

2. Sergio Cardoso Martin - Marian Martinez de Pancorbo

Los linajes genéticos de la población vasca hablan de su pasado



BIOMICs Research Group, EHU Euskal Herriko Unibertsitatea, Vitoria-Gasteiz

Sergio Cardoso Martin

Donostian jaioa 1980ean eta EHUen Biokimikan doktoratua 2008an. Gasteizko EHUko BIOMICs Ikerkuntza Taldeko ikerlea da.

2004tik Populazioen Genetikaren alorrean egiten du lan, izotz garaiko aterpe franko-kantauriarraren populazio autoktonoen aldakortasun genetikoetan zentratuta, bereziki euskal populazioan. Egindako azken argitalpenen artean honako hauek ditugu:

- The maternal legacy of Basques in Northern Navarre: new insights into the mitochondrial DNA diversity of the Franco-Cantabrian area. *American Journal of Physical Anthropology*, 2011.
- ADN antiguo: una mirada al pasado. Resultados preliminares del yacimiento Calcolítico Las Yurdinas II. *Munibe*, 2010.
- Variability of the entire mitochondrial DNA control region in a human isolate from the Pas Valley (northern Spain). *Journal of Forensic Science*, 2010.
- ADN Mitocondrial y su Estudio en Restos Arqueológicos del País Vasco. *Colección Barandiarán* 14, 2009.
- Mitochondrial DNA haplogroup diversity in Basques: A reassessment based on HVI and HVII polymorphisms. *American Journal of Human Biology*, 2008.

Marian Martinez de Pancorbo Gomez

Getxon jaioa 1953an. 1982an doktoretza lortzen du Biologia Zientzietan EHUen eta 2004tik aurrera Biologia Zelularrean Katedraduna da unibertsitate berean.

Gaur egun EHUko BIOMICs Ikerketa Taldearen zuzendaria da. Erakunde honen helburua gaur egungo zein antzinako Euskal Herriko eta euskal Diasporako populazioen genetikaren aldakortasuna ikertzea da eta horrekin batera aztertzea aldakortasun horiek dituzten eraginak minbizian, neuroendekapenezko gaixotasunetan, metabolikoetan eta zahartzean.

Horrez gain, EHUko DNA Bankuko Aholkulari Zientifikoa da, Bizkaiko Erizaintzako Zientzia Akademiaren Ohorezko kidea eta Bilboko Medikuntza Zientzietako Akademiaren Ohoreko akademikoa ere.



100 argitalpen zientifiko baino gehiago egin du eta, azken urte honetan honako hauek dira aipagarrienak:

- Development and validation of I-DNA1: a 15-Loci multiplex system for identity testing. *Int J Legal Med.* 2011 Jan 22.
- The maternal legacy of Basques in Northern Navarre: new insights into the mitochondrial DNA diversity of the Franco-Cantabrian area. *American Journal of Physical Anthropology*, 2011.
- Microevolutionary processes due to landscape features in the province of Jujuy (Argentina). *Am J Hum Biol.* 2011
- Alcohol-Metabolizing Enzyme Gene Polymorphisms in the Basque Country, Morocco, and Ecuador. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011 Feb 8.
- A novel form of human disease with a protease-sensitive prion protein and heterozygosity methionine/valine at codon 129: Case report. *BMC Neurol.* 2010 Oct 25;10:99
- DNA methylation epigenotypes in breast cancer molecular subtypes. *Breast Cancer Res.* 2010 Sep 29;12(5):R77
- Genetic variability in autochthonous Basques from Guipuzcoa: a view from MHC microsatellites. *Int J Immunogenet.* 2010 Aug;37(4):279-87.
- Mitochondrial DNA diversity in a population from Santa Catarina (Brazil): predominance of the European input. *Int J Legal Med.* 2010 Jul;124(4):331-6.
- Variability of the entire mitochondrial DNA control region in a human isolate from the Pas Valley (northern Spain). *J Forensic Sci.* 2010 Sep;55(5):1196-201.
- Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nature Genet.* 2009 Oct;41(10):1094-9.

