

DIABETES

Mapeo por mezcla para identificar nuevos factores genéticos de riesgo de enfermedades y su aplicación en la población de las Islas Canarias

Admixture mapping to identify new genetic risk factors for diseases and its application in the population of the Canary Islands

Silvia González-Barbuzano¹, Amanda León-Hernández², Eva Suárez-Pajes¹, Itahisa Marcelino-Rodríguez², Carlos Flores^{1,3,4,5}

¹Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

²Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de La Laguna. San Cristóbal de La Laguna

³Área de Genómica. Instituto Tecnológico y de Energías Renovables (ITER). Santa Cruz de Tenerife

⁴CIBER de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

⁵Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Fernando Pessoa Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

La población actual de las Islas Canarias, caracterizada por su mezcla genética de origen europeo, norteafricano y del África subsahariana, presenta en el contexto europeo una oportunidad única para examinar la relación entre ascendencia genética y el riesgo de enfermedades prevalentes. Utilizando el mapeo por mezcla, una metodología que permite analizar esta asociación a nivel poblacional, se han identificado regiones genómicas enriquecidas en ascendencia africana en la población canaria que se relacionan con mayor riesgo de asma y de sepsis. Este enfoque proporciona resultados plausibles para contribuir a explicar cómo la ascendencia genética influye en la susceptibilidad y prevalencia de ciertas enfermedades en poblaciones con mezcla reciente, y ofrece, además, una perspectiva valiosa en la investigación biomédica y la identificación de nuevas dianas terapéuticas. La diabetes mellitus, caracterizada por hiperglucemias debido a defectos en la secreción o acción de la insulina, presenta una prevalencia y complicaciones significativamente mayores en la población de Canarias en comparación con el resto del territorio español y Europa. Además, a pesar de compartir el sistema sanitario con el resto del territorio, Canarias registra la mortalidad más alta del país relacionada con la diabe-

tes y diferencias notables en morbilidades como la enfermedad renal terminal y la amputación de miembros inferiores. Precisamente por la elevada prevalencia de diabetes mellitus en las Islas Canarias y la mezcla genética única en Europa de esta población, un mapeo por mezcla en pacientes de las Islas Canarias puede ofrecer una nueva aproximación para investigar su predisposición genética y sus particularidades en la población canaria.

Particularidades genéticas de la población actual de las Islas Canarias

El archipiélago canario consta de ocho islas de origen volcánico y se localiza en el océano Atlántico, aproximadamente a 100 km de la costa noroeste africana. Diferentes investigaciones arqueológicas, antropológicas, genéticas y lingüísticas han revelado que los aborígenes canarios tienen sus raíces en las poblaciones bereberes del norte de África⁽¹⁾. Debido a que estos primeros habitantes no poseían conocimientos de navegación, las islas permanecieron aisladas hasta el siglo XIV. En el siglo XV, las Islas Canarias fueron conquistadas en un proceso de casi un siglo de duración en el que participaron principalmente exploradores portugueses y españoles, con una participación menor de normandos y franceses⁽²⁾. Durante la etapa co-

lonial se desarrolló en las islas una floreciente industria de la caña de azúcar. Esta industria atrajo a inversores italianos y flamencos y conllevó la llegada de esclavos, principalmente de origen subsahariano, para trabajar en los cultivos⁽³⁾. Adicionalmente, en el período colonial, Canarias emergió como un punto estratégico en las rutas comerciales entre Europa y América. Este papel consolidó al archipiélago como un enclave estratégico en el comercio de esclavos y en la provisión de suministros para los viajes transatlánticos^(2,4,5). Hacia finales del siglo XVI, los registros históricos estimaron en casi dos tercios la proporción de población compuesta por aborígenes y africanos⁽¹⁾.

Como resultado de la confluencia de diferentes culturas y etnias en la historia reciente, la composición genética actual de la población de las Islas Canarias refleja un mosaico multiétnico complejo. Esta singularidad convierte a la población del archipiélago en un objeto de estudio de gran interés para la investigación de su genética poblacional por el interés evolutivo y biomédico. Estudios basados en polimorfismos genéticos diversos han demostrado que en la población canaria contemporánea persisten huellas de ascendencia aborígen significativas, con datos que alcanzan el extremo para el componente genético materno, en el que se ha estimado que más del 60% podría ser de herencia aborígen como promedio⁽⁶⁾. Estos estudios genéticos han evidenciado que la ascendencia genética principal de los canarios modernos se deriva de la mezcla poblacional de fuentes europeas y norteafricanas. Además, aunque en menor medida, se identifica una contribución genética del África subsahariana^(7,8).

