

572.783

MOR

est

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE BIOLOGIA

ESTUDIO ANTROPOGENETICO DE DIVERSOS
POLIMORFISMOS HEMATOLOGICOS
EN LA ISLA DE MENORCA

Memoria para optar al grado
de Doctor en Biología,
presentada por

Pedro Moral Castrillo

Barcelona, octubre de 1986



3.4.9. EL ANTIGENO C^W

El C^W es un antígeno del sistema Rh controlado genéticamente por un alelo del locus C/c. Dicho antígeno fue descubierto por Callender y Race (1946) al identificar su anticuerpo específico en el suero de una mujer politransfundida con lupus erythematosus diffusus.

Este antígeno se presenta con baja frecuencia, siendo interesante desde el punto de vista antropológico y clínico, ya que se le ha relacionado con reacciones transfusionales y la enfermedad hemolítica del recién nacido (Loghem et al., 1953; Lawler y van Loghem, 1947).

El anticuerpo anti-C^W se encuentra generalmente en los individuos asociado con anti-C, y parece presentar un marcado efecto de "dosis" reaccionando más fuertemente con homocigotos C^WC^W que con los heterocigotos (C^WC y C^Wc).

La determinación del antígeno C^W en la serie de Menorca, ha permitido la identificación de 9 individuos portadores de dicho antígeno cuyos fenotipos figuran en el cuadro 3.27.

Cuadro 3.27: Fenotipos C^W en la serie de Menorca.

Fenotipos	F. Obs.
C ^W .D.Ee	- (0.00 %)
C ^W .D.ee	2 (0.44 %)
C ^W cD.Ee	1 (0.22 %)
C ^W cD.ee	6 (1.31 %)
Total C ^W +	9 (1.97 %)

Número total de la muestra 457 individuos.

Cuadro 3.28: Distribución del antígeno C^w en poblaciones españolas y de vascos franceses.

Población	N	C ^w +	C ^w (%)	C ^w .D.ee	C ^w cD.Ee	C ^w cD.ee	C ^w De(%)	Referencias
Barcelona	1043	11	1.05	5	3	3		Más et al., 1979-80
Gerona	282	7	2.48	3	1	3	1.24	Moreno y Moral, 1980
Tarragona	357	4	1.12	3	1		0.56	Moreno et al., 1982
Madrid	780	7	0.89					Campillo y Colino, 1977
Canarias	182	1	0.55			1	0.27	Roberts et al., 1966
Canarias	229	2	1.11			2	0.56	Kahllich-Könnner, 1969
Vascos Francia	181	1	0.55		1			Heide, 1951
Vascos Francia	398	2	0.50	1	1			Nijenhuis, 1956
Menorca	457	9	1.97	2	1	6	0.99	Moral, 1980

Tal como se indica en el apartado 3.4.6.B.2. (página 116), todos los individuos C^W+ han sido considerados como heterocigotos y portadores del haplotipo C^WDe , por lo que la frecuencia del alelo C^W y la del haplotipo C^WDe coinciden.

C^W	0.0098
C^WDe	0.0098

Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones peninsulares.

Los datos de que se dispone en la actualidad sobre el gen C^W en población española (cuadro 3.28) son muy escasos, por lo que no es posible establecer de una manera precisa la distribución de dicho antígeno en la Península Ibérica.

Las frecuencias del antígeno C^W oscilan entre 0.5 y 2.5 %, correspondiendo los valores mínimos a las muestras de vascos y a la de Canarias estudiada por Roberts et al. (1966), mientras que el máximo coincide con el obtenido en la serie de Gerona (Moreno y Moral, 1980).

En el cuadro 3.29 se expresan los resultados de la comparación para el antígeno C^W entre las distintas muestras consideradas, mediante el método de tratamiento exacto de las tablas 2 x 2 propuesto por Fisher (1949). Como consecuencia de estas comparaciones, la serie de Menorca presenta diferencias estadísticas únicamente con la de vascos franceses (Nijenhuis, 1956). Estos resultados parecen indicar la existencia de una homogeneidad dentro del conjunto de poblaciones analizadas, entre las que quedaría un poco aparte la serie de Gerona.

Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

En el cuadro 3.30 se muestran los resultados obtenidos para el antígeno C^W en diversos grupos de población europea y mediterránea,

cuya repartición geográfica se halla representada en la figura 3.42.

Los valores C^W en el conjunto de grupos comparados, oscilan aproximadamente entre 0 y 8 %, destacándose la muestra de Lapones de Suecia con una proporción de C^W del 20.29 %.

En general, puede apreciarse una disminución de las frecuencias de C^W en el sentido norte-sur y este-oeste (Más et al., 1979-80). Asimismo, en alguna zona geográfica se observa una gran disparidad en los valores C^W , como ocurre en las distintas series de Cerdeña donde las frecuencias varían desde 0 hasta 5.02 %.

La comparación para el antígeno C^W entre la muestra menorquina y el resto de poblaciones europeas y mediterráneas (cuadro 3.30), permite apreciar una cierta homogeneidad de la serie estudiada con la mayoría de poblaciones de Europa occidental, observándose por otra parte diferencias claramente significativas con otros grupos de la mitad oriental del continente europeo, así como con algunas muestras del Mediterráneo.

Cuadro 3.30: Distribución del antígeno C^W en diversas poblaciones europeas y mediterráneas.

Población	N	C ^W +	C ^W (%)	Fisher 2x2	Referencias
Alemania occidental	5622	172	3.06	0.051	Walter et al., 1978
Alemania oriental	2000		4.00		• Vetter, 1962
Austria. Viena	2407	77	3.20	0.047	• Mayr et al., 1970
Bulgaria. Sofía	1000	37	3.70	0.028	• Popwassilew, 1962
Checoslovaquia. Praga	500	34	6.80	0.000	• Kout, 1962
Finlandia	129	6	4.55	0.060	• Kaarsalo et al., 1962
Francia:					
Pir. centrales: Bassin du Salat	261	2	0.77	0.124	• Ruffié, 1958
Bearn	447	4	0.89	0.092	• Ruffié, 1958
Bigorre	251	3	1.20	0.191	• Ruffié, 1958
Comminges	221	2	0.90	0.168	• Ruffié, 1958
Pays de Foix	625	4	0.64	0.033	• Ruffié, 1958
Tarn	299	3	1.00	0.146	• Ruffié, 1958
Córcega	132	0	0.00	0.100	• Ikin, 1963
Grecia:					
Continente	114	2	1.75	0.298	Tsiakalos et al., 1978
Griegos	119	6	5.04	0.047	• Choremis et al., 1957
Holanda:	839	14	1.67	0.158	• Nijenhuis, 1961
	342	10	2.92	0.125	• Heide et al., 1951
Hungría	123	4	2.25	0.170	• Rex-Kiss et al., 1966
Inglaterra:	1491	34	2.28	0.138	• Callender et al., 1946
	1073	27	2.52	0.124	• Race et al., 1948
Irlanda del Norte	319	9	2.82	0.140	• Teesdale et al., 1970
Islandia	2056	22	1.07	0.053	• Bjarnason et al., 1968
Italia:					
Gorizia	3054	76	2.48	0.111	• Lanzino et al., 1977
Lombardía	169	2	1.18	0.237	• Ceppelini, 1952
Milán	1000	19	1.90	0.161	• Carcassi et al., 1957
Piemonte	1026	15	1.46	0.217	• Cagliero et al., 1959
Ferrara	279	5	1.79	0.131	• Ceppelini, 1952
Toscana	1028	0	0.00	0.000	• Nieri, 1969
Lazio	1009	38	3.77	0.025	• Angelini et al., 1960
Sicilia	181	1	0.53	0.131	• Loghem et al., 1952
Cerdeña	1000	0	0.00	0.000	• Granata et al., 1958
Cerdeña (Desulo)	299	15	5.02	0.012	• Carcassi et al., 1957
Cerdeña (Orosei)	286	5	1.75	0.215	• Carcassi et al., 1957
Cerdeña (Tonara)	100	3	3.00	0.217	• Carcassi et al., 1957
Noruega. Oslo	2750	32	2.98	0.062	• Kornstad, 1959
Polonia	6715	328	4.88	0.001	• Socha, 1966

Población	N	C ^w +	C ^w (%)	Fisher 2x2	Referencias
Polonia	735	56	7.62	0.000	• Trembaczowska, 1965
Suecia	8297	331	3.99	0.008	• Heiken et al., 1966
Suiza	2694	60	2.23	0.134	• Beringer, 1967
U.R.S.S.:					
Lituanos	172	12	6.98	0.003	• Race et al., 1948
Siberia	106	7	6.60	0.014	• Rychkov et al., 1969
Moscú	2850	178	6.25	0.000	• Bashley, 1964
Georgia	643	6	0.93	0.073	• Verbitsky et al., 1972
Laponos:					
Noruega	183	14	7.65	0.001	• Allison et al., 1952
Finlandia	324	11	3.40	0.084	• Eriksson et al., 1966
Suecia	419	85	20.29	0.000	• Beckman et al., 1959
Turquía	118	0	0.00	0.124	• Aksoy et al., 1958
Libia	300	0	0.00	0.010	• Simonovic et al., 1970
Argelia	100	2	2.00	0.302	• Auzas, 1956

* Cit. Mourant et al., 1976.

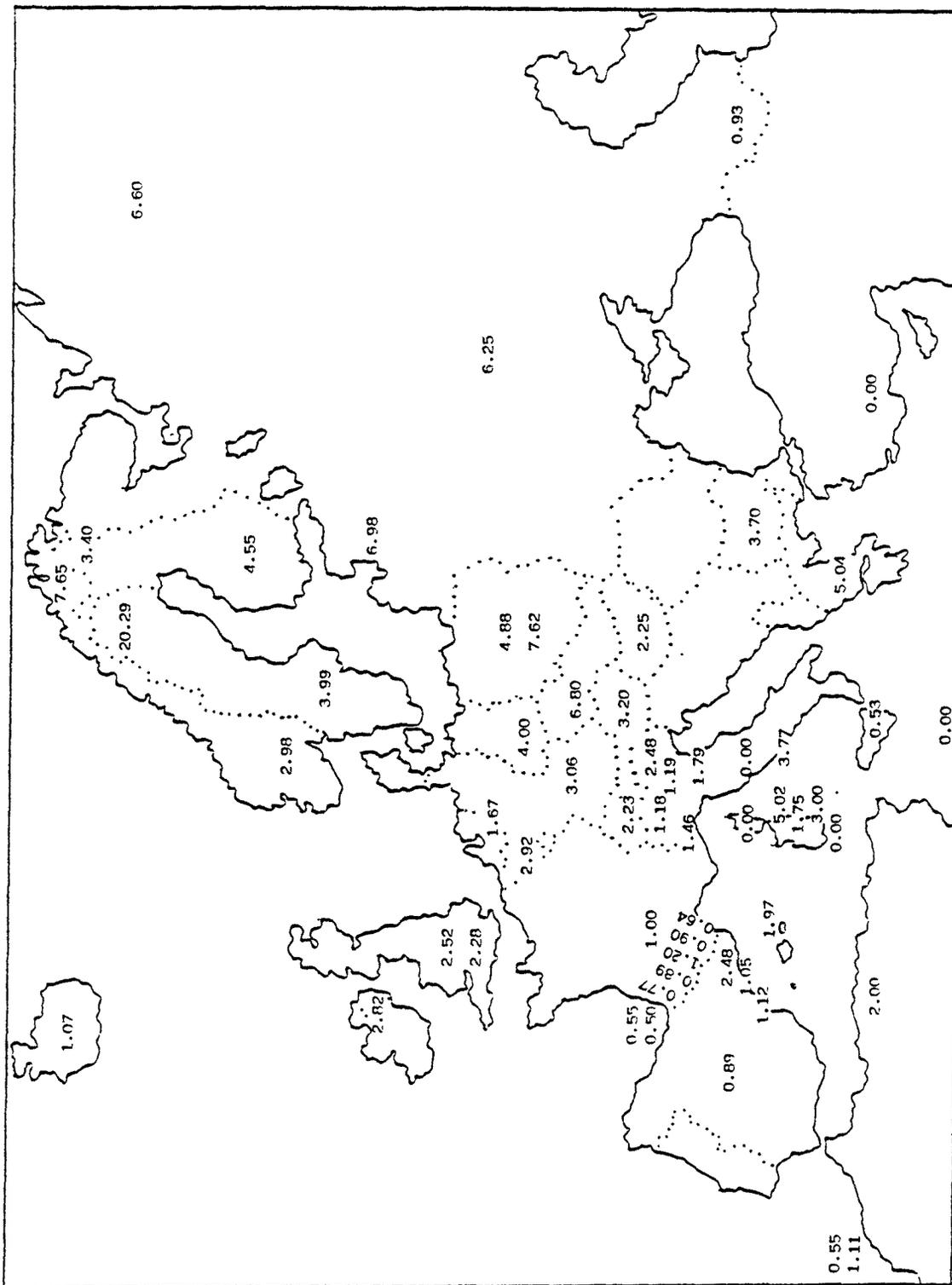


Figura 3.42: Distribución del antígeno C^w en diversas poblaciones europeas y mediterráneas.

3.4.10 EL ANTIGENO D^u

Dentro del sistema Rh, el antígeno D^u está controlado genéticamente por un alelo del locus D/d. Dicho antígeno, descubierto por Stratton en 1946, presenta una aglutinabilidad variable según el suero anti-D empleado.

Estudiando la reactividad de sangres D^u frente a diversos sueros anti-D, algunos autores distinguen distintas variantes D^u (Race y Sanger, 1975). Entre ellas, las más importantes son dos: (1) las denominadas "D^u fuertes" que reaccionan con ciertos sueros anti-D, y (2) las "D^u débiles" que sólo son identificables mediante el test de la antiglobulina indirecta.

El antígeno D^u desempeña un papel de cierta importancia en la incompatibilidad Rh, ya que un donante Rh-negativo que tenga el antígeno D^u puede provocar una inmunización si se transfunde su sangre a un receptor Rh-negativo (dd), o un accidente transfusional, que puede ser grave si el receptor estuviese inmunizado contra el antígeno D. Asimismo, puede provocar inmunizaciones feto-maternas o cuadros de eritroblastosis fetal. Por esta razón, desde el punto de vista transfusional, los sujetos D^u positivos deben ser considerados como Rh positivos.

La proporción de D^u es relativamente elevada en poblaciones del tronco racial negroide, siendo, sin embargo, muy escasa entre los individuos caucasoides. Por otro lado, parece que la presencia del antígeno D^u se halla asociada a determinados genotipos del sistema Rh. En este sentido, se considera que en población blanca existen las siguientes relaciones:

un 30-40 % de los Cde/cde son en realidad CD^ue/cde
un 7-30 % de los cdE/cde son en realidad cD^uE/cde
y un 0.07-0.5 % de los cde/cde son en realidad cD^ue/cde.

El estudio del antígeno D^u en la muestra menorquina ha per-

mitido la identificación de dos individuos D^u positivos, cuyos fenotipos son $CcD^u.Ee$ y $ccD^u.Ee$. En el cuadro 3.31 se expresan los resultados obtenidos para el locus D/d , indicándose las proporciones de D^u con respecto al total de la muestra y en relación a los individuos dd y $D^u(+)$ conjuntamente.

Cuadro 3.31: Distribución del antígeno D^u en la serie de Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.	Frecuencia relativa
D +	396	
D^u+	2	
dd	59	% D^u /Total = 0.438
		% D^u /D(-) = 3.279
Total	457	

Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones peninsulares.

Los estudios realizados sobre el antígeno D^u en población española son relativamente escasos y corresponden en su mayoría a series vascas y catalanas. Los datos de que se dispone en la actualidad figuran en el cuadro 3.32 junto con las frecuencias alélicas D^u y las proporciones D^u /Número total de la muestra calculadas a partir de los valores fenotípicos de cada serie.

En el conjunto de las poblaciones comparadas, los valores del antígeno D^u oscilan entre 2.75 % en Canarias (Roberts et al., 1966) y 0.25 % en vascos (Nijenhuis, 1956). La proporción de D^u en la serie de Menorca ($D^u = 0.44$ %) puede considerarse incluida entre las bajas frecuencias encontradas en la Península.

Cuadro 3.32: Distribución del antígeno D^u en algunas muestras españolas y de vascos franceses.

Población	N	D ^{u+}	dd	D ^u /N	D ^u	C.D. ^u .E. C.D. ^u .ee	ccd ^u .E. ccd ^u .ee	Referencias
Barcelona	2333	7	409	0.30	0.0036	5	2	Moreno et al., 1976
Gerona	282	5	48	1.77		4	1	Moreno y Moral, 1980
Tarragona	357	3	60	0.84			3	Moreno et al., 1980
Galicia	97	1	6	1.03	0.0199		1	Agostí-Romero et al., 1950
Madrid		35	1185			1	16	Campillo y Colino, 1977
Canarias	182	5	21	2.75	0.0383	3	1	Roberts et al., 1966
Vascos Guipúzcoa	161	1	36	0.62	0.0065		1	Alberdi, 1957
Vascos Vizcaya	1654	32	559	1.93		2	4	Iturrizoz, 1982
Vascos Francia	383	1	112	0.26	0.0024		1	Chalmers et al., 1949
Vascos Francia	181	1	49	0.55	0.0053		1	Heide et al., 1951
Vascos Francia	398	1	79	0.25	0.0028		1	Nijenhuis, 1956
Menorca	457	2	59	0.44	0.0060	1	1	Moral, 1980

La evaluación estadística de las diferencias para el antígeno D^u entre todas las poblaciones consideradas, se ha llevado a cabo utilizando el método de Fisher de tratamiento exacto de las tablas 2x2 (cuadro 3.33). La muestra menorquina difiere estadísticamente de los dos grupos que presentan los valores más elevados (Canarias y vacos de Vizcaya), mostrando por otra parte una cierta homogeneidad con las tres series de población catalana.

Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

A título comparativo, en el cuadro 3.34 se indican los resultados para el antígeno D^u en diversos grupos de población europea y mediterránea y su comparación con la serie de Menorca. La figura 3.43 muestra gráficamente la distribución del antígeno D^u (%) en las poblaciones arriba mencionadas.

En el área mediterránea se observan porcentajes del antígeno D^u que oscilan entre 0.09 % (Judíos kurdos, Israel) y 13.46 % (Judíos yemenitas, Israel). En general, los valores más elevados corresponden a diversos grupos de la zona más oriental (Grecia, Turquía e Israel) y del norte de Africa (Argelia), mientras que en la parte noroccidental los valores son notablemente más bajos (Italia y Península Ibérica) (figura 3.43). En el norte y centro de Europa, las proporciones del antígeno D^u son también muy bajas (0.05-2.00) casi del mismo orden que las encontradas en el Mediterráneo occidental (figura 3.43).

Al comparar los resultados del antígeno D^u entre la muestra menorquina (0.44 %) y las demás poblaciones, utilizando el método de Fisher (cuadro 3.34) se observan diferencias estadísticas con las series mediterráneas más orientales (Grecia, Turquía, Israel) y del norte de Africa (Argelia) que presentan los valores más elevados. Por otro lado puede apreciarse una clara homogeneidad entre Menorca y todas las series del centro y norte de Europa a excepción de una serie austriaca

Cuadro 3.34: Distribución del antígeno D^u en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca..

Población	N	D ^u +	dd	D ^u /N (%)	D ^u	test* comparación					Referencias
							u	u	u	u	
Alemania Occidental	5622	21	873	0.37	0.0047	0.278	15	4	2	Walter et al., 1978	
Austria. Viena	60000	32	10252	0.05	0.0006	0.025	3	24	5	• Speiser, 1958	
Dinamarca	427	3	73	0.70	0.0084	0.301	1	2		• Skor et al., 1970	
Finlandia	129	1	26	0.78	0.0086	0.403	1			• Kaarsalo et al., 1969	
Francia. Córcega	132	2	17	1.52	0.0205	0.181	1	1	1	• Ikin, 1963	
Grecia:	110	6	6	5.45	0.0967	0.001	1	5		• Choremis et al., 1953	
Arta	569	1	43	0.18	0.0032	0.330				• Fraser et al., 1969	
Atenas	3317	78	333	2.35	0.0352	0.002	7	4	67	• Constantoulis y P., 1958	
Beocia	119	9	3	7.56	0.1588	0.000	1	8		• Choremis et al., 1957	
Inglaterra: York	7852	31	1497	0.39	0.0045	0.277	1	19	10	1	• Darnborough, 1957
Wales	707	3	120	0.42	0.0051	0.346	1	2		• Drummond, 1969	
Escocia	100	2	30	2.00	0.0180	0.130	2			• Brown, 1965	
Irlanda Norte	319	1	76	0.31	0.0032	0.428	1			• Teesdale y Tills, 1970	
Irlanda	1692	12	344	0.71	0.0078	0.234	7	5		• Teesdale y Tills, 1970	
Islandia	2056	15	307	0.73	0.0093	0.222	12	2	1	• Bjarnason et al., 1968	
Italia: Lombardia	16952	98	2371	0.58	0.0077	0.252	4	63	13	18	• Garibaldi y Gianotti, 1964
Piemonte	1026	4	142	0.39	0.0052	0.327	4			• Cagliero y Strigazzi, 1959	
Liguria	26612	43	3729	0.16	0.0022	0.136	1	91	18	7	• Fufaro, 1970
Emilia	28270	117	3883	0.41	0.0055	0.273	1	18	7		• Reali, 1969
Islas Lípári	205	2	16	0.98	0.0169	0.275	1	1			• Warwick, 1964
Noruega	11189	30	1874	0.27	0.0033	0.222	17	13			• Hartmann, 1953
Polonia	6735	16	1304	0.24	0.0027	0.216	13	2	1		• Blicharazyk-S. y F., 1968

Población	N	D ^u +	dd	D ^u /N (%)	D ^u	test* comparación	í. p. 0.05	í. p. 0.01	í. p. 0.001	Referencias
Yugoslavia	1354	8	208	0.59	0.0075	0.280	2	2	4	. Simonović, 1958
Turquia. mersin	118	4	11	3.39	0.0512	0.016	4			. Aksoy et al., 1958
Israel: Judios Iraq	1146	1	83	0.09	0.0016	0.174	1			. Levene, 1968
Judios Israel	1401	3	111	0.21	0.0038	0.259	1		2	. Levene, 1968
Judios Yenn	104	14	4	13.46	0.2199	0.000	3		11	. Dreyfuss et al., 1952
Judios Norte Africa	146	13	13	8.90	0.1236	0.000	12		1	. Ikin et al., 1972
Egipto. Peninsula Sinai:										
Jebeliya	95	1	9	1.05	0.0167	0.355			1	. Bonné et al., 1971
Towara	202	1	62	0.50	0.0044	0.443	1			. Bonné et al., 1971
Libia:	500	3	61	0.60	0.0082	0.326	1		2	. Simonović et al., 1970
Benghazi	5481	23	676	0.42	0.0059	0.282	16	5	2	. Woodfield, 1971
Argelia. Arabes Orán	100	6	12	6.00	0.0779	0.001			6	. Auraz, 1956
Marruecos. Berebers Alto Atlas	256	5	14	1.95	0.0386	0.051				. Johnson et al., 1963

* Las diferencias se consideran significativas para los valores < 0.05

• Cit. Mourant et al., 1976.

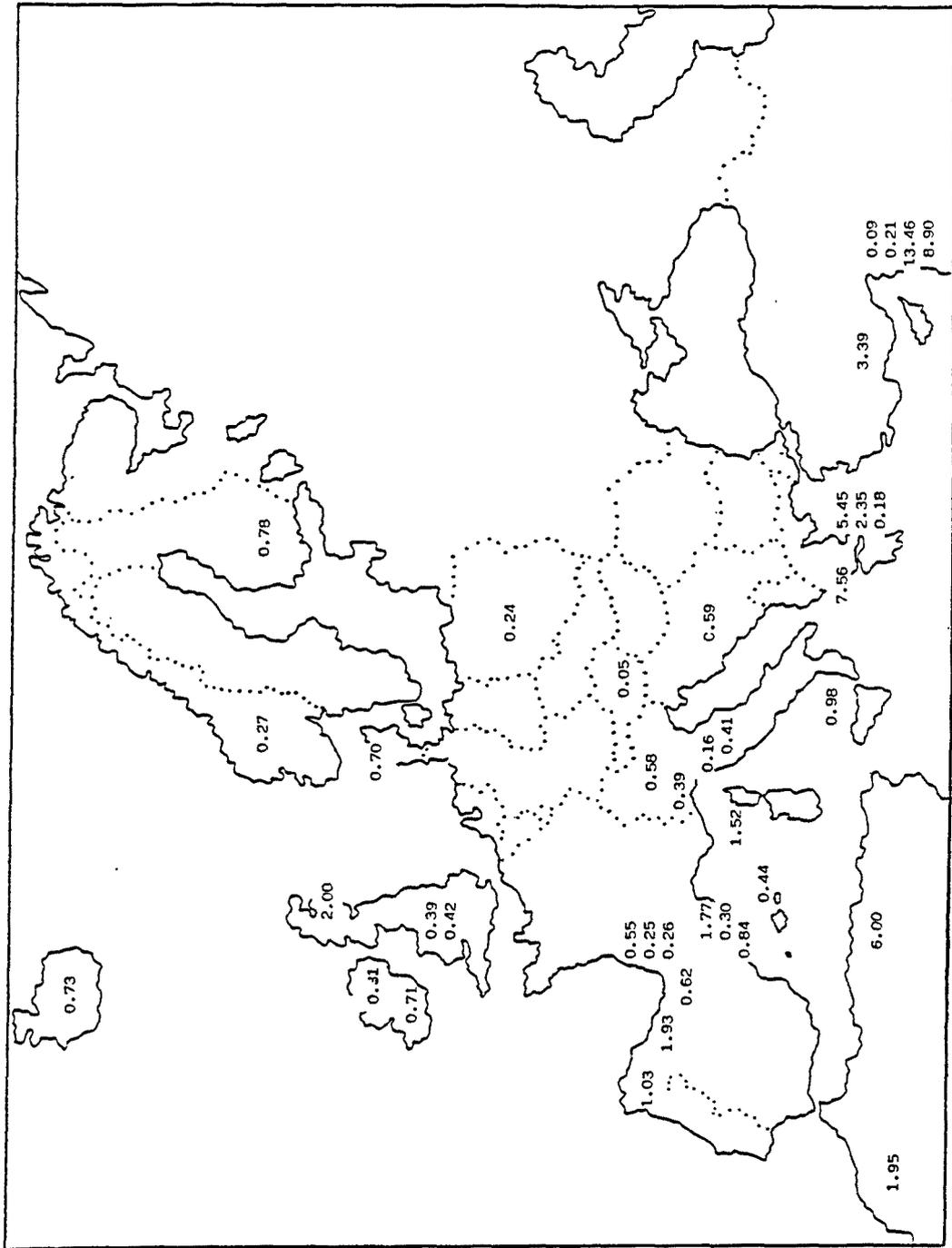


Figura 3.43: Distribución del antígeno D^u en diversas poblaciones.

que presenta la proporción de D^u más baja del conjunto de poblaciones comparadas.



3.5 SISTEMA MNSs

El sistema de grupos sanguíneos MNSs está constituido por cuatro antígenos principales M, N, S y s cuya transmisión hereditaria corre a cargo de dos loci M/N y S/s estrechamente ligados y asignados al cromosoma 2 en el hombre. Se conocen, asimismo, una serie de variantes antigénicas raras asociadas a este sistema y cuya interpretación genética, en determinados casos, está por aclarar.

La disponibilidad y fácil utilización de los cuatro antisueros anti-M, anti-N, anti-S y anti-s, hacen del sistema MNSs un interesante marcador genético en el análisis antropológico. La importancia de este sistema en el estudio de poblaciones humanas queda avalada por el amplio rango de variación de las frecuencias de los cuatro haplotipos MNSs, a nivel mundial. Sin embargo, la interpretación de la distribución racial de los grupos MNSs, en términos selectivos, es una cuestión meramente teórica mientras no se conozca el papel fisiológico de los antígenos MNSs y no se disponga de datos sobre la asociación con ciertas enfermedades.

Por otro lado, la importancia clínica de los grupos MNSs es relativa, dado su débil carácter antigénico en el hombre, habiéndose detectado escasos ejemplos de incompatibilidad transfusional y fetomaterna causados por estos factores. Sin embargo, son un instrumento útil en medicina legal para las pruebas de exclusión de paternidad.

3.5.1 LOS GRUPOS MN

En 1927, Landsteiner y Levine descubrieron el sistema de grupos sanguíneos MN, al identificar en el suero de conejos inmunizados con sangre humana del tipo O-dos nuevos anticuerpos que denominaron anti-M y anti-N. Con éstos se podía establecer una clasificación de

las sangres humanas en tres grupos según sus reacciones con anti-M, con anti-N, o con ambos a la vez. Los estudios familiares realizados, permitieron establecer el carácter hereditario de los grupos MN, cuyo control genético corre a cargo de un locus autosómico con dos alelos M y N codominantes, que determinan la presencia del antígeno correspondiente sobre los hematíes. De este modo, son posibles tres genotipos que se distinguen fenotípicamente mediante el uso de los antisueros anti-M y anti-N (cuadro 3.35).

Cuadro 3.35: Grupos MN.

Genotipos	Fenotipos	Reacción con	
		anti-M	anti-N
MM	M	+	-
MN	MN	+	+
NN	N	-	+

3.5.2 ANTIGENOS Ss

El sistema MN se amplió con el descubrimiento por Walsh y Montgomery (1947), de un nuevo anticuerpo denominado anti-S en un caso de eritroblastosis fetal. Poco después, al analizar la distribución del nuevo antígeno S en los tres fenotipos MN, se comprobó que dicho antígeno estaba asociado con los factores M y N, aunque no se trataba de un alelo del locus M/N.

Cuando se descubrió el antígeno S, se utilizó la letra "s" para indicar su ausencia en los hematíes. Sin embargo, en 1951, Levine encontró en el suero de la madre de un niño con eritroblastosis, un anticuerpo que presentaba reacciones recíprocamente relacionadas

a las del anti-S y que correspondía al antisuero esperado para el antígeno "s".

La presencia de los antígenos S y s también está determinada genéticamente por un par de alelos, codominantes, por lo que se pueden definir tres fenotipos correspondientes a tres genotipos tal como se indica en el cuadro 3.36.

Cuadro 3.36: Grupos Ss.

Genotipos	Fenotipos	Reacción con	
		anti-S	anti-s
SS	S	+	-
Ss	Ss	+	+
ss	s	-	+

3.5.3 SISTEMA MNSs

Los estudios de segregación alélica de los loci M/N y S/s revelaron que dichos loci se hallan estrechamente ligados con una frecuencia de recombinación muy baja. Así pues, quedan definidos cuatro complejos génicos MS, Ms, NS y Ns, que, dada la constitución diploide de cada individuo, determinan la existencia de 10 combinaciones genotípicas posibles y de nueve fenotipos identificables mediante el empleo de los cuatro antisueros anti-M, -N, -S y -s, los tres primeros de tipo completo y el anti-s "incompleto" o "monovalente". Los genotipos MS/Ns y Ms/NS no son distinguibles a nivel serológico, presentando ambos el mismo fenotipo MNSs (cuadro 3.37).

Cuadro 3.37: Sistema MNSs.

Genotipos	Fenotipos	Reacción con			
		anti-M	anti-N	anti-S	anti-s
MS/MS	MS	+	-	+	-
MS/Ms	MSs	+	-	+	+
Ms/Ms	Ms	+	-	-	+
MS/NS	MNS	+	+	+	-
MS/Ns	MNSs	+	+	+	+
Ms/NS	MNs	+	+	-	+
NS/NS	NS	-	+	+	-
NS/Ns	NSs	-	+	+	+
Ns/Ns	Ns	-	+	-	+

Así pues, con los cuatro antisueros es notable el incremento de variabilidad que puede detectarse en cualquier población, por lo que el MNSs constituye un sistema de gran importancia raciológica. La utilidad antropológica de este marcador está confirmada por la distribución mundial de los cuatro haplotipos que presentan valores muy distintos en los diferentes grupos raciales: MS, de 0.4 en amerindios a 0.04 en japoneses; Ms, de 0.6 en amerindios a 0.05 en melanesios; NS, de 0.25 en los ainú y ciertas tribus siberianas a 0.02 en sudamerindios y polinesios; y Ns, de 0.6 en pueblos de Oceanía a 0.2 en amerindios (Valls, 1980).

3.5.4 EL ANTIGENO U

El descubrimiento por Wiener et al., en 1953, de un potente anticuerpo en el suero de una mujer negra que manifestó una intensa reacción hemolítica postrasfusional, contribuyó a aumentar la complejidad del sistema MNSs. Dicho anticuerpo aglutinaba los hematíes de la inmensa mayoría de las personas de raza blanca, pero no reaccionaba con aproximadamente el 1 % de las sangres de individuos del tronco racial negroide. Al anticuerpo encontrado se le denominó anti-U y al antígeno correspondiente "U", debido a su presencia casi universal, existiendo, pues, dos tipos de individuos U(+) y U(-). Tras su descubrimiento se comprobó su relación con el sistema MNSs al observarse que las persona U(-) eran también fenotípicamente S(-)s(-). Los estudios serológicos parecen confirmar que el anti-U es un anti-Ss y no una simple mezcla de anti-S + anti-s, ya que ni por absorción ni por elución pueden separarse los componentes anti-S y anti-s.

La interpretación actual es que existe un alelo S^u del locus S/s, que en homocigosis determina la ausencia de los antígenos S y s (Race y Sanger, 1975). Este alelo sólo se ha encontrado hasta la fecha como marcador en poblaciones del tronco racial negroide, con una frecuencia máxima de 0.60 entre los pigmeos del Zaire.

3.5.5 OTRAS VARIANTES ANTIGENICAS ASOCIADAS AL SISTEMA MNSs

Se han descrito numerosas especificidades antigénicas asociadas al sistema MNSs, que hacen del mismo un complejo serológico y genético de gran utilidad en Genética Humana. Sin embargo, se trata de variantes generalmente de baja frecuencia por lo que presentan un interés antropológico relativo. Desde el punto de vista genético se distinguen dos grupos: 1) antígenos detectables por anticuerpos espe-

cíficos, cuyos alelos responsables están estrechamente ligados a los loci M/N y S/s, y 2) antígenos determinados por alelos de los loci M/N y S/s, que se detectan porque no reaccionan con los cuatro antisue-ros "clásicos", y cuya frecuencia es muy baja en todas las poblaciones.

En el primer grupo cabe citar a los antígenos Hunter (Hu) y Henshaw (He) fuertemente ligados a los genes MNSs. La especificidad Hu fue descubierta por Landsteiner et al. en 1934 al detectar el anti-suero anti-Hu en conejos inmunizados con sangre de un sujeto negro llamado Hunter. La incidencia del antígeno Hu es aproximadamente del 22 % en negros del Africa occidental y únicamente del 0.5 % en blancos.

En 1951, Ikin y Mourant describen otro anticuerpo presente en el suero anti-M de un conejo inmunizado, al que denominaron anti-He (de Henshaw), que es específico de una antígeno, He, presente en un 2.7 % de negros africanos y ausente en blancos.

Los datos existentes en la actualidad no permiten decidir si Hu y He corresponden a dos genes alélicos o si se hallan situados en loci estrechamente ligados.

También dentro del primer grupo antes mencionado, se han encontrado una serie de antígenos con especificidades relacionadas entre sí, y que algunos autores agrupan bajo la denominación de subsistema Miltenberger. Este sistema incluiría los antígenos Mi^a (Miltenberger), Vw (Verweyst), Gr (Graydon), Mur (Murrell) y Hil (Hill).

Asimismo se han descrito especificidades antigénicas raras que pueden atribuirse a diversos alelos de los loci M/N y S/s, pertenecientes al grupo 2) establecido anteriormente. Entre las variantes alélicas raras del antígeno M se encuentran: M^g , M^c , M^2 , M_j^k , M^v , M^r , M^z , M^A . También se conocen variantes del antígeno N como N_2 , N^a y Tm; así como del determinante S, tales como Sj, S^u y S_2 .

3.5.6 LOCALIZACION CROMOSOMICA

Los estudios genealógicos de ligamiento han demostrado que los loci MN y Ss se hallan situados en el cromosoma 2, al igual que los correspondientes a la isocitrato deshidrogenasa (ICD-1), malato deshidrogenasa (MDH-1), fosfatasa ácida eritrocitaria (ACP-1) y galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (Gt), entre otros marcadores de interés antropológico.

3.5.7 BIOQUIMICA DE LOS DETERMINANTES MNSs

Es poco lo que se conoce en la actualidad sobre la estructura bioquímica de los determinantes MNSs. Los datos existentes parecen indicar que los antígenos M y N son glucoproteínas portadoras de cadenas laterales de oligosacáridos que determinan las especificidades serológicas. Se sabe también que restos de ácido siálico están implicados en las especificidades M y N. Sin embargo, todavía está por dilucidar si los genes responsables de los antígenos M y N codifican para la estructura primaria de la proteína o bien especifican glucosiltransferasas específicas que catalizarían la incorporación de ácido siálico sobre una molécula precursora en la cadenas laterales de oligosacáridos (Watkins, 1980) Respecto a los antígenos S y s son aún más escasos los datos bioquímicos relativos a su estructura molecular y codificación genética.

3.5.8 METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio.

Para la determinación de los grupos MNSs se han utilizado antisueros comerciales anti-M, anti-N, anti-S y anti-s (Behring).

A.1. Determinación de los grupos MN

El análisis de los grupos MN se ha llevado a cabo mediante la prueba en porta:

- a) En un portaobjetos se deposita una gota de antisuero (anti-M o anti-N) y una gota de una suspensión al 20 % de hematíes previamente lavados en solución salina isotónica.
- b) Se mezcla homogéneamente con un aplicador y se hace oscilar suavemente el porta con un movimiento de rotación. Se observa la posible presencia de aglutinación durante un período de tiempo que no exceda de 1 minuto.

A.2. Determinación del antígeno S

El antígeno S se ha detectado mediante la prueba en tubo a partir de una suspensión al 2-5 % de hematíes en suero fisiológico:

- a) En un tubo de hemólisis se colocan una gota de anti-S y una de la suspensión de glóbulos y se agita suavemente.

b) Se incuba a 37 °C, durante 30 minutos.

c) A continuación se centrifuga el tubo, durante 1 minuto a 1000 r.p.m., y después se desprende suavemente el sedimento observando en busca de aglutinación.

A.3. Determinación del antígeno s

Los determinantes antigénicos "s" se han identificado mediante la prueba de la antiglobulina indirecta (test de Coombs indirecto) ya que el anti-s utilizado contiene anticuerpos "incompletos" o "bloqueantes".

a) En un tubo se mezclan bien una gota de anti-s y una gota de suspensión al 2-5 % de hematíes previamente lavados en suero fisiológico.

b) Se incuba a 37 °C, durante 30-60 minutos.

c) Al término de la incubación, se lavan los hematíes tres o cuatro veces con solución salina fisiológica, eliminándose cuidadosamente todo el líquido sobrenadante del último lavado.

d) A continuación se añade al sedimento una gota de suero anti-globulina humana, mezclándose bien el contenido mediante agitación suave.

d) Se centrifuga durante 1 minuto a 1000 r.p.m. y se observa macroscópicamente la posible aglutinación mediante un ligero movimiento de rotación del tubo.

B. Métodos estadísticos.

B.1. Cálculo de las frecuencias alélicas.

Considerando los grupos MN y Ss por separado, se han estimado las frecuencias de los alelos "m", "n", "S" y "s" según el método de recuento de genes (véase págs. 17 y 18), dada la relación de codominancia existente entre los alelos de cada locus.

Los desviaciones típicas de estas frecuencias se han calculado aplicando la fórmula indicada en la página 18.

B.2. Cálculo de las frecuencias haplotípicas.

Teniendo en cuenta la estructura genética del sistema MNSs y suponiendo que se cumplen las condiciones de equilibrio Hardy-Weinberg, las frecuencias genotípicas se pueden expresar a partir de los valores haplotípicos tal como se indica a continuación:

	MS	Ms	NS	Ns	
MS	MS/MS	MS/Ms	MS/NS	MS/Ns	(1)
	$(\overline{MS})^2$	(\overline{MSxMs})	(\overline{MSxNS})	(\overline{MSxNs})	(2)
Ms	Ms/MS	Ms/Ms	Ms/NS	Ms/Ns	(1)
	(\overline{MSxMs})	$(\overline{Ms})^2$	(\overline{MsxNS})	(\overline{MsxNs})	(2)
NS	MS/NS	Ms/Ns	NS/NS	NS/Ns	(1)
	(\overline{MSxNS})	(\overline{MsxNs})	$(\overline{NS})^2$	(\overline{NSxNs})	(2)
Ns	MS/Ns	Ms/Ns	NS/Ns	Ns/Ns	(1)
	(\overline{MSxNs})	(\overline{MsxNs})	(\overline{NSxNs})	$(\overline{Ns})^2$	(2)

(1): genotipos; (2): frecuencias teóricas.

De este modo, las frecuencias esperadas para los 9 fenotipos diferentes pueden expresarse:

$$MS = n (\overline{MS})^2$$

$$MSs = 2n (\overline{MS} \times \overline{Ms})$$

$$Ms = n (\overline{Ms})^2$$

$$MNS = 2n (\overline{MS} \times \overline{NS})$$

$$MNSs = 2n (\overline{MS} \times \overline{Ns} + \overline{Ms} \times \overline{NS})$$

$$MNs = 2n (\overline{Ms} \times \overline{Ns})$$

$$NS = n (\overline{NS})^2$$

$$NSs = 2n (\overline{NS} \times \overline{Ns})$$

$$Ns = n (\overline{Ns})^2$$

(n = número total de individuos de la muestra)

Las frecuencias de los complejos génicos MS, Ms, NS y Ns se han calculado a partir de los valores fenotípicos empíricos, según el método de "máxima verosimilitud".

Este método establece una función que expresa la máxima probabilidad, denominada verosimilitud, de obtener una distribución fenotípica determinada en función de diferentes valores de los estadísticos (frecuencias génicas) que se desean estimar. Los valores más adecuados y por tanto los que mejor se ajustan a los datos observados son aquellos para los que la función de máxima probabilidad adquiere un valor máximo, es decir, los que poseen una varianza mínima.

