



**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO ANTROPOLÓGICO DE LAS NUEVAS POBLACIONES DE  
SIERRA MORENA. COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN ANDALUZA  
AUTÓCTONA Y GERMÁNICA, MEDIANTE EL ESTUDIO DEL  
POLIMORFISMO HLA DE CLASE I**

**Juan Díaz Oller**

**Septiembre 1989**

## AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Diego de los Santos López, Profesor Titular del Área de Cirugía de la Facultad de Medicina de Sevilla y Jefe de Sección en el Dpto. de Cirugía del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Director de este Trabajo que se presenta como Tesis, a quien recurrí en momentos muy difíciles, por su aliento y estímulo definitivo, que nunca podré agradecer suficientemente, como alumno y como amigo.

Al Doctor Antonio Núñez Roldán, Profesor Asociado de Inmunología y Jefe del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla, Director de este Trabajo que se presenta como Tesis, por su inestimable orientación, labor docente y disponibilidad absoluta en su realización.

Al Dr. Florentino Sánchez García, Médico Adjunto del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla, responsable de la unidad de Inmunogenética, por su labor efectiva, cotidiana, que tan amablemente ha ejercido conmigo, y que tan importante ha sido para la realización del trabajo.

Al Dr. Carrillo de Albornoz, Director Gerente del Hospital San Agustín, de Linares, por las facilidades que me dio para poder

realizar el presente trabajo.

A mis compañeros Médicos del Servicio de Cirugía del Hospital San Agustín, de Linares, especialmente al Jefe del Servicio, el Dr. Aljama P. de la Lastra, que tanto han colaborado en la facilitación del trabajo asistencial, para que se pudiera realizar este de investigación, con el magistral asesoramiento del Jefe y amigo.

Al Dr. Nicolau Castro, Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital San Agustín, de Linares, quien con su Tesis Doctoral previa y consejos, tanto me ha ayudado y animado.

A los compañeros Médicos, ATS, Auxiliares de Clínica y Administrativas del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla, especialmente a D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Luisa Garzón García, D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Isabel Magariños Ramírez y D<sup>a</sup>. Antonia Torres Núñez, por el especial cariño con que acogieron el Trabajo y su directa ayuda en la elaboración de las muestras.

A los compañeros Médicos, ATS y Auxiliares de Clínica, del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital San Agustín, de Linares, en especial al Jefe del Servicio el Dr. Mateos García, por la colaboración en las extracciones y primeros pasos del proceso de muestras.

A los Sres. Concejales de Sanidad de Linares y La Carolina, quienes me mostraron su interés en el proyecto, apoyando su

realización.

Al Dr. Marín, del Dpto. de Genética de la Facultad de Biológicas de Sevilla, quien amablemente nos facilitó la infraestructura informática de la Facultad de Biológicas de Madrid para determinar las Distancias Génicas.

A los Sres. ATS de La Carolina (Servicio de Urgencias) y Guarromán, por su ayuda en las extracciones de muestras en sus respectivas Ciudades.

A D. Juan Sánchez Caballero, Cronista Oficial de Linares, por su interés y amabilidad en la búsqueda y localización de la bibliografía que me ha entregado.

A D. José M<sup>a</sup> Suárez Gallego, Cronista Oficial de Guarromán, por la bibliografía facilitada.

A D. Carlos Sánchez Martínez, por su interés en la localización de las familias apropiadas en La Carolina, y por la bibliografía aportada.

Al Dr. Martínez Moreno, por su generoso ofrecimiento en la utilización de su infraestructura informática.

A Juan David Tutosaus Gómez, colega y fundamentalmente amigo,

y a Inmaculada por su inestimable hospitalidad y amistad.

A D. Santiago Fernández Martínez, por la perfección en los gráficos efectuados.

A las familias de la Nuevas Poblaciones de Sierra Morena (La Carolina, Guarromán, Carboneros, Navas de Tolosa y Acebuchal), que ofrecieron las muestras sanguíneas necesarias para realizar este estudio.

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN.

1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL. MOTIVACIÓN DEL TRABAJO.

1.2. INMUNOGENÉTICA DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA) .

1.2.1. Conceptos generales.

1.2.2. Los Talleres Internacionales de Histocompatibilidad.

1.2.3. Sistema HLA y genética de poblaciones.

1.3. ANÁLISIS HISTÓRICO-GEOGRÁFICO DE LAS NUEVAS POBLACIONES DE SIERRA MORENA.

2. OBJETIVOS.

3. DISEÑO EXPERIMENTAL.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. POBLACIÓN ESTUDIADA.

4.2. MÉTODOS.

4.2.1. Aislamiento de linfocitos.

4.2.2. Tipaje HLA.

4.2.3. Frecuencias génicas o alélicas.

4.2.4. Frecuencias haplotípicas.

4.2.5. Desequilibrios de asociación.

4.2.6. Distancias genéticas.

## 5. RESULTADOS.

### 5.1. ANTIGENOS HLA EN LA POBLACIÓN ANDALUZA AUTÓCTONA.

5.1.1. Frecuencias alélicas (F.A.).

5.1.2. Frecuencias haplotípicas.

5.1.3. Asociaciones gaméticas preferentes.

### 5.2. ANTIGENOS HLA EN LA POBLACIÓN DE SIERRA MORENA.

5.2.1. Frecuencias alélicas (F.A.).

5.2.2. Frecuencias haplotípicas (F.H.).

5.2.3. Asociaciones gaméticas preferentes.

### 5.3. COMPARACIÓN DE LAS POBLACIONES ANDALUZA AUTÓCTONA, DE SIERRA MORENA Y GERMÁNICA ACTUAL.



6. DISCUSIÓN.

7. CONCLUSIONES.

8. RESUMEN.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1. INTRODUCCIÓN GENERAL. MOTIVACIÓN DEL TRABAJO.

Uno de los aspectos mas destacados de los antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad humano (el sistema HLA) es que cada población muestra una distribución característica de las frecuencias de los diferentes alelos. Su enorme polimorfismo, que puede estimarse en varios billones de combinaciones gaméticas posibles, lo hacen el sistema mas útil para el estudio de la genética de poblaciones humanas.

El sistema HLA está compuesto por una serie de genes estrechamente ligados (supergen), localizados en el brazo corto del sexto par de cromosomas. Cada uno de los loci que lo componen muestra un grado de polimorfismo considerable. Además de ello, la composición de un haplotipo (conjunto de alelos, uno por cada locus, que son codificados por un simple cromosoma), no se realiza al azar. Existen determinadas asociaciones gaméticas que son típicas de cada población. Sin embargo, la generación de estas asociaciones representa una incógnita aun no resuelta entre los expertos en genética humana. Para unos, estarían en relación con la existencia de determinados genes de respuesta inmune asociados al sistema HLA, que han permitido su selección preferente. Para

otros autores, los haplotipos HLA "extendidos" son el resultado de mezclas de poblaciones diferentes como consecuencia de migraciones antiguas. De cualquier manera, ninguna de estas hipótesis ha sido convenientemente probada.

En la Sierra Morena, se produjo hace más de doscientos años una inmigración procedente de poblaciones de Europa Central. Estos colonizadores, cuyo número original puede estimarse en algo menos de 5.000 individuos, se han ido mezclando a lo largo de este período con la población autóctona. La población resultante, constituye pues un modelo para estudiar la dinámica de la población en lo referente al sistema HLA y puede ayudarnos a entender la generación de asociaciones gaméticas preferentes, aspecto este aun no resuelto por los estudiosos de la genética de poblaciones.

El estudio comparativo de las estructuras genéticas HLA de este núcleo de población de origen germánico-centroeuropeo, en nuestra zona, con la población autóctona andaluza y germánica-centroeuropea pura, nos permitirá conocer además el grado de mezcla que haya podido existir entre las dos poblaciones coexistentes.

## 1.2. INMUNOGENETICA DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATILIDAD (HLA).

### 1.2.1. CONCEPTOS GENERALES.

En la superficie de la casi totalidad de las células del organismo humano, se encuentran moléculas que presentan una enorme variabilidad de unos individuos a otros y que configuran un sistema que está considerado el mayor polimorfismo genético que existe. Dichas moléculas son reconocidas como extrañas cuando, en el curso de un trasplante de órganos o de una transfusión sanguínea, se ponen en contacto con el sistema inmune del receptor, lo que determina una respuesta inmunitaria encaminada a la eliminación del injerto. Es por ello que las citadas moléculas son denominadas antígenos de trasplante o antígenos de histocompatibilidad.

En todas las especies que se han estudiado, ha podido demostrarse la existencia de un sistema de antígenos de histocompatibilidad. En el hombre, los estudios realizados han permitido conocer en profundidad la bioquímica, genética y fisiología de los antígenos del trasplante, que reciben el nombre de antígenos HLA ("Human Leukocyte-A").

Los antígenos HLA son codificados por un grupo de genes

estrechamente ligados en el brazo corto del cromosoma 6. Los genes HLA que gobiernan la expresión de los antígenos mas extensamente expresados (antígenos HLA de clase I) son los genes HLA-A, B y C. Cada uno presenta un gran polimorfismo, habiéndose descrito la existencia de 24 tipos distintos (alelos) HLA-A, 52 HLA-B y 11 alelos HLA-C.

Cada cromosoma humano contiene información para la síntesis de un antígeno HLA-A, otro HLA-B y otro HLA-C, que configuran un haplotipo HLA. Lógicamente, cada individuo muestra dos haplotipos (uno por cromosoma) que constituyen el genotipo HLA. Sin embargo, cuando se estudian los antígenos HLA de un individuo aislado, no puede saberse a qué cromosoma corresponden los antígenos que se encuentran ni cuales son las combinaciones haplotípicas. El conjunto de los antígenos HLA definidos en un individuo se denomina fenotipo HLA. Por ello se necesita estudiar a varios elementos de una familia para conocer como están dispuestos los haplotipos y genotipos HLA en esa familia.

Por ejemplo, si el fenotipo del padre es A1, A3; B5, B8; Cw1, Cw3; el de la madre A2, A23; B12, B8; Cw2, Cw4; y el del hijo A1, A2; B5, B8; Cw1, Cw4, el genotipo del hijo estará compuesto por los haplotipos A1-B5-Cw1 y A2-B8-Cw4.

Las moléculas HLA de clase I son glicoproteínas sólidamente ancladas en la membrana celular. Están constituidas

por una cadena pesada de 45.000 daltons de pm, que atraviesa la membrana celular y que se halla asociada de forma no covalente a la cadena ligera, la beta-2-microglobulina.

La cadena ligera (beta-2-microglobulina) está codificada por un gen del cromosoma 15 compuesto de tres exones (PARNES y SEIDMAN, 1982) y es completamente extracelular. Su estructura parece ser constante en la especie humana y recuerda mucho a la de los dominios de las inmunoglobulinas.

Las variaciones entre los diferentes alelos residen en la cadena pesada. LÓPEZ DE CASTRO y cols. (1979) estudiaron la estructura de la molécula HLA-B7. La cadena pesada de B7 consta de 339 aminoácidos. Una asparragina en la posición 86 representa el lugar de unión de una cadena hidrocarbonada que contiene manosa, fucosa, galactosa, N-acetil-glucosamina y algunos residuos de ácido siálico. La molécula contiene dos puentes disulfuro intracatenarios, uno entre los aminoácidos 101 y 164 y el otro entre los aminoácidos 203 y 259. Una zona hidrófoba, intramembranosa, se halla entre las posiciones 284 y 304 y, por último, el extremo carboxi-terminal está compuesto por 31 aminoácidos y constituye la región intracitoplasmática.

Las moléculas de clase I están organizadas en tres dominios extracelulares denominados Ó1, Ó2 y Ó3, que contienen 90 aminoácidos cada uno (STROMINGER y cols. 1981). En general, los

antígenos de clase I son ricos en plegamientos beta que representan el 75% de la molécula.

El descubrimiento del sistema HLA se debe a Jean DAUSSET que, por este hallazgo mereció el Premio Nóbel de Medicina en 1980. Tratando de demostrar autoanticuerpos anti-leucocitarios, DAUSSET y NENNA en 1.952, mezclando suero de un enfermo politransfundido, con leucocitos de una médula normal, tuvo la sorpresa de constatar la aparición de enormes aglutinantes, llegando a la conclusión de que esta reacción era debida a la presencia de aloanticuerpos en el suero, ya que estos eran inactivos contra los leucocitos del donante siendo en cambio activos contra una parte únicamente de la población (DAUSSET, J. 1954), (MIESCHER P. y FAUCONNET. 1.954). Un estudio sistemático de los anticuerpos desarrollados después de la transfusión fue realizada por la técnica de la leuco-aglutinación y la primera especificidad HLA (MAC) fue detectada utilizando seis sueros que reaccionaban de una forma similar. (DAUSSET, J. 1.958).

En 1.958, VAN ROOD y cols. y PAYNE y ROLF (1958), descubrieron independientemente la extrema frecuencia de los anticuerpos antileucocitarios en el suero de las mujeres multíparas.

La introducción del análisis por ordenador ayudó a resolver lo inexplicable de las reacciones serológicas. VAN ROOD y

VAN LOEUWEN en 1.963 describieron dos entidades, 4A y 4B, que se comportaban más o menos como alelos. PAYNE y cols. en 1.964, trabajando con sueros de mujeres multíparas describen dos especificidades de la serie HLA-A, LA1 y LA2 que se comportan en los estudios de población como elementos de un sistema alélico.



### 1.2.2. LOS TALLERES INTERNACIONALES DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

El rápido avance en el conocimiento del sistema HLA se debe sin duda a la cooperación que siempre ha existido entre los diferentes laboratorios de todo el mundo interesados por el mismo. Dicha colaboración se ha desarrollado en el marco de sucesivos Talleres Internacionales de Histocompatibilidad donde los distintos equipos han intercambiado reactivos e ideas lo que ha supuesto un ejemplo de cooperación científica verdaderamente ejemplar.

A Bernard AMOS se le debe el haber organizado el primer taller en 1.964 durante el cual los diferentes equipos compararon sus técnicas y sus sueros. El segundo taller fue dirigido por J.J. VAN ROOD en 1.965, permitiendo describir diferentes especificidades comunes a varios equipos.

En razón de las asociaciones positivas y negativas entre estas especificidades, DAUSSET e IVANYI en 1.965, postularon que todas pertenecían a un único sistema genético complejo, análogo al sistema H-2, que denominaron Hu-1.

El tercer taller fue organizado en 1.967 por CEPPELLINI. El estudio de once familias condujo a aceptar el concepto de un sistema único. Ninguna recombinación fue encontrada entre las especificidades en estas familias (CEPPELLINI y cols. 1.967). Pronto

un número suficiente de familias informativas fue estudiado para probar la transmisión alélica de las especificidades de una primera serie y de una segunda serie alélica (DAUSSET y cols. 1968), (KISSMEYER-NIELSEN y cols. 1.968), (SINGAL y cols. 1.968).

Gracias al análisis de los resultados obtenidos en trescientas familias tipadas con los mismos reactivos, en el curso del 4º taller organizado por TERASAKI en 1.970, se estableció el concepto de un sistema único formado por loci polialélicos estrechamente unidos. También en esta época, un suero, el AJ, había sugerido a SANDBERG y cols. en 1.970, la posibilidad de que existiese un tercer locus (HLA-C).

En 1.972 los progresos serológicos y genéticos del sistema HLA fueron suficientes para permitir efectuar una gran encuesta serológica. Esto tuvo lugar en el 5º taller organizado por J. DAUSSET, que confirmó los hallazgos en los caucasoides y los extendió a las demás poblaciones en función de las frecuencias génicas.

En 1.975, el 6º taller organizado por KISSMEYER-NIELSEN, aportó una nueva dimensión, la de un locus (HLA-D) estrechamente unido a los tres primeros, responsable de la reacción de proliferación en cultivo linfocitario mixto.

El 7º taller (1.977), bajo la dirección de W. BODMER,

confirmó claramente la existencia de antígenos expresados en los linfocitos B y no en los linfocitos T ni en las plaquetas.

En el mismo taller, la serie alélica DR compuesta por siete alelos (DR1 a DR7) fue reconocida internacionalmente.

El 8° taller (1.980), dirigido por TERASAKI, permitió definir los desequilibrios de unión mas importantes y subrayó la importancia de la preinmunización transfusional para los éxitos de los trasplantes de riñón.

Entre el 8° y el 9° taller (1.984), gracias a la utilización simultánea de técnicas serológicas, bioquímicas y de inmunología celular, se han descrito nuevas series de la región HLA-D, la serie DQ(DC o DS) y la serie DP(8B). Estos conocimientos han podido en gran parte ser aclarados en el curso del 9° taller dirigido por E. ALBERT y W. MAYR.

Actualmente conocemos la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de los antígenos de clase I, así como de las cadenas pesadas y ligeras de los antígenos de clase II.