El complejo legado genético resultado de la historia reciente de las Islas Canarias ofrece perspectivas únicas para estudios de genética poblacional, antropología y biomedicina⁽⁶⁾. Estudios previos han confirmado que la ascendencia genética norteafricana tiene importantes implicaciones biomédicas para las poblaciones europeas, como puede ser para el caso de algunas enfermedades autoinmunes⁽⁹⁾. Por tanto, es posible que, debido a su mezcla genética única e interacciones de ésta con el ambiente (probablemente involucrando adaptaciones evolutivas), la población moderna del archipiélago canario posea una carga extra de patologías crónicas y complicaciones asociadas. Por ejemplo, la prevalencia de asma y enfermedades alérgicas en los niños de las Islas Canarias es notablemente superior a la del resto de España⁽¹⁰⁾. La diabetes, la obesidad y la hipertensión también son más prevalentes entre los canarios que en otras poblaciones españolas en todos los grupos de edad⁽¹¹⁾. En 2017, la prevalencia de la diabetes en Canarias ascendió casi al 11%, 3,19 puntos porcentuales superior a la media española. Además, a pesar de que el archipiélago canario y el resto del territorio nacional comparten el sistema sanitario, la mortalidad relacionada con la diabetes en las Islas Canarias sigue

siendo la más alta del país (11,15 personas por cada 100.000 habitantes, mientras que la media nacional se sitúa en 8,9), y la incidencia de morbilidades relacionadas con la diabetes, como la enfermedad renal terminal y la amputación de miembros inferiores, difieren entre las dos regiones^(12,13).

Estimas de ascendencia genética y mapeo por mezcla

La ascendencia genética global es un concepto que se refiere a la composición ancestral de un individuo, integrada por las fracciones proporcionales de cada una de las fuentes ancestrales que conforman su herencia genética (Figura 1 A). Este enfoque considera el genoma de la persona como una entidad total, cuya ascendencia se define como la suma de los porcentajes de las distintas líneas ancestrales que la constituyen⁽¹⁴⁾. Dentro de este marco, se ha modelado a la población actual de las Islas Canarias como el resultado de la mezcla de tres grupos ancestrales. En promedio, se ha estimado que los canarios modernos poseen entre un 75 y un 83% de ascendencia genética europea, entre un 17 y un 23% de ascendencia genética norteafricana, que en algunos casos puede alcanzar hasta el 38,2% –éstos son los niveles más elevados registrados hasta la fecha en las poblaciones de Europa– y un 2-3% de ascendencia genética subsahariana –aunque se han registrado individuos en los que este porcentaje ascendió hasta un 9,5%–^(7,8). Además, los estudios genéticos previos han demostrado la existencia de esta mezcla de poblaciones ancestrales en Canarias, la última de las cuales tuvo lugar hace aproximadamente 429-495 años, coincidiendo con el período de la conquista. Esto equivale a unas 14 generaciones atrás⁽⁷⁾. Por tanto, la población canaria representa un ejemplo paradigmático de mezcla genética reciente con un carácter muy particular en el contexto de la diversidad genética del entorno europeo⁽⁹⁾.

Cuando se estudian los genomas de los individuos pertenecientes a poblaciones mezcladas recientemente, como es el caso de las Islas Canarias, se espera que su genoma esté constituido como un mosaico de bloques o regiones cromosómicas de tamaño diverso procedentes de las distintas poblacionales parentales que han dado lugar a la mezcla (Figura 1 B). El tiempo que transcurre desde que se produce el evento de mezcla es proporcional a la longitud de dichos bloques cromosómicos y, en consecuencia, en poblaciones de mezcla reciente, estos segmentos cromosómicos serán de mayor tamaño^(7,15). Esto proporciona ventajas interesantes para la identificación de variantes de riesgo de enfermedades que se encuentren asociadas a alguna de las ascendencias implicadas en la mezcla. Si atendemos a las poblaciones actuales que habitan a lo largo del planeta, pocas serían ejemplo de mezcla reciente, entre las cuales se encuentran algunas poblaciones latinas y afroameri-

