

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



R.T.D 631

REPORT OF THE COMMISSIONER OF THE GENERAL LAND OFFICE

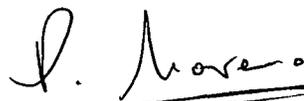
IN RESPONSE TO A RESOLUTION OF THE HOUSE OF COMMONS

PASSED ON 11th DECEMBER 1981

AND A RESOLUTION OF THE SENATE

PASSED ON 15th DECEMBER 1981

Vº Bº, el director de la tesis

A handwritten signature in black ink, appearing to read "P. Moreno", written over a horizontal line.

Prof. Dr. Pascual Moreno Suárez

Catedrático de Antropología

Facultad de Biología

Universidad de Barcelona

Deseo testimoniar mi agradecimiento a todas las personas e instituciones que me han ayudado en la realización de esta memoria:

En primer lugar, al Dr. Pascual Moreno Suárez, director de esta tesis, por su constante interés, ayuda y consejo.

Al Dr. J. Pons y a todos los miembros del Departamento de Antropología donde se ha llevado a cabo este trabajo, por el apoyo y estímulo que he encontrado en todo momento.

A los colegios MM. de la Consolación, Pedro Casanovas, Virgen de Montetoro y Joan Benejam, de Ciutadella (Menorca), así como también a D. Francesc Martí, director del Laboratorio de la Seguridad Social de esta ciudad, por su generosa colaboración en la obtención de las muestras de sangre analizadas.

Al Consell Insular de Menorca por la concesión de una ayuda económica para la realización de este estudio.

A todos los miembros del Centre d'Hémostypologie (C.N.R.S.) de Toulouse, en especial al Dr. J. Constans, por sus enseñanzas acerca de las técnicas de laboratorio.

A los Dr. Jaume Bretranpetit y Antonio Marín por su inapreciable colaboración en los aspectos informáticos.

A Mayte Panadero por su constante colaboración y su inestimable labor en la parte experimental y en la mecanografía de esta memoria.

A Jesús Moral, María Banal, Txomin Toja, Luis Palacios y a todas aquellas personas que directa o indirectamente han intervenido en este trabajo.

INDICE

1. INTRODUCCION	1
1.1 Objeto del presente estudio	5
1.2 Características del área geográfica estudiada: la isla de Menorca	7
2. MATERIAL Y METODOS	13
2.1 Obtención de las muestras	15
2.2 Análisis serológicos	16
2.3 Análisis estadístico de los resultados	17
2.4 Las poblaciones comparadas	21

PARTE I

3. GRUPOS SANGUINEOS	23
3.1 Introducción	25
3.2 SISTEMA ABO	28
3.2.1 Antígenos ABO	28
3.2.2 Variantes genéticas del sistema ABO	34
3.2.3 Relación del sistema ABO con enfermedades	39
3.2.4 El sistema ABO y la selección natural	40
3.2.5 Metodología	42
3.2.6 Resultados	47
3.2.7 Comparaciones	48
3.3 SISTEMA LEWIS	72
3.3.1 El sistema Lewis eritrocitario	73
3.3.2 El sistema Lewis en secreciones corporales	74
3.3.3 Química de las sustancias Lewis	75
3.3.4 Interpretación genética de los grupos Lewis	77
3.3.5 Los antígenos Le ^c y Le ^d	80
3.3.6 Metodología	82
3.3.7 Resultados	84
3.3.8 Comparaciones	85
3.4 SISTEMA RHESUS	93
3.4.1 Grupos Rh+ y Rh-	94
3.4.2 Haplotipos Rh	96
3.4.3 Nuevas aportaciones sobre el sistema Rh	102

3.4.4 Desequilibrio debido al ligamiento	105
3.4.5 Localización cromosómica	106
3.4.6 Metodología	107
3.4.7 Resultados	118
3.4.8 Comparaciones	122
3.4.9 El antígeno C ^w	159
3.4.10 En antígeno D ^u	167
3.5 SISTEMA MNSs	176
3.5.1 Los grupos MN	176
3.5.2 Antígenos Ss	177
3.5.3 Sistema MNSs	178
3.5.4 El antígeno U	180
3.5.5 Otras variantes antigénicas asociadas al sistema MNSs	180
3.5.6 Localización cromosómica	182
3.5.7 Bioquímica de los determinantes MNSs	182
3.5.8 Metodología	183
3.5.9 Resultados	189
3.5.10 Comparaciones	192
3.6 SISTEMA KELL	221
3.6.1 Los antígenos Kell y Cellano	222
3.6.2 Los antígenos Penney y Rautenberg	223
3.6.3 El fenotipo Peltz	224
3.6.4 Los antígenos Sutter y Mathews	225
3.6.5 Los antígenos Côté y Weeks	225
3.6.6 Otros antígenos asociados al sistema Kell	226
3.6.7 Metodología	229
3.6.8 Resultados	231
3.6.9 Comparaciones	232
3.7 SISTEMA P	241
3.7.1 Características de los grupos P	242
3.7.2 Bioquímica de los antígenos asociados al sistema P ..	246
3.7.3 Interpretación genética del sistema P	248
3.7.4 Relación entre los sistemas P y ABH	251

3.7.5 Metodología	253
3.7.6 Resultados	255
3.7.7 Comparaciones	256
3.8 SISTEMA DUFFY	265
3.8.1 Características del sistema Duffy	266
3.8.2 Metodología	271
3.8.3 Resultados	272
3.8.4 Comparaciones	273

PARTE II

4. ENZIMAS ERITROCITARIOS	285
4.1 Introducción	287
4.2 ADENOSINDEAMINASA (ADA; EC 3.5.4.4)	291
4.2.1 Características estructurales y genéticas	291
4.2.2 Metodología	295
4.2.3 Resultados	303
4.2.4 Comparaciones	304
4.2.5 Distribución mundial	315
4.3 6-FOSFOGLUCONATODESHIDROGENASA (6-PGD; EC 1.1.1.44)	323
4.3.1. Características estructurales y genéticas	323
4.3.2 Metodología	326
4.3.3 Resultados	331
4.3.4 Comparaciones	332
4.3.5 Distribución mundial	343
4.4. ESTERASA D (EsD; EC 3.1.1.1)	354
4.4.1 Características estructurales y genéticas	354
4.4.2 Metodología	357
4.4.3 Resultados	363
4.4.4 Comparaciones	364
4.4.5 Distribución mundial	374
4.5. FOSFATASA ACIDA ERITROCITARIA (ACP-1; EC 3.1.3.2)	383

4.5.1 Características estructurales y genéticas	383
4.5.2 Metodología	388
4.5.3. Resultados	393
4.5.4 Comparaciones	394
4.5.5 Distribución mundial	419
4.6 GLIOXALASA I (GLO I; EC 4.4.1.5)	434
4.6.1 Características estructurales y genéticas	434
4.6.2 Metodología	437
4.6.3. Resultados	443
4.6.4 Comparaciones	444
4.6.5 Distribución mundial	453

PARTE III

5. PROTEINAS SERICAS	459
5.1 Introducción	461
5.2 SISTEMA HAPTOGLOBINA	464
5.2.1 Características estructurales del polimorfismo haptoglobina	465
5.2.2 Variantes fenotípicas de baja frecuencia	477
5.2.3 Características fisiológicas de la haptoglobina	480
5.2.4 Haptoglobina y enfermedades	481
5.2.5 Significado del polimorfismo de las haptoglobinas ...	482
5.2.6 Filogenia de las haptoglobinas	483
5.2.7 Metodología	484
5.2.8 Resultados	499
5.2.9 Comparaciones	501
A. Tipos Hp	501
B. Subtipos Hp	514
5.3 SISTEMA TRANSFERRINA	531
5.3.1 Características estructurales de la transferrina	531
5.3.2 Polimorfismo genético de la transferrina	533
5.3.3 Características fisiológicas de la transferrina	537