En la región D se distinguen ahora tres subregiones DP(SB), DQ(DC,DS,MB) y DR, contando cada una un cierto número de genes alfa y beta, algunos de los cuales no da lugar a la expresión de productos (seudogenes).

Ciertos antígenos son característicos de ciertas etnias. el Aw34 se encuentra más frecuentemente en la población asiática y presenta una fuerte reacción cruzada con A10; Aw36 y Aw43 no se han encontrado más que en la población negroide.

El antígeno Th, presentado por WOLF en 1.975 como una variante de A32, ha sido encontrado en la población negroide estudiada en el curso del 9º Workshop, pero no ha sido confirmado como variante de A32.

Además, el antígeno negroides Da(6) ó K5 ha sido llamado Bw70 y subdividido en Bw71(BU) y Bw72(SV).

Algunos antígenos caracterizan ciertas etnias. La población japonesa está particularmente bien estudiada; Bw54 es la forma japonesa de Bw22, y Bw59 es la forma japonesa de B8.

El antígeno Bw48 es frecuente entre los esquimales y los indios de América del norte. En la población negra, una variante de Bw22 ha sido llamada G21 OT (CAMPBELL y cols. 1.984). La frecuencia del o de los antígenos HLA-B "blancos" es variable según las etnias.

La definición serológica de la serie HLA-C ha sido difícil por su estrecha unión con la serie HLA-B. Así los alo-

anticuerpos anti-HLA-C estaban confundidos con los alo-anticuerpos anti-HLA-B. La prueba definitiva de la independencia de las dos series fue aportada por las pruebas de redistribución de antígenos (capping) en la superficie celular: los anticuerpos dirigidos contra las moléculas portadoras de la especificidad B introducidas en la membrana de la célula, no bloquea la citotoxicidad dirigida contra las moléculas portadoras de la especificidad Cw que quedan distribuidas al azar sobre toda la superficie celular.

Se describen actualmente once especificidades Cw (Tabla 1). Todas ellas guardan su "w" incluso las que están bien definidas, con el fin de no producir confusión con los factores del complemento.

Algunas subdivisiones de Cw3 han sido propuestas: Cw3.1 en desequilibrio de asociación con Bw55 y Cw3.2 en desequilibrio con Bw58 y Bw60. En la población china ha sido descrita una tercera subdivisión del antígeno Cw3, CSH1 en desequilibrio de asociación con Bw46. La presencia de esta nueva subdivisión permite explicar la presencia aparente de dos especificidades Cw1 y Cw3 sobre el mismo haplotipo, ya que los antisueros que definen CSH1 contienen por otra parte anticuerpos Cw1.

Los estudios familiares han mostrado que existen un fuerte desequilibrio de asociación entre Cw y HLA-B: Cw1 asociado a B5, Bw56 y B27, Cw2 a B27 y Bw61, Cw3 a Bw60 B15 y Cw8, descrito

por CARVALHO en 1.979, asociado a B14.

TABLA 1

LISTA DE LAS ESPECIFICIDADES HLA-A, B y C

<u>HLA-A</u>	<u>HLA-B</u>	<u>HLA-C</u>
A1	B5	B51 ( 5) Cw1
A2	B7	Bw52 ( 5) Cw2
A3	B8	Bw53 Cw3
A9	B12	Bw54 (w22) Cw4
A10	B13	Bw55 (w22) Cw5
A11	B14	Bw56 (w22) Cw6
Aw19	B15	Bw57 ( 17) Cw7
A23 ( 9)	B16	Bw58 ( 17) Cw8
A24 ( 9)	B17	Bw59 Cw9 (w3)
A25 ( 10)	B18	Bw60 ( 40) Cw10 (w3)
A26 ( 10)	B21	Bw61 ( 40) Cw11
A28	Bw22	Bw62 ( 15)
A29 (w19)	B27	Bw63 ( 15)
A30 (w19)	B35	Bw64 ( 14)
A31 (w19)	B37	Bw65 ( 14)
A32 (w19)	B38 (16)	Bw67
Aw33 (w19)	B39 (16)	Bw70
Aw34 ( 10)	B40	Bw71 (w70)
Aw36	Bw41	Bw72 (w70)
Aw43	Bw42	Bw73
Aw66 ( 10)	B44 (12)	Bw75 ( 15)
Aw68 ( 28)	B45 (12)	Bw76 ( 15)
Aw69 ( 29)	Bw46	Bw77 ( 15)
Aw74 (w19)	Bw47	
	Bw48	
	B49 (21)	Bw4
	Bw50 (21)	Bw6

### 1.2.3. SISTEMA HLA Y GENÉTICA DE POBLACIONES.

El sistema HLA es muy interesante para los genetistas de población gracias a dos propiedades: el extremo polimorfismo y la presencia de numerosos genes estrechamente unidos en el cromosoma 6.

Si admitimos la existencia de 24,52,11,9 y 20 alelos correspondientes a los loci HLA-A,B,C,DQ y DR, es posible calcular en 2.471.040 el número de combinaciones cromosómicas o haplotipos posibles. Así se comprende la precisión con la que un individuo es identificado por su fórmula genotípica HLA y una población por sus frecuencias génicas HLA.

Además de los genes HLA-A,B,C,DQ y DR son conocidos otros genes polimorfos en la misma región cromosómica que codifican los antígenos de clase III: el proactivador del C3, C2, C4A, C4B y GLO. Actualmente es posible reconocer 13 alelos para C4A,22 para C4B,11 para C3 y 4 para C2. Así, al menos 10 genes polimorfos se encuentran en una pequeña región cromosómica correspondiente a una millonésima del genoma humano.

Existen asociaciones preferenciales (o repulsiones) entre un alelo de un locus y un alelo de otro locus llamadas desequilibrios de asociación ( $\Delta$ ) o asociaciones gaméticas. Estos desequilibrios abren una nueva vía de investigación para los genetistas: pueden expresar una reliquia de asociación correspondiente al patrimonio genético de poblaciones ancestrales, o bien son el reflejo de factores supresores del equilibrio: selección natural, migraciones humanas o aislamiento de poblaciones, permitiendo tener una visión genética de la historia de la humanidad.

Después de un trabajo multicéntrico internacional (DAUSSET y COLOMBANI, 1.972), tipando 54 poblaciones diferentes con los mismos sueros, fue posible construir cartas geográficas de acuerdo a la distribución de los alelos HLA en dichas poblaciones. Posteriormente el estudio de los alelos A y B, fue extendido a los genes C, DQ y DR por BODMER en 1.977 y TERASAKI y cols. en 1.980. Estos estudios muestran que algunos genes se encuentran más frecuentemente en algunas poblaciones: HLA-A1 en los Caucasoides, HLA-Aw36, HLA-Aw43 y HLA-Bw42 en los Negroides, HLA-Aw33 en los Indonesios y HLA-B21 en el contorno mediterráneo (Fig. 1).

A partir de las frecuencias génicas es posible calcular las distancias genéticas entre poblaciones. Se han



propuesto diferentes métodos (DEGOS y cols. 1972, PIAZZA y VIGANOTTI, 1.972), y se han construido reagrupamientos, siguiendo generalmente los reagrupamientos étnicos e incluso una cierta concordancia entre las distancias génicas y geográficas ha podido ser descrita (DEGOS y DAUSSET, 1.975, GREENACRE y DEGOS, 1.977, Fig. 1). Algunos autores han investigado por estas distancias génicas, la reconstrucción de árboles filogenéticos, considerando los apareamientos posibles entre poblaciones (PIAZZA et VIGANOTTI, 1.972). Estos árboles filogenéticos deben ser interpretados con precaución, puesto que otros parámetros que hacen variar las frecuencias génicas no son considerados (selección, deriva, migración).

Es llamativo apreciar por estos estudios, que para los genes HLA-A y B el mundo se divide principalmente en dos: los Caucasoides y los Negroides, de una parte, y los Mongoloides (Amarillos, Extremo-Orientales) y los Australoides de otra.

Apreciando los análisis multifactoriales del reparto de genes HLA-A y B en el mundo, y considerando que las diferencias siguiendo las longitudes son debidas a las migraciones, mientras que las diferencias siguiendo la latitud son debidas a la selección y a las migraciones, PIAZZA y cols. (1.980), han encontrado que las migraciones explican al menos el 88% de la diversidad (longitud), mientras que las diferencias siguiendo la latitud son pequeñas (12%).

En Europa ha sido posible por análisis multifactoriales, apreciar diferencias entre regiones, e incluso en la Europa occidental, (GREENACRE y DEGOS 1.977), las distancias entre poblaciones, calculadas por las diferencias génicas HLA, son prácticamente idénticas a las distancias geográficas (Figura 2).

Un estudio más completo de toda Europa incluyendo 21 alelos HLA y 17 genes no HLA, ha permitido reconstruir las grandes líneas de diferencias genéticas entre poblaciones (MENOZZI y cols. 1.978). Este estudio ha mostrado que el sistema HLA se basta por sí sólo para definir estas diferencias.

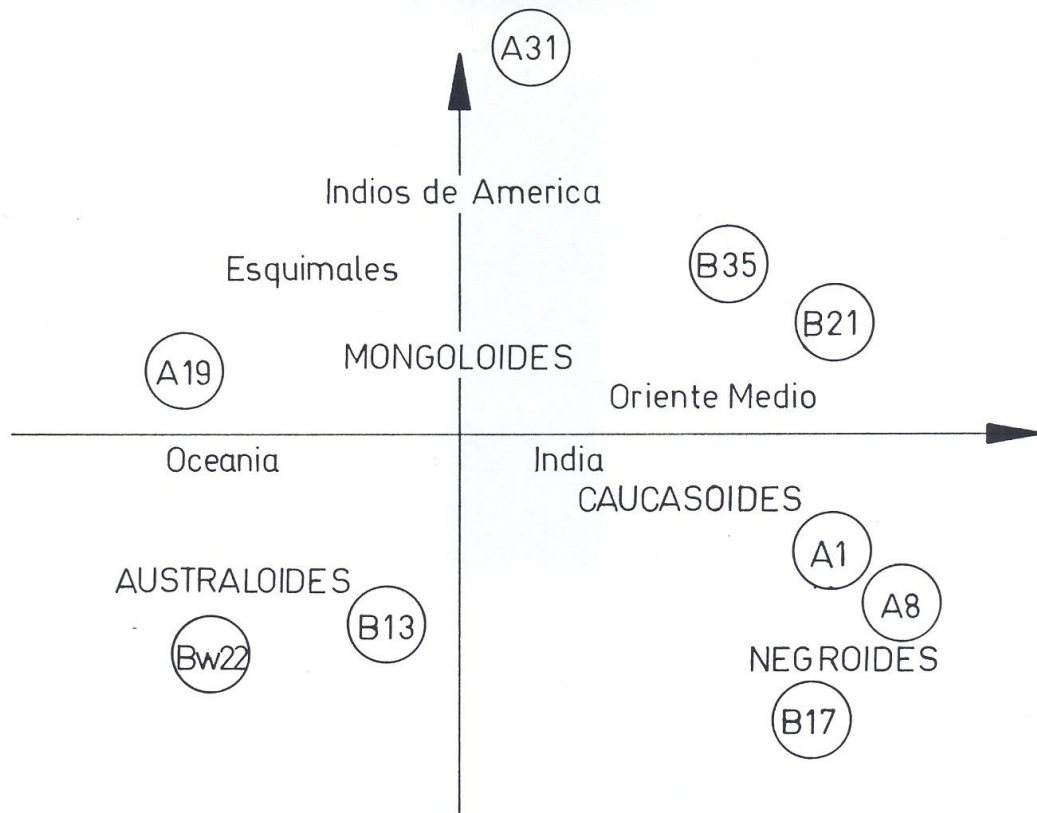


Fig. 1.- Distribución de las poblaciones mundiales según sus frecuencias HLA de clase I.

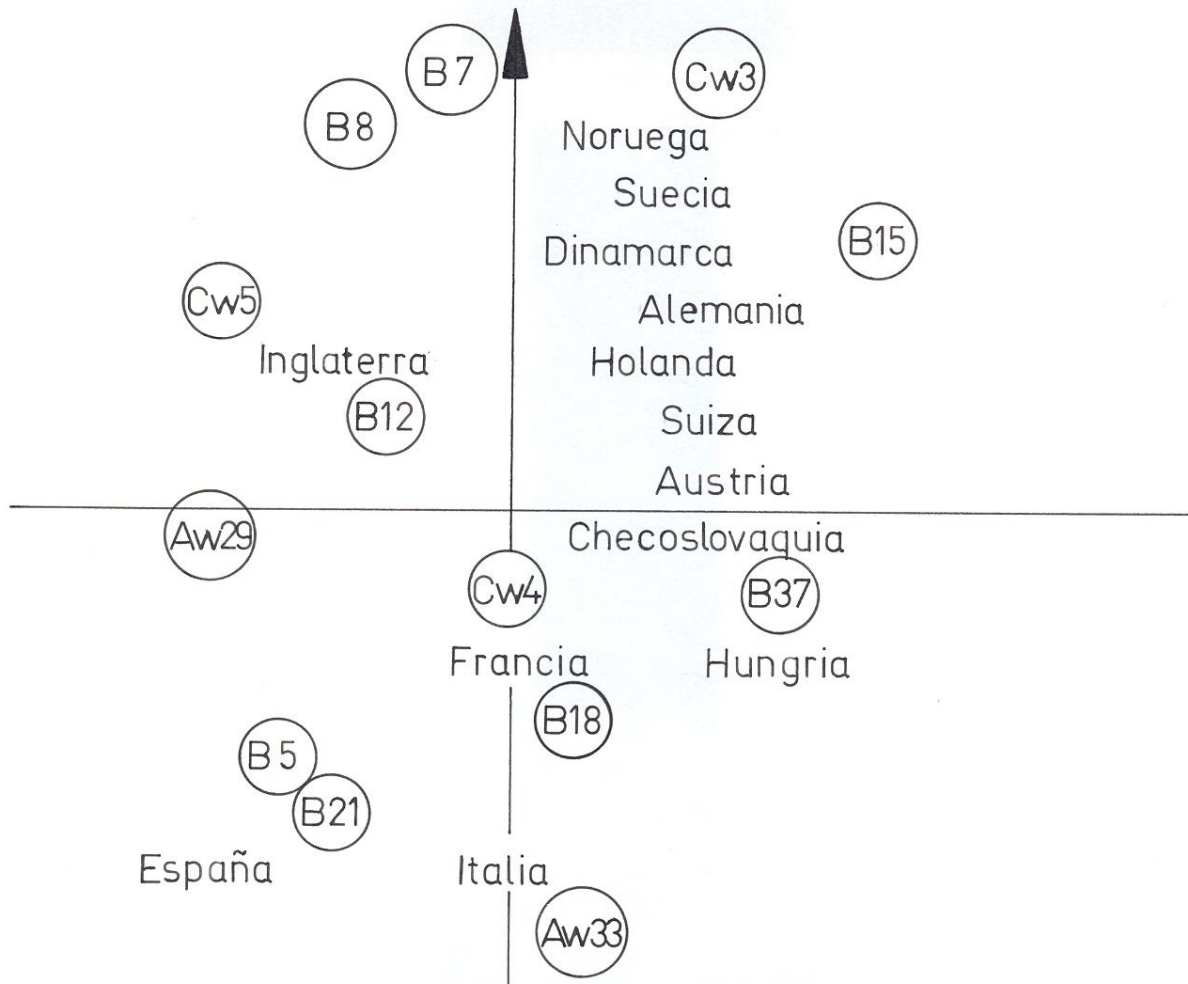


Fig. 2.- Distribución de las poblaciones europeas de acuerdo a sus frecuencias HLA de clase I.

### 1.3. ANÁLISIS HISTÓRICO-GEOGRÁFICO DE LAS NUEVAS POBLACIONES DE SIERRA MORENA.

En la segunda mitad del siglo XVIII, la inteligencia española manifiesta la agudeza de la crítica y la fecundidad de su creación. ORTEGA Y GASSET (1984) ha podido decir que el siglo XVIII es el menos español de todos los historiados; si esta afirmación de Ortega es para señalar la discrepancia entre los valores tradicionales de España y el incentivo que por modernidad extranjerizante dominaba en los reformadores españoles del siglo XVIII, es reproche que, con casi doscientos años más, cabe imputar a la generación de nuestro contemporáneo.

El siglo XVIII podrá ser el menos español de nuestra Historia, pero es el más europeo, que es tanto como decir el más universal. España entra en el siglo XVIII con un grupo de hombres eminentes que cambian la vida social y política.