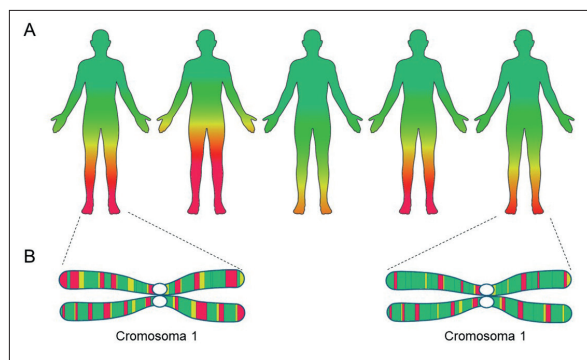


Figura 1. Ascendencia global (A) y local (B) en una población de mezcla reciente con tres poblaciones ancestrales. La proporción de cada una de las poblaciones ancestrales está representada por los colores verde, amarillo y rojo.

canas, y la población canaria^(7,16,17). Existen diversas aproximaciones para estimar la ascendencia genética en cada uno de los bloques cromosómicos de cada individuo en una población dada. Esta ascendencia específica de cada bloque cromosómico es a lo que se denomina ascendencia genética local⁽¹⁴⁾. La ascendencia genética local se puede determinar infiriendo en cada posición genómica, por individuo, el número de copias derivadas de cada población ancestral.

Cuando las variaciones en la prevalencia de una enfermedad entre diferentes poblaciones se deben (al menos parcialmente) a las diferencias en la frecuencia alélica de variantes genéticas asociadas al riesgo, el análisis de asociación basado en bloques cromosómicos de ascendencia emerge como una herramienta más eficiente que los estudios de asociación de ámbito genómico (GWAS) para identificar genes de enfermedad en las poblaciones con mezcla reciente⁽¹⁸⁾. Este enfoque metodológico, comúnmente conocido como mapeo por mezcla, se centra en identificar regiones genómicas donde la ascendencia genética local se correlaciona (tiende a coheredarse) con las enfermedades o los caracteres sujetos a estudio. El mapeo por mezcla es más eficiente que un GWAS tradicional para la detección de genes asociados a enfermedad y ofrece la ventaja de requerir un menor tamaño muestral para el estudio genómico de grupos de casos con la enfermedad (y de controles sin ella), dado que se enfoca en regiones cromosómicas más extensas que los bloques de haplotipos en los que se centran los GWAS. Ello también reduce la penalización estadística por realizar múltiples comparaciones a lo largo del genoma⁽¹⁹⁾.

Guillen-Guio *et al*⁽⁷⁾ llevaron a cabo un análisis detallado para caracterizar los bloques cromosómicos de ascendencia local en la población moderna de las Islas Canarias. En un rastreo genómico basado en algo más de 114.000 variantes, se identificaron regiones cromosómicas con desviaciones significativas en la ascendencia genética local respecto a lo observado

en el resto del genoma. En esas regiones, además, se identificaron señales putativas de selección natural, y destaca entre ellas una en la región del complejo mayor de histocompatibilidad, una región densa en el número de genes, muchos de ellos con importantes implicaciones en diversas enfermedades inmunitarias. Un análisis focalizado en los genes ubicados en estas regiones con desviaciones significativas en la ascendencia local permitió determinar que ciertas enfermedades, como el asma y las alergias, la diabetes, las infecciones, así como afecciones específicas, como el síndrome respiratorio agudo grave y diversas enfermedades oncológicas, mostraban un enriquecimiento notable. Este estudio proporcionó las bases para el desarrollo de estudios de mapeo por mezcla en la población de Canarias, además de ayudar a una comprensión más profunda de cómo la variación en la ascendencia genética puede influir en la susceptibilidad de diversas enfermedades en la población^(7,14).