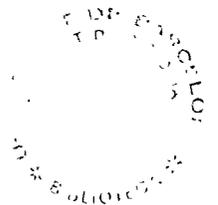
5.3.4	Filogenia del sistema transferrina	539
5.3.5	Metodología	541
5.3.6	Resultados	548
5.3.7	Comparaciones	550
	A. Tipos Tf	550
	B. Subtipos Tf	561
5.4	SISTEMA Gc	577
5.4.1	Características estructurales del sistema Gc	577
5.4.2	Polimorfismo genético del sistema Gc	580
5.4.3	Características fisiológicas del Gc	584
5.4.4	Relación del sistema Gc con otros sistemas sanguíneos	584
5.4.5	Relación del sistema Gc con enfermedades	585
5.4.6	Significado adaptativo del sistema Gc	585
5.4.7	Metodología	586
5.4.8	Resultados	591
5.4.9	Comparaciones	592
	A. Tipos Gc	592
	B. Subtipos Gc	602
5.5	SISTEMA Pi	627
5.5.1	Características estructurales del sistema Pi	628
5.5.2	Polimorfismo genético del sistema Pi	628
5.5.3	Características fisiológicas del sistema Pi	637
5.5.4	Relación del sistema Pi con enfermedades	639
5.5.5	Posibles mecanismos selectivos	641
5.5.6	Metodología	643
5.5.7	Resultados	651
5.5.8	Comparaciones	654
	A. Tipos Pi	654
	B. Subtipos de PiM	677

PARTE IV

6.	DISTANCIAS GENÉTICAS: ESTUDIO COMPARATIVO UTILIZANDO VARIOS CARACTERES SIMULTANEAMENTE	687
----	---	-----

6.1 DISTANCIAS GENETICAS	689
6.1.1 Conceptos generales	689
6.1.2 Indices de distancia que utilizan datos sobre marcadores genéticos	691
6.1.3 Cálculo de las distancias genéticas	696
6.1.4 Índice "D" de Nei	698
6.1.5 Índice de Prevosti	700
6.1.6 Índice "E" de Edwards	701
6.2 ANALISIS "CLUSTER" (CONSTRUCCION DE DENDROGRAMAS)	703
6.3 METODOLOGIA	705
6.4 RESULTADOS	707
6.4.1 Distancias genéticas basadas en loci de grupos sanguíneos	707
6.4.2 Distancias genéticas basadas en loci de enzimas eritrocitarios	726
6.4.3 Distancias genéticas basadas en loci de proteínas séricas	738
6.4.4 Distancias genéticas correspondientes a todos los loci	748
RESUMEN Y CONCLUSIONES	755
BIBLIOGRAFIA	794

1. INTRODUCCION



INTRODUCCION

La Antropología biológica estudia la variabilidad humana en el espacio y en el tiempo, tanto a nivel individual como poblacional. En consecuencia, para esta ciencia será de gran importancia el estudio de aquellos caracteres que permiten distinguir genéticamente los diversos grupos poblacionales.

Como caracteres de interés antropológico se encuentran, entre otros, los denominados "polimorfismos hemáticos" que hacen referencia a una serie de variantes bioquímicas del tejido sanguíneo, y que forman parte del objeto de estudio de la Antropología molecular.

En general, aunque no existe una definición exacta, se considera que existe polimorfismo genético cuando un carácter controlado por un locus, presenta en una población dos o más variantes alélicas cuyas frecuencias son superiores al 1 %. En contraposición, se define como variantes genéticas "raras" aquellas que se presentan en la población con frecuencias inferiores al 1 %.

La mayoría de los polimorfismos conocidos hasta ahora en el hombre corresponden a distintos componentes hemáticos, debido a la mayor facilidad que ofrece la sangre para su obtención y análisis en comparación con otros tejidos corporales. Desde el punto de vista histórico, el primer polimorfismo descrito en el hombre fue el grupo sanguíneo ABO, descubierto por Landsteiner en 1900. Posteriormente se fueron detectando otros antígenos sobre la superficie de los hemátios pertenecientes a distintos sistemas de grupos sanguíneos. A mediados de siglo, con la aplicación de las técnicas electroforéticas, se inició la identificación de numerosas variantes moleculares de diversas

proteínas. En la actualidad se conocen alrededor de un centenar de sistemas polimórficos, la mayor parte de los cuales han sido descubiertos en los últimos años. Esto ha sido debido a los avances metodológicos que han supuesto un incremento en la capacidad de discriminación de las técnicas utilizadas para detectar variantes genéticas.

Dentro del campo de la Antropología biológica, los polimorfismos hemáticos constituyen un instrumento de gran importancia para la descripción de las poblaciones humanas y el estudio de las diferencias que caracterizan a los distintos grupos entre sí. En efecto, muchos de estos caracteres se presentan en casi todos los grupos raciales, aunque existen variaciones geográficas de las frecuencias alélicas. No obstante, existen diversas variantes cuya presencia parece estar restringida a determinados grupos poblacionales (Gm(6) sólo aparece en négridos, el grupo Diego en mongólicos, etc.).

Por otro lado, a diferencia de lo que ocurre con la mayoría de caracteres raciales clásicos de tipo somático, los sistemas polimórficos presentan un mecanismo sencillo y bien conocido de transmisión hereditaria, siendo prácticamente nula la influencia ambiental sobre su expresión fenotípica. Por este motivo, estos caracteres presentan la ventaja de poder caracterizar a los distintos grupos humanos no sólo a nivel fenotípico sino también en función de las frecuencias génicas.

El análisis de los polimorfismos también tiene interés para otras ramas de las ciencias. Algunos de ellos tienen importancia clínica, como los grupos sanguíneos en reacciones transfusionales, incompatibilidades fetomaternas, etc.. También pueden ser de utilidad en pruebas de exclusión de paternidad y otras facetas de la Medicina Legal. Las asociaciones descritas entre algunas variantes polimórficas y determinadas patologías pueden ser de interés en el estudio de la etiología de las mismas. Asimismo, los análisis de ligamiento entre distintos marcadores sanguíneos ha sido de gran utilidad en la elaboración de mapas cromosómicos.

1.1 OBJETO DEL PRESENTE TRABAJO

De acuerdo con lo indicado anteriormente acerca de la utilidad de los sistemas polimórficos, el objetivo principal del presente estudio es la caracterización de la población de la isla de Menorca a partir de las frecuencias génicas de 16 polimorfismos hemáticos. Con este trabajo se pretende además, estudiar comparativamente la posición de la población menorquina con respecto a otras de la Península Ibérica, del área mediterránea y del Centro y Norte de Europa. Asimismo, los datos obtenidos en el presente trabajo pueden contribuir a ampliar el conocimiento sobre la distribución de estos sistemas en la población española.

La elección de la isla de Menorca como objeto del presente trabajo responde a diversas consideraciones de índole antropológica. De un lado, se pretende estudiar un grupo de población española actual que sea lo más representativo posible de una zona geográfica concreta. En este sentido, se ha elegido una población de tipo insular ya que en las regiones continentales existe una mayor posibilidad de movimientos migratorios, lo cual da lugar a la formación de poblaciones de origen heterogéneo.

La condición de insularidad presenta, al menos teóricamente, un doble aspecto que puede ser interesante desde el punto de vista poblacional. Por una parte, parece favorecer un cierto aislamiento debido a que constituye una relativa barrera geográfica. Por otra parte, puede suponer un lugar de paso en el tráfico marítimo por donde pueden llegar, de un modo más o menos discontinuo, influencias de otros grupos poblacionales diversos. En el caso de Menorca, dado que se trata de la más oriental de las poblaciones españolas y que se halla situada en el centro del Mediterráneo occidental, los dos aspectos antes comentados parecen haber tenido un papel esencial en la configuración de las características propias de esta población insular.

De otro lado, en relación a otras islas del archipiélago

baleares, la población de Menorca parece haberse conservado relativamente más aislada a las influencias del exterior. A título informativo puede mencionarse que el turismo ha sido en los últimos años la principal fuente de inmigración a las islas Baleares. La explotación turística supone un crecimiento económico que a largo plazo implica, aparte de los movimientos poblacionales transitorios, el establecimiento en la población de individuos de distintas procedencias, tal sería el caso de Mallorca e Ibiza. En Menorca, por el contrario, el turismo es una actividad económica muy reciente. Hasta 1960 era prácticamente inexistente y en la actualidad sigue siendo más reducido que en las otras dos islas mencionadas, por lo que cabe suponer que los efectos de mezcla por inmigración son menos acusados en la población estudiada.