En nuestro caso, teniendo en cuenta la relación entre fenotipos y haplotipos indicada anteriormente, la ecuación de máxima verosimilitud que expresa la probabilidad de obtener precisamente los mismos valores fenotípicos que los encontrados en la serie analizada es:

$$L = \frac{N!}{MS! MSs! Ms! MNS! MNSs! MNs! NS! NSs! Ns!} \cdot (\overline{MS})^{2MS} \cdot (\overline{MS} \cdot \overline{Ms})^{MSs} \cdot (\overline{Ms})^{2Ms} \cdot (\overline{MS} \cdot \overline{NS})^{MNS} \cdot (2 \overline{MS} \cdot \overline{Ns} + 2 \overline{Ms} \cdot \overline{NS})^{MNSs} \cdot (\overline{Ms} \cdot \overline{Ns})^{MNs} \cdot (\overline{NS})^{2NS} \cdot (\overline{Ns})^{2Ns}$$

$$. (\overline{Ms} \cdot \overline{Ns})^{MNs} \cdot (\overline{NS}^2)^{NS} \cdot (\overline{NS} \cdot \overline{Ns})^{NSs} \cdot (\overline{Ns}^2)^{Ns}$$

Por razones matemáticas, se considera normalmente el valor que maximiza el logaritmo de la verosimilitud, que conduce obviamente a los mismos resultados. El logaritmo de la probabilidad viene dado por:

$$\ln L = \ln k + MS \ln (\overline{MS}^2) + MSs \ln 2 \overline{MS} \cdot \overline{Ns} + \dots$$

donde k es una constante que equivale al logaritmo del primer factor de la ecuación (1); MS, MSs, ..., son los valores absolutos observados para cada fenotipo, y \overline{MS} , \overline{Ms} , \overline{NS} y \overline{Ns} , las frecuencias haplotípicas que se desean estimar.

Los valores haplotípicos buscados son aquellos para los que el valor de la función lnL es máximo, y se obtienen resolviendo las ecuaciones:

$$\frac{\delta (\ln L)}{\delta (\overline{MS})} = 0$$

$$\frac{\delta (\ln L)}{\delta (\overline{Ms})} = 0$$

$$\frac{\delta (\ln L)}{\delta (\overline{NS})} = 0$$

$$\frac{\delta (\ln L)}{\delta (\overline{Ns})} = 0$$

Las ecuaciones de máxima probabilidad, en la mayoría de las situaciones, no pueden resolverse analíticamente. En tales casos, se pueden resolver numéricamente mediante procedimientos iterativos, esto es, mediante métodos repetidos de corrección.

En nuestro caso, para hallar las soluciones numéricas se ha empleado el programa MAXLIK, procesado en el Laboratorio de Cálculo de la Facultad de Biología de Barcelona.

3.5.9 RESULTADOS

Los datos obtenidos para el sistema MNSs en la serie de Menorca figuran en el cuadro 3.38, donde se indican los valores observados y esperados correspondientes a los 9 fenotipos MNSs. Asimismo se incluyen las frecuencias haplotípicas MS, Ms, NS y Ns con sus respectivas desviaciones típicas.

Mediante la prueba de χ^2 , se aprecia una concordancia entre los valores observados y los esperados por lo que se admite que la población se halla en equilibrio Hardy-Weinberg.

Cuadro 3.38: Sistema MNSs. Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.		Fr. Esp.		χ^2
MS	9	(4.64 %)	11.74	(6.05 %)	0.6408
MSs	34	(17.53 %)	25.68	(13.24 %)	2.6942
Ms	15	(7.73 %)	14.04	(7.24 %)	0.0655
MNS	10	(5.15 %)	12.39	(6.39 %)	0.4602
MNSs	47	(24.23 %)	47.45	(24.46 %)	0.0043
MNs	27	(13.92 %)	37.07	(19.11 %)	2.7373
NS	3	(1.55 %)	3.27	(1.68 %)	0.0218
NSs	21	(10.82 %)	17.88	(9.22 %)	0.5434
Ns	28	(14.43 %)	24.47	(12.61 %)	0.5086
Total	194		193.99		7.6761*

Frecuencias haplotípicas

MS	0.2466	<u>+</u>	0.0244
Ms	0.2695	<u>+</u>	0.0250
NS	0.1301	<u>+</u>	0.0202
Ns	0.3539	<u>+</u>	0.0266

* $\chi^2 = 7.6761$, P : 0.20 - 0.10, para 5 g.d.l.

En los cuadros 3.39 y 3.40 se presentan los resultados obtenidos por separado para los grupos MN y Ss en la muestra menorquina, así como las frecuencias de los alelos M, N, S y s.

En ambos casos, la comparación de los valores empíricos con los teóricos también permite considerar que la serie de Menorca se ajusta a las condiciones exigidas por la ley de Hardy-Weinberg.

Cuadro 3.39: Grupos MN. Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Frec. Observ.	Frec. Esper.	χ^2
M	58 (29.90 %)	51.54 (26.57 %)	0.8080
MN	84 (43.30 %)	96.91 (49.95 %)	1.7191
N	52 (26.80 %)	45.55 (26.48 %)	0.9144
Total	194	194.00	3.4415

Frecuencias alélicas

$$m = 0.5155 \pm 0.0254$$

$$n = 0.4845 \pm 0.0254$$

$$\chi^2 = 3.4415 ;$$

$$P = 0.10 - 0.05;$$

para 1 g.d.l.

Cuadro 3.40: Grupos Ss. Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Frec. Observ.	Frec. Esper.	χ^2
S	22 (11.34 %)	27.47 (14.16 %)	1.0889
Ss	102 (52.58 %)	91.06 (46.94 %)	1.3138
s	70 (36.08 %)	75.47 (38.90 %)	0.3963
Total	194	194.00	2.7990

Frecuencias alélicas

$$S = 0.3763 \pm 0.0246$$

$$s = 0.6237 \pm 0.0246$$

$$\chi^2 = 2.7990;$$

$$P \approx 0.10;$$

para 1 g.d.l.

3.5.10 COMPARACIONES

A. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones españolas y portuguesas.

En la Península Ibérica son muy escasos los estudios realizados utilizando los sueros anti-M, anti-N, anti-S y anti-s, sin embargo, son abundantes los trabajos llevados a cabo sobre los antígenos M y N, y de menor importancia los referentes a S y s. Por esta razón se ha considerado oportuno hacer el estudio comparativo por separado de los grupos MN, Ss, así como de los haplotipos MNSs.

A.1. Grupos MN.

Los resultados obtenidos para el sistema MN en poblaciones españolas y portuguesas, y su comparación con la muestra de Menorca, se indican en el cuadro 3.41.

En la figura 3.44 se representa gráficamente la distribución peninsular del alelo M, habiéndose elegido para las zonas geográficas en las que se han verificado diversos estudios, los valores correspondientes a las series más numerosas y que se hallan en equilibrio Hardy-Weinberg.

Para el conjunto de poblaciones españolas y portuguesas, las frecuencias del gen M oscilan entre 0.415 (en el valle de Bielsa en Huesca) y 0.600 (en los agotes de Navarra). En general, se aprecia una cierta heterogeneidad en la distribución de este alelo no sólo desde el punto de vista global sino también dentro de las diferentes zonas geográficas de la Península.

Cuadro 3.41 : Polimorfismo MN en diversas poblaciones españolas y portuguesas, y su comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	M	MN	N	\bar{m}	$X^2_{(HW)}$	$X^{2**}_{(comp.)}$	REFERENCIAS
<u>ZONA NORTE</u>								
Asturias	359	70	267	22	0.567	95.09	65.28	Hors y Marcos, 1951
Asturias. Vaqueiros	200	49	134	17	0.580	28.16	29.89	Hors y Marcos, 1951
Asturias	259	88	114	57	0.560	2.96	1.65	Triginer y Pons, 1967
Asturias	40	9	27	4	0.563	5.52	8.64	Cabezas y Martín-B., 1973
Galicia	400	115	214	71	0.555	2.76	7.94	Guasch et al., 1952
Galicia	400	36	302	62	0.467	106.74	65.59	Hors y Sarandeses, 1951
Galicia. Lugo	76	20	44	12	0.553	2.22	5.49	Agostí Romero et al., 1950
Galicia	293	73	153	67	0.510	0.59	3.73	Cabezas y Martín-B., 1973
Galicia	386	99	188	99	0.500	0.26	1.73	Varela y Lodeiro, 1980
<u>ZONA CENTRO</u>								
Castilla la Vieja	112	21	76	15	0.527	14.60	17.44	Cabezas y Martín-B., 1973
Extremadura	166	37	80	49	0.464	0.16	2.67	Agostí, 1946
Extremadura	87	20	44	23	0.483	0.01	1.73	Cabezas y Martín-B., 1973
León. Astorga	300	63	177	60	0.505	9.72	11.71	Hors, 1951
León	200	36	138	26	0.525	29.39	26.87	Hors, 1951
León, Zamora y Palencia	101	25	49	27	0.490	0.09	1.03	Cabezas y Martín-B., 1973
Madrid	282	64	154	64	0.500	2.40	6.06	Agostí, 1946
Madrid	223	59	133	31	0.563	10.02	14.44	Cabezas y Martín-B., 1973
Madrid	1547	431	770	346	0.527	3.53	3.21	Colino y Campillo, 1976
Madrid	3147	848	1568	731	0.519	0.01	3.16	Campillo y Colino, 1977

POBLACION	N	M	MN	N	\bar{m}	$X^2_{(HW)}$	$X^{2**}_{(comp.)}$	REFERENCIAS
Mancha	107	27	57	23	0.519	0.48	2.78	Cabezas y Martín-B., 1973
Mancha	227	67	108	52	0.533	0.45	1.07	Llamas, 1974
Salamanca	405	66	235	104	0.453	11.82	17.13	Cabezas y Martín-B., 1973
<u>ZONA ESTE</u>								
Aragón	400	110	198	92	0.523	0.03	2.10	Guasch et al., 1952
Aragón	35	8	20	7	0.514	0.72	2.29	Cabezas y Martín-B., 1973
Aragón. Huesca (V. Bielsa)	41	2	30	9	0.415	10.56	14.83	Valls, 1969
Baleares. Ibiza	303	85	134	84	0.502	4.04	0.20	Armengol y Alcántara, 1953
Baleares. Menorca	194	58	84	52	0.515	3.44	-----	Presente estudio
Cataluña	244	61	148	35	0.553	12.57	15.55	Guasch et al., 1952
Cataluña	225	63	117	45	0.540	0.49	3.86	Cabezas y Martín-B., 1973
Cataluña. Barcelona	1750	492	867	391	0.529	0.06	3.11	Valls et al., 1977-8
Cataluña. Gerona	285	91	126	68	0.540	3.45	0.57	Moreno y Moral, 1983
Cataluña. Tarragona	100	18	57	25	0.465	2.12	6.28	Moreno et al., 1982
Levante	49	13	22	14	0.490	0.51	0.22	Cabezas y Martín-B., 1973
Levante. Castellón (Morella)	189	34	112	43	0.476	6.67	11.05	Carceller, 1980
Murcia	276	50	161	65	0.473	7.99	12.31	Cabezas y Martín-B., 1973
<u>ZONA SUR</u>								
Andalucía	400	139	186	75	0.580	0.83	5.19	Guasch et al., 1952
Andalucía. Sevilla	159	51	76	32	0.560	0.14	2.16	Díaz y Gutiérrez, 1951
Andalucía Oeste	192	42	90	60	0.453	0.56	3.33	Cabezas y Martín-B., 1973
Andalucía Este	96	26	60	13	0.552	6.68	9.82	Cabezas y Martín-B., 1973

POBLACION	N	M	MN	N	\bar{m}	$X^2_{(HW)}$	$X^2_{(comp.)}$	REFERENCIAS
<u>ZONA VASCO-NAVARRA</u>								
Navarra. Agotes	50	19	22	9	0.600	0.34	2.06	Hors, 1951
Navarra y Logroño	21	6	11	4	0.548	0.07	0.80	Cabezas y Martín-B., 1973
Guipuzcoanos	134	36	74	24	0.545	1.72	5.30	•Boyd y Boyd, 1937
Vascos. Guipúzcoa	91	21	47	23	0.489	0.09	2.03	•Boyd y Boyd, 1937
Vascos. Guipúzcoa	81	28	31	22	0.537	4.29	0.75	Chalmers et al., 1949
Vascos	153	63	40	50	0.543	34.28	11.17	•Valls Medina, 1958
Vascos	383	113	186	84	0.538	0.21	2.07	Chalmers et al., 1949
Vascos. Vizcaya	200	54	100	46	0.520	0.00	1.81	Rúa e Iturriz, 1980
Vascos. Vizcaya	594	179	288	127	0.544	0.31	2.73	Iturriz, 1982
Vascos. Francia	471	133	231	107	0.528	0.12	2.05	•Ruffié, 1951
Vascos. Francia	181	69	76	36	0.591	3.13	3.82	Heide et al., 1951
<u>ISLAS CANARIAS</u>								
Canarias	400	92	223	85	0.509	5.33	8.13	Guasch et al., 1952
Gran Canaria	182	58	87	37	0.558	0.18	2.20	Roberts et al., 1966
Canarias	228	58	108	62	0.491	0.62	1.15	Kahlich-Könner et al., 1969
Canarias	458	116	220	122	0.493	0.70	1.72	Cabezas y Martín-B., 1973
<u>PORTUGAL</u>								
Norte	1046	287	521	238	0.523	0.00	2.93	Cunha y Morais, 1959
Centro	1809	475	926	408	0.519	1.13	4.41	Cunha y Morais, 1959
Sur	622	170	308	144	0.521	0.04	2.36	Cunha y Morais, 1959

Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $X^2 = 3.84$; para 2 g.d.l., $X^2 = 5.99$

* Cit. Mourant et al., 1976.

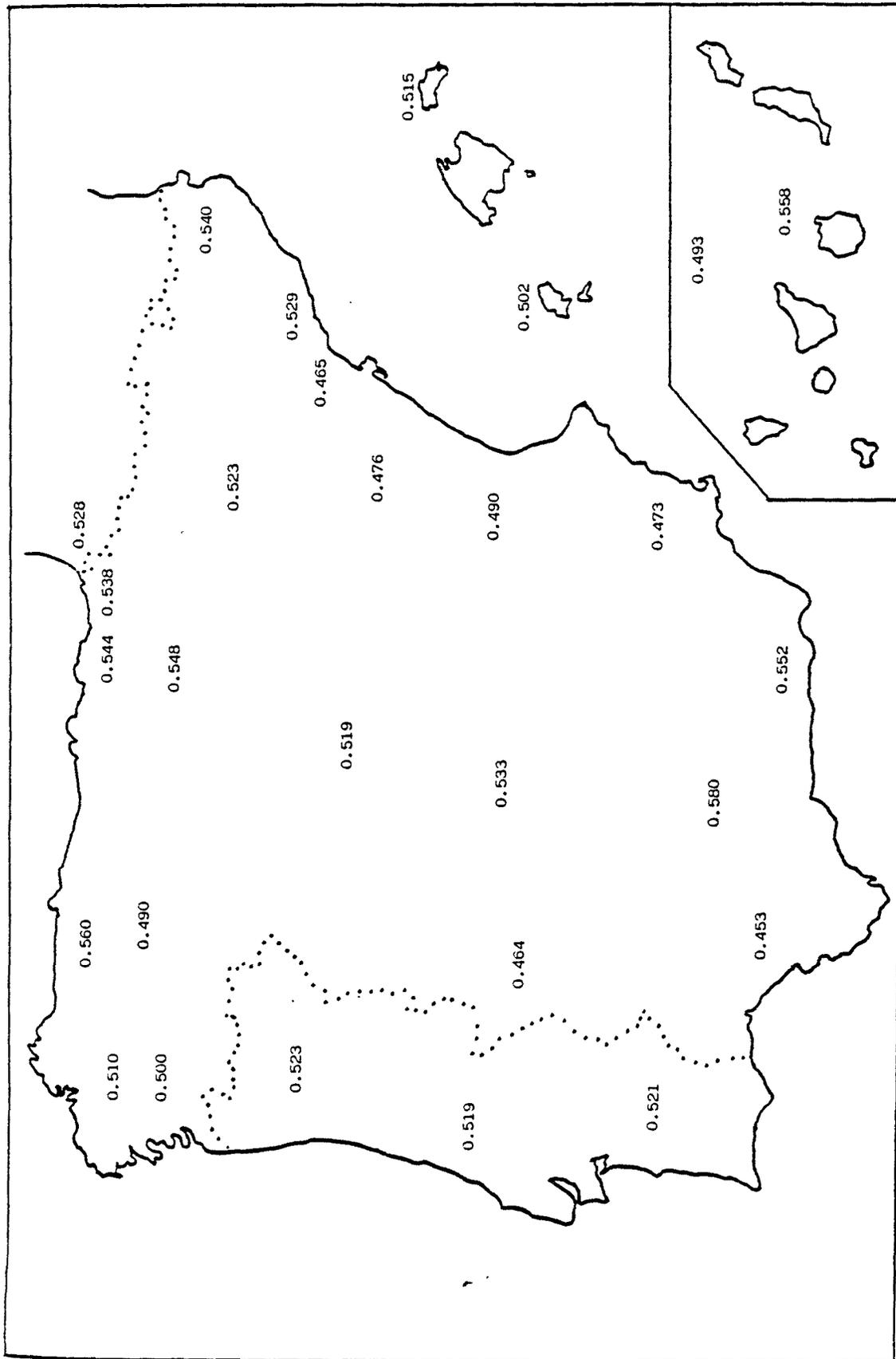


Figura 3.44: Distribución del alelo "M" en la Península Ibérica.

La frecuencia observada en la serie de Menorca ($m= 0.515$) queda incluida dentro del ámbito de variación de la Península Ibérica y, concretamente, dentro del intervalo de valores intermedios (0.50 - 0.55). Al comparar los resultados para los grupos MN en la muestra menorquina, con los correspondientes a las demás poblaciones, mediante el test de χ^2 (cuadro 3.41), se observan diferencias estadísticas con 24 series de un total de 56 grupos comparados, lo cual es explicable si se tiene en cuenta la heterogeneidad antes mencionada y el hecho de que algunas muestras (18) no se hallan en equilibrio Hardy-Weinberg.

En relación a las 18 series que presentan desviaciones del equilibrio Hardy-Weinberg, en la mayoría de ellas (16) se constata un exceso de heterocigotos, hecho que según algunos autores, (Valls, 1975; Race y Sanger, 1975; Mourant et al., 1976) puede ser atribuible a deficiencias técnicas o a una mala absorción de los antisueros utilizados. Por otro lado, cabe señalar que es precisamente con estos grupos con los que Menorca presenta las mayores diferencias significativas.

A.2. Grupos Ss

Los escasos datos sobre los grupos Ss disponibles en la actualidad, procedentes de las investigaciones realizadas sobre el sistema MNSs, y se presentan en el cuadro 3.42, donde figuran además las frecuencias del alelo s y los resultados del test de homogeneidad con la serie menorquina. En la figura 3.45 se muestra esquemáticamente la distribución de los valores de s en la Península Ibérica.

La variación del alelo s en estas poblaciones oscila entre 0.588 en Madrid y 0.717 en vascos de Vizcaya. Las frecuencias más elevadas, del orden de 0.70, se aprecian en las series de Vizcaya y de Castellón (Morella), quedando la mayoría de valores peninsulares situados alrededor de 0.65.

Cuadro 3.42 : Polimorfismo Ss en diversas poblaciones españolas y portuguesas, y su comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	S	Ss	s	\bar{s}	$\chi^2_{(HW)}$	$\chi^2_{(comp.)}$	REFERENCIAS
Barcelona	1750	203	765	782	0.665	0.58	6.04	Valls et al., 1977-78
Castellón. Morella	189	19	74	96	0.704	0.71	8.68	Carceller, 1980
Galicia	386	47	157	182	0.675	2.07	7.81	Varela y Lodeiro, 1980
Gerona	285	29	133	123	0.665	0.64	2.40	Moreno y Moral, 1983
Madrid	1547	173	656	718	0.676	1.56	8.17	Colino y Campillo, 1976
Madrid	576	105	265	206	0.588	1.48	5.49	Campillo y Colino, 1977
Menorca	194	22	102	70	0.624	2.80	---	Presente estudio
Tarragona	100	13	47	40	0.635	0.02	0.83	Moreno et al., 1982
Vascos Vizcaya	200	24	65	111	0.717	7.86	17.48	Rúa e Iturrioz, 1980
Vascos Vizcaya	594	71	212	311	0.702	12.82	18.52	Iturrioz, 1982
Portugal	302	37	123	142	0.673	1.63	7.04	Cunha y Morais, 1966

* Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $\chi^2 = 3.84$.

** Nivel de significación 0.05, para 2 g.d.l., $\chi^2 = 5.99$.

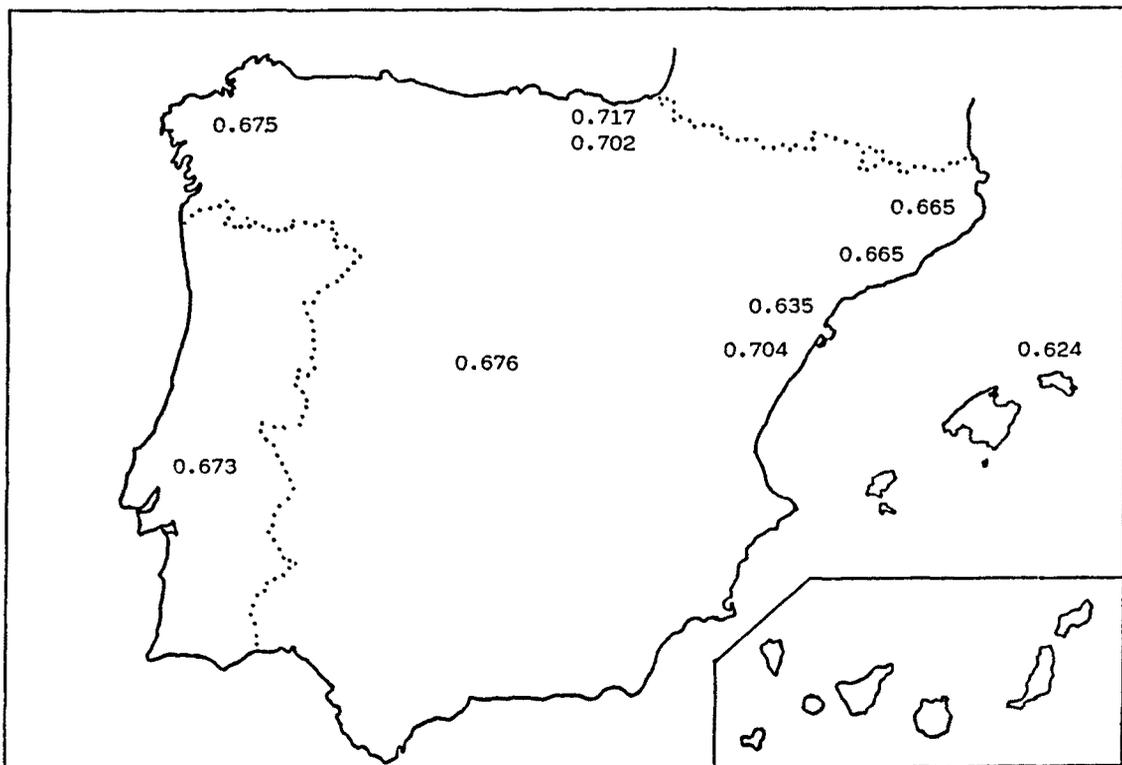


Figura 3.45: Distribución del alelo "s" en la Península Ibérica.

La frecuencia s de la serie menorquina (0.624) se halla incluida dentro de los límites de variación de población española, no obstante resulta ser un valor bajo con respecto a la mayor parte de las poblaciones comparadas.

Mediante el test de χ^2 , se pone de manifiesto que la distribución de los fenotipos Ss en la muestra de Menorca, es similar a las encontradas en Gerona, Tarragona y la serie madrileña que ostenta el mínimo peninsular difiriendo significativamente del resto de poblaciones peninsulares (cuadro 3.42).

A.3. Haplotipos MNSs.

En el cuadro 3.43 se indican los resultados fenotípicos obtenidos para el sistema MNSs en diversas poblaciones españolas y portuguesas, a partir de las cuales se han calculado las frecuencias haplotípicas que figuran en el cuadro 3.44.

Cuadro 3.43 : Sistema MNSs. Frecuencias fenotípicas en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

POBLACION	N	MS	MSs	Ms	MNS	MNSs	MNs	NS	NSs	Ns	$\chi^2_{(HW)}$	REFERENCIAS
Barcelona	1750	112	233	147	77	414	376	14	118	259	1.25(5)	Valls et al., 1977-78
Canarias	182	44	14	49	38	8	29				0.18(2)	Roberts et al., 1966
Castellón. Morella	189	7	17	10	12	45	55	-	12	31	10.92(5)	Carceller, 1980
Galicia	386	23	36	40	18	92	78	6	29	64	8.75(5)	Varela y Lodeiro, 1980
Gerona	285	18	42	31	11	70	45	-	21	47	10.79(5)	Moreno y Moral, 1983
Madrid	1547	96	228	107	63	334	373	14	94	238	10.61(5)	Colino y Campillo, 1976
Menorca	194	9	34	15	10	47	27	3	21	28	7.68(5)	Presente estudio
Tarragona	100	3	10	5	8	31	18	2	6	17	5.23(5)	Moreno et al., 1982
Vascos Vizcaya	200	9	16	29	15	35	50	-	14	32	16.96(5)	Rúa e Iturrioz, 1980
Vascos Vizcaya	594	30	61	88	37	113	138	4	38	85	22.60(5)	Iturrioz, 1982
Vascos Franceses	83	24	10	18	13	7	11					Nijenhuis, 1956
Portugal	302	26	43	32	10	60	63	1	20	47	6.80(5)	Cunha y Morais, 1966

* El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.

Nivel de significación 0.05, para 2 g.d.l., $\chi^2 = 5.99$.

Nivel de significación 0.05, para 5 g.d.l., $\chi^2 = 11.07$.

Cuadro 3.44 : Sistema MNSs. Frecuencias génicas en diversas poblaciones españolas y portuguesas, y su comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	MS	Ms	NS	Ns	$\chi^2_{(comp.)}$	REFERENCIAS
Barcelona	1750	0.246	0.283	0.088	0.383	13.49(8)	Valls et al., 1977-78
Canarias	182	0.284	0.275	0.050	0.391	10.16(5)	Roberts et al., 1966
Castellón. Morella	189	0.208	0.268	0.088	0.436	22.25(8)	Carceller, 1980
Galicia	386	0.217	0.283	0.108	0.392	13.45(8)	Varela y Lodeiro, 1980
Gerona	285	0.256	0.285	0.079	0.380	9.34(8)	Moreno y Morai, 1983
Madrid	1547	0.243	0.284	0.081	0.392	17.29(8)	Colino y Campillo, 1976
Menorca	194	0.247	0.269	0.130	0.354	-----	Presente estudio
Tarragona	100	0.241	0.224	0.124	0.411	8.42(8)	Moreno et al., 1982
Vascos Vizcaya	200	0.181	0.340	0.102	0.377	25.14(8)	Rúa e Iturrioz, 1980
Vascos Vizcaya	594	0.196	0.348	0.102	0.354	25.43(8)	Iturrioz, 1982
Vascos Franceses	83	0.240	0.288	0.107	0.366	4.55(5)	Nijenhuis, 1956
Portugal	302	0.255	0.299	0.071	0.375	14.44(8)	Cunha y Morais, 1966

* El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.

Nivel de significación 0.05, para 5 g.d.l., $\chi^2 = 11.07$.

Nivel de significación 0.05, para 8 g.d.l., $\chi^2 = 15.51$.

Las distribuciones peninsulares de las combinaciones cromosómicas MS, Ms, NS y Ns se representan en las figuras 3.46 - 3.49.

En la población española, el rango de variación observado para los diferentes haplotipos MNSs es el siguiente:

MS: de 0.181 (vascos Vizcaya) a 0.284 (Canarias)

Ms: de 0.224 (Tarragona) a 0.384 (vascos Vizcaya)

NS: de 0.050 (Canarias) a 0.130 (Menorca)

Ns: de 0.354 (Menorca, vascos V.) a 0.436 (Castellón)

Así pues, con respecto al conjunto de valores comparados, la serie menorquina presenta frecuencias extremas de NS y Ns, mientras que los haplotipos MS y Ms de Menorca se sitúan dentro de la variabilidad de otros grupos peninsulares.

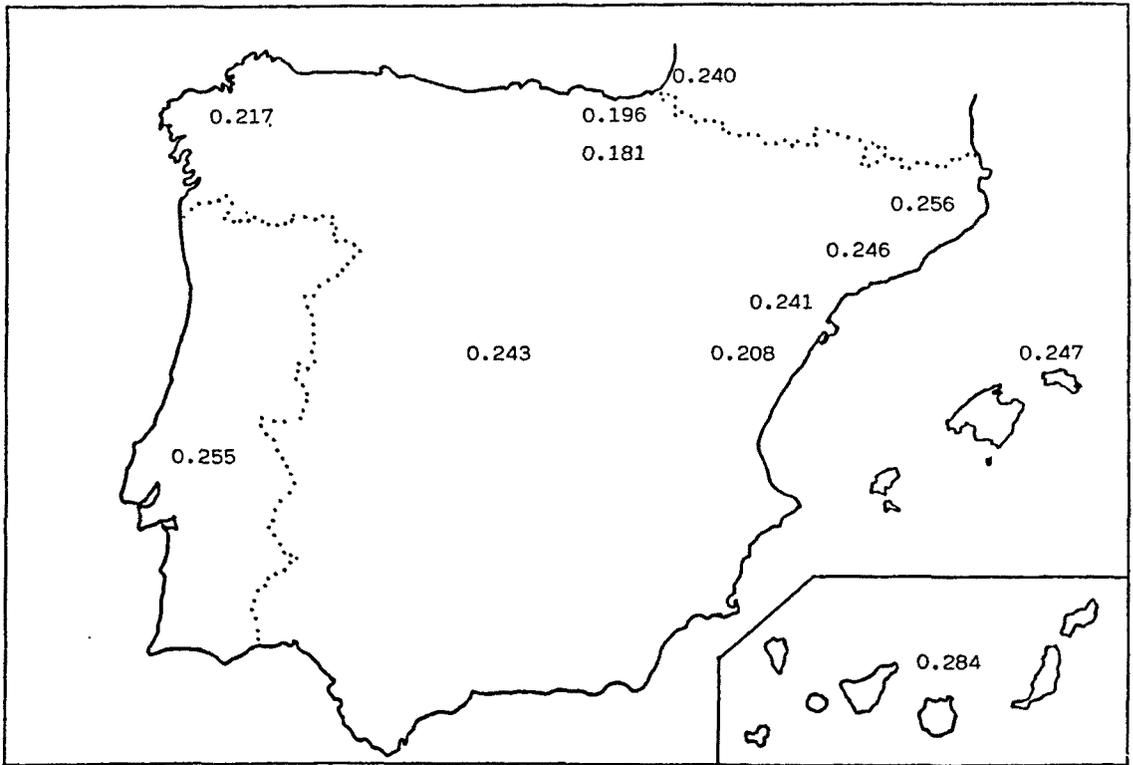


Figura 3.46: Distribución del haplotipo MS en la Península Ibérica.

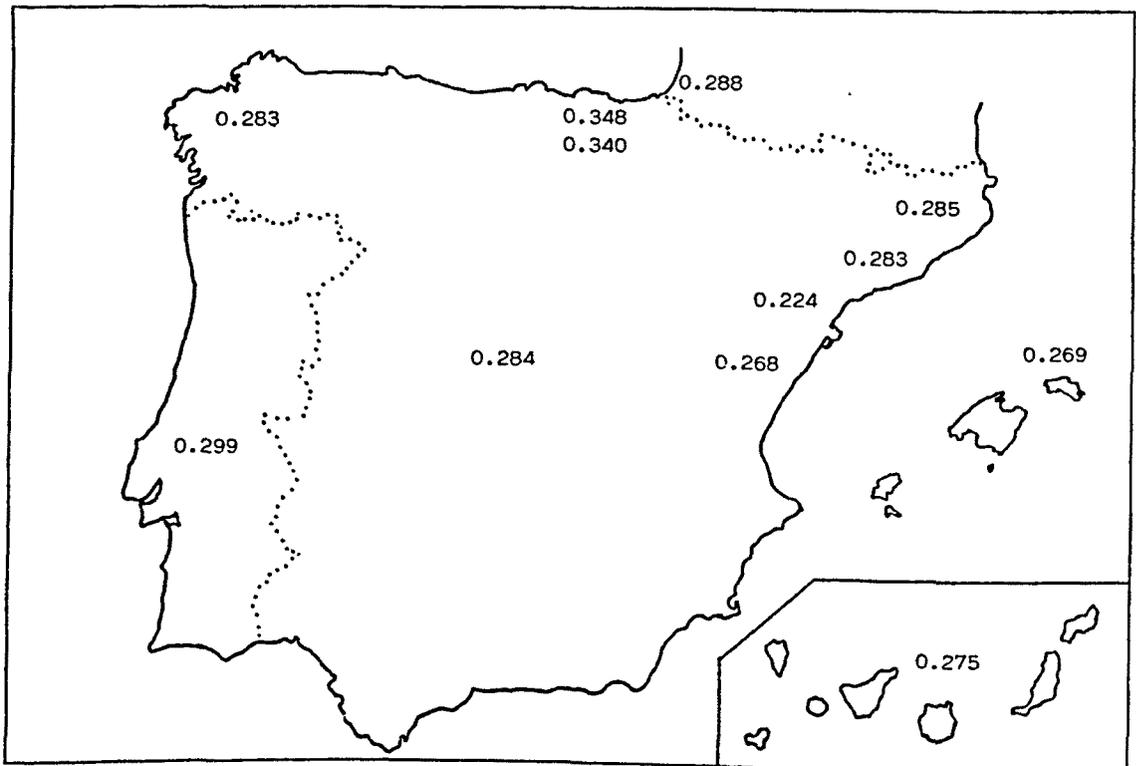


Figura 3.47: Distribución del haplotipo Ms en la Península Ibérica.



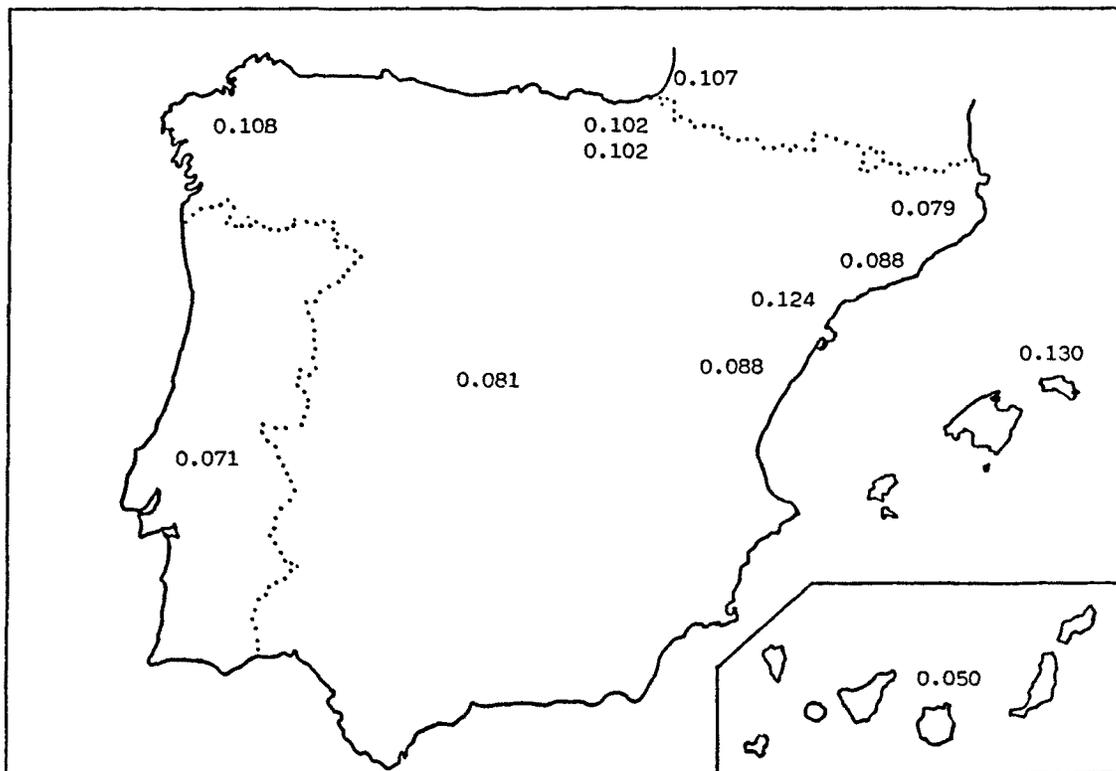


Figura 3.48: Distribución del haplotipo NS en la Península Ibérica.

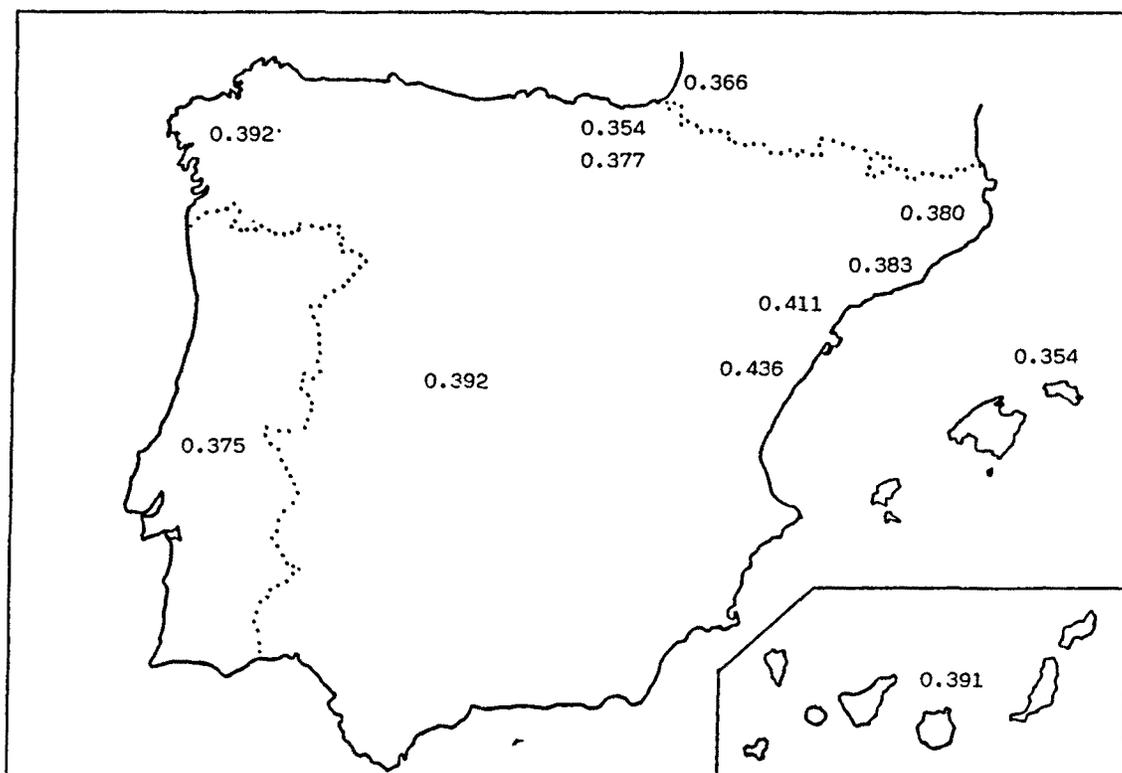


Figura 3.49: Distribución del haplotipo Ns en la Península Ibérica.

Si se atiende a la homogeneidad del conjunto de las diez muestras peninsulares analizadas con los cuatro antisueros, se aprecia la existencia de diferencias significativas ($\chi^2 = 143.68$; $P < 0.001$; 72 g.d.l.). Asimismo, hay heterogeneidad si se descartan los dos grupos vascos de Vizcaya ($\chi^2 = 75.34$; $P = 0.01-0.001$; 48 g.d.l.).

Los resultados de la comparación entre las muestras peninsulares dos a dos, figuran en el cuadro 3.45. La serie menorquina presenta diferencias significativas con las de Castellón, Madrid y las dos de Vizcaya. Por su parte, estas dos series de vascos españoles, homogéneas entre sí, difieren estadísticamente de la mayoría de poblaciones comparadas, lo cual parece remarcar las características distintivas de la población vasca, (con mínimos de MS y máximos de Ms), en lo que a la distribución de diversos marcadores de grupos sanguíneos se refiere. No obstante, cabe indicar que ninguna de estas dos series se halla en equilibrio Hardy-Weinberg. Por otro lado, la muestra de vascos franceses queda perfectamente incluida dentro del ámbito de variación observado en las restantes poblaciones de la Península Ibérica.

Cuadro 3.45: Sistema MNSs. Test de homogeneidad entre distintas series de la Península Ibérica.

Barcelona	13.49(8)																			
Canarias	10.16(5)	4.23(5)																		
Castellón	22.25(8)	10.23(8)	11.00(5)																	
Galicia	13.45(8)	8.64(8)	10.05(5)	13.22(8)																
Gerona	9.34(8)	9.07(8)	4.97(5)	19.77(7)	10.67(8)															
Madrid	17.29(8)	8.69(8)	3.41(5)	12.32(8)	17.00(8)	16.72(8)														
Tarragona	8.42(8)	11.17(8)	9.49(5)	5.18(7)	7.62(8)	9.47(7)	13.48(8)													
Vascos V (1980)	25.14(8)	21.83(8)	13.08(5)	11.23(7)	11.58(8)	17.14(7)	27.92(8)	13.11(7)												
Vascos V (1982)	25.43(8)	39.96(8)	13.95(5)	16.50(8)	11.70(8)	18.79(8)	43.16(8)	14.81(7)	3.37(8)											
Vascos Fr.	4.55(5)	7.20(5)	5.03(5)	18.57(5)	9.75(5)	3.43(5)	8.57(5)	13.37(5)	12.40(5)	10.80(5)										
Portugal	14.44(8)	6.70(8)	2.99(5)	17.24(7)	10.03(8)	4.81(7)	9.81(8)	15.17(7)	13.93(7)	13.91(8)	2.50(5)									
	Menorca	Barcelo.	Canarias	Castellón	Galicia	Gerona	Madrid	Tarrago.	Vascos V	Vascos V	Vascos Fr.									
									(1980)	(1982)										

El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.

Nivel de significación 0.05, para 5 g.d.l. $\chi^2 = 11.070$

" " " " para 7 g.d.l. $\chi^2 = 14.067$

" " " " para 8 g.d.l. $\chi^2 = 15.507$

B. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

En el cuadro 3.46 se muestran las frecuencias de los haplotipos MNSs obtenidas en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa, así como los resultados de las comparaciones con la serie menorquina.

Las figuras 3.50-3.57 expresan gráficamente la distribución de los haplotipos MS, Ms, NS y Ns en la cuenca del Mediterráneo y en las poblaciones del Centro y Norte de Europa.

En el Mediterráneo, las frecuencias de las combinaciones cromosómicas MNSs presentan variaciones importantes cuyos márgenes de variación se indican a continuación:

MS: 0.084 (Bereberes de Marruecos) y 0.462 (Cerdeña)
Ms: 0.192 (Bereberes de Marruecos) y 0.488 (Cerdeña)
NS: 0.011 (Judíos del Yemen) y 0.224 (Samaritanos de Israel)
Ns: 0.171 (Cerdeña) y 0.523 (Bereberes de Marruecos)

La observación de las figuras 3.50, 3.51, 3.52 y 3.53 no permite apreciar gradientes de variación de estos cuatro haplotipos en el área mediterránea. Se detecta más bien una cierta heterogeneidad, no pudiéndose definir ninguna zona por unas frecuencias determinadas.