1. El estudio de los marcadores genéticos

Los grandes acontecimientos climáticos que ha sufrido la Tierra a lo largo de su historia han marcado de forma determinante el devenir de la especie humana. El estudio de marcadores genéticos de linaje, en concreto el ADN mitocondrial por vía materna y el cromosoma Y por vía paterna, permite realizar inferencias sobre las grandes migraciones humanas ocurridas desde hace decenas de miles de años, lo que a su vez resulta fundamental para establecer el origen del acervo genético de las poblaciones humanas actuales.

Uno de los eventos climáticos con mayor impacto desde el punto de vista evolutivo sobre el hombre moderno es probablemente el último período glacial, conocido como glaciación de Würm (en Europa occidental) o Wisconsin (en América). En este contexto, la población vasca ha sido ampliamente investigada desde el punto de vista genético por encontrarse en uno de los puntos de mayor relevancia de este periodo, el área del refugio Franco-Cantábrico, de la que se supone que partieron los grupos humanos de cazadores-recolectores que repoblaron el oeste europeo tras la última glaciación. Así, a través de la Genética se pueden establecer posibles relaciones ancestrales entre la población vasca y otras poblaciones del continente europeo.

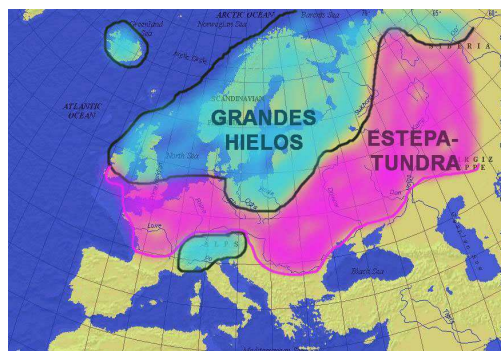
2. Europa y el refugio Franco-Cantábrico durante el Último Máximo Glacial

El último periodo glacial comenzó hace aproximadamente unos 80.000 años, a finales del Pleistoceno Medio. El astrónomo serbio Milutin Milankovich propuso en los años 30 que



una serie de cambios en la órbita de la Tierra y en la inclinación de su eje pudieron ser la causa del comienzo de esta era, caracterizada por veranos más cortos e inviernos más largos y extremos, como consecuencia de la variación en la incidencia del Sol sobre la Tierra. Durante esta etapa, grandes masas de nubes fueron llevadas por la corriente del Golfo desde el Golfo de México hasta el Atlántico norte. Al llegar a esas latitudes, el choque de las nubes con la atmósfera más fría provocaba precipitaciones en forma de nieve, haciendo la supervivencia cada vez más difícil y obligando a los animales a replegarse hacia el sur de Europa (Taberlet et al. 1998). Los grupos de hombres y mujeres cazadores-recolectores también se vieron obligados a retirarse hacia el sur, no sólo por las condiciones climáticas extremas, sino también por el desplazamiento de las presas de caza, su principal medio de subsistencia.

En el momento del máximo glacial de este período, conocido como Último Máximo Glacial (UMG) y ocurrido hace aproximadamente 20.000 años, la conformación del continente europeo era totalmente diferente a como se conoce hoy día. Uno de los aspectos más distintivos fue la disminución del nivel del mar por la acumulación masiva de agua en forma de hielo en los glaciares que cubrían los continentes. Se ha sugerido que este descenso en el nivel del mar, que podría haber alcanzado los 100 metros, habría sido la causa de que, por ejemplo, durante miles de años las Islas Británicas estuviesen conectadas al continente europeo.



Durante el UMG regiones como Siberia, Escandinavia o Escocia permanecieron completamente cubiertas por una capa de hielo compacto de más de un kilómetro de espesor (Ménot et al. 2006), y las temperaturas descendieron hasta los 50°C bajo cero. El bosque retrocedió hacia el sur dejando su lugar a la tundra allí donde no llegaron los hielos (Tzedakis et al. 2002). Este fenómeno no solamente provocó el replegamiento de los animales y los grupos humanos al sur, sino que también motivó una importante reducción del tamaño demográfico de los grupos humanos involucrados, con la consiguiente reducción de la diversidad genética.