SARRAILH.J (1957) agota en un estudio histórico la dedicación de la minoría selecta a examinar y pedir la reforma legal y económica de los privilegios de las "clases nobles"; a despertar en el pueblo la fe en la cultura y el despego de la rutina; difundir la enseñanza y la educación: crear las sociedades económicas; estimular las relaciones con el extranjero sintiéndose conscientes de una comunidad europea; establecer los fundamentos de un nuevo espíritu científico. A esta gran obra se dedican Feijoo, Torres Villarroel, Cavanilles, Campomanes, Meléndez Valdés, Floridablanca, Aranda, Capmany y Jovellanos, como hombres destacados y brillantes, y junto a ellos muchos más que en los diversos reinos de las Españas sienten el rumor de los nuevos tiempos. Hay un afán de renovación, y fruto de ese anhelo es la colonización interior de España, como una nueva forma de vida social y económica, preocupaciones que mueven la entusiasta actividad de Olavide.

La reforma económica era primordial; las gentes de la Ilustración le dedican sus más inteligentes preferencias. Se plantea como urgente "un nuevo ordenamiento económico, y a él se subordina incluso la reforma cultural" (PALACIO ATARD, V. 1964), y así ya en el reinado de Fernando VI, existen proyectos de colonización basados en los precedentes, que se produjeron al expulsar a los moriscos, y como en el precedente de Felipe V, con el cardenal Belluga, que realizó con éxito la colonización de la zona de Alicante, previo saneamiento de pantanos y saladeros, en el bajo Segura, que pudieron servir como experiencia de la repoblación de Andalucía, ya que bajo el gobierno de Ensenada en 1752, se pensó en traer colonos católicos holandeses, valones e irlandeses, a esta zona, pero su caída frustró estos proyectos (Archivo del Ayuntamiento de La Carlota).

Aunque las primeras normas o programas agrarios los articula Campomanes, es reinando Carlos III cuando se encomienda la realización de los proyectos agrarios, que empiezan siendo concepciones de tipo idealista. Estamos en un país del siglo XVIII en que la agricultura lo es todo; el noventa por ciento de la población vive o quiere vivir de la agricultura, por tanto, se piensa más sobre el campo que para la industria, y así lo continúan pensando cien años más tarde los escritores políticos españoles, como JOAQUIN COSTA (1902).

Como parte del programa agrario, existe, unido a otras necesidades de seguridad y población, la colonización de los enormes latifundios por distribución de tierras y limitación de los privilegios ganaderos de la Mesta.

Todos los Estados modernos han conocido situaciones político-agrarias similares, como iniciales de su constitución, y sobre ello, en su libro "Leyes Agrarias", J. RUBIO GONZÁLEZ (1961), escribe: "En España, la prolongada guerra de Reconquista lleva en sus motivaciones espirituales otras económicas... A medida que las fuerzas guerreras van invadiendo y apoderándose de tierras de infieles, los reyes las conceden, bien a sus nobles y capitanes, bien a órdenes religiosas o monasterios". Para combatir el latifundio clerical y aristocrático se estudian, por los hombres del reinado precedente a Carlos III, varios sistemas, siendo el acometido con mayor entusiasmo el de poblar y colonizar, y para ello se precisaba de población extranjera. El arbitrio propuesto por algunos de trasladar población asturiana a la despoblada Andalucía no era operación hábil y se optó por la recluta de extraños.

En 1766, durante el reinado de Carlos III, toma estado oficial el asunto de la colonización de Sierra Morena, escuchando y encomendando la obra a Aranda, Campomanes y Olavide, con las ideas que sobre la reforma agraria había expuesto Campomanes y que eran doctrina en los doctos reformadores de la época.



En 1777 crea Carlos III la Real Junta de Caridad. Los proyectos del Rey coinciden con los de las Sociedades Económicas de Amigos del País, de las que Campomanes es el impulsor más entusiasta.

Aranda y Campomanes ponen en contacto a Gaspar de Thürriegel con Muzquiz para formalizar un contrato. Thürriegel, natural de Baviera era un aventurero que en 1763 se había presentado al embajador de España en Holanda para proponerle la contratación de colonos para las posesiones españolas en América. El contrato es finalmente autorizado por el Rey el 28 de Febrero de 1767, y es redactado en lengua alemana y latina para introducir en España 6.000 colonos extranjeros aceptando a Thürriegel como empresario único, al que se pagarían 326 reales por cada persona introducida por él en España. Miguel de Muzquiz es el que da forma al contrato: "Por Real Cédula de 2 de Abril de 1767 se sirvió S.M. aprobar a consulta del Consejo de 28 de Febrero la propuesta que hizo don Juan Gaspar de Thürriegel". Nos remitimos a la obra de RUBIO GONZÁLEZ (1967): "Historia de una ciudad: La Carolina", donde se detallan los documentos previos al Contrato y el Contrato propiamente dicho.

Todos los historiadores de Carlos III consultados se encuentran perplejos por el hecho de que el día 2 de Abril de 1767 el Rey firmó dos documentos históricos aparentemente distintos, pero evidentemente de un trascendental significado. "El extrañamiento de los Regulares de la Compañía de Jesús de todos los dominios de España e Indias, y ocupación de sus temporalidades" y "Aprobar a consulta del Consejo de Castilla de 28 de Febrero la propuesta que hizo Don Juan Gaspar de Thürriegel...".

Ferrer del Río, en su obra sobre Carlos III dice de esta fecha: "... y así, el 2 de Abril de 1767, pudo Carlos III, juntamente al extrañamiento de unos cuatro mil jesuitas, admitir a 6.000 colonos" (RUBIO GONZÁLEZ, J. 1967).

Inmediatamente Thürriegel organizó su viaje a Frankfurt con propaganda en francés editada en Madrid. Ya contratado como enganchador, comienza una vida llena de riesgos y dificultades, pero plena de éxito. Ofrece un paraíso en su gestión publicitaria, y en un folleto de doce páginas en alemán oferta lo siguiente:

"Hay un cofre pleno de riquezas que ha abierto S.M. el Rey español, como uno de los Reyes más ricos, para todos los labradores y artesanos, aprendices y oficiales, jóvenes y viejos, solteros y casados, todos los cuales siempre podrán sacar riquezas de ese cofre. Dinero, ganado, cabras, ovejas, cerdos, aves de corral, maíz, cereales y todos los otros productos de la tierra. Casas, campos de labranza, bosques y todos los instrumentos de trabajo que sean precisos. Todo esto lo tendrán si leen las condiciones que siguen y las aceptan: 1° Viaje gratis. 2° Irán a pueblos de 20 a 30 casas. 3° Cada familia recibirá una casa de 60 a 62 pies de ancho por largo y ayudará a terminarla. 4° Recibirán 50 fanegas de la tierra para labrar y plantar viñas y árboles frutales. 5° Cada tres o cuatro pueblos tendrán prados comunales para el ganado. 6° A cada familia se le facilitarán los utensilios que precisen para la agricultura o su oficio. 7° A cada familia se le darán 2 vacas, 5 ovejas, 5 cabras, 5 gallinas y un gallo y un cerdo para crianza. 8° En el primer año recibirán alimentos y semillas. 9° Se les ayudará a construirse la casa. 10° Habrá un libro registro de la propiedad en el que se anotará la de cada familia. 11° Podrán edificarse por sí su casa. 12° Todo lo transmitirán a sus hijos, con la obligación de conservarlo bien. 13° Durante los diez primeros años no tendrán que pagar impuestos. 14° Estarán sometidos a las leyes españolas. 15° Tendrán sacerdotes de su propio idioma hasta que aprendan el español. 16° Serán tratados con la mayor generosidad y benevolencia y con especial protección del Consejo de Castilla, y 17° Si se deciden a

pasar a España disfrutarán de las ventajas de vivir en un país en el que encontrarán un paraíso, con vinos exquisitos, frutas inimaginables, etc."

Se fechaba en Madrid, 15 de Abril de 1767. A esto se agregaba una explicación geográfica de España y la ruta a seguir. Se les aseguraba comida y dinero para el camino; se les daba un croquis del itinerario y además, un breve vocabulario con la fonética adecuada de los lugares franceses y españoles por donde habían de pasar. Nombró Thürriegel sus agentes en Alemania, Suiza, Flandes, Saboya, Italia y Francia.

La propaganda surte un efecto fantástico, los jóvenes se enardecen ilusionados por venir a este paraíso y corren a inscribirse; la afluencia es tal, que las autoridades de cada país se alarman y comienzan las prohibiciones y castigos. Se encarcela a los agentes de Thürriegel y a los seducidos artesanos y campesinos que desean venir a España. En Lucerna se pone precio a la persona de Thürriegel, ofreciendo 300 florines por su cabeza.

Para sacar a los reclutados e introducirlos en España se llega incluso a organizar peregrinaciones hacia el Monasterio de Montserrat en Cataluña.

Van a llegar los colonos y hay que recibirlos en una sociedad que vive bajo reglas muy precisas.

Se ha pensado fundar ciudades y se empieza por una ley reguladora de fundación y de la vida futura en la sociedad en que han de vivir los fundadores, y es por eso que, principalmente, Campomanes y Olavide redactan la "Instrucción" de la Colonización".

Se trata de poblar una región despoblada; realizar una reforma agraria dando a los pobladores tierras y franquicias; evitar el que las tierras mejoradas vengán, por la libre voluntad del beneficiado, a caer en el "dominio de las manos muertas". "Las manos muertas" tienen posesiones inmensas, incultas, improductivas por múltiples razones y causas, la más importante el no tener "manos vivas", brazos útiles para trabajarlas, pues los agricultores quieren trabajar lo suyo y no lo ajeno; se quiere asegurar la vía de Madrid a Cádiz. El gobierno elige las reglas; el gobierno transmite las órdenes a sus funcionarios, diseminados por todos los territorios de la monarquía. Ello es inviable con una red caminera en pésimo estado (MENENDEZ PIDAL, R. 1951). En 1761, según J. UZTARIZ (1968) se acometerá definitivamente el desarrollo de la infraestructura viaria. El comercio con América es fundamental para el sustento económico de la nación y la pieza clave es el eje Cádiz-Madrid; la ruta es lenta y peligrosa (RODRÍGUEZ CAMPOMANES, P. 1761). La travesía por la Sierra Morena jiennense, con un trazado tortuoso, de fuertes desniveles, multitud de vericuetos, demanda una urgente solución. Un primer paso consiste en subsanar los inconvenientes que presentan los despoblados de la zona.

Se quieren artesanos y labradores; que todos sepan leer y escribir y conozcan y practiquen la religión del Estado y de la nación: la católica.

Estas son las ideas que inspiran la colonización y están impresas en la "Instrucción", que es el código fundacional por el que han de regirse y guardarse las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena bajo la capitalidad de La Carolina.

El nacimiento de las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena y Andalucía se produce en circunstancias sumamente favorables. Monarcas y gobernantes son conscientes de la necesidad de incrementar la población; de incrementar el número de vasallos (ALCÁZAR MOLINA, C. 1930). Los efectos negativos que ocasionan los despoblados, la escasa población, son repetidamente denunciados. Se genera un clima propicio. A esta toma de conciencia, se uniría la voluntad del ejecutivo borbónico por buscar soluciones al problema. El consejo de Castilla canaliza las propuestas repobladoras y dictamina; el monarca absoluto tendrá la última palabra.

Ante estos informes, el 13 de Noviembre de 1766, Muzquiz remite al Conde de Aranda, Gobernador del Consejo de Castilla, una carta adjuntándolos, y en la que se propone enviar los colonos a Sierra Morena (Archivo Histórico Nacional, A.H.N.).

Por primera vez se habla de Sierra Morena; el inductor no es otro que el Secretario de Estado y del Despacho de Hacienda, a cuya Secretaría iba a corresponder la financiación. La resolución del Consejo de Castilla se emitirá el 18 de Enero de 1767. El expediente pasará a manos de Pedro Rodríguez Campomanes, en su calidad de Fiscal, para que fije las condiciones de la contrata con Thürriegel, el 20 de Febrero de 1767, sin precisar los lugares exactos a repoblar. (RUBIO GONZÁLEZ, J. 1967 y RUIZ GONZÁLEZ, J. E. 1986).

Campomanes remite las condiciones estipuladas con Thürriegel, el 22 de Febrero de 1767 a Ignacio Esteban de Igareda (A.H.N.). Las condiciones están en manos del Monarca y sus ministros. El 26 de Marzo de 1767 se emite la Real Resolución aprobando la proposición del Consejo y en la que Carlos III espera que se le proponga cómo han de ser conducidos y en qué terrenos de Sierra Morena van a ser asentados los colonos. (A.H.N.). El 30 de Marzo se ordena a Campomanes que acepte y formalice la contrata ante el Escribano de Diligencias del Consejo y Thürriegel (A.H.N.). La Real Célula de S.M. aprueba la introducción de seis mil colonos, y es impresa en castellano y en latín, en dos columnas paralelas, el día 2 de Abril de 1767 (A.H.N.).



Sobre las condiciones y conveniencia de aceptar la propuesta, la respuesta del Consejo de Castilla había sido rotunda en la conveniencia pero imprecisa en las condiciones. La improvisación preside cualquier acto. El Monarca, como antes lo hiciera Fernando VI, mostrará su preocupación y ordenará al Consejo una reglamentación más amplia y precisa. Por primera vez, el 15 de Mayo de 1767, se fijarán los posibles lugares (A.H.N.).

Tras nombrar a Pablo de Olavide como Superintendente de las Nuevas Poblaciones que habrían de hacerse (12 de Junio de 1767), el día 5 de Julio se emitirá la Real Cédula de S.M. que contiene la Instrucción y Fuero de Población (A.H.N.), publicada en la Gaceta de Madrid el 4 de Agosto siguiente.

A finales de Agosto, por carta que Olavide dirige a Muzquiz, (A.H.N.) consta que las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena comenzaban a ser una realidad.

El orden de prioridad en la colonización estableció la primicia para Sierra Morena, en segundo lugar para el desierto de La Parrilla y en último lugar para el paraje denominado La Monclova (Archivos del Ayuntamiento de La Carlota).

Los primeros pobladores fueron en su inmensa mayoría germánicos, aunque hay que destacar pequeños grupos de flamencos, franceses, italianos y suizos.

El duro choque impuesto por la realidad, consecuencia de una naturaleza hostil y de la conocida improvisación con que se inició la empresa colonizadora, junto con la deficiente calidad de gran parte de la población extranjera, ocasionaron muy pronto bajas considerables entre los colonos, pues unos sucumbieron por enfermedad y otros desertaron. Como referencia, SUAREZ GALLEGO (1988), recoge un comentario de la época, en el libro de ALCÁZAR MOLINA, C.: "El Obispo de Jaén reconoce la realidad de haber existido la epidemia, y él mismo presencia como huyen las gentes del Hospital de Venta de Linares (antes es llamado Hospicio) por el hedor, que hacia que sus inmediaciones fueran inhabitables. El cura de Guarromán asegura que el cementerio de aquella localidad está ya a punto de llenarse...".

Las tercianas (paludismo) hicieron tal estrago que en 1768 se registraron 203 fallecimientos, mientras que solo se produjeron 35 nacimientos, y entre los años 1767-1781, 772 defunciones y 477 nacimientos, con un crecimiento vegetativo de -295 (datos referidos a Guarromán, extraídos de los libros parroquiales por SUAREZ GALLEGO (1988), calculándose que el primer año pereció la tercera parte de los colonos llegados (SÁNCHEZ MARTINEZ, C. 1982a).

En un principio estos colonos se alojaron en el Monasterio de la Peñuela, único edificio que existía a su llegada. Después empezaron la construcción de la futura ciudad de La Carolina y demás núcleos de población de Sierra Morena, tales como Guarromán, Carboneros, Santa Elena, Aldeaquemada, Arquillos, Montizón, además de las aldeas que existían a sus alrededores: La Isabela, La Fernandina, Navas de Tolosa, El Altico, Acebuchal, etc. (SENA MEDINA ,G. 1981, DOMÍNGUEZ ORTIZ A y CUENCA TORIBIO J.M. 1980).

Las grandes dificultades antes descritas de inicio de la colonización, llegan a su culminación en el 1768, en el que se agravó el estado sanitario y junto a las tercianas aparece el tifus (fiebre tifoidea?, ¿tifus exantemático?). Los datos sobre el funcionamiento del Hospital de la Venta de Linares, en Navas de Tolosa, que estaba concebido para atender a los habitantes de las Nuevas Poblaciones, permite seguir la marcha estadística del curso de las epidemias desde Diciembre de 1767 a Enero de 1769, en que el número de estancias mensuales pasa de 362 a 5.248 en Septiembre de 1768 y quedar en 2.553 en Enero de 1769. (DOMÍNGUEZ ORTIZ,A. y CUENCA TORIBIO,J.M.; GONZÁLEZ MONSALVE, M. 1981).

En 1778 no vivían sino la tercera parte de los inmigrantes alemanes. En 1788 solo vive la quinta parte de los inmigrantes alemanes. En 1800 solo vivía la décima parte.