Por lo que respecta al haplotipo MS, se observa un ligero predominio de los valores intermedios, (0.20 - 0.30), que se distribuyen bordeando toda la cuenca mediterránea, ocurriendo lo mismo con las frecuencias Ms inferiores a 0.30. Por otro lado, los valores relativamente bajos de NS (< 0.10) parecen concentrarse en la cuenca norte del Mediterráneo, mientras que la distribución del haplotipo Ns es completamente heterogénea.

Cuadro 3.46: Sistema MNSS. Frecuencias haplotípicas en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y

Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	MS	Ms	NS	Ns	$X^2_{(comp.)}$	REFERENCIAS
Alemania Occidental	5606	0.257	0.295	0.070	0.378	24.34(8)	Walter et al., 1978
Alemania Oriental	2020	0.274	0.286	0.067	0.373	22.90(5)	.Thomas et al., 1960
Austria	509	0.238	0.301	0.070	0.391	16.96(8)	.Herbich, 1961
Bélgica. Bruselas	85	0.225	0.340	0.125	0.310	7.15(5)	.Leguebe, 1966
Checoslovaquia. Bohemia	502	0.222	0.318	0.076	0.384	16.10(8)	.Kulich, 1964
Dinamarca	1222	0.219	0.303	0.065	0.413	22.67(5)	.Skov et al., 1970
Finlandia	129	0.250	0.402	0.055	0.293	**	.Kaarsalo et al., 1962
Francia. Córcega	132	0.273	0.243	0.079	0.405	9.66(5)	.Ikin, 1963
Grecia:							
Continente	114	0.315	0.260	0.078	0.347	8.23(8)	Tsiakalos et al., 1980
Atenas	642	0.251	0.333	0.142	0.274	14.81(5)	.Constantoulis y P., 1958
Voiotia: Lake Kopaïs	119	0.240	0.333	0.051	0.377	13.36(5)	.Choremis et al., 1957
I. Creta	171	0.190	0.363	0.117	0.330	15.10(5)	.Barnicot et al., 1965
I. Alonissos	278	0.378	0.300	0.142	0.180	43.65(8)	Tsikalos et al., 1980
Holanda	347	0.257	0.289	0.069	0.385	9.31(5)	.Nijenhuis, 1961
Hungría. Budapest	412	0.267	0.316	0.061	0.356	18.71(5)	.Umnova y Hovath, 1965
Inglaterra:							
Sudeste	1000	0.237	0.306	0.071	0.386	22.08(8)	.Cleghorn, 1960
Escocia	527	0.246	0.293	0.050	0.411	26.87(5)	.Ikin et al., 1952

POBLACION	N	MS	Ms	NS	Ns	$X^2_{(comp.)}$	REFERENCIAS
Wales	468	0.213	0.362	0.083	0.342	16.94(5)	• Garlick y Pantin, 1957
Irlanda del Norte	318	0.277	0.264	0.054	0.405	25.93(8)	• Teesdale y Tills, 1970
Irlanda Rpca.	1698	0.266	0.298	0.058	0.378	32.50(8)	• Teesdale y Tills, 1970
Islandia	135	0.225	0.449	0.056	0.270	26.33(5)	• Pálsson y Walter, 1967
Italia: Campania	1100	0.229	0.329	0.088	0.354	15.71(5)	• Licenziati, 1968
Lombardía	727	0.265	0.327	0.066	0.343	20.63(5)	• Ceppelini, 1951
Emilia. Ferrara	279	0.304	0.290	0.110	0.296	5.60(5)	• Ceppelini, 1953
Toscana. Massa	1083	0.177	0.342	0.111	0.370	16.06(5)	• Nieri, 1970
Umbria. Perugia	2221	0.260	0.280	0.050	0.410	41.66(8)	• Gambelunghe y R., 1965
Cerdeña. Cagliari	109	0.195	0.488	0.045	0.272	32.69(5)	• Bartolo et al., 1969
Cerdeña. Orosei	282	0.462	0.336	0.031	0.171	73.66(5)	• Carcassi et al., 1957
I. Lipari	205	0.272	0.285	0.074	0.369	11.12(5)	• Warwick et al., 1964
Malta	119	0.268	0.279	0.035	0.418	17.83(5)	• Ikin, 1963
Noruega. Oslo	113	0.198	0.311	0.089	0.402	9.36(8)	• Casey et al., 1967
Polonia. Cracovia	148	0.213	0.355	0.088	0.344	8.06(8)	• Kobiela y Turowska, 1967
Rumanía	34	0.300	0.289	0.104	0.307	2.42(5)	• Fotino y Gold, 1957
Suecia	4116	0.242	0.322	0.082	0.354	18.54(5)	• Heiken, 1965
Suiza	104	0.219	0.282	0.088	0.411	6.71(5)	• Greuter et al., 1963
U.R.S.S.:							
Moscow	563	0.253	0.343	0.083	0.321	16.37(5)	• Umnova et al., 1964
Caucaso. Georgia	655	0.310	0.345	0.117	0.228	32.56(5)	• Verbitsky et al., 1971
Lapones. Finlandia	324	0.286	0.388	0.062	0.264	33.58(8)	• Eriksson, 1966

POBLACION	N	MS	MS	NS	NS	X ² * (comp.)	REFERENCIAS
Chipre:							
Lowland	126	0.288	0.371	0.042	0.299	23.33(8)	• Plato et al., 1964
Troodos	67	0.236	0.227	0.055	0.482	16.68(8)	• Plato et al., 1964
Turquía:							
Mersin. Turcos	108	0.190	0.301	0.091	0.418	8.93(5)	• Aksoy et al., 1958
Mersin. Eti-turcos	116	0.320	0.254	0.085	0.341	4.51(5)	• Aksoy et al., 1958
Israel:							
Judíos Irán. Kurdos	94	0.152	0.417	0.164	0.267	15.56(5)	• Godber et al., 1973
Judíos Samaritanos	131	0.196	0.205	0.224	0.375	18.59(5)	• Bonné, 1966
Judíos Yemen. Hab.	553	0.335	0.450	0.011	0.204	121.46(5)	• Bonné et al., 1970
Judíos Norte Africa	146	0.260	0.429	0.068	0.243	28.17(5)	• Ikin et al., 1972
Arabes Israel	89	0.313	0.266	0.125	0.296	3.71(5)	• Tills et al., 1966
Egipto	144	0.231	0.284	0.068	0.418	8.53(5)	• Donegani et al., 1950
Libia. Tripoli	137	0.239	0.275	0.119	0.367	37.03(8)	• Woodfield, 1970
Marruecos. Alto Atlas	256	0.084	0.192	0.201	0.523	57.12(5)	• Johnson et al., 1963

* El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.

Nivel de significación 0.05, para 5 g.d.l., $X^2 = 11.07$.

Nivel de significación 0.05, para 8 g.d.l., $X^2 = 15.51$.

** El valor X^2 no ha podido ser calculado por no disponer de los valores fenotípicos absolutos.

• Cit. Mourant et al., 1976.

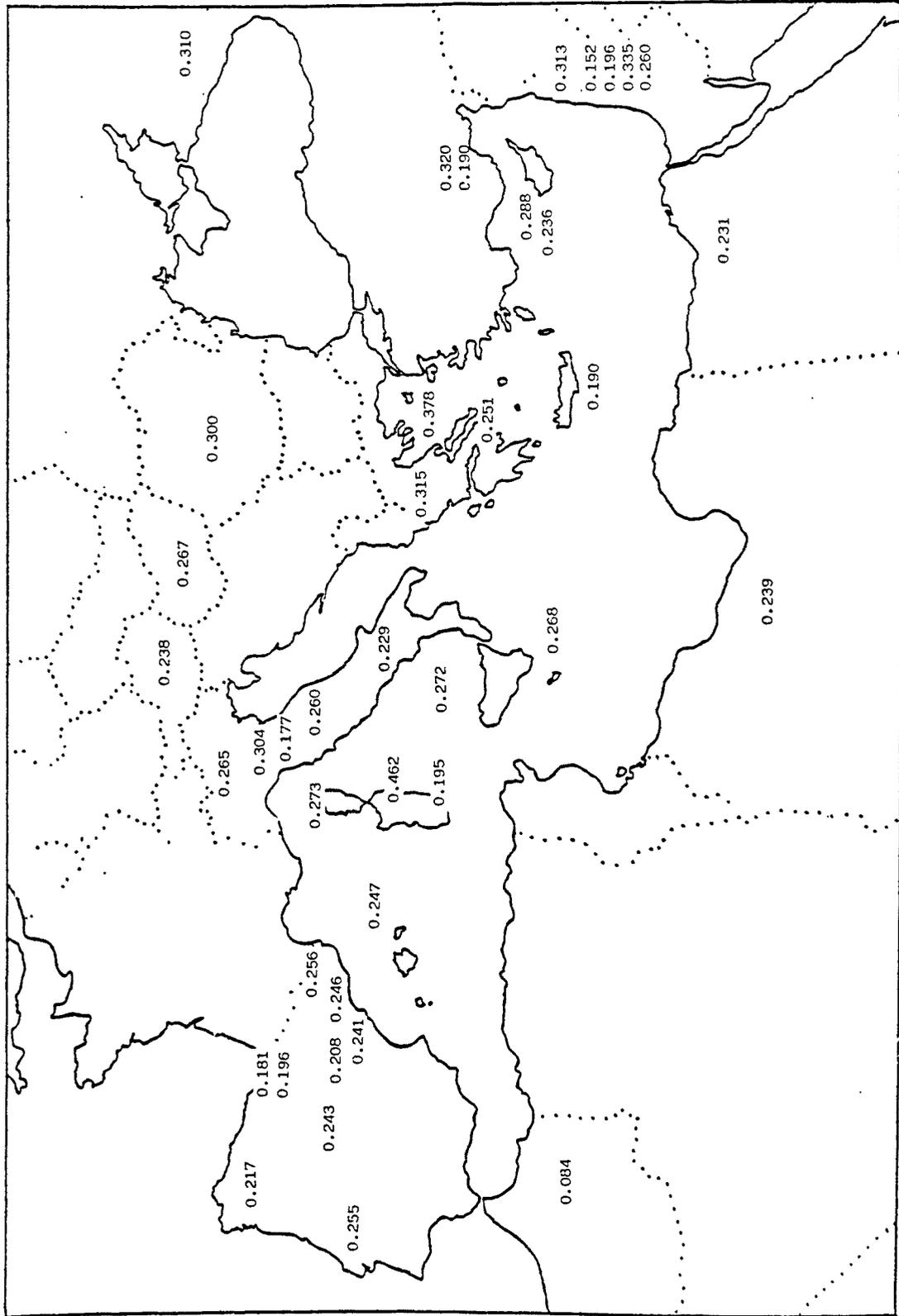


Figura 3.50: Distribución del haplotipo MS en diversas poblaciones mediterráneas.

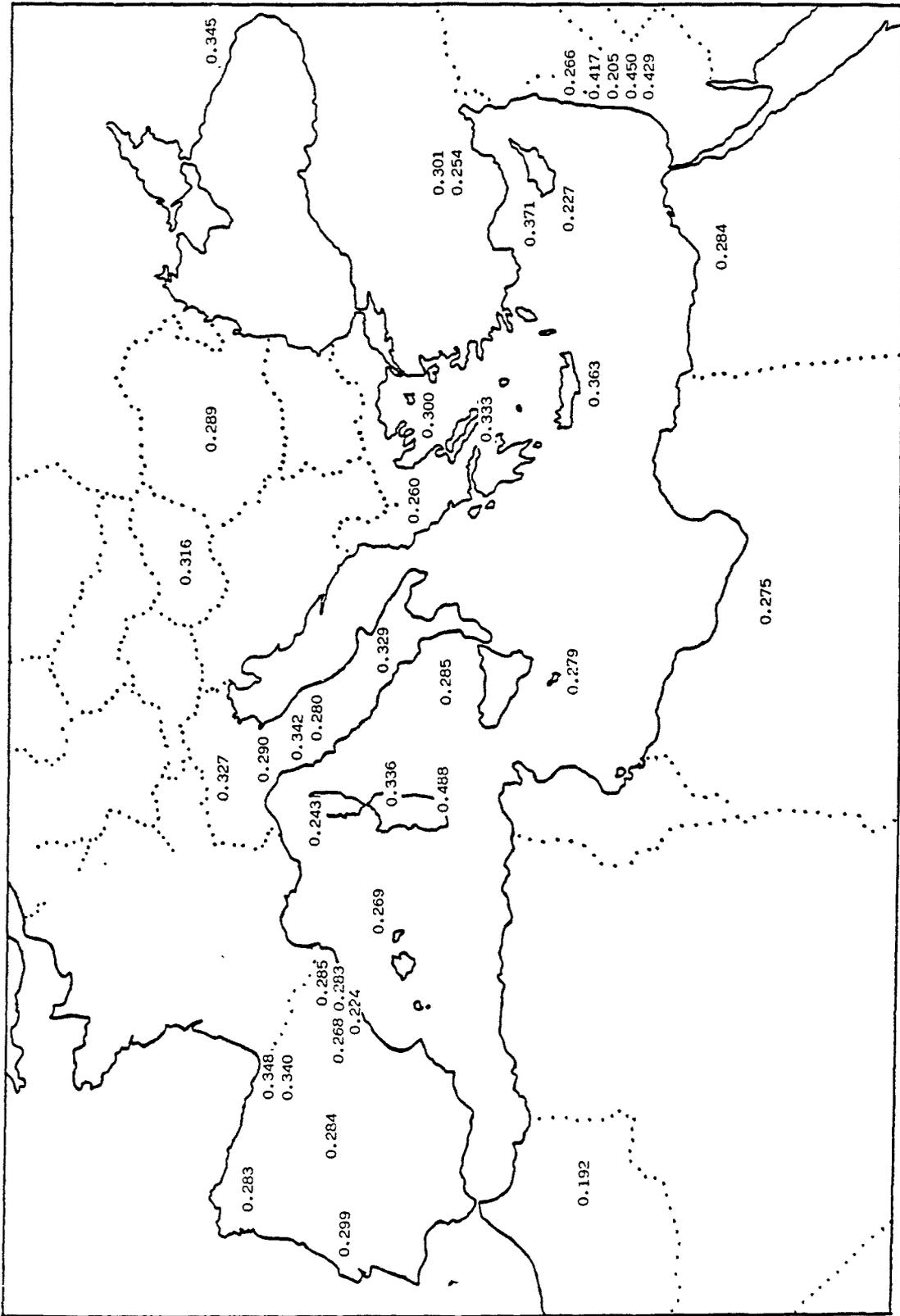


Figura 3.51: Distribución del haplotipo Ms en diversas poblaciones mediterráneas.

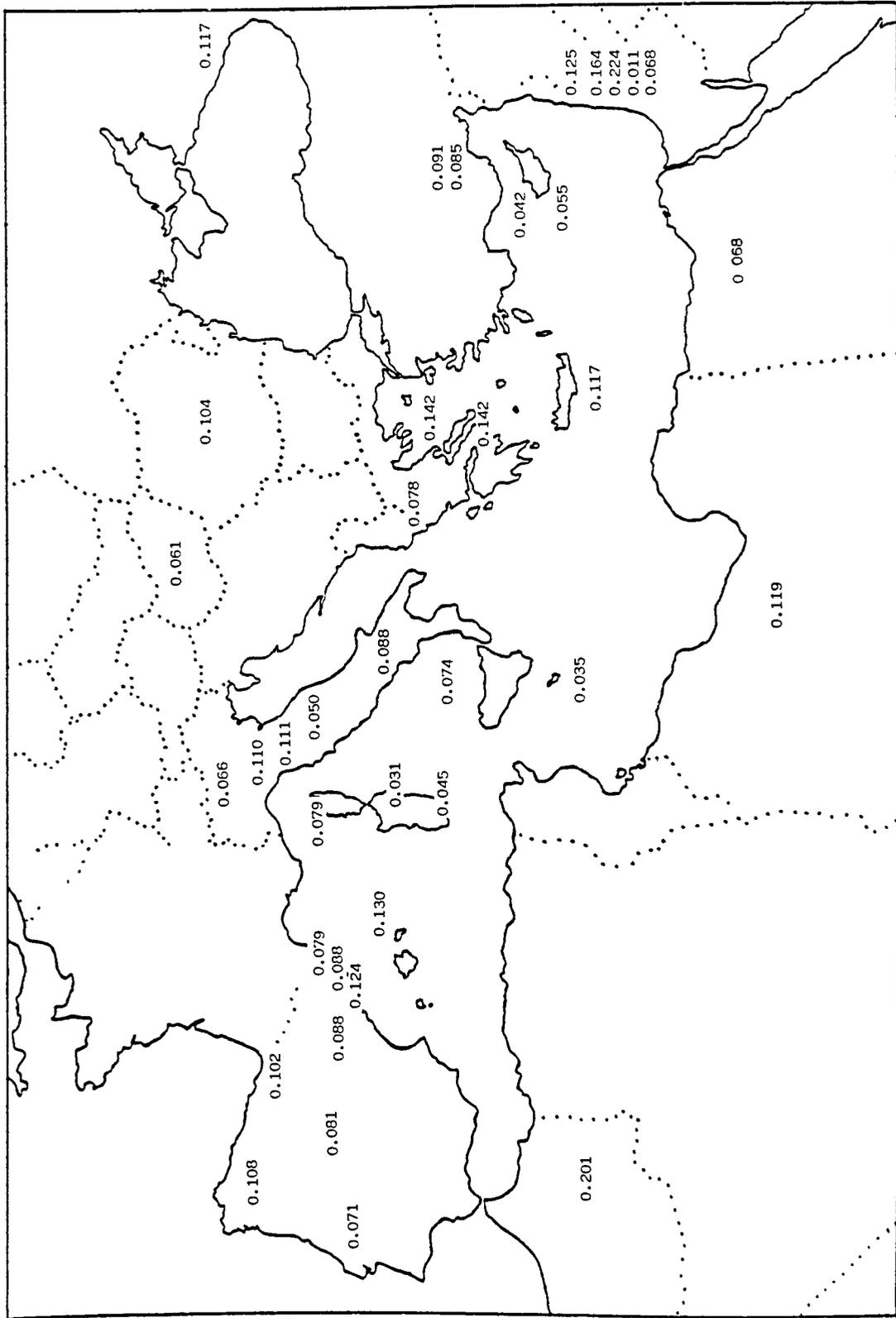


Figura 3. 52: Distribución del haplotipo NS en diversas poblaciones mediterráneas.

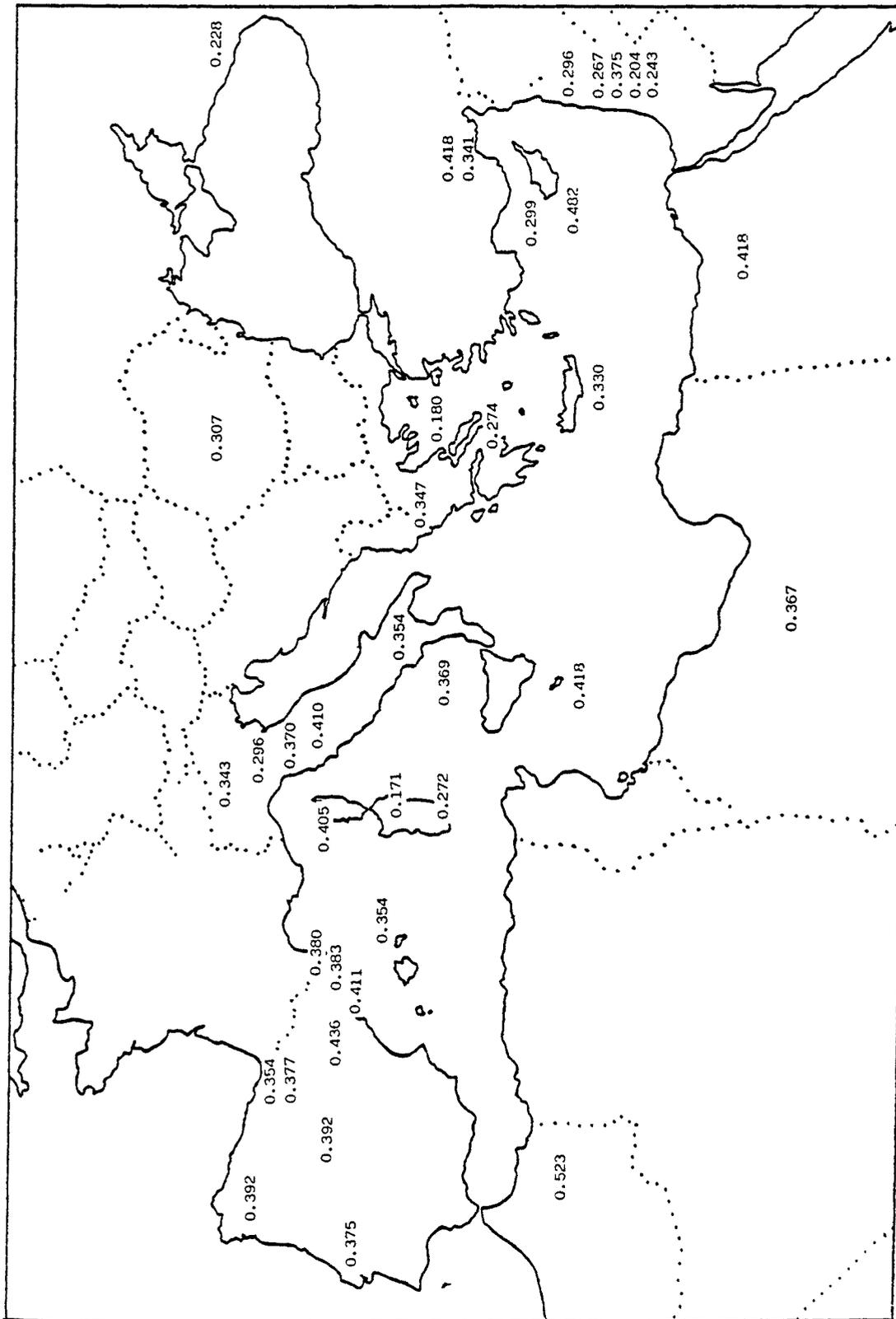


Figura 3.53: Distribución del haplotipo Ns en diversas poblaciones mediterráneas.

Los resultados haplotípicos obtenidos en la serie de Menorca (MS = 0.247, Ms = 0.269, NS = 0.130 y Ns = 0.354) quedan claramente incluidos en el ámbito de variación mediterránea. Dentro de esta zona geográfica, la población de Menorca quedaría caracterizada por presentar valores relativamente bajos de Ms, altos de NS e intermedios para los haplotipos MS y Ns, con respecto a la mayoría de las poblaciones comparadas.

En el Centro y Norte de Europa, los márgenes de variación de las frecuencias MS, Ms, NS y Ns son más estrechos que en el Mediterráneo, tal como se expresa a continuación:

MS : 0.198 (Noruega) y 0.310 (Cáucaso)
Ms : 0.264 (Irlanda) y 0.449 (Islandia)
NS : 0.050 (Escocia) y 0.125 (Bélgica)
Ns : 0.228 (Cáucaso) y 0.413 (Dinamarca)

En la mitad occidental del continente europeo predominan los valores MS intermedios (0.20 - 0.25), localizándose asimismo en esta zona las frecuencias Ms más bajas (< 0.30). Los datos para NS resultan bastante homogéneos, siendo la mayoría de ellos inferiores a 0.10. Para el haplotipo Ns, los valores comprendidos entre 0.30 y 0.40 son particularmente abundantes en las poblaciones del centro de Europa.

Con respecto a estas poblaciones, la frecuencia Ns encontrada en la serie de Menorca representa un valor muy próximo al extremo de los mínimos, mientras que la frecuencia menorquina de NS es ligeramente más alta que el margen superior del rango de variación de las poblaciones comparadas.

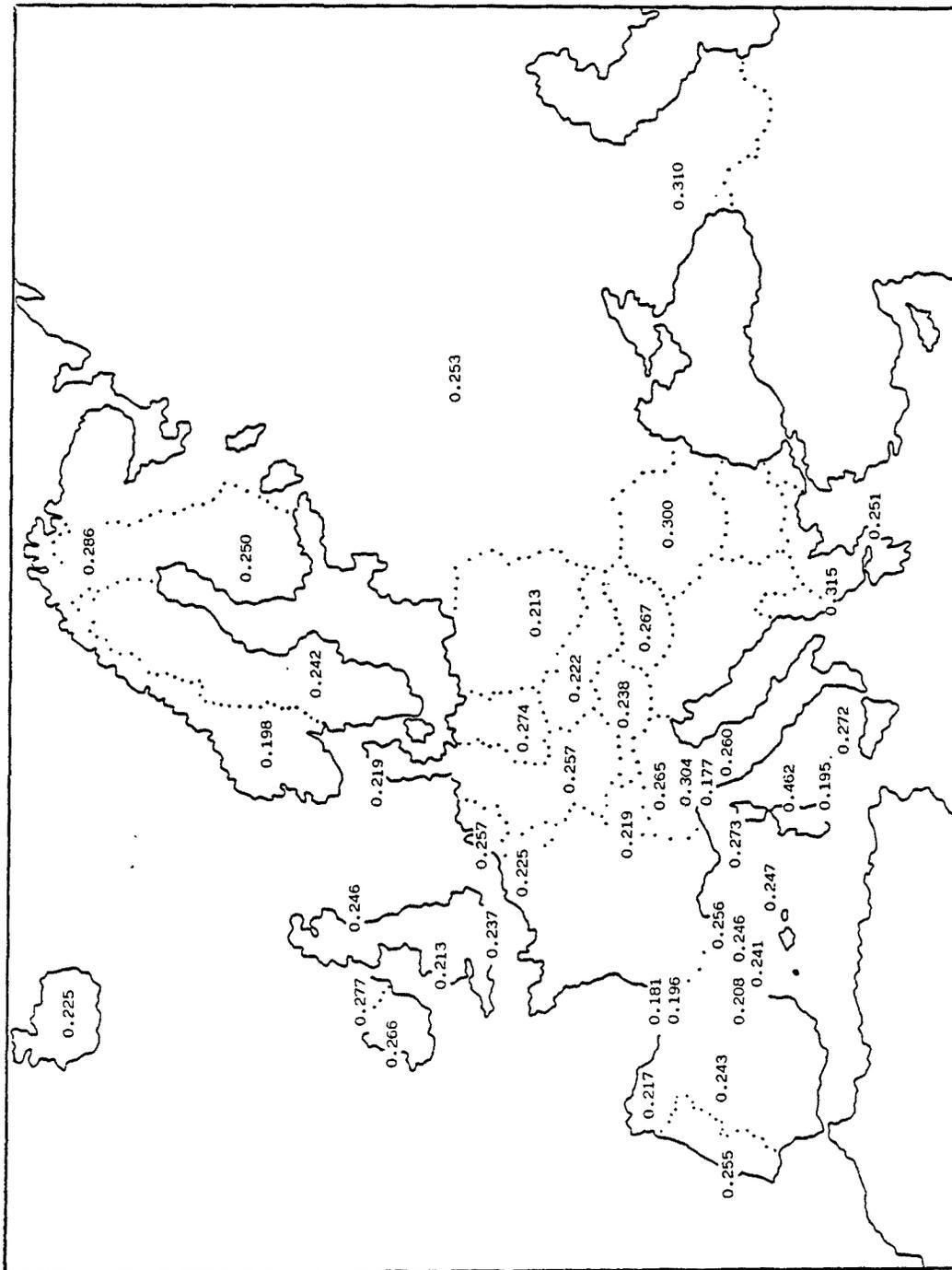


Figura 3.54: Distribución del haplotipo MS en diversas poblaciones europeas.

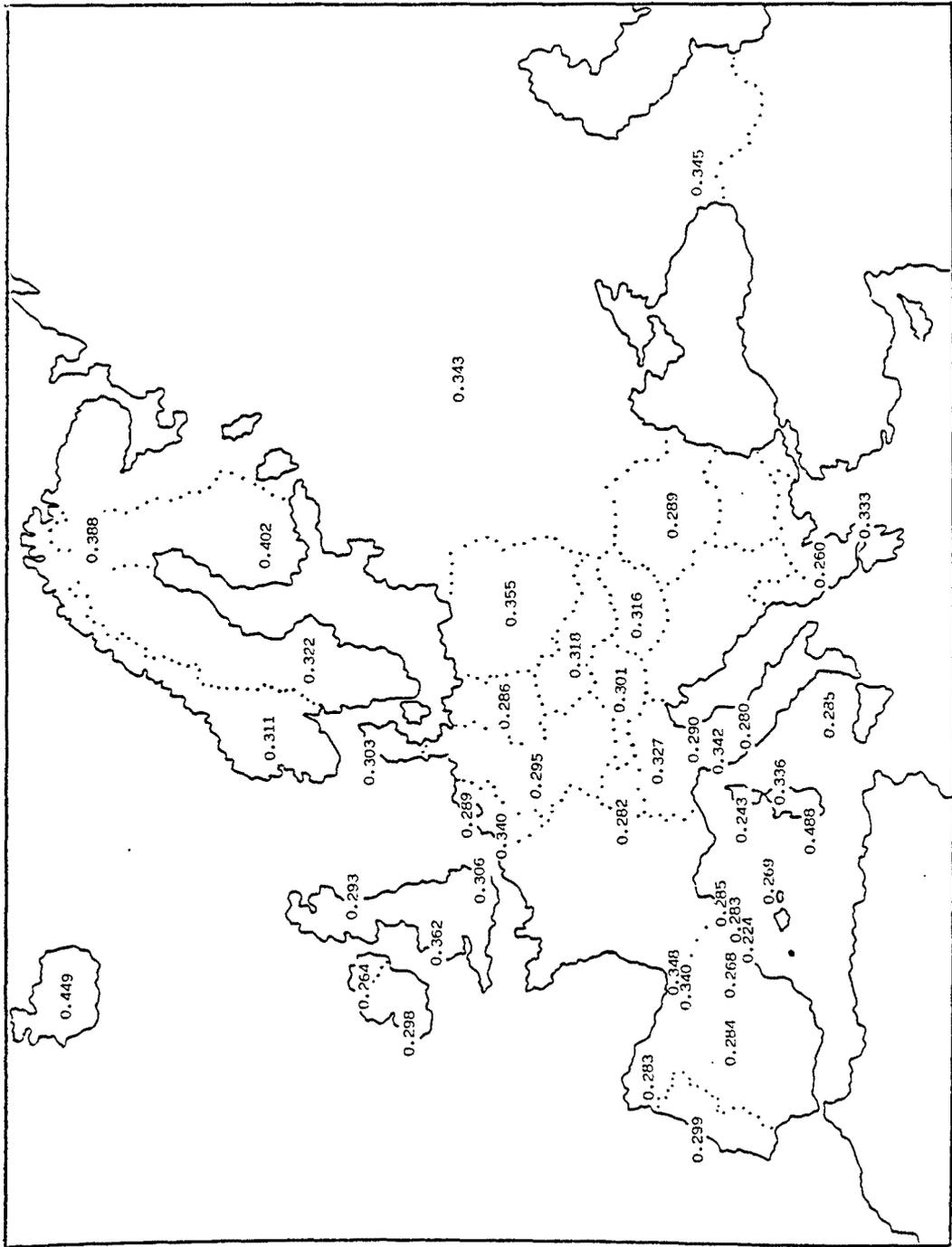


Figura 3.55: Distribución del haplotipo Ms en diversas poblaciones europeas.

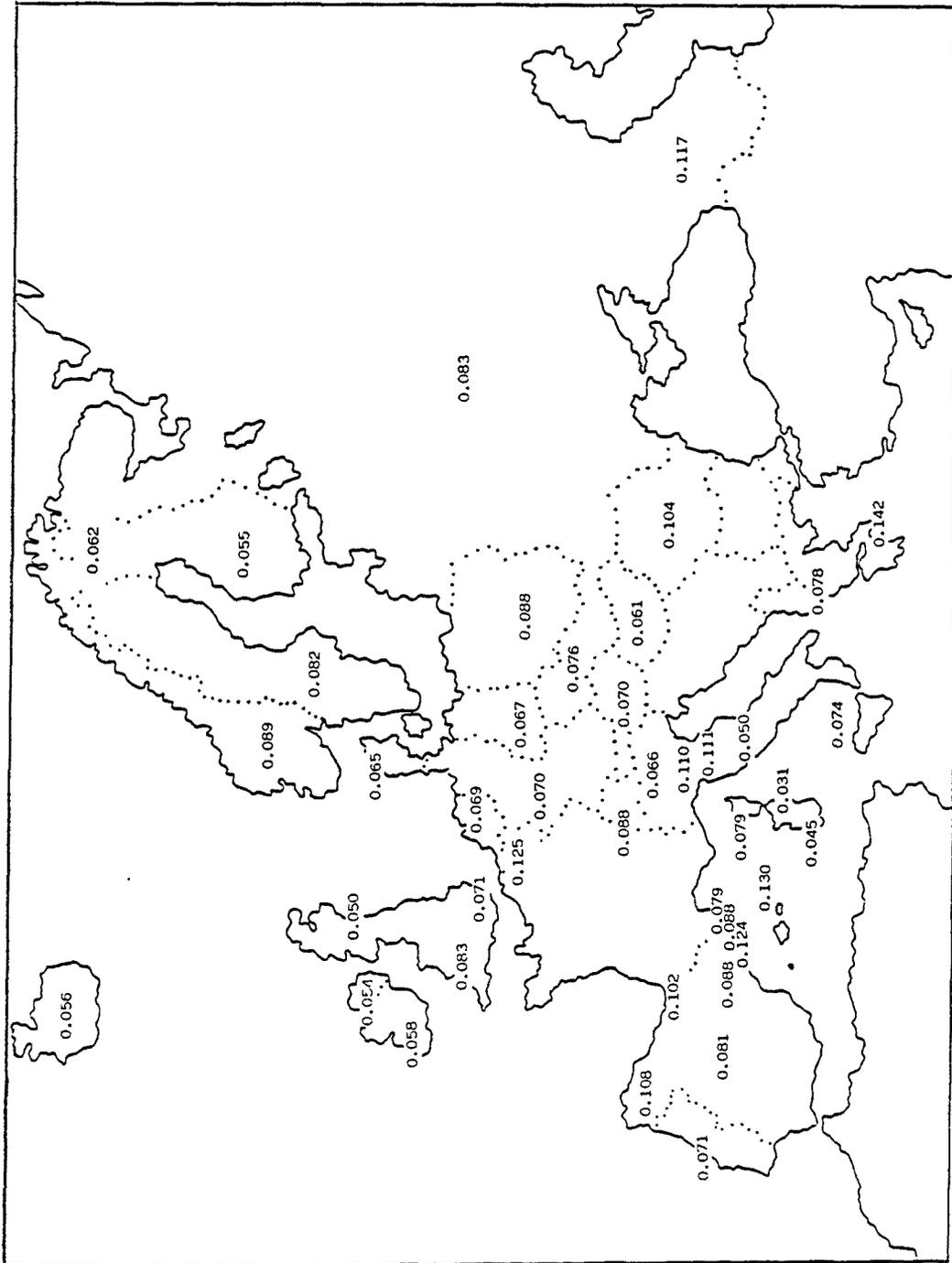


Figura 3.56: Distribución del haplotipo NS en diversas poblaciones europeas.

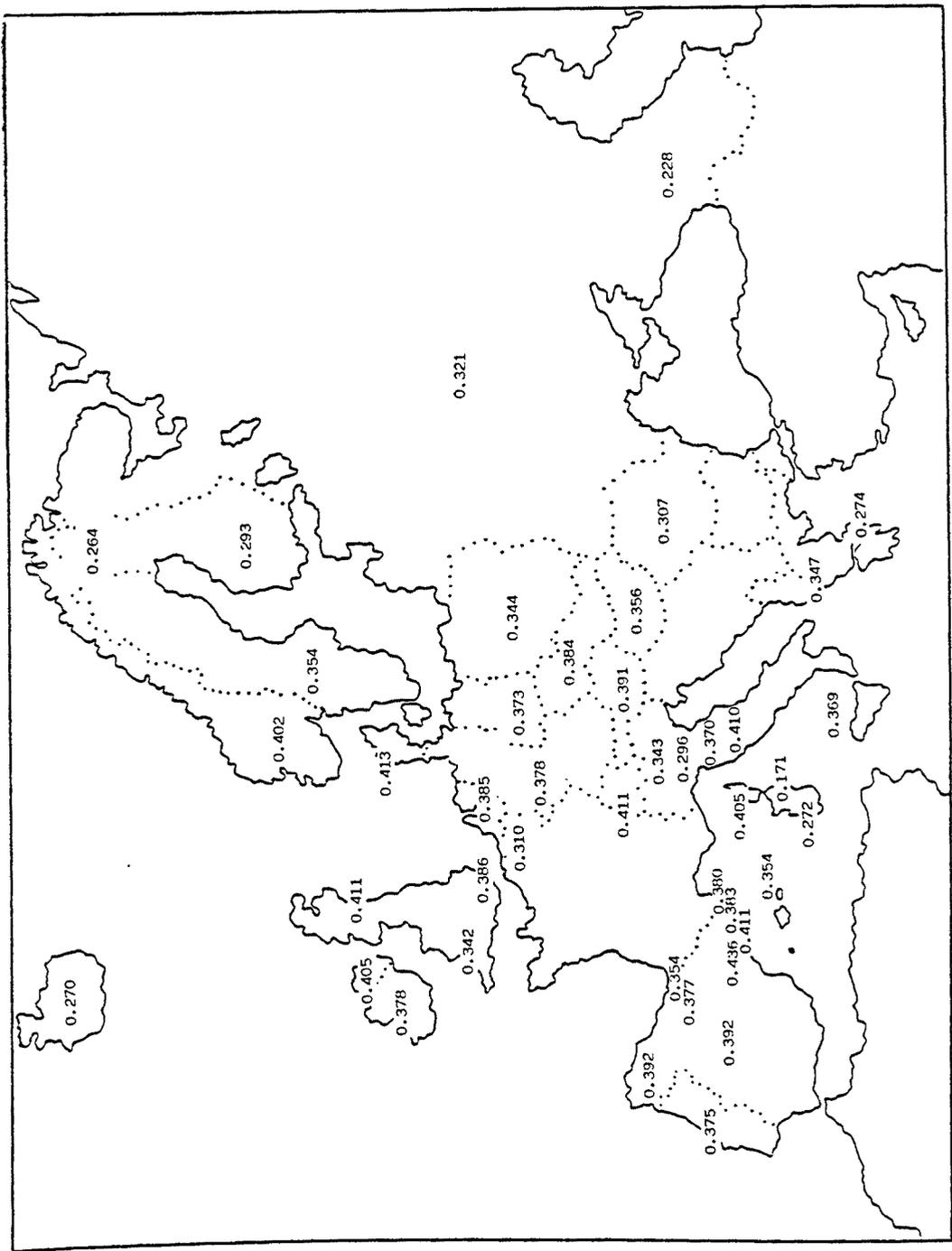


Figura 3.57: Distribución del haplotipo Ns en diversas poblaciones europeas.

Mediante el test de χ^2 , se han comparado los resultados de la serie de Menorca con los encontrados en otras poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa (cuadro 3.46). En la cuenca mediterránea se obtienen diferencias significativas con la mayoría de los grupos comparados, excepto con Córcega, las series catalanas de la Península Ibérica y unas pocas poblaciones dispersas por toda esta zona geográfica.

Con respecto a los grupos del Centro y Norte de Europa, Menorca sólo muestra homogeneidad con tres series centroeuropeas (Bélgica, Holanda y Suiza) y con Polonia, Rumanía y Noruega, difiriendo significativamente con el resto de poblaciones comparadas.

A modo de resumen y para facilitar la comparación de la variabilidad observada para el sistema MNSs en las diversas poblaciones consideradas, en la figura 3.58 se representan los rangos de variación de los cuatro haplotipos MNSs correspondientes a los siguientes grupos de poblaciones:

- 1.- Muestras mediterráneas.
- 2.- Grupos europeos de la cuenca mediterránea.
- 3.- Series de la Península Ibérica.
- 4.- Poblaciones del Centro y Norte de Europa.

De un modo gráfico en la figura 3.58 se pone de manifiesto que:

- La mayor variabilidad para los cuatro haplotipos se presenta en las poblaciones mediterráneas.
- La variabilidad en el Centro y Norte de Europa es menor que en el área mediterránea, quedando los rangos de variación de aquellas poblaciones incluidos dentro de la variabilidad observada en el sur del continente.

- Las amplitudes de variación de la Península Ibérica quedan claramente comprendidas dentro del rango de variación mediterráneo, y sólo parcialmente solapadas con las correspondientes a las poblaciones del Centro y Norte de Europa.

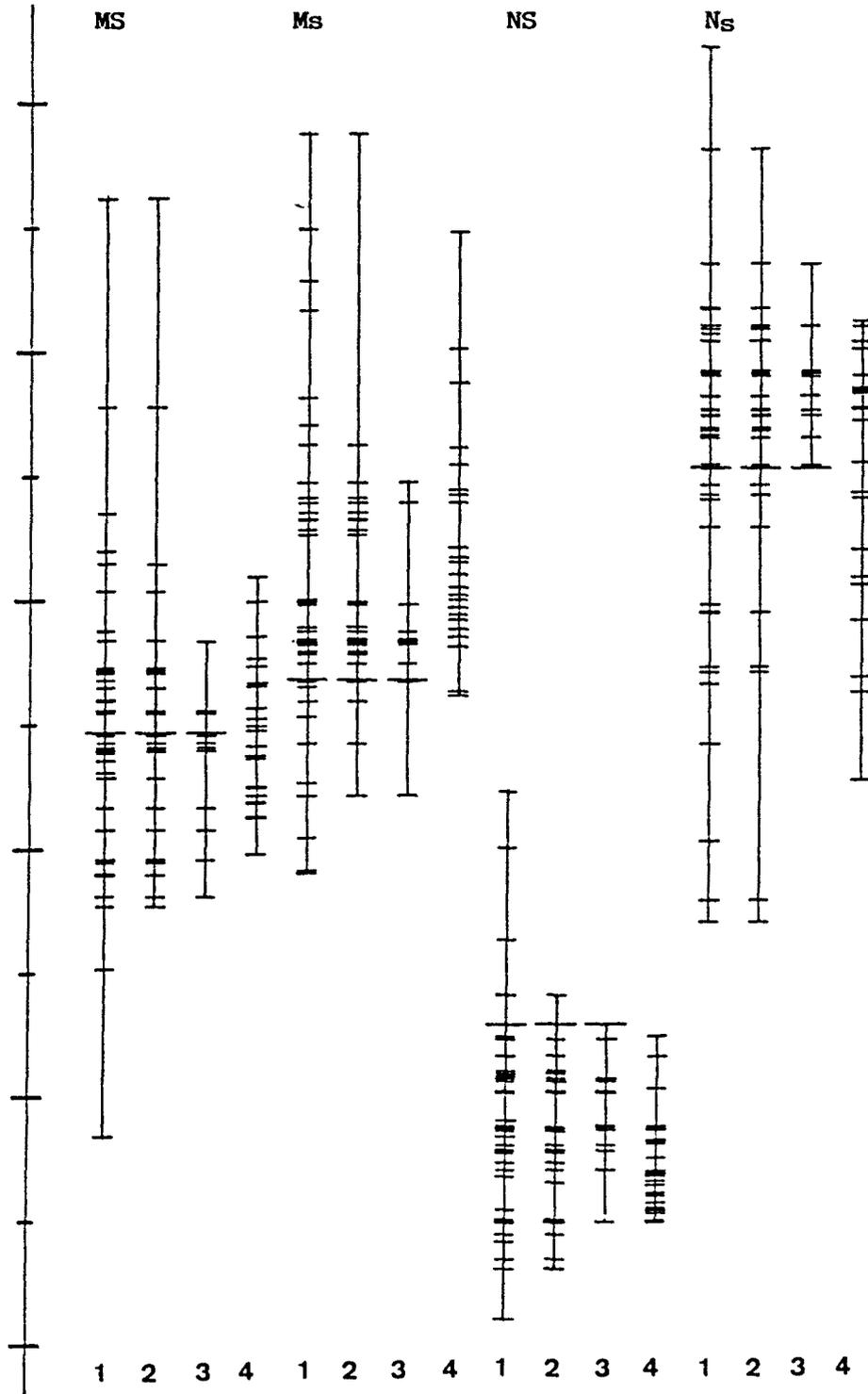


Figura 3.58: Rangos de variación correspondientes a distintas poblaciones: 1) Cuenca Mediterránea, 2) grupos europeos del Mediterráneo, 3) Península Ibérica, y 4) Centro y Norte de Europa.

3.6 SISTEMA KELL

El sistema de grupos Kell fue considerado en un principio como un modelo genético sencillo constituido por dos genes alelomorfos, sin embargo, las investigaciones posteriores han revelado que se trata de una estructura genética compleja comparable a la de otros sistemas (Rh, ABO), incrementándose de este modo su importancia tanto desde el punto de vista genético como antropológico. En la actualidad, se halla integrado por cuatro loci ligados, con un gran número de variantes antigénicas, algunas de las cuales constituyen excelentes marcadores raciales debido a su peculiar distribución en las poblaciones humanas.

Este sistema tiene también un interés práctico considerable, ya que los anticuerpos anti-Kell se han encontrado implicados en casos de accidentes transfusionales y de la enfermedad hemolítica del recién nacido, aunque con una frecuencia menor que los producidos por los anticuerpos ABO y Rh.

Por otro lado, se han descrito asociaciones entre determinadas variantes genéticas Kell y algunas enfermedades como la acantocitosis hemolítica y la granulomatosis crónica. Estas relaciones parecen ser especialmente interesantes en cuanto que las sustancias Kell podrían estar implicadas en la estructura de las membranas eritrocitarias cuyo funcionamiento es esencial en los procesos inmunológicos.

Nomenclatura.- Ante la profusión de determinantes antigénicos asociados con el sistema Kell, se ha propuesto (Allen y Rosenfield, 1961) un sistema de nomenclatura que asocia a cada antígeno un número, teniendo en cuenta la fecha de su descubrimiento o de su incorporación al sistema Kell (véase cuadro 3,47).

Cuadro 3.47: Nomenclatura de los antígenos asociados al sistema Kell.

Nomenclatura de Allen y Rosenfield	Antígeno	Denominación abreviada
K1	Kell	K
K2	Cellano	k
K3	Penney	Kp ^a
K4	Rautenberg	Kp ^b
K5	Peltz	K ^u
K6	Sutter	Js ^a
K7	Mathews	Js ^b
K8		Kw
K9	McLeod	ML
K10		U1 ^a
K11	Côté	
K12		Boc
K13		Sgro
K14		San
K15		Kx
K16		
K17	Weeks	Wk ^a
K18		

3.6.1 LOS ANTIGENOS KELL (K, K1) Y CELLANO (K, K2)

El primer antígeno perteneciente al sistema Kell fue descubierto por Coombs, Mourant y Race, en 1946. Estos autores detectaron un nuevo anticuerpo de tipo "bloqueante" o "incompleto" en un caso de isoimmunización fetomaterna independiente de los sistemas ABO y Rh. Dicho anticuerpo fue denominado anti-Kell (anti-K) y el antígeno correspondiente, Kell (K), según el nombre del paciente. Este nuevo

antígeno se presentaba en una proporción del 7-13 % en las poblaciones blancas analizadas, y se demostró que se transmitía como un simple carácter mendeliano dominante (Mourant, 1946).

En 1948, Levine et al. describieron el segundo anticuerpo asociado al sistema, el anti-Cellano (anti-k), antitético de anti-K. El nuevo antígeno (Cellano) aparecía con una frecuencia muy elevada en población blanca (aproximadamente del 95 %) por lo que se le consideró perteneciente a la categoría de antígenos "públicos".

Investigaciones familiares y de genética poblacional demostraron que el mecanismo hereditario de los antígenos Kell y Cellano está determinado por un locus autosómico con dos alelos codominantes, K y k. Existen pues, tres genotipos posibles que se corresponden con los fenotipos detectables mediante el empleo simultáneo de los sueros anti-K y anti-k:

<u>Genotipos</u>	<u>Fenotipos</u>
KK	K + k -
Kk	K + k +
kk	K + k -

3.6.2 LOS ANTIGENOS PENNEY (Kp^a , K3) y RAUTENBERG (Kp^b , K4)

En 1957, Allen y Lewis identificaron dos nuevos anticuerpos llamados anti-Penney (anti- Kp^a) y anti-Rautenberg (anti- Kp^b), con propiedades antitéticas, correspondientes a dos antígenos simbolizados por Kp^a y Kp^b , respectivamente.

La frecuencia de aparición del antígeno Kp^a en población blanca es muy baja, del orden del 2 %, mientras que por el contrario,

el Kp^b se comporta como un antígeno "público".

A partir de estudios familiares se comprobó que estos dos nuevos antígenos, controlados genéticamente por un par de alelos, Kp^a y Kp^b , codominantes entre sí y situados en un nuevo locus próximo al K/k , formaban parte del sistema Kell. En efecto, la frecuencia de Kp^a era mayor en los individuos Kell-negativos que en los Kell-positivos. Además se comprobó que el gen Kp^a se halla en el mismo cromosoma que el gen k (Cellano) en los heterocigotos Kk , puesto que los estudios genealógicos realizados indicaban que K y Kp^a estaban en posición "trans".

A raíz de este descubrimiento, Allen y Lewis (1957) proponen que el sistema Kell estaría constituido por dos parejas de genes alélicos estrechamente ligados en el mismo cromosoma, siendo posibles cuatro tipos de complejos génicos KKp^a , KKp^b , kKp^a y kKp^b , de los cuales KKp^a no se ha encontrado. Dichas combinaciones cromosómicas, combinadas de dos en dos, darían lugar a 10 posibles genotipos diferentes de los cuales sólo serían detectables nueve fenotipos mediante el empleo de los cuatro antisueros correspondientes.

3.6.3 EL FENOTIPO PELTZ (K_0)

En 1957, Chown et al. describieron un nuevo fenotipo denominado fenotipo Peltz (K_0) muy raro (0.006 %), que se comprobó que estaba asociado al sistema Kell. Dicho fenotipo se caracterizaba por la ausencia de los cuatro antígenos Kell conocidos ($K-k-Kp^a-Kp^b$) y se atribuyó a la existencia de una mutación "silente" (K^0) en el locus Kell, que no produce antígenos Kell. Se admite que el suero de estos individuos K_0 contiene un anticuerpo anti-Ku que reconocería un antígeno presente en los hematíes de todos los individuos excepto en los de fenotipo K_0 (Peltz).

3.6.4 LOS ANTIGENOS SUTTER (J_s^a , K6) Y MATHEWS (J_s^b , K7)

En 1958, Giblett descubrió el primer antígeno J_s^a (Sutter) del originariamente llamado sistema Sutter. Este antígeno J_s^a se presenta con una frecuencia del 15-20 % entre melanodermos, no habiéndose encontrado en mongoloides y, sólo excepcionalmente, entre los blancos. Walker et al. (1961) detectaron el segundo anticuerpo J_s^b (Mathews) del sistema Sutter, que se encuentra con frecuencias elevadas en mongoloides y blancos, así como también en melanodermos si bien entre éstos con valores más bajos que en los grupos anteriores. Desde el punto de vista genético J_s^a y J_s^b se comportan como un par de genes alélicos codominantes.

Poco después, en 1965, Stroup et al. demostraron que este sistema Sutter, en realidad, formaba parte del sistema Kell, al comprobar que los raros individuos Peltz (K_o) eran también $J_s(a-b-)$.

De este modo, nos encontraríamos ante un sistema con tres parejas de genes K/k , K_p^a/K_p^b y J_s^a/J_s^b , codominantes entre sí, que pueden dar lugar a ocho combinaciones cromosómicas y 36 genotipos posibles. Sin embargo, algunos de estos complejos génicos no han sido todavía encontrados (K_p^a en blancos, y J_s^a en negros, nunca se transmiten con K).

3.6.5 LOS ANTIGENOS COTE (K11) Y WEEKS (Wk^a)

La existencia de un cuarto locus en el sistema Kell fue confirmada con el descubrimiento de dos nuevos antígenos, Côté (Guévin et al., 1971) y Weeks (Strange et al., 1974). El antisuero anti-Côté (anti-K11) reacciona con los glóbulos de todos los individuos excepto con los de fenotipo K_o . Por el contrario, el antígeno Wk^a se presenta

con una frecuencia muy baja (0.3 %). Más tarde, Sabo et al. (1975) comprobaron que estos dos antígenos forman parte de la estructura del sistema Kell y responden a un modelo de herencia autosómica codominante.

Hasta la fecha, pues, el sistema Kell parece estar constituido por cuatro parejas de genes alélicos situados en distintos loci estrechamente ligados: K/k. Kp^a/Kp^b , Js^a/Js^b y $K11/Wk^a$. Los alelos de cada locus son codominantes y determinan la presencia de sus correspondientes antígenos sobre los hematíes.

3.6.6 OTROS ANTIGENOS ASOCIADOS AL SISTEMA KELL

Se han descrito otros antígenos eritrocitarios relacionados con el sistema Kell.

Antígeno $U1^a$.— En 1968, Furuholm et al. identificaron un nuevo determinante antigénico llamado $U1^a$ (K10), que parece característico de la población escandinava donde se encuentra con una frecuencia del 2-5 %. Estudios familiares indican que se trata de un carácter dominante estrechamente relacionado con el locus Kell, ya que $U1^a$, al igual de Kp^a , Js^a y Wk^a , se segrega en repulsión con respecto a K, transmitiéndose pues, con el gen k (Cellano). $U1^a$ debe ser considerado como un alelo del complejo Kell, aunque no se ha demostrado todavía su vinculación a alguno de los loci K, Kp o Js .

Antígenos "para-Kell".— También es interesante mencionar los llamados antígenos "para-Kell" (K12, K13, K14,...) descubiertos a partir de 1973. Todos ellos se presentan con frecuencias elevadas y con unas características que han conducido a su asociación con el sistema Kell.

Fenotipo McLeod.- Por otro lado se encuentra el fenotipo McLeod, descubierto por Allen et al. en 1961. Este fenotipo se caracteriza porque reacciona muy débilmente con los antisueros (k , Kp^b , Js^b) del sistema Kell incluido el anti-Ku de los individuos K_o . En 1968, Hart et al. describieron un nuevo fenotipo McLeod en un niño (CLAAS) cuyo suero reaccionaba con eritrocitos de los diferentes fenotipos Kell incluidos los K_o .

El suero de los individuos McLeod contiene dos anticuerpos separables mediante técnicas de absorción-elución, uno denominado anti-KL (K9), dirigido contra un determinante antigénico presente en los hematíes Kell usuales y que define, pues, un antígeno público, y otro, anti-Kx (K15) que reacciona fuertemente con células K_o .

Este descubrimiento inició una serie de investigaciones que han puesto de manifiesto que se trata de un carácter antigénico ligado al cromosoma X. Así pues, además de los loci autosómicos que controlan los antígenos Kell, se ha identificado un locus (Kx) ligado al cromosoma X, que codifica para una molécula precursora de los antígenos Kell, denominada sustancia Kx. Dicha sustancia constituiría el sustrato sobre el que actúan los genes Kell.

Todas las personas normales tienen actividad antigénica Kx tanto en eritrocitos como en glóbulos blancos, y los homocigotos para el alelo silente K^o sólo presentan sustancia Kx como único antígeno asociado al sistema Kell. En estos individuos K_o , la sustancia Kx no experimentaría ninguna transformación ulterior necesaria para la formación de alguno de los antígeno Kell usuales, siendo estos sujetos clínica y hematológicamente normales.

El fenotipo McLeod estaría determinado por una mutación en el locus Kx que condicionaría la ausencia de sustancia Kx de los hematíes cuya membrana manifiesta en estos casos, modificaciones importantes de sus propiedades estructurales relacionadas con acantocitosis.

Así pues, parece razonable suponer que el locus Kx del cromosoma X codifica para una proteína de la membrana eritrocitaria, y las mutaciones en este locus producen alteraciones patológicas de la membrana que conducen a anomalías morfológicas de los hematíes y a la hemólisis. Como es de esperar, el fenotipo McLeod sólo se ha observado completamente expresado en varones. En las madres de estos varones McLeod se ha demostrado mediante técnicas inmunológicas y de morfología celular, la existencia de una población celular mixta formada por hematíes normales y anormales, de acuerdo con lo esperado según el principio de inactivación del cromosoma X.

Los efectos de las mutaciones que afectan a Kx también son observables frecuentemente en los glóbulos blancos, habiéndose demostrado que algunos tipos de la enfermedad granulomatosis crónica son debidos a mutaciones de Kx (Vogel y Motulsky, 1982).

3.6.7 METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio.

La determinación de los grupos kell se llevado a cabo utilizando sueros anti-K y anti-k (DADE), mediante la prueba de la anti-globulina indirecta o "test de Coombs indirecto", descrita en la página 184.

Los distintos fenotipos Kell se identifican en función de las reacciones de aglutinación con dichos anticuerpos, tal como se indica en el cuadro 3.48.

Cuadro 3.48: Fenotipos y genotipos del sistema Kell-Cellano.

Reacción con		Fenotipos	Genotipos
anti-K	anti-k		
+	-	K + k -	KK
+	+	K + k +	Kk
-	+	K - k +	kk

B. Métodos estadísticos.

Las frecuencias de los alelos K y k se han calculado, dada la correspondencia existente entre fenotipos y genotipos, por el método del "recuento de genes":

$$\bar{K} = \bar{K}K + \frac{1}{2} \bar{K}k$$

$$\bar{k} = \bar{kk} + \frac{1}{2} \bar{Kk}$$

donde, \bar{KK} , \bar{Kk} y \bar{kk} son las frecuencias genotípicas relativas.

Los errores típicos de las frecuencias alélicas \bar{K} y \bar{k} se han obtenido según la expresión indicada en la página 18.

3.6.8 RESULTADOS

En el cuadro 3.49 se indican los resultados obtenidos en la muestra de Menorca. En dicho cuadro figuran las proporciones fenotípicas observadas y esperadas, así como las frecuencias alélicas y sus desviaciones típicas.

La evaluación estadística de las diferencias entre los valores empíricos y teóricos, mediante la prueba de la χ^2 , permiten deducir que la serie menorquina estudiada se halla en equilibrio Hardy-Weinberg.

Cuadro 3.49: Sistema Kell. Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.		Fr. Esp.		χ^2
KK	0	(0.00 %)	0.79	(0.17 %)	0.0168
Kk	38	(8.32 %)	36.42	(7.97 %)	
kk	419	(91.68 %)	419.79	(91.86 %)	
Total	457		457.00		0.0183*

Frecuencias génicas

\bar{K}	0.0416	±	0.0066
\bar{k}	0.9584	±	0.0066

* $\chi^2 = 0.0183$, $P = 0.90 - 0.80$, para 1 g.d.l.

3.6.9 COMPARACIONES

A. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones de la Península Ibérica.

Los datos existentes en la actualidad sobre los grupos Kell y Cellano corresponden a poco más de una veintena de investigaciones realizadas mayoritariamente en poblaciones de la mitad septentrional de la Península. En el cuadro 3.50 se indican los resultados obtenidos en esos estudios y su comparación con la serie menorquina. La figura 3.59 muestra gráficamente la distribución peninsular del alelo K.

Las frecuencias de K en el conjunto de las 21 poblaciones consideradas presentan una amplitud de variación entre 0.016 en Canarias (1969) y 0.131 en Galicia. En general, se observa que la mayoría de los grupos estudiados (concretamente quince) quedan situados en un rango comprendido entre 0.030 y 0.050, destacándose fuera de estos márgenes las frecuencias altas de Galicia, vascos de Vizcaya (1979) y Castellón, y por el otro extremo, las de Canarias (1969), Tarragona y La Mancha. A este respecto, llama la atención el valor excesivamente elevado de la muestra de Galicia en comparación con los restantes valores peninsulares.

Los datos encontrados en Menorca ($K = 0.042$) quedan claramente incluidos dentro de los valores intermedios de la Península.

Si se considera la homogeneidad de la serie global formada por las 21 muestras que figuran en el cuadro 3.50, se aprecian diferencias significativas ($\chi^2 = 133.69$; $P < 0.001$; 20 g.d.l.), al igual que en el conjunto de las poblaciones españolas peninsulares, incluida

Cuadro 3.50: Polimorfismo Kell-Cellano en diversas poblaciones españolas y portuguesas, y su comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	KK	Kk	kk	\bar{K}	\bar{k}	$\chi^2_{(comp.)}$	REFERENCIAS
<u>ZONA NORTE</u>								
Asturias	2642	164	2478		0.032	0.968	2.84(1)	Vigil y Gómez, 1976
Galicia	191	1	48	142	0.131	0.869	34.84(1)	Fernández, 1980
<u>ZONA CENTRO</u>								
León. Noreste	510		36	474	0.035	0.965	0.54(1)	Gómez, 1976
Madrid	97		10	87	0.053	0.947	0.40(1)	Elósegui, 1951
Madrid	4300	11	306	3983	0.038	0.962	0.53(1)	Campillo, 1973
Mancha	246	0	13	233	0.026	0.974	2.18(1)	Mesa, 1973
T. Campos y M. Torozos	361	0	32	329	0.044	0.956	0.08(1)	Mesa, 1976
<u>ZONA ESTE</u>								
Barcelona	978	0	70	908	0.036	0.964	0.60(1)	Valls, 1975
Gerona	290	0	21	269	0.036	0.964	2.28(1)	Moreno y Moral, 1983
Tarragona	345	0	15	330	0.022	0.978	5.01(1)	Moreno et al., 1982
Castellón. Morella	189	1	21	167	0.061	0.939	1.75(1)	Carceller, 1980
Menorca	457	0	38	419	0.042	0.958	----	Moral, 1979
<u>ZONA VASCA</u>								
Vascos España	120		11	109	0.047	0.953	0.09(1)	Moya, 1970
Vascos Vizcaya. V. Arratia	215		29	186	0.070	0.930	4.36(1)	Iturrioz, 1979
Vascos Vizcaya	500		40	360	0.041	0.959	0.03(1)	Iturrioz, 1980
Vascos Vizcaya	1325		105	1220	0.040	0.960	0.07(1)	Iturrioz, 1982
Vascos Guipúzcoa	360		24	336	0.034	0.966	0.78(1)	Puente, 1980
Vascos Francia	317		32	285	0.052	0.948	0.72(1)	Nijenhuis, 1956
<u>ISLAS CANARIAS</u>								
Canarias	228		7	221	0.016	0.984	6.82(1)	Kalich-Könner, 1969
Gran Canaria	182		15	167	0.042	0.958	0.00(1)	Roberts et al., 1966
<u>PORTUGAL</u>								
Portugal	301	1	21	279	0.038	0.962	0.25(1)	Cunha y Morais, 1966

El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.

* Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $\chi^2 = 3.84$.

Menorca, ($\chi^2 = 126.42$; $P < 0.001$; 17 g.d.l.). Por otro lado, si se atiende a las distintas zonas geográficas, se observan diferencias estadísticas en la zona Norte ($\chi^2 = 96.88$; $P < 0.001$; 1 g.d.l.), en la zona Este ($\chi^2 = 10.36$; $P = 0.05 - 0.02$; 4 g.d.l.) y en Canarias ($\chi^2 = 5.33$; $P = 0.05 - 0.02$; 1 g.d.l.), existiendo homogeneidad únicamente entre los grupos de la zona Centro ($\chi^2 = 4.03$; $P = 0.50 - 0.30$; 4 g.d.l.) y del País Vasco ($\chi^2 = 10.59$; $P = 0.10 - 0.05$; 5 g.d.l.). Estos datos

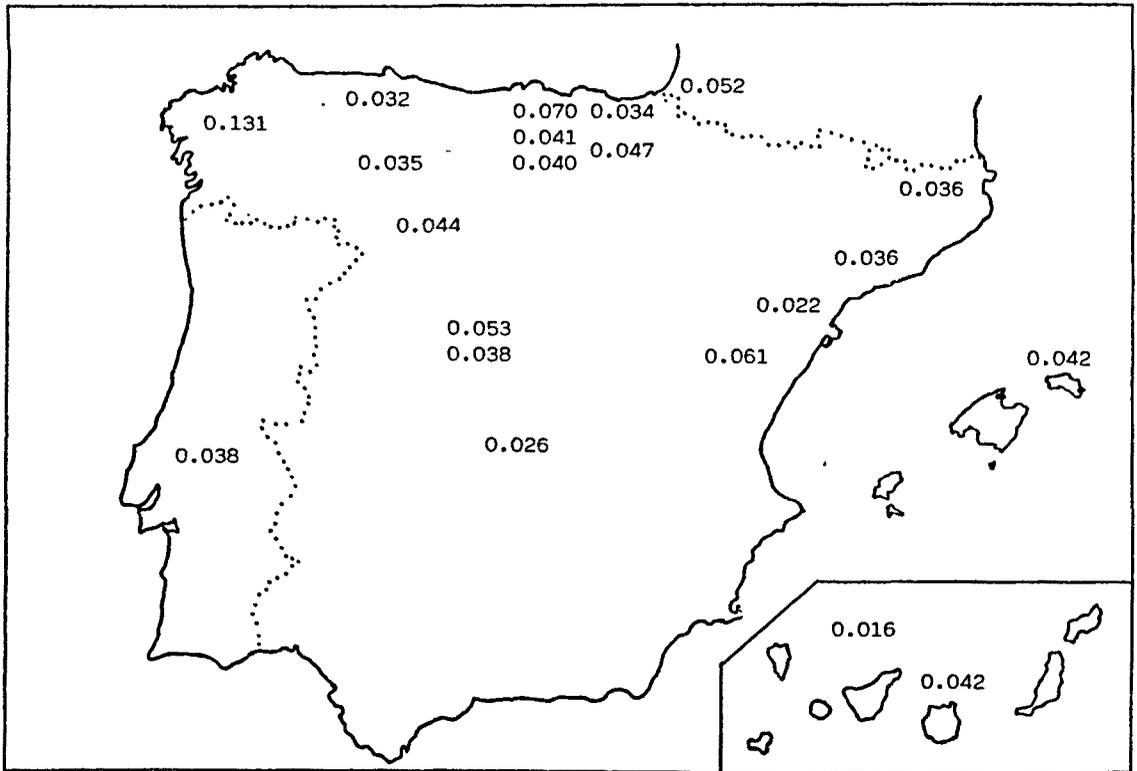


Figura 3.59: Distribución del alelo "K" en diversas poblaciones de la Península Ibérica.

parecen indicar la existencia de una cierta heterogeneidad en la población española para el sistema Kell.

Los resultados de la comparación entre las muestras peninsulares, dos a dos, mediante el test de χ^2 , figuran en el cuadro 3.51. La serie menorquina difiere significativamente de las de Galicia, vascos de Vizcaya (1979), Canarias (1969) y Tarragona, encontrándose las mayores divergencias con la muestra de Galicia la cual, a su vez, difiere estadísticamente de todas las poblaciones comparadas.

B. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

En el cuadro 3.52 se muestran los resultados obtenidos para el sistema Kell en diversas poblaciones de la Cuenca Mediterránea y del Centro y Norte de Europa, así como su comparación con la serie menorquina.

Las figuras 3.60 y 3.61 expresan gráficamente la distribución del alelo K en el Mediterráneo y en el Centro y Norte de Europa, respectivamente.

Las frecuencias de K en el área mediterránea oscilan, en general, entre 0.01 y 0.07, exceptuando los valores más bajos de algunas muestras de Oriente Próximo y de la isla de Creta, así como las frecuencias considerablemente superiores de los dos grupos aislados de la Península del Sinaí.

Los resultados hallados en Menorca ($K = 0.042$) quedan incluidos dentro del rango de variación mediterránea.

En las poblaciones del Centro y Norte de Europa, los valores del alelo K son, en general, bastante uniformes quedando situados entre 0.027 (Noruega) y 0.062 (Rumanía), con excepción de los lapones de Finlandia que presentan un valor más bajo (0.013).

Al comparar los resultados para el sistema Kell entre la muestra de Menorca y el resto de poblaciones europeas y mediterráneas, mediante el test de χ^2 , (cuadro 3.52) se encuentran diferencias significativas sólo con algunos grupos mediterráneos y con los lapones.

Cuadro 3.52: Polimorfismo Keil-Cellano en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	KK	Kk	kk	\bar{K}	\bar{k}	$\chi^2_{(comp.)}$	REFERENCIAS
Alemania Occidental	5565	5	418	5142	0.041	0.959	0.30(1)	Walter et al., 1978
Alemania Oriental	2011	153	1858		0.039	0.961	0.26(1)	• Düwald et al., 1962
Austria. Viena	1303	108	1195		0.042	0.958	0.00(1)	• Speiser y Lewkin, 1950
Checoslovaquia. Praga	418	41	377		0.050	0.950	0.59(1)	• Kout, 1959
Dinamarca	1204	1	97	1106	0.041	0.959	0.01(1)	• Skov et al., 1970
Finlandia	127	0	5	122	0.027	0.973	2.79(1)	• Kaarsalo et al., 1962
Francia:								
París	1582	131	1451		0.042	0.958	0.00(1)	• André et al., 1954
Languedoc	1080	60	1020		0.026	0.974	4.10(1)	• Cazal y Tesnière, 1954
Tarn	287	29	258		0.052	0.948	0.69(1)	• Ruffié, 1958
Pirineos Orientales	195	17	178		0.045	0.955	0.03(1)	• Ruffié, 1958
Córcega	143	10	133		0.036	0.964	0.26(1)	• Ranque et al., 1961
Grecia:								
Continente	114	0	4	110	0.018	0.982	3.09(1)	• Tsiakalos et al., 1980
Griegos	479	47	432		0.050	0.950	0.67(1)	• Païdoussis, 1967
Arta (Ghavria)	358	43	315		0.062	0.938	3.06(1)	• Fraser et al., 1969
Arta (Kalovatos)	418	30	388		0.037	0.963	0.39(1)	• Fraser et al., 1969
Atenas	382	26	356		0.035	0.965	0.67(1)	• Constantoulis y P., 1958
Creta	115	1	114		0.004	0.996	8.02(1)	• Barnicot et al., 1965
Holanda	538	1	45	492	0.044	0.956	0.02(1)	• Loghem et al., 1953
Hungría	349	1	25	323	0.039	0.961	0.20(1)	• Umnova y Horvath, 1965
Inglaterra:								
Inglaterra	1166	1	89	1076	0.039	0.961	0.16(1)	• Ikin et al., 1954
Escocia	527	0	47	480	0.045	0.955	0.11(1)	• Ikin et al., 1954
Wales	116	0	10	106	0.043	0.957	0.01(1)	• Ikin et al., 1954
Irlanda del Norte	319	0	29	290	0.045	0.955	0.14(1)	• Teesdale y Tills, 1970
Irlanda Rpca.	1701	1	146	1554	0.044	0.956	0.05(1)	• Teesdale y Tills, 1970
Islandia	2056	215	1841		0.054	0.946	1.89(1)	• Bjarnason et al., 1968
Italia								
Venezia	500	45	455		0.046	0.954	0.14(1)	• Rossi, 1966
Lombardia	1000	101	899		0.052	0.948	1.16(1)	• Tiraboschi, 1966
Piemonte	605	2	40	563	0.036	0.964	0.70(1)	• Cavallini y Sala, 1970
Liguria	118	3	115		0.013	0.987	4.72(1)	• Calogera, 1953
Emilia	178	6	172		0.017	0.983	4.86(1)	• Ceppellini et al., 1959
Toscana	4521	275	4246		0.031	0.969	3.51(1)	• Gagliardi y Macchia, 1968
Umbría	1040	63	977		0.031	0.969	2.57(1)	• Gambelunghe y R., 1965
Lazio	300	1	25	274	0.045	0.955	0.03(1)	• Spedini, 1960
Abruzzi e Molise	4368	224	4144		0.026	0.974	8.18(1)	• Carlo y Marco, 1970
Puglia	98	3	95		0.015	0.985	3.26(1)	• Tansella, 1953
Calabria	473	41	432		0.044	0.956	0.04(1)	• Levanti, 1968
Is. Lipari	203	15	188		0.038	0.962	0.16(1)	• Warwick et al., 1964
Cerdeña. Cagliari	114	0	14	100	0.061	0.939	1.73(1)	• Bartolo et al., 1969
Cerdeña. Sassari	1003	37	966		0.019	0.981	13.79(1)	• Marras y Stangoni, 1965
Malta	118	16	102		0.070	0.930	3.03(1)	• Ikin, 1963

POBLACION	N	KK	Kk	kk	\bar{K}	\bar{k}	$\chi^2_{(comp.)}$	REFERENCIAS
Noruega. Oslo	9564	796	8768	0.043	0.957	0.00(1)	• Kornstad et al., 1966	
Polonia. Cracow	186	4	8	174	0.043	0.957	0.64(1)	• Kobiela y T., 1966
Rumanfa. Bucarest	200	24	176	0.062	0.938	2.21(1)	• Fotino et al., 1964	
Suecia	4399	320	4079	0.037	0.963	0.66(1)	Heiken, 1962	
Suiza	616	45	571	0.037	0.963	0.37(1)	• Hässig, 1952	
U.R.S.S.:								
Caucaso	659	0	38	621	0.029	0.971	2.76(1)	• Verbitsky et al., 1972
Moscow	1258	2	99	1157	0.041	0.959	0.04(1)	• Umnova et al., 1964
Chipre:								
Lowland	126	10	116	0.041	0.959	0.02(1)	• Plato et al., 1964	
Troodos	67	9	58	0.070	0.930	1.87(1)	• Plato et al., 1964	
Turquía:								
Mersin (Turcos)	107	4	103	0.019	0.981	2.63(1)	• Aksoy et al., 1958	
Z. Mersin (Eti-turcos)	116	12	104	0.053	0.947	0.48(1)	• Aksoy et al., 1958	
Libano:								
Drusos	151	9	142	0.030	0.970	0.88(1)	• Ruffié y Taleb, 1965	
Maronnitas	695	29	666	0.021	0.979	8.64(1)	• Ruffié y Taleb, 1965	
Shi'ah	353	9	344	0.013	0.987	12.11(1)	• Ruffié y Taleb, 1965	
Sunni	363	15	348	0.021	0.979	5.85(1)	• Ruffié y Taleb, 1965	
Israel:								
Judíos Irán (Kurdos)	94	0	3	91	0.016	0.984	2.97(1)	• Godber et al., 1973
Judíos Israel (Samar.)	132	0	132	0.000	1.000	11.73(1)	• Bonné, 1966	
Judíos Yemen	75	0	0	75	0.000	1.000	6.72(1)	• Godber et al., 1973
Judíos Norte Africa	145	17	128	0.060	0.940	1.54(1)	• Ikin et al., 1972	
Arabes Israel	88	0	3	85	0.017	0.983	2.55(1)	• Tills et al., 1966
Egipto:								
Sinai. Jebeliya	95	31	64	0.179	0.821	42.52(1)	• Bonné et al., 1971	
Sinai. Towara	200	49	151	0.131	0.869	31.72(1)	• Bonné et al., 1971	
Libia	800	3	73	724	0.049	0.951	0.50(1)	• Simonovic y M., 1970
Túnez. Is. Djerba	47	6	41	0.066	0.934	1.06(1)	• Moullec y A., 1954	
Argelia:								
Tlemcen. Bereberes	212	19	193	0.046	0.954	0.08(1)	• Ruffié et al., 1962	
Metlili. Chaamba	210	7	203	0.017	0.983	5.68(1)	• Ruffié et al., 1962	
Marruecos. Alto Atlas	256	19	237	0.038	0.962	0.18(1)	• Johnson et al., 1963	
Lapones. Finlandia	320	8	312	0.013	0.987	11.43(1)	• Eriksson, 1966	

* el número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.

Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $\chi^2 = 3.841$.

* Cit. Mourant et al., 1976.

3.7 SISTEMA P

La identificación por Landsteiner y Levine (1927) de un nuevo anticuerpo, al que denominaron anti-P, en suero de conejos inmunizados con hematíes humanos, supuso el descubrimiento del sistema P. Este anticuerpo reconocía un nuevo antígeno sobre los eritrocitos de aproximadamente un 75 % de los individuos. En un principio se consideró a este sistema como monofactorial, diferenciándose dos tipos de sangre: P-positivos y P-negativos. Sin embargo, el hallazgo posterior de nuevos antígenos aumentó considerablemente la complejidad del sistema P el cual, en la actualidad, incluye cinco posibles fenotipos, P_1 , P_2 , P^k y p , caracterizados por la presencia o ausencia de tres determinantes antigénicos P_1 , P y P^k .

En cuanto a la transmisión hereditaria de estos antígenos, actualmente se sabe que la idea primitiva que los consideraba como alelos de un mismo locus o de loci estrechamente ligados, es incorrecta. La información bioquímica más reciente sobre dichos antígenos sugiere que están implicados genes de al menos dos loci independientes en el sistema P (Watkins, 1980).

Desde el punto de vista clínico, no es frecuente que los anticuerpos de este sistema tengan un papel importante en accidentes transfusionales graves, bien sea porque actúan a temperaturas inferiores a 10 °C (anti- P_1), o por su escasa incidencia en la población (anti- T_j^a). Tampoco tienen un significado especial en casos de incompatibilidad fetomaterna ya que, en general, son moléculas grandes (IgM) incapaces de atravesar la barrera placentaria y producir eritroblastosis fetal.

3.7.1 CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS P

Grupos P₁ y P₂.

Los grupos P₁ y P₂ se distinguen entre sí por la presencia o ausencia de aglutinación frente al suero anti-P₁. Se ha constatado que el factor P₁ confiere a los hematíes una aglutinabilidad muy variable, por lo que la distinción entre sangres P₁ positivas y P₂ no siempre es clara (Erskine y Socha, 1978). Sin embargo, los análisis cuantitativos de la actividad antigénica de P₁ (Henningsen, 1949) han demostrado que la subdivisión de las sangre P en distintas categorías según la intensidad de la reacción con anti-P₁, como proponen algunos autores, es arbitraria.

Desde el punto de vista genético, se considera que los grupos P₁ y P₂ están determinados por dos alelos P₁ y P₂ de un mismo locus. El alelo P₁, dominante con respecto a P₂, es el responsable de la presencia del antígeno P₁ sobre los eritrocitos. En cambio, P₂ condiciona la no aparición del antígeno P₁ (cuadro 3.53).

Cuadro 3.53: Los grupos P₁ y P₂ del sistema P.

Genotipo	Fenotipo	Antígenos	Anticuerpos
P ₁ P ₁			
P ₁ P ₂	P ₁	P y P ₁	Ninguno
P ₂ P ₂	P ₂	P	Anti-P ₁

Cabe resaltar que ambos fenotipos P_1 y P_2 presentan un antígeno P común, cuya presencia está controlada por un gen "P" independiente del locus P_1/P_2 , cuyo mecanismo de acción se explica más adelante.

Por otra parte, parece existir una cierta relación entre el genotipo y el distinto grado de intensidad de la aglutinación de las sangres P frente a anti- P_1 , ya que se ha encontrado una mayor proporción de heterocigotos P_1P_2 entre los individuos P_1 débiles, mientras que entre las personas P_1 fuertes, el porcentaje de homocigotos P_1P_1 es mayor (Moullec, 1971).

Por lo que respecta al desarrollo del antígeno P_1 , se ha constatado que su aglutinabilidad es más débil en recién nacidos que en adultos. Asimismo, según diferentes autores, parece que la intensidad individual de los receptores antigénicos P_1 experimenta una maduración en el curso vital hasta una edad que oscila entre los 18 meses y los 7 años.

Grupo p.

A este grupo pertenecen los individuos que se encuentran desprovistos de todo antígeno perteneciente al sistema P.

La detección de un nuevo anticuerpo anti- Tj^a (Levine et al., 1951) en una mujer con adenocarcinoma gástrico, desencadenó una serie de investigaciones que condujeron a la asignación de este antisuero y su antígeno correspondiente (Tj^a) al sistema P (Sanger, 1955). A partir de estudios serológicos de absorción del suero anti- Tj^a por hematíes P_1 negativos, se propuso un cambio de nomenclatura, designándose dicho antisuero como anti- $P+P_1$, ya que aglutinaba a los hematíes P positivos, tanto fuertes como débiles, y apenas reaccionaba con los glóbulos $Tj(a-)$, los cuales fueron clasificados como pertenecientes

al grupo "p". La incidencia de este grupo es muy reducida, del orden de 5.8×10^{-6} .

Genéticamente los individuos de fenotipo "p" se consideran homocigotos para un tercer alelo "p" recesivo en el locus P_1/P_2 . Este alelo "p" en homocigosis (pp) no produce la síntesis de ningún antígeno del sistema P sobre los eritrocitos (cuadro 3.54).

Cuadro 3.54: Grupos P_1 , P_2 y p del sistema P.

Genotipo	Fenotipo	Antígenos	Anticuerpos
P_1P_1			
P_1P_2	P_1	P y P_1	Ninguno
P_1P			
P_2P_2			
P_2P	P_2	P	Anti- P_1
pp	p (Tj a-)	Ninguno	Anti-P+ P_1 (Anti-Tj ^a)

Las personas de genotipo pp presentan en el suero un anticuerpo regular anti-P+ P_1 (anti-Tj^a), existiendo en este sentido un notable paralelismo entre el sistema P y los grupos A_1A_2O (cuadro 3.55).

Cuadro 3.55: Paralelismo entre el sistema P y los grupos A_1A_2O .

Fenotipo	anticuerpos en suero	Fenotipo	anticuerpos en suero
p	anti-P+P ₁	O	anti-A+A ₁
P ₂	a veces anti-P ₁	A ₂	a veces anti-A ₁
P ₁	ninguno	A ₁	ningún anti-A

Grupo P^k.

En 1959, Matson et al. identificaron un nuevo antígeno P^k, de frecuencia muy baja, también perteneciente al sistema P. Observaron el caso de dos hermanas cuyos eritrocitos poseían un determinante denominado P^k, reconocido por algunos sueros anti-P₁ y por los antisue-ros anti-P+P₁ (anti-Tj^a). Sin embargo, se comprobó que el suero de estas personas contenía asimismo anticuerpos anti-P+P₁. Ante esta si-tuación, se realizaron análisis con sueros anti-Tj^a previamente absor-bidos con hematíes P₁ para que quedasen retenidos todos los anticuerpos (anti-P y anti-P₁) excepto los que reaccionaban con glóbulos P^k. De este modo, se confirmó que el antisuero-P+P₁ (antiguo anti-Tj^a) conte-nía en realidad tres anticuerpos anti-P+P₁+P^k que reconocían a los hematíes P₁, P₂ y P^k, mientras que el anticuerpo de los individuos P^k reconoce únicamente las sangres P₁ y P₂.

En un principio se pensó que el antígeno P^k estaba contro-lado genéticamente por un cuarto alelo P^k del locus P₁/P₂/p, dominante con respecto a "p", y recesivo en relación a P₁ y P₂. Sin embargo, análisis familiares posteriores (Kortekangas et al., 1965) parecen sugerir que el gen responsable del antígeno P^k no pertenece al locus P₁/P₂/p, sino que se transmitiría como un alelo recesivo situado en en un locus diferente.

Se ha comprobado que el fenotipo P^k puede dividirse en dos subgrupos: P_1^k , cuando los hematíes P^k reaccionan positivamente con anti- P_1 ; y P_2^k , cuando no hay aglutinación con dicho antisuero. Sin embargo, la designación de P_2^k ha sido recusada por algunos autores, ya que implicaría una cierta contradicción, pues, por un lado, los individuos P_2 poseen antígeno P y, por otra parte, todos los sujetos P^k fabrican anticuerpos anti-P. En consecuencia proponen la denominación de P^k para los fenotipos P_2^k .

Con el descubrimiento del antígeno P^k se amplió hasta cinco el número posible de fenotipos detectables en el sistema P, caracterizados por la presencia de distintas combinaciones de los tres antígenos P, P_1 y P^k (cuadro 3.56).

Cuadro 3.56: Fenotipos del sistema P.

Fenotipo	Antígenos	Anticuerpos	Reacción con anti-			
			$-P_1$	$-P+P_1+P^k$	$-P$	$-P^k$
P_1	P, P_1	ninguno	+	+	+	-
P_2	P	anti- P_1	-	+	+	-
p	-	anti- $P+P_1+P^k$	-	-	-	-
P_1^k	P^k , P_1	anti-P	+	+	-	+
P^k	P^k	anti- $P+P_1$	-	+	-	+

3.7.2 BIOQUIMICA DE LOS ANTIGENOS ASOCIADOS AL SISTEMA P

En 1957, Cameron y Staveley descubrieron sustancias con actividad P_1 y P^k , inhibidoras de sueros anti- P_1 y anti- P^k , en quistes

hidatídicos de ovinos, producidos por Echinococcus granulosus. Posteriormente, dichas sustancias se han identificado también en animales de diversos grupos taxonómicos (Anélidos, Nemátodos, Tremátodos,...), iniciándose a partir de ellas los estudios bioquímicos de los antígenos del sistema P.

Los primeros datos sobre la naturaleza química de los antígenos P, obtenidos mediante técnicas de inhibición, indicaron que la α -D-galactosa es el glúcido inmunodominante en los determinantes P_1 y P^k .

El análisis de las sustancias con actividad P_1 y P^k de los quistes hidatídicos, ha puesto de manifiesto que son glucoproteínas, y que las especificidades P_1 y P^k residen en los restos terminales de oligosacáridos los cuales están unidos a la proteína. El aislamiento de fragmentos de oligosacáridos condujo a la caracterización del trisacárido α -Gal(1 \rightarrow 4) β -Gal(1 \rightarrow 4)NACGlc que inhibía fuertemente sueros anti- P_1 siendo identificado como el determinante P_1 . Los sueros anti- P^k eran inhibidos también fuertemente por dicho trisacárido y por el disacárido β -Gal(1 \rightarrow 4)Gal.

En los eritrocitos, la actividad P_1 está asociada a glucoesfingolípidos. La purificación del glucolípido con actividad P_1 reveló que se trataba de una ceramida unida a un pentasacárido. Por otro lado, estudios de inhibición de aglutinación con glucoesfingolípidos de estructura conocida, llevaron a la identificación de la naturaleza de los determinantes P y P^k eritrocitarios. El antígeno P es un globósido y la trihexosilceramida es la responsable de la actividad antigénica P^k .

En el cuadro 3.57 se esquematizan las estructuras de los determinantes eritrocitarios del sistema P. Se puede apreciar que el trisacárido terminal responsable de la especificidad P_1 es el mismo en los glucolípidos de la sangre que en las glucoproteínas de los quistes hidatídicos. Por otro lado, llama la atención que los determinantes

P_1 y P^k tengan el mismo disacárido terminal. Sin embargo, son especificidades diferentes ya que las estructuras P^k no inhiben los sueros anti- P_1 , por lo tanto, anti- P_1 , por lo tanto, el tercer resto glucídico (NAcGlc) ha de constituir una parte importante y diferencial en la estructura del determinante P_1 . La especificidad de los anticuerpos P_1 , que no muestran afinidad por el disacárido común a P_1 y P^k (α -Gal(1 \rightarrow 4) β -Gal), estaría condicionada por la composición molecular y la configuración espacial del trisacárido (α -Gal(1 \rightarrow 4) β -Gal(1 \rightarrow 4) β -NAcGlc) (Watkins, 1980).

Cuadro 3.57: Estructura de los glucolípidos P^k , P y P_1 y de sus precursores.

Especificidad	Estructura	Glucolípido
(Precursor P^k)	β -Gal(1-4)Glc-CER	Lactosilceramida
P^k	α -Gal(1-4) β -Gal(1-4)Glc-CER	Trihexosilceramida
P	β -NAcGal(1-3) α -Gal(1-4) β -Gal(1-4)Glc-CER	Globósido
(Prec. P_1)	β -Gal(1-4) β -NAcGlc(1-3) β -Gal(1-4)Glc-CER	Paraglobósido
P_1	α -Gal(1-4) β -Gal(1-4) β -NAcGlc(1-3) β -Gal(1-4)Glc-CER	Glucolípido P_1

3.7.3 INTERPRETACION GENETICA DEL SISTEMA P

El conocimiento de las estructuras P_1 , P y P^k , ha permitido diversas consideraciones sobre las vías biosintéticas y las relaciones entre los antígenos del sistema P.

El análisis de los glucolípidos con actividad P^k y P, que se diferencian en un solo resto glucídico terminal (cuadro 3.57), sugi-

rió la existencia de una relación precursor-producto entre ellos. En este sentido, el P^k sería el precursor directo del antígeno P, no pudiendo estar las dos especificidades controladas por genes de un mismo locus.

El gen P, responsable del antígeno P, codifica para un enzima específico (β -3-N-acetilgalactosaminiltransferasa) que catalizaría la conversión de P^k en P, mediante la adición de una β -N-acetilgalactosamina terminal (Figura 3.62). En cambio, los individuos en los que el alelo P no es funcional (posiblemente homocigotos para un alelo silente de P) carecerían de la transferasa y no realizarían la transformación del precursor p^k en P, manifestando, en consecuencia, el fenotipo P^k .

Esta interpretación está en concordancia con la ausencia del enzima P en fibroblastos de individuos P^k . Asimismo, se ha encontrado que P se expresa en células policarióticas obtenidas por la fusión de fibroblastos P^k y p, y la explicación que parece más evidente para la complementación es que las células "p" proporcionan el gen que codifica la transferasa P que convertiría la sustancia precursora P^k suministrada por las células P^k en el determinante P.

Con respecto a la interpretación genética global de los grupos P_1 , P^k y p, un esquema genético satisfactorio ha de explicar: 1) la ausencia de actividades P_1 y P^k en el fenotipo p (la ausencia de P estaría justificada por la falta de P^k); 2) la existencia de dos fenotipos P^k , P_1^k (con especificidades P_1 y P^k) y P^k (solo con actividad P^k), y 3) el hecho de que los individuos de fenotipo P_2 tengan capacidad para producir una sustancia P^k , precursora directa del antígeno P.

Entre las diversas explicaciones propuestas, la hipótesis más simple y sugerida independientemente por muchos investigadores, es la de que P^k , P_1 y p son genes alélicos. P^k y P_1 especifican una α -galactosiltransferasa, pero el enzima producido por el gen P^k muestra

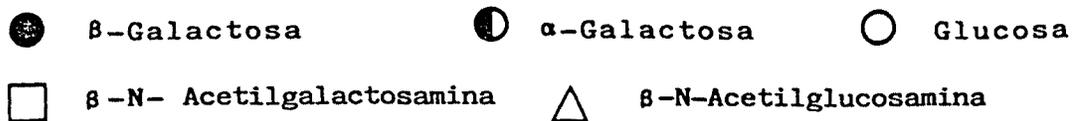
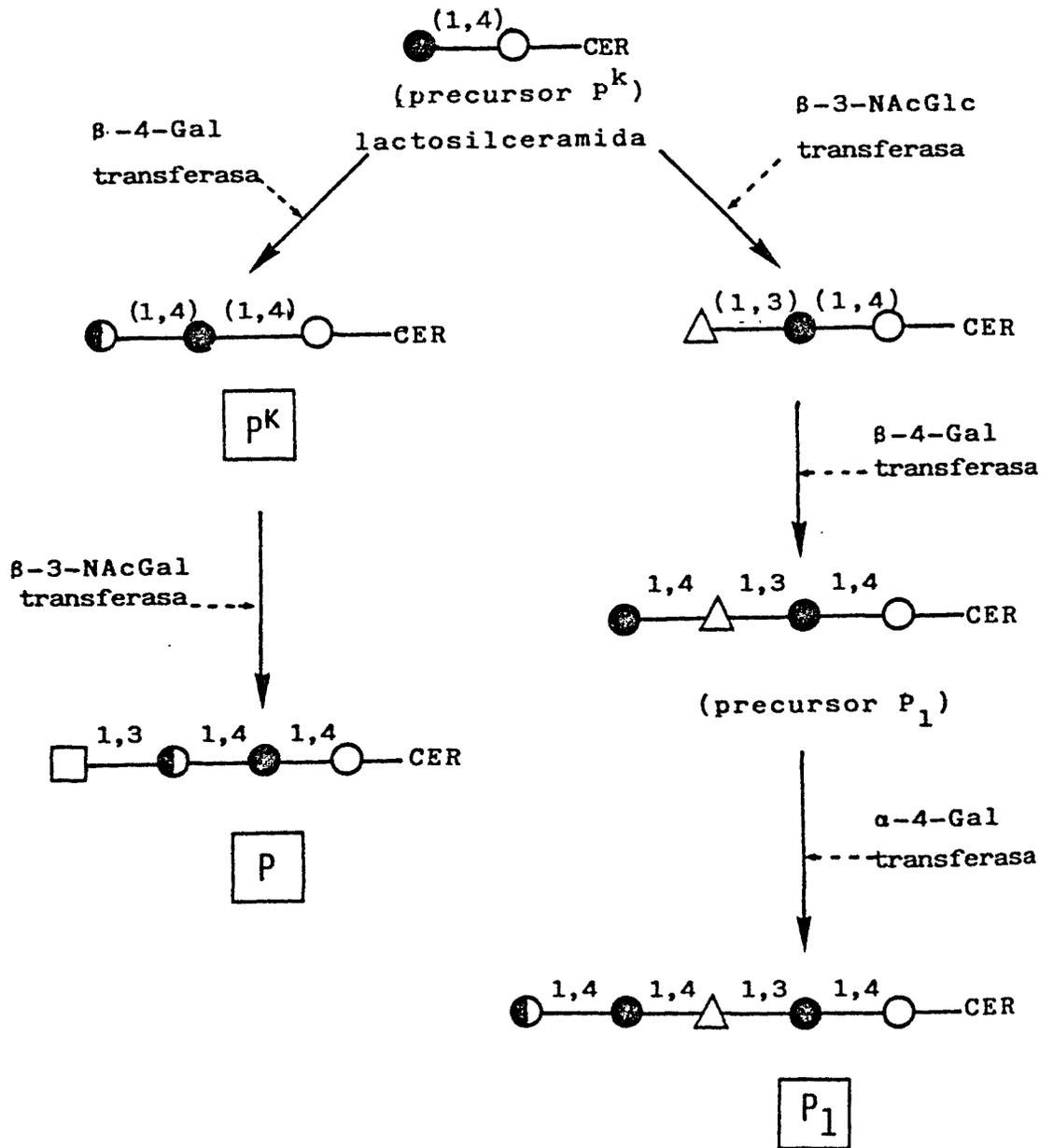


Figura 3.62: Posibles vías de formación de los determinantes P^k , P y P_1 , a partir del precursor lactosilceramida.

una especificidad estricta y sólo transfiere galactosa a la sustancia precursora de P^k (lactosilceramida), mientras que el enzima del gen P_1 es menos específico y puede utilizar como sustratos tanto lactosilceramida como el precursor de P_1 (paraglobósido). El tercer alelo p no formaría ningún producto enzimático activo y, por tanto, se acumularían los dos precursores (lactosilceramida y paraglobósido), así como otros glucolípidos de molécula grande (sialparaglobósido) (véase la figura 3.62).

Sin embargo, hasta que no se disponga de datos bioquímicos seguros sobre la estructura y especificidades de las transferasas, o que estudios de hibridación celular demuestren si P_1 y P^k son o no alelos entre sí, no puede considerarse definitivamente resuelta la cuestión de si son 2 o 3 los loci implicados en el sistema P.

3.7.4 RELACION ENTRE LOS SISTEMAS P Y ABH

A nivel bioquímico es clara la relación existente entre estos dos sistemas ya que los glucolípidos con actividad P_1 , P^k con P, H, A y B sintetizados por los precursores eritrocitarios tienen como estructura base la lactosilceramida, esquematizándose en la figura 3.63 las posibles vías de producción de dichos antígenos a partir de la lactosilceramida.

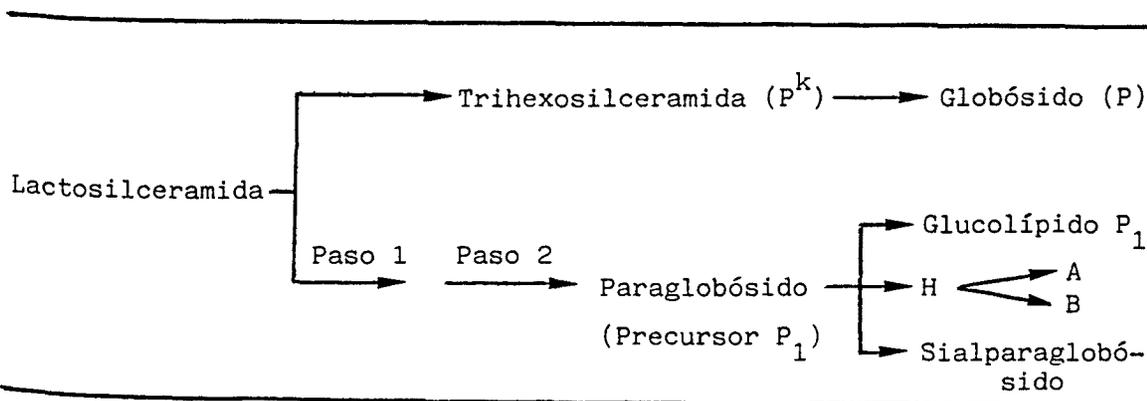


Figura 3.63: Esquema de las vías de formación de los antígenos P^k , P, P_1 , H, A y B y sialparaglobósido. Los pasos 1 y 2

representan la adición de dos glúcidos necesarios para la síntesis de paraglobósido (tomado de Watkins, 1980).

Se sabe que la glucosidación de los lípidos se realiza en el aparato de Golgi, sin embargo, no está establecido si las cadenas glucídicas de los diferentes glucolípidos poseen su propio sistema de glucotransferasas, o bien existe una competición de las glucotransferasas en un "pool" de sustancias precursoras. Si hay libre competencia entre las glucotransferasas, en las células hematopoyéticas, el pool de lactosilceramida puede ser convertido en antígeno P^k y de ahí en determinante P, o también por adición secuencial de NAc-glucosamina (Paso 1) y galactosa (Paso 2) en paraglobósido. Esta última sustancia puede transformarse en una estructura H de tipo 2 y de ahí en determinantes A y/o B, en determinantes P_1 por adición de un resto de galactosa o bien en sialparaglobósido por adición de ácido siálico (figura 3.63).

En este sentido, el hecho de que exista una variación en la expresión del antígeno P_1 en los hematíes de diferentes individuos frente a la constancia de las actividades A, B y H en fenotipos ABO normales, podría reflejar la capacidad de la transferasa P_1 para competir con la transferasa H (la sialiltransferasa) por la misma sustancia precursora (paraglobósido) (Watkins, 1980).

Otro aspecto interesante es la semejanza entre las estructuras del antígeno P_1 y de la sustancia B activa de tipo 2, ya que ambos presentan una secuencia terminal "Gal-Gal-NAcGlc-R", sin embargo, no se ha observado reactividad cruzada entre los sueros anti-B y anti- P_1 . Así pues, estos trisacáridos deben presentar configuraciones espaciales ante los anticuerpos, las cuales podrían ser el resultado del tipo de enlace entre las galactosas terminales, ya que en el trisacárido P_1 es un enlace (1-4) y en el antígeno B, (1-3).

3.7.5 METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio.

La determinación de la presencia del antígeno P_1 se ha llevado a cabo utilizando suero anti- P_1 (DADE) mediante la prueba en tubo:

- En un tubo hemólisis se colocan una gota de anti- P_1 y la misma cantidad de una suspensión de hematíes en suero fisiológico (2-5 %).
- Se mezcla bien por agitación y se incuba a temperatura ambiente durante 30-60 minutos.
- A continuación se centrifuga a 1000 r.p.m. durante 1 minuto, resuspendiendo suavemente el sedimento en busca de aglutinación.

B. Métodos estadísticos.

Las frecuencias alélicas se han calculado según procedimiento usual para sistemas genéticos con dos alelos con dominancia (véase pág. 18):

$$\bar{P}_2 = \sqrt{P_1 (-)}$$

$$\bar{P}_1 = 1 - \bar{P}_2$$

$\overline{P_1 (-)}$ representa la frecuencia relativa de los individuos P_2 , es decir, número de individuos $P_1 (-)$ / número total de la muestra.

Se ha omitido el cálculo de frecuencias fenotípicas teóricas ya que al haberse utilizado solamente anti-P₁, no tiene sentido la comparación entre frecuencias observadas y esperadas mediante el test de χ^2 , por ausencia de grados de libertad.

3.7.6 RESULTADOS

En el cuadro 3.58 figuran los resultados fenotípicos obtenidos en el análisis de un grupo de individuos de Menorca. En él se indican las frecuencias alélicas y sus desviaciones típicas.

Para evitar en lo posible la influencia del factor tiempo en la reactividad del antígeno P_1 (Aluja, 1982), se determinaron los grupos P en muestras de sangre extraídas en un plazo de tiempo no superior a 36 horas.

Cuadro 3.58 : Sistema P. Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.	Frecuencias génicas			
P_1 (P_1 +)	150 (78.53 %)	P_1	0.5367	\pm	0.0320
P_2 (P_1 -)	41 (21.47 %)	P_2	0.4633	\pm	0.0320
Total	191				

3.7.7 COMPARACIONES

A. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones de la Península Ibérica.

Los resultados obtenidos para el sistema P en diversas poblaciones españolas y portuguesas aparecen indicados en el cuadro 3.59, asimismo en la figura 3.64 se muestra gráficamente la distribución del alelo P_1 en dichas poblaciones.

Cuadro 3.59 : Sistema P en diversas poblaciones españolas y portuguesas, y su comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	P_1	P_2	\bar{P}_1	\bar{P}_2	$\chi^2_{(comp.)}^*$	REFERENCIAS
<u>ZONA NORTE</u>							
Galicia	210	170	40	0.564	0.436	0.36	Pardo, 1978
<u>ZONA CENTRO</u>							
Madrid	532	441	91	0.586	0.414	1.79	Fernández Casado, 1975
<u>ZONA ESTE</u>							
Barcelona	243	181	62	0.495	0.505	0.97	Grifois-Lucas, 1954
Barcelona	531	401	130	0.505	0.495	0.71	Aluja, 1982
Gerona	167	109	58	0.411	0.589	7.84	Moreno y Moral, 1983
Menorca	191	150	41	0.537	0.463	----	Presente estudio
Tarragona	338	233	105	0.443	0.557	5.63	Moreno et al., 1982
<u>ZONA VASCA</u>							
Vascos	153	119	34	0.529	0.471	0.03	Valls, 1975
Vascos Vizcaya (V. Arratia)	200	104	96	0.307	0.693	30.22	Iturrioz, 1979
Vascos Vizcaya	530	280	250	0.313	0.687	38.54	Rúa e Iturrioz, 1980
Vascos Guipúzcoa	300	217	83	0.474	0.526	2.38	Puente, 1980
Vascos Francia	484	353	131	0.480	0.520	2.26	Nijenhuis, 1956
Vascos Vizcaya	600	336	264	0.337	0.663	31.05	Iturrioz, 1982
<u>ISLAS CANARIAS</u>							
Canarias	180	135	45	0.500	0.500	0.65	Kalich-Köner et al., 1969
Gran Canaria	182	120	62	0.416	0.584	7.40	Roberts et al., 1966
<u>PORTUGAL</u>							
Portugal	552	408	144	0.489	0.511	1.62	Cunha, 1956

* Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $\chi^2 = 3.84$.

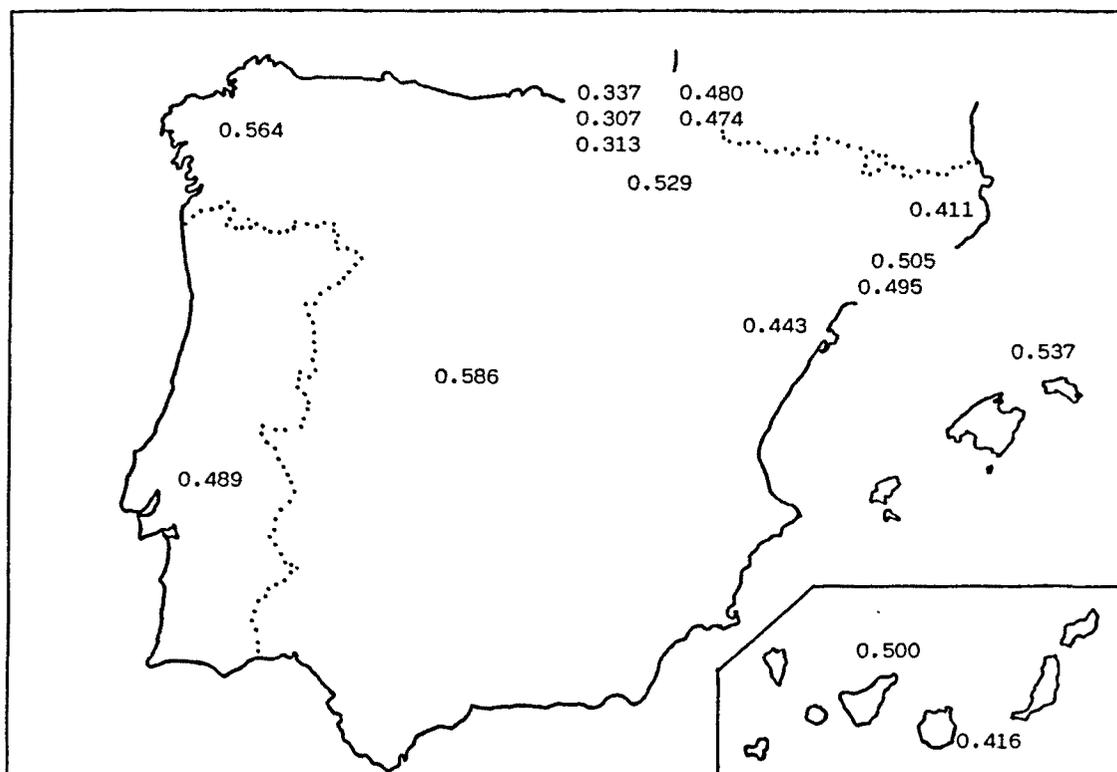


Figura 3.64: Distribución del alelo P_1 en algunas poblaciones de la Península Ibérica.

Los valores de P_1 en las muestras comparadas presentan un amplio rango de variación que oscila entre 0.307 en Vizcaya y 0.586 en Madrid. La muestra menorquina presenta unos resultados ($P_1 = 0.537$) que quedan dentro de los límites de la variabilidad de la población española, siendo particularmente similares a los valores peninsulares más elevados. Cabe señalar que las tres series vascas de Vizcaya muestran frecuencias P_1 más bajas, quedando claramente separadas de las demás poblaciones consideradas, de tal modo que si se excluyen las tres series vizcaínas el intervalo de variación del alelo P_1 queda limitado entre 0.411 (Gerona) y 0.586 (Madrid).

Si consideramos la homogeneidad del conjunto formado por las 16 muestras españolas y portuguesas, se obtienen diferencias signi-

ficativas ($\chi^2 = 246.91$; $P < 0.001$; 15 g.d.l.). Asimismo, descartando de la serie global las tres muestras vizcaínas también se presenta heterogeneidad ($\chi^2 = 48.83$; $P < 0.001$; 12 g.d.l.).

En relación a los 6 grupos de población vasca incluidos en el cuadro 3.59, se aprecia un fuerte heterogeneidad ($\chi^2 = 91.01$; $P < 0.001$; 5 g.d.l.) pudiéndose distinguir dos grupos homogéneos, por un lado las tres muestras vizcaínas con frecuencias P_1 mínimas ($\chi^2 = 1.57$; $P = 0.50 - 0.30$; 2 g.d.l.) y por el otro las tres series de vascos, Valls (1975), Puente (1980) y vascos Francia, Nijenhuis (1976), que también constituyen un conjunto homogéneo ($\chi^2 = 1.73$; $P = 0.50 - 0.30$; 2 g.d.l.).

En el cuadro 3.60 figuran los valores del test de homogeneidad (χ^2) obtenidos al comparar cada una de las muestras con las otras restantes. La serie menorquina difiere estadísticamente de las de Gerona, Tarragona, Gran Canaria y las muestras vizcaínas apreciándose con estas últimas las diferencias más acusadas.

En resumen, los datos existentes sobre la distribución del grupo P_1 en población española son claramente heterogéneos. Esta heterogeneidad bien puede ser un reflejo de diferencias reales existentes en la población española, la cual todavía no está lo suficientemente estudiada para poder sacar conclusiones definitivas sobre la distribución de este sistema.

B. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

En el cuadro 3.61 se indican los datos referentes al sistema P en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa (Mourant et al., 1976) y su comparación con la serie de Menorca.

La distribución geográfica de las frecuencias P_1 aparece en las figuras 3.65 y 3.66.

En el área mediterránea la mayoría de valores P_1 se hallan comprendidos entre 0.40 y 0.55 predominando valores relativamente bajos en la zona más oriental. Frecuencias inferiores a 0.40 se encuentran en algunas poblaciones de Israel, Península del Sinaí, Malta y Pirineos Orientales, mientras que valores superiores a 0.55 se presentan en algunas muestras de Italia, Sur de Francia, Argelia y Marruecos. Cabe señalar que las frecuencias P_1 extremas del Mediterráneo corresponden a las series de samaritanos (0.207) y de Bereberes de Marruecos (0.645) que son dos grupos de población con unas características de aislamiento muy acusadas.

En el Centro y Norte de Europa los valores de P_1 se sitúan entre 0.403 en Islandia y 0.564 en Polonia, no observándose gradientes marcados de variación. Como excepción cabe mencionar a los Lapones de Finlandia con una frecuencia p_1 igual 0.169 extremadamente baja. Los datos de la Península pueden, en general, enmarcarse dentro de los márgenes de variación europea, a excepción de las series de Vizcaya que presentan frecuencias inferiores al valor mínimo de 0.403.

Los resultados de la comparación entre la serie de Menorca y otras poblaciones europeas y mediterráneas, mediante el test de χ^2 , figuran en el cuadro 3.61. Las diferencias resultan ser significativas (nivel 0.05) mayoritariamente con poblaciones mediterráneas de Oriente Próximo así como con otras series del Norte de Europa (Irlanda, Islandia, Finlandia y Lapones).

Cuadro 3.61 : Sistema F en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	P ₁	P ₂	\bar{P}_1	\bar{P}_2	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
Alemania Occidental	5313	4070	1243	0.516	0.484	0.38	Walter et al., 1978
Alemania Oriental	3115	2368	747	0.510	0.490	0.63	• Hacker, 1964
Austria. Viena	240	170	70	0.460	0.540	0.05	• Speiser y Mohl, 1953
Bélgica	776	589	187	0.508	0.492	0.59	• Grosjean, 1950
Bulgaria	1200	794	406	0.418	0.582	11.55	• Boev y Popwassielew, 1969
Checoslovaquia	575	450	125	0.534	0.466	0.01	• Kout, 1959
Dinamarca	3851	2979	872	0.524	0.476	0.14	• Henningsen, 1950
Finlandia	571	406	165	0.462	0.538	4.01	• Kaarsalo et al., 1962
Francia:							
Franceses	2305	1805	500	0.534	0.466	0.01	• Khérumian y Moullec, 1952
Sur. Montpellier	1339	1091	248	0.570	0.430	0.95	• Kazal y Mathieu, 1950
Pirineos Centrales	265	203	62	0.516	0.484	0.24	• Ruffié, 1958
Pirineos Orientales	142	89	53	0.389	0.611	10.11	• Ruffié, 1958
Tarn	212	158	54	0.495	0.505	0.89	• Ruffié, 1958
Córcega. Ajaccio	178	140	38	0.538	0.462	0.00	• Ranque et al., 1961
Grecia. Atenas	3000	2346	654	0.533	0.467	0.01	• Constantoulis, 1954
Holanda	845	665	180	0.539	0.461	0.00	• Nijenhuis, 1961
Hungría. Budapest	390	279	111	0.467	0.533	3.25	• Umnova y Horvath, 1965
Inglaterra:							
Ingleses	1166	893	273	0.516	0.484	0.35	• Ikin et al., 1954
Escocia	527	398	129	0.505	0.495	0.70	• Ikin et al., 1954
Wales	116	85	31	0.483	0.517	1.11	• Ikin et al., 1954
Irlanda del Norte	319	221	98	0.446	0.554	5.16	• Teesdale y Tills, 1970
Irlanda Rpca.	1540	1138	402	0.489	0.511	1.92	• Teesdale y Tills, 1970
Islandia	2058	1325	733	0.403	0.597	15.51	• Bjarnason et al., 1968
Italia:							
Venezia-Giulia	300	239	61	0.549	0.451	0.09	• Belsasso y Valente, 1952
Veneto	426	284	142	0.423	0.577	8.90	• Cierielli et al., 1951
Lombardia	500	383	117	0.516	0.484	0.29	• Formaggio y Ferutta, 1955
Piemonte	293	217	76	0.491	0.509	1.26	• Garrone y Bocci, 1951
Emilia	1000	761	239	0.511	0.489	0.53	• Facchini et al., 1970
Toscana	250	205	45	0.576	0.424	0.83	• Chiodi, 1948
Lazio	563	434	129	0.521	0.479	0.17	• Gualdi y Umani R., 1962
Puglia	100	77	23	0.520	0.480	0.09	• Tansella, 1952
Sicilia. Catania	50	41	9	0.576	0.424	0.29	• Panella y Furno, 1951
Cerdeña. Sur Cagliari	114	75	39	0.415	0.585	5.99	• Bartolo et al., 1969
Cerdeña. Norte Sassari	1585	1171	414	0.489	0.511	1.94	• Marras et al., 1964
Is. Lipari	205	145	60	0.459	0.541	3.17	• Warwick et al., 1964
Malta	119	59	60	0.290	0.710	27.98	• Ikin, 1963
Noruega. Este	1162	870	292	0.499	0.501	1.19	• Bredemoen, 1950
Polonia	500	405	95	0.564	0.436	0.53	• Kelus et al., 1952
Rumanía. Bucarest	546	441	105	0.561	0.439	0.45	• Fotino et al., 1964

POBLACION	N	P ₁	P ₂	\bar{P}_1	\bar{P}_2	$\chi^2_{(comp.)}$	REFERENCIAS
Suecia	3609	2768	841	0.517	0.483	0.34	• Heiken, 1966
Suiza	732	585	147	0.552	0.448	0.18	• Legrain, 1960
U.R.S.S.:							
Caucaso. Georgia	650	466	184	0.468	0.532	3.53	• Verbitsky et al., 1971
Moscow	1444	1061	383	0.485	0.515	2.25	• Umnova, 1959
Yugoslavia	500	365	135	0.480	0.520	2.23	• Simonović, 1958
Chipre:							
Lowland	126	89	37	0.458	0.542	2.55	• Plato et al., 1964
Troodos	67	48	19	0.467	0.533	1.32	• Plato et al., 1964
Líbano:							
Drusos	130	93	37	0.467	0.533	2.06	• Ruffié y Taleb, 1965
Maronitas	566	405	161	0.467	0.533	3.56	• Ruffié y Taleb, 1965
Shi'ah	378	263	115	0.448	0.552	5.12	• Ruffié y Taleb, 1965
Sunnitas	386	262	124	0.433	0.567	7.11	• Ruffié y Taleb, 1965
Israel:							
Judíos Irán. Kurdos	94	65	29	0.445	0.555	2.99	• Godber et al., 1973
Judíos Israel. Samaritanos	124	46	78	0.207	0.793	54.92	• Bonné, 1966
Judíos Yemen	75	50	25	0.423	0.577	4.01	• Godber et al., 1973
Judíos Norte Africa	146	70	76	0.279	0.721	34.16	• Ikin et al., 1972
Arabes Israel	89	50	39	0.338	0.662	14.87	• Tills et al., 1966
Egipto:							
Egipcios	1000	775	225	0.526	0.474	0.10	• Moharram, 1942
Pen. Sinai. Jebeliya	95	48	47	0.297	0.703	23.36	• Bonné et al., 1971
Pen. Sinai. Towara	202	123	79	0.375	0.625	14.41	• Bonné et al., 1971
Libia	400	313	87	0.534	0.466	0.01	• Simonović y M., 1970
Túnez	161	124	37	0.521	0.479	0.12	• Khérumian y Moullec, 1956
Argelia:							
Argelinos	194	159	35	0.575	0.425	0.71	• Khérumian y Moullec, 1956
Saoura. Arabes	232	183	49	0.540	0.460	0.01	• Ruffié et al., 1966
Saoura. Harratin	199	163	36	0.575	0.425	0.70	• Ruffié et al., 1966
Metlili. Chaamba	136	97	39	0.464	0.536	2.23	• Ruffié et al., 1962
Zemmora. Flitta	204	146	58	0.467	0.533	2.55	• Auzas, 1957
Marruecos. Alto Atlas	256	224	32	0.646	0.354	6.44	• Johnson et al., 1963
Lapones. Finlandia	324	100	224	0.169	0.831	109.32	• Eriksson, 1966

* Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $\chi^2 = 3.841$.

• Cit. Mourant et al., 1976.

Así pues, los resultados de la serie menorquina ($P_1 = 0.537$) quedan claramente incluidos dentro del ámbito de variación que presenta este alelo en poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa, siendo particularmente semejante a los encontrados en Córcega y otras muestras del Mediterráneo Central y de Centroeuropa.

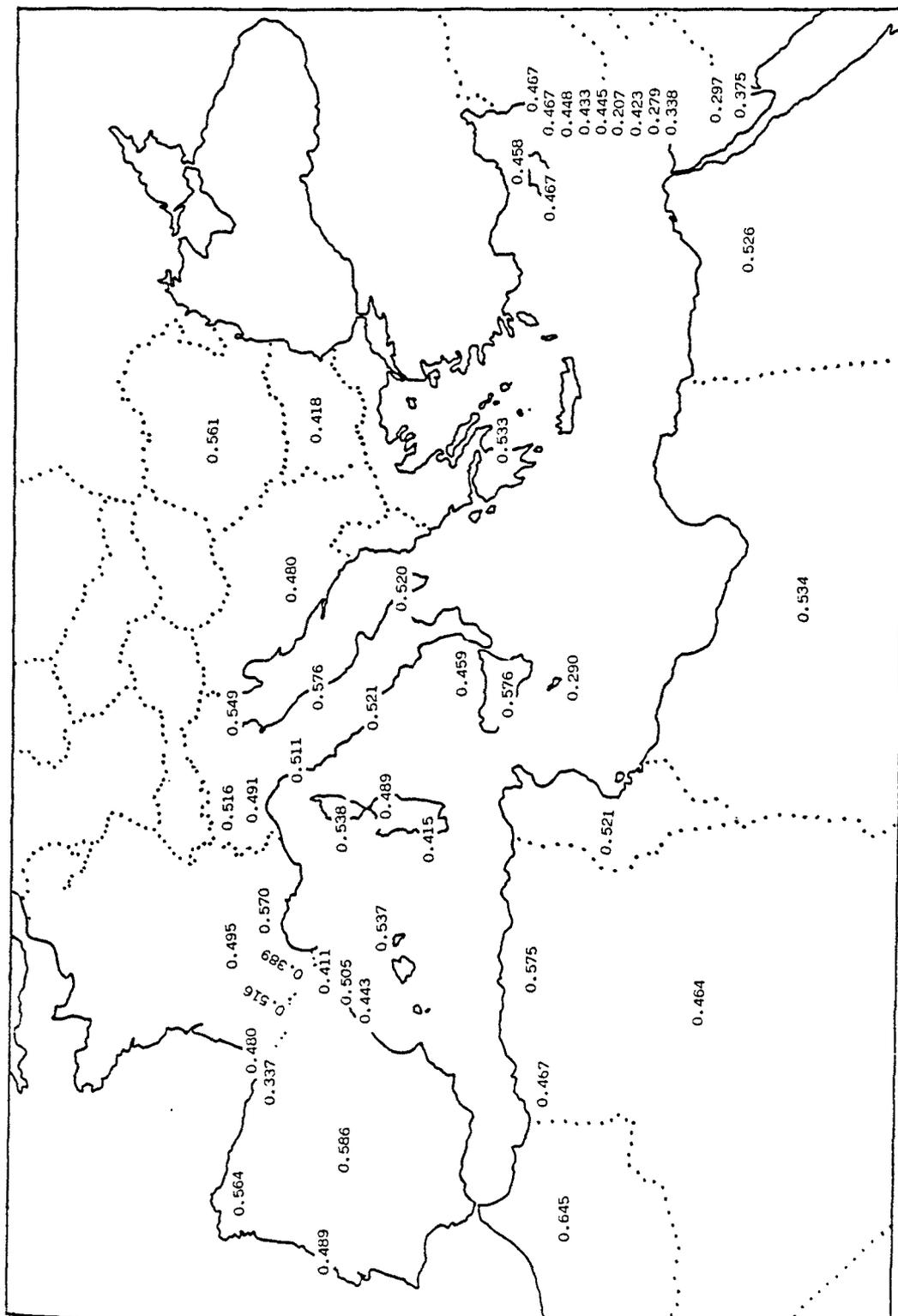


Figura 3.65: Distribución del alelo P₁ en diversas poblaciones mediterráneas.

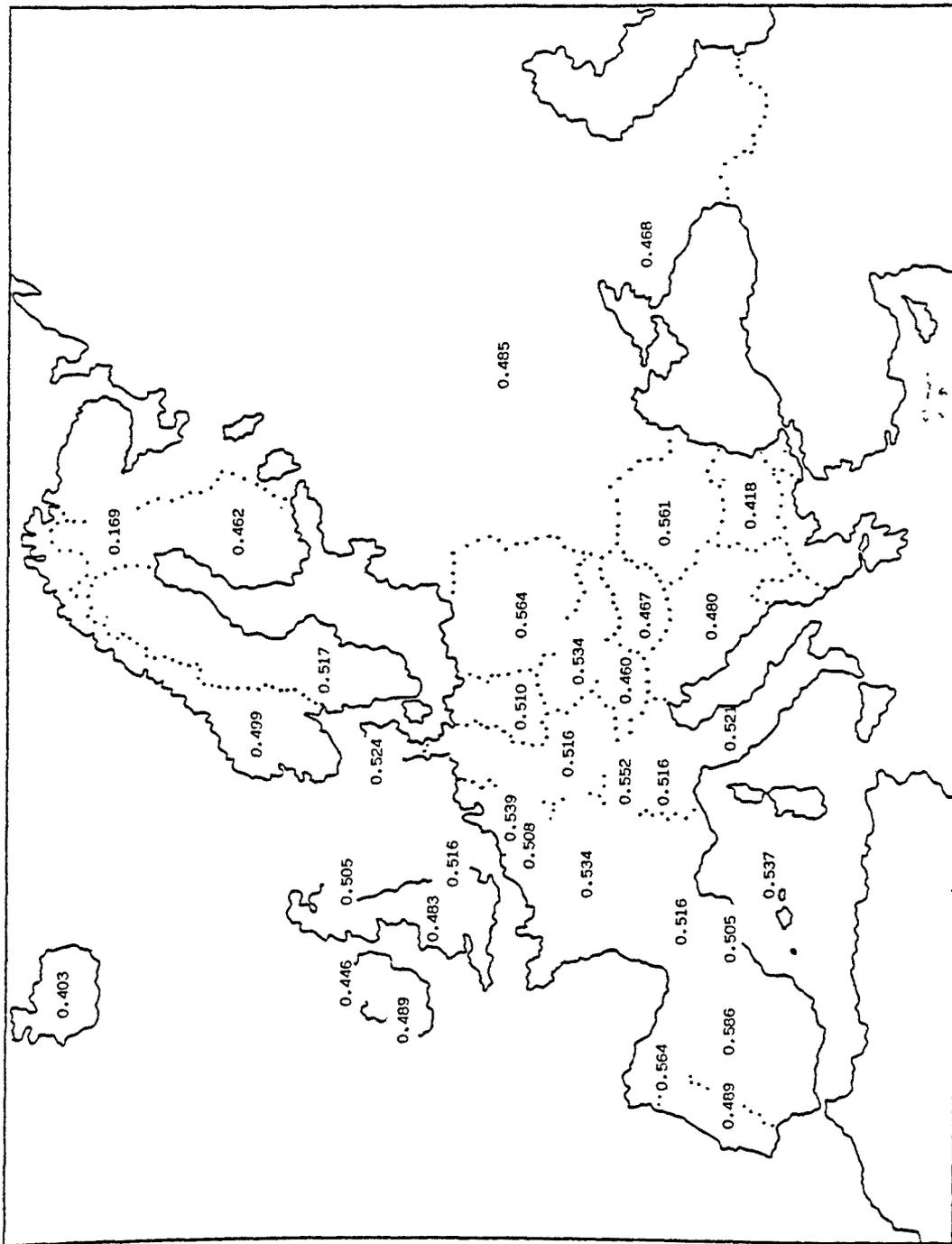


Figura 3.66: Distribución del alelo P₁ en diversas poblaciones europeas.

3.8 SISTEMA DUFFY

El sistema grupal Duffy constituye un polimorfismo de gran interés en estudios poblacionales, ya que sus tres variantes genéticas más comunes, Fy^a , Fy^b y Fy , muestran acusadas diferencias en su distribución racial.

Por otro lado, la comprobación de que los portadores del alelo Fy eran resistentes a la malaria, producida por Plasmodium vivax, condujo al descubrimiento de que los grupos sanguíneos Duffy se hallan relacionados con la actividad receptora de la membrana eritrocitaria frente a este parásito. Este hecho tiene una gran importancia en cuanto que pone de manifiesto el significado biológico de un polimorfismo eritrocitario cuya función era desconocida, y permite interpretar en términos selectivos las elevadas frecuencias de este alelo en Africa (Vogel y Motulsky, 1982).

El locus Duffy, situado en el brazo largo del cromosoma 1, no lejos de los loci responsables de la "catarata zonular congénita", de la transferrina y de las amilasas salival y pancreática, fue el primer locus asignado a un autosoma en el hombre (Kamaryt et al., 1971; Lee et al., 1974).

Por otra parte los anticuerpos Duffy se han encontrado implicados muy pocas veces en reacciones de incompatibilidad, generalmente débiles, y en individuos politrasfundidos.

3.8.1 CARACTERISTICAS DEL SISTEMA DUFFY

Antígenos Fy^a y Fy^b

El descubrimiento del sistema Duffy fue realizado por Cutbush et al., (1950) al identificar un anticuerpo de tipo "bloqueante" o "incompleto", en un paciente hemofílico con una larga historia transfusional, y al que denominaron anti-Duffy (anti-Fy^a). El antígeno correspondiente, Fy^a, se hallaba presente en los hematíes de aproximadamente el 65 % de la población inglesa. Poco después en 1951, Ikin et al., detectaron, en el suero de una mujer después del nacimiento de su tercer hijo, otro anticuerpo, anti-Fy^b, que presentaba propiedades antitéticas con respecto al anti-Fy^a. El antígeno correspondiente se denominó Fy^b.

Atendiendo al carácter hereditario de estos dos antígenos, el sistema Duffy se consideró en un principio formado por un par de alelos codominantes Fy^a y Fy^b, responsables de la síntesis de dichos antígenos. Así pues se distinguen tres genotipos que corresponden a tres fenotipos identificables mediante sus reacciones con los sueros anti-Fy^a y anti-Fy^b (cuadro 3.62).

Cuadro 3.62: Genotipos y Fenotipos del sistema Duffy.

Genotipos	Fenotipos	Reacción con	
		anti-Fy ^a	anti-Fy ^b
Fy ^a Fy ^a	Fy (a+b-)	+	-
Fy ^a Fy ^b	Fy (a+b+)	+	+
Fy ^b Fy ^b	Fy (a-b+)	-	+

Fenotipo Fy(a-b-)

En 1955, Sanger et al., encontraron un nuevo fenotipo, Fy(a-b-), que se caracteriza por la ausencia simultánea de los antígenos Fy^a y Fy^b. Este fenotipo es muy frecuente (70 %) en individuos del tronco racial negroide y muy raro, o ausente, en blancos y mongo-
loides.

Los estudios familiares y serológicos sobre la transmisión de este fenotipo llevaron a admitir la existencia de un tercer alelo, Fy, recesivo respecto a Fy^a y Fy^b, sin expresión antigénica (Duffy "silente"), que en homocigosis sería el responsable del fenotipo Fy (a-b-). De este modo, el locus Duffy aparece integrado por tres alelos, cuyas combinaciones pueden dar lugar a 6 genotipos diferentes, siendo detectables únicamente 4 fenotipos distintos según sus reacciones con los sueros anti-Fy^a y anti-Fy^b (cuadro 3.63).

Cuadro 3.63: Genotipos y Fenotipos Duffy considerando los alelos Fy^a, Fy^b y Fy.

Genotipos	Fenotipos	Reacción con	
		anti-Fy ^a	anti-Fy ^b
Fy ^a Fy ^a	Fy (a+b-)	+	-
Fy ^a Fy			
Fy ^a Fy ^b	Fy (a+b+)	+	+
Fy ^b Fy ^b	Fy (a-b+)	-	+
Fy ^b Fy			
Fy Fy	Fy (a-b-)	-	-

El alelo Fy^x

En los años siguientes al descubrimiento del fenotipo Fy (a-b-) en negros, los estudios genealógicos realizados con anti-Fy^a y anti-Fy^b en población blanca, pusieron de manifiesto la existencia de algunos casos cuya interpretación requería la presencia, en heterocigosis, de un gen silente sin manifestación antigénica Fy^a y Fy^b.

En un principio, se supuso que estos casos tenían el mismo fundamento genético que el fenotipo Fy(a-b-), estimándose, en consecuencia, para el supuesto gen responsable, Fy, una frecuencia de aparición en caucasoides de 0.03.

Sin embargo, en 1965, Chown et al., empleando sueros anti-Fy^b especiales, pusieron de manifiesto que la mayoría de los posibles heterocigotos Fy^aFy para el gen Fy, no eran tales, ya que forman una pequeña cantidad de antígeno Fy^b. De este modo, se admitió, la existencia de un nuevo alelo, Fy^x, que produce un antígeno Fy^b muy débil, detectable únicamente mediante sueros anti-Fy^b seleccionados.

La presencia del antígeno Fy^x ha sido confirmada por técnicas de adsorción y elución con anti-Fy^b (Race y Sanger, 1975). Las diferencias entre las sustancias sintetizadas por los genes Fy^x y Fy^b parecen únicamente de tipo cuantitativo, sin embargo, el antígeno Fy^x se considera como producto de un nuevo alelo y no meramente como el "extremo débil" de la expresión del antígeno Fy^b, ya que no se han detectado reacciones de intensidad intermedia entre la fuerte aglutinación que presentan los hematíes Fy^b(+) con anti-Fy^b y la extremadamente débil del antígeno Fy^x.

La frecuencia génica de Fy^x en población blanca, no es superior al 2 %, de ahí que, en la práctica, sólo se detecta en el genotipo Fy^a Fy^x ya que los homocigotos Fy^x Fy^x son muy raros. Las sangres portadoras del alelo Fy^x se asignan al fenotipo Fy(bt).

Admitiendo la existencia de los cuatro alelos Fy^a , Fy^b , Fy y Fy^x , la relación entre fenotipos es la siguiente:

<u>Fenotipos</u>	<u>Genotipos</u>
Fy (a+b-)	$Fy^a Fy^a$, $Fy^a Fy$
Fy (a+ b±)	$Fy^a Fy^x$
Fy (a+b+)	$Fy^a Fy^b$
Fy (a-b+)	$Fy^b Fy^b$, $Fy^b Fy^x$, $Fy^b Fy$
Fy (a-b±)	$Fy^x Fy^x$, $Fy^x Fy$
Fy (a-b-)	Fy Fy

Antígenos Fy^3 , Fy^4 y Fy^5 .

Con el descubrimiento de tres nuevos anticuerpos asociados al sistema Duffy se ha ampliado considerablemente la imagen teórica de este sistema.

En 1971, Albrey et al., encontraron en el suero de una mujer blanca de fenotipo Fy (a-b-), un anticuerpo denominado anti- Fy^3 que reaccionaba positivamente con hematíes de individuos Fy (a+b-), Fy (a+b+), Fy (a-b+) y Fy (a-b±), pero no aglutinaba eritrocitos Fy (a-b-). Este anticuerpo, a diferencia de anti- Fy^a y anti- Fy^b , reacciona fuertemente con hematíes tratados con enzimas (papaína), considerándose que el antígeno Fy^3 , reconocido por el suero anti- Fy^3 , podría ser una sustancia precursora necesaria para la formación de los antígenos Fy^a y Fy^b .

Un nuevo anticuerpo, anti- Fy^4 , fue descubierto por Behzad et al., (1973) en una muchacha negra de fenotipo Fy (a+b+), con anemia falciforme, que había sufrido numerosas transfusiones. Dicho anticuerpo

reaccionaba positivamente con todas las sangres Fy (a-b-) y con la mayoría de las muestras Fy (a+b-) y Fy (a-b+) procedentes de individuos negros y por tanto posiblemente de genotipos $Fy^a Fy$ y $Fy^b Fy$ respectivamente. Así pues, este anticuerpo parecía reconocer un producto del gen Fy. Sin embargo, el descubrimiento de que anti-Fy⁴ reaccionaba fuertemente con hematíes tratados con papaína, al igual que anti-Fy³, ha suscitado la posibilidad de que el antígeno Fy⁴ esté controlado por un alelo del gen Fy³.

El anticuerpo anti-Fy⁵ fue identificado en un muchacho negro de fenotipo Fy (a-b-) y Fy³ (Colledge et al., 1973). Este anticuerpo reaccionaba con hematíes portadores de los antígenos Fy^a o Fy^b, o de ambos, así como con los glóbulos de la mujer Fy (a-b-) productora de anti-Fy³; pero no aglutinaba muestras de sangre Fy (a-b-). El anti-Fy⁵ difiere, además, de anti-Fy³ en que no reacciona con hematíes Duffy normales que son además Rh-null, haciéndolo débilmente con células -D-/-D-. Este hecho, ha sugerido que la biosíntesis del determinante Fy⁵ se llevaría a cabo por interacción de los productos de los genes Duffy y Rhesus.

El fundamento genético de estos tres antígenos Fy³, Fy⁴, y Fy⁵, no está todavía establecido disponiéndose, en la actualidad, de muy pocos datos que permitan un análisis adecuado dada la escasa frecuencia de aparición de dichos antígenos.

3.8.2 METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio

El análisis de los grupos sanguíneos Duffy se ha realizado utilizando únicamente suero anti-Fy^a (DADE), mediante la técnica de la antiglobulina indirecta o "test de Coombs indirecto" tal como se expone en la página 184.

La presencia del antígeno Fy^a sobre los hematíes viene indicada por las reacciones de aglutinación positivas.

B. Métodos estadísticos

Las frecuencias alélicas han sido calculadas a partir de los valores fenotípicos observados suponiendo la ausencia del fenotipo Fy (a-b-) en la población estudiada, con lo cual todos los individuos Fy (a-) se han considerado de genotipo Fy^bFy^b. Así pues, las frecuencias génicas se han obtenido por el método de la raíz cuadrada (véase pág. 18):

$$\overline{Fy^b} = \sqrt{\overline{Fy(a-)}}$$

$$\overline{Fy^a} = 1 - \overline{Fy^b}$$

siendo $\overline{Fy(a-)}$ la frecuencia relativa de dicho fenotipo, es decir, el número de individuos Fy^a negativos/ número total de la muestra. La desviación típica de las frecuencias génicas se ha calculado según el método indicado en la página 19.

Al igual que en el sistema P, la técnica empleada sólo permite la detección de presencia o ausencia del antígeno Fy^a. Por lo tanto, la comparación de valores empíricos y teóricos mediante el test de χ^2 no tendría sentido por ausencia de grados de libertad.

3.8.3 RESULTADOS

En el cuadro 3.64 se presentan los datos obtenidos para el sistema Duffy en la serie de Menorca. En él se indican las frecuencias génicas así como sus desviaciones típicas.

Cuadro 3.64: Sistema Duffy. Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.	Frecuencias génicas			
Fy (a+)	274 (59.96 %)	Fy ^a	0.3672	<u>+</u>	0.0159
Fy(a-)	183 (40.04 %)	Fy ^b +Fy	0.6328	<u>+</u>	0.0159
Total	457				

3.8.4 COMPARACIONES

A. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones españolas y portuguesas.

En el cuadro 3.65 figuran los resultados obtenidos para el sistema Duffy en diversas poblaciones españolas y portuguesas. Los datos existentes no parecen, sin embargo, suficientes para una adecuada comprensión de la repartición peninsular de los grupos Duffy, ya que la mayoría de las muestras analizadas corresponden al País Vasco y a la zona catalano-balear, existiendo amplias zonas geográficas de la Península sin estudiar, como se puede apreciar claramente en la figura 3.67 donde se representa gráficamente la distribución de las frecuencias Fy^a .

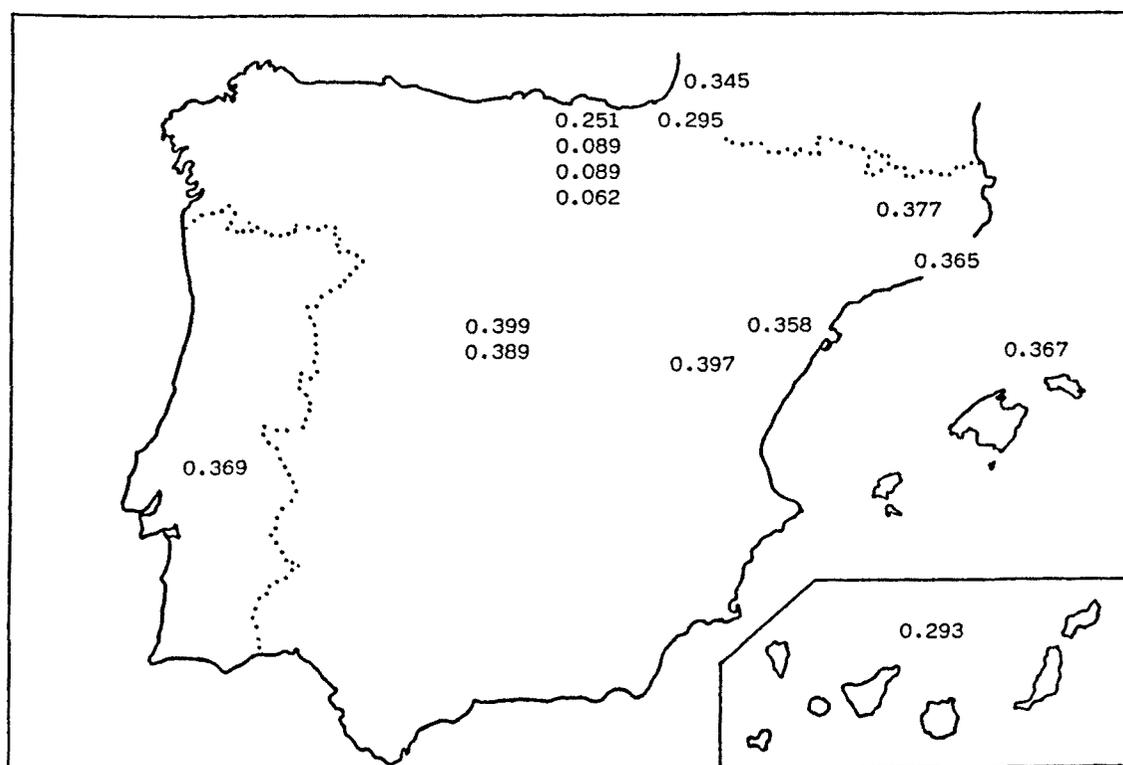


Figura 3.67: Distribución del alelo Fy^a en algunas poblaciones de la Península Ibérica.

Cuadro 3.65 : Polimorfismo Duffy en diversas poblaciones españolas y portuguesas, y su comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	a+b-	a+b+	a-b+	Fy ^a	Fy ^b +Fy	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
<u>ZONA CENTRO</u>								
Madrid	97	62		35	0.399	0.601	0.53(1)	Elósegui y Hors, 1951
Madrid	1988	331	915	742	0.339	0.611	1.17(1)	Campillo y Colino, 1977
<u>ZONA ESTE</u>								
Barcelona	483	281		202	0.365	0.635	0.31(1)	Valls, 1975
Gerona	145	88		57	0.377	0.623	0.02(1)	Moreno y Moral, 1983
Tarragona	345	203		142	0.358	0.642	0.10(1)	Moreno et al., 1982
Castellón. Morella	189	33	84	72	0.397	0.603	0.21(1)	Carceller, 1980
Menorca	457	274		183	0.367	0.633	----	Moral, 1979
<u>ZONA VASCA</u>								
Vascos Guipúzcoa	161	81		80	0.295	0.705	4.53(1)	Alberdi, 1957
Vascos Vizcaya	116	51		65	0.251	0.749	9.64(1)	Moya, 1970
Vascos Vizcaya	500	85		415	0.089	0.911	187.96(1)	Iturrioz, 1980
Vascos Vizcaya	650	110		540	0.089	0.911	219.26(1)	Iturrioz, 1982
Vascos Vizcaya. V. Arra.	200	24		176	0.062	0.938	129.09(1)	Iturrioz, 1979
Vascos Francia	452	258		194	0.345	0.655	0.77(1)	Nijenhuis, 1966
<u>ISLAS CANARIAS</u>								
Gran Canaria	182	91		91	0.293	0.707	5.27(1)	Roberts et al., 1966
<u>PORTUGAL</u>								
Portugal	301	181		120	0.369	0.631	0.00(1)	Cunha y Morais, 1966

* El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.
Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., X² = 3.84.

La variación global del alelo Fy^a en las muestras consideradas oscila entre 0.062 (vascos de Vizcaya) y 0.399 (Madrid), destacándose claramente por un lado, las series de vascos españoles, con los valores más bajos (0.062 - 0.295), y por otra parte, el resto de poblaciones con frecuencias comprendidas entre 0.358 (Tarragona) y 0.399 (Madrid). Se ha prescindido de la serie Canaria de Roberts et al. (1966), ya que según indicación de los mismos autores, no se descartan posibles errores responsables de la baja frecuencia Fy^a en dicha población dado el tiempo transcurrido entre la extracción y el análisis de las sangres.

Si se analiza la homogeneidad mediante el test de χ^2 , no se observan diferencias estadísticas dentro del conjunto formado por

las series no vascas ($\chi^2 = 14.46$; $P = 0.10 - 0.15$; 8 g.d.l.). Por otra parte llama la atención la fuerte heterogeneidad dentro del conjunto de vascos españoles ($\chi^2 = 138.28$; $P \ll 0.001$; 4 g.d.l.) que es aún más acusada si se incluye la muestra de vascos franceses ($\chi^2 = 238.27$; $P \ll 0.001$; 5 g.d.l.).

La frecuencia encontrada en la serie menorquina ($Fy^a = 0.367$) queda incluida entre los límites de la variabilidad de la Península Ibérica, siendo muy similares a las de la zona catalana, formando un conjunto altamente homogéneo ($\chi^2 = 0.99$; $P = 0.95 - 0.90$; 4 g.d.l.).

Los resultados de la comparación de las muestras españolas dos a dos figuran en el cuadro 3.66. La serie de Menorca sólo presenta diferencias significativas con los cinco grupos de vascos españoles, siendo la diferencia más acusada con las tres series de vascos de Vizcaya (1979, 1980 y 1982). Por otro lado, si excluimos los vascos, no se observan diferencias estadísticas importantes entre las demás muestras, lo cual parece abundar en la existencia de una homogeneidad para la distribución del antígeno Fy^a en el resto de la Península.

B. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

En el cuadro 3.67 se indican las frecuencias fenotípicas y génicas obtenidas para el sistema Duffy en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Las figuras 3.68 y 3.69 presentan la distribución del alelo Fy^a en la cuenca mediterránea y en el continente europeo, respectivamente.

En el Mediterráneo, el alelo Fy^a muestra una notable variación con valores comprendidos, en general, entre 0.17 y 0.50. Las frecuencias más bajas (<0.30) corresponden a algunas series del Norte de Africa y del Oriente Próximo, mientras que las más elevadas (>0.40) se localizan en la mitad nordoriental de esta zona geográfica.

En la figura 3.68 parece observarse la existencia de un doble gradiente en la zona del Mediterráneo occidental que haría que las frecuencias de Fy^a disminuyeran de norte a sur (desde el norte de Italia al norte de Africa) y de este a oeste (desde Grecia hacia la Península Ibérica).

La frecuencia del alelo Fy^a de la serie menorquina ($Fy^a = 0.367$) queda situada entre los valores intermedios (0.30 - 0.40) encontrados para este gen en poblaciones del noroeste del Mediterráneo (figura 3.68).

En el resto de Europa (figura 3.69), los márgenes de variación del alelo Fy^a son más reducidos que en el Mediterráneo quedando comprendidos entre 0.383 (Austria) y 0.495 (URSS).

En general, si se atiende al conjunto de países europeos se aprecia una cierta disminución gradual de las frecuencias Fy^a a medida que avanzamos hacia la parte suroccidental del continente, encontrándose en la Península Ibérica los valores más bajos.

Cuadro 3.67 : Polimorfismo Duffy en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	a+b-	a+b+	a-b+	a-b-	Fy ^a	Fy ^b +Fy	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
Alemania Occidental	4531	770	2247	1509	5	0.418	0.582	8.13(1)	Walter et al., 1978
Alemania Oriental	155	25	77	53		0.410	0.590	1.67(1)	Vetter y Wegner, 1967
Austria. Viena	113	70		43		0.383	0.617	0.15(1)	Speiser, 1954
Checoslovaquia. Praha	600	376		224		0.389	0.611	0.80(1)	Kout, 1959
Dinamarca	1225	804		421		0.414	0.586	4.66(1)	Skov et al., 1970
Finlandia	129	29.36	57.64	42		0.451	0.549		Kaarsalo et al., 1962
Francia:									
París	533	359		174		0.429	0.571	5.84(1)	André et al., 1956
Pirineos Orientales	65	41		24		0.392	0.608	0.23(1)	Ruffié, 1958
Tarn	109	64		45		0.357	0.643	0.06(1)	Ruffié, 1958
Córcega	132	84		48		0.397	0.603	0.58(1)	Ikin, 1963
Grecia:									
Continente	114	30	55	29		0.504	0.496	8.34(1)	Tsiakalos et al., 1980
Arta	33	19		14		0.349	0.651	0.07(1)	Fraser et al., 1969
Creta	115	79		36		0.440	0.560	2.97(1)	Barnicot et al., 1965
Holanda	937	621		316		0.419	0.581	5.34(1)	Nijenhuis. 1961
Hungría. Budapest	105	78		27		0.493	0.507	7.49(1)	Walter et al., 1965
Inglaterra:									
Inglaterra	1166	764		402		0.413	0.587	4.41(1)	Ikin et al., 1954
Escocia	527	352		175		0.424	0.576	4.94(1)	Ikin et al., 1954
Wales	116	81		35		0.451	0.549	3.82(1)	Ikin et al., 1954
Irlanda del Norte	318	53	156	109		0.412	0.588	2.66(1)	Teesdale y Tills, 1970
Irlanda Rpca.	1694	321	772	601		0.417	0.583	3.24(1)	Teesdale y Tills, 1970

POBLACION	N	a+b-	a+b+	a-b+	a-b-	Fy ^a	Fy ^b +Fy	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
Islandia	2055	1377		678		0.426	0.574	8.25(1)	• Bjarnason et al., 1968
Italia:									
Friuli-Venezia-Giulia	111	61		50		0.329	0.671	0.92(1)	• Lang et al., 1961
Lombardia	115	77		38		0.425	0.575	1.90(1)	• Ceppellini, 1952
Piemonte	200	136		64		0.434	0.566	3.84(1)	• Cavallini, 1960
Liguria	130	89		41		0.438	0.562	3.10(1)	• Multedo, 1960
Toscana	500	340		160		0.434	0.566	6.72(1)	• Palagi y Poz, 1956
Lazio	300	201		99		0.426	0.574	3.84(1)	• Barela y Censi, 1964
Campania	500	334		166		0.424	0.576	4.83(1)	• Licenziati, 1969
Is. Lipari	203	125		78		0.380	0.620	0.15(1)	• Warwick et al., 1964
Sicilia	124	86		38		0.446	0.554	3.66(1)	• Giaccone, 1958
Cerdeña. Cagliari	96	57		39		0.363	0.637	0.01(1)	• Bartolo et al., 1969
Cerdeña. Sassari	200	104		96		0.307	0.693	3.60(1)	• Graev, 1959
Malta	117	64		53		0.327	0.673	1.06(1)	• Ikin, 1963
Noruega. Oslo	1000	669		331		0.425	0.575	6.62(1)	• Juel y Vogt, 1958
Polonia. Sur	1244	829		415		0.422	0.578	6.55(1)	• Kobiela y Turowska, 1965
Suecia	344	229		115		0.422	0.578	3.67(1)	• Heiken, 1962
Suiza	527	341		186		0.406	0.594	2.36(1)	• Hässig, 1952
U.R.S.S.:									
Caucaso	339	250		89		0.488	0.512	16.45(1)	• Verbitsky et al., 1972
Moscow	1445	1077		368		0.495	0.505	35.85(1)	• Umnova et al., 1964
Chipre:									
Lowland	126	93		33		0.488	0.512	8.13(1)	• Plato et al., 1964
Troodos	67	38		29		0.342	0.658	0.25(1)	• Plato et al., 1964
Turquía:									
Mersin (Turcos)	107	79		28		0.488	0.512	7.13(1)	• Aksoy et al., 1958

POBLACION	N	a+b-	a+b+	a-b+	a-b-	Fy ^a	Fy ^b +Fy	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
Z. Mersin (Eti-turcos)	116	78	38	0.428	0.572	2.07(1)	• Aksoy et al., 1958		
Líbano:									
Drusos	34	14	20	0.233	0.767	4.60(1)	• Ruffié y Taleb, 1965		
Maronnitas	40	22	18	0.329	0.671	0.38(1)	• Ruffié y Taleb, 1965		
Shi'ah	75	38	37	0.298	0.702	2.29(1)	• Ruffié y Taleb, 1965		
Sunnitas	35	21	14	0.368	0.632	0.00(1)	• Ruffié y Taleb, 1965		
Israel:									
Judíos Irak	72	55	17	0.514	0.486	7.14(1)	• Cohen, 1971		
Judíos Israel (Samar.)	128	92	36	0.470	0.530	6.06(1)	• Bonné, 1966		
Judíos Norte Africa	145	72	73	0.290	0.710	4.78(1)	• Ikin et al., 1972		
Judíos Yemen	75	19	4	0.502	0.498	22.41(1)	• Godber et al., 1973		
Egipto:									
Pen. Sinai. Jebeliya	95	32	8	0.239	0.761	10.21(1)	• Bonné et al., 1971		
Pen. Sinai. Towara	200	51	43	0.269	0.731	9.48(1)	• Bonné et al., 1971		
Libia. Tripoli	49	28	21	0.345	0.655	0.15(1)	• Woodfield, 1970		
Argelia:									
Tlemcen. Bereberes	82	29	53	0.196	0.804	17.08(1)	• Ruffié et al., 1962		
Metlili. Chaamba	149	48	101	0.177	0.823	34.73(1)	• Ruffié et al., 1962		
Marruecos. Alto Atlas	256	115	141	0.258	0.742	14.96(1)	• Johnson et al., 1963		
Lapones. Finlandia.	324	298	26	0.717	0.283	99.17(1)	• Eriksson, 1966		

* El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.

Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $\chi^2 = 3.841$.

• Cit. Mourant et al., 1976.

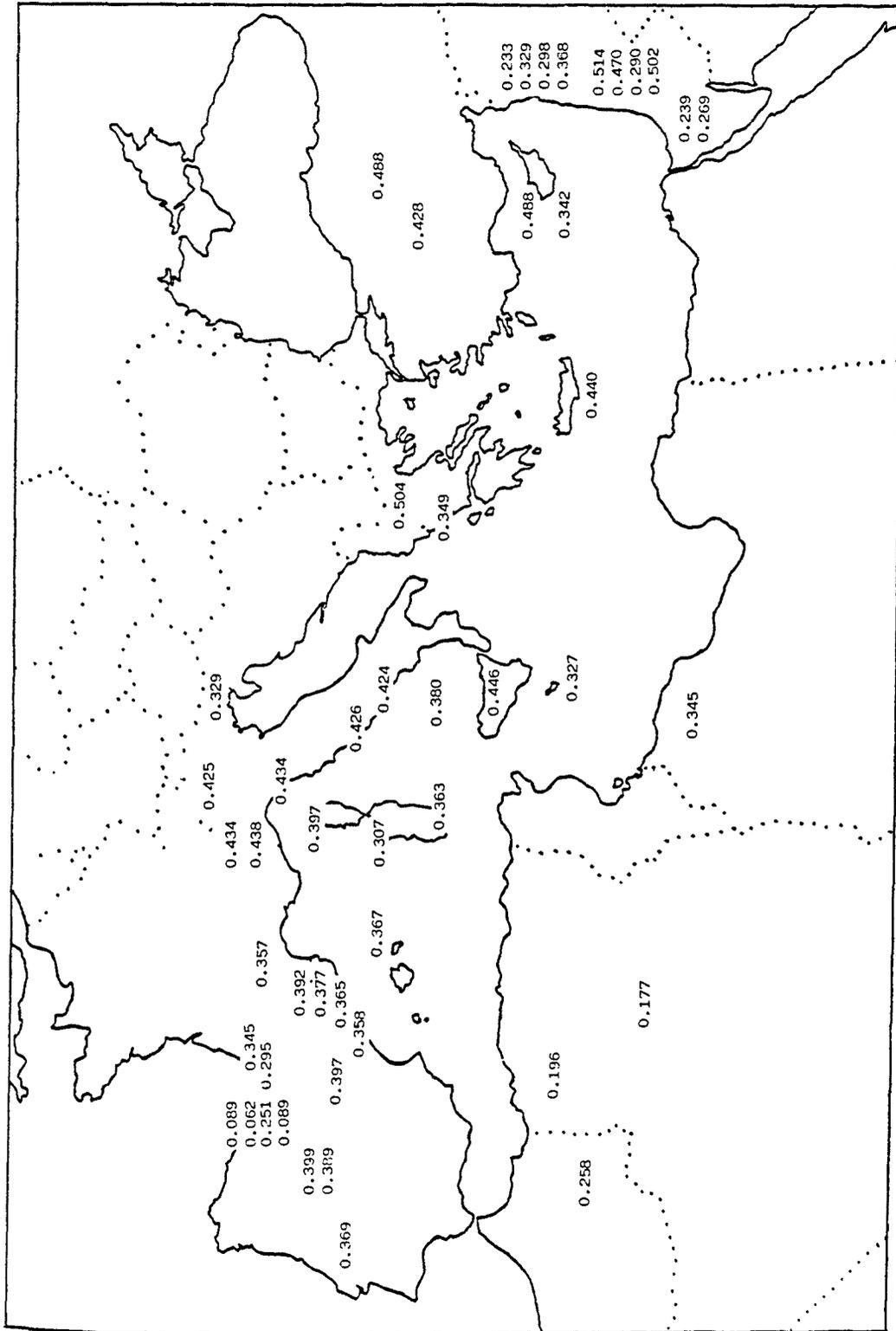


Figura 3.68: Distribución del alelo "Fy^a" en diversas poblaciones mediterráneas.

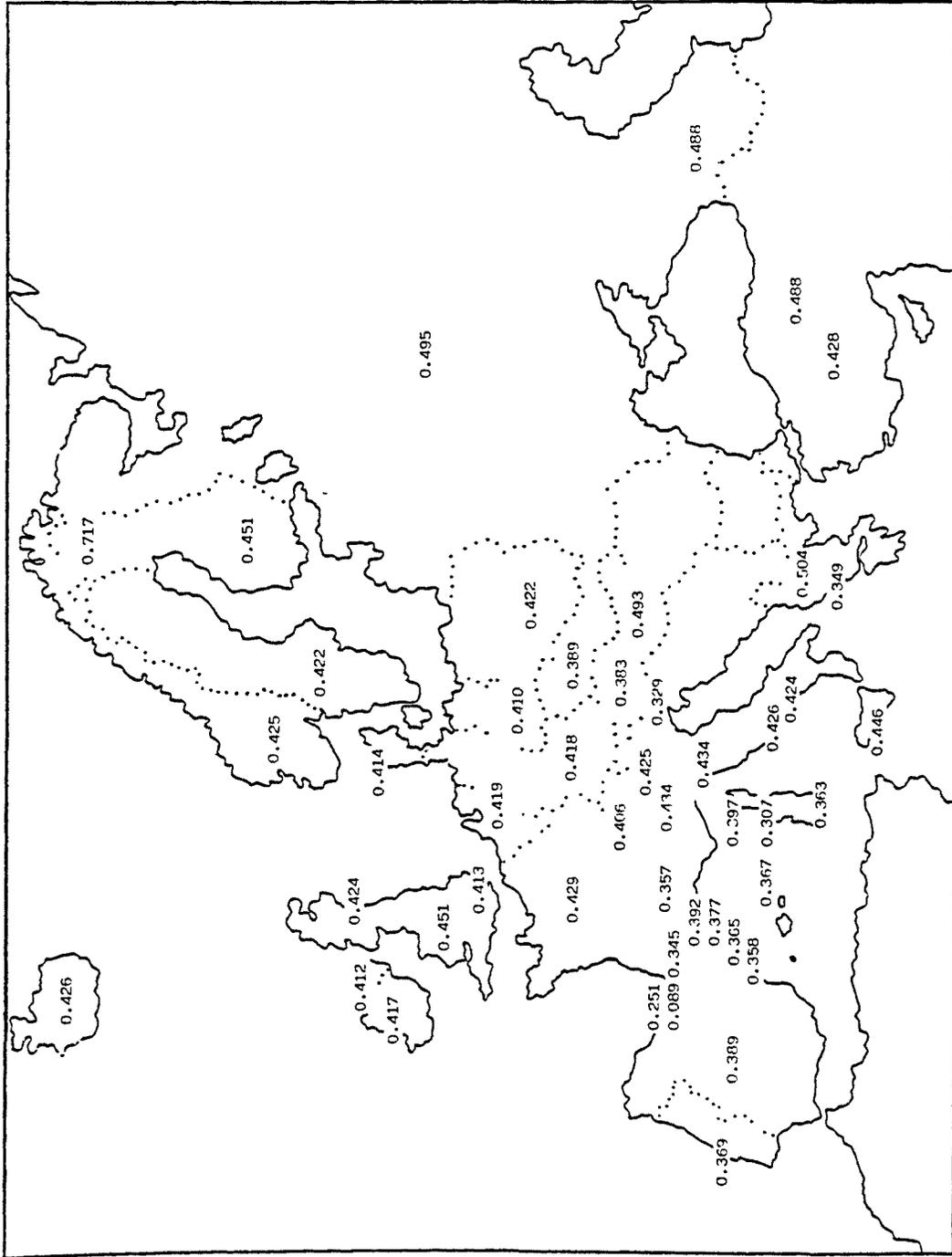


Figura 3.69: Distribución del alelo "Fy^a" en diversas poblaciones europeas.

La comparación de los resultados para el sistema Duffy entre la muestra menorquina y el resto de poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa, mediante el test de χ^2 (cuadro 3.67), pone de manifiesto la existencia de diferencias estadísticas con bastantes series del Norte y Centro de Europa y de la cuenca mediterránea.

En resumen, los resultados para el sistema Duffy en la serie de Menorca ($Fy^a = 0.367$), quedan situados por una parte, en el límite inferior de la variabilidad europea (excluyendo a las poblaciones vascas), y por otra dentro de los valores intermedios observados en la cuenca mediterránea.

PARTE II

4. ENZIMAS ERITROCITARIOS

4.1. INTRODUCCION

Se denomina "isoenzimas" (o "isozimas") a las distintas variantes moleculares de un enzima que se pueden presentar en un individuo o en diferentes miembros de una especie (Markert y Møller, 1959). Los isoenzimas catalizan la misma reacción bioquímica pero presentan diferente movilidad electroforética, pudiendo diferir también en otras propiedades fisicoquímicas. Desde el punto de vista genético, el significado exacto del término "isoenzima" no siempre es claro ya que se conocen variantes moleculares de un mismo enzima que están controladas por genes de loci distintos, o bien por alelos de un mismo locus. Asimismo, una misma variante isoenzimática puede estar determinada por genes situados en diferentes loci (Beckman, 1978).

En cuanto al origen de los isoenzimas, los posibles mecanismos de formación pueden agruparse en tres categorías:

a). Existencia de múltiples loci génicos, debidos posiblemente a duplicaciones y reorganizaciones del material genético, codificando cada uno de ellos cadenas polipeptídicas estructuralmente diferentes pero que realizan la misma función enzimática.

En general, los distintos loci que codifican para un enzima se expresan todos en la misma célula. Sin embargo, en algunos casos se han detectado variaciones importantes en la tasa de síntesis de cada locus según los tejidos, e incluso en un mismo tejido, dependiendo de las distintas etapas de su desarrollo.

De los sistemas enzimáticos con definición electroforética conocidos en la actualidad, más de una tercera parte están determinados por dos o más loci (Harris, 1980).

b). Alelomorfismo múltiple. Los diferentes alelos de un

mismo locus controlan variantes de una misma cadena polipeptídica, muy probablemente como resultado de mutaciones en un gen estructural, que se traducen en la sustitución de uno o varios aminoácidos en la proteína enzimática.

c). En algunos casos, parece necesario admitir otra vía de formación de isoenzimas llamada "secundaria" que consistiría en modificaciones postraduccionales de la estructura proteica del enzima a lo largo de la vida celular. Estos isoenzimas "secundarios" podrían originarse por desaminación de restos de glutamina y asparraguina en la superficie proteica, acetilaciones, oxidación de sulfidrilos, adición de grupos fosfato, rupturas parciales de la cadena polipeptídica por enzimas proteolíticos, modificaciones alostéricas que pueden determinar formas conformacionales diferentes del enzima, etc.

Cabe indicar, no obstante, que según las recomendaciones de la Comisión para la Nomenclatura Bioquímica (CBN) de la IUPAC-IUB, aprobadas en 1976, las distintas formas enzimáticas incluídas en la categoría c) no deben considerarse propiamente como isoenzimas ya que dicho término queda restringido para designar únicamente a las distintas variantes de un enzima que presentan diferencias en la estructura primaria determinadas genéticamente. Por otro lado, a la expresión "formas múltiples de un enzima" se le asigna un carácter más general ya que hace referencia a todas las proteínas que catalizan la misma reacción y que aparecen de forma natural en una especie. Así pues, en este término quedan incluídas tanto las formas enzimáticas con diferencias genéticas en su estructura primaria (isoenzimas) como aquellas que se originan por modificaciones de una misma secuencia primaria (Hoffmann-Ostenhof et al., 1977).

Desde el punto de vista antropológico, la variabilidad intrapoblacional es debida fundamentalmente al alelomorfismo múltiple, independientemente de la presencia de uno o varios loci cuya existencia

es, por lo general, común a todos los miembros de la especie. Por otro lado, cabe señalar que las diferencias entre los isoenzimas controlados por loci separados son normalmente mayores que las existentes entre los que se hallan controlados por alelos de un mismo locus.

Para estudios genéticos y poblacionales, los isoenzimas más utilizados son los eritrocitarios debido, en gran parte, a la facilidad de obtención, transporte y manipulación. Asimismo pueden emplearse otros materiales como suero sanguíneo, glóbulos blancos, cultivos celulares, etc.,

La técnica fundamental para el estudio de las variantes isoenzimáticas es la electroforesis en geles de almidón, agarosa y poliacrilamida, seguida de una tinción específica (Harris y Hopkinson, 1976).

De los 104 loci enzimáticos investigados en poblaciones humanas, al menos 33 muestran polimorfismo electroforético en alguno de los principales grupos étnicos. Hay que tener presente que sólo una tercera parte de las variantes enzimáticas pueden ser detectadas por electroforesis, quedando excluidas todas aquellas mutaciones que no implican un cambio notable en la carga eléctrica de la molécula. Por tanto, es lógico suponer que, en realidad, la proporción de polimorfismo es mucho mayor como demuestra el descubrimiento de nuevas variantes de interés antropológico utilizando técnicas de mayor poder de discriminación.

Por lo que se refiere a la estructura molecular, se sabe que algunos enzimas están constituidos por una única cadena polipeptídica (monómeros), mientras que otros constan de distintas subunidades (polímeros). A este respecto, el grado de polimorfismo que presentan los enzimas monoméricos parece ser significativamente superior al de los enzimas polímeros, entre los que la incidencia de polimorfismo parece decrecer a medida que aumenta el número de subunidades constitu-

yentes de la molécula (Harris, 1980).

La variabilidad polimórfica de algunos enzimas hace de los mismos excelentes marcadores genéticos de indudable valor antropológico para el estudio de la diversidad intrapoblacional e interpoblacional. El alto grado de variabilidad entre los individuos de una población se pone de manifiesto en que, por ejemplo, par 15 loci enzimáticos estudiados en la población inglesa, la frecuencia del fenotipo combinado más común es sólo de 0.17 %, y la probabilidad de que dos personas al azar tengan el mismo fenotipo enzimático es de 1/6000 (Harris, 1980). Por otro lado, las frecuencias fenotípicas de las diversas variantes son distintas en los diferentes grupos humanos, de ahí su utilidad en las clasificaciones raciales.

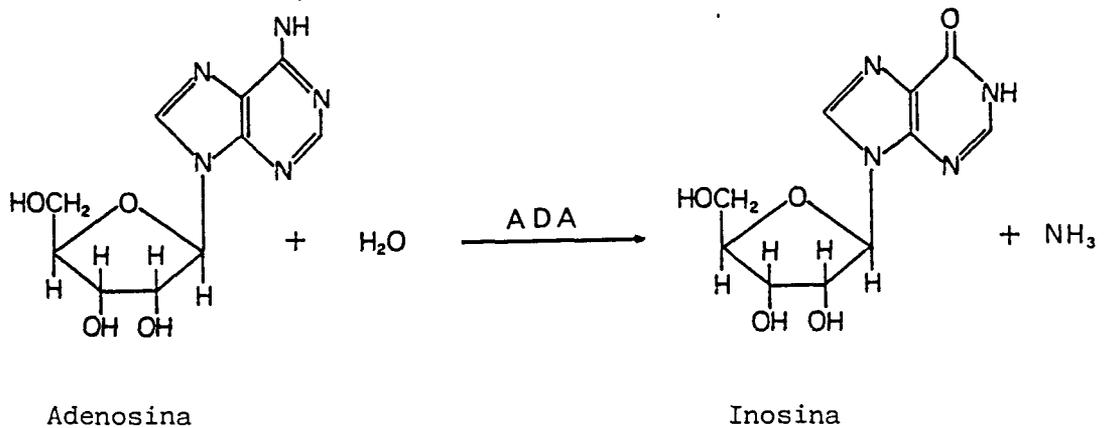
Otro aspecto de interés antropológico es que algunos isoenzimas son comunes al hombre y otros Primates, por lo que su estudio puede ser útil para el conocimiento del proceso evolutivo de la especie humana.

Por último, cabe señalar que se han encontrado variantes enzimáticas restringidas a ciertas poblaciones, así como otras asociadas a determinados estados patológicos, por lo cual el análisis de polimorfismos enzimáticos puede ser de gran interés en los estudios de Genética de Poblaciones humana y en Medicina preventiva.

4.2. ADENOSINDEAMINASA (ADA; EC 3.5.4.4)

4.2.1 CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES Y GENETICAS

La adenosindeaminasa es una aminohidrolasa presente en numerosos tejidos, que cataliza la desaminación de adenosina a inosina, y, por tanto, un enzima importante en la vía metabólica de recuperación de la purina.



Los estudios de purificación de este enzima han puesto de manifiesto la existencia de dos formas principales de ADA en el hombre: la denominada "ADA eritrocitaria", presente no sólo en hematíes sino también en otros tejidos, con un peso molecular aproximado de 35.000 daltons, y la "ADA tisular" que se encuentra en muchos tejidos, pero no en eritrocitos, siendo su peso molecular de unos 300.000 daltons (Nishihara et al., 1973; Edwards et al., 1971).

Por otro lado, se ha identificado y aislado una glucoproteína (PM \approx 230.000), compuesta por dos subunidades idénticas, a la que se ha denominado "factor de conversión" o ADCP (adenosine deaminase complexing protein). Esta proteína convertiría la "ADA eritrocitaria" en "ADA tisular" mediante la unión de dos moléculas enzimáticas

de bajo peso molecular a una molécula de ADCP. La expresión de la ADCP está controlada por uno o varios genes localizados en el cromosoma 2 humano, como parecen evidenciar los análisis de hibridación celular (Herbschleb-Voogt et al., 1981). El significado y función biológica de la ADCP es desconocido, si bien se cree que la molécula de "ADA tisular es más termoestable que en la forma libre, no obstante, las dos formas de ADA catalizan la misma reacción bioquímica.

La variación electroforética de la adenosindeaminasa eritrocitaria humana fue descubierta por Spencer et al., (1968) que identificaron tres variantes fenotípicas ADA 1, ADA 2-1 y ADA 2. El fenotipo ADA 1 muestra, en electroforesis, tres componentes espaciados regularmente y de intensidad decreciente en dirección al ánodo. En el fenotipo ADA 2 aparecen también tres isoenzimas equivalentes a los de ADA1 pero de menor movilidad, mientras que el fenotipo ADA 2-1 presenta cuatro zonas de actividad, como si fuera una mezcla de los dos anteriores (figura 4.1)

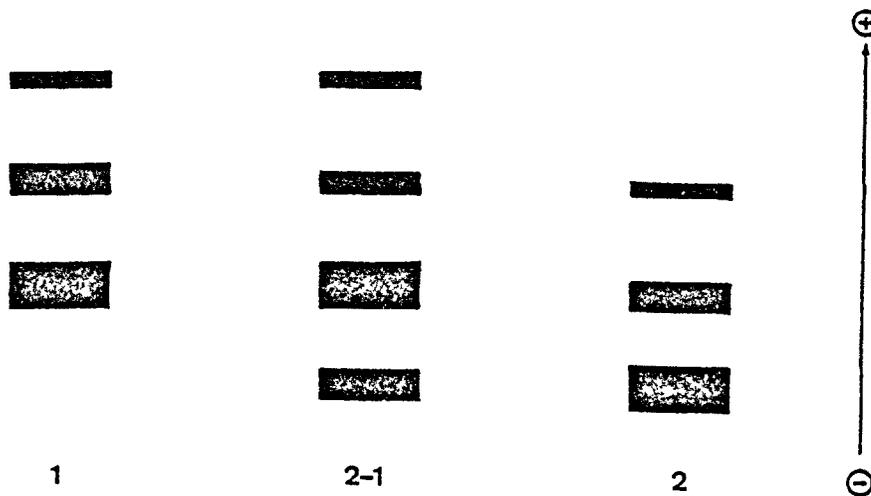


Figura 4.1: Esquema de los fenotipos comunes de la adenosindeaminasa.

Los datos familiares sobre el tipo de transmisión hereditaria de estos tres fenotipos han demostrado que se hallan determinados

por dos alelos comunes ADA¹ y ADA², codominantes entre sí (Spencer et al., 1968; Hopkinson et al., 1969). El locus ADA está localizado en el cromosoma 20 como parecen demostrar los estudios de hibridación celular (Tischfield et al., 1974).

Se han descrito también en este locus diversas variantes raras como ADA 3-1 (Hopkinson et al., 1969), ADA 4-1 (Dissing y Knudsen, 1969), ADA 4-2 (Manz et al., 1979), ADA 5-1 (Renninger y Bimboese, 1970), ADA 5-2 (Radam et al., 1975), ADA 6-1 (Radam et al., 1974) y ADA 7-1 (Berg et al., 1975), debidas a alelos de baja frecuencia (ADA³, ADA⁴, ADA⁵, ADA⁶ y ADA⁷). La representación esquemática de los distintos fenotipos ADA hasta la fecha detectados se muestra en la figura 4.2

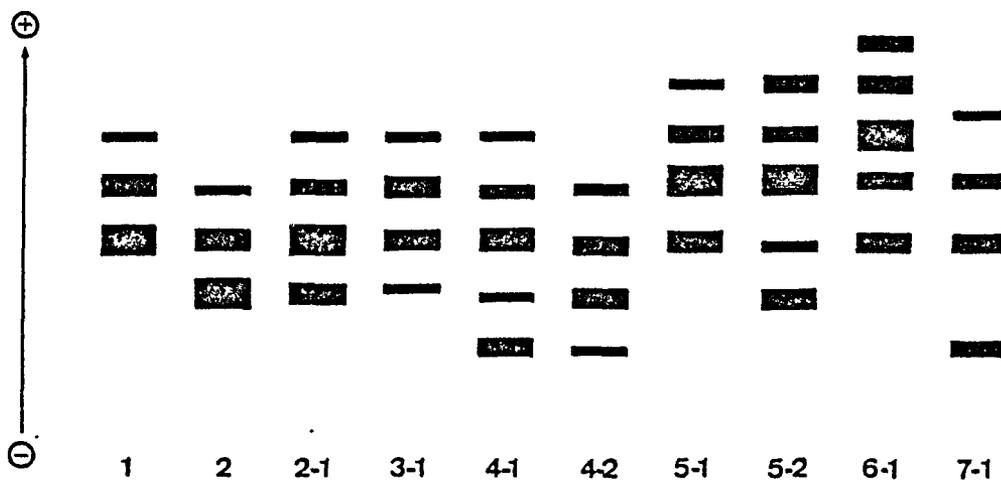


Figura 4.2: Representación esquemática de los distintos fenotipos ADA.

Se ha demostrado también la existencia de un alelo silente ADA⁰ (Brinkmann et al., 1973; Chen et al., 1974), que en estado heterocigótico determina una disminución aproximadamente a la mitad de la actividad enzimática con respecto a los genotipos normales. Estos heterocigotos pueden detectarse mediante un análisis cuantitativo de la acti

vidad enzimática específica.

Este alelo ADA⁰ parece estar asociado con la enfermedad inmunodeficiente severa (severe combined immunodeficiency, SCID) ya que muchos niños con dicha anomalía son también deficientes en ADA (Chen et al., 1974). La inmunodeficiencia severa es una enfermedad de origen genético caracterizada por la ausencia casi total de inmunidad celular y humoral, y los niños afectados suelen morir por infecciones antes del año de vida, presentando una actividad enzimática ADA del 1 al 10 % de la normal. Si bien la interpretación genética de esta situación no está definitivamente establecida, algunos autores sugieren que los individuos SCID podrían ser homocigotos para el alelo ADA⁰.

4.2.2 METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio.

Los isoenzimas ADA han sido determinados mediante electroforesis horizontal en gel de almidón según un procedimiento que permite la identificación en el mismo gel de las variantes fenotípicas ADA y 6-PGD, tal como se detalla a continuación.

A.1. Soluciones tampón empleadas.

Tampón fosfato 0.3 M, pH 6.15 (cubeta anódica)

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	46.8 g
Agua destilada c.s.p.	1000 ml
Ajustar a pH 6.15 con K_2HPO_4	

Tampón fosfato 0.06 M, pH 6.20 (cubeta catódica)

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	9.36 g
Agua destilada c.s.p.	1000 ml
Ajustar a pH 6.20 con K_2HPO_4	

Tampón fosfato 0.01 M, pH 6.8 (preparación del gel)

NaH_2PO_4	1.37 g
Agua destilada c.s.p.	1000 ml
Ajustar a pH 6.8 con K_2HPO_4	

Tampón fosfato 0.3 M, pH 6.20 (revelado ADA)

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	46.8 g
Agua destilada c.s.p.	1000 ml
Ajustar a pH 6.8 con K_2HPO_4	

Tampón TRIS 0.1 M, pH 8 (revelado ADA)

TRIS (hidroximetil)-aminometano	12.14 g
Agua destilada c.s.p.	1000 ml

Ajustar a pH 8 con HCl al 37.5%

A.2. Preparación del gel.

En un matraz se prepara una solución de almidón (Connaught Lab., Canadá) al 12 % en tampón fosfato 0.01 M y se lleva hasta la ebullición agitando constantemente. A continuación se aplica el vacío para evitar la formación de burbujas de aire y se vierte uniformemente sobre un molde de dimensiones 12 x 24 x 0.6 cm, preparado previamente con dos marcos de plástico sujetos a un soporte de vidrio. El gel se deja enfriar a temperatura ambiente durante una hora y luego se conserva a 4 °C, durante 4 horas, a fin de estabilizar la temperatura antes de la migración.

A.3. Procedimiento de la electroforesis.

Los hemolizados obtenidos a partir de las muestras de sangre (pág. 16) se insertan en incisiones realizadas sobre el gel a 8 cm del extremo catódico, utilizando rectángulos (0.5 x 0.6 cm) de papel Whatman N°3.

Una vez aplicadas las muestras, se llenan las cubetas con sus respectivos tampones y se conectan a los extremos del gel mediante puentes de papel de filtro. El gel se dispone de tal manera que quede comprendido entre dos placas refrigeradas por agua corriente a 4 °C para evitar el excesivo calentamiento del mismo, iniciándose a continuación la electroforesis. Las condiciones de migración fueron: 4.6 V/cm, durante un tiempo de 18 horas. En estas condiciones, los isoenzimas ADA se desplazan hacia el ánodo.

Finalizada la electroforesis se corta el gel horizontalmente por la mitad y se procede a la tinción específica de los isoenzimas ADA en una parte del gel. La otra parte se utilizó para la identificación de las variantes de la 6-PGD.

A.4. Revelado

Las bandas de actividad ADA se ponen de manifiesto mediante una serie de reacciones enzimáticas desencadenadas a partir del producto de la reacción catalizada por la adenosindeaminasa, tal como se indica en la figura 4.3.

La inosina producida en las zonas de actividad ADA se convierte en hipoxantina en presencia de nucleósido fosforilasa y fosfato. La hipoxantina es oxidada por la acción de la xantinoxidasa y durante esta reacción se produce la reducción de la sal de tetrazolio MTT a formazán insoluble que es de color azul. Esta última reacción está catalizada por el metosulfato de fenazina (PMS).

La técnica empleada consiste en cubrir la cara interna de la mitad del gel de almidón con un gel de agar que lleva incorporado una solución con los enzimas necesarios para que se verifiquen las reacciones mencionadas.

Para ello se preparan 24 ml de gel de agar al 0.5 % en tampón TRIS 0.1 M, pH 8.0, calentando hasta la ebullición. Se deja enfriar el gel hasta una temperatura de unos 47 °C y entonces se le añade una solución preparada con:

Tampón fosfato 0.3 M, pH 6.20	2 ml
Xantinoxidasa (Boehringer)	0.02 ml
Nucleósidofosforilasa (Boehringer)	0.02 ml
Adenosina (Sigma)	24 mg
MTT (Sigma)	6 mg
PMS (Sigma)	3 mg

A continuación se vierte la mezcla sobre el gel de almidón y se incuba a 37 °C durante aproximadamente una hora. Las zonas de actividad ADA se destacan en el gel como bandas de color azul-violeta (figura 4.4)

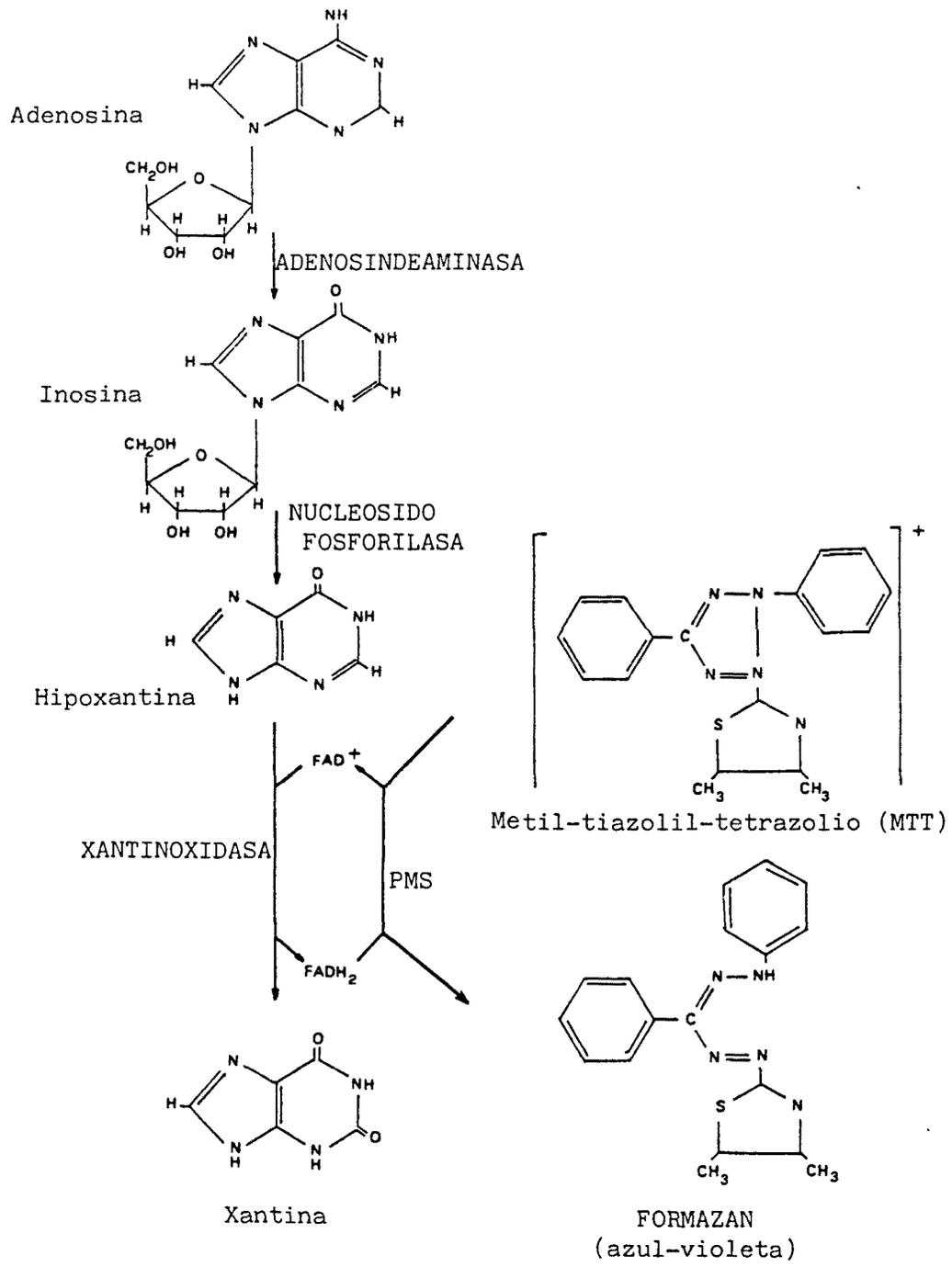


Figura 4.3: Reacciones enzimáticas que tienen lugar en el proceso de revelado de los isoenzimas de la adenosindeaminasa.

B. Métodos estadísticos.

Las frecuencias génicas han sido calculadas a partir de los resultados fenotípicos según el método de "recuento de genes", utilizando las fórmulas indicadas anteriormente (véase página 18).

Figura 4.4.: Fenotipos ADA mediante electroforesis en gel de almidón.



4.2.3. RESULTADOS

Los datos obtenidos para el sistema ADA en la muestra de población de la isla de Menorca figuran en el cuadro 4.1. En él se indican los valores fenotípicos observados y esperados así como las frecuencias de los alelos ADA¹ y ADA² con sus desviaciones típicas.

La similitud entre las frecuencias empíricas y las teóricas para los distintos fenotipos ADA, permite admitir que la serie estudiada reúne las condiciones exigidas por la ley de Hardy-Weinberg.

Entre los 340 individuos analizados, sólo se ha encontrado un homocigoto para el alelo ADA², lo que representa una proporción del fenotipos ADA 2-2 del 0.29 % con respecto al total de la muestra.

Cuadro 4.1: Sistema ADA. Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.	Fr. Esp.	χ^2
1-1	311 (91.47 %)	310.66 (91.37 %)	0.0004
2-1	28 (8.24 %)	28.68 (8.44 %)	0.0039
2-2	1 (0.29 %)	0.66 (0.19 %)	
Total	340	340.00	0.0043*

Frecuencias génicas

ADA ¹	0.9559	±	0.0079
ADA ²	0.0441	±	0.0079

* $\chi^2 = 0.0043$, $P = 0.95 - 0.90$, para 1 g.d.l.

4.2.4 COMPARACIONES

En el cuadro 4.2 se indican los datos obtenidos para el sistema adenosindeaminasa en diversas poblaciones del Mediterráneo y del Centro y Norte de Europa, así como los resultados de la comparación de cada una de ellas con la serie menorquina.

A. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones de la Península Ibérica.

Los datos de que se dispone sobre el polimorfismo ADA en la Península Ibérica corresponden a nueve series españolas y una portuguesa, hallándose incluidos en el cuadro 4.2. Asimismo, la figura 4.5 muestra gráficamente la distribución de las frecuencias del alelo ADA¹ en los distintos grupos peninsulares.

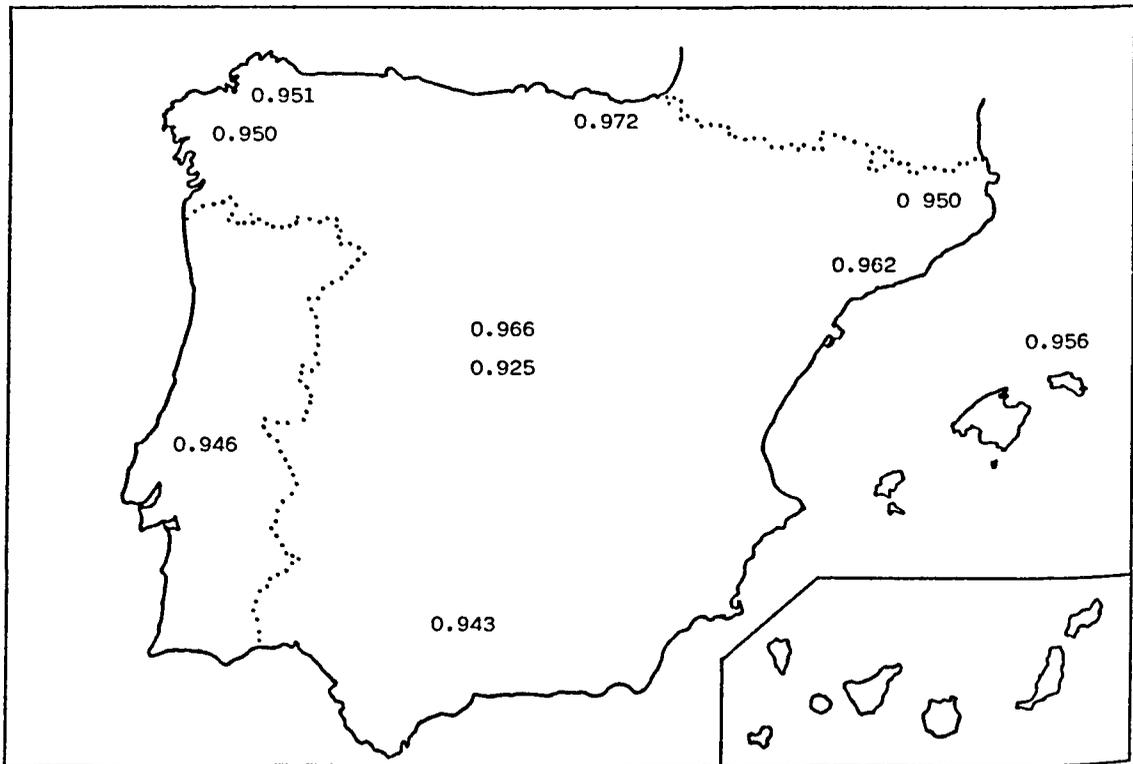


Figura 4.5: Distribución del alelo ADA¹ en diversas poblaciones de la Península Ibérica.

Cuadro 4.2: Polimorfismo ADA en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	fenotipos			ADA ¹	ADA ²	X ² (HW)	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
		1-1	2-1	2-2					
<u>ALEMANIA</u>									
Alemania Occidental	2377	2104	268	5	0.942	0.058	0.04	2.91 (2 g.l.)	Walter et al., 1978
Berlin	500	443	56	1	0.942	0.058	0.01	1.81 (1 g.l.)	Lefèvre y Niebuhr, 1970
Berlin	1067	948	117	2	0.943	0.057	0.02	1.89 (1 g.l.)	Radam y Strauch, 1971
Freiburg	302	257	44	1	0.924	0.076	0.01	6.37 (1 g.l.)	Tariwerdian y Ritter, 1969b
Giessen	204	189	14	1	0.961	0.039	0.03	0.24 (1 g.l.)	Bhasin y Fuhrmann, 1972
Göppinger/Stuttgart	435	383	50	2	0.938	0.062	0.00	2.39 (1 g.l.)	Sonneborn y Renninger, 1970
Hamburg	861	753	105	3	0.936	0.064	0.00	3.89 (1 g.l.)	Goedde et al., 1970
Hessen	579	522	56	1	0.950	0.050	0.00	0.44 (1 g.l.)	Renninger y Bimboese, 1970
Lübeck	212	195	16	1	0.958	0.042	0.02	0.04 (1 g.l.)	Seth y Berndt, 1973
Marburg/Tübingen	3346 (1,2)	2937	398	9	0.938	0.062	1.36	4.07 (2 g.l.)	Ritter et al., 1971
Nordrhein-Westfalen	469	411	57	1	0.937	0.063	0.01	3.02 (1 g.l.)	Walter et al., 1979
Rheinland-Pfalz	631	559	69	3	0.941	0.059	0.01	1.97 (1 g.l.)	Walter et al., 1979
Saarland	1153	1029	123	1	0.946	0.054	0.02	1.41 (1 g.l.)	Walter et al., 1979
Schleswig-Holstein E.	1115	984	128	3	0.940	0.060	0.01	2.76 (1 g.l.)	Heide y Petersen, 1973
Schleswig-Holstein C.	952	848	104	0	0.945	0.055	0.09	1.56 (1 g.l.)	Heide y Petersen, 1973
Schleswig-Holstein O.	194	182	11	1	0.966	0.034	0.05	0.96 (1 g.l.)	Heide y Petersen, 1973
<u>AUSTRIA</u>									
Viena	674	585	86	3	0.932	0.068	0.00	4.80 (1 g.l.)	Wüst, 1971b
Viena	250	219	31	0	0.938	0.062	0.03	2.36 (1 g.l.)	Wüst, 1971a
<u>BELGICA</u>									
Liège	2074	1872	208	4	0.948	0.052	0.52	0.93 (1 g.l.)	Brocteur et al., 1980
<u>BULGARIA</u>									
Sofia	138	103	32	3	0.862	0.138	0.01	23.98 (1 g.l.)	Ananthkrishnan y Walter, 1972
Sofia	402				0.944	0.056			Popvassilev et al., 1973

POBLACION	N	1-1	2-1	2-2	ADA ¹	ADA ²	X ² (HW)	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
<u>CHECOSLOVAQUIA</u>									
Praga	360	330	29	1	0.957	0.043	0.00	0.01 (1 g.l.)	Herzog y Bohatova, 1973
<u>DINAMARCA</u>									
Daneses	1321	1164	153	4	0.939	0.061	0.19	3.06 (1 g.l.)	Dissing y Knudsen, 1970
Copenhague	624				0.944	0.056			Sorensen, 1972
Aarhus	247	214	33	0	0.933	0.067	0.04	3.53 (1 g.l.)	Lamm, 1971
<u>ESPAÑA</u>									
Andalucía	218	193	25	0	0.943	0.057	0.02	1.31 (1 g.l.)	Goedde et al., 1972
Barcelona	238	221	16	1	0.962	0.038	0.03	0.38 (1 g.l.)	Moral y Panadero, 1984
Galicia	234	212	21	1	0.951	0.049	0.01	0.13 (1 g.l.)	Goedde et al., 1972
Galicia	1086	980	104	2	0.950	0.050	0.01	0.46 (1 g.l.)	Carracedo y Concheiro, 1983
Gerona	290	262	27	1	0.950	0.050	0.00	0.24 (1 g.l.)	Moreno y Moral, 1983
Menorca	340	311	28	1	0.956	0.044	0.00	----	Presente estudio
Meseta Central	160	149	11	0	0.966	0.034	0.00	0.40 (1 g.l.)	Goedde et al., 1972
Vascos	282	266	16	0	0.972	0.028	0.00	1.87 (1 g.l.)	Goedde et al., 1972
Espanoles (Alemania)	187	159	28	0	0.925	0.075	0.05	5.19 (1 g.l.)	Brinkmann et al., 1973
<u>FINLANDIA</u>									
Finlandeses	404	328	75	1	0.905	0.095	0.12	16.10 (1 g.l.)	Eriksson et al., 1971
<u>FRANCIA</u>									
Paris	710	653	55	2	0.958	0.042	0.01	0.08 (1 g.l.)	Sege, 1977
Pirineos. Barèges	386	324	51	11	0.905	0.095	1.00	12.43 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Pirineos. Baronnies	523 ⁽¹⁾	482	38	2	0.960	0.040	0.04	0.13 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Pirineos. Capcir	190	161	27	2	0.918	0.082	0.02	5.67 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Pirineos. Ouzom	285 ⁽³⁾	275	9	0	0.984	0.016	0.00	6.68 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Pirineos. Pays de Sault	464	396	60	8	0.918	0.082	0.39	8.37 (2 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Rennes	413 ⁽⁵⁾	379	24	9	0.949	0.051	1.71	7.36 (2 g.l.)	De Bosschere et al., 1979
Toulouse	164	148	16	0	0.951	0.049	0.01	0.20 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
<u>GRECIA</u>									
Macedonia	101	81	20	0	0.901	0.099	0.06	10.02 (1 g.l.)	Stamatoyannopoulos et al., 1975

POBLACION	N	1-1	2-1	2-2	ADA ¹	ADA ²	X ² (HW)	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
Griegos	211	178	33	0	0.922	0.078	0.06	6.59 (1 g.l.)	Stamatoyannopoulos et al., 1975
Griegos	314	260	52	2	0.911	0.089	0.01	11.07 (1 g.l.)	• Dettler et al., 1970
<u>HUNGRIA</u>									
Húngaros	1234				0.938	0.062			Szabo et al., 1978
Oeste	794				0.899	0.101			Sitzmann et al., 1978
<u>INGLATERRA</u>									
Ingleses	580	513	66	1	0.941	0.059	0.02	2.09 (1 g.l.)	Spencer et al., 1968
Ingleses	1353	1223	127	3	0.951	0.049	0.00	0.37 (1 g.l.)	Hopkinson et al., 1969
Northumberland	469	407	61	1	0.933	0.067	0.02	4.34 (1 g.l.)	Papiha y Roberts, 1972
Islas Orkney (Westray)	408				0.982	0.018			Welch et al., 1973
Is. Orkney (N. Ronaldsay)	56				0.902	0.098			Welch et al., 1973
Isla Man	298	254	43	1	0.924	0.076	0.01	6.09 (1 g.l.)	Mitchell et al., 1982
Cumbria	633	563	64	6	0.940	0.060	0.21	1.55 (1 g.l.)	Roberts et al., 1981
Irlanda del Norte	318	281	37	0	0.942	0.058	0.04	1.75 (1 g.l.)	Tillis, 1977
<u>IRLANDA</u>									
Irlandeses	1215	1084	122	9	0.942	0.058	0.20	1.87 (2 g.l.)	van den Branden et al., 1971
Eire	1698	1519	168	11	0.944	0.056	6.82	1.54 (2 g.l.)	Tillis, 1977
Connaught	346	306	38	2	0.939	0.061	0.01	1.74 (1 g.l.)	Tillis, 1977
Leinster	646	582	59	5	0.947	0.053	0.17	0.49 (1 g.l.)	Tillis, 1977
Munster	409	365	40	4	0.941	0.059	0.02	1.04 (1 g.l.)	Tillis, 1977
Ulster	205	184	21	0	0.949	0.051	0.02	0.45 (1 g.l.)	Tillis, 1977
<u>ITALIA</u>									
Bologna	276	228	46	2	0.909	0.091	0.00	10.94 (1 g.l.)	Beretta et al., 1977
L'Aquila	406	345	55	6	0.917	0.082	0.19	7.36 (1 g.l.)	Corbo et al., 1981
Roma	320	264	55	1	0.911	0.089	0.05	11.82 (1 g.l.)	Scozzari et al., 1970
Cerdeña	1615	1424	188	3	0.940	0.060	1.55	3.06 (1 g.l.)	Lucarelli et al., 1971
<u>NORUEGA</u>									
Noruegos	311				0.950	0.050			* Camoens et al., 1972

POBLACION	N	1-1	2-1	2-2	ADA ¹	ADA ²	X ² _(HW)	X ² * _(comp.)	REFERENCIAS
<u>POLONIA</u>									
Cracovia	609	538	70	1	0.941	0.059	0.02	2.27 (1 g.l.)	Turowska, 1975
Wroclaw	993 (3)	868	120	4	0.935	0.065	0.00	4.08 (1 g.l.)	Dobosz, 1983
<u>PORTUGAL</u>									
Portugueses	571 (3,4)	511	54	4	0.946	0.054	0.37	0.68 (1 g.l.)	Weissmann et al., 1980
<u>SUECIA</u>									
Suecos (Finlandia)	397	351	42	4	0.937	0.063	0.14	1.87 (1 g.l.)	Eriksson et al., 1971
<u>SUIZA</u>									
Suizos	6064 (2)	5828	763	12	0.940	0.067	6.32	3.66 (2 g.l.)	Pflugshaupt et al., 1976
<u>UNION SOVIETICA</u>									
Rep. Maris	316	255	59	2	0.900	0.100	0.03	16.06 (1 g.l.)	Eriksson et al., 1971
<u>LAPONES</u>									
Finlandia	1154	851	290	13	0.863	0.137	4.62	47.77 (2 g.l.)	Eriksson et al., 1971
Noruega	600				0.848	0.152			* Camoens et al., 1972
Norte Suecia	187	151	32	4	0.893	0.107	0.11	12.83 (1 g.l.)	Beckman et al., 1971
<u>ISRAEL</u>									
Judios Ashkenazi	437				0.894	0.106			* Szeinberg et al., 1971
Judios Irak	291				0.851	0.149			* Szeinberg et al., 1971
Judios Irak	188	137	45	6	0.848	0.152	0.07	32.57 (1 g.l.)	Bonné-Tamir et al., 1978a
Judios Kurdos	101	66	34	1	0.822	0.178	0.22	42.83 (1 g.l.)	Tills et al., 1977
Judios Líbano	148	135	13	0	0.956	0.044	0.01	0.01 (1 g.l.)	Bonné-Tamir et al., 1977
Judios Marruecos	196	160	31	5	0.895	0.105	0.26	11.29 (1 g.l.)	Bonné-Tamir et al., 1978b
Judios Norte Africa	204				0.909	0.091			* Szeinberg et al., 1971
Judios Yemen	219				0.865	0.135			* Szeinberg et al., 1971
Judios Yemen	84	69	15	0	0.911	0.089	0.04	6.30 (1 g.l.)	Tills et al., 1977
Arabes de Israel	138				0.888	0.112			* Szeinberg et al., 1971
<u>TURQUIA</u>									
Turcos	566				0.904	0.096			* Altay et al., 1974

POBLACION	N	1-1	2-1	2-2	ADA ¹	ADA ²	X ² _(HW)	X ² _(comp.) *	REFERENCIAS
Turcos (Alemania)	198	165	33	0	0.917	0.083	0.07	8.12 (1 g.l.)	Brinkmann et al., 1973

- (1) Se encontró un individuo de fenotipo ADA: 3-1, no considerado en el cálculo de las frecuencias génicas.
(2) Se encontró un individuo de fenotipo ADA: 4-1, no considerado en el cálculo de las frecuencias génicas.
(3) Se encontró un individuo de fenotipo ADA: 5-1, no considerado en el cálculo de las frecuencias génicas.
(4) Se encontró un individuo de fenotipo ADA: 5-2, no considerado en el cálculo de las frecuencias génicas.
(5) Se encontró un individuo de fenotipo ADA: 6-1, no considerado en el cálculo de las frecuencias génicas.

* Las variantes se han añadido al grupo menos numeroso.

Nivel de significación 0.05, para 1 g.l., $\chi^2 = 3.84$.

Nivel de significación 0.05, para 2 g.l., $\chi^2 = 5.99$.

• Cit. Mourant et al., 1976.

* Cit. Tills et al., 1983.

La amplitud de variación del alelos ADA¹ en las poblaciones consideradas oscila entre 0.925 (españoles residentes en Alemania) y 0.972 (vascos), situándose los valores restantes muy próximos a 0.95.

La frecuencia de ADA¹ encontrada en la serie de Menorca (ADA¹ = 0.956) es del mismo orden que la mayoría de las descritas en otros grupos peninsulares.

Si se considera la homogeneidad de la serie global formada por las nueve muestras españolas, las diferencias se sitúan en el límite de significación del 5 % ($\chi^2 = 15.746$; $P \approx 0.05$; 8 g.d.l.). Tampoco se observa heterogeneidad si se incluye en el total la serie portuguesa ($\chi^2 = 15.988$; $P = 0.10 - 0.05$; 9 g.d.l.).

Al comparar las muestras peninsulares, dos a dos, mediante la prueba de la χ^2 (cuadro 4.3), se observa que la serie menorquina sólo difiere estadísticamente con el grupo de españoles residentes en Alemania. Asimismo, se aprecia heterogeneidad entre las dos muestras que presentan los valores extremos (españoles residentes en Alemania y Vascos) y otros grupos peninsulares.

Cuadro 4.3: Sistema ADA. Test de homogeneidad entre distintas muestras de la Península Ibérica.

Andalucía	1.312																		
Barcelona	0.367	2.545																	
Galicia (1972)	0.130	0.517	0.794																
Galicia (1983)	0.458	0.586	1.587	0.028															
Gerona	0.241	0.438	1.058	0.010	0.003														
Meseta Central	0.405	2.259	0.010	0.791	1.365	1.007													
Vascos	1.873	5.483	0.469	2.605	4.603	3.192	0.257												
Españoles (Alema.)	5.193	1.087	6.782	3.083	4.602	3.103	5.668	11.438											
Portugal	0.681	0.271	1.852	0.116	0.078	0.062	1.602	4.851	3.190										
Menorca																			
Andalucía																			
Galicia (1972)																			
Galicia (1983)																			
Gerona																			
Meseta Central																			
Vascos																			
Portugal																			

Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $\chi^2 = 3.841$

B. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones circunmediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

En la figura 4.6 se muestra gráficamente la distribución de los valores ADA¹ en el área mediterránea. En estas poblaciones, el rango de variación de dicho alelo oscila entre 0.984 (V. Ouzom, Pirineos, Francia) y 0.822 (Judíos kurdos de Israel). Asimismo, en esta zona geográfica puede apreciarse una distribución particular del gel ADA¹, localizándose, en general, las frecuencias más bajas (< 0.90) en la parte más oriental (Oriente Próximo), y las más elevadas (> 0.95) en los grupos del Mediterráneo Occidental. Hay que señalar, sin embargo, que la total ausencia de datos para este sistema en poblaciones norteafricanas, no permite obtener una visión completa de la repartición mediterránea del alelo ADA¹.

La frecuencia de ADA¹ de la serie menorquina (ADA¹ = 0.956) queda situada dentro de los valores más elevados de esta zona geográfica, propios del Mediterráneo Occidental.

En las poblaciones del Norte y Centro de Europa , las frecuencias de ADA¹ oscilan entre 0.982 (Islas Orkney, Reino Unido) y 0.848 (Lapones de Noruega), apreciándose, en general, un predominio de los valores comprendidos entre 0.90 y 0.95 (figura 4.7).

Mediante el test de χ^2 se han comparado los datos de la muestra de Menorca con los de otras poblaciones europeas y mediterráneas, indicándose los resultados en el cuadro 4.2. Las diferencias resultan significativas con los lapones y algunos grupos centroeuropeos. Entre las poblaciones mediterráneas cabe destacar las diferencias con las series pirenaicas así como con las de Italia, Grecia y Oriente Próximo.

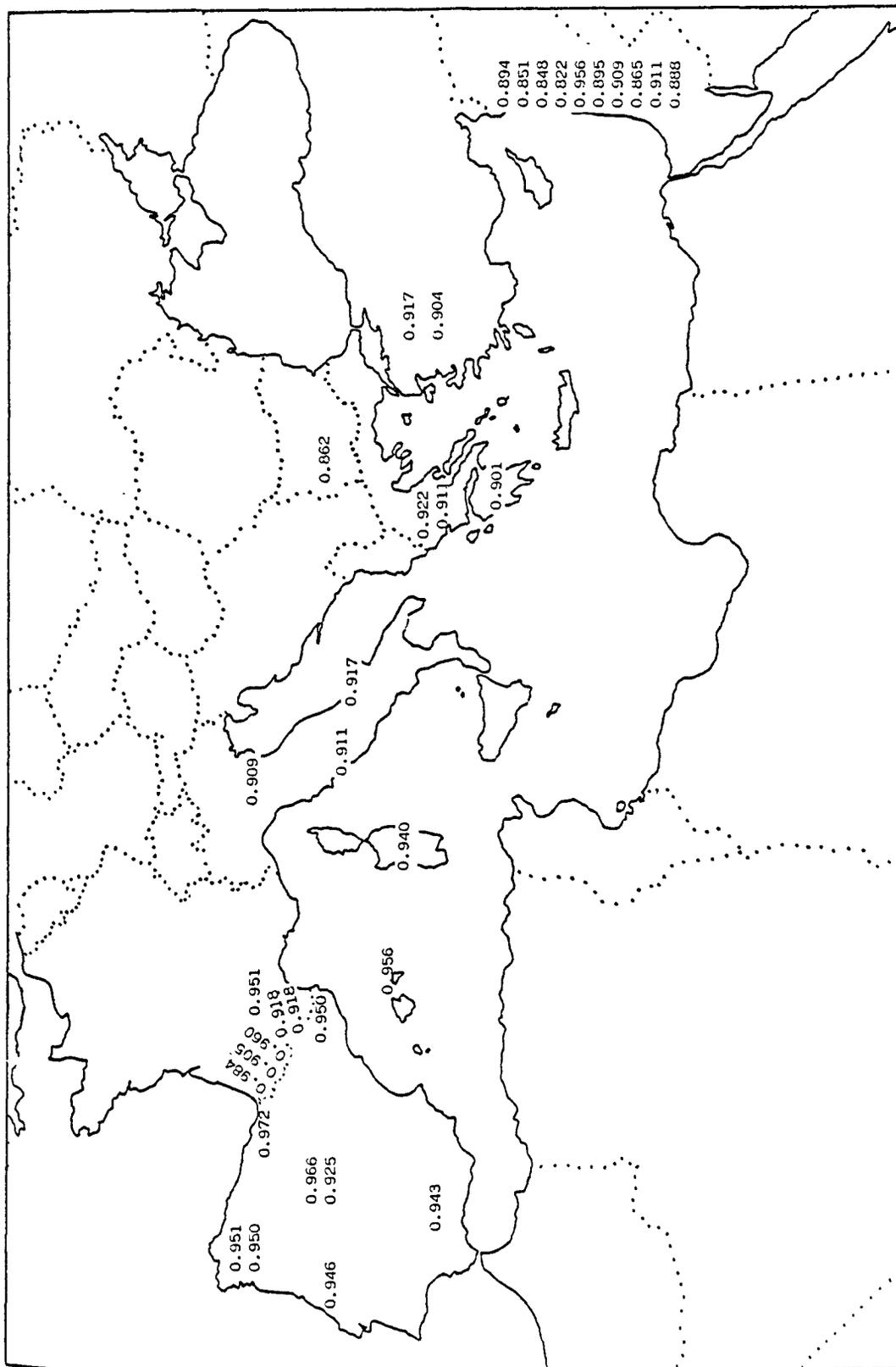


Figura 4.6 : Distribución del alelo ADA¹ en diversas poblaciones mediterráneas.

4.2.5. DISTRIBUCION MUNDIAL DEL SISTEMA ADENOSINDEAMINASA

En el cuadro 4.4 figura una relación de las frecuencias de ADA¹ obtenidas en diversas poblaciones africanas, americanas, asiáticas y de oceanía que junto con las anteriormente incluídas en el cuadro 4.2, permite una aproximación al conocimiento de la distribución mundial del polimorfismo ADA.

En el continente africano sólo se dispone de datos referentes a poblaciones sudsafricanas, con frecuencias de ADA¹ (0.97-1.00) superiores a las europeas.

En América, los márgenes de variación de este alelo son muy estrechos, presentando los amerindios y esquimales valores ADA¹ elevados (0.97-1.00), del mismo orden que los encontrados en los négridos de África.

En las poblaciones asiáticas, las frecuencias del alelo ADA¹ oscilan entre 0.803 en los Arora del Norte de la India y 0.981 en Kuwait. Con respecto a los valores europeos, en los grupos de oriente Medio y de la India se observa, en general, un predominio de los valores sensiblemente más bajos (ADA¹ < 0.90), mientras que en Japón y China se presentan frecuencias más elevadas.

En Oceanía se aprecia la mayor dispersión de los valores ADA¹ con un máximo de 1.00 en Australianos y un mínimo de 0.706 en Tai-rora (Nueva Guinea).

La figura 4.8 resume gráficamente a lo largo de una escala vertical, la distribución mundial de las frecuencias del alelo ADA¹, que han sido agrupadas en siete regiones geográficas. El análisis de los resultados representados en dicha figura permiten establecer algunas consideraciones al respecto:



Cuadro 4.4 : Frecuencias de ADA¹ en diversos grupos poblacionales.

POBLACION	N	ADA ¹	REFERENCIAS
<u>A F R I C A</u>			
<u>AFRICA CENTRAL</u>			
Senegal. Dakar	200	1.000	Raymondjeau et al., 1975
Camerún	280	1.000	Goedde et al., 1979
Uganda y Kenia	115	0.983	Branden et al., 1971
Burundi. Tutsis (Ruanda)	326 ⁽¹⁾	0.989	Le Gall et al., 1982
Burundi. Tutsis	389 ⁽¹⁾	0.986	Le Gall et al., 1982
Burundi. Bantus (Hutus)	447 ⁽²⁾	0.997	Le Gall et al., 1982
Burundi. Bantus (Zaire)	118	1.000	Le Gall et al., 1982
Tanzania	428	0.993	Branden et al., 1971
Tanzania. Bantus Sukuma	105	0.986	Roberts y Papiha, 1978
Uganda. Baganda (Kampala)	199 ⁽³⁾	0.995	Roberts et al., 1977
Angola	150	1.000	* Spielmann et al., 1973
PIGMEOS. Aka	898	1.000	Vergnes et al., 1979
<u>AFRICA SUR</u>			
Namibia. Basters de Rehoboth	120	0.975	Nurse et al., 1982
Sudafrica. Bantus Xhosa	276	0.996	Weissmann, 1983
Sudafrica. Bantus Ndebele	163	0.994	Hitzeroth et al., 1981
Sudafrica. Bantus Norte Sotho (Pedi)	261	0.998	Hitzeroth et al., 1981
Sudafrica. Bantus total	955	0.998	Hitzeroth et al., 1981
Sudafrica. Griqua	263	0.987	* Nurse y Jenkins, 1975
Mozambique. Negros Macua	140 ⁽⁵⁾	1.000	Renninger y Bimboese, 1970
Sudoeste Africa. Dama	92	0.995	Nurse et al., 1976
<u>A M E R I C A</u>			
<u>ESQUIMALES</u>			
Groenlandia	152	0.974	Eriksson et al., 1971
<u>AMERINDIOS</u>			
Amazonas Este. Ticuna	1763	0.999	Neel et al., 1980
Bolivia. Aymara	55	0.982	Henke y Spieker, 1979
Brasil Norte. Macushi	499	1.000	Neel et al., 1977
Brasil Norte. Wapishana	615 ⁽⁴⁾	1.000	Neel et al., 1977
Guayana Francesa. Emerillon	55	1.000	Tchen et al., 1978
Guayana Francesa. Wayampi	237	1.000	Tchen et al., 1978

(1) Se encontraron 5 individuos de fenotipo ADA: 5-1

(2) Se encontraron 2 individuos de fenotipo ADA: 5-1

(3) Se encontró un individuo ADA deficiente

(4) Se encontraron 2 variantes raras y 2 muestras sin actividad ADA.

(5) Se encontró 1 individuo de fenotipo ADA: 5-1.

POBLACION	N	ADA ¹	REFERENCIAS
Peru. Quecuas	158 ⁽¹⁾	0.984	* Modiano et al., 1972
Venezuela. Makiritare	146	1.000	• Weitkamp y Neel, 1970
Venezuela. Kuiva	104	1.000	Tchen et al., 1979
Venezuela. Yanomama	669	1.000	• Weitkamp y Neel, 1970
<u>A S I A</u>			
<u>AFGANISTAN</u>			
Tajik	310 ⁽²⁾	0.875	Goedde et al., 1977
Pushtu	210 ⁽³⁾	0.825	Goedde et al., 1977
Hazara	174	0.899	Goedde et al., 1977
Usbek	124 ⁽⁴⁾	0.903	Goedde et al., 1977
Kabul	280	0.866	Papiha et al., 1977
<u>CHINA</u>			
Chinos	279	0.937	* Welch et al., 1975
<u>FILIPINAS</u>			
Filipinos	100	0.885	• Detter et al., 1970
Negrito	129	0.895	Omoto et al., 1978
<u>INDIA</u>			
<u>Norte de la India</u>			
Himachal Pradesh			
Distrito Lahul Thesil: Bodhs	37	0.905	Bhasin et al., 1983
Swangalas	11	0.864	Bhasin et al., 1983
Distrito Kulu: Brahmins	51	0.951	Bhasin et al., 1983
Rajputs	60	0.900	Bhasin et al., 1983
Scheduled castes	35	0.900	Bhasin et al., 1983
Distrito Kangra: Gaddi-Rajputs	144	0.927	Chahal et al., 1982
Brahmins	105	0.919	Papiha et al., 1982
Chowdhury	113	0.934	Papiha et al., 1982
Gaddi-Rajputs	76	0.928	Papiha et al., 1982
Chamar	42	0.893	Papiha et al., 1982
Nepali	23	0.913	Papiha et al., 1982
Distrito Chamba: Gaddi-Rajputs	70	0.900	Chahal et al., 1982
Gaddi-Brahmins	39	0.923	Chahal et al., 1982
Punjab			
Punjabi-Brahmins	106	0.906	* Singh et al., 1974
Punjabi-Khatttri	131	0.897	* Singh et al., 1974

(1) Se encontró un individuo de fenotipo variante ADA: X-1; X= variante sin identificar.

(2) Se encontró un individuo de fenotipo ADA: 4-1 y otro de fenotipo ADA: 4-2.

(3) Se encontró un individuo de fenotipo ADA: 4-1.

(4) Se encontraron 3 individuos de fenotipo ADA: 4-1, 2 ADA: 4-2 y 1 ADA: 6-1.

POBLACION	N	ADA ¹	REFERENCIAS
Punjabi-Arora	103	0.898	* Singh et al., 1974
Punjabi-Jats	149 ⁽¹⁾	0.889	* Singh et al., 1974
Total Punjabis	489 ⁽¹⁾	0.897	* Singh et al., 1974
Punjabis	140	0.889	* Papiha et al., 1972
Distrito Patiala: Jat-Sikhs	102	0.882	Papiha et al., 1982
Ramdasia-Sikhs	76	0.882	Papiha et al., 1982
Mahajan Agarwal	104	0.846	Papiha et al., 1982
Rajasthan			
Distrito Udaipur: Paliwal-Brahmins	63	0.825	Papiha et al., 1982
Rajputs	82	0.884	Papiha et al., 1982
Oswal Mahajan	99	0.899	Papiha et al., 1982
Bhil tribe	50	0.890	Papiha et al., 1982
Meghwal	73	0.897	Papiha et al., 1982
Meena	80	0.819	Papiha et al., 1982
Otros			
Arora	71	0.803	* Blake et al., 1971
Brahmins	61	0.910	* Blake et al., 1971
Khatri	78	0.885	* Blake et al., 1971
Rajputs	41	0.878	* Blake et al., 1971
Vaish	63	0.825	* Blake et al., 1971
Scheduled castes	83	0.874	* Blake et al., 1971
Miscelanea Hindus	31	0.936	* Blake et al., 1971
Muslims, Chistan y Sikhs	62	0.863	* Blake et al., 1971
Total	490	0.866	* Blake et al., 1971
<u>Oeste de la India</u>			
Gujarat			
Distrito Saurashtra. Vania Soni	70	0.886	Undevia et al., 1978
Distrito Gujarat. Vania Soni	76	0.862	Undevia et al., 1978
Total Vania Soni	146	0.873	Undevia et al., 1978
<u>Este de la India</u>			
Assam: Assamesse	136	0.920	* Goedde et al., 1972
Khasi	43	0.942	* Goedde et al., 1972
<u>Centro de la India</u>			
Madhya Pradesh			
Hindu	176	0.864	* Roberts et al., 1974
Muslims	163	0.868	* Roberts et al., 1974
Distrito Jhabua. Bhils	145	0.921	Papiha et al., 1978
<u>Sur de la India</u>			
Andhra Pradesh			
Distrito Srikakula. Savara	60	0.883	Rao et al., 1978

(1) Se encontró un individuo de fenotipo ADA: 3-1

POBLACION	N	ADA ¹	REFERENCIAS
<u>CEILAN</u>			
Sinhalese	154	0.857	* Roberts et al., 1972
<u>NEPAL</u>			
Nepaleses	64	0.883	* Branden et al., 1971
<u>BANGLADESH</u>			
	200	0.903	* Papiha et al., 1975
<u>INDONESIA</u>			
Bali	316	0.891	Breguet et al., 1982
Sumatra	188	0.912	* McDermid et al., 1973
<u>IRAN</u>			
Kurdos	182	0.882	* Branden et al., 1971
Kurdos (Baneh, Marivan)	77	0.929	Lehmann et al., 1973
kurdos (Sanandaj)	105	0.843	Lehmann et al., 1973
<u>JAPON</u>			
Nagasaki, Hiroshima	4021	0.973	Satoh et al., 1977
<u>KUWAIT</u>			
Suluba (Beduino)	52	0.981	Al-Nassar et al., 1981
Ajman (Beduino)	51	0.941	Al-Nassar et al., 1981
Población general	89	0.843	Al-Nassar et al., 1981
<u>MALASIA</u>			
Malayos	282	0.920	Yip et al., 1979
Malayos	325	0.885	* Welch et al., 1975
Chinos	260	0.898	Yip et al., 1979
Chinos	279	0.937	* Welch et al., 1975
Hindues	266	0.878	Yip et al., 1979
Hindues	340	0.853	* Welch et al., 1975
Oeste. Orang Asli: Semai	220	0.975	Welch et al., 1978
Semelai	174	0.897	Welch et al., 1978
Temuan	178	0.885	Welch et al., 1978
Jakun	252	0.972	Welch et al., 1978
Total	824	0.938	Welch et al., 1978
Borneo. Kadazans	283	0.942	Tan et al., 1979
Este: Sarawak. Dayak Land	282	0.845	Ganesan et al., 1976
Dayak Sea	188	0.909	Ganesan et al., 1976
<u>TAILANDIA</u>			
Norte	616	0.918	* Sanpitak et al., 1972
<u>O C E A N I A</u>			
<u>AUSTRALIA</u>			
Ynendumu	64	1.000	* Omoto et al., 1972

POBLACION	N	ADA ¹	REFERENCIAS
<u>NUEVA GUINEA. PAPUA</u>			
Highlands Este: Gahuku-Asaro-Bena Bena	178	0.919	Mourant et al., 1982
Kamano	138	0.880	Mourant et al., 1982
Yagaria	421	0.830	Mourant et al., 1982
Keigana	102	0.892	Mourant et al., 1982
Fore	110	0.873	Mourant et al., 1982
Agarabe	49	0.755	Mourant et al., 1982
Auyana	49	0.755	Mourant et al., 1982
Tairora	51	0.706	Mourant et al., 1982
Distrito Morobe: Guhu Samane	46	0.924	Booth et al., 1981
Weri	90	0.933	Booth et al., 1981
Distrito Madang: Mugil	82	0.915	Booth et al., 1982
Bilbil	43	0.977	Booth et al., 1982
Valle Gogol	35	1.000	Booth et al., 1982
Isla Karkar: Waskia	832 ⁽¹⁾	0.901	Booth et al., 1982
Takia	289	0.825	Booth et al., 1982
Provincia Salomon. Isla Buka	80	0.956	McLoughlin et al., 1982a
Highlands Oeste. Valle Jimi	385	0.864	Mourant et al., 1981
Papua Is. Karkar	811	0.879	* Branden et al., 1971
Papua Goroka	416	0.834	* Branden et al., 1971
<u>NUEVA GUINEA. IRIAN</u>			
Dani	258	0.903	* Kirk et al., 1973
<u>ISLAS CAROLINAS</u>			
Oeste	381	0.983	* Blake et al., 1973
<u>SAMOA</u>			
Samoyanos (Nueva Zelanda)	101	0.886	Booth et al., 1977

(1) Se encontró un individuo de fenotipo ADA: 3-1.

• Cit. Mourant et al., 1976.

* Cit. Tills et al., 1983.

1.- Los négridos, amerindios y esquimales presentan, en general las frecuencias más elevadas de ADA¹, quedando relativamente separados de las poblaciones europeas y asiáticas.

2.- El mayor volumen de datos sobre este sistema eritrocitario corresponde al continente europeo, siendo la mayoría de ellos bastante uniformes (0.90-0.96).

3.- En los tres grupos de poblaciones asiáticas (Extremo Oriente, Oriente Medio y la India) se observan amplitudes de variación solapadas con las de Europa, teniendo en promedio, la India y Oriente Medio valores ligeramente inferiores a los europeos.

4.- En Oceanía es donde se aprecia el mayor rango de variación del alelo ADA¹ que queda comprendido entre 1.00 y 0.706.

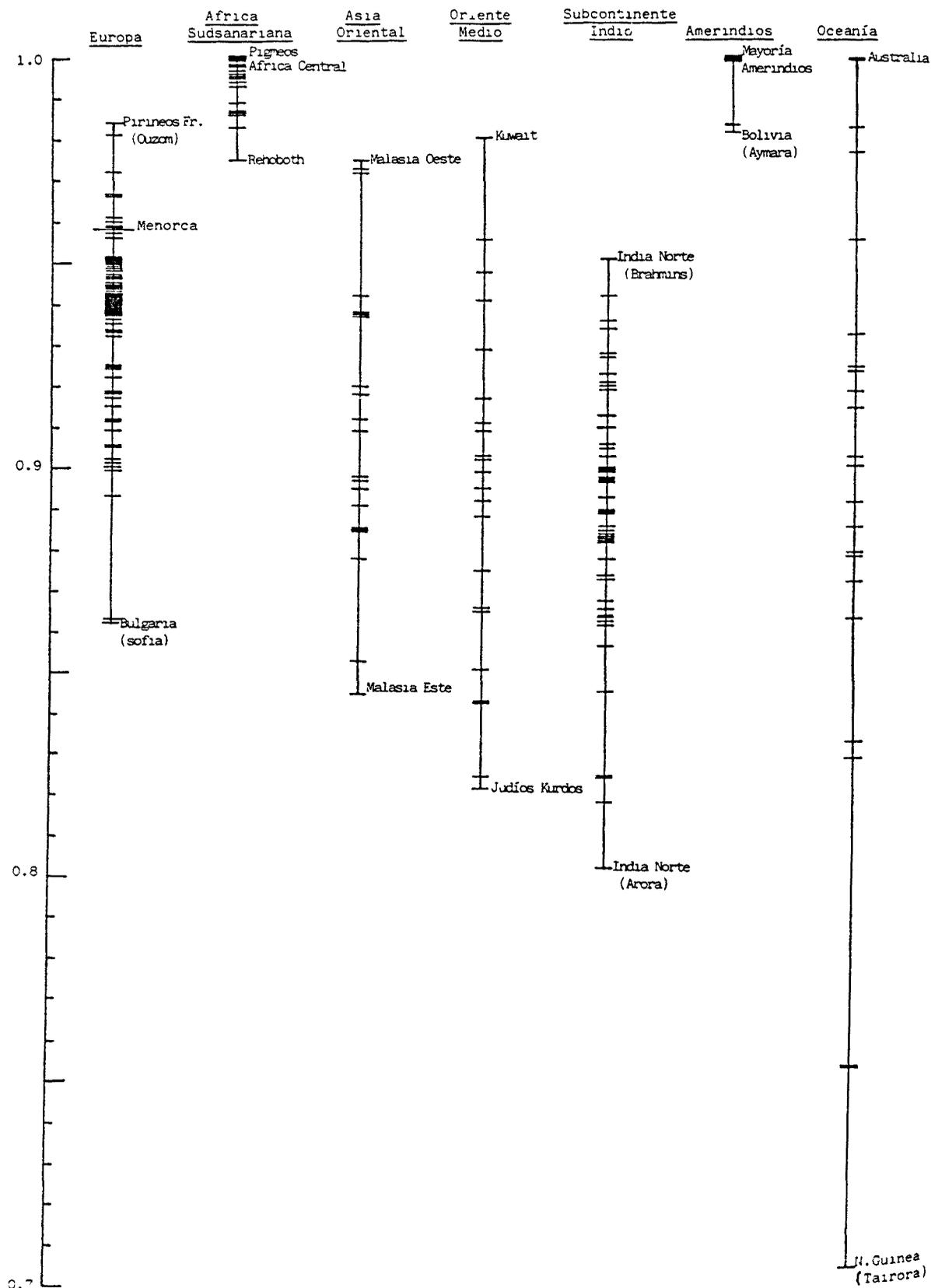
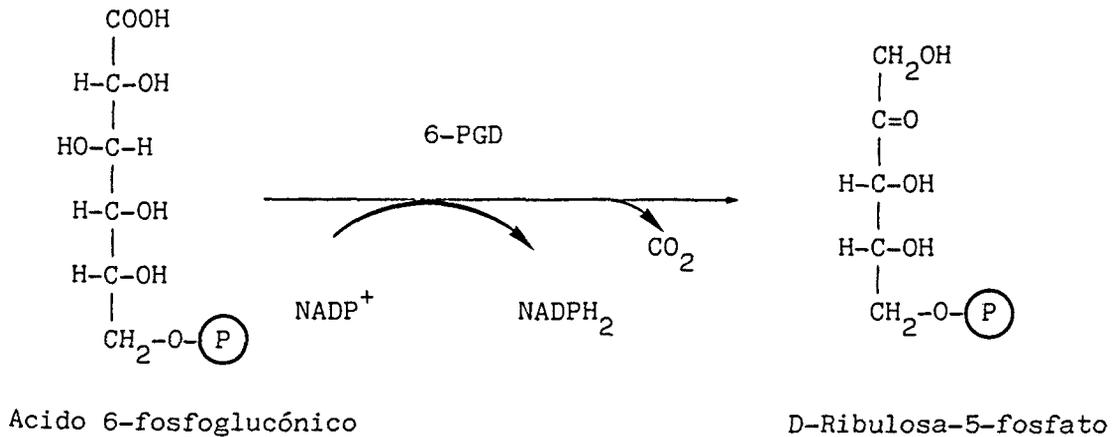


Figura 4.8 : Distribución mundial del alelo ADA¹.

4.3. 6-FOSFOGLUCONATODESHIDROGENASA (6-PGD; EC 1.1.1.44)

4.3.1. CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES Y GENETICAS

La 6-PGD es un enzima presente en numerosos tejidos, que interviene en la vía de la pentosafosfato (PPP) o de la hexosamonofosfato (HMP) del catabolismo de los glúcidos, donde cataliza la decarboxilación oxidativa del ácido 6-fosfogluconico (6-PG) a ribulosa-5-fosfato (R-5-P):



Desde el punto de vista metabólico esta reacción es importante en cuanto que suministra poder reductor en forma de NADP reducido necesario para procesos anabólicos y otras funciones importantes en el mantenimiento de la integridad de la estructura celular, así como ribulosa que, transformada en ribosa, puede ser utilizada para la síntesis de ácidos nucleicos.

A partir del análisis bioquímico de la 6-PGD eritrocitaria humana se ha establecido que este enzima, cuyo peso molecular aproximado es de 80.000 daltons, es un dímero compuesto por dos subunidades con un peso molecular de 40.000 daltons cada una.

En 1963, Fildes y Parr describieron por primera vez la variación electroforética de la 6-PGD eritrocitaria humana. Para designar a las variantes 6-PGD existen dos nomenclaturas, una que utiliza las letras A y B (Bowman et al., 1966), y otra, las letras A y C (Davidson, 1967; Parr y Fitch, 1967), siendo esta última la más ampliamente aceptada (Beckman, 1978).

El polimorfismo de la 6-PGD comprende tres fenotipos comunes A, AC y C, que muestran imágenes electroforéticas diferentes según la procedencia del enzima (eritrocitos o leucocitos), tal como se esquematiza en la figura 4.9.

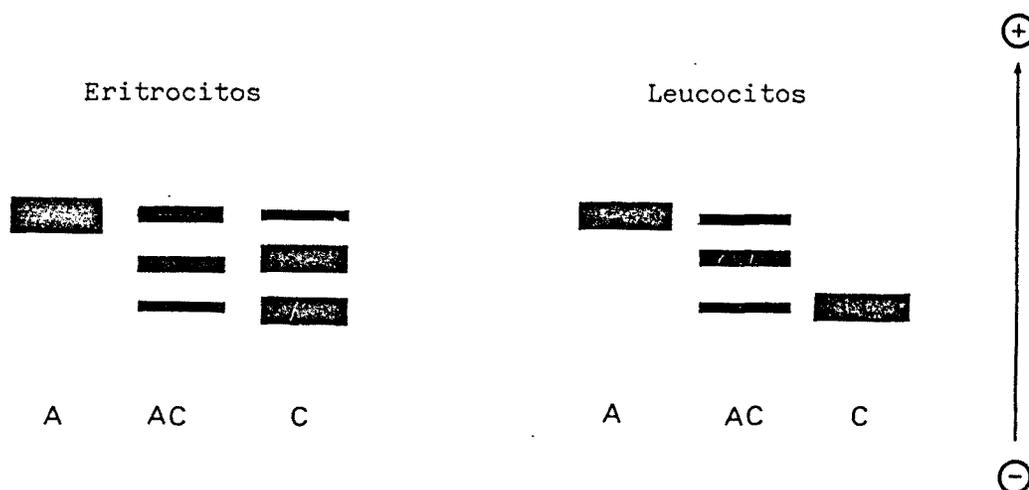


Figura 4.9: Esquema de los fenotipos comunes de la 6-PGD.

El fenotipo A es el más frecuente y consta de una banda única denominada a. El tipo AC presenta tres bandas (a, b y c) con diferentes intensidades, mientras que el fenotipo C muestra solamente una banda c en el enzima leucocitario y tres en los hematíes (fig. 4.9). La interpretación de la naturaleza heterogénea de este fenotipo C no está definitivamente establecida, habiéndose sugerido que dicha heterogeneidad podría ser debida a la interacción del enzima con NADP-hidrolasas del estroma, las cuales modificarían su estructura y actividad (Ajmar et al., 1968).

Los estudios familiares realizados demuestran que los tres fenotipos A, AC y C están controlados por dos alelos codominantes PGD^A y PGD^C de un locus perteneciente al cromosoma 1 humano (Parr y Ficht, 1967; Douglas et al., 1973). El alelo PGD^C parece estar asociado con una actividad enzimática ligeramente reducida (Parr, 1966).

Además de los tres fenotipos mencionados se han descrito numerosas variantes raras, unas identificables por su movilidad electroforética y otras que implican una disminución de la actividad enzimática. Entre las primeras se encuentran las variantes "Richmond", "Hackney", "Friendship", "Elcho", "Freiburg", "Singapore", "Wancoat", "Canberra", "Caspian", "Bombay", "Natal" y "Oshakati" (Beckman, 1978), las cuales muestran una movilidad electroforética característica y se atribuyen a la presencia de alelos raros que se presentan normalmente en heterocigosis con alguno de los alelos comunes.

Asociadas con una alteración de la actividad enzimática se han descrito cuatro variantes fenotípicas: "Ilford", "Newham", "Whitechapel" y "Dalston". Las dos primeras muestran una actividad reducida al 50 % de la normal y parecen ser debidas a la presencia de un alelo "silente", PGD^O , en combinación heterocigótica con PGD^A y PGD^C , respectivamente. Para la interpretación de las variantes "Whitechapel" y "Dalston", se ha propuesto la existencia de un nuevo alelo PGD^W , el cual en homocigosis PGD^W/PGD^W (Whitechapel) comporta una reducción de la actividad enzimática del 95-99 % con respecto a la normal, mientras que en forma heterocigótica PGD^A/PGD^W (Dalston) la actividad disminuye en un 25 % (Parr y Ficht, 1967).

Por otro lado, algunos estudios familiares realizados en casos de disminución de actividad 6-PGD, parecen sugerir la posible influencia de otros loci sobre el control de la cantidad de producto génico PGD (Giblett, 1969; Beckman, 1978).

Desde el punto de vista patológico se han descrito dos ejemplos de deficiencia parcial de 6-PGD asociados con anemia hemolítica (Beckman, 1978).

4.3.2. METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio.

La determinación electroforética de los fenotipos de la 6-PGD se ha llevado a cabo según el procedimiento descrito para el enzima ADA (pág. 295s). Una vez realizada la electroforesis se revelaron los isoenzimas 6-PGD sobre una de las mitades del gel de acuerdo con la técnica que se describe a continuación.

A.1. Solución tampón empleada.

Tampón TRIS 0.1 M, pH 7.5

TRIS (hidroximetil)-aminometano	12.1 g
Agua destilada c.s.p.	1000 ml
Ajustar a pH 7.5 con HCl al 37.5 %	

A.2. Revelado.

El proceso de identificación de las bandas con actividad 6-PGD se basa en la capacidad de este enzima para catalizar el primer paso de la secuencia de reacciones indicada en la figura 4.10. El NADPH₂ producido en la decarboxilación oxidativa del ácido 6-fosfogluónico, se utiliza para reducir la sal de tetrazolio MTT a formazán de color azul en presencia de metosulfato de fenazina (PMS).

La solución reveladora contiene:

Tampón TRIS, pH 7.5	12 ml
6-fosfogluconato sódico (Sigma)	10 mg
NADP (sal sódica) (Sigma)	2 mg
Cl ₂ Mg	25 mg

PMS (Sigma)	0.5 mg
MTT (Sigma)	5 mg

A continuación se vierte esta solución sobre el gel previamente cubierto con papel Whatman N°3 procurando que éste quede perfectamente empapado y se incuba a 37 °C, durante 15 minutos, en ambiente oscuro. Transcurrido este tiempo, se retira el papel y se añaden sobre el gel unas gotas de alcohol etílico al 50 % para evitar una sobretinción. Las zonas de actividad 6-PGD aparecen como bandas de color azul-violeta (figura 4.11).

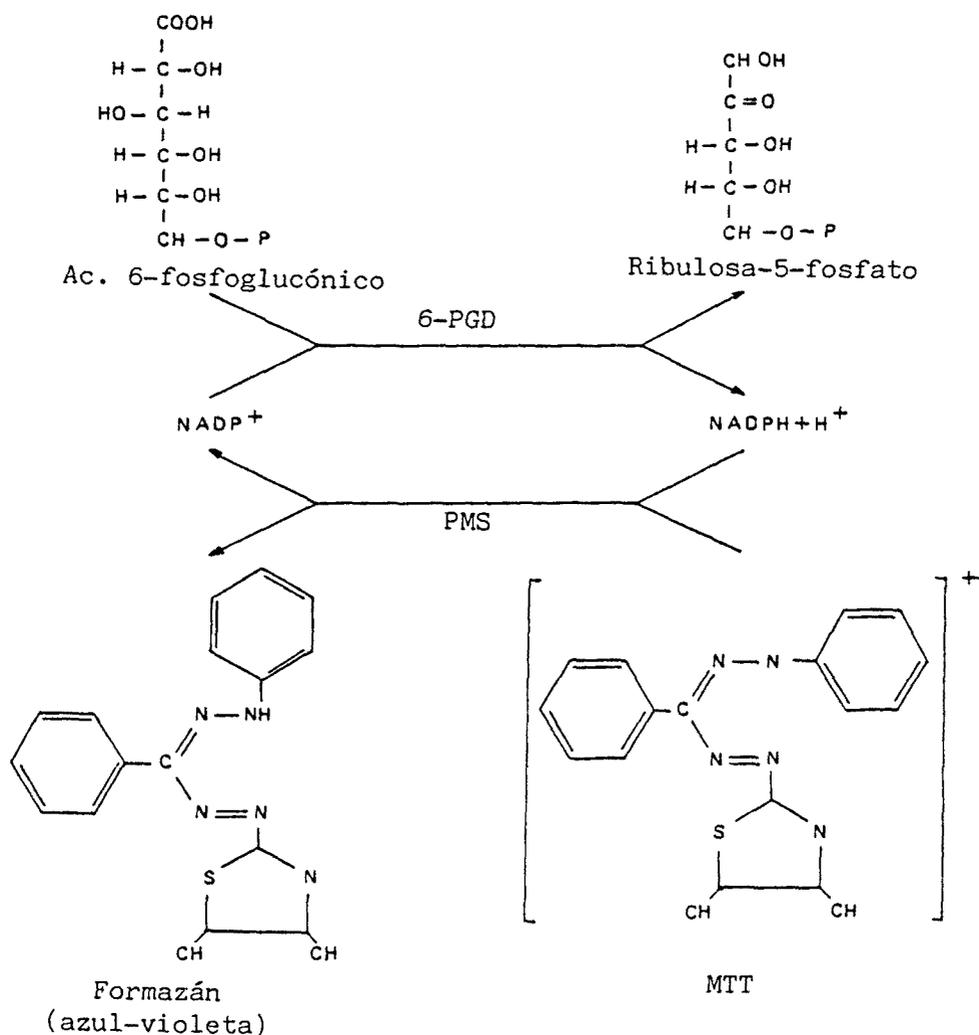


Figura 4.10: Reacciones enzimáticas que tienen lugar en el proceso de revelado de los isoenzimas de la 6-PGD.

B. Métodos estadísticos.

Dada la relación de codominancia existente entre los alelos PGD^A y PGD^C , se han calculado las frecuencias génicas y sus desviaciones típicas de acuerdo con las expresiones matemáticas indicadas en la página 18.

Figura 4.11: Fenotipos 6-PGD mediante electroforesis en gel de almidón.

4.3.3. RESULTADOS

En el cuadro 4.5. figuran los resultados para el sistema 6-PGD de la muestra de Menorca, indicándose en el mismo los valores fenotípicos observados y esperados así como las frecuencias alélicas con sus desviaciones típicas.

Cuadro 4.5: Sistema 6-PGD. Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.	Fr. Esp.	χ^2
A	316 (93.22 %)	316.39 (93.33 %)	0.0005
AC	23 (6.78 %)	22.22 (6.55 %)	0.0067
C	0 (0.00 %)	0.39 (0.12 %)	
Total	339	339.00	0.0072*

Frecuencias génicas

PGD ^A	0.9661 ± 0.0070
PGD ^C	0.0339 ± 0.0070

$\chi^2 = 0.0072$, $P = 0.95 - 0.90$, para 1 g.d.l.

Entre los individuos analizados el fenotipo más frecuente es el A seguido del AC, no habiéndose detectado ningún homocigoto PGD^C/PGD^C ni la presencia de otros alelos PGD de baja frecuencia.

La comparación entre los valores empíricos y teóricos correspondientes a los distintos fenotipos 6-PGD da como resultado que la serie considerada se halla en equilibrio Hardy-Weinberg.

4.3.4 COMPARACIONES

En el cuadro 4.6 figuran los resultados sobre el polimorfismo 6-PGD en diversas poblaciones circunmediterráneas y del Centro y Norte de Europa, así como su comparación con la serie de Menorca. Las frecuencias de los alelos PGD^A y PGD^C de todas las muestras se han calculado a partir de los tres fenotipos comunes (A, AC y C) cuyos valores absolutos se indican en dicho cuadro.

A. Comparación de la serie de Menorca con otras poblaciones de la Península Ibérica.

Los datos peninsulares de que se dispone corresponden a ocho grupos de población española y uno de vascos franceses (cuadro 4.6), mostrándose en la figura 4.12 la distribución geográfica de las frecuencias del alelo PGD^C en dichas poblaciones.

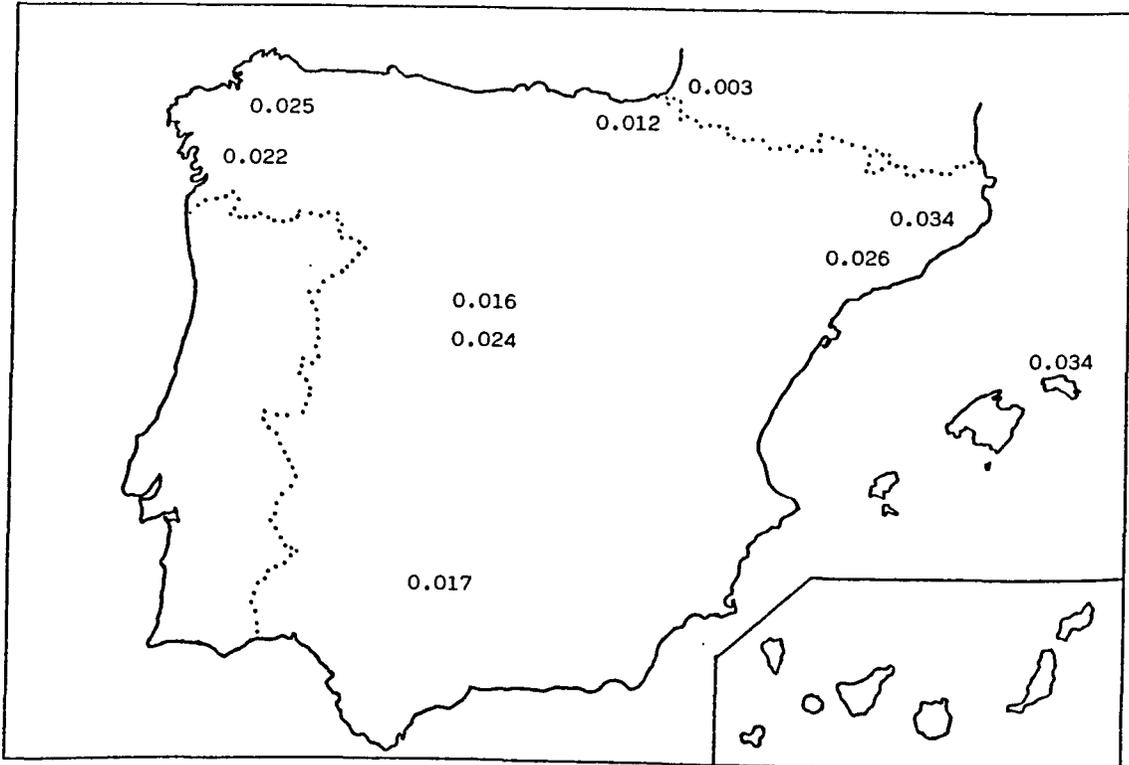


Figura 4.12: Distribución del alelo PGD^C en poblaciones de la Península Ibérica.

Cuadro 4.6: Polimorfismo 6PGD en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	fenotipos			PGD ^A	PGD ^C	x ² (HW)	x ² (comp.)	REFERENCIAS
		AA	AC	CC					
<u>ALEMANIA</u>									
Alemania Occidental	1611 (1)	1544	64	1	0.979	0.021	0.00	4.39 (1 g.l.)	Tariverdian et al., 1970
Berlin	1675 (2)	1591	78	1	0.976	0.024	0.00	1.76 (1 g.l.)	Radam y Strauch, 1971
Freiburg	404	380	23	1	0.969	0.031	0.02	0.22 (1 g.l.)	Op't Hof et al., 1968
Hamburg	1162	1115	47	0	0.980	0.020	0.01	4.43 (1 g.l.)	Brinkmann et al., 1971
Lübeck	210	202	8	0	0.981	0.019	0.00	2.15 (1 g.l.)	Seth y Berndt, 1973
Sudoeste	440	424	16	0	0.982	0.018	0.00	3.99 (1 g.l.)	Ropers y Ritter, 1969
<u>BELGICA</u>									
Liège	500	483	17	0	0.983	0.017	0.00	5.10 (1 g.l.)	Brocteur et al., 1980
<u>BULGARIA</u>									
Sofia	138	135	3	0	0.989	0.011	0.00	4.05 (1 g.l.)	Ananthakrishnan et al., 1972
<u>CHECOSLOVAQUIA</u>									
Praga	330	322	8	0	0.989	0.011	0.00	7.19 (1 g.l.)	Herzog et al., 1972
<u>ESPAÑA</u>									
Barcelona	252	240	11	1	0.974	0.026	0.06	1.06 (1 g.l.)	Moral y Panadero, 1984
Andalucía	209	202	7	0	0.983	0.017	0.00	2.95 (1 g.l.)	Goedde et al., 1972
Galicia	240	228	12	0	0.975	0.025	0.00	0.79 (1 g.l.)	Goedde et al., 1972
Galicia	1086	1038	48	0	0.978	0.022	0.01	3.05 (1 g.l.)	Carracedo y Concheiro, 1983
Gerona	290	271	18	1	0.966	0.034	0.02	0.01 (1 g.l.)	Moreno y Moral, 1983
Menorca	339	316	23	0	0.966	0.034	0.01	-----	Presente estudio
Meseta Central	188	182	6	0	0.984	0.016	0.00	3.00 (1 g.l.)	Goedde et al., 1972
Vascos	287	280	7	0	0.988	0.012	0.00	6.43 (1 g.l.)	Goedde et al., 1972
Españoles (Alemania)	187	178	9	0	0.976	0.024	0.00	0.82 (1 g.l.)	Brinkmann et al., 1973
<u>FRANCIA</u>									
Paris	693	661	31	1	0.976	0.024	0.01	2.12 (1 g.l.)	Séger, 1977

(1) Se encontraron 2 individuos de fenotipo 6PGD: AF, no considerados en el cálculo de las frecuencias génicas.

(2) Se encontraron 2 individuos de fenotipo 6PGD: AR, 1 6PGD: AE y 2 6PGD: AH, no considerados en el cálculo de las frecuencias génicas.

POBLACION	N	fenotipos			PGD ^A	PGD ^C	X ² (HW)	X ² * (comp.)	REFERENCIAS
		AA	AC	CC					
Pirineos. Barèges	608	602	6	0	0.995	0.005	0.00	24.65 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Pirineos. Baronnies	521	497	24	0	0.977	0.023	0.00	1.89 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Pirineos. Capcir	191	184	7	0	0.982	0.018	0.00	2.23 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Pirineos. Ouzom	285	284	1	0	0.998	0.002	0.00	17.33 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Pirineos. Pays Sault	474	446	27	1	0.969	0.031	0.01	0.26 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Pirineos. Vascos	144	143	1	0	0.997	0.003	0.00	7.94 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
Rennes	413	401	11	1	0.984	0.016	0.06	6.31 (1 g.l.)	De Bosschere et al., 1979
Toulouse	168	156	12	0	0.964	0.036	0.00	0.02 (1 g.l.)	Vergnes et al., 1980
<u>GRECIA</u>									
Griegos	483 ⁽¹⁾	447	30	2	0.965	0.035	0.06	0.13 (1 g.l.)	Stamatoyannopoulos et al., 1975
Continente	111	99	12	0	0.946	0.054	0.01	1.89 (1 g.l.)	Tsiakalos et al., 1981
Atenas	128	118	10	0	0.961	0.039	0.00	0.15 (1 g.l.)	Carter et al., 1968
Macedonia	166	150	15	1	0.949	0.051	0.02	1.27 (1 g.l.)	Stamatoyannopoulos et al., 1975
Macedonia	370	336	34	0	0.954	0.046	0.02	1.38 (1 g.l.)	Kaplanogiou et al., 1982
Isla Alonissos	280	257	22	1	0.957	0.043	0.01	0.46 (1 g.l.)	Tsiakalos et al., 1981
<u>INGLATERRA</u>									
London	4558 ⁽²⁾	4361	188	3	0.979	0.021	0.00	4.65 (1 g.l.)	Parr, 1966
London	150	140	10	0	0.967	0.033	0.28	0.00 (1 g.l.)	Fildes y Parr, 1963
Irlanda del Norte	318	306	12	0	0.981	0.019	0.00	2.95 (1 g.l.)	Tillis, 1971
Isla Man	295	280	15	0	0.975	0.025	0.00	0.81 (1 g.l.)	Mitchell et al., 1982
<u>IRLANDA</u>									
Irlandeses	789	767	22	0	0.986	0.014	0.00	9.89 (1 g.l.)	Tillis et al., 1971
Connaught	355	340	15	0	0.979	0.021	0.00	2.19 (1 g.l.)	Tillis, 1977
Leinster	694 ⁽³⁾	675	17	0	0.988	0.012	0.00	9.56 (1 g.l.)	Tillis, 1977
Munster	420	411	9	0	0.989	0.011	0.00	10.01 (1 g.l.)	Tillis, 1977

(1) Se encontraron 4 variantes, no consideradas en el cálculo de las frecuencias génicas.

(2) Se encontraron 2 individuos 6PGD: AR, 2 6PGD: AH, una variante N y una variante W, no considerados en el cálculo de las frecuencias génicas.

(3) Se encontraron 2 individuos de fenotipo 6PGD: AR, no considerados en el cálculo de las frecuencias génicas.

POBLACION	N	fenotipos			PGD ^A	PGD ^C	X ² (HW)	X ² *	REFERENCIAS
		AA	AC	CC					
Ulster	207 ⁽¹⁾	199	7	0	0.983	0.017	0.00	2.05 (1 g.l.)	Tills, 1977
Total	1797 ⁽²⁾	1743	51	0	0.986	0.014	0.00	11.72 (1 g.l.)	Tills, 1977
<u>ISLANDIA</u>									
Islandeses	832	795	37	0	0.978	0.022	0.00	2.71 (1 g.l.)	Tills et al., 1971
Area Reykjavik	441	421	20	0	0.977	0.023	0.00	1.86 (1 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Oeste	107	105	2	0	0.991	0.009	0.00	3.71 (1 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Noroccidental	67	62	5	0	0.963	0.037	0.00	0.04 (1 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Norte-Centro	105	100	5	0	0.976	0.024	0.00	0.56 (1 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Nordeste	201	192	9	0	0.978	0.022	0.00	1.20 (1 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Este	77	72	5	0	0.968	0.032	0.00	0.01 (1 g.l.)	Tills et al., 1982
Región Sur	71	71	0	0	1.000	0.000	0.00	5.10 (1 g.l.)	Tills et al., 1982
<u>ITALIA</u>									
Delta del Po	649	621	26	2	0.977	0.023	0.10	2.78 (1 g.l.)	Beretta et al., 1981
L'Aquila	429 ⁽³⁾	427	1	0	0.999	0.001	0.00	24.01 (1 g.l.)	Corbo et al., 1981
Italianos (Alemania)	207	194	13	0	0.969	0.031	0.00	0.05 (1 g.l.)	Brinkmann et al., 1973
<u>POLONIA</u>									
Wrocklaw	718	683	35	0	0.976	0.024	0.01	1.62 (1 g.l.)	Dobosz, 1983
Sur	785	742	41	2	0.971	0.029	0.04	0.73 (1 g.l.)	Turowska et al., 1976
<u>SUECIA</u>									
Suecos	413				0.981	0.019			Beckman, 1972
<u>LAPONES</u>									
Finlandia	282	264	18	0	0.968	0.032	0.00	0.04 (1 g.l.)	Eriksson, 1968
Finlandia	85	81	4	0	0.976	0.024	0.00	0.49 (1 g.l.)	Tills et al., 1971
Suecia	210	159	47	4	0.869	0.131	0.00	34.06 (1 g.l.)	Beckman et al., 1971

(1) Se encontró 1 individuo de fenotipo 6PGD: AR, no considerado en el cálculo de las frecuencias génicas.

(2) Se encontraron 3 individuos de fenotipo 6PGD: AR, no considerados en el cálculo de las frecuencias génicas.

(3) Se encontró una variante no considerada en el cálculo de las frecuencias génicas.



POBLACION	N	fenotipos		PGD ^A	PGD ^C	X ² (HW)	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS	
		AA	AC						
<u>TURQUIA</u>									
Turcos (Alemania)	198	185	13	0	0.967	0.033	0.00	0.01 (1 g.l.)	Brinkmann et al., 1973
<u>LIBANO Y SIRIA</u>									
Kurdos	167	153	14	0	0.958	0.042	0.01	0.42 (1 g.l.)	Vergnes y Gherardi, 1971
<u>JORDANIA</u>									
Arabes	31	28	2	1	0.935	0.065	0.22	0.36 (1 g.l.)	Tillis et al., 1971
Sunni Moslems	538	523	15	0	0.986	0.014	0.00	8.01 (1 g.l.)	Banerjee et al., 1981
<u>ISRAEL</u>									
Judíos Irak	27	26	1	0	0.981	0.019	0.00	0.39 (1 g.l.)	Godber et al., 1973
Judíos Irán	94 ⁽¹⁾	85	8	0	0.957	0.043	0.00	0.84 (1 g.l.)	Godber et al., 1973
Judíos Kurdos	217 ⁽¹⁾	199	17	0	0.961	0.039	0.01	0.44 (1 g.l.)	Tillis et al., 1977
Judíos Irak	188	186	2	0	0.995	0.005	0.00	8.76 (1 g.l.)	Bonné et al., 1978a
Judíos Libano	148	122	24	2	0.905	0.095	0.02	13.24 (1 g.l.)	Bonné et al., 1977
Judíos Marruecos	196	170	24	2	0.929	0.071	0.04	6.27 (1 g.l.)	Bonné et al., 1978b
Judíos Yemen	551	481	66	4	0.933	0.067	0.04	7.86 (1 g.l.)	Bonné et al., 1970
Judíos Yemen	499	429	66	4	0.926	0.074	0.03	10.73 (1 g.l.)	Carter et al., 1968
Judíos Yemen	111	96	14	1	0.928	0.072	0.01	4.90 (1 g.l.)	Tillis et al., 1977
Judíos Yemen	76	62	14	0	0.908	0.092	0.04	10.35 (1 g.l.)	Godber et al., 1973
Arabes de Israel	87	74	13	0	0.925	0.075	0.02	5.96 (1 g.l.)	Tillis et al., 1971
<u>EGIPTO</u>									
Pen. Sinai. Jebeliya	95	82	13	0	0.932	0.068	0.02	4.64 (1 g.l.)	• Bonné et al., 1971
Pen. Sinai. Towara	201 ⁽¹⁾	145	51	4	0.853	0.147	0.00	44.88 (1 g.l.)	• Bonné et al., 1971
El Cairo	239	221	18	0	0.962	0.038	0.01	0.12 (1 g.l.)	Goedde et al., 1980
Nubios	148	104	38	6	0.831	0.169	0.10	45.71 (1 g.l.)	Bertin et al., 1978
Oasis Siwa	72	50	21	1	0.840	0.160	0.05	34.42 (1 g.l.)	Ibrahim et al., 1974

(1) Se encontró 1 individuo de fenotipo 6PGD: AH, no considerado en el cálculo de las frecuencias génicas.

POBLACION	N	fenotipos			PGD ^A	PGD ^C	X ² (HW)	X ² * (comp.)	REFERENCIAS
		AA	AC	CC					
<u>LIBIA</u>									
Tripoli	146	133	12	1	0.952	0.048	0.04	0.67 (1 g.l.)	Kamel et al., 1975
Benghazi	141	123	18	0	0.936	0.064	0.02	4.56 (1 g.l.)	Kamel et al., 1975
Sabha	103	81	20	2	0.883	0.117	0.02	18.35 (1 g.l.)	Kamel et al., 1975
<u>ARGELIA</u>									
Ideles	224	218	6	0	0.987	0.013	0.00	4.65 (1 g.l.)	Lefèvre-Witier y Vergnes, 1977
<u>MALI</u>									
Twaregs (Kel Kummer)	283	200	73	10	0.836	0.164	1.04	55.45 (1 g.l.)	Lefèvre-Witier y Vergnes, 1977

* Las variantes se han añadido al grupo menos numeroso.
Nivel de significación 0.05, para 1 g.l., X² = 3.84.

• Cit. Mourant et al., 1976.

Los valores PGD^C en las muestras consideradas presentan un estrecho margen de variación que oscila entre 0.003 (vascos franceses) y 0.034 (Gerona). En general, los valores más bajos corresponden a las dos muestras de población vasca. La frecuencia de la serie de Menorca (0.034) coincide con el valor máximo observado en Gerona.

Si se atiende a la homogeneidad del conjunto formado por todas las series peninsulares, no se observan diferencias significativas ($\chi^2 = 16.379$; $P = 0.20 - 0.10$; 9 g.d.l.), lo cual parece indicar la existencia de una relativa uniformidad en el total de los valores comparados.

Por otro lado, al comparar dos a dos, las muestras peninsulares, mediante la prueba de la χ^2 (cuadro 4.7), se aprecian diferencias estadísticas únicamente entre la serie menorquina y los dos grupos vascos, así como entre estos últimos y Gerona, es decir, entre las muestras que ostentan los valores extremos.

En resumen, si bien los resultados peninsulares globalmente considerados parecen sugerir una cierta homogeneidad de las poblaciones de la Península Ibérica para este sistema, no se descarta que puedan existir diferencias significativas entre grupos con frecuencias extremas.