En definitiva, se ha considerado de interés antropológico el estudio de la población actual de la isla de Menorca ya que debido a su carácter autóctono y a su peculiar situación dentro de las rutas marítimas del Mediterráneo occidental, constituye un grupo mediterráneo particular del que se carece de datos relativos a sus características hemáticas.

Con respecto a los caracteres polimórficos analizados, se ha procurado estudiar el mayor número de ellos de acuerdo con las posibilidades existentes en el Laboratorio del Departamento de Antropología de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona, donde se ha llevado a cabo su determinación. Los marcadores estudiados corresponden a diversos tipos que pueden agruparse en tres categorías: grupos sanguíneos, enzimas eritrocitarios y proteínas séricas.

Los antígenos eritrocitarios analizados pertenecen a los sistemas MNSs, P y Lewis, habiéndose incluido además el estudio de los sistemas ABO, Rh (CDE), Kell y Duffy, realizado previamente.

Las variantes isoenzimáticas, identificadas mediante electroforesis en gel de almidón corresponden a los cinco polimorfismos siguientes: Adenosindeaminasa (ADA; EC 3.5.4.4), δ -fosfogluconato des-

hidrogenasa (6-PGD; EC 1.1.1.44), Esterasa D (EsD; EC 3.1.1.1), Fosfatasa ácida eritrocitaria (ACP-1; EC 3.1.3.2) y Glioxalasa I (GLO I; EC 4.4.1.5).

Las variantes proteicas determinadas pertenecen a los sistemas séricos Haptoglobina, Transferrina, Grupos Gc y α_1 -antitripsina (sistema Pi), habiendo sido todas ellas estudiadas a nivel de tipos y de subtipos mediante técnicas electroforéticas y de isoelectroenfoque.

1.2 CARACTERISTICAS GENERALES DEL AREA GEOGRAFICA ESTUDIADA:

LA ISLA DE MENORCA

Menorca, situada en el extremo oriental de las islas Baleares, es después de Mallorca la más extensa del archipiélago, con una superficie de unos 700 Km² y 220 Km de perímetro. La isla tiene forma alargada orientada de este a oeste y relieves poco acusados, siendo su punto más elevado Monte Toro de 350 m de altura (figura 1.1).

La isla de Menorca se halla ubicada en el Mediterráneo occidental, equidistante (unos 450 Km) de las costas de Provenza, Cerdeña y Argelia, y separada unos 60 Km de Mallorca y algo más de 200 Km de Barcelona (véase figura 1.2).

Desde el punto de vista geomorfológico la isla presenta una configuración geológica compleja que influye en la forma del relieve, pudiéndose distinguir a este respecto, la mitad norte (Tramuntana) de la mitad sur (Migjorn). La zona norte, formada por materiales paleozoicos y mesozoicos es ondulada con pequeñas colinas, presentado costas muy pronunciadas y agrestes. En cambio, la zona sur, constituida por materiales miocénicos, es morfológicamente más homogénea, prácticamente llana y surcada de profundos barrancos. La costa sur es rectilínea

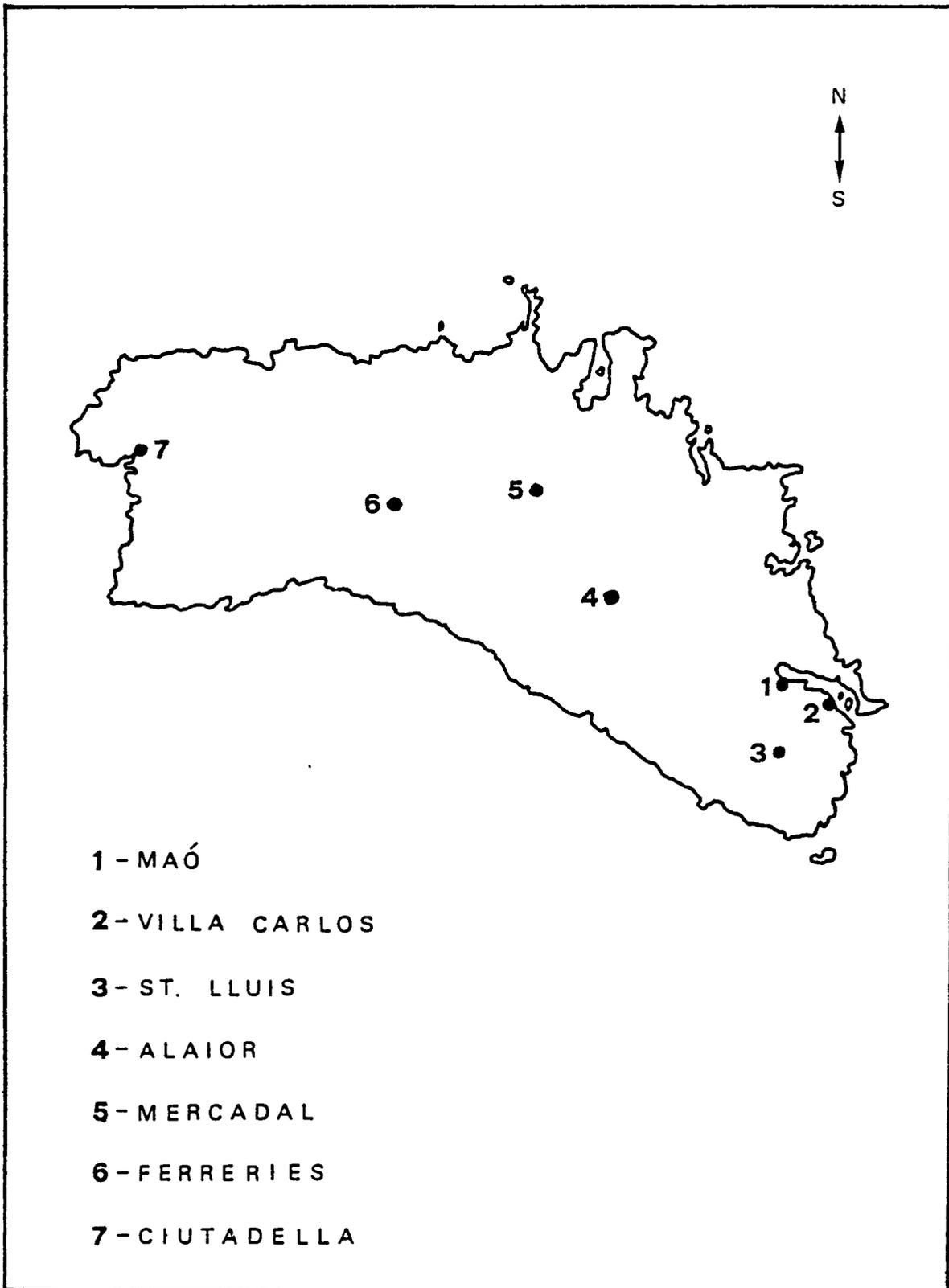


Figura 1.1: La isla de Menorca.

y está interrumpida por calas de fondos arenosos que corresponden a la dembocadura de los barrancos.