En la Península Ibérica, los efectos de las glaciaciones no fueron tan dramáticos, exceptuando los sistemas montañosos del norte, Cornisa Cantábrica y Pirineos, en los que la nieve y los glaciares alpinos no desaparecían a lo largo de todo el año e incluso bajaban hasta lo que ahora se considerarían altitudes inusuales. Fue en medio de este escenario cuando aparecieron los principales refugios glaciales europeos: región Franco-Cantábrica, región de los Balcanes y Ucrania.

De todos ellos, el refugio Franco-Cantábrico, desde el suroeste de Francia hasta la parte oriental de la Cornisa Cantábrica, ha sido considerado como el enclave de mayor



importancia a la hora de albergar a los grupos humanos que llegaron del norte de Europa. Durante el período que las poblaciones humanas permanecieron aquí replegadas, las condiciones ambientales imperantes pudieron promover aislamiento reproductivo y cambios genéticos que, en algunos casos, podrían haberse conservado y haber trascendido en el tiempo, de modo que aún pueden ser detectados en las poblaciones europeas modernas.

Hace aproximadamente 15.000 años, se produjo una nueva fase de atemperación climática que puso fin a la última Edad de Hielo. Los hielos se fueron retirando a la vez que subía el nivel del mar. A medida que las temperaturas fueron subiendo Europa quedó de nuevo cubierta por bosques de coníferas y finalmente por bosques de hoja caduca (Naydenov et al. 2007). En aprovechamiento de los nuevos recursos las manadas de animales que se habían replegado hacia el sur comenzaron su incursión hacia el norte y con ellas los grupos humanos de cazadores-recolectores que habían permanecido durante miles de años aislados en los refugios glaciales. El repoblamiento postglacial de Europa hizo que las variaciones genéticas acumuladas por las poblaciones humanas durante su estancia en los refugios se diseminaran por toda Europa.

Para tratar de establecer en qué medida contribuyeron las diferentes migraciones del hombre prehistórico al acervo genético de las actuales poblaciones europeas, resulta de extraordinario interés el estudio de las poblaciones autóctonas asentadas en lo que hace miles de años fueron los refugios glaciales, entre ellas la población vasca, en tanto que constituyen reductos potenciales de “linajes paleolíticos” expandidos por toda Europa durante la recolonización postglacial.

Una de las características que hacen de estos grupos humanos poblaciones idóneas para el rastreo de la conformación del acervo genético de los/las europeos/as contemporáneos es su marcado aislamiento a lo largo de la historia, determinado principalmente por la orografía del terreno en el que se encuentran. El aislamiento geográfico que ha caracterizado históricamente a las poblaciones vascas y el consiguiente grado de aislamiento genético hasta períodos muy recientes las convierte en potenciales reductos de “linajes paleolíticos”. Este aislamiento genético no ha sido solamente consecuencia de barreras geográficas, sino también de barreras socioculturales en razón de las peculiaridades lingüísticas, esto es, de la lengua vasca.

3. Marcadores genéticos de linaje y continuidad paleolítica

Desde una perspectiva genética, el análisis de los marcadores de linaje, ADN mitocondrial y cromosoma Y, presenta diversas ventajas frente al uso de otros sistemas. El ADN mitocondrial es una pequeña molécula de ADN circular que se encuentra en las mitocondrias, compartimentos de la célula encargados de producir energía. Las mitocondrias de un embrión proceden exclusivamente de la madre y, por tanto, el análisis de ADN mitocondrial es en definitiva el estudio de los linajes maternos. Por su parte, el cromosoma Y es similar al ADN mitocondrial en el sentido de que también se hereda exclusivamente de uno de los progenitores, en este caso el padre que lo transmite a los hijos varones. Así, el análisis del cromosoma Y permite estudiar los linajes paternos. Ambos tipos de ADN se heredan sin recombinación, es decir, su información no se



intercambia con la de otros cromosomas, se transmiten generación tras generación y gracias a ellos se puede retroceder en el tiempo hacia el origen de nuestros ancestros.