Gracias al médico de La Carolina Dr. SANZ MONSALVE (1905), licenciado el día 16 de Noviembre de 1877, podemos saber más detalles de estas gentes de origen germánico en las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena. Hace una descripción de los caracteres físicos de los habitantes del lugar: "Los primeros pobladores de estas colonias, caracterizados por sus estaturas elevadas, blancura de piel, pelo rubio y facciones anchas y pronunciadas, eran distintos a los actuales". Después del movimiento comercial que siguió a la apertura de la carretera general de Andalucía, atrajo bastantes castellanos, y posteriormente la industria minera, a la parte más numerosa de la hoy población, que procedía de Almería y la Alpujarra".

"Los naturales cruzamientos al constituirse en familias, dan tipos que no se corresponden con ninguno de los tres orígenes: en general, puede asegurarse que es de talla regular, de facciones perfectas, de fuerza muscular media y de agilidad extraordinaria. Paulatinamente se va apreciando la pérdida del vigor y la salud, al parecer por su trabajo en la mina".

Igualmente nos dice lo siguiente: "Dos grandes oleadas de emigración se relatan por las gentes de más de cincuenta años; una hacia el año 1.861 y otra 1.892. La primera al inaugurarse el servicio de Postas, y la otra coincidiendo con la gran crisis de la minería. Las gentes marcharon a otros puntos del país, o a Argelia y Brasil."

En 1.769 existen un total de 18 establecimientos-aldeas y feligresías y se han construido 1.043 casas; se han plantado 623.108 olivos y 265.771 pies de viñas, así como 2.222 higueras. De 1.535 familias, 1.283 son extranjeras y 248 españolas, con una población total de 6.585 personas. No hay detalles concretos en relación con La Peñuela, aunque sí cabe decir sobre ella algo que no puede pasar desapercibido. En 1.579 estuvo en ese convento San Juan de la Cruz, donde escribe su tratado de Las Cautelas y estrofas del Cántico Espiritual y Subida al Monte Carmelo.

El estudio de la dinámica de la población permite delimitar a dos grandes grupos para facilitar su valoración diferente: La dinámica externa, desde la llegada de los primeros colonos extranjeros hasta el fin de la misma (1.767 - 1.769) y la dinámica interna, desde el fin de la anterior hasta 1.835, fecha en la que se suprime el Fuero de Población (RUIZ GONZÁLEZ, J.E. 1986).

Dinámica Externa: (1.767-1.769)

Tan solo existe un dato puntual conocido que permita datar la llegada de los primeros colonos a Sierra Morena. Se trata de una carta fechada en 1.804, de unos colonos españoles asentados en Guarromán, y el texto es el siguiente (A.H.N.):

"...Por los años de 1767, en 24 días del mes de Agosto, llegaron las primeras familias extranjeras a estas Poblaciones, en el que fue nuestro padre comisionado para recibirlos y colocarlos, y sucesivamente fueron llegando, recibándose y colocándose en barracones..."

Existen referencias dispersas de los Comisionados en las diferentes Cajas de llegada (ALCAZAR MOLINA, C. 1930), pudiéndose obtener un primer balance parcial por esta y otras certificaciones (A.H.N.):

a) Certificado de Almería: 2.882 colonos hasta Febrero de 1.768.

b) Certificado de Almagro: 452 colonos hasta Febrero de 1.768.

Todos estos colonos pasaron a las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena. Hasta el 4 de Septiembre de 1768, no se ordenaría a Tavares, Comisionado en la Caja de Almería, que los futuros que llegasen dejaran de ir a Sierra Morena; irían a La Parrilla, en las Nuevas Poblaciones de Andalucía. A finales de Febrero de 1.768, el número de colonos en Sierra Morena ascendía a 2.314, ya que la mortalidad supuso un tercio de los llegados hasta esa fecha (A.H.N.), por las causas que se han especificado previamente.

Tras la experiencia de Thürriegel, otro asentista firmó una nueva contrata el 20 de Mayo de 1768, el suizo Yauch, que se comprometió a traer 100 familias de su misma nacionalidad, que llegarían a Málaga, Almería y Almagro (A.H.N.):

a) Certificados de Almería: 58 personas de las que 3 son excluidas (8 de Diciembre de 1.768).

b) Certificado de Málaga: 283 personas, de las que 6 son excluidas (Julio de 1.769).

c) Certificado de Almagro: 30 personas (Septiembre de 1.769).

Suponían un total de 454 personas, es decir, las 100 familias estipuladas en el contrato a una media de 4-5 por familia.

Por último, un certificado de la Caja de Almería, de 23 de Marzo de 1.769, notifica la llegada hasta esa fecha de 1.085 colonos pertenecientes a la contrata de Thürriegel. (RUIZ GONZÁLEZ, J.E. 1986).

Computadas las certificaciones, se obtiene entre ambas contratas una cifra de 4.873 colonos extranjeros introducidos en España. En un memorial fechado el 3 de Julio de 1.769 (A.H.N.), Thürriegel hará balance de su actuación y reclamará el pago por parte de la Corona.

El 12 de Julio de 1.769, el subdelegado de las Nuevas Poblaciones de Andalucía, Fernando de Quintanilla, escribe al Visitador del Gobierno, Pérez Valiente, informándole que han llegado un total de 7.064 colonos y "se esperan muchos más".

El 20 de Julio de 1.769 se produciría el final (oficial) de esta dinámica externa (A.H.N.).

Dinámica Interna: (1.769-1.835).

Según CAPEL MARGARITO (1970), en 1.769, las familias extranjeras suponían el 88.5 %, lo que da una idea del número creciente de familias españolas.



Se carece de estudios puntuales sobre los primeros años de la colonización (SÁNCHEZ MARTINEZ, 1982b). En 1777, ya puede hablarse de cifras precisas para la población de Sierra Morena (A.H.N.):

- 356 familias (40.3 %) "... son útiles, bien establecidas, con bienes propios..."

- 263 familias (29.8 %) "... que no tienen igual ventaja ...con algunos medios que se les suministren podrán subsistir..."

- 264 familias (29.9 %) "... enteramente infelices... convendría echarlos del trabajo de la labranza..."

También da cuenta el referido informe de 94 familias de artesanos y menestrales, que unido al cómputo anterior nos proporciona una cifra global de 977 familias, que a una media de 4,28 miembros por familia nos da una cifra aproximada de 4.181 personas.

Para 1.779 se cuenta con un estadillo oficial de gran fiabilidad. El "Resumen General" corresponde al 20 de Marzo de 1.779 (A.H.N.), aunque solo se refiere a aquellas familias que disponen de alguna suerte para labrantío, por lo que se puede apreciar cierta estabilidad demográfica para ese trienio: 885 familias, 3.792 individuos a 4.28 personas de media. precisando:

- 391 familias son extranjeras - 1.673 personas - 44.1%.

- 494 familias son españolas - 2.114 personas - 55.9 %.

A estas cifras se añaden 54 familias extranjeras más que viven de sus oficios e industrias, pudiendo estimarse en torno a las 4.100-4.200 personas, situándose entonces en 47.3% el porcentaje de familias extranjeras y las españolas en 52.7 %.

Otro Resumen General nos proporciona datos sobre la población existente en el 1.789 (A.H.N.), reflejando 1.251 familias de las que 781 son labradoras y 470 se dedican a otros menesteres, con una población de 4.607 personas con una media de 3.68 miembros/familia. El 67.2% son españolas y el 32.8% extranjeras.

A la vista de lo expresado, el factor más significativo es el descenso considerable del número de familias extranjeras sustituidas paulatinamente por las españolas. Los casamientos entre extranjeros/as y españoles/as, originaria un grupo familiar que se desconoce a qué grupo (español o extranjero) sería asignado. De cualquier forma, el descenso de familias extranjeras es notorio y nada extraño por cuanto ellas soportaron el peso más costoso de la repoblación (desmontes, transportes, construcciones, siembras, falta de aclimatación con aumento de la susceptibilidad a las epidemias). El contexto general tiende a la baja tras el trienio más o menos estable de 1.787 - 89.

Esta situación demográfica se constata plenamente en el Censo de Godoy (Biblioteca Nacional, B.N.), en el que refiriéndose al estado general de las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena y Andalucía en 1.797, constata globalmente para los dos núcleos de población (hasta ahora las cifras eran solo de las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena), una cifra de solo 6.196 personas, y según una minuciosa descripción realizada por dos colonos de Guarromán en 1.804 (A.H.N.) la situación pormenorizada de cada uno de los asentamientos era calamitosa, siendo devastados por unos y otros contendientes, quedando la población sensiblemente diezmada (POLO ALCOCER, P. 1983).

Para el año 1.835, según el Diccionario histórico-geográfico de MADUZ, se estima la población en torno a las 5.500 personas, si bien ALCAZAR MOLINA (1930) refiere 16.375. La población se mantuvo en una cifra máxima, que a la luz de los datos presentados se estima en unas 7.000 personas aproximadamente.

Entre las corrientes inmigratorias se citan las venidas de las provincias de Albacete y Ciudad Real a los trabajos de agricultura, y las procedentes de Teruel, Cuenca, y Guadalajara a la industria del carbón de madera, y la de Almería y Granada para la minería. (SANZ MONSALVE, P.).

SANZ MONSALVE también nos da cuenta de las epidemias sufridas por esta población a finales del XIX y principios del presente siglo: Gripe en 1.896 y 1.901, Viruela en 1.897, Difteria en 1.897 y Sarampión en 1.904, que diezmaron nuevamente estos lugares.

Dentro de la inmigración interna, no podemos olvidar a los catalanes y valencianos (SENA MEDINA, G. y SÁNCHEZ MARTINEZ C. 1982), que vinieron de Argenton, Esparraguera, Tarrasa y otras. Estos españoles eran hortelanos, zapateros, maestros, cuchilleros, carpinteros, latoneros, etc... y a todos se les dio la ya sabida parcela (SÁNCHEZ MARTINEZ C.).

La obra colonizadora contemplaría las siguientes poblaciones (ESPINALT y GARCÍA, B. 1789): La Carolina, con sus aldeas: Fernandina, Isabela, Navas de Tolosa, Ocho Casas, Vista Alegre; Carboneros, con sus aldeas: Acebuchar, Los Cuellos, La Escolástica y La Mesa; Guarromán, con sus aldeas: El Altico, Martín Malo, Los Ríos, Rumblar; Santa Elena, con sus aldeas: Las Correderas, La Aliseda, El Portazgo, Miranda del Rey y Venta Nueva; Arquillos el Nuevo, con sus aldeas: El Porrosillo y Arquillos el Viejo; Montizón, con sus aldeas: Aldeahermosa y Venta de los Santos; Aldeaquemada, con sus aldeas: Buenos Aires y Santa Cruz. En la década de los ochenta, por indicación de Carlos Lemaur y Joaquín Itúrbide, se crearía Concepción de Almuradiel. (RUIZ GONZÁLEZ J.E. 1986).

Los últimos datos de que disponemos sobre la procedencia de los pobladores en los distintos asentamientos, nos los proporcionan libros de Repartimiento de Suertes hasta los primeros años del siglo XIX y recogido en Historia de Andalucía de los Profesores DOMÍNGUEZ ORTIZ Y CUENCA TORIBIO (1980):

- La Carolina: De un total de 163 asientos, 102 son españoles, 54 alemanes, 3 franceses y 1 portugués, lo que supone que el 62.57% eran españoles, el 33.12% alemanes y el 4.31% de otras nacionalidades.

- Guarromán: De un total de 117 asientos, 80 son españoles, 34 alemanes, 1 flamenco, 1 portugués y 1 italiano, lo que supone el 68.37 % de españoles, el 29.05 % de alemanes y el 2.58 % de otras nacionalidades.

- Aldeaquemada: De un total de 96 asientos, 63 son españoles, 27 alemanes, 3 italianos y 1 francés, lo que supone un 65,62% de españoles, un 28,12% de alemanes y un 6,36% de otras nacionalidades.

- Arquillos: De un total de 86 asientos, 63 son españoles, 20 alemanes, 2 franceses y un piamontés, lo que supone el 73.25% de españoles, el 23.25% de alemanes y el resto de otras nacionalidades.

- Rumblar: De un total de 33 asientos, 27 son españoles y 6 alemanes, lo que supone un 81.81% de españoles y un 18.18% de alemanes.

- Carboneros: De un total de 108 asientos, 62 son españoles, 41 alemanes y el resto de otras nacionalidades, lo que supone un 57.4% de españoles, y un 37.96% de alemanes.

En el Siglo XVIII, Catalina de Rusia creó colonias alemanas en su Imperio y como tales alemanes vivieron, hasta que en 1942 Stalin liquidó el "hecho diferencial". Núcleos semejantes se asentaron en Hungría y son la causa de esa dualidad germánico-magiar que conturba la vida de la nación. En Andalucía la llegada y posterior establecimiento de los colonos nunca supuso un conflicto.

## 2. OBJETIVOS.

Los objetivos que pretendemos cubrir en el presente trabajo son los siguientes:

1. Estudiar la distribución de los antígenos HLA de clase I en las nuevas poblaciones de Sierra Morena generadas tras la colonización de estas tierras por familias de origen germánico.

2. Estudiar un número similar de familias de origen andaluz autóctono para analizar las asociaciones gaméticas significativas en esta población.

3. Comparar los resultados obtenidos en la población de Sierra Morena con los observados en las dos poblaciones originales (andaluza y germánica). Utilizaremos los datos de la población germánica descritos en el IX Taller Internacional de Histocompatibilidad celebrado en Munich en 1984.



Esta comparación nos permitirá conocer si la población actual de Sierra Morena muestra características propias así como el grado de relación que presenta con respecto a las dos poblaciones originales.

4. Medir la distancia genética existente entre las tres poblaciones citadas para conocer sus relaciones genéticas globales.

5. Conocer si la existencia de asociaciones gaméticas preferentes en la población de Sierra Morena es fruto de la dinámica de poblaciones por la mezcla de dos poblaciones diferentes o bien obedece a mecanismos intrínsecos (presencia de genes de respuesta inmune, dificultad de producción de entrecruzamientos ("hot spots"), etc.).

### 3. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Para cubrir los objetivos propuestos, estudiaremos los antígenos HLA de clase I, pertenecientes a las series alélicas A, B y C en una muestra de 50 familias de origen germánico, procedentes de las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena, fundadas por Carlos III hace 222 años, con una mayoría de colonos germánico-centroeuropeos.

A partir de los datos familiares, se obtendrán las frecuencias génicas o alélicas, las frecuencias haplotípicas y las asociaciones gaméticas más significativas de esta población.

En cada familia se estudiarán los padres y, al menos, un hijo. Solamente los datos de los padres serán utilizados para los cálculos. Los datos correspondientes a los hijos nos servirán para la determinación de los haplotipos paternos.

Estos resultados serán comparados a los obtenidos en un número igual de familias representativas de la población Andaluza autóctona, en las que se efectuará el mismo tipo de análisis.

Por último, los resultados de ambas investigaciones serán comparados con las frecuencias HLA de la población germánica actual procedentes de los datos del IX Taller Internacional de Histocompatibilidad (Munich, 1984).

De esta manera podremos conocer el grado de relación genética de la población de Sierra Morena con la andaluza autóctona por un lado y con la germánica original por otro, al objeto de analizar el grado de mezcla así como la posible aparición de asociaciones gaméticas preferentes nuevas, como resultado de la mezcla de las dos poblaciones originales (andaluza y germánica).

#### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

##### 4.1. POBLACIÓN ESTUDIADA.-

Se ha estudiado una muestra de 50 familias de origen germánico, en las que al menos existe un apellido de tal origen hasta en la tercera generación, demostrado en la investigación realizada sobre las partidas de Bautismo o Defunción de los Archivos Parroquiales que no han sido destruidos, correspondientes a los lugares de las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena de donde proceden las familias.

De entre las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena, y por razones técnicas, se han escogido las siguientes poblaciones: La Carolina, Navas de Tolosa, Carboneros, Acebuchal y Guarromán.

En la Carolina, al estar destruido su Archivo Parroquial, los datos obtenidos proceden del libro de Repartimiento de las Suertes, citado por DOMÍNGUEZ ORTIZ, A. y CUENCA TORIBIO, J.M.. (Tabla 2).

Los datos referidos a los Archivos Parroquiales de Guarromán, Carboneros, Montizón y Santa Elena se han obtenido de NICOLAU CASTRO, J. (1984).

Los resultados se han comparado con los obtenidos en 50 familias andaluzas autóctonas de nuestro medio y con las de la población germánica obtenida del IX Taller Internacional de Histocompatibilidad que tuvo lugar en Munich en 1984 (ALBERT, E.D., BAUR, M.P. y MAYR, W.R.).