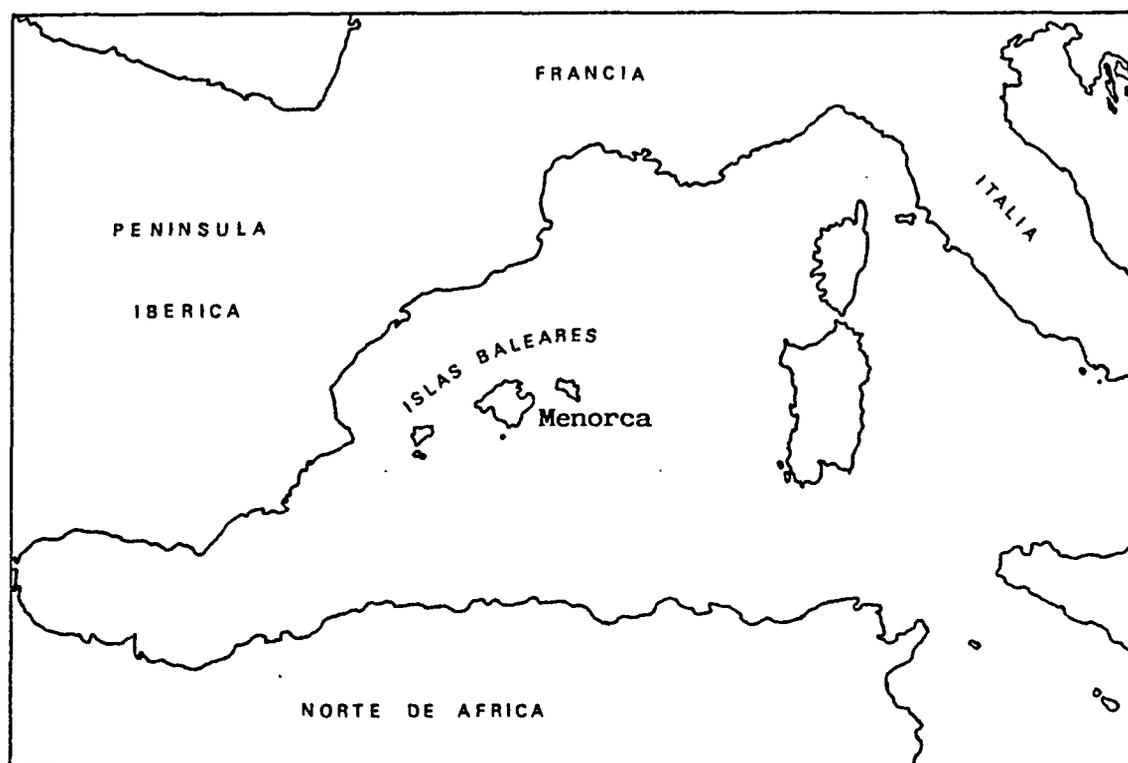


Figura 1.2.: Posición de Menorca dentro del Mediterráneo occidental.

Las características climáticas de Menorca son las típicas del clima mediterráneo, pero debido a su situación geográfica el tiempo es un poco más inestable y, en consecuencia, más lluvioso y ventoso que en el resto del archipiélago. El fuerte viento de la tramontana, sobre todo en la parte septentrional de la isla, afecta particularmente a la vegetación produciendo la inclinación característica de los troncos de los árboles. La vegetación arbórea de la isla está compuesta principalmente por el pino de Aleppo (*Pinus halepensis*) y la encina (*Quercus ilex*), siendo también abundantes las especies arbustivas ca-

racterísticas de la maquia típica del clima mediterráneo.

Datos históricos.- En relación a la historia de la isla, a continuación se indican de un modo breve una serie de acontecimientos que han podido ser importantes en la evolución de la población menorquina.

En general, se admite que el poblamiento de la isla tuvo lugar con anterioridad al año 4000 a.C.. El esplendor de la cultura talayótica en el primer milenio a.C. indica la existencia de un núcleo relativamente importante de población insular. Entre los siglos IV y II a.C., Menorca recibe la influencia cultural de Cartago y después de Roma. Los romanos conquistaron la isla en año 123 a.C. y la romanización supuso a la larga la desaparición de la cultura autóctona talayótica. En esta época, Menorca entra en contacto con la Península Ibérica, relación que perdura después de la caída del Imperio romano.

En el año 903 comienza un período de dominio musulmán, que si bien fue relativamente corto, culturalmente fue muy importante. La conquista y colonización catalana en 1287 por el rey Alfonso II supuso una reorganización de toda la vida insular. La población musulmana quedó diezmada, centrándose la economía en el ganado lanar y en la agricultura de subsistencia.

En el siglo XVI, con ocasión de la lucha entre españoles y turcos por el dominio del Mediterráneo, Menorca sufre dos incursiones turcas que arrasan las dos ciudades de la isla (Maó y Ciutadella). A partir de esta época, los progresos en la navegación hacen que las condiciones propicias del puerto de Maó adquieran una gran importancia, con lo cual la situación estratégica de la isla para el control del Mediterráneo occidental resultó todavía más atractiva para los distintos países.

A finales del siglo XVI, Felipe II mandó construir una importante fortaleza en el puerto de Maó (el castillo de Sant Felip).

Este hecho significó no sólo una mayor protección para la isla, sino también la llegada de soldados y gentes foráneas, lo cual permitió una sensible recuperación de la población insular a lo largo del siglo XVII.

En el siglo XVIII, Inglaterra, interesada por el Mediterráneo desde el siglo anterior, con el pretexto de la Guerra de Sucesión, se apodera de la isla. El período de dominación inglesa fue una época de crecimiento demográfico considerable, durante la cual la población insular se duplica alcanzando al final del siglo la cifra de 33000 hab. Todo esto fue debido a la prosperidad económica centrada tanto en el comercio marítimo como en la modernización de la agricultura.

A principios del siglo XIX, Menorca es devuelta definitivamente a España en el año 1802 y por tanto, debido a la protección inglesa no había sufrido la invasión napoleónica. Todo esto favoreció la llegada de muchos catalanes durante la Guerra de la Independencia. Los primeros años de este siglo fueron también de prosperidad económica basada principalmente en el comercio marítimo a cargo de la importante flota de Maó. Sin embargo, poco después, el control comercial impuesto por las primeras leyes proteccionistas de España supusieron la crisis de este sector y, en consecuencia, un estancamiento económico y demográfico. Esta crisis motivó una fuerte emigración con destino preferente a Argelia.

En el siglo XX, tras el fracaso comercial del siglo anterior, la economía menorquina se centra en la industria basada en la pequeña empresa (calzados y bisutería). Esta recuperación económica supone un crecimiento demográfico moderado. Hacia mediados de siglo, el turismo representó un empuje a la economía y a la demografía menorquinas, produciéndose una ligera inmigración que quedó frenada por la crisis económica de los años setenta (Vidal, 1979; Vidal et al., 1979)

La población actual de Menorca está constituida por algo

más de 50.000 habitantes que se concentran en dos núcleos urbanos principales (Maó y Ciutadella) y en otros lugares menos poblados como Alaior, Ferreries, Es Mercadal, Sant Lluís, etc.

Maó y Ciutadella, situadas en los extremos oriental y occidental, respectivamente, de la isla, han polarizado desde tiempos históricos la vida de la población menorquina. Ciutadella en el siglo XIII, a raíz de la conquista catalana de Menorca, se erigió como capital de la isla, estableciéndose en ella los terratenientes y las jerarquías eclesiásticas. Sin embargo, en el siglo XVIII los ingleses trasladaron la capital a Maó debido a las ventajas que presentaba su puerto con respecto al de Ciutadella. Desde entonces, Maó ha centralizado la casi totalidad del comercio de la isla y, en la actualidad, es el núcleo de comunicaciones con el exterior por su gran actividad portuaria y por disponer de aeropuerto. Esta circunstancia hace que dentro de la isla, Maó sea una ciudad más abierta al exterior y por tanto con un carácter más cosmopolita que Ciutadella. Esta ciudad, por el contrario, parece haberse conservado relativamente más resguardada de las influencias del exterior, estando habitada por una proporción mayoritaria de población insular autóctona que conserva, incluso a nivel cultural, un carácter más tradicional.

En este sentido, dado que para el estudio antropológico de Menorca es de gran importancia la elección adecuada de una muestra representativa de dicha población, se ha considerado más oportuno llevar a cabo la obtención de muestras en el área de Ciutadella debido a la mayor facilidad que ofrece esta ciudad con respecto a la capital Maó, para encontrar un grupo suficientemente numeroso de población menorquina autóctona.

2. MATERIAL Y METODOS

2.1 OBTENCION DE LAS MUESTRAS

Para el estudio de los distintos marcadores hemáticos se han recogido diversas muestras de sangre procedentes de individuos oriundos de Ciutadella. Las muestras analizadas en el presente trabajo pueden considerarse representativas de la población autóctona de Menorca ya que están constituidas por individuos de ambos sexos, no emparentados, y de ascendencia menorquina al menos en dos generaciones.