Los linajes de ADN mitocondrial se clasifican en haplogrupos en función de una serie de mutaciones acumuladas en las secuencias de ADN a lo largo de la evolución, las cuales a su vez están asociadas con diferentes regiones geográficas. Todos los haplogrupos basales europeos presentan un ancestro común en Oriente Próximo. De hecho, la mayoría de los linajes mitocondriales europeos quedan clasificados dentro de las tres ramas del macrohaplogrupo R: R0 (antes pre-HV), UK y JT. A partir de la variabilidad de estos linajes basales se ha estimado una antigüedad en Europa de entre 40.000-50.000 años, coincidiendo con el período interestadial 12 (Dansgaard et al. 1993; Schulz et al. 1998).

Una cuestión que permanece sin aclarar es hasta qué punto las primeras migraciones del hombre/mujer modernos contribuyeron al patrimonio genético europeo actual. Con el origen de la agricultura en Oriente Próximo, hace aproximadamente 11.000 años, se inició un período de grandes cambios que desembocaron en la llegada del Neolítico a Europa hace aproximadamente 9.000 años. En contraposición al modelo de difusión cultural (Zvelebil y Zvelebil 1988; Currat y Excoffier 2005), el modelo de difusión démica (Ammerman y Cavalli-Sforza 1984; Dupanloup et al. 2004) sugiere que la expansión de la agricultura supuso, no sólo una dispersión cultural, sino también una importante migración de individuos desde Oriente Próximo. Si esto fue así, este hito demográfico pudo haber diluido el acervo genético de las poblaciones humanas asentadas en esa región previamente.



Esta cuestión ha sido ampliamente investigada, analizando tanto la variabilidad del ADNmt como el polimorfismo de diversos marcadores moleculares del cromosoma Y. El trabajo realizado por Richards et al. (1996), analizando el segmento HVI de la región de control, modificó la idea predominante hasta entonces de que el acervo genético europeo tenía un componente neolítico mayoritario. Richards et al. (1996) concluyeron que la mayoría de los linajes de ADN mitocondrial tenían un origen paleolítico (entre 15.000 y 50.000 años). Posteriormente, diversos trabajos confirmaron esta hipótesis (Torrioni et al. 1998; Richards et al. 2000; Richards et al. 2002; Torrioni et al. 2006; Soares et al. 2010).

El análisis de marcadores del cromosoma Y ha confirmado la hipótesis de un componente paleolítico mayoritario en el patrimonio genético de las/los europeos modernos (Semino et al. 2000; Rootsi et al. 2004; Soares et al. 2010), aunque algunos autores no comparten este punto de vista (Simoni et al. 2000; Dupanloup et al. 2004).



Ahondando en este controvertido aspecto, diversos estudios que profundizan en la genealogía y la filogeografía del haplogrupo V del ADNmt (Torrioni et al. 1998; Torrioni et al. 2001), así como los resultados obtenidos a partir de la disección de los haplogrupos H (Achilli et al. 2004) y U (Achilli et al. 2005), parecen ofrecer suficientes evidencias a favor del predominio de la contribución paleolítica al acervo genético de la Europa actual.

Los patrones de distribución de algunos linajes mitocondriales pertenecientes a los haplogrupos mencionados han sido relacionados con el proceso de recolonización de gran parte del oeste y norte de Europa a partir de los refugios glaciales en el Paleolítico Superior Tardío (Achilli et al. 2004, 2005; Loogväli et al. 2004; Pereira et al. 2005), dentro de los cuales se ha concedido especial importancia al citado refugio Franco-Cantábrico (Torrioni et al. 2006). A su vez, las migraciones neolíticas parecen ser las responsables de la llegada a Europa de otros subhaplogrupos de ADN mitocondrial más jóvenes, como por ejemplo, J1b1, J2a y T1a, así como de otros linajes menos frecuentes en Europa, como son los casos de R1, R2 y N1a (Richards et al. 2000). Sea como fuere, se antoja evidente que las poblaciones mesolíticas y sus antecesoras dejaron gran parte de su huella en el acervo genético actual de ADN mitocondrial y cromosoma Y de los europeos (Soares et al. 2010).

4. La población vasca y su relación genética con otras poblaciones

Desde el punto de vista del ADNmt, son muy diversos los trabajos que han abordado el estudio de la posible contribución de las poblaciones del Refugio Franco-Cantábrico al patrimonio genético actual de Europa, con el proceso de recolonización postglacial (ver Torrioni et al. 2006 y Soares et al. 2010; entre otros). Sin embargo, la mayoría de estos trabajos han realizado inferencias sobre este hito demográfico a pesar de que la filogenia de la Cornisa Cantábrica estaba sin resolver.

Para cubrir este vacío, nuestro grupo ha llevado a cabo el análisis de ADN mitocondrial de diversas poblaciones del refugio: las poblaciones autóctonas del País Vasco, norte de Navarra y Valle de Pas en Cantabria. A partir del análisis de una pequeña región del ADN mitocondrial se seleccionaron los individuos más representativos y finalmente se llevó a cabo la secuenciación del genoma mitocondrial completo de 65 individuos. Con esta información dibujamos la filogenia de ADN mitocondrial del área del refugio Franco-Cantábrico (Cardoso et al. 2011b). En primer lugar, hay que destacar la existencia de diferencias significativas en la distribución de algunos haplogrupos de ADN mitocondrial tanto entre diferentes poblaciones de refugio como incluso entre diferentes subpoblaciones vascas (Alfonso-Sánchez et al. 2008; Cardoso et al. 2010; Cardoso et al. 2011a).

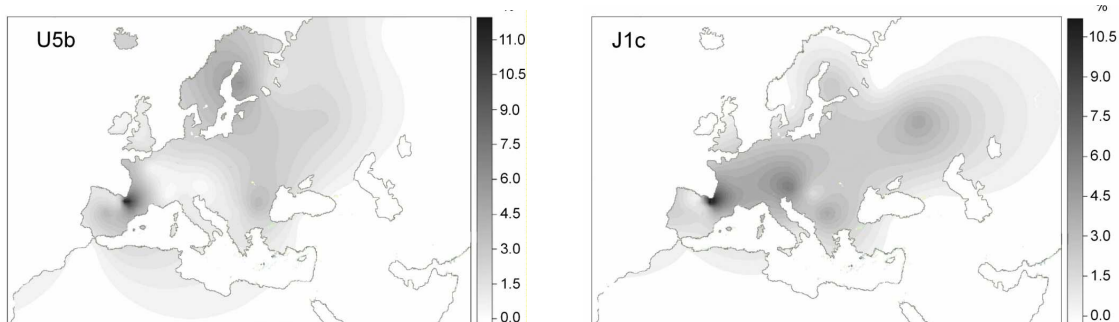
La diversidad de linajes maternos observados en estas poblaciones es muy baja en comparación con otras poblaciones europeas. El prolongado aislamiento reproductivo entre los diferentes grupos humanos asentados en la zona del refugio Franco-Cantábrico parece haber afianzado el proceso de diferenciación genética local, propiciando el predominio de distintos linajes mitocondriales en los diferentes grupos humanos asentados en la región. Esto unido al carácter aislado de estas poblaciones podría haber contribuido a que estas diferencias perdurasen hasta la actualidad. A pesar de estas



diferencias, todas las poblaciones del refugio comparten una serie de linajes maternos comunes que representan la prueba del origen común de todas estas poblaciones.

Entre estos linajes destacan U5b, J1c, H1, H3 y V. La población vasca del norte de Navarra presenta una de las frecuencias más altas del haplogrupo U5b observadas en Europa (15,5%; Cardoso et al. 2011a). El análisis de la secuencia de ADN mitocondrial completa nos ha permitido determinar que la mayoría de los linajes U5b en los vascos se engloban dentro del subhaplogrupo U5b1f (Cardoso et al. 2011b). Este linaje, común en las poblaciones vascas, parece encontrarse también en otras poblaciones del norte peninsular, desde el País Vasco hasta Cataluña (Crespillo et al. 2000; Martínez-Jarreta et al. 2000; Alfonso-Sánchez et al. 2008) lo que unido a su antigüedad podría situar su origen en el refugio a finales de la última era glaciaria.

El haplogrupo J1c es otro de los linajes maternos más representativos de las poblaciones vascas y de hecho presenta, al igual que el haplogrupo U5b, un máximo de frecuencia en el contexto europeo. De nuevo encontramos linajes comunes a las poblaciones vascas del País Vasco y norte de Navarra; este linaje que denominamos J1c2d está caracterizado por la mutación 16366 en la zona no codificante del ADN mitocondrial. Secuencias de ADN mitocondrial con esta mutación se han observado en otras poblaciones como, por ejemplo, la irlandesa (McEvoy et al. 2004) la cual ha sido relacionada desde una perspectiva genética y en diversas ocasiones con la población vasca.



De un modo similar a los haplogrupos U5b y J1c, las poblaciones autóctonas del País Vasco y norte de Navarra presentan elevadas frecuencias de los haplogrupos H1 y H3, respectivamente. El haplogrupo H, debido a su antigüedad, presenta una filogenia muy compleja y es conveniente interpretar los resultados a partir del análisis de subhaplogrupos más jóvenes. En este sentido, observamos la existencia de un linaje común a las tres poblaciones del refugio estudiadas, el subhaplogrupo H1j1. Asimismo, la filogenia del refugio incluye un linaje del haplogrupo V que denominamos subhaplogrupo V10 común a vascos/as y pasiegos/as.

Como se ha mencionado anteriormente, esto, en definitiva, indica un origen común de los linajes maternos de las poblaciones del refugio que se remonta a hace miles de años. Como ya se ha apuntado en trabajos anteriores, todos los haplogrupos citados presentan gradientes de frecuencia similares que muestran máximos de frecuencia en la zona del refugio Franco-Cantábrico y una tendencia decreciente hacia el norte y este de Europa (Torroni et al. 2006). Estos patrones de distribución así como la antigüedad de los linajes

observados indican que las poblaciones del refugio, en efecto, parecen conservar un elevado porcentaje de componente paleolítico en su acervo genético.

El análisis del cromosoma Y en las poblaciones autóctonas del refugio también ha permitido determinar la existencia linajes paternos representados de forma muy significativa (Alonso et al. 2005; López-Parra et al. 2009), cuyo origen podría estar al final del último periodo glacial. Así, en nuestros estudios hemos observado que el haplogrupo R1b1b2 alcanza una frecuencia del 91% en la población vasca (Valverde et al. 2011), es decir, existe una baja diversidad tanto de linajes maternos como paternos. Asimismo, nuestros cálculos proporcionan una estima del origen del haplogrupo R1b1b2-M269 a finales del Paleolítico, hace aproximadamente 12.000 años, lo que apoya la expansión post-glacial de este linaje de forma coetánea con los haplogrupos H1 y H3 del ADN mitocondrial desde el refugio Franco-Cantábrico. Esto podría igualmente explicar la alta frecuencia de este haplogrupo existente en la población irlandesa, puesto que la población irlandesa conservaría el acervo génico pre-neolítico consecuencia de la expansión del R1b1b2-M269 por el oeste de Europa (Wilson et al. 2001; Alonso et al. 2005; Oppenheimer, 2006). Nuestro grupo está realizando un análisis en mayor profundidad del haplogrupo R1b1b2-M269 con el objetivo de ayudar a mejorar las aproximaciones en cuanto al lugar de origen, periodo de llegada al refugio Franco-Cantábrico y horizontes de expansión de este linaje paterno en Europa.

Algunos trabajos han intentado relacionar las poblaciones del refugio Franco-Cantábrico con poblaciones bereberes del norte de África y Saami de Escandinavia. Este es el caso por ejemplo del trabajo realizado por Achilli et al. (2005): la existencia de individuos clasificados dentro del subhaplogrupo U5b1b en poblaciones tan distantes como los Saami y los Bereberes les llevó a proponer que este linaje podría haber estado ligado a los grupos de cazadores-recolectores que habitaron el refugio Franco-Cantábrico durante el Paleolítico Superior.

Sin embargo, este linaje no ha sido observado en nuestra filogenia del refugio ni entre el conjunto total de individuos del refugio analizados. La lengua ha sido otra vía a través de la cual se ha intentado establecer una relación entre los vascos y poblaciones bereberes y del Cáucaso. Sin embargo, estudios de linajes maternos de ADN mitocondrial y paternos del cromosoma Y no han encontrado la existencia de relaciones filogenéticas entre las poblaciones vascas autóctonas y poblaciones Bereber del norte de África (Martínez-Bouzas 2003) o georgiana (Alfonso-Sánchez et al. 2006).

En síntesis, las poblaciones autóctonas del País Vasco y norte de Navarra presentan un marcado aislamiento genético reflejado en una baja diversidad de los linajes maternos de ADNmt (Alfonso-Sánchez et al. 2008; Cardoso et al. 2011), así como una baja diversidad de los linajes paternos del cromosoma Y (Valverde et al. 2011). Por otro lado, un elevado porcentaje de los linajes maternos encontrados en las poblaciones vascas son de origen paleolítico y algunos de ellos presentan además máximos de frecuencia en el contexto europeo; este el caso de los haplogrupos U5b, J1c, H1 y H3.

Algunos linajes además no son exclusivos de las poblaciones vascas, sino que son compartidos por otras poblaciones del área del refugio Franco-Cantábrico, como es el caso de los subhaplogrupos V10 y H1j1 encontrados también en el Valle de Pas en



Cantabria. Estos resultados reflejan el origen común de las poblaciones autóctonas del refugio y son una fuerte evidencia de la presencia de estos linajes en el área del refugio Franco-Cantábrico desde el Paleolítico Superior.

Asimismo, algunos linajes maternos paleolíticos específicos del refugio se encuentran a lo largo de la costa atlántica hasta las Islas Británicas, reflejando la vía que pudieron haber seguido las poblaciones humanas en su incursión hacia el norte durante el repoblamiento postglacial de Europa. Las poblaciones vascas constituyen en definitiva reductos potenciales de "linajes paleolíticos" en las que poder buscar las huellas genéticas del repoblamiento postglacial de Europa con el objetivo de evaluar el impacto de este evento demográfico en el modelado del patrimonio genético actual de las poblaciones europeas.

5. Bibliografía

- Achilli et al. (2004). The molecular dissection of mtDNA haplogroup H confirms that the Franco-Cantabrian glacial refuge was a major source for the European gene pool. *Am J Hum Genet.* 75: 910-918.
- Achilli et al. (2005). Saami and Berbers--an unexpected mitochondrial DNA link. *Am J Hum Genet.* 76: 883-886.
- Alfonso-Sánchez et al. (2006). Sequence polymorphisms of the mtDNA control region in a human isolate: the Georgians from Swanetia. *J Hum Genet.* 51(5):429-439.
- Alfonso-Sánchez et al. (2008). Mitochondrial DNA haplogroup diversity in Basques: A reassessment based on HVI and HVII polymorphisms. *Am J Hum Biol.* 20(2):154-164.
- Alonso et al. (2005). The place of the Basques in the European Y-chromosome diversity landscape. *Eur J Hum Genet.* 12 (13):1293-302.
- Ammerman y Cavalli-Sforza (1984). *The Neolithic transition and the genetics of populations in Europe.* Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Cardoso et al. (2010). Variability of the entire mitochondrial DNA control region in a human isolate from the Pas Valley (northern Spain). *J Forensic Sci* 55:5.
- Cardoso et al. (2011a). The Maternal Legacy of Basques in Northern Navarre: New Insights Into the Mitochondrial DNA Diversity of the Franco-Cantabrian Area. *Am J Phys Anthropol* (En prensa).
- Cardoso et al. (2011b). Mitochondrial DNA phylogeny of the Franco-Cantabrian Refuge: beyond the postglacial resettlement of Western Europe (Enviado a publicar).
- Crespillo et al. (2000). Mitochondrial DNA sequences for 118 individuals from northeastern Spain. *Int J Legal Med.* 114(1-2):130-132.
- Currat y Excoffier (2005). The effect of the Neolithic expansion on European molecular diversity. *Proc Biol Sci.* 272(1564):679-688.
- Dansgaard et al. (1993). Evidence for general instability of past climate from a 250-kyr ice-core record. *Nature.* 364: 218 - 220.
- Dupanloup et al. (2004). Estimating the impact of prehistoric admixture on the genome of Europeans. *Mol Biol Evol.* 21: 1361-1372.
- Loogväli et al. (2004). Disuniting uniformity: a pied cladistic canvas of mtDNA haplogroup H in Eurasia. *Mol Biol Evol.* 21: 2012-2021.
- López-Parra et al. (2009) In search of the pre- and post-neolithic genetic substrates in Iberia: evidence from Y-chromosome in Pyrenean populations. *Ann Hum Genet.* 1 (73):42-53.



- Martínez-Bouzas (2003). Relaciones filogenéticas entre las poblaciones autóctona vasca, georgiana (Cáucaso) y bereber (Mauritania), desde la perspectiva de la región hipervariable del ADNmt y polimorfismos bialélicos del cromosoma Y. PhD Thesis, Universidad del País Vasco, Bilbao.
- Martínez-Jarreta et al. (2000). Mitochondrial DNA HVI and HVII variation in a north-east Spanish population. *J Forensic Sci* 45:1162–1163.
- McEvoy et al. (2004). The Longue Durée of genetic ancestry: multiple genetic marker systems and Celtic origins on the Atlantic facade of Europe. *Am J Hum Genet.* 2004 Oct;75(4):693-702.
- Ménot et al. (2006). Early reactivation of European rivers during the last deglaciation. *Science.* 313: 1623-1625.
- Naydenov et al. (2007). Glacial vicariance in Eurasia: mitochondrial DNA evidence from Scots pine for a complex heritage involving genetically distinct refugia at mid-northern latitudes and in Asia Minor. *BMC Evol Biol.* 7: 233.
- Oppenheimer S. (2006) *The Origins of the British: a genetic detective store.* Constable and Robinson.
- Pereira et al. (2005). High-resolution mtDNA evidence for the late-glacial resettlement of Europe from an Iberian refugium. *Genome Res.* 15: 19-24.
- Richards et al. (1996). Paleolithic and neolithic lineages in the European mitochondrial gene pool. *Am J Hum Genet.* 59: 185-203.
- Richards et al. (2000). Tracing European founder lineages in the Near Eastern mtDNA pool. *Am J Hum Genet.* 67: 1251-1276.
- Richards et al. (2002). In search of geographical patterns in European mitochondrial DNA. *Am J Hum Genet.* 71: 1168-1174.
- Rootsi et al. (2004). Phylogeography of Y-chromosome haplogroup I reveals distinct domains of prehistoric gene flow in Europe. *Am J Hum Genet.* 75: 128-137.
- Schulz et al. (1998). Correlation between Arabian Sea and Greenland climate oscillations of the past 110.000 years. *Nature.* 393: 54-57.
- Semino et al. (2000). The genetic legacy of Paleolithic Homo sapiens sapiens in extant Europeans: a Y chromosome perspective. *Science.* 290: 1155-1159.
- Simoni et al. (2000). Geographic patterns of mtDNA diversity in Europe. *Am J Hum Genet.* 66: 262-278.
- Soares et al. (2010) The archaeogenetics of Europe. *Curr Biol.* 4 (20):R174-83.
- Taberlet et al. (1998). Comparative phylogeography and postglacial colonization routes in Europe. *Mol Ecol.* 7: 453-464.
- Torroni et al. (1998). mtDNA analysis reveals a major late Paleolithic population expansion from southwestern to northeastern Europe. *Am J Hum Genet.* 62: 1137-1152.
- Torroni et al. (2001). A signal, from human mtDNA, of postglacial recolonization in Europe. *Am J Hum Genet.* 69: 844-852.
- Torroni et al. (2006). Harvesting the fruit of the human mtDNA tree. *Trends Genet.* 22:339-345.
- Tzedakis et al. (2002). Buffered tree population changes in a quaternary refugium: evolutionary implications. *Science.* 297: 2044-2047.
- Valverde et al. (2011) Y Chromosome lineages in the Basque Diaspora in the Western USA (Enviado a publicar).
- Wilson et al. (2001) Genetic evidence for different male and female roles during cultural transitions in the British Isles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 (98):5078-83.
- Zvelebil y Zvelebil (1988). Agricultural transition and Indo-European dispersals. *Antiquity.* 62, 574–583.