Tabla 2

APELLIDOS DE ORIGEN GERMÁNICO DEMOSTRADO, ENCONTRADOS EN LAS FAMILIAS ESTUDIADAS DE LAS NUEVAS POBLACIONES DE SIERRA MORENA

APELLIDOS

PROCEDENCIA

AHUFINGER	PEMAYGEIM, Obisp. de
AVI	STRASSBURG
BAZ o IBAC o IBACH	WITTEMBURG, Obisp. de METZ
BELBER, BEBER o BARBEL	CONSTANZA, Obisp. de CONSTANZA
BIZMAN o VIDMEX o WIDMEX	AVERSHWEILER, Obisp. de SPAYER
COBLES o KOBLER	CONSTANZA, Obisp. de CONSTANZA
CRESTIMAYER	PERTRUSF, Obisp. de STRASSBURG
DIVOLS o DIWOTZ	OBERLAUTEXPARG, Ob. STRASSBURG
ESPI o ESPIN o SPIES	OBERLAUTEX, Obisp. STRASSBURG
FICER o FISCHER	PEMAYGEIM, Obisp. de STRASSBURG
FILIP	FORCHAIM, Obisp. de BRUSAL
GRAUSS	STUMWEILIM, Obisp. de SPIRA
HENEZ o HECNES	LINDAU, Obisp. de CONSTANZA
JACOBI o YACOBI	ROSAT, Obisp. de SANGAL
KIEFER o KIFFER	LORS, Obisp. de METZ
LAUP	Origen?, Obisp. de STRASSBURG
LUCKANT o LUCAS	CONZACH, Obisp. de CONSTANZA
MESBEILER o WEISMEILER	Origen?, Obisp. de METZ
MING o MINGER	MINDELHEIM, Obisp. de CONSTANZA
MIG	SELZ, Obisp. de STRASSBURG
MULLOR o MÜLLER	NIDERDON, Obisp. de STRASSBURG
NEFF	SOLOTOR, Obisp. de STRASSBURG
PAYER	OBeregN, Obisp. de PASEL
PERGES o PERGER	STRUMBAIL, Obisp. de SPAGER
PRIGMAN	POPENTAL, Obisp. de SPIX
REIG, RAINGEL o RIEL	MANS, Obisp. de CONSTANZA
RUFF	SILENFEL, Obisp. de METZ
SAILER	TRANSPULO, Obisp. de SPAZEX
SMIT	SUIZA (no consta Obispado)
WASMER	HEWILER, Obisp. de METZ
YEGLEX	ERESBIL, Obisp. de CONSTANZA
	LINDAU, Obisp. de CONSTANZA

#### 4.2. MÉTODOS.-

##### 4.2.1. AISLAMIENTO DE LINFOCITOS.-

A 10 ml. de sangre heparinizada con heparina litio obtenida por venipuntura, se añadieron 10 ml. de tampón fosfato salino (PBS). La mezcla fue depositada cuidadosamente en un tubo de centrifuga de 50 ml. que contenía 15 ml. de Ficoll-Plenigraf de densidad 1.077, según el método de Boyum (1974). Los tubos fueron centrifugados 20 minutos a 1.000 g en una centrifuga refrigerada de sobremesa (Beckman GPR) a 18°C. Las células de la interfase fueron recogidas con ayuda de una pipeta Pasteur y depositadas en otros tubos, donde se centrifugaron y lavaron tres veces con PBS. Estas últimas centrifugaciones se realizaron a 4°C y a una velocidad de 400 g durante 10 minutos.

Después del último lavado se procedió a la enumeración de las células mononucleares que se ajustaron a una concentración de  $5 \times 10^6$  / ml suspendidas en PBS.

#### 4.2.2. TIPAJE HLA

Para la práctica del tipaje HLA se utilizaron 114 antisueros altamente seleccionados y distribuidos en dos placas de Terasaki. La relación de dichos sueros y su procedencia se hallan en la Tabla 3.

Los antígenos HLA han sido investigados por el método de microlinfocitotoxicidad, según la técnica clásica del Instituto Nacional de la Salud de los EEUU (N.I.H.). La reacción de linfocitotoxicidad tiene lugar en placas de Terasaki (Greiner, Madrid), en dos tiempos: en el primero, se ponen en contacto el anticuerpo (1 microlitro de cada suero anti-HLA conocido) y el antígeno (1 microlitro de la suspensión de linfocitos a investigar). Esta primera fase dura 30' y se realiza a temperatura ambiente. En la segunda fase de la reacción, se añaden a cada pocillo de las placas 6 microlitros de complemento de conejo y se dejan incubando una hora, igualmente a temperatura ambiente. Finalmente se añaden a cada pocillo 3 microlitros de eosina al 5% para poder analizar la viabilidad de las células. Al objeto de fijar las reacciones se añaden por último 6 microlitros de paraformaldehído al 37% tamponado, que permite que la lectura pueda demorarse mas de 24 horas.



Tabla 3

SUEROS ANTI-HLA

<u>ESPECIFICIDAD</u>	<u>DENOMINACIÓN</u>	<u>ESPECIFICIDAD</u>	<u>DENOMINACIÓN</u>
A1	SEVI 304	B15	BIO 118083
A1	SEVI 444	B15+17	HIBLOT
A2	SEVI 24	B17	FGR 727
A2	SEVI 142	B17	SEVI 71
A2+28	SEVI 319	B14	CO 1013
A28	BIO 111648	B14+8	SEVI 90
A3	ZA 44	B16	BIO 113456
A3	376	B16+10	CO 1063
A11	SEVI 13	B38	BIO 113614
A11	1107	B39	SEVI 34
A9	B 1020905A	B27	SEVI 148
A9	FGR 4	B27	B 22717 B
A23	SP 379	B37	PROBST
A24	VH 622	B37	B 23705 G
A10	SEVI 120	B22	SEVI 338
A10	BIO 510882	B22	SEVI 185
A25	B 22504 E	B55	BIO 112566
A26+34	3193	B55	FRES 7596
A29	418	CW1	BIO 115227
A29	SP 871	CW1	8W 244
A29+30+31	SEVI 307	CW2	BIO 111568
A30+31	DUDAG	CW2	BAR 11202
A30+31	POVY	CW2	SP 464
A30	BIO 116636	CW2	MA 7B
A32	FRES 7904	CW2	FRES 7805
A25+32	COATA 1	CW2	Q 4599
A33+14+8	SEVI 20	CW2	LUTTURGER
A33	BIO 111631	CW2	BEHRING
B5	SEVI 381	CW3	B 25304 K
B51	MA 714 B	CW3	SP 799
B49+52	BIO 111704	CW3	B 25303 K
B35	SP 592	CW3	BIO 111100
B5+35+53	SEVI 99	CW3	CLARKE
B35+53	SEVI 387	CW3	BIO 115388
B7	SEVI 108	CW4	SEVI 379
B7	SEVI 404	CW4	SP 439
B8	SEVI 36	CW4	VH 41
B8	SEVI 19	CW4	HARPER

TABLA 3 (cont.)

<u>SUEROS ANTI-HLA</u>			
<u>ESPECIFICIDAD</u>	<u>DENOMINACIÓN</u>	<u>ESPECIFICIDAD</u>	<u>DENOMINACIÓN</u>
B12	MA 4B	CW4	FRES 7165
B44	B24405 C	CW4	SP 819
B45	SEVI 151	CW4 + 6	JAN
B21	BIO113070	CW4 + 6	SEVI 183
B21	VH 393	CW4 + 6	BIO111649
B50	SEVI 351	CW4 + 6	PIERSON
B13	SEVI 39	CW5	RT-1
B13	SEVI 187	CW5	MANS
B18	FRES7714	CW5	BIO118046
B18	SP 921	CW5	1167-1
CW5	7048	BW6	FRES7889
CW7 + 3	BIO111595	BW6 +A1	BIO111064
CW7	P.366	BW4	GAMBLIA
CW7	DEVINAT	BW4	B:20406
CW8	BALLICO	BW4	B.05.3
CW8 + 5	R.7403	BW4	FRES7662

La lectura de las reacciones se efectúa en un microscopio invertido de contraste de fases. En el caso de reacciones positivas, la eosina penetra en las células y las tiñe de rojo. En los pocillos donde la reacción ha sido negativa, la eosina no penetra en las células y estas se conservan refringentes.

#### 4.2.3. FRECUENCIAS GENICAS O ALELICAS

Para el cálculo de los resultados solo se tuvieron en cuenta los datos obtenidos de los padres. Los datos de los hijos han servido para la determinación de los haplotipos paternos.

Con N familias, tenemos 2N padres y 4N Haplotipos.

La frecuencia Génica o Alélica de un alelo A (F.A.) se estableció mediante la siguiente fórmula:  $F.A. = \text{frecuencia de alelos A presentes en haplotipos paternos} / 4N$ .

#### 4.2.4. FRECUENCIAS HAPLOTIPICAS

La frecuencia haplotípica de las combinaciones de dos alelos A y B de dos locus diferentes, se estableció tras la asignación de los haplotipos paternos gracias a disponer de los fenotipos de, al menos, un hijo. La fórmula que aplicamos fue la siguiente:  $F.H. \text{ de } Ax-Bx = \text{frecuencia de haplotipos } Ax-Bx \text{ en los}$

padres / 4N.

#### 4.2.5. DESEQUILIBRIO DE ASOCIACIÓN

El Desequilibrio de Asociación entre dos alelos Ax y Bx, se estableció aplicando la siguiente fórmula:  $\Delta = F.H. \text{ de Ax-Bx} - F.A. \text{ de Ax} \times F.A. \text{ de Bx}$ .

Este valor  $\Delta$  es igual a 0, si los alelos están en equilibrio. Es negativo para asociaciones gaméticas de desequilibrio negativo, y positivo si ambos alelos están asociados con mas frecuencia de lo que cabria esperar a la vista de sus frecuencias respectivas.

Para el estudio de la significación estadística, se construyeron tablas de contingencia 2 x 2, basadas en las frecuencias haplotípicas, para determinar la significación de los valores de  $\Delta$ , diferentes a 0. La significación estadística se calculó en base a un test de  $X^2$ , hallándose los valores de p correspondientes.

#### 4.2.6. DISTANCIAS GENÉTICAS

La distancia genética (d), entre dos poblaciones para un locus HLA, fue calculada según la fórmula dada por CAVALLI-SFORZA, LL. y EDWARDS, A.W.F. (1967) y modificada por el propio CAVALLI-SFORZA, LL. y BODMER W.F. en 1971, expresada en forma geométrica por NEI, M. en 1987, en forma de distancia cuerda (dc):

$$dc = 2/\pi [2(1 - \cos\theta)^{1/2}]$$

donde  $\cos \theta$  es igual a :

$$\sum_{i=1}^K \sqrt{p_{i1} \cdot p_{i2}}$$

K es el número de alelos estudiados en las poblaciones, y  $p_{i1} \cdot p_{i2}$  es el producto de las frecuencias génicas de los mismos alelos del locus HLA correspondiente.

## 5. RESULTADOS.

### 5.1. ANTIGENOS HLA EN LA POBLACIÓN ANDALUZA AUTÓCTONA.

#### 5.1.1. FRECUENCIAS ALELICAS (F.A.).

Las frecuencias alélicas de los antígenos HLA de clase I pertenecientes a las series A y B encontradas en las 50 familias andaluzas representativas de la población autóctona, se muestran en las Tablas 4 y 5.

Los antígenos mas frecuentes de la serie HLA-A fueron A2 (F.A. = 0,235), A1 (F.A. = 0,135) y A29 (F.A. = 0,120).

Con respecto a los antígenos HLA-B, el antígeno mas frecuente fue B12 (F.A. = 0,170), seguido de B35 (F.A. = 0,145) y de B5 (F.A. = 0,095).

Los alelos "blancos" mostraron unas frecuencias alélicas de 0,015 en el locus A y de 0,030 en el locus B.

Tabla 4

FRECUENCIAS ALELICAS EN LA POBLACIÓN ANDALUZA AUTÓCTONA

Locus A

<u>Alelo</u>	<u>N</u>	<u>F.A. (N/200)</u>
A1	27	0.135
A2	47	0.235
A3	18	0.090
A9	20	0.100
A23	4	0.020
A24	16	0.080
A10	11	0.055
A25	3	0.015
A26	8	0.040
A11	12	0.060
A28	10	0.050
A29	24	0.120
A30	10	0.050
A31	4	0.020
A32	9	0.045
A33	5	0.025
Ax	3	0.015

Tabla 5

FRECUENCIAS ALELICAS EN LA POBLACIÓN ANDALUZA AUTÓCTONA

Locus B

<u>Alelo</u>	<u>N</u>	<u>F.A. (N/200)</u>
B5	19	0.095
B51	19	0.095
B52	0	0.000
B7	11	0.055
B8	16	0.080
B12	34	0.170
B44	25	0.125
B45	9	0.045
B13	2	0.010
B14	14	0.070
B15	7	0.035
B16	7	0.035
B38	3	0.015
B39	4	0.020
B17	10	0.050
B18	12	0.060
B21	11	0.055
B49	8	0.040
B50	3	0.015
B22	8	0.040
B27	6	0.030
B35	29	0.145
B37	2	0.010
B40	4	0.020
B41	2	0.010
B47	0	0.000
B53	0	0.000
Bx	6	0.030



### 5.1.2. FRECUENCIAS HAPLOTÍPICAS (F.H.).

El haplotipo mas frecuentemente encontrado fue el compuesto por A29-B44 (F.H. = 0,060), seguido de A2-B44 (F.H. = 0,040) y de A33-B14 (F.H. = 0,025). La frecuencia del haplotipo A29-B12 (fuesen estos A29-B44 o A29-B45) fue de 0,080, sin duda el haplotipo mas característico de la población andaluza. Las frecuencias haplotípicas de la población andaluza se encuentran en la Tabla 6.

### 5.1.3. ASOCIACIONES GAMÉTICAS PREFERENTES.

Las asociaciones gaméticas preferentes, es decir, los desequilibrios de asociación positivos mas importantes en la población andaluza fueron los constituidos por A33-B14 ( $\chi^2 = 68,045$ ,  $p < 0,001$ ) y A29-B44 ( $\chi^2 = 33,783$ ,  $p < 0,001$ ). Otros haplotipos se encontraron asimismo en desequilibrio de asociación, como el A11-B35, el A24-B7 y A29-B45, aunque sin llegar a alcanzar tan altos niveles de significación estadística. Estos resultados se encuentran reflejados en la Tabla 7.

Tabla 6

FRECUENCIAS HAPLOTÍPICAS EN LA POBLACIÓN ANDALUZA AUTÓCTONA							
<u>HAPLOTIPO</u>		<u>N</u>	<u>F.H. (N/200)</u>	<u>HAPLOTIPO</u>		<u>N</u>	
F.H. (N/200)							
A1 B7	1	0.005	A3 B7	3	0.015		
A1 B35	5	0.025	A3 B27	2	0.010		
A1 B8	7	0.035	A3 B14	1	0.005		
A1 B17	3	0.015	A3 B39	1	0.005		
A1 B40	1	0.005	A3 B8	2	0.010		
A1 B49	2	0.010	A3 B35	3	0.015		
A1 B14	1	0.005	A3 B22	1	0.005		
A1 B-	1	0.005	A3 B18	2	0.010		
A1 B18	1	0.005	A3 B38	1	0.005		
A1 B22	2	0.010	A3 B17	1	0.005		
A1 B51	2	0.010	A3 B51	1	0.005		
A1 B37	1	0.005	A23 B45	1	0.005		
A2 B-	2	0.010	A23 B35	1	0.005		
A2 B44	8	0.040	A23 B41	1	0.005		
A2 B8	5	0.025	A23 B-	1	0.005		
A2 B17	5	0.025	A24 B7	4	0.020		
A2 B15	4	0.020	A24 B41	1	0.005		
A2 B27	1	0.005	A24 B35	3	0.015		
A2 B49	3	0.015	A24 B51	1	0.005		
A2 B40	1	0.005	A24 B22	1	0.005		
A2 B22	2	0.010	A24 B45	2	0.010		
A2 B35	3	0.015	A24 B18	2	0.010		
A2 B18	2	0.010	A24 B38	1	0.005		
A2 B14	2	0.010	A24 B49	1	0.005		
A2 B51	5	0.025	A25 B51	1	0.005		
A2 B7	1	0.005	A25 B8	1	0.005		
A2 B50	2	0.010	A25 B44	1	0.005		
A2 B39	1	0.005	A26 B45	1	0.005		

Tabla 7

<u>FRECUENCIAS SIGNIFICATIVAS</u> <u>HAPLOTIPO</u>	<u>HAPLOTIPICAS EN LA POBLACIÓN ANDALUZA AUTÓCTONA</u> <u>D</u>	<u>Y</u> <u>H</u>	<u>ASOCIACIONES</u> <u>X<sup>2</sup></u>	<u>ALELICAS</u> <u>P</u>
A1 B8	0.024	0.035	0.133	n.s.
A1 B35	0.005	0.025	0.337	n.s.
A2 B8	0.006	0.025	0.499	n.s.
A2 B35	-0.009	0.025	1.592	n.s.
A2 B44	0.010	0.040	0.916	n.s.
A2 B50	0.012	0.010	3.132	n.s.
A2 B51	0.002	0.025	0.057	n.s.
A24 B7	0.015	0.020	12.614	<0.001
A11 B35	0.021	0.030	12.743	<0.001
A29 B44	0.045	0.060	33.783	<0.001
A29 B45	0.014	0.020	9.287	<0.001
A30 B18	0.012	0.015	4.750	<0.05
A30 B44	-0.001	0.005	0.072	n.s.
A32 B51	0.001	0.005	0.012	n.s.
A33 B14	0.023	0.025	68.045	<0.001

## 5.2. ANTIGENOS HLA EN LA POBLACIÓN DE SIERRA MORENA.

### 5.2.1. FRECUENCIAS ALELICAS (F.A.).

Las frecuencias alélicas de las nuevas poblaciones de Sierra Morena están reflejadas en las Tablas 8 y 9. Los antígenos mas frecuentes del locus A fueron: A2 (F.A. = 0,315), A3 (F.A. = 0,100), A1 y A30 (ambos con F.A. = 0,080). La superespecificidad A10 mostró una F.A. de 0,085 y fue representada de manera similar por A25 (F.A. = 0,040) como por A26 (F.A. = 0,045).

En lo referente al locus B, el antígeno mas frecuente fue B44 (F.A. = 0,175), seguido por el B51 (F.A. = 0,145) y por B35 (F.A. = 0,095).

### 5.2.2. FRECUENCIAS HAPLOTIPICAS (F.H.).

Las frecuencias haplotípicas de las nuevas poblaciones de Sierra Morena se encuentran en la Tabla 10. Los haplotipos mas frecuentes fueron: A2-B51 (F.H. = 0,065), A29-B44 (F.H. = 0,045) y A11-B35, A30-B44 y A1-B8, todos ellos con una F.H. de 0,030.

Tabla 8

FRECUENCIAS ALELICAS EN LAS NUEVAS POBLACIONES DE S. MORENA

<u>Alelo</u>	<u>N</u>	<u>F.A. (N/200)</u>
A1	16	0.080
A2	63	0.315
A3	20	0.100
A9	15	0.075
A23	5	0.025
A24	10	0.050
A10	17	0.085
A25	8	0.040
A26	9	0.045
A11	11	0.055
A28	6	0.030
A29	14	0.070
A30	16	0.080
A31	1	0.005
A32	11	0.055
A33	6	0.030
Ax	4	0.020

Tabla 9

FRECUENCIAS ALELICAS EN LAS NUEVAS POBLACIONES DE SIERRA MORENA

LOCUS B

<u>ALELO</u>		<u>N</u>
<u>F.A. (n/200)</u>		
B5	29	0.145
B51	29	0.145
B52	0	0.000
B7	16	0.080
B8	12	0.060
B12	40	0.200
B44	35	0.175
B45	5	0.025
B13	6	0.030
B14	11	0.055
B15	6	0.030
B16	6	0.030
B38	5	0.025
B39	1	0.025
B17	4	0.020
B18	12	0.060
B21	14	0.070
B49	7	0.035
B50	7	0.035
B22	5	0.025
B27	8	0.040
B35	19	0.095
B37	0	0.000
B40	6	0.030
B41	2	0.010
B47	1	0.005
B53	1	0.005
Bx	2	0.010

Tabla 10

FRECUENCIAS HAPLOTIPICAS DE LAS NUEVAS POBLACIONES DE SIERRA MORENA

<u>HAPLOTIPO</u> <u>F.H. (N/200)</u>	<u>N</u>	<u>F.H. (N/200)</u>	<u>HAPLOTIPO</u>	<u>N</u>
A1 B49	1	0.005	A2 B18	3
A1 B8	6	0.030	A2 B8	2
A1 B22	1	0.005	A2 B45	1
A1 B27	1	0.005	A2 B7	1
A1 B51	2	0.010	A2 B38	1
A1 B35	1	0.005	A2 B22	2
A1 B44	1	0.005	A3 B51	2
A1 B7	2	0.010	A3 B14	2
A1 B15	1	0.005	A3 B15	1
A2 B51	13	0.065	A3 B35	3
A2 B14	1	0.005	A3 B40	1
A2 B40	4	0.020	A3 B44	1
A2 B27	3	0.015	A3 B8	1
A2 B44	6	0.030	A3 B38	1
A2 B15	3	0.015	A3 B49	1
A2 B13	5	0.025	A3 B18	1
A2 B35	5	0.025	A3 B45	1
A2 B49	4	0.020	A3 B7	3
A2 B53	1	0.005	A3 B27	1
A2 B50	5	0.025	A3 B17	1
A2 B17	1	0.005	A23 B51	1
A2 B41	2	0.010	A23 B44	2
				0.010

### 5.2.3. ASOCIACIONES GAMETICAS PREFERENTES.

Los resultados están reflejados en la Tabla 11. Los haplotipos compuestos por alelos en desequilibrio de asociación fueron sobre todo: A33-B14 ( $X^2 = 44,443$ ,  $p < 0,005$ ), A25-B7 ( $X^2 = 33,488$ ,  $p < 0,005$ ), A1-B8 ( $X^2 = 30,378$ ,  $p < 0,005$ ) y A11-B35 ( $X^2 = 27,252$ ,  $p < 0,005$ ).



Tabla 11

FRECUENCIAS HAPLOTÍPICAS Y ASOCIACIONES ALELICAS SIGNIFICATIVAS EN LAS NUEVAS POBLACIONES DE SIERRA MORENA

P	HAPLOTIPO		D		H		X <sup>2</sup>
	A	B	D	H	D	H	
	A1	B8	0.025	0.030	30.378	<0.001	
	A1	B35	-0.002	0.005	0.142	n.s.	
	A2	B8	-0.008	0.010	1.365	n.s.	
	A2	B35	-0.004	0.025	0.354	n.s.	
	A2	B44	-0.025	0.030	4.719	<0.05	
	A2	B50	0.014	0.025	5.211	<0.025	
	A2	B51	0.019	0.065	2.038	n.s.	
	A24	B7	0.006	0.010	2.034	n.s.	
	A11	B35	0.024	0.030	27.252	<0.001	
	A29	B44	0.032	0.045	22.327	<0.001	
	A29	B45	-0.035	0.010	8.550	<0.005	
	A30	B18	0.015	0.020	4.832	<0.05	
	A30	B44	0.028	0.030	4.603	<0.05	
	A32	B51	0.012	0.020	4.387	<0.05	
	A33	B14	0.018	0.020	44.443	<0.001	

5.3. COMPARACIÓN DE LAS POBLACIONES ANDALUZA AUTÓCTONA, DE SIERRA MORENA Y GERMÁNICA ACTUAL.

Cuando se analizan las frecuencias alélicas (F.A.) encontradas en las dos poblaciones que se han estudiado, así como las descritas en la población germánica actual (Tablas 12 y 13), puede observarse que la población de Sierra Morena presenta frecuencias alélicas intermedias a las otras dos para una serie de antígenos HLA. Esto ocurre con A3, A10, A29, B7 y B14.

En relación con las frecuencias haplotípicas (F.H.) y las asociaciones gaméticas preferentes, es interesante observar la frecuencia del haplotipo A1-B8. La F.H. es en la población andaluza de 0,035 (Tabla 6) y en la población de Sierra Morena de 0,030 (Tabla 10). En cambio en la germánica es de 0,067 (Tabla 14). Sin embargo, la intensidad del desequilibrio de asociación, medida por la  $X^2$ , es de 0,035 ( $p = NS$ ) en la población andaluza, mientras que en la población de Sierra Morena es de 30,378 ( $P < 0,001$ ) y en la germánica la  $X^2$  es de 552,4. En este caso, la población de la Sierra Morena en lo referente a A1-B8 se asemeja a la andaluza autóctona en cuanto a la frecuencia del haplotipo y a la germánica en cuanto a la intensidad del desequilibrio en que

se hallan asociados A1 y B8.

De igual manera, el haplotipo A29-B44 es muy frecuente en las tres poblaciones. En Andalucía, la F.H. de A29-B44 es de 0,060 y en Alemania, de 0,018. En la población de Sierra Morena, la frecuencia de A29-B44 es intermedia a la de las poblaciones originales (F.H. = 0,045).

Por último, otro haplotipo que se encuentra en desequilibrio de asociación en las tres poblaciones, el A33-B14, con niveles de significación estadística similares en todas ellas, muestra una frecuencia en la población de Sierra Morena (F.H. = 0,020) mas parecida a la encontrada en Andalucía (F.H. = 0,025) que a la descrita en Alemania (F.H. = 0,006), aunque intermedia a los valores observados en las dos poblaciones originales.

Tabla 12

COMPARACION DE LAS FRECUENCIAS ALELICAS DE LOS ANTIGENOS HLA-A ENTRE LA POBLACION ANDALUZA AUTOCTONA, NUEVAS POBLACIONES DE SIERRA MORENA Y GERMANICA.

<u>ALELO</u>	<u>ANDALUZA AUTOC.</u>	<u>SIERRA MORENA</u>	<u>GERMANICA</u>
A1	0.135	0.080	0.115
A2	0.235	0.315	0.292
A3	0.090	0.100	0.142
A9	0.100	0.075	0.115
A23	0.020	0.025	0.023
A24	0.080	0.050	0.092
A10	0.055	0.085	0.073
A25	0.015	0.040	0.035
A26	0.040	0.045	0.038
A11	0.060	0.055	0.069
A28	0.050	0.030	0.038
A29	0.120	0.070	0.031
A30	0.050	0.080	0.023
A31	0.020	0.005	0.031
A32	0.045	0.055	0.050
A33	0.025	0.030	0.012
Ax	0.015	0.020	0.009

Tabla 13

COMPARACIÓN DE LAS FRECUENCIAS ALELICAS DE LOS ANTIGENOS HLA-B ENTRE LA POBLACIÓN ANDALUZA AUTÓCTONA, NUEVAS POBLACIONES DE SIERRA MORENA Y GERMÁNICA.

<u>ALELO</u>	<u>ANDALUZA AUTOC.</u>	<u>SIERRA MORENA</u>	<u>GERMÁNICA</u>
B5	0.095	0.145	0.089
B51	0.095	0.145	0.055
B52	0.000	0.000	0.034
B7	0.055	0.080	0.143
B8	0.080	0.060	0.084
B12	0.170	0.200	0.151
B44	0.125	0.175	0.143
B45	0.045	0.025	0.008
B13	0.010	0.030	0.034
B14	0.070	0.055	0.021
B15	0.035	0.030	0.059
B16	0.035	0.030	0.051
B38	0.015	0.025	0.038
B39	0.020	0.005	0.013
B17	0.050	0.020	0.030
B18	0.060	0.060	0.051
B21	0.055	0.070	0.030
B49	0.040	0.035	0.017
B50	0.015	0.035	0.013
B22	0.040	0.025	0.038
B27	0.030	0.040	0.029
B35	0.145	0.095	0.105
B37	0.010	0.000	0.029
B40	0.020	0.030	0.030
B41	0.010	0.010	0.008
B47	0.000	0.005	0.000
B53	0.000	0.005	0.000
Bx	0.030	0.010	0.018

Tabla 14

<u>FRECUENCIAS HAPLOTÍPICAS Y ASOCIACIONES ALELICAS SIGNIFICATIVAS EN LA POBLACIÓN GERMÁNICA</u>		<u>D</u>	<u>H</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
A1	B8	0.053	0.067	552.4	<0.001
A1	B35	-0.012	0.002	27.2	<0.001
A2	B8	-0.016	0.011	32.9	<0.001
A2	B35	-0.012	0.017	16.4	<0.001
A2	B44	0.014	0.050	20.9	<0.001
A2	B50	0.003	0.006	8.2	<0.01
A2	B51	0.005	0.023	5.4	<0.05
A24	B7	0.002	0.014	1.4	n.s.
A11	B35	0.013	0.020	71.7	<0.001
A29	B44	0.014	0.018	139.7	<0.001
A29	B45	0.008	0.009	...	n.s.
A30	B18	0.002	0.004	6.9	<0.01
A30	B44	-0.002	0.001	4.2	<0.05
A32	B51	0.002	0.004	5.3	<0.025
A33	B14	0.005	0.006	78.2	<0.001

Si observamos con detalle las asociaciones gaméticas preferentes que se dan en la población de Sierra Morena (Tabla 11), puede comprobarse que no se ha generado ningún haplotipo en desequilibrio de asociación que no existiese en alguna de las dos poblaciones originales (Tablas 7 y 14). Haplotipos en desequilibrio de asociación tanto en la población de Sierra Morena como en Alemania, pero que no se observan en la población andaluza autóctona son: A1-B8, A30-B44 y A32-B51. El haplotipo A29-B45 se observa en cambio en desequilibrio significativo en las poblaciones andaluza y de Sierra Morena y es inexistente en Alemania. Por el contrario, el haplotipo A24-B7 está presente en desequilibrio significativo en la población andaluza y no en las de Sierra Morena y germánica (Tabla 15).

Los haplotipos A2-B8 y A2-B35 están asociados negativamente en Alemania. La significación de estas asociaciones negativas es alta ( $\chi^2$  de 32,9 y de 16,4 respectivamente). En la población de Sierra Morena dichos desequilibrios negativos han desaparecido.

En la Tabla 16 se muestran las distancias genéticas existentes entre las tres poblaciones que nos ocupan. Los valores son muy bajos en todas las combinaciones, lo que indica a grandes rasgos que se trata de poblaciones caucasoides relativamente próximas.

Tabla 15

COMPARACIÓN DE LOS DESEQUILIBRIOS DE ASOCIACIÓN MAS SIGNIFICATIVOS ENTRE LA POBLACIÓN ANDALUZA AUTÓCTONA, NUEVAS POBLACIONES DE SIERRA MORENA Y POBLACIÓN GERMÁNICA

<u>ANDALUZA</u>	<u>SIERRA MORENA</u>	<u>GERMÁNICA</u>
	A1 B8	A1 B8
		A1 B35
		A2 B8
		A2 B35
		A2 B44
A24 B7		A2 B44
A11 B35	A11 B35	A11 B35
A29 B44	A29 B44	A29 B44
A29 B45	A29 B45	
	A30 B44	A30 B44
	A32 B51	A32 B51
A33 B14	A33 B14	A33 B14



Tabla 16

	<u>DISTANCIAS GENÉTICAS</u>		
	<u>HLA-A</u>	<u>HLA-B</u>	<u>MEDIA</u>
SIERRA MORENA- ANDALUZA	0.130	0.173	0.151
SIERRA MORENA- GERMÁNICA	0.153	0.239	0.196
ANDALUZA- GERMÁNICA	0.147	0.225	0.186

## 6. DISCUSIÓN.

En 1767, durante el reinado de Carlos III, se produjo la repoblación de Sierra Morena, en la provincia de Jaén, con colonos centroeuropeos en su gran mayoría, especialmente alemanes y suizos.

En número de 4.873 se asentaron en esta zona, sobreviviendo a los dos años de su llegada solo 2.314 (A.H.N.), debido a las condiciones climáticas tan diferentes, a la dureza del medio en el que trabajaban y a las epidemias.

En 1769, la población de origen germánico que permaneció en las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena era el 88.5 % (CAPEL MARGARITO), y en 1.779, diez años después, el 47.3 % (A.H.N.). Veinte años más tarde, en 1789, solo el 32.8% eran familias extranjeras. (A.H.N.).

La panmixión con la Población Autóctona Andaluza se produjo desde el primer momento, adaptándose rápidamente al medio, fundiéndose al mismo tiempo en lo cultural y en lo social (RUBIO GONZÁLEZ, J.).

Por otra parte, la endogamia ha seguido manteniendo

una prevalencia importante hasta la actualidad en que se encuentra con una frecuencia del 22 %, según los datos investigados por nosotros, que si bien en un principio pudo deberse a la búsqueda de la natural afinidad cultural, cuando comenzaron a mezclarse con la población autóctona, se dieron cuenta de la necesidad de mantener en la familia la propiedad de las suertes que les concedieron en el reparto a su llegada.

La primera publicación antropológica sobre las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena, se debe al médico de La Carolina P. SANZ MONSALVE en 1.905, que aunque encontraba algunos rasgos somáticos llamativos, poco frecuentes en la Población Andaluza Autóctona (pelo rubio, ojos claros), no relaciona claramente la tipología del individuo con la de origen germánico, siendo ésta muy peculiar.

Hasta 1.957, no se publicó ninguna otra consideración antropológica de este núcleo de Población, en que VON SCHAUBLE, de la Universidad de KIEL, realizó un estudio antropométrico y hematológico con grupos sanguíneos, de difícil clasificación, que él filió como de tipología germánica.

Es ya en 1.985, cuando J. NICOLAU CASTRO, en LINARES, y en colaboración con la Universidad de CÓRDOBA, desarrolla

una Tesis Doctoral sobre recién nacidos sanos en su medio, efectuando un estudio somatométrico y con grupos sanguíneos, comparativo entre la Población Andaluza Autóctona y los de las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena, con marcados caracteres "sui géneris" en cuanto a perímetros cefálicos, torácicos y abdominales, así como talla, peso y núcleo de osificación epifisario, entre otros, en esta última Población.

Estas nuevas poblaciones de Sierra Morena constituyen un material de gran valor para el estudio de algunas cuestiones relativas a la dinámica de poblaciones que aún quedan por resolver.

Los colonos procedían de un lugar particular, bien conocido (Europa Central) cuya población muestra unas características HLA claramente específicos: alta frecuencia de algunos alelos (A3, A10, B7), baja frecuencia de otros (A29, B14) en relación a la población andaluza y determinadas asociaciones gaméticas que no existen en España.

Por otro lado, conocemos la fecha de la colonización, el número bastante aproximado de colonizadores y "colonizados" y, como hecho fundamental, que ambas poblaciones se mezclaron ampliamente desde el principio (panmixión). Se trata pues de un hecho no demasiado frecuente

en dinámica de poblaciones donde es raro encontrar ejemplos como el aquí representado pues, en general, los colonos y colonizados no se mezclan.

Las frecuencias alélicas HLA de la nueva población resultante hablan en favor de la panmixión, observándose que en general sus valores son intermedios a los observados en las poblaciones originales. Ello es muy evidente en lo que respecta a los antígenos A3, A10, A29, B7 y B14, que son precisamente los alelos cuyas frecuencias son mas diferentes entre alemanes y andaluces.

Una vez establecido este hecho, podemos indagar sobre la dinámica de las asociaciones gaméticas, si estas se deben a mezclas de dos poblaciones, el estudio de los haplotipos que existen en Sierra Morena constituiría el material adecuado para testar dicha hipótesis.

El poder reconocer un efecto de la selección por este parámetro que refleja un desequilibrio, es muy tentador. Algunos trabajos han intentado demostrar una posible fuerza selectiva sobre el sistema HLA, y un aspecto de las relaciones entre las asociaciones gaméticas y la selección ha sido desarrollado por BODMER, W.F. 1.972, y BODMER, W.F. y cols. también en 1.972 pudiendo verse este efecto en los diferentes modelos:

1) La selección actúa directamente sobre los alelos en desequilibrio y el efecto favorable de esta selección hace que esta frecuencia aumente. Sin embargo esta hipótesis es muy difícil de comprender sobre todo cuando sabemos que varios conjuntos de genes HLA en desequilibrio, se hallan a su vez asociados a enfermedades autoinmunes (A1,Cw7,B8,DR3), como la diabetes, etc..., o neurológicas, como la esclerosis en placas (A3,Cw7,B7,DR2).

2) La selección actúa sobre un gen situado en una región cromosómica ya en débil desequilibrio, y este hecho amplifica dicho desequilibrio en el curso de las generaciones. Ello obliga a considerar la región cromosómica HLA como un bloque arrastrado por este gen seleccionado. Sin embargo, este bloque no es muy sólido y las recombinaciones son posibles. La fuerza selectiva debe ser, no obstante, muy fuerte, como para contrarrestar el efecto de las recombinaciones. Por otro lado, si el gen seleccionado se sitúa en un punto de esta región, el desequilibrio deberá ser importante para con los loci próximos a este gen, y menor para con aquellos situados a mayor distancia.

Esta hipótesis es difícil de demostrar, puesto que los desequilibrios existen entre alelos de todos los loci HLA, no existiendo ninguno más afectado particularmente que

los otros.

Una migración con mezcla de dos poblaciones pueden inducir un desequilibrio de asociación entre alelos de diferentes loci en la población mezclada. Es preciso en primer lugar, que exista entre las dos poblaciones una diferencia de frecuencia génica para los alelos A y B. Se concibe entonces que únicamente las migraciones lejanas con fusión entre pueblos que hubieran tenido evoluciones diferentes, tendrán este efecto. Por otra parte, para que la diferencia sea importante, es preciso que al menos una de las dos poblaciones parentales sea homogénea relativamente, para conocer frecuencias génicas de A y B elevadas. Para esto se necesita que dicha población quede relativamente cerrada para que las fuerzas de homogeneización puedan ser eficaces: aislamiento con deriva génica, efecto fundador y consanguinidad. Esto debía realizarse cuando las barreras geográficas no eran franqueadas más que ocasionalmente, o cuando los medios de transporte impedían migraciones frecuentes (grandes migraciones indo-europeas del este y migraciones de los normandos hacia la Europa del oeste) (DEGOS y DAUSSET, 1.974). (Fig.3).

Un factor que parece muy limitante es la proporción de los individuos emigrantes con respecto al volumen de la población que les recibe, ya que a menudo los invasores son

poco numerosos en relación a los invadidos. Si los inmigrantes son minoritarios, sus genes son difundidos en el curso de las generaciones tanto más rápidamente cuanto mas diferentes sean las poblaciones entre si y mas homogéneas cada una de ellas. Simultáneamente, en el curso de las generaciones, este desequilibrio disminuye en razón de las recombinaciones.

El papel de aislamiento y de la inmigración nos hace considerar diferentes puntos:

1) Los desequilibrios diferentes en los países próximos teniendo el mismo entorno se comprenden mal por la selección pero mejor por las migraciones, siendo ocasionado el aislamiento de los grupos humanos, su deriva y por tanto sus diferencias génicas, cincuenta generaciones después.

2) El desequilibrio extendido por toda la región cromosómica se concibe mal por un efecto selectivo que tendría un límite de influencia, pero más fácilmente por la migración, que conlleva un desequilibrio de todo el cromosoma (DAUSSET y cols. 1978).

3) Las migraciones explican mejor que la selección, los desequilibrios con los genes de susceptibilidad en las enfermedades, ya que su presencia en estas, asociada a estos



desequilibrios, debería provocar una selección negativa y no positiva. Por otra parte estos genes amplían la región en desequilibrio ( $>2$  centimorgan) pues algunos se encuentran fuera del espacio HLA-A - HLA-DR (DEGOS y DAUSET, 1974).

Hemos consultado los trabajos sobre las frecuencias génicas de MENOZZI y cols. de 1978 que mostraban la expansión Sudeste-Noroeste y también Este-Oeste de las frecuencias génicas, así como su correlación con la progresión de la agricultura. Los desequilibrios permiten probablemente definir mejor la historia genética, buscando los focos de desequilibrios (reliquias de los efectos de aislamientos de poblaciones) y las grandes huellas de desequilibrios (vías de las migraciones). Estos dos fenómenos resto de los desequilibrios ancestrales y vías de migración, pueden explicar muchos resultados actualmente reconocidos (DEGOS y DAUSSET, 1974). La selección natural ha tenido su importancia, pero actualmente es difícil de incluirla en este modelo, como ha sido difícil de incluir, siguiendo a MENOZZI y cols. 1.978, la explicación de las variaciones en las frecuencias génicas.

Sabemos que los individuos de las Colonias Alemanas de las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena se mezclaron rápidamente con la Población Andaluza Autóctona (SANZ MONSALVE, P.) (RUBIO GONZÁLEZ, J.), y que el número de colonos

extranjeros que desapareció en los primeros años fue elevado, por lo que las distancias genéticas esperadas entre las tres Poblaciones que se comparan (Nuevas Poblaciones de Sierra Morena, Población Andaluza Autóctona y Población Germánica) no iban a ser considerables, pero sí lo suficientemente demostrativas para establecer la diferencia genética entre ellos.

Así, en el estudio comparativo de las Frecuencias Alélicas de los antígenos HLA-A entre la Población Andaluza Autóctona, Nuevas Poblaciones de Sierra Morena y Germánica (Tabla 16), apreciamos en las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena, fundamentalmente un descenso de las frecuencias alélicas de A1, A24 y A31 con respecto a la Población Andaluza Autóctona y la Población Germánica. También se aprecia un aumento de la frecuencia alélica de A2 con respecto a las mismas Poblaciones, constatándose asimismo un caso claro de deriva con respecto a la Población Germánica en A30, estando también elevada la frecuencia de los Antígenos Blancos del locus A.

En el locus B, se comprueban claros efectos de deriva en los alelos B51, B44, B14, B21 y B27, con frecuencias sensiblemente más altas que en la Población Germánica, coincidiendo éste efecto también con respecto a la Población Andaluza Autóctona en los B51, B44, B21 y B27. Una sensible

disminución con respecto a la Población Germánica, y aumento en relación con la Población Andaluza Autóctona se registra en B7. De la misma forma es llamativa la presencia de los antígenos B47 y B53, en las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena y no en la Población Germánica ni en la Andaluza Autóctona, así como la ausencia de B52 en las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena y en la Andaluza Autóctona, estando presente en la Germánica. El B37 está ausente en las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena y presente en las otras dos Poblaciones.

En el análisis comparativo de los desequilibrios de asociación más significativos entre las poblaciones motivo del estudio, se aprecia coincidencia de las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena con respecto a la población Andaluza Autóctona en todos los desequilibrios excepto en el A1-B8 de clara influencia germánica, y con la Población Germánica excepto en A29-B45, peculiar de la Península Ibérica, no siendo significativos en las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena los desequilibrios de asociación A1-B35, A2-B8, A2-B35 y A2-B44 presentes significativamente en la Población Germánica, así como el A24-B7, presente en la Población Andaluza Autóctona y ausente en la Germánica.

La presencia de los haplotipos A30-B18, A29-B45 y A33-B14, aunque con una significación estadística menor del

primero con respecto a los demás, es la característica más peculiar de la Península Ibérica (ROYO AGUADO, J.L., 1.982). El hecho de que aparezcan estos haplotipos en las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena es una muestra más de su alto grado de panmixión.

Las distancias genéticas existentes entre las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena y la Población Germánica, son mayores, especialmente en el locus B, que con la Población Andaluza Autóctona, y a su vez también son mayores que las existentes entre la Población Andaluza Autóctona y la Germánica (Tabla 20), lo que se explica por las teorías del efecto fundador con las derivas génicas, así como por las de selección y migración.

Comentando las diferentes frecuencias de los alelos y los desequilibrios de asociación con respecto a los andaluces autóctonos y/o germánicos, nos basamos en las teorías del reflejo del patrimonio genético de EDWARDS en 1.977, citado por DAUSSET, J. y PLA, M., 1.985: Si la población queda aislada el desequilibrio se intensifica, pero si por el contrario se mezcla con otras, ciertos desequilibrios se diluyen pero persisten, y otros aparecen por la simple fusión de poblaciones, teniendo estructuras génicas diferentes.

Cabría esperar la aparición probable de haplotipos

en desequilibrio de asociación entre A3 y B7 (ambos con alta frecuencia en Alemania) y entre A29 y B14 (ambos con altas frecuencias en Andalucía). Pero ninguno de los dos ha aparecido. Quiere ello decir que en nuestro caso, la mezcla de dos poblaciones ocasiona precisamente la desaparición de haplotipos en desequilibrio, como es el caso de A1-B35, A2-B8, A2-B35, A2-B44 y A24-B7 sin que aparezcan otros nuevos.

De esta manera, podemos concluir que los haplotipos formados por alelos asociados preferentemente son posiblemente reliquias de poblaciones primitivas que, gracias a las sucesivas mezclas de poblaciones, tienden a ir diluyéndose hasta desaparecer.

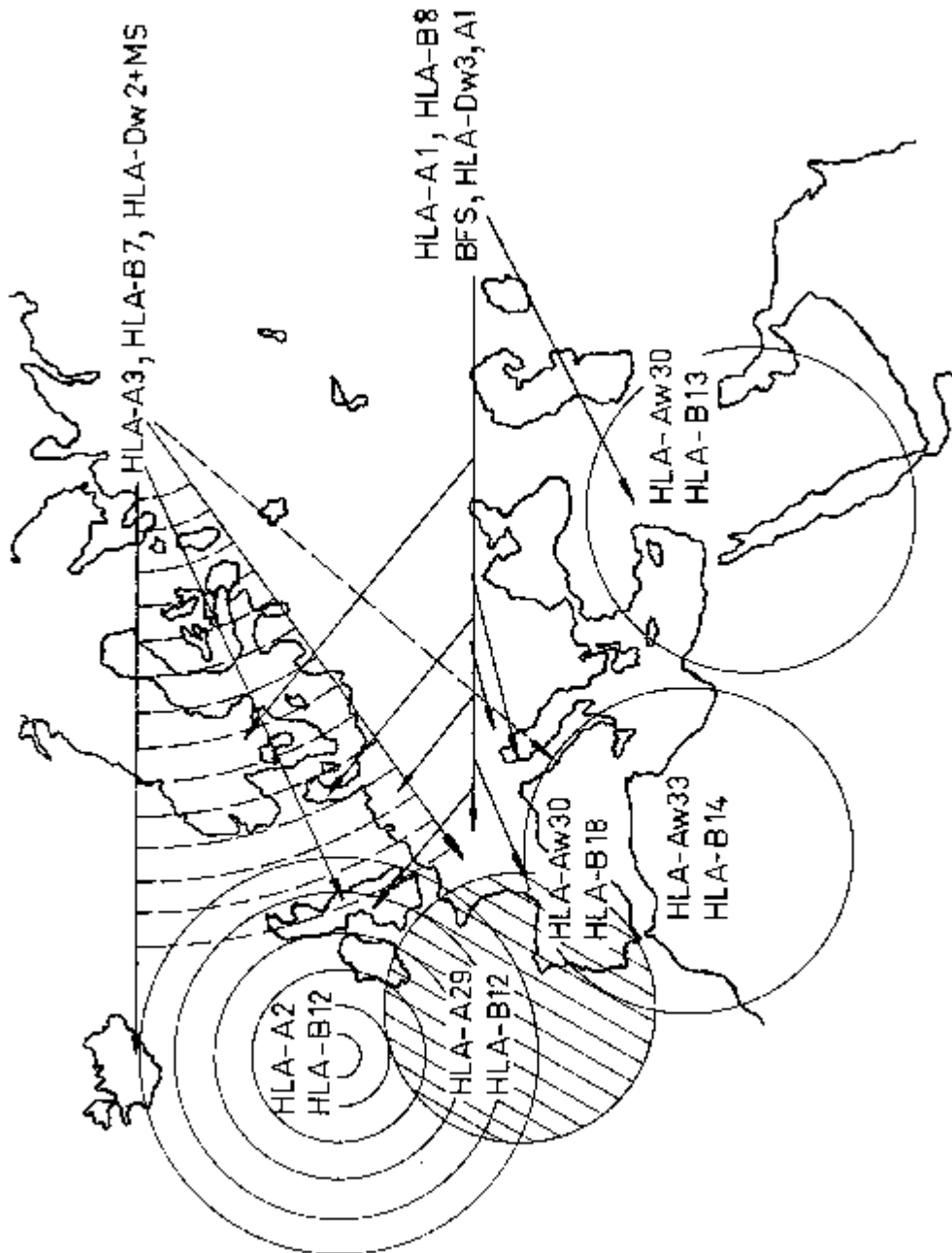


Fig. 3.- Dirección de las grandes migraciones hacia Europa (migración Indo-Europea y de los Normandos) y sus repercusiones sobre las frecuencias HLA.

## 7. CONCLUSIONES.

1. El estudio de los antígenos HLA de clase I en los miembros de 50 familias procedentes de las nuevas poblaciones de Sierra Morena y otras tantas familias de origen andaluz autóctono, nos ha permitido establecer la distribución de los antígenos HLA en ambas poblaciones así como las características de las asociaciones gaméticas presentes en las mismas.
2. La comparación entre los resultados obtenidos con los descritos en la población germánica en el IX Taller Internacional de histocompatibilidad celebrado en Munich en 1984, nos ha servido para analizar la dinámica de la población de Sierra Morena, que es de hecho una mezcla de las poblaciones originales de Andalucía y germánica.
3. La distribución de los alelos HLA de clase I en las nuevas poblaciones de Sierra Morena muestra unos valores intermedios entre los observados en la población germánica y los obtenidos en la población

andaluza autóctona. Ello es muy evidente en lo que respecta a los antígenos HLA-A3, A10, A29, B7 y B14.

4. Las asociaciones gaméticas preferentes observadas en la población de Sierra Morena proceden todas ellas de las dos poblaciones originales, no habiendo aparecido ninguna asociación nueva.
5. En lo referente a las asociaciones gaméticas, la población de la Sierra Morena se comporta como una población intermedia a las dos poblaciones originales. Este hecho es muy evidente con respecto al haplotipo A1-B8, en el que la población de la Sierra Morena se asemeja a la andaluza autóctona en cuanto a la frecuencia del haplotipo y a la germánica en cuanto a la intensidad del desequilibrio en que se hallan asociados A1 y B8. Los haplotipos A29-B44 y A33-B14, muy frecuentes en las tres poblaciones muestran en la población de Sierra Morena frecuencias intermedias a las observadas en las poblaciones andaluza y germánica.
6. La mezcla de dos poblaciones diferentes ha ocasionado la desaparición de otras asociaciones



gaméticas altamente significativas que existían en las dos poblaciones originales. Los haplotipos formados por A2 y B8 así como por A2 y B35 que se encuentran asociados negativamente en Alemania ya no lo están en la población de Sierra Morena.

7. Haplotipos en desequilibrio de asociación tanto en la población de Sierra Morena como en Alemania, pero que no se observan en la población andaluza autóctona son: A1-B8, A30-B44 y A32-B51. El haplotipo A29-B45 se observa en cambio en desequilibrio significativo en las poblaciones andaluza y de Sierra Morena y es inexistente en Alemania. Por el contrario, el haplotipo A24-B7 está presente en desequilibrio significativo en la población andaluza y no en las de Sierra Morena y germánica.
  
8. La población de Sierra Morena, resultante de la mezcla de dos poblaciones que presentan entre ambas 12 asociaciones gaméticas altamente significativas, pierde 5 de estas asociaciones. Ello nos indica que las asociaciones, o al menos, algunas de ellas, son reliquias de poblaciones ancestrales que van desapareciendo a medida que las poblaciones van

mezclándose.

9. Las distancias genéticas entre las tres poblaciones (andaluza, germánica y de Sierra Morena) son pequeñas aunque indican que se trata de tres poblaciones claramente definidas.
  
10. Los datos en su conjunto, nos permiten concluir que la mezcla de dos poblaciones originales permite la consolidación de una población nueva.

## 8. RESUMEN.

Hemos estudiado los antígenos HLA de clase I de 50 familias de Andalucía y otras 50 procedentes de pueblos de Sierra Morena (La Carolina, Guarromán, Carboneros, Navas de Tolosa y Acebuchal), en los que se produjo, hace ahora algo mas de doscientos años una importante colonización de individuos procedentes de Europa Central.

Para el cálculo de los resultados solo se tuvieron en cuenta los datos obtenidos de los padres. Los datos de los hijos nos sirvieron para la determinación de los haplotipos paternos.

La comparación de las frecuencias HLA de ambas poblaciones y con la población germánica actual nos ha permitido investigar el grado de mezcla entre ambas poblaciones originales y el curso que han seguido los haplotipos en desequilibrio de asociación.

Los datos correspondientes a la población germánica actual proceden del IX taller internacional de histocompatibilidad que tuvo lugar en Munich en 1984.

Uno de los objetivos mas importantes del presente estudio ha sido investigar la evolución de los haplotipos en desequilibrio de asociación en la población de Sierra Morena. En efecto, una de las cuestiones aun no resueltas referentes a la genética de poblaciones es la generación de asociaciones gaméticas preferentes. Algunos autores han defendido que son las mezclas de dos poblaciones con frecuencias alélicas diferentes las causantes de la aparición de haplotipos en asociación desequilibrada.

Los resultados obtenidos nos han permitido concluir que ha existido una auténtica panmixión. Las frecuencias de ciertos alelos HLA de clase I en la población de Sierra Morena son intermedias entre las frecuencias observadas en las poblaciones originales. Esto es sobre todo definitivo en lo que respecta a aquellos alelos cuyas frecuencias son mas discrepantes en las poblaciones originales: A3, A10, A29, B7 y B14.

Una vez establecido este hecho, hemos centrado nuestra atención en el estudio en las asociaciones gaméticas significativas. Existen en las dos poblaciones originales (andaluza y germánica) un total de 12 haplotipos en desequilibrio de asociación. En cambio, en la población de Sierra Morena, han desaparecido cuatro de ellos y no se observa ninguno de nueva aparición. Así, los haplotipos

formados por A2 y B8 y por A2 y B35, que se encuentran asociados negativamente en Alemania, ya no lo están en la población de Sierra Morena. Asimismo han desaparecido los desequilibrios A1-B35 (presente en Alemania) y A24-B7 (presente en Andalucía).

Estos datos nos permiten concluir que la mezcla de dos poblaciones bien definidas no da lugar, al menos en el caso que nos ocupa, a la aparición de asociaciones gaméticas significativas. Bien por el contrario, algunas de estas asociaciones presentes en las poblaciones originales, desaparecen.

Así pues, algunas asociaciones gaméticas significativas podrían ser vestigios de poblaciones ancestrales que van desapareciendo a medida que las diferentes poblaciones de la Tierra se van mezclando

El estudio de las asociaciones gaméticas nos muestra también que la población de la Sierra Morena se comporta como una población intermedia a las dos poblaciones originales, lo cual es muy evidente con respecto al haplotipo A1-B8, en el que la población de la Sierra Morena se asemeja a la andaluza autóctona en cuanto a la frecuencia del haplotipo y a la germánica en cuanto a la intensidad del desequilibrio en que se hallan asociados A1 y B8. Los

haplotipos A29-B44 y A33-B14, muy frecuentes en las tres poblaciones muestran en la población de Sierra Morena frecuencias intermedias a las observadas en las poblaciones andaluza y germánica.

Por último, el estudio de las distancias genéticas permite afirmar que las distancias genéticas entre las tres poblaciones (andaluza, germánica y de Sierra Morena) son pequeñas aunque indican que se trata de tres poblaciones claramente definidas.

9. BIBLIOGRAFÍA.

ALBERT, E.D.; BAUR, M.P. y MAYR, W.R.: Report on the Ninth International Histocompatibility Workshop and Conference. Histocompatibility Testing, 680. 1984.

ALCAZAR MOLINA, C.: Las Colonias Alemanas de Sierra Morena. Ed. Sucesores de Hernando. Madrid, 1930.

BODMER, J.G.: Ia serology. Histocompatibility Testing, 351. 1977.

BODMER, W.F.: Populations Genetics of the HLA system. Retrospect and prospect. Histocompatibility Testing, 611. 1972.

BODMER, W.F.; CANN, H.; PIAZZA, A.: Differential genetic variability among polymorphism as an indication of natural selection. Histocompatibility Testing, 753. 1972.

BOYUM, A.: Separation of blood leucocytes, granulocytes and lymphocytes. Tissue Antigens, 4:269-275. 1974.

CAMPBELL, E.M.; DU TOIT, E.D.; OUDSHOORN, M.: G21-CT: a possible new HLA-B locus antigen found in a Xhosa family. Ninth IHW. Letter V:27. 1984.

CAPEL MARGARITO, M.: La Carolina, capital de las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena. Instituto de Estudios Jiennenses. Gráficas Novo S.A. Jaén, 1970.

CARVALHO, A.: A new HLA-C specificity (T9) in linkage disequilibrium with HLA-B14. Tissue Antigens, 18: 158. 1979.

CAVALLI-SFORZA, LL. y BODMER, W.F.: The Genetics of Human Populations. W.H. Freeman and Company. San Francisco. p.: 704-717. 1971.

CAVALLI-SFORZA, LL. y EDWARDS, A.W.F.: Phylogenetic analysis models and estimation procedures. Amer. J. Human Genet. 19: 233. 1967.

CEPPELLINI, R.; CURTONI, E.S.; MATTIUZ, P.L.; MIGGIANO, V.; SCUDELLER, G.; SERRA, A.: Genetic of leucocyte antigens: a family study of segregation and linkage. Histocompatibility Testing, 149. 1967.



COSTA, J.: El Colectivismo Agrario en España. Ed. Americale. Buenos Aires, 1902.

DAUSSET, J.: Immuno-hematologie des plaquettes et des leucocytes. Press Medicale, 61:1533. 1954.

DAUSSET, J.: Iso-leuco-anticorps. Acta Haemat., 20:156. 1958.

DAUSSET, J. Y COLOMBANI, J.: Histocompatibility Testing. 1972.

DAUSSET, J.; COLOMBANI, J.; LEGRAND, L.; FEINGOLD, N.: Le deuxième sub-locus du système HLA. Nouv. Rev. Franc. Hemat., 8:841. 1968.

DAUSSET, J.; IVANYI, P.; IVANYI, D.: Tissue alloantigens in human: identification of a complex system (Hu-1). Histocompatibility Testing, 51. 1965.

DAUSSET, J.; LEGRAND, L.; LEPAGE, V.: A haplotype study of HLA complex with special reference to the HLA-DR series and to Bf, C2 and Glyoxalase I polymorphism. Tissue Antigens, 12:297. 1978.

DAUSSET, J. Y NENNA, A.: Présence d'une leuco-agglutinine dans le sérum d'un cas d'agranulocytose chronique. C.R. Soc. Biol. 146:1539. 1952.

DAUSSET, J. Y PLA, M.: HLA. Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'Homme. Flammarion Médecine-Science. París, 1985.

DEGOS, L. Y DAUSSET, J.: Human migrations and linkage disequilibrium of HLA System. Immunogenetics, 1:195. 1974.

DEGOS, L. Y DAUSSET, J.: Comparison of genetic (factorial correspondence analysis) and geographical distances. Tissue Antigens, 5:464. 1975.

DEGOS, L.; JACQUARD, A.; LANDRE, M.F.; SALMON, D.; VALAT, M.T.: Study of distances between populations from the variation of HLA gene frequencies. Histocompatibility Testing, 739. 1972.

DOMÍNGUEZ ORTIZ, A. y CUENCA TORIBIO, J.M.: Historia de Andalucía. 1ª Ed. Ed. Planeta. Barcelona, 1980.

ESPINALT Y GARCÍA, B.: Atlante español o descripción general de todo el Reino de España. Imprenta de González. Madrid, 1789.

GONZÁLEZ MONSALVE, M.: Labato. (Periódico Carolinense). Seminario de Estudios Carolinenses. Gráficas Ramírez. La Carolina (Jaén). 1981.

GREENACRE, M.J. Y DEGOS, L.: Correspondence analysis of HLA gene frequency data from 124 population samples. Amer. J. Hum. Genet. 29:60. 1977.

KISSMEYER-NIELSEN, F.; SVEJGAARD, A.; HAUGE, M.: Genetics of the human HLA Transplantation System. Nature, 219:1116. 1968.

LÓPEZ DE CASTRO, J. A.; ORR, H.T., ROBB, R.J.; KOSTYK, T.G.; MANN, D.L.: Complete aminoacid sequence of a papain-solubilized human histocompatibility antigen HLA-B27. Isolation and amino-acid composition of fragments and of tryptic and chymotryptic peptides. Biochemistry, 18:5704. 1979.

MADOZ, P.: Diccionario Geográfico-Estadístico-Histórico de España y sus posesiones en Ultramar. p.578. Madrid, 1845-50.

MENENDEZ PIDAL, R.: Los Caminos en la Historia de España. Ed. del Instituto de Cultura Hispánica. Madrid, 1951.

MENOZZI, P.; PIAZZA, A.; CAVALLI-SFORZA, L.L.: Synthetic maps of human gene frequencies in Europeans. Science, 201:786. 1978.

MIESCHER, P.; FAUCONNET, M.: Mise en evidence de differents groupes leucocytaires chez l'homme. Schweiz. Med. Wschr., 84: 597.1954.

NEI, M.: Molecular Evolutionary Genetics. Columbia University Press. p.214-217. New York, 1987.

NICOLAU CASTRO, J.: Factores Genéticos y Caracteres del Crecimiento de Recién Nacidos Sanos en Nuestro Medio. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. 1984.

ORTEGA Y GASSET, J.: La Historia como Sistema. Obras Completas. T.VI, p.25. Ed. Alianza. Madrid, 1984.

PALACIO ATARD, V.: Los Españoles de la Ilustración. p.33. Ed. Guadarrama. Madrid, 1964.

PARNES, J.R. Y SEIDMAN, J.G.: Structure of wild-type and mutant mouse B-2 microglobuline genes. Cell, 29:661. 1982.

PAYNE, R. Y ROLFS, M.R.: Fetomaternal leucocyte incompatibility. J. Clin. Inv., 37:1756. 1958.

PAYNE,R.; TRIPP,M.; WEIGLE,J.; BODMER,W.F.; BODMER,J.: A new leucocyte iso-antigen system in man. Cold Spring Harbor. Quantit. Biol., 29:285. 1964.

PIAZZA,A.; MENOZZI,P.; CAVALLI-SFORZA,LL.: The HLA-A,B gene frecuencies in the world:migration or selection?. Human Immunol., 1:297. 1980.

PIAZZA,A. Y VIGANOTTI,C.: Evolutionary trees and HLA polymorphism. Histocompatibility Testing, 932. 1972.

POLO ALCOCER,P.: Memoria Histórica de la Fundación, Progreso y Actual Estado de las Nuevas Poblaciones de Sierra Morena y Andalucía. Real Carolina, 1833. Ed. facsímil Seminario de Estudios Carolinenses. La Carolina, 1983.

RODRÍGUEZ CAMPOMANES, P.: Itinerario Real de Postas de dentro y fuera del Reino. Madrid, 1761.

ROYO AGUADO, J. L.: Sistema HLA en la Población Gitana de Sevilla. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. pp.99. 1982.

RUBIO GONZÁLEZ,J.: Historia de una Ciudad. La Carolina:1767-1967. Talleres Gráficos Escelier S.A. Madrid, 1967.

RUBIO GONZÁLEZ,J.: Leyes Agrarias. Ed. Giner. Madrid, 1961.

RUIZ GONZÁLEZ, J.E.: Estudio de la Repoblación y Colonización de Sierra Morena. Cámara Oficial de Comercio e Industria de la Provincia de Jaén. p.42 y ss. 1986.

SÁNCHEZ MARTINEZ, C.: Fiestas en honor de Nuestra Patrona la Inmaculada. Parroquia de Guarromán. Ed. Gráficas Ramírez. La Carolina (Jaén). 1982a.

SÁNCHEZ MARTINEZ, C.: Datos para la Historia antigua Carolinense. Seminario de Estudios Carolinenses. Ed. Gráficas Ramírez. La Carolina (Jaén). 1982b.

SANDBERG, L.; THOSBY, E.; KISSMEYER-NIELSEN, F.; LINDHOLM, A.: Evidence for a third sublocus within the HLA Chromosome region. *Histocompatibility Testing*, 165. 1970.

SANZ MONSALVE, P.: Memoria de Higiene de la Ciudad de La Carolina. Ed. Sucesores de Hernando. Madrid, 1905.

SARRAILH, J.: La España Ilustrada en la Segunda Mitad del Siglo XVIII. Ed. Fondo de Cultura Económica. Madrid, 1957.

SENA MEDINA, G.: Escenas Antiguas Carolinenses en la Prensa de la Época. Seminario de Estudios Carolinenses. Ed. Gráficas Ramírez. La Carolina (Jaén), 1981.

SENA MEDINA, G. Y SÁNCHEZ MARTINEZ, C.: Vinculaciones de la Ciudad de La Carolina con Cataluña. Periódico "Ideal". Granada, 21 de Nov. 1982.

SINGAL, D.P.; MICKEY, M.R.; MITTAL, K.K.; TERASAKI, P.I.: Serotyping for homotransplantation. XVII Preliminary Studies of HLA subunits and alleles. Transplantation, 6:904. 1968.

STROMINGER, J.L.; ENGELHARD, V.H.; FUKS, A.; GUILD, B.C.; HYAFIL, F.: Biochemical analysis of products of the MHC. The role of Major Histocompatibility Complex in Immunobiology. M.E. Dorf, Garland Press, New York, p.115. 1981.

SUAREZ GALLEGO, J. M<sup>a</sup>.: Colonos, vecinos y forasteros de la Real Población del sitio de Guarromán (1767-1781). Concejalía de Cultura del Excmo. Ayuntamiento de Guarromán. Seminario de Estudios Guarromanenses. Ed. Gráficas Ramírez. La Carolina (Jaén), 1988.

TERASAKI, P.I.; PARK, M.S.; BERNOCO, D.; OPELZ, G.; MICKEY, M.: Overview of the 1980 International Histocompatibility Workshop. Histocompatibility, 1. 1980.

UZTARIZ, J. de: Teórica y Práctica del Comercio. Ed. Aguilar. Madrid, 1968.

VAN ROOD, J.J.; EERNISE, J.G.; VAN LEEUWEN, A.: Leucocyte antibodies in sera from pregnant woman. Nature, 181:1735. 1958.

VAN ROOD, J.J. Y VAN LEEUVEN, A.: Leucocyte grouping. A method and its applications. J. Clin. Inv., 42:1382. 1963.

VON SCHAEUBLE, J.: Antropologische studien in der sogenausten "colonias alemanas" Sudspanien. Institut der Universitat. Kiel. Stugat. 1957.

WOLF, E.: Further HLA heterogeneity in Zambian and Caucasoid population. Histocompatibility Testing, 179. 1975.