En el caso de los grupos sanguíneos, la mayor parte de las sangres estudiadas proceden de escolares de la segunda etapa de E.G.B. de los colegios "MM de la Consolación", "Pedro Casanovas", "Virgen de Montetoro" y "Juan Benejam" de Ciutadella. Para la obtención de estas muestras se llevaron a cabo dos campañas. En la primera de ellas, el material recogido fue utilizado para la determinación de los sistemas ABO, Rh (CDE), Kell y Duffy, mientras que el segundo muestreo fue empleado para el estudio de los sistemas MNSs, P y Lewis.

La obtención de muestras fue realizada mediante punción digital recogiendo, por persona, 2-3 capilares de hematocrito heparinizados. La sangre fue inmediatamente traspasada a tubos de hemálisis que contenía 5 cc de solución Alsever. Las muestras se mantuvieron en todo momento a una temperatura de 4-6 °C, siendo trasladadas al Laboratorio del Departamento de Antropología, en Barcelona, para su determinación antigénica, la cual se llevó a cabo en un plazo de tiempo no superior a los 7 días después de la extracción.

Para el análisis de los sistemas enzimáticos y de las proteínas plasmáticas se han utilizado muestras de sangre procedentes en su mayoría de población adulta. La extracción se realizó mediante punción venosa, empleando solución ACD como anticoagulante, y tuvo lugar en el Ambulatorio "San Juan Bautista" de la Seguridad Social

de Ciutadella. De cada individuo se recogieron aproximadamente 5 ml de sangre total, separándose mediante centrifugación el plasma de la fracción celular. Ambos componentes fueron congelados en el mismo Ambulatorio y, posteriormente, trasladados en nieve carbónica al Laboratorio de Barcelona. Tanto los hematíes como el plasma se mantuvieron de - 40 °C hasta el momento de su determinación.

2.2 ANALISIS SEROLOGICOS

a).- Los antígenos eritrocitarios pertenecientes a los distintos sistemas de grupos sanguíneos han sido detectados mediante reacciones de aglutinación utilizando anticuerpos específicos (DADE y Behring). Para ello, mediante centrifugación durante 2 minutos a 1000-2000 r.p.m. se separó la solución Alsever de los hematíes. Estos fueron lavados en suero fisiológico, preparándose a continuación suspensiones de los mismos al 2-5 % en suero fisiológico. A partir de estas suspensiones se determinaron los distintos grupos sanguíneos siguiendo las técnicas usuales de laboratorio, las cuales se hallan especificadas en los capítulos correspondientes.

b).- El estudio de las variantes enzimáticas (ADA, 6-PGD, EsD, ACP-1 y GLO I) se ha llevado a cabo a partir de las muestras de hematíes congeladas, utilizándose para ello técnicas de electroforesis horizontal en gel de almidón seguida de tinción específica. Las técnicas y los reactivos empleados se indican en los apartados correspondientes.

c).- Las variantes de los cuatro sistemas proteicos (Hp, Tf, Gc y Pi) han sido identificadas mediante técnicas de electroforesis y de isoelectroenfoque en gel de poliacrilamida, a partir de las muestras de suero conservadas a - 40 °C. Estos métodos han permitido la detección de los tipos y subtipos de dichas proteínas. Los detalles de las técnicas aplicadas se describen en los apartados respectivos

de cada sistema proteico.

2.3 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

La elaboración estadística de los datos obtenidos en el análisis experimental comprende dos aspectos principales: el cálculo de las frecuencias génicas y el estudio comparativo de poblaciones.

A. Cálculo de las frecuencias génicas y estudio del equilibrio de la población

En general, los métodos estadísticos para estimar las frecuencias alélicas están condicionados por la estructura genética particular de cada sistema. Con respecto a los procedimientos utilizados en este trabajo, pueden establecerse tres grupos:

1.- En el caso de las frecuencias alélicas del sistema ABO y de los valores haplotípicos tanto del sistema Rh como del MNSs, debido a la complejidad y al carácter particular de los métodos de cálculo, éstos se describen detalladamente en los capítulos correspondientes a dichos sistemas.

2.- Para todos los loci enzimáticos (ADA, 6-PGD, EsD, ACP-1 y GLO I), y proteicos (Hp, Tf, Gc y Pi), así como para el sistema Kell de grupos sanguíneos, se ha aplicado el método de "recuento de genes", ya que todos estos caracteres presentan un modo de herencia mendeliana de tipo autosómico codominante. Este procedimiento permite obtener de una forma directa las frecuencias génicas. De acuerdo con este método, la frecuencia de cada alelo se obtiene sumando la frecuencia de los homocigotos más la mitad de las de los heterocigotos para dicho alelo. Por ejemplo, en un sistema con tres alelos A, B y C, y por tanto, con seis fenotipos (genotipos) AA, BA, BB, CA, CB y CC, la frecuencia del alelo A será:

$$p(A) = \overline{AA} + \frac{1}{2} \overline{BA} + \frac{1}{2} \overline{CA}$$

Siendo \overline{AA} , \overline{BA} y \overline{CA} las frecuencias relativas de los correspondientes fenotipos, es decir, los valores absolutos de cada uno de ellos dividido por el tamaño de la muestra.

Los errores o desviaciones típicas de dichas frecuencias se han calculado mediante la fórmula:

$$s = \sqrt{\frac{p(1-p)}{2N}}$$

donde p es la frecuencia del alelo en cuestión, y
 N es el número total de individuos estudiados

3.- Por último, en el caso de los grupos sanguíneos Lewis, P y Duffy, las frecuencias génicas se han calculado por el método de la "raíz cuadrada". La aplicación de este método para los sistemas Lewis y P es debida a que uno de los alelos de cada sistema es recesivo, mientras que en el caso del sistema Duffy se debe a que el estudio del mismo se ha realizado utilizando un solo antisuero (anti-Fy^a).

Según este método, la frecuencia de uno de los dos alelos coincide con la raíz cuadrada de la proporción relativa de los sujetos que no presentan el antígeno que se determina. Por ejemplo, si "A" es el gen dominante (o el antígeno determinado), la frecuencia del otro alelo "a" es:

$$q(a) = \sqrt{\frac{A(-)}{N}}$$

en consecuencia la frecuencia de A, $p(A) = 1 - q$.

siendo $A(-)$ el número de individuos de la muestra que no presentan el antígeno A dividido por el tamaño muestral.

El error típico de estas frecuencias es igual a:

$$s = \sqrt{\frac{1 - q^2}{4N}}$$

para una frecuencia génica q , donde N es el número de individuos de la muestra.

La comprobación estadística de que la población objeto de estudio se halla en equilibrio Hardy-Weinberg, se ha llevado a cabo mediante la prueba de la χ^2 que pone de manifiesto si las diferencias entre las frecuencias observadas y las esperadas para cada sistema, son o no significativas.

B. Comparación estadística con otras poblaciones

Los resultados obtenidos en Menorca se han comparado con los de otras poblaciones atendiendo, en primer lugar, a cada sistema por separado y posteriormente, considerando conjuntamente varios polimorfismos.

A efectos comparativos, en el caso de los sistemas controlados por dos alelos se ha considerado, como es habitual, sólo uno de ellos debido a la complementariedad existente entre las frecuencias de ambos alelos. El alelo elegido en cada caso no responde a ningún criterio prefijado.

En el estudio comparativo de cada sistema, se ha utilizado como método fundamental la prueba de la χ^2 , la cual permite evaluar la significación estadística de las diferencias entre las poblaciones

comparadas.

No obstante, en casos de tablas de contingencia 2x2, cuando alguno de los valores a comparar es bajo (inferior a 5), se han realizado dos modificaciones:

En primer lugar, cuando estos valores están comprendidos entre 2 y 5, se ha utilizado la χ^2 con la corrección de Yates, como en el caso de los tipos de transferrina.

Por otra parte, cuando había alguna clase con valores aún más bajos, se ha empleado el tratamiento exacto de las tablas 2x2 de Fisher (1949). Este es el caso de los alelos C^W y D^U del sistema Rh y el Pi^Z del sistema Pi. Este método da directamente la probabilidad de que las diferencias entre las poblaciones comparadas sean debidas al azar.

Como método gráfico se ha utilizado el del triángulo equilátero cuando la variabilidad de un carácter se manifiesta mediante tres variantes alélicas. Este método está basado en la propiedad de todo triángulo equilátero, según la cual la suma de los segmentos de perpendicular a sus tres lados, trazados desde cualquier punto interior del mismo es igual a la altura. Por tanto, si se toma el valor de la altura igual a la unidad, cada población quedará representada por un punto cuya posición dependerá de las frecuencias de los tres alelos considerados. Este procedimiento ha sido empleado concretamente para los sistemas ABO, Hp y Gc.

La comparación entre poblaciones considerando simultáneamente diversos sistemas hemáticos, se ha llevado a cabo mediante el análisis de las distancias genéticas. Para dicho análisis se han empleado los coeficientes de Nei (1972), Prevosti (1974) y Edwards (1971) cuyas características se describen en el apartado correspondiente. Los cálculos han sido efectuados mediante la aplicación del programa BIOSYS-1.

A fin de poner de manifiesto el grado de información que proporcionan los distintos tipos de marcadores utilizados, el análisis de las distancias genéticas se ha realizado considerando independientemente los datos de grupos sanguíneos, de enzimas eritrocitarios y de proteínas séricas, y posteriormente los de todos estos loci conjuntamente.

Asimismo, a partir de los datos proporcionados por las matrices de distancias genéticas se han construido los dendrogramas correspondientes mediante la aplicación del algoritmo UPGMA.

2.4 LAS POBLACIONES COMPARADAS

En el presente trabajo, una vez caracterizada la población de Menorca mediante las frecuencias alélicas de los sistemas polimórficos analizados, se ha intentado estudiar el grado de afinidad entre dicha población y otros grupos de ámbito europeo y mediterráneo.

En este sentido, para realizar las comparaciones se han considerado siguiendo un criterio geográfico, tres grupos: poblaciones de la Península Ibérica, poblaciones de la Cuenca Mediterránea y poblaciones del Centro y Norte de Europa. A este respecto cabe indicar que dentro del grupo de la Península Ibérica se incluyen también las series insulares de Canarias y Baleares, así como las muestras de población vasca tanto española como francesa debido a su afinidad biológica.

En el apartado correspondiente a cada sistema polimórfico se presenta una relación de datos correspondientes a diversos grupos poblacionales de las tres zonas geográficas antes mencionadas, habiéndose calculado las frecuencias génicas y el estado de equilibrio de la población en la mayoría de los casos.

Por último, la distribución de los marcadores hemáticos a nivel mundial sólo es analizada brevemente en el caso de aquellos polimorfismos cuya repartición geográfica y racial no está suficientemente estudiada. En dichos casos, se incluye en el apartado correspondiente una relación de datos pertenecientes a muestras de distintos continentes.

PARTE I

3. GRUPOS SANGUINEOS

3.1 INTRODUCCION

Race y Sanger (1975) consideran como "sistema de grupos sanguíneos" el conjunto de fenotipos de la sangre que se hallan bajo el control alélico de un mismo locus o grupo de loci estrechamente ligados. En este sentido, el concepto de "grupo sanguíneo" es aplicable, en principio, a todos los sistemas polimórficos de la sangre, sin embargo, en la práctica, dicho término se halla restringido a los antígenos eritrocitarios genéticamente determinados y detectables por sus reacciones con anticuerpos específicos.

Los antígenos de los grupos sanguíneos son macromoléculas dispuestas en la superficie de las membranas de los hematíes, que presentan en su estructura localizaciones antigénicas específicas (determinantes antigénicos) identificables mediante reacciones inmunológicas. Estos antígenos son capaces de inducir la síntesis de anticuerpos específicos (antigenicidad) y de reaccionar con ellos (especificidad). Los determinantes antigénicos son los responsables de la especificidad de la molécula, mientras que la antigenicidad se debe al resto de la misma.

El hecho de que la mayoría de los antígenos grupales sean componentes de la membrana eritrocitaria suscita la cuestión de su posible importancia tanto estructural como antigénica. A este respecto se conocen antígenos con un evidente significado estructural, ya que su ausencia implica una alteración de las propiedades físicas del eritrocito, como por ejemplo el fenotipo Rh_{null}, en el que los glóbulos rojos se deforman (estomatocitos) y muestran mayor fragilidad osmótica y menor supervivencia "in vivo". Por otra parte, hay antígenos que no parecen ser estructuralmente importantes y su papel está relacionado con sus propiedades antigénicas, tal es el caso del sistema ABO en el que los individuos Bombay, carentes de antígenos ABO, presentan hematíes con propiedades físicas normales.

En general, se distingue entre los antígenos de especie o

heteroantígenos, presentes en todos los individuos de una especie y normalmente distintos a los de otras especies, y los isoantígenos, que se encuentran en algunos individuos de la misma especie pero no en todos. Los antígenos de grupo sanguíneo pertenecen a esta última categoría.

En el hombre se conocen unos treinta sistemas de antígenos eritrocitarios, algunos de los cuales están genética y serológicamente bien establecidos, mientras que en otros no se ha podido determinar si son o no genéticamente independientes de los sistemas anteriores. Cuando los antígenos de un sistema se encuentran en la inmensa mayoría de los individuos de la especie se habla de antígenos públicos, y si sólo están presentes en un número reducido de personas, de antígenos privados.

Se han descrito diversas técnicas de detección de antígenos eritrocitarios cuyo denominador común son las reacciones de aglutinación. Sin embargo, se ha de tener presente que la aglutinación es una reacción inmunológica de segundo orden y que la combinación antígeno-anticuerpo puede ocurrir sin que se presente aglutinación. En estos casos se aplican diversos métodos para producir la agregación de los hematíes. Entre ellos, uno de los más conocidos es el test de la antiglobulina o prueba de Coombs indirecta, que consiste en la adición de suero anti-gammaglobulina a una muestra de eritrocitos incubados con el antisuero apropiado, provocándose la aglutinación de las células que han retenido el anticuerpo.

El estudio de los grupos sanguíneos a nivel individual reviste sin duda una gran importancia clínica dado el papel fundamental que algunos desempeñan en accidentes transfusionales y en casos de incompatibilidad fetomaterna. Desde el punto de vista antropológico, los grupos sanguíneos constituyen marcadores genéticos de gran utilidad en la caracterización de poblaciones actuales y en estudios filogenéticos. Además, se ha comprobado que algunos fenotipos confieren a sus portadores una viabilidad anormalmente reducida por mecanismos de reac

ción de incompatibilidad fetomaterna y asociación con determinadas enfermedades, lo que les supondría un valor adaptativo a tener en cuenta para explicar la variabilidad en las poblaciones humanas.

3.2 SISTEMA ABO

La evidencia de que en la sangre humana existen diferencias antigénicas fue obtenida por Landsteiner en 1900, al demostrar que el suero de algunos individuos podía aglutinar hematíes de otras personas. Esta observación condujo al descubrimiento del primer grupo sanguíneo humano: el sistema ABO.

Desde entonces, dado el carácter hereditario de los grupos ABO, los antígenos asociados con este sistema han sido ampliamente utilizados en investigaciones antropológicas y genéticas, siendo probablemente el carácter polimórfico más estudiado en poblaciones humanas.

El interés del sistema ABO como marcador genético se vio incrementado considerablemente al detectarse la presencia de las sustancias A y B en distintos fluidos corporales. Dicha secreción está controlada por un par de alelos (Se/se) pertenecientes a un locus diferente del locus ABO. El gen "se" sería un gen supresor recesivo que, en homocigosis, no permitiría la aparición de antígenos ABH en saliva y otras secreciones. También se han detectado los efectos de otros genes supresores raros que evitan la expresión de antígenos ABH en la superficie de los hematíes.

Posteriormente, con los estudios bioquímicos y estructurales de los determinantes antigénicos ABO y de sus posibles vías de formación, se ha abierto una nueva fase en la investigación de los subgrupos y variantes raras del sistema ABO.

3.2.1 ANTIGENOS ABO

Los cuatro primeros grupos reconocidos dentro del sistema

ABO fueron A, B, AB y O, que vienen determinados por la presencia (aislada o simultánea) o ausencia de las sustancias antigénicas A y B sobre la superficie de los hematíes.

La identificación de estos cuatro fenotipos se llevó a cabo mediante reacciones de aglutinación producidas por la unión de estos antígenos con los anticuerpos específicos anti-A y anti-B que, salvo anomalías (deficiencia de inmunoglobulinas), se hallan invariablemente presentes en el suero de individuos cuyos hematíes no son portadores de los determinantes antigénicos correspondientes. De este modo, los cuatro grupos ABO pueden definirse tanto en función de los antígenos eritrocitarios como de los anticuerpos séricos. La identificación de los antígenos puede llevarse a cabo usando antisueros específicos, y la detección de los anticuerpos mediante eritrocitos test (cuadro 3.1).

Cuadro 3.1: Antígenos y anticuerpos del sistema ABO.

Grupo sanguíneo	Antígeno eritrocitario	Anticuerpo sérico
O	-	anti-A y anti-B
A	A	anti-B
B	B	anti-A
AB	A y B	-----

Posteriormente, mediante el uso de antisueros apropiados se estableció la subdivisión del antígeno A en los dos subgrupos relativamente comunes A_1 y A_2 (Dungern y Hirszfild, 1911), así como la existencia de otras muchas variantes poco frecuentes de los antígenos A y B.

Por otro lado, el hecho de que determinados reactivos de

origen animal y vegetal aglutinasen más fuertemente hematíes del grupo O que de otros grupos ABO, llevó al reconocimiento sobre la superficie de los eritrocitos de un nuevo antígeno que se denominó sustancia H. Esta sustancia, controlada genéticamente por un locus H/h independiente del ABO, sería el sustrato precursor a partir del cual se forman los antígenos A y B. En los individuos del grupo O, todas las estructuras H serían accesibles al anticuerpo anti-H, produciéndose en consecuencia una fuerte aglutinación.

Las especificidades antigénicas A, B y H no están limitadas a los eritrocitos, sino que también pueden encontrarse en células de otros tejidos (endotelios, epitelios, etc.), así como en secreciones corporales (saliva, mucus del tracto gastrointestinal y genital, etc.).

Sustancias con especificidades serológicas similares con los determinantes A, B y H del hombre se hallan ampliamente distribuidas en la naturaleza, habiéndose detectado en muchas especies animales, microorganismos y en vegetales.

Estructura de los determinantes antigénicos ABH.

Los estudios bioquímicos realizados sobre sustancias específicas de grupo, aisladas y purificadas a partir de secreciones corporales (quistes ováricos principalmente) han confirmado que las sustancias responsables de las especificidades A, B y H son monosacáridos: N-acetilgalactosamina, D-galactosa y L-fucosa, respectivamente.

Estos glúcidos son restos terminales no-reductores de dos tipos de cadenas de oligosacaridos que difieren en el enlace entre una galactosa y una N-acetilglucosamina en la posición 2, y que se han denominado tipo 1 y tipo 2:

Tipo 1: β -Gal (1 \longrightarrow 3) β -NAcGlc-R

Tipo 2: β -Gal (1 \longrightarrow 4) β -NAcGlc-R

De este modo, las estructuras A, B y H activas difieren únicamente en el resto terminal unido a la β -Gal de las dos cadenas anteriores. Así, mientras que el determinante H presenta sólo un resto de L-fucosa, A y B presentan además N-acetilgalactosamina y D-galactosa, respectivamente, tal como se esquematiza en la figura 3.1.

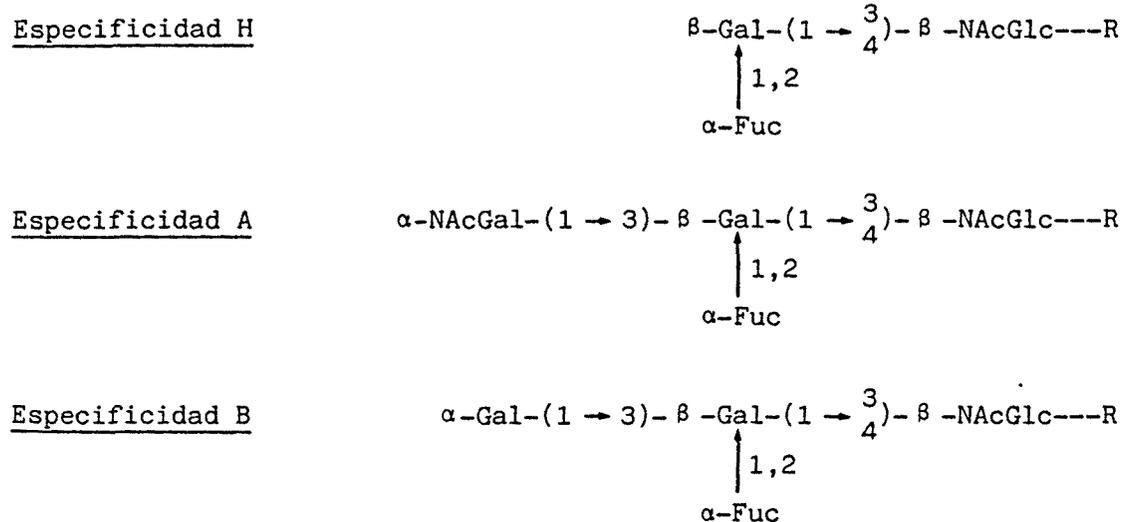


Figura 3.1: Secuencias glucídicas terminales que confieren especificidad H, A y B, basadas en los dos tipos de cadenas 1 y 2. Gal = galactosa; NAcGlc = N-acetilglucosamina; NAcGal = N-acetilgalactosamina; Fuc = fucosa.

En el organismo, estos oligosacáridos se encuentran formando parte de diferentes tipos de macromoléculas como glucoproteínas en secreciones corporales, glucoesfingolípidos en eritrocitos, y oligosacáridos libres en leche y orina.

En las secreciones corporales, las sustancias con actividad grupal son glucoproteínas con pesos moleculares comprendidos entre 2×10^5 y 1×10^6 , que presentan un considerable grado de heterogeneidad

en tamaño y composición. La fracción glucídica representa aproximadamente un 85 % de la molécula y está constituida por gran número (≈ 300) de oligosacáridos de tipo 1 y 2, relativamente cortos, que están unidos al esqueleto proteico mediante enlaces D-glucosídicos entre N-acetilgalactosamina y los aminoácidos serina o treonina. La parte polipeptídica está formada por un 15 % de aminoácidos con predominio de treonina, serina y prolina. Su función parece ser la de mantener la orientación y espaciación correcta de los oligosacáridos que contienen en sus restos terminales los determinantes con especificidad antigénica. La integridad de la macromolécula completa es necesaria para un máximo de reactividad serológica (Harris, 1980).

En los hematíes, las sustancias portadoras de los determinantes A, B y H, son principalmente glucoesfingolípidos estructuralmente complejos. La fracción lipídica es muy similar en todos ellos predominando los ácidos grasos de C_{22} y C_{24} . La parte glucídica muestra una considerable variación en la longitud y complejidad de las cadenas que se hallan unidas a través de un resto de glucosa a la esfingosina. Sin embargo, las estructuras de los determinantes A, B y H en los restos terminales de los oligosacáridos son idénticas a las encontradas en las glucoproteínas de las secreciones. La única diferencia es que en los glucolípidos los grupos activos aparecen siempre sobre cadenas de tipo 2, si bien se han encontrado cadenas de tipo 1 en glucolípidos de otros órganos y también en el plasma (Watkins, 1980).

Control genético de los determinantes ABH.

A partir de la estructura de los determinantes antigénicos, se ha establecido que los alelos funcionales de los loci ABO y Hh codifican o controlan el funcionamiento de enzimas (glucosiltransferasas) altamente específicas. Estas catalizan la transferencia de monosacáridos desde un sustrato dador (glúcido-nucleótido) hasta el extremo de un oligosacárido (tipo 1 o tipo 2) integrado en una glucoproteína o en un glucolípido. Estos enzimas actuarían en la fase final de la biosíntesis de las macromoléculas que exhiben especificidades antigénicas.

El gen H especifica una (α -2-)-L-fucosiltransferasa que incorpora L-fucosa a la β -galactosa terminal de un oligosacárido de tipo 1 ó 2, con la consiguiente formación de una sustancia H activa que servirá de sustrato para la acción de los enzimas controlados por los genes A y B. En los individuos portadores del alelo A, la (α -3-)-N-acetil-D-galactosiltransferasa especificada por dicho gen, añade un resto de N-acetilgalactosamina al extremo de una sustancia H activa. Del mismo modo, los individuos portadores del gen B producen una (α -3-)-D-galactosiltransferasa específica que une un resto de galactosa a una sustancia H activa. El tercer alelo del locus ABO, el gen O, es un alelo silente que no sintetiza ninguna transferasa, por lo que en las personas del grupo O, las estructuras H no experimentan ninguna transformación ulterior, presentando dichos individuos una reactividad H más marcada (figura 3.2).

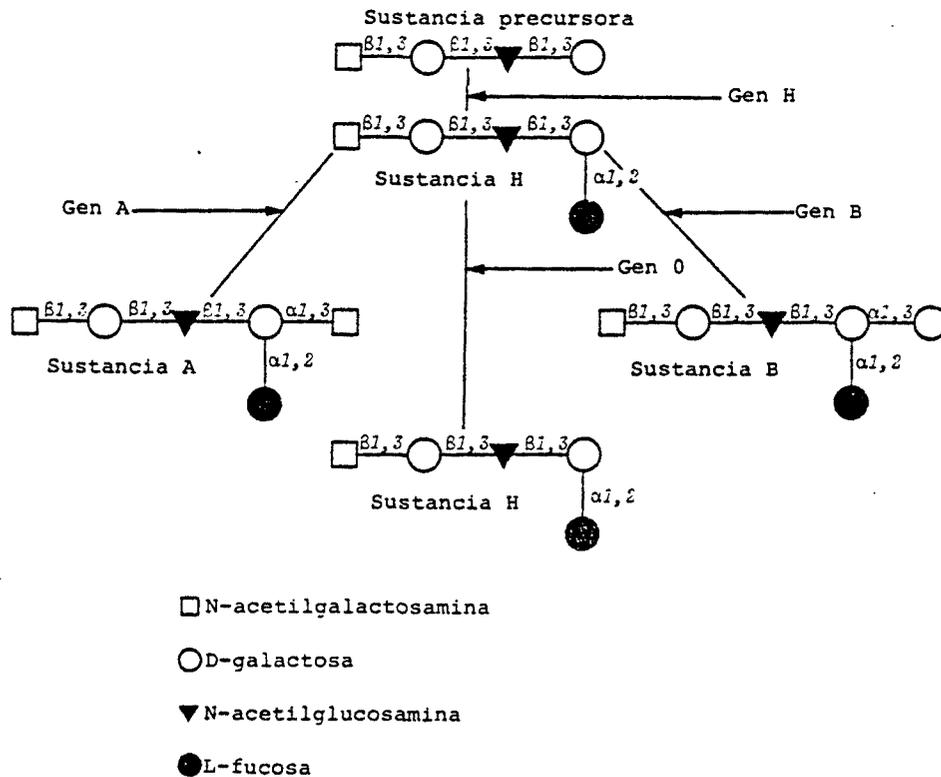


Figura 3.2: Esquema de la actuación de los genes ABO. (Harris, 1976)

Estudios de ligamiento han probado que el locus ABO se halla asociado con los loci del síndrome "ónico-rotuliano" (nail-patella) y de la adenilato kinasa (AK_1) (Weitkamp et al., 1969). Experimentos de hibridación celular hombre-hámster y análisis de pacientes con duplicación parcial del brazo largo del cromosoma 9, han permitido asignar este grupo de ligamiento ABO:Np: AK_1 al extremo distal del brazo largo de dicho cromosoma (Ferguson-Smith et al., 1976).

3.2.2. VARIANTES GENÉTICAS DEL SISTEMA ABO

Estudios familiares y de distribución poblacional llevaron al reconocimiento del carácter hereditario de los grupos sanguíneos ABO (Bernstein, 1924). Los cuatro grupos A, B, AB y O están condicionados por tres genes alelomorfos A, B y O, situados en un locus autosómico, siendo A y B codominantes entre sí y ambos dominantes sobre el O.

Investigaciones posteriores han puesto de manifiesto la existencia de variantes genéticas en los grupos A y B.

Subgrupos A_1 y A_2 .

A partir de experimentos de absorción de sueros anti-A se estableció la subdivisión del grupo A en dos subtipos principales A_1 y A_2 . Las diferencias entre estos dos subgrupos estriban en que determinados antisueros (anti- A_1) sólo reaccionan con hematíes A_1 , mientras que anti-A lo hace con ambos tipos A_1 y A_2 . Los eritrocitos A_2 presentan más actividad H que los A_1 , de ahí que aquellos sean aglutinados más fuertemente que los A_1 por antisueros anti-H. La naturaleza de la diferencia entre los subtipos A_1 y A_2 es controvertida. Para algunos autores sería esencialmente cuantitativa siendo idénticas las estructuras de los determinantes A en A_1 y A_2 , mientras que para otros habría también diferencias de tipo cualitativo.

Desde el punto de vista bioquímico, la existencia de un mayor número de determinantes A por macromolécula en A_1 con respecto a A_2 parece ser debido a diferencias en la efectividad de las transferasas específicas determinadas por los genes A_1 y A_2 . Estas transferasas tienen la misma especificidad por el sustrato pero difieren en su cinética (Km), lo que origina una diferencia cuantitativa en la densidad de las estructuras A sobre la superficie de las macromoléculas aceptoras. Se ha demostrado que estos enzimas también difieren en otras propiedades como punto isoeléctrico y pH óptimo.

Con el descubrimiento de los subtipos A_1 y A_2 , se amplió el modelo genético a cuatro alelos A^1 , A^2 , B y O (Thomsen et al., 1930). El alelo A^2 se comporta como recesivo frente a A^1 , siendo ambos codominantes con el B y dominantes sobre el O. De este modo, con los antisueños comúnmente disponibles (anti-A, anti- A_1 y anti-B) se pueden distinguir 6 fenotipos a los que corresponden 10 genotipos posibles, tal como se indica a continuación:

Cuadro 3.2: Fenotipos y genotipos del sistema A_1A_2BO .

Fenotipos	Genotipos
A_1	A^1A^1 , A^1A^2 , A^1O
A_2	A^2A^2 , A^2O
B	BB, BO
A_1B	A^1B
A_2B	A^2B
O	OO

La relación de dominancia existente entre algunos genes imposibilita la detección serológica de todos los genotipos, algunos de

cuales, sin embargo, pueden identificarse, en ocasiones, recurriendo a estudios familiares (A^1A^1 y A^1O ; BB y BO; A^2A^2 y A^2O). También actualmente es posible la distinción del genotipo A^1A^2 de A^1A^1 y de A^1O mediante análisis enzimático de las transferasas A_1 y/o A_2 presentes en el suero.

Subgrupos débiles de A y B.

Mediante técnicas serológicas y estudios familiares se han identificado un número de variantes poco comunes del sistema ABH, en la mayoría de las cuales está reducida la expresión de los antígenos A y B. Algunas de ellas parecen heredarse como alelos del locus ABO, si bien se ha propuesto, en ciertos casos, la influencia de genes modificadores pertenecientes a otros loci distintos del ABO.

A_3

Este subgrupo, descubierto por Friedenreich (1936), presenta un tipo de aglutinación característica con anti-A en forma de pequeños coágulos sobre un fondo de hematíes no aglutinados. Con todo, no se trata de un mosaico de células A y O, ya que los eritrocitos no aglutinados con anti-A, sin embargo, se combinan con el anticuerpo. Parece que A_3 es una forma débil del antígeno A y se ha encontrado combinado con el B en el genotipo A^3B . El carácter A_3 es hereditario y se considera que el gen responsable es un alelo del locus ABO. Los análisis bioquímicos de actividad "transferasa" en el suero indican que A_3 no es un grupo homogéneo y sugieren que el supuesto alelo A^3 podría ser una forma mutante tanto de A^1 como de A^2 . Sin embargo, todavía no existen datos que permitan explicar la densidad variable de lugