígena de los haplogrupos tanto en mujeres nacidas como en mujeres residentes de Montevideo (34-37%), comparado con un estudio previo realizado en Montevideo que había arrojado 20,4% (Gascue *et al.*, 2005), llevó a profundizar este aspecto. Para esto, la muestra de residentes fue dividida por lugar de atención: ASSE o IAMC (Tabla 1). En este caso, las diferencias fueron significativas cuando se consideraron los tres orígenes en conjunto ( $\chi^2=8,78$ ; gl=2; p=0,003), para indígenas/no indígenas



**TABLA 1.** Haplogrupos mitocondriales y origen en mujeres nacidas y residentes de Montevideo, y por lugar de atención de las residentes

Haplogrupo / Origen	N nacidas	%	N residentes	%	N residentes atendidas en ASSE	%	N residentes atendidas en IAMC	%
A2	18	28.1	25	25.8	23	26.4	2	20.0
B2	17	26.6	31	32.0	27	31.0	4	40.0
C1	22	34.4	28	28.9	26	29.9	2	20.0
D1	7	10.9	13	13.4	11	12.6	2	20.0
Total indígenas	64	33.9	97	36.6	87	41.2	10	18.5
L0	2	14.3	3	13.6	3	16.7	0	0.0
L1	3	21.4	5	22.7	4	22.2	1	25.0
L2	5	35.7	7	31.8	5	27.8	3	75.0
L3	4	28.6	7	31.8	6	33.3	1	25.0
Total africanos	14	7.4	22	8.3	18	8.5	4	7.4
H	38	34.2	59	40.1	35	32.7	24	60.0
HV	5	4.5	5	3.4	2	1.9	3	7.5
I	1	0.9	1	0.7	1	0.9	0	0.0
J	6	5.4	7	4.8	7	6.5	0	0.0
K	6	5.4	7	4.8	5	4.7	2	5.0
L1b+16145 *	1	0.9	1	0.7	1	0.9	0	0.0
Niaiaia2	2	1.8	2	1.4	1	0.9	1	2.5
R	1	0.9	1	0.7	1	0.9	0	0.0
T	14	12.6	17	11.6	12	11.2	5	12.5
U1-5	15	13.5	20	13.6	18	16.8	2	5.0
U6	14	12.6	16	10.9	15	14.0	1	2.5
V	1	0.9	2	1.4	2	1.9	0	0.0
W	4	3.6	4	2.7	3	2.8	1	2.5
X	3	2.7	4	2.7	3	2.8	1	2.5
Total europeo/mediterráneos	111	58.7	146	55.1	106	50.3	40	74.1
Total	189	100.0	265		211		54	100.0
Otros orígenes: N	2		2		1		1	
Otros orígenes: G	1		1		1		0	
Otros orígenes: D5a3			1		0		1	
Total general	192		269		213		56	

( $X^2=9,449$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,002$ ) y para europeos/no europeos ( $X^2=9,87$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,002$ ), pero no para africanos/no africanos ( $X^2=0,07$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,790$ ). Asimismo, se encontraron diferencias (considerando solo haplogrupos de este origen): U6 versus no U6 ( $X^2=4,04$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,044$ ) y H versus no H ( $X^2=8,78$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,003$ ), aunque entre estas últimas solo la diferencia de H versus no H persiste luego de aplicar la corrección de Bonferroni.

La diferencia encontrada en el aporte indígena materno entre las muestras de Montevideo según lugar de atención (41,2% vs. 18,5%), y las ya mencionadas con el estudio

anteriormente publicado (20,4%; Gascue *et al.*, 2005), condujo a analizar otras muestras del Uruguay provenientes del mismo proyecto (Figura 2a y b) y evaluar sus relaciones: a) atención en ASSE en Montevideo con relación a atención en ASSE y a IAMC en el interior, y a las regiones norte y sur; b) del mismo modo, se consideró a quienes se atendían en IAMC de Montevideo en relación a las otras. También se consideró: c) norte versus sur (sin incluir Montevideo), d) total de Montevideo en relación a las otras agrupaciones, y e) ASSE en relación a IAMC del interior, excluyendo Montevideo. Para el conjunto de estos análisis, el nivel de significancia fue ajustado por la corrección de Bonferroni para 17 comparaciones, resultando el umbral crítico para la significación estadística en  $p=0,003$ . En ningún caso se incluyeron los "otros" (orígenes no determinados) en los análisis. Debido a que las diferencias encontradas en Montevideo se debían fundamentalmente al aporte indígena, y en forma inversa al europeo/mediterráneo, en todos los casos se analizó indígena versus no indígena. Se encontraron diferencias pero no significativas al ajustar por Bonferroni, al considerar

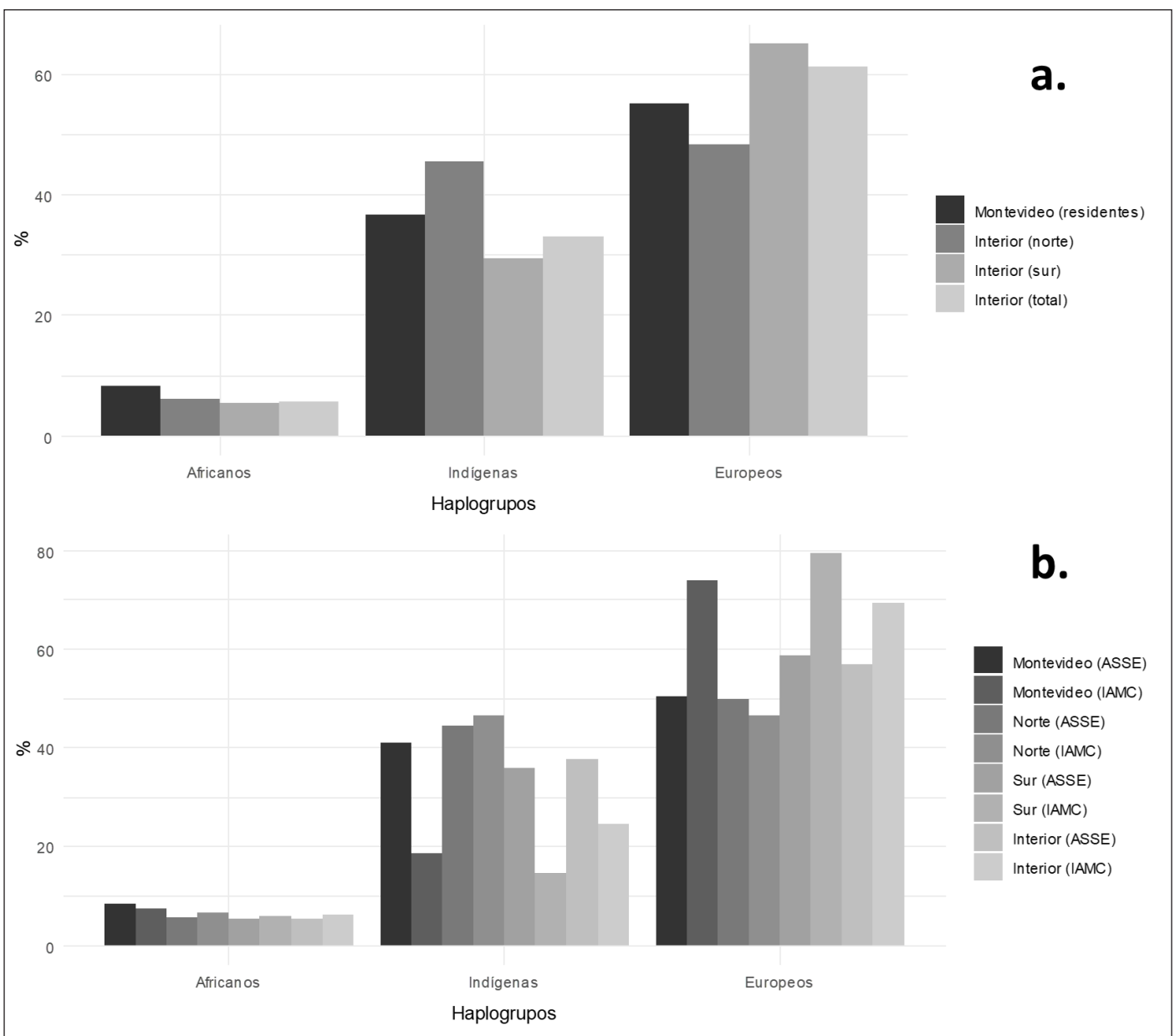


FIGURA 2. Porcentajes de haplogrupos mitocondriales africanos, indígenas y europeos en las muestras analizadas. A) Comparación según lugar geográfico; B) Comparación según lugar geográfico y servicio de salud.



la muestra de Montevideo (residentes) que se atiende en IAMC en relación a la de atención en ASSE en el interior, la primera con menor porcentaje indígena (18,5 % versus 37,6 %) ( $\chi^2=5,88$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,015$ ) y mayor componente europeo (74,1% versus 57,0%). Lo mismo sucede con la comparación inversa, atención en ASSE en Montevideo en relación a atención en IAMC del interior, con valores de aporte indígena disímiles (41,3% versus 26,0%;  $\chi^2= 4,73$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,030$ ). Por último, también está al borde de la significancia la diferencia entre atención en IAMC en Montevideo y el norte del país (18,5% versus 45,5;  $\chi^2=4,72$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,03$ ), entre IAMC de Montevideo y IAMC del Norte ( $\chi^2= 5,01$ ;  $gl=1$ ,  $p=0,025$ ), y entre IAMC del sur y IAMC del norte ( $\chi^2= 5,74$ ;  $gl=1$ ;  $p= 0,016$ ), no así IAMC de Montevideo y del Sur. Otras posibles diferencias analizadas tampoco fueron significativas, pese a que los porcentajes de ancestría varían en las distintas muestras; por ejemplo, también en el interior la ancestría indígena parece menor en IAMC o respecto a ASSE (24,5 % versus 37,6 %), entre la atención en IAMC de Montevideo y el sur respecto a IAMC del norte (donde la ancestría indígena aumenta de 18,5-14,7% a 46,7%), Las mismas comparaciones hechas considerando quienes se atienden en ASSE no dieron diferencias significativas.

Por último, para intentar explicar las diferencias ya señaladas dentro de Montevideo, se analizaron los porcentajes de población montevideana que se atendía en ASSE o en IAMC; en base a esto, se ponderaron los valores de ancestría materna obtenidos. El 78% de la muestra de residentes de Montevideo y región metropolitana estaba compuesta por mujeres que se atendían en ASSE, pero de acuerdo al Censo de 2011 (Instituto Nacional de Estadística, 2017), fecha cercana al muestreo de este estudio, solo el 27% de la población montevideana se atendía en ASSE, siendo mayor la atención privada/mutual (73%) (Instituto Nacional de Estadística, 2017). Al ponderar los aportes de cada origen por la cantidad de personas que atiende cada prestador de salud, estos pasaron a ser: 24,6% indígena, 67,7% europeo y 7,7 africano.

### *Secuencias del ADN mitocondrial*

El análisis de las secuencias mitocondriales, además de contribuir a la determinación de los haplogrupos, fue utilizado para establecer parámetros intra e interpoblacionales relacionados a la estructura poblacional y variabilidad genética. Debido a que se encontraron diferencias significativas de acuerdo al sistema de atención de salud en Montevideo al analizar el origen de los haplogrupos mitocondriales, la muestra fue subdividida según se atendiera en ASSE o IAMC, y realizándose las mismas comparaciones hechas por origen de los haplogrupos. Como se mencionó, en algunos análisis también se incluyó una muestra del noroeste del Uruguay, de los alrededores de Bella Unión, ya publicada (Sans *et al.*, 2015). Las secuencias de Uruguay fueron depositadas en *GenBank*, con los códigos MN108504 a MN108903. El análisis se restringió a las posiciones 16050 a 16520 (471 pares de bases), de modo de incluir la mayor cantidad posible de individuos. Si bien algunas secuencias estaban incompletas, aún así el total analizado fue de 261 secuencias. Se calcularon diversos índices para analizar la diversidad genética (Tabla 2). En todos los casos, los índices D de Tajima y  $F_s$  de Fu dieron valores significativos negativos, indicando momentos de cuellos de botella y posterior expansión de las poblaciones, lo cual es esperable en poblaciones de mestizaje reciente.

Para las relaciones intergrupales se consideraron por separado las de Montevideo (total residentes), Norte, Sur y Bella Unión, y las de Montevideo atendidas en IAMC y ASSE con las similares del Interior. Al considerar el lugar, las distancias menores (tanto distancias de Reynolds como valores de  $F_{st}$ ) se encontraron entre Montevideo (en su conjunto) y el Norte,

y las mayores entre Bella Unión y el Sur, siendo significativas las diferencias entre Montevideo y Bella Unión ( $p < 0,01$ ), entre Sur y Bella Unión ( $p < 0,01$ ), Norte y Bella Unión ( $p < 0,05$ ) y entre Norte y Sur ( $p < 0,05$ ). Al analizar el lugar de atención (en este caso, sin incluir a Bella Unión por no tener este dato), las menores distancias se encontraron entre los lugares con atención en sistema privado entre sí, y entre los de atención pública entre sí. Las diferencias fueron significativas entre Montevideo público e interior privado ( $p < 0,01$ ). La variación intrapoblacional entre estas muestras fue de 99,6%, mientras que la interpoblacional fue de 0,34%, con un FST de 0,003.

**TABLA 2.** Estadísticos de diversidad genética para cada muestra

Muestra	N	N haplotipos	N medio diferencias pareadas	Diversidad nucleotídica	D (Tajima)	Fs (Fu)
Montevideo (Total)	261	165	8.13	0.018	-2.154	-24.328
Montevideo (IAMC)	54	45	6.288	0.013	-1.985	-25.21
Montevideo (ASSE)	207	152	8.587	0.018	-2.116	-24.359
Interior (Total)	135	96	7.247	0.018	1.872	-24.772
Interior (IAMC)	46	45	6.677	0.0152	-1.887	-25.128
Interior (ASSE)	89	81	7.52	0.016	-1.71	-24.87
Interior (Sur)	103	85	7.025	0.016	-2.383	-24.419
Interior (Norte)	35	33	7.951	0.017	-1.764	-24.949
Bella Unión	59	45	6.859	0.016	-1.617	-25.077

Fs: significativo ( $p < 0,01$ ) en todos los casos.

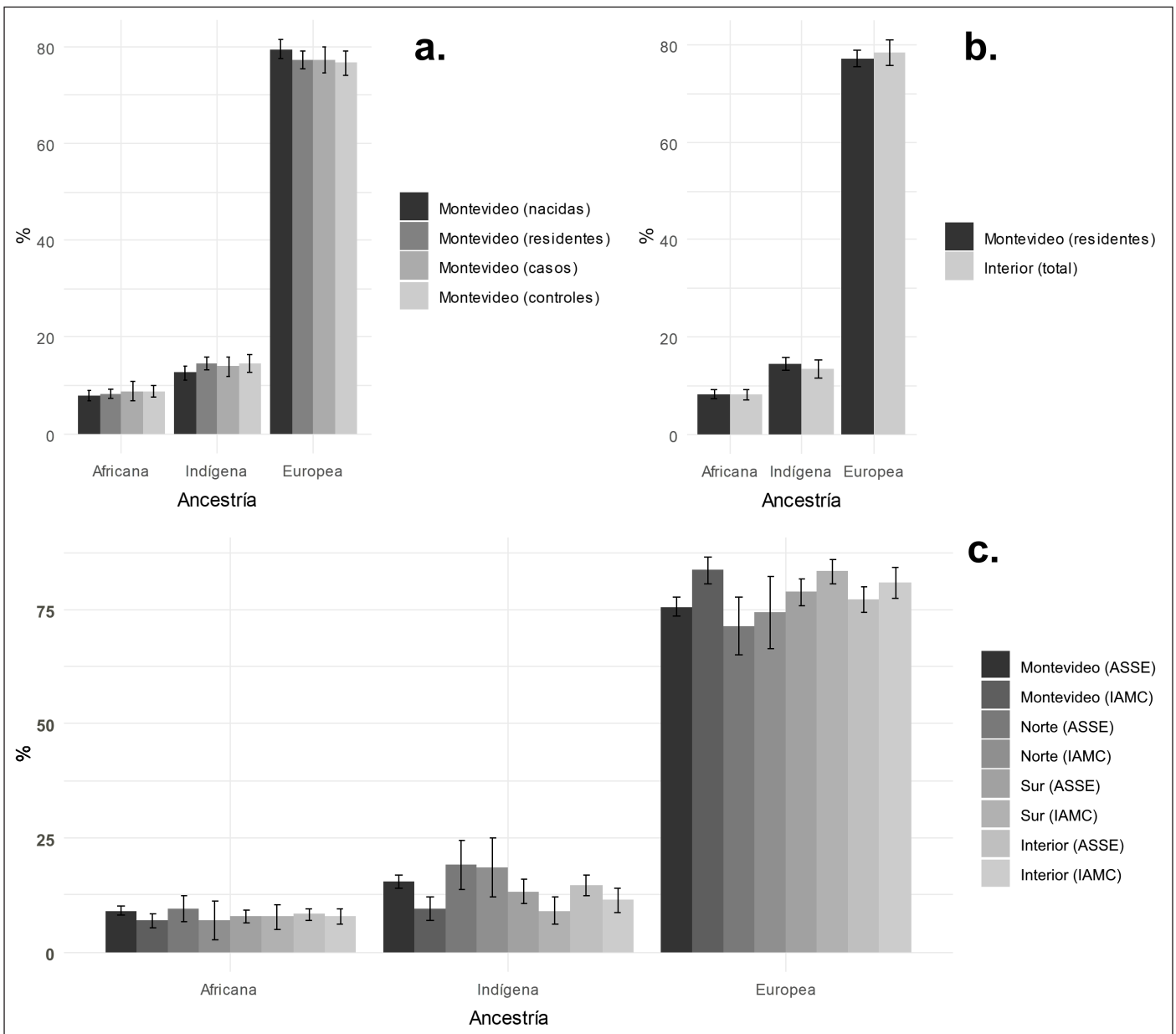
### ADN nuclear

Las diferencias entre los dos conjuntos de AIMs, al comparar las muestras que habían sido analizadas con ambos, fue de un promedio de 3,2% para el aporte africano, de 1,8% para el europeo y de 1,6% para el indígena. La diferencia fue significativa solamente para el aporte africano ( $p = 0,001$ ), y no así para el aporte europeo ( $p = 0,849$ ) o el indígena ( $p = 0,234$ ). Sin embargo, dado que el 93% de las muestras estaban analizados para el segundo conjunto, compuesto por 53 AIMs, se optó finalmente por considerar solamente éste. La muestra total de Montevideo quedó así, reducida a un total de 250 mujeres residentes y 168 mujeres nacidas (Figura 3a).

Las mujeres nacidas en Montevideo tuvieron, en promedio, aportes de 12,6% indígena, 78,6% europeo, y 8,8% africano, con valores individuales que varían entre 0,0 y 50,8% para el aporte indígena, entre 28,8 y 97,1% para el aporte europeo, y entre 0,0 y 40,9% para el aporte africano. Para las residentes en Montevideo, los valores promedio fueron similares, de 13,8% de aporte indígena, 76,8% de aporte europeo y 9,4% de aporte africano, que varían entre 1,4 y 50,8%, 33,3 y 97,1%, y 0,7 y 40,2% respectivamente (Figura 3a); las diferencias entre ambas muestras no fueron significativas para el test de Wilcoxon de suma de rangos (aporte indígena:  $U = 19391$ ,  $p = 0,352$ ; europeo:  $U = 19309$ ,  $p = 0,352$ ; africano:  $U = 19876$ ,  $p = 0,352$ ). En cuanto a casos y controles de Montevideo, también mostraron similares valores de ancestría para las tres categorías, indígenas, africanos y europeos (Figura 3a).

Al igual que al analizar el ADNmt, se dividió la muestra entre quienes se atendían en el sistema de atención privado y quienes lo hacían en el sistema público, considerando solamente la muestra de residentes. En el primero (IAMC), los aportes fueron de 9,5% indígena, 83,6% europeo y 6,9% africano, mientras que en el segundo (ASSE) fueron de 15,4%, 75,6% y 9,0% respectivamente (Figura 3). Al realizar la prueba de Wilcoxon de suma de rangos, las diferencias entre las muestras de los dos lugares de atención resultaron significativas para el aporte europeo (U=3159, p<0,01), el indígena (U=3064, p<0,01 y el africano (U=3922, p=0,029).

Para profundizar en la diferencia encontrada, al igual que con ADNmt, se comparó con las otras muestras que se habían analizado en el transcurso de la investigación sobre cáncer de mama. Los valores medios de los aportes y sus errores se muestran también en las Figuras 3b y 3c. Varias muestras mostraron diferencias significativas al analizar los aportes euro-



**FIGURA 3.** Valores medios de componentes individuales de ancestría africana, indígena y europea en las muestras analizadas. Las barras de error indican el intervalo de confianza del 95% de la media. A) Muestra de Montevideo dividida según nacidas y residentes, y según casos y controles; B) Comparación general de Montevideo e interior del país; C) Comparación según lugar geográfico y servicio de salud.

peos e indígenas, pero no al analizar los aportes africanos. En lo referente al aporte europeo, la muestra total de residentes de Montevideo mostró diferencias significativas con el norte ( $U=2987$ ,  $p=0,020$ ) pero no con el sur ( $U=10035$ ,  $p=0,096$ ). También, al separarse según lugar de atención, la muestra de Montevideo atendida en IAMC mostró diferencias significativas en el aporte europeo con la atendida en ASSE del interior del país ( $W=2398$ ,  $p<0,01$ ) y con la muestra total del norte del país ( $W=1091$ ,  $p<0,01$ ), no así con la muestra de atención privada del interior ( $W=1229$ ,  $p=0,180$ ) ni con la del sur en su conjunto ( $W=2536$ ,  $p=0,074$ ). Al analizarse el aporte indígena estas diferencias se mantuvieron, tanto comparando la muestra total de Montevideo con el norte ( $W=2965$ ,  $p=0,019$ ) como de IAMC Montevideo con ASSE del interior ( $W=860$ ,  $p=0,019$ ). Debe mencionarse que, independientemente del lugar de atención, las dos muestras del Norte son las que tienen mayor porcentaje de aporte indígena (18,6% en IAMC y 19,1% en ASSE), mientras que el menor porcentaje se observa en atendidas en IAMC de Montevideo y del sur (9,5% y 9,0 % respectivamente).

Para obtener el valor de los distintos aportes biparentales a la población de Montevideo, dada la diferencia que existe por sistema de atención, se realizó un ajuste similar al realizado para ADNmt. En este caso, los valores de los aportes para las mujeres residentes en Montevideo pasaron a ser de 11,1% indígena, 81,4% europeo, y 7,5% africano, es decir, la ancestría indígena es aproximadamente 4% menor a la calculada sin tener en cuenta el lugar de atención, lo cual va en concordancia con un aumento casi en la misma proporción en la ancestría europea/mediterránea.

## DISCUSIÓN

### *Aportes a la población de Montevideo*

En primer lugar se deben considerar las adscripciones realizadas en cuanto a africano y europeo/mediterráneo. Se mencionó al inicio que esta adscripción se basó más en los procesos históricos que en la mera geografía, separando fundamentalmente entre inmigrantes voluntarios y africanos forzados a trasladarse por el tráfico de esclavos. Diversos estudios resaltan la disparidad de condiciones socioeconómicas que afectan a los afrodescendientes, desfavoreciéndolos (ver por ejemplo, Cabella, Nathan y Tenembaun, 2013). Dichas desigualdades se reflejan en la ley 19.122 (Poder Legislativo, 2013) que reserva 8% de los puestos de trabajo a este colectivo poblacional.

Por otra parte, cuatro haplogrupos no han sido asignados a ninguna región: D5a3, G2a1 y dos casos de N1b. El haplogrupo D5a3 es ejemplificado en Phylotree (van Oven y Kayser, 2009) por una secuencia de Corea, pero presenta una distribución eurasiática amplia, indicativa de una posible expansión hacia Europa (véase discusión en Derenko *et al.*, 2010). Se observa además que la secuencia uruguaya presenta una de las dos variantes características de los representantes europeos del haplogrupo (Derenko *et al.*, 2010 y referencias allí citadas). Sin embargo, dada esta amplitud de posibles orígenes, sumado al hecho de que la variante de la secuencia uruguaya corresponde a un sitio de alta mutabilidad (Soares *et al.*, 2009), se opta por no asignarle origen, siendo la primera vez que se identifica en Uruguay. El haplogrupo G2a1 es considerado como del este de Asia; en este caso particular, uno de los tres SNPs considerados no coincide con el esperado (posee Adenina en la posición 10378) (Tabla Suplementaria 1); dadas las dos razones combinadas, no se clasifica por origen. Para el haplogrupo N, N1a +16147A fue clasificado como europeo/mediterráneo de acuerdo con Palanichamy y colaboradores (2010), mientras que es dudosa la adscripción de N1b, que ha sido encontrado tanto en África como en Europa y Asia (van

Oven y Kayser, 2009); es la primera vez que se identifica en Uruguay y se prefirió no clasificarlo por origen geográfico. En ninguno de estos casos, la ancestría declarada por quienes integran la muestra, colaboró a la identificación del origen.

### *El aporte indígena*

El primer aspecto a destacar es el elevado aporte indígena determinado para nacidas y residentes en Montevideo. Aún luego de corregidos según el lugar de atención de salud (11,1% biparental, 24,6% materno), son altos al compararse por ejemplo con la autodeclaración de las personas con relación a "raza o grupo étnico" en el Censo de 2011. En este Censo, el primero que considera la ancestría luego de más de 150 años de no contemplarse como dato, 4,9% de la población del país declaró poseer al menos un ancestro indígena, con valores cercanos al promedio para Montevideo (Instituto Nacional de Estadística, 2017). En trabajos previos ya hemos referido a la invisibilización de los indígenas uruguayos por casi dos centurias (Sans 2009, 2017). Las razones de la falta de reconocimiento de la ancestría indígena a nivel personal son complejas y, fundamentalmente, se centran en la identidad nacional que ignora el aporte indígena a partir del presunto exterminio ocurrido en la década de 1830 (Magalhães de Carvalho y Michelena, 2017; Sans, 2017). Actualmente ocurre un lento proceso de reemergencia (en particular, de los indígenas charrúas), que ha sido analizado desde las ciencias sociales y la genética poblacional (Rodríguez, 2017).

Los valores de ancestría materna determinados en el presente trabajo, luego de ponderada por lugar de atención de salud, son relativamente coherentes con otros estudios (Gascue *et al.*, 2005; Bonilla *et al.*, 2015), pero la ancestría biparental difiere del valor de 1% calculado a fines del siglo XX (Sans *et al.*, 1997). El estudio publicado en 1997 había sido realizado en base a marcadores clásicos (grupos sanguíneos y proteínas) en una muestra tomada en la década de 1980 en el Banco Nacional de Órganos y Tejidos, organismo dependiente del Ministerio de Salud Pública, por lo cual las explicaciones de esta diferencia pueden ser varias, como el uso de distintos marcadores (AIMs versus proteínas), de distintos métodos de cálculo de la ancestría (*Structure* –Pritchard, Stephens y Donnelly, 2000, versus *Admix* –Chakraborty, 1986), o diferencias de muestreo. Cabe mencionar que las ancestrías estimadas por AIMs no arrojan en ningún caso 100% de ancestría de alguno de los tres componentes; esto se debe con toda seguridad a elementos técnicos del método. Los estimativos son de hecho distribuciones en las que se señala el porcentaje de máxima verosimilitud, pero los extremos de las mismas incluyen el valor de 100% entre sus posibilidades. Las diferencias podrían explicarse además por el tiempo transcurrido entre los estudios mencionados: el muestreo del estudio publicado en 1997 se tomó fundamentalmente en la década de 1980, por lo que habría pasado una generación entre ambas muestras. En el caso del ADNmt, si bien la diferencia es menor (24,6% contra 20,4%), también es menor el tiempo transcurrido entre muestreos (el muestreo del estudio de Gascue y colaboradores [2005] fue previo a 2004). En este sentido, es de notar que los aportes indígenas tanto en el interior en general (13,4% biparental, 33,1% materno), como particularmente en el norte del país (18,9% biparental, 45,5% materno), son mayores que en Montevideo, aunque esos valores no fueron ponderados por lugar de atención, y en todos los casos, las personas atendidas en IAMC tienen valores menores de ancestría indígena que las atendidas en ASSE.

Con relación a estudios sobre la población del país, por herencia biparental se había estimado entre 10 y 14% de aporte indígena (Hidalgo, Bengochea, Abilleira, Cabrera y Alvarez, 2009; Bonilla *et al.*, 2015), por lo que el valor calculado para residentes de Montevideo está dentro del rango, mientras que el aporte materno había sido calculado en 31 a 37%

(calculado sobre datos de Pagano *et al.*, 2005; Bonilla *et al.*, 2015), siendo en este caso, más bajo en Montevideo (24,6%).

### *El aporte africano*

A diferencia del aporte indígena, el aporte africano tanto por herencia biparental como materna es relativamente homogéneo, ya sea que se compare con otros datos de Montevideo o con datos del país. El aporte africano en Uruguay había sido estimado entre 6 y 9,5% para herencia biparental y entre 5 y 9,7% para herencia materna (Hidalgo *et al.*, 2005; Pagano *et al.*, 2005; Bonilla *et al.*, 2015), mientras que el aporte biparental para Montevideo, había sido calculado en 7-9,3% (Sans *et al.*, 1997; Bonilla *et al.*, 2015), sin que hubiera datos publicados para el aporte materno. En el presente estudio, el valor estimado para aporte biparental africano (7,5%) está dentro del rango de los estudios previos, mientras que el valor de herencia materna africana (7,7%) está dentro del rango del aporte a nivel nacional ya que no hay datos de Montevideo para comparar. Al contrario de lo ocurrido con el aporte indígena, no se encontraron diferencias significativas al comparar las distintas muestras utilizadas en este trabajo, ni por región ni por lugar de atención.

### *Aporte genético, lugar de atención y nivel socioeconómico*

En primer lugar, debe aclararse que en 2008 se creó en Uruguay por el Decreto 002/2008 (Ministerio de Salud Pública, 2008), y con alcance nacional, el Fondo Nacional de Salud (FONASA). Este abarca a todos los trabajadores o dependientes de trabajadores dentro del sistema formal, los cuales tienen derecho a elegir su prestador de salud entre ASSE o IAMC. Previamente coexistían tres sistemas de salud: ASSE, donde las personas de bajos recursos recibían atención sin costo; el sistema mutual, que por el pago de una cuota mensual permitía a relativo bajo costo el acceso a los diversos servicios y medicamentos, y el sistema privado o seguros médicos, menos difundidos. El muestreo del proyecto base de nuestras muestras fue iniciado a fines del año 2007, esto es, previo a la creación del FONASA, y continuó hasta fines del 2009, un año después de la creación de este sistema. Sin embargo, el pasaje a FONASA no parece haber incidido ya que si se comparan las frecuencias de orígenes continentales de ADNmt de las mujeres entrevistadas en 2007 con las entrevistadas en 2009, estas son prácticamente idénticas. Es posible que en la actualidad, a 10 años de la implementación del sistema FONASA, esta situación se haya modificado, ya que por ejemplo en el período 2006-2010 las IAMC aumentaron 9,7% su cantidad de afiliados mientras que ASSE disminuyó 6,7% (Ministerio de Salud Pública, s/f).

Debe destacarse la diferencia existente en la ancestría indígena entre quienes se atienden en centros de salud pública con relación a los de atención mutual o privada, lo cual puede, en términos generales, relacionarse con el nivel socioeconómico. Esta diferencia se observa en todas las regiones analizadas cuando se considera la ancestría indígena y la europeo/mediterránea, si bien en el norte es menor y no significativa. En Montevideo, así como también en el sur, el aporte indígena de quienes se atienden en ASSE es mayor en relación a quienes lo hacen en IAMC. El aporte biparental indígena fue calculado en de 15,4% en los primeros y 9,5% en los segundos, y el materno en 41,2% y 18,5% respectivamente. Esta diferencia se hace a expensas del aporte europeo (51% versus 69,1% para herencia biparental media, y 50,3% versus 74,1% para herencia materna, respectivamente). Un antecedente lejano sobre esta diferencia puede encontrarse en el análisis de la frecuencia de "mancha mongólica" (zona violácea en la región del sa-



cro fundamentalmente en recién nacidos, frecuente en asiáticos, indígenas americanos y africanos). En ese estudio se había comparado la presencia del rasgo obtenida en el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" (público) con la del Centro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay (mutual), determinadas en 41,9% y 31,1% respectivamente (Sans, Mañé-Garzón y Kolski, 1991). También, se analizó la frecuencia de ese rasgo en relación al nivel socioeconómico de los niños recién nacidos en Tacuarembó; los niños con padres de nivel socioeconómico medio a alto presentaron 31% del rasgo, mientras que los de nivel bajo urbano, 64% y nivel bajo rural, 54% (Sans, 1994). Recientemente Bonilla y colaboradores (2015) observaron, para todo el país, que la mayor ancestría europea (e inversamente, la menor ancestría indígena) se asociaba con el nivel educativo alcanzado (y fundamentalmente, con el acceso a la universidad) y con el ingreso económico (mayor o menor a 750 dólares americanos mensuales). Bucheli y Cabella (2006) mencionan diferencias socioeconómicas entre descendientes de indígenas y "blancos", pero colocándolos en una situación intermedia con relación a los afrodescendientes, señalando mayores similitudes de los descendientes de indígenas con la población "de ascendencia blanca" (2006: 161). Dicho análisis se basa en la autodeclaración de ancestría de las Encuestas de Hogares de 1997 y 2006 realizadas en todo el país, donde solamente un porcentaje menor al 5% reconoció ancestría indígena.

En cuanto al aporte genético africano en Montevideo, la diferencia entre los lugares de atención fue significativa para ADN nuclear pero no para ADNmt. Existen diversos estudios sobre la desigualdad que afecta a los afrodescendientes en cuanto a indicadores sociales como educación, vivienda, empleo y tasa de pobreza, que podría extrapolarse al sistema de salud en el cual se atienden (Bucheli y Cabella, 2006; Cabella *et al.*, 2013). Estas desigualdades llevaron a la promulgación de la Ley 19.122 en el año 2013, con el fin de "favorecer su participación en las áreas educativa y laboral" (Poder Legislativo, 2013). Según datos de 2009-2010, fecha en que se realizó el muestreo, aproximadamente 46% de los afrodescendientes se atendía en IAMC, a diferencia de los no afrodescendientes cuyo porcentaje era de 66% (Intendencia de Montevideo, 2017).

Otras diferencias encontradas por lugar de atención, además de las relacionadas con el aporte indígena y africano, radican en las frecuencias de los haplogrupos mitocondriales europeo/mediterráneos H y U1-U5. En relación al primero, Bonilla *et al.* (2015) habían encontrado asociación de este haplogrupo con cáncer de mama; en el presente estudio, la frecuencia es mayor en quienes se atienden en IAMC, aún si se relaciona con el aporte europeo solamente, es decir, independientemente del total del aporte. Por otra parte, se reafirma la asociación de cáncer de mama con el haplogrupo H, de origen europeo, planteado en Bonilla *et al.* (2015) al comparar casos y controles. En el caso de los haplogrupos U1-U5, llama la atención la ausencia de estos en la muestra de IAMC; también el haplogrupo U6 es poco frecuente, pero la diferencia no es significativa. La suma de frecuencias de los haplogrupos U1 a U5 en quienes se atienden en ASSE está dentro del máximo del rango en poblaciones europeas o mediterráneas, pero la ausencia de estos haplogrupos en la muestra de IAMC no es fácil de explicar y deberá ser parte de un estudio en profundidad.

Diferencias en el origen de la población, que pueden catalogarse genéricamente como producto de desigualdades socioeconómicas, se han encontrado en distintos lugares de Latinoamérica. En Buenos Aires, Avena y colaboradores (2006) estimaron el aporte indígena biparental en 4,7% para la capital, mientras que en la periferia (segundo cinturón), donde viven migrantes y personas con bajo nivel socioeconómico, el valor fue de 33%. Un estudio más reciente, también en Argentina, en el que se analiza el aporte genético por vía paterna en muestras de instituciones de salud públicas y privadas, en este caso de las



provincias de Santiago del Estero y Tucumán, encuentra diferencias al analizar Santiago del Estero (Schwab *et al.*, 2019). En Chile también se encontraron diferencias por nivel socioeconómico, desde los estudios pioneros en colegios privados y públicos, en las frecuencias de dos rasgos dentarios: en los primeros predomina el tubérculo de Carabelli (rasgo generalmente asociado a población europea), mientras que en los segundos predomina el diente en pala (rasgo relacionado con indígenas o asiáticos); similares diferencias se encontraron en sistemas sanguíneos (Palomino *et al.* 1995, 1997, en Rothhammer y Llop, 2004). También en Chile, un estudio genómico en el que se dividió la población por nivel socioeconómico determinó la ancestría amerindia en los grupos de nivel socioeconómico más bajo (DE de la clasificación chilena) en 54%, mientras que en los de niveles socioeconómicos más altos (ABC1 de la misma clasificación) el promedio fue de 40% (ChileGenómico, s.f.). Por último, en un estudio sobre la población de Venezuela en que se consideraron dos niveles socioeconómicos en Caracas, se determinó en el más bajo, 40% indígena y 27% africano, mientras que en el más alto, 17% y 8% respectivamente (Martínez, Rodríguez-Larralde, Izaguirre y Castro de Guerra, 2007).

Otros aspectos más específicos a mencionar se relacionan con las secuencias mitocondriales y los haplogrupos. Con relación a lo primero, la baja diversidad nucleotídica en la muestra de IAMC podría deberse al mayor aporte europeo, que restringe la variabilidad a la propia de dicho continente, mientras que en la muestra de ASSE, el incremento en frecuencia de variantes indígenas y africanas la aumenta. El índice de Fu indica que la muestra de mujeres de Montevideo atendidas en IAMC es la más alejada de la neutralidad, pero debe señalarse que todas las muestras presentan índices D de Tajima y Fs de Fu (Excoffier y Lischer, 2010), significativamente alejados de la neutralidad, es decir, en todos los casos se trata de poblaciones en expansión, lo cual es esperable dado el mestizaje y las migraciones.

## CONCLUSIONES

A modo de conclusión, puede señalarse que de los resultados surge que la población de Montevideo es heterogénea y subestructurada por motivos socioeconómicos, lo cual repercute en los orígenes de los distintos aportes genéticos recibidos. Consideramos que el análisis de estos aportes, en particular el indígena, deberá ser profundizado en el futuro, ampliando el estudio al interior del Uruguay para analizar el efecto de las migraciones internas. Por otra parte, se hace un llamado de atención a la hora de obtener muestras de población representativas de una ciudad o región o valores de referencia en estudios futuros.

Por último, debe señalarse que los datos muestran cambios en la población de Montevideo en los últimos 20 años, observables en las frecuencias de haplogrupos mitocondriales así como en marcadores de herencia autosómica. Las razones de estos cambios, consistentes en un mayor aporte indígena en la actualidad, pueden ser -y seguramente son- multicausales: migraciones internas cuyo destino fue Montevideo (Calvo, 2012), diferentes comportamientos de distintos sectores de la sociedad (a nivel socioeconómico o geográfico) con relación a la natalidad y mortalidad (INE, 2011; DINEM, 2016), e incluso factores inherentes a los marcadores y métodos utilizados. Sin embargo, al presente muchos de estos factores no pueden evaluarse, en particular teniendo en cuenta que el aspecto "étnico-racial" fue registrado en el Censo de 2011 (Instituto Nacional de Estadística, 2017) luego de un siglo y medio sin datos al respecto. Estudios genéticos en las regiones del Uruguay con mayor migración a la capital, que consideren las mismas variables que las analizadas en este estudio, podrán arrojar más luz sobre estos factores.

## AGRADECIMIENTOS

A Emilia Abin, Isabel Barreto, María Julia Barboza, Ana Egaña, Paula Cancela, Silvina Heinzen, y Estela Román por la realización de gran parte del muestreo, a Rick A. Kittles por la gestión inicial del proyecto del cual se tomaron estos datos, y a Stanley Hooker por el genotipado de los AIMs.

Financiamiento: Susan G. Komen Foundation (POP0601362) y Universidade de São Paulo/ Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (processo no. 88887.160006/2017-00) (CB).

## LITERATURA CITADA

- Acosta y Lara, E. (1981). Un linaje Charrúa en Tacuarembó. *Revista Facultad Humanidades y Ciencias (Montevideo), serie Ciencias Antropológicas*, 1, 1-30.
- Alt, K. W., Knipper, C., Peters, D., Müller, W., Maurer, A. F., Kollig, I.,... von Freeden, U. (2014). Lombards on the move--an integrative study of the migration period cemetery at Szólád, Hungary. *PLoS ONE*, 9(11), e110793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110793>
- Anderson, S., Bankier, A. T., Barrell, B. G., de Bruijn, M. H., Coulson, A. R., Drouin, J.,... Young, I.G. (1981). Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*, 290, 457-465.
- Avena, S., Goicochea, A., Dugoujon, J. M., Rey, J., Dejean, C., y Carnese, F. R. (2006). Mezcla genética en la región metropolitana de Buenos Aires. *Medicina (Argentina)*, 66:113-118.
- Barrios Pintos, A. (1971). *Historia de los pueblos Orientales*. Montevideo, Uruguay: Ediciones de la Banda Oriental.
- Bonilla, C., Bertoni, B., Hidalgo, P. C., Artagaveytia, N., Ackermann, E., Barreto, I.,... Kittles, R.A. (2015). Breast cancer risk and genetic ancestry: a case-control study in Uruguay. *BMC Women's Health*, 15, 11. doi:10.1186/s12905-015-0171-8
- Bucheli, M., y Cabella, W. (2006). *El perfil demográfico y socioeconómico de la población uruguaya según su ascendencia racial*. Informe temático, Instituto Nacional de Estadística. Recuperado de: [http://www.ine.gub.uy/c/document\\_library/get\\_file?uuid=0d5d2e5d-898c-49f6-8465-c3a5b606a284&groupId=10181](http://www.ine.gub.uy/c/document_library/get_file?uuid=0d5d2e5d-898c-49f6-8465-c3a5b606a284&groupId=10181)
- Cabella, W., Nathan, M., y Tenenbaum, M. (2013). *La población afrouruguaya en el Censo 2011*. Atlas Sociodemográfico y de la Desigualdad del Uruguay. Recuperado de: [http://www.ine.gub.uy/documents/10181/34017/Atlas\\_fasciculo\\_2\\_Afrouruguayos.pdf/ec7ecb3f-ca0a-4071-b05f-28fdc-20c94e2](http://www.ine.gub.uy/documents/10181/34017/Atlas_fasciculo_2_Afrouruguayos.pdf/ec7ecb3f-ca0a-4071-b05f-28fdc-20c94e2)
- Calvo, J. J. (2012) *Uruguay: Revisión de antecedentes y análisis crítico de la situación actual en términos de corrientes migratorias*. Recuperado de: [https://observatorio.mtop.gub.uy/docs/Revision\\_de\\_antecedentes\\_y\\_analisis\\_critico.pdf](https://observatorio.mtop.gub.uy/docs/Revision_de_antecedentes_y_analisis_critico.pdf)
- Cerezo, M., Achilli, A., Olivieri, A., Perego, U. A., Gómez-Carballa, A., Brisighelli, F.,... Salas, A. (2012). Reconstructing ancient mitochondrial DNA links between Africa and Europe. *Genome Research*, 22, 821-826. Doi: 10.1101/gr.134452.111
- Chakraborty, R. (1986). Gene admixture in human populations: models and predictions. *Yearbook Physical Anthropology*, 29, 1-43. doi:10.1002/ajpa.1330290502
- Proyecto FONDEC (s.f.). *Chile Genómico*. Recuperado de <http://www.chilegenomico.cl/datos-genomicos>
- Derenko, M., Malyarchuk, B., Grzybowski, T., Denisova, G., Rogalla, U., Perkova, M.,... Zakharov, I. (2010). Origin and post-glacial dispersal of mitochondrial DNA haplogroups C and D in northern Asia. *PLoS ONE*, 5(12), e15214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015214>
- DINEM (2016). *Caracterización socioeconómica de las zonas de influencia de las Oficinas Territoriales de Montevideo*. Recuperado de [http://dinem.mides.gub.uy/innovaportal/file/61672/1/informe-otes-montevideo\\_-dinem\\_2016\\_1105\\_-version-revisada-2017.pdf](http://dinem.mides.gub.uy/innovaportal/file/61672/1/informe-otes-montevideo_-dinem_2016_1105_-version-revisada-2017.pdf)
- Excoffier, L., y Lischer, H. E. (2010). Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Molecular Ecology Resources*, 10, 564-567. doi:10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x
- Fejerman, L., Romieu, I., John, E. M., Lazcano-Ponce, E., Huntsman, S., Beckman, K. B.,... Torres-Mejía, G. (2010) European ancestry is positively associated with breast cancer risk in Mexican women. *Cancer Epidemiology Biomarkers Preview*, 19, 1074-1082. doi:10.1158/1055-9965.
- Gascue, C., Mimbacas, A., Sans, M., Gallino, J. P., Bertoni, B., Hidalgo, P.C.,... Cardoso, H. (2005). Frequencies of the four major Amerindian mtDNA haplogroups in the population of Montevideo, Uruguay. *Human Biology*, 77, 873-878. doi:10.1353/hub.2006.0015

- González Rissotto, R., y Rodríguez Varese, S. (1982) Contribución al estudio de la influencia guaraní en la formación de la sociedad uruguaya. *Revista Histórica (Uruguay)*, 54, 160-162.
- Hidalgo, P. C., Bengochea, M., Abilleira, D., Cabrera, A., y Alvarez, I. (2009) Genetic admixture estimate in the Uruguayan population based on the loci LDLR, GYPA, HBG, GC and D7S8. *International Journal of Human Genetics*, 5, 217-222.
- Instituto Nacional de Estadística (2017). *Anuario Estadístico 2017*. Recuperado de <http://www.ine.gub.uy/documents/10181/496405/Anuario+2017.pdf>.
- Intendencia de Montevideo (2017). *Informe socioeconómico: población afrodescendiente. Unidad de Estadística*. Recuperado de [http://montevideo.gub.uy/sites/default/files/biblioteca/informepoblacionafrodescendiente20062016\\_0.pdf](http://montevideo.gub.uy/sites/default/files/biblioteca/informepoblacionafrodescendiente20062016_0.pdf).
- Isola, E. (1975). *La Esclavitud en el Uruguay desde sus comienzos hasta su extinción (1943-1852)*. Montevideo, Uruguay: Talleres Gráficos Monteverde y Cia.
- López, J. M. (1986). *Approche historique et culturelle a la formation sociale et a l'identité uruguayenne*. (Tesis de Doctorado de Tercer Ciclo). Université de La Sorbonne Nouvelle, Paris.
- Magalhães de Carvalho, A. M., y Michelena, M. (2017). Reflexiones sobre los esencialismos en la antropología uruguaya: una etnografía invertida. *Conversaciones del Cono Sur. Reemergencia indígena en los países del Plata: Los casos de Uruguay y de Argentina*, 3, 1-10. Recuperado de <https://conosur-conversaciones.wordpress.com/volumen-3-numero-1/>
- Martínez, H., Rodríguez-Larralde, A., Izaguirre, M. H., y Castro de Guerra, D. (2007). Admixture estimates for Caracas, Venezuela, based on autosomal, Y-chromosome, and mtDNA markers. *Human Biology*, 79, 201-213. doi:10.1353/hub.2007.0032.
- Martínez-Cruzado, J. C., Toro-Labrador, G., Viera-Vera, J., Rivera-Vega, M. Y., Startek, J., Latorre-Esteves, M.,... Valencia-Rivera, P. (2005). Reconstructing the population history of Puerto Rico by means of mtDNA phylogeographic analysis. *American Journal of Physical Anthropology*, 128, 131-155. doi:10.1002/ajpa.20108
- Miller, M. P. (1997). *R x C: Program for the analysis of contingency tables*. Recuperado de <http://www.marksgeneticssoftware.net/rxc.htm>
- Ministerio de Salud Pública (2008). *Decreto 002/2008*. Recuperado de [https://www.bps.gub.uy/bps/file/6419/1/996\\_dec.\\_2-008\\_de\\_08-01-2008.pdf](https://www.bps.gub.uy/bps/file/6419/1/996_dec._2-008_de_08-01-2008.pdf)
- Ministerio de Salud Pública. (s.f.). *Desempeño de los prestadores integrales del SNIS*. Recuperado de: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/Desempe%C3%B1o%20Sectorial%202010-%202014.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Desempe%C3%B1o%20Sectorial%202010-%202014.pdf)
- Nicholas, K. B., y Nicholas, H. B. (1997). *GeneDoc: a tool for editing and annotating multiple sequence alignments*. Recuperado de <https://genedoc.software.informer.com/2.7/>
- Oyhenart-Perera, M. (1976). Los estudios dermatoglíficos en el Uruguay. *Revista Uruguaya de Patología Clínica y Microbiología*, 14, 10-23.
- Pagano, S., Sans, M., Pimenoff, V., Cantera, A. M., Alvarez, J. C., Lorente, J. A.,... Sajantila, A. (2005). Assessment of HV1 and HV2 mtDNA variation for forensic purposes in an Uruguayan population sample. *Journal of Forensic Sciences*, 50, 1239-1242
- Palanichamy, M. G., Zhang, C. L., Mitra, B., Malyarchuk, B., Derenko, M., Chaudhuri, T. K.,... Zhang, Y. P. (2010). Mitochondrial haplogroup N1a phylogeography, with implication to the origin of European farmers. *BMC evolutionary biology*, 10, 304. doi:10.1186/1471-2148-10-304
- Poder Legislativo. (2013). *Ley 19.122*. Recuperado de <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp8027486.htm>
- Pritchard, J. K., Stephens, M., y Donnelly, P. (2000). Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics*, 155, 945-959.
- Ribeiro, D. (1969). *Las Américas y la civilización*. Buenos Aires, Argentina: Centro Editor de América Latina.

- Richards, M., Macaulay, V., Hickey, E., Vega, E., Sykes, B., Guida, V.,... Bandelt, H. J. (2000). Tracing European founder lineages in the Near Eastern mtDNA pool. *American Journal of Human Genetics*, 675, 1251-1276. doi:10.1016/S0002-9297(07)62954-1
- Rodríguez, E. M. (2017). Excepcionalidad uruguaya y reemergencia charrúa. *Conversaciones del Cono Sur. Reemergencia indígena en los países del Plata: Los casos de Uruguay y de Argentina*, 3, 1-8. Recuperado de <https://conosurconversaciones.wordpress.com/volumen-3-numero-1/>
- Rothhammer, F., y Llop, E. (2004). *Poblaciones chilenas: cuatro décadas de investigaciones bioantropológicas*. Santiago de Chile, Chile: Editorial Universitaria.
- Sans, M. (1994). *Estudio genético e histórico de la población del Departamento de Tacuarembó, Uruguay*. (Tesis de Doctorado). PEDECIBA-Facultad de Ciencias, Montevideo.
- Sans, M. (2009). "Raza". Adscripción étnica y genética en Uruguay. *Runa*, 30, 163-174.
- Sans, M. (2017). Identidad perdida: discordancias entre la "identidad genética" y la autoadcripción indígena en el Uruguay. *Conversaciones del Cono Sur. Reemergencia indígena en los países del Plata: Los casos de Uruguay y de Argentina*, 3, 1-6. Recuperado de: <https://conosurconversaciones.wordpress.com/volumen-3-numero-1/>
- Sans, M., Mañé-Garzón, F., y Kolski, R. (1991). Utilización de marcadores bioantropológicos para el estudio de la mezcla racial en la población uruguaya. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Antropología Biológica (Chile)*, 1, 72-85.
- Sans, M., Figueiro, G., Ackermann, E., Barreto, I., Egaña, A., Bertoni, B.,... Hidalgo, P.C. (2011). Mitochondrial DNA in Basque descendants from the city of Trinidad, Uruguay: Uruguayan- or Basque-like population? *Human Biology*, 83, 55-70. doi:10.3378/027.083.0104.
- Sans, M., Figueiro, G., y Hidalgo, P.C. (2012). A new mitochondrial C1 lineage from the prehistory of Uruguay: population genocide, ethnocide, and continuity. *Human Biology*, 84, 287-305. doi:10.3378/027.084.030.
- Sans, M., Mones, P., Figueiro, G., Barreto, I. Motti, J. M. B., Coble, M. D.,... Hidalgo, P. C. (2015). The mitochondrial DNA history of a former native american village in northern Uruguay. *American Journal of Human Biology*, 27, 407-416. doi:10.1002/ajhb.22667.
- Sans, M., Salzano, F. M., y Chakraborty, R. (1997). Historical genetics in Uruguay: estimates of biological origins and their problems. *Human Biology*, 69, 161-170.
- Schwab, M. E., Smeldy, L., Medina, J., Beltramo, J., Sepúlveda, P.P., Alfaro Gómez, E. L.,... Sala, C. 2019. Variabilidad de linajes paternos en dos poblaciones del noroeste argentino: Santiago del Estero y Tucumán. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 21. doi:10.24215/18536387e002
- Soares, P., Ermini, L., Thomson, N., Mormina, M., Rito, T., Röhl, A.,... & Richards, M. B. (2009). Correcting for purifying selection: an improved human mitochondrial molecular clock. *American journal of human genetics*, 84(6), 740-759. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.05.001>
- Tian, C., Hinds, D. A., Shigeta, R., Kittles, R., Ballinger, D. G., y Seldin, M. F. (2006). A genomewide single-nucleotide-polymorphism panel with high ancestry information for African American admixture mapping. *American Journal of Human Genetics*, 79, 640-649. <https://doi.org/10.1086/507954>
- van Oven, M. y Kayser, M. (2009). Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Human Mutation*, 30, E386-94. doi:10.1002/humu.20921.
- Vigilant, L., Pennington, R., Harpending, H., Kocher, T. D., y Wilson, A. C. (1989). Mitochondrial DNA sequences in single hairs from a southern African population. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 86, 9350-9354.
- Weir, B. S. 1996. *Genetics data analysis*. Sunderland, MA, United States: Sinauer Associates.
- Weissensteiner, H., Pacher, D., Kloss-Brandstätter, A., Forer, L., Specht, G., Bandelt, H. J.,... Schönherr, S. (2016). HaploGrep 2: mitochondrial haplogroup classification in the era of high-throughput sequencing. *Nucleic Acids Research*, 44, 58-63. doi:10.1093/nar/gkw233.
- Zar, J. H. 1999. *Biostatistical analysis*. 4ta. Edición. Delhi, India: Pearson Education.