Estudios de mapeo por mezcla realizados en la población canaria

El asma, una enfermedad respiratoria crónica, afecta a más de 272 millones de personas a nivel global y se manifiesta en individuos de todas las edades. Se caracteriza por ser una condición multifactorial, resultado de exposición a distintos factores alérgicos, genéticos e infecciosos, entre otros. Los diversos GWAS realizados han identificado hasta la fecha casi 200 variantes genéticas de riesgo involucradas en la susceptibilidad al asma o a fenotipos relacionados^(20,21). En particular, se ha evidenciado que la influencia de los factores genéticos en el riesgo de desarrollar asma es considerable, aunque las estimaciones de heredabilidad (el equivalente al componente genético) identificada hasta el momento no supera el 5%⁽²⁰⁾. Este resultado subraya la complejidad y la heterogeneidad genética asociada a esta enfermedad, y la existencia de otros factores aún no identificados en la susceptibilidad al asma.

La prevalencia del asma varía entre poblaciones tanto si se atiende a los orígenes ancestrales como a la geografía de los grupos poblacionales⁽²²⁾. Botigüé *et al*⁽⁹⁾ concluyeron que la ascendencia genética norteafricana podría estar implicada en el riesgo diferencial de ciertas enfermedades complejas inmunológicas entre las poblaciones europeas del suroeste. En este contexto europeo, cabe destacar que la población canaria se encuentra en el extremo de esa proporción del componente genético norteafricano. El asma en adultos de origen canario registra los niveles más altos de prevalencia (13,6-17,2%) en comparación con las estimas obtenidas para la población adulta de otras regiones españolas (5-6%)^(23,24). Algo similar se observa en la población infantil (6-7 años), ya que la prevalencia de asma en niños canarios (18,4%) es el doble que la de niños del resto del territorio español (9,9%)⁽¹⁰⁾. Aunque se trata de estudios basados

en encuestas epidemiológicas, estos datos ponen de relieve la importancia de considerar las peculiaridades genéticas y ambientales de las Islas Canarias en el estudio de enfermedades como el asma. El único mapeo por mezcla de asma en canarios realizado hasta la fecha⁽²⁵⁾ detectó una asociación entre la ascendencia local norteafricana en un *locus* genético que abarca 365 kilobases del cromosoma 16q23.3 y el mayor riesgo de asma. No se detectaron asociaciones significativas en el rastreo de ascendencia europea o subsahariana. En la única región significativamente asociada con el asma se encuentra el gen *CDH13* que codifica la T-cadherina, implicada en funciones inmunológicas en el tracto respiratorio y en la promoción de la tolerancia inmunológica a alérgenos. Estudios en ratones han demostrado que la ausencia de T-cadherina conlleva una reducción en la enfermedad alérgica de las vías respiratorias. Además, las variantes genéticas de *CDH13* se han asociado con altos niveles de adiponectina en plasma, lo cual se relaciona con una menor predisposición a reacciones alérgicas y asma. Como parte del estudio, y en un intento de afinar en la región del cromosoma 16q23.3, se secuenció la variación exónica de un subconjunto de los casos y los controles. Ello permitió identificar la presencia de variantes potencialmente deletéreas asociadas al asma, especialmente enriquecidas en varios de los genes cercanos a *CDH13*, y la más extrema es la encontrada en el gen *PLCG2* codificante de la fosfolipasa c gamma 2. *PLCG2* destaca por su relevancia en la desgranulación de mastocitos y la señalización intracelular en respuestas mediadas por el receptor de inmunoglobulina E. Además, se han descrito variantes genéticas de pérdida de función en *PLCG2* que causan distintos síndromes inflamatorios familiares, lo que sugiere un importante papel inflamatorio para este gen.

La sepsis se define como una respuesta desproporcionada del huésped a una infección que cursa con fallo orgánico y que supone un riesgo potencialmente letal para el paciente⁽²⁶⁾. En la actualidad, aunque no se dispone de cifras exactas de mortalidad anual atribuibles a la sepsis, las estimaciones sugieren que ascienden a unos 11 millones de muertes al año⁽²⁷⁾. Su elevada tasa de mortalidad y la morbilidad en los supervivientes la convierte en una enfermedad de gran interés para la comunidad científica, especialmente en el contexto de la reciente pandemia por la COVID-19⁽²⁸⁾, que se centra en investigaciones para mejorar su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Diversos estudios han evidenciado la conexión entre la susceptibilidad a infecciones y la ascendencia genética⁽²⁹⁻³¹⁾. Además, también se ha asociado el desarrollo de un peor pronóstico durante la sepsis con la ascendencia de los pacientes con dicha enfermedad⁽³²⁻³⁵⁾. Dado el papel central de los genes codificados en la región cromosómica del complejo mayor de histocompatibilidad en diversas enfermedades con un marcado componente de origen inmunológico^(30,36)

y la existencia de un enriquecimiento de ascendencia norteafricana en esta región en la población de Canarias, la hipótesis de que exista una relación entre alguna de las ascendencias genéticas presentes en la población y el riesgo de enfermedades infecciosas está justificada. Por ello, Hernandez-Beeftink *et al*⁽³⁷⁾ realizaron el único estudio de mapeo por mezcla en la sepsis realizado hasta la fecha en casos y controles de Canarias. Este estudio identificó un nuevo *locus* genético de riesgo en la región 8p23.1, que se asoció con la susceptibilidad a la sepsis, donde la ascendencia local norteafricana se asoció con mayor riesgo. Los estudios realizados en esa región cromosómica priorizaron el gen *MFHAS1*, correspondiente a la secuencia amplificada 1 en el histiocitoma fibroso maligno, que codifica un regulador inmunológico potencial dependiente de receptores de tipo *toll*. En congruencia con esto, la asociación con la sepsis detectada en el estudio de Hernandez-Beeftink *et al*⁽³⁷⁾ se debió fundamentalmente a los pacientes con sepsis originadas por bacterias gramnegativas. Estos resultados nuevamente subrayan la importancia de considerar factores genéticos y de ascendencia genética en el estudio de las bases genéticas de las enfermedades infecciosas.

Perspectivas futuras y aplicación del mapeo por mezcla en otras enfermedades complejas

El trasfondo genético de la población canaria actual se origina como resultado del particular aislamiento geográfico que ha experimentado, sumado a la mezcla genética reciente entre poblaciones de aborígenes de origen bereber, del África subsahariana y de Europa, que han pasado por el archipiélago en su historia reciente. Esta mezcla le otorga unas características genéticas distintivas del resto de la población española y del contexto europeo, lo que tiene implicaciones biomédicas y podría explicar, al menos en parte, las diferencias de incidencia y prevalencia en ciertas enfermedades.

La prevalencia de asma, alergias, y diabetes, entre otras, en Canarias es notablemente más alta que en el resto de las poblaciones de España. El mapeo por mezcla en poblaciones recientemente mezcladas es una herramienta analítica eficiente que, mediante el estudio de las contribuciones genéticas de las poblaciones parentales que han contribuido a la diversidad genómica de la población estudiada y su relación con la aparición de enfermedad, permite identificar regiones cromosómicas asociadas con la susceptibilidad a la enfermedad. Estudios previos han sentado las bases para la aplicación de esta aproximación en Canarias y han revelado que en el genoma de los individuos de esta población se encuentran regiones genómicas con una mayor ascendencia genética africana enriquecidas en genes implicados en el asma, las alergias y la diabetes, entre otras enfermedades. Este hallazgo podría ser clave para entender la mayor prevalencia

de estas enfermedades en la población canaria moderna. En los estudios de mapeo por mezcla realizados hasta la fecha en Canarias se identificaron nuevos *loci* genéticos de riesgo de asma y de sepsis. En ambos casos se observó una asociación entre la mayor ascendencia norteafricana en el *locus* genético y el mayor riesgo de padecer la enfermedad. Dado este contexto, la aplicación del mapeo por mezcla en la población canaria para estudiar otras enfermedades, como la diabetes, considerando su prevalencia en Canarias, resultaría de gran interés⁽⁷⁾. La prevalencia de esta enfermedad en las Islas Canarias es muy elevada, aunque son las complicaciones de la enfermedad y su mortalidad (ambas con una tasa muy superior en las islas con respecto al resto del país y de Europa) las que hacen centrar el foco en esta población concreta. A pesar del gran problema de salud que supone la diabetes mellitus de tipo 2 para Canarias, hoy en día no existe una explicación plausible sobre el mal pronóstico que tiene la enfermedad en pacientes de esta población. Este enfoque y la combinación con otras aproximaciones -ómicas, como, por ejemplo, las basadas en la secuenciación de exomas o genomas, proporcionará información valiosa sobre la predisposición genética a la diabetes en esta población y sobre mecanismos patógenos específicos relevantes para su manejo y/o tratamiento.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación Caja-Canarias y la Fundación Bancaria La Caixa (2018PA-TRI20), la Fundación Disa (Premios a la Investigación Biomédica OA22/027), la Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (PIFIISC21/20 y ST23/04), el Gobierno de Canarias y el Fondo Social Europeo 'Canarias Avanza con Europa' (TE-SIS2022010042).

Bibliografía

- Flores C, Maca-Meyer N, Pérez JA, González AM, Larruga JM, Cabrera VM. A predominant European ancestry of paternal lineages from Canary Islanders. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 138-52.
- Fregel R, Ordóñez AC, Serrano JG. The demography of the Canary Islands from a genetic perspective. *Hum Mol Genet* 2021; 30: R64-71.
- Lobo Cabrera M. La esclavitud en las Canarias orientales en el siglo xvi: negros, moros y moriscos. Las Palmas: Ediciones del Excmo. Cabildo Insular de Gran Canaria; 1982.
- Armenteros Martínez I. The Canary Islands as an area of interconnectivity between the Mediterranean and the Atlantic (Fourteenth-Sixteenth Centuries). In Jaspert N, Kolditz S, eds. *entre mers-outré-mer*. spa-ces, modes and agents of indo-mediterranean connectivity. Heidelberg: Universität Heidelberg; 2018.
- Maca-Meyer N, Cabrera VM, Arnay M, Flores C, Fregel R, González AM, et al. Mitochondrial DNA diversity in 17th-18th century remains from Tenerife (Canary Islands). *Am J Phys Anthropol* 2005; 127: 418-26.
- García-Olivares V, Rubio-Rodríguez LA, Muñoz-Barrera A, Díaz-de Usera A, Jáspez D, Iñigo-Campos A, et al. Digging into the admixture strata of current-day Canary Islanders based on mitogenomes. *iScience* 2022; 26: 105907.
- Guillen-Guio B, Lorenzo-Salazar JM, González-Montelongo R, Díaz-de Usera A, Marcelino-Rodríguez I, Corrales A, et al. Genomic analyses of human European diversity at the Southwestern edge: isolation, African influence and disease associations in the Canary Islands. *Mol Biol Evol* 2018; 35: 3010-26.
- Díaz-de Usera A, Rubio-Rodríguez LA, Muñoz-Barrera A, Lorenzo-Salazar JM, Guillen-Guio B, Jáspez D, et al. Developing CIRdb as a catalog of natural genetic variation in the Canary Islanders. *Sci Rep* 2022; 12: 16132.
- Botigué LR, Henn BM, Gravel S, Maples BK, Ginoux CR, Corona E, et al. Gene flow from North Africa contributes to differential human genetic diversity in Southern Europe. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 11791-6.
- Sánchez-Lerma B, Morales-Chirivella FJ, Peñuelas I, Blanco Guerra C, Mesa Lugo F, Aguinaga-Ontoso I, et al. High prevalence of asthma and allergic diseases in children aged 6 to [corrected] 7 years from the Canary Islands. [corrected]. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 383-90. Erratum in: *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 79.
- Marcelino-Rodríguez I, Elosua R, Rodríguez Pérez MC, Fernández-Bergés D, Guembe MJ, Alonso TV, et al. On the problem of type 2 diabetes-related mortality in the Canary Islands, Spain. The DARIOS Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 111: 74-82.
- Aragón-Sánchez J, García-Rojas A, Lázaro-Martínez JL, Quintana-Marrero Y, Maynar-Moliner M, Rabelino M, et al. Epidemiology of diabetes-related lower extremity amputations in Gran Canaria, Canary Islands (Spain). *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: e6-8.
- Lorenzo V, Boronat M, Saavedra P, Rufino M, Maceira B, Novoa FJ, et al. Disproportionately high incidence of diabetes-related end-stage renal disease in the Canary Islands. An analysis based on estimated population at risk. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2283-8.

14. Suarez-Pajes E, Díaz-García C, Rodríguez-Pérez H, Lorenzo-Salazar JM, Marcelino-Rodríguez I, Corrales A, et al. Targeted analysis of genomic regions enriched in African ancestry reveals novel classical HLA alleles associated with asthma in Southwestern Europeans. *Sci Rep* 2021; 11: 23686.
15. Jin W, Li R, Zhou Y, Xu S. Distribution of ancestral chromosomal segments in admixed genomes and its implications for inferring population history and admixture mapping. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 930-7.
16. Sankararaman S, Kimmel G, Halperin E, Jordan MI. On the inference of ancestries in admixed populations. *Genome Res* 2008; 18: 668-75.
17. Baran Y, Pasaniuc B, Sankararaman S, Torgerson DG, Gignoux C, Eng C, et al. Fast and accurate inference of local ancestry in Latino populations. *Bioinformatics* 2012; 28: 1359-67.
18. Winkler CA, Nelson GW, Smith MW. Admixture mapping comes of age. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2010; 11: 65-89.
19. Shriner D, Adeyemo A, Ramos E, Chen G, Rotimi CN. Mapping of disease-associated variants in admixed populations. *Genome Biol* 2011; 12: 223.
20. Ferreira M, Vonk J, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet* 2017; 49, 1752-7.
21. Tsuo K, Zhou W, Wang Y, Kanai M, Namba S, Gupta R, et al. Multi-ancestry meta-analysis of asthma identifies novel associations and highlights the value of increased power and diversity. *Cell Genom* 2022; 2: 100212.
22. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS Data Brief* 2012; 94: 1-8.
23. López Pereira P, Gandarillas Grande AM, Díez Gañán L, Ordobás Gavín M. Evolución de la prevalencia de asma y factores sociodemográficos y de salud asociados en población de 18 a 64 años de la Comunidad de Madrid (1996-2013). *Rev Esp Salud Pública* 2017; 91: e201705036.
24. Juliá-Serdá G, Cabrera-Navarro P, Acosta-Fernández O, Martín-Pérez P, Losada-Cabrera P, García-Bello MA, et al. High prevalence of asthma and atopy in the Canary Islands, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 536-41.
25. Guillen-Guio B, Hernández-Beeftink T, Marcelino-Rodríguez I, Rodríguez-Pérez H, Lorenzo-Salazar JM, Espinilla-Peña M, et al. Admixture mapping of asthma in southwestern Europeans with North African ancestry influences. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020; 318: L965-75.
26. Srzić I, Nesešek Adam V, Tunjić Pejak D. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. *Acta Clin Croat* 2022; 61 (Suppl 1): S67-72.
27. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395: 200-11.
28. López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, Aguirre LA. Immune response and COVID-19: a mirror image of sepsis. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 2479-89.
29. Soto GJ, Martin GS, Gong MN. Healthcare disparities in critical illness. *Crit Care Med* 2013; 41: 2784-93.
30. Oliveira M, Lert-Itthiporn W, Cavadas B, Fernandes V, Chuansumrit A, Anunciação O, et al. Joint ancestry and association test indicate two distinct pathogenic pathways involved in classical dengue fever and dengue shock syndrome. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12: e0006202.
31. Kwok AJ, Mentzer A, Knight JC. Host genetics and infectious disease: new tools, insights and translational opportunities. *Nat Rev Genet* 2020; 20: 137-53.
32. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 279-84.
33. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA* 2010; 303: 2495-503.
34. Firempong AO, Shaheen MA, Pan D, Drazin D. Racial and ethnic disparities in the incidence and mortality from septic shock and respiratory failure among elective neurosurgery patients. *Neurol Res* 2014; 36: 857-65.
35. Sandoval E, Chang DW. Association between race and case fatality rate in hospitalizations for sepsis. *J Racial Ethn Health Disparities* 2016; 3: 625-34.
36. Sanchez-Mazas A, Černý V, Di D, Buhler S, Podgorná E, Chevallier E, et al. The HLA-B landscape of Africa: signatures of pathogen-driven selection and

molecular identification of candidate alleles to malaria protection. *Mol Ecol* 2017; 26: 6238-52.

37. Hernandez-Beeftink T, Marcelino-Rodríguez I, Guillen-Guio B, Rodríguez-Pérez H, Lorenzo-Salazar JM, Corrales A, et al. Admixture mapping of sepsis in European individuals with African ancestries. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 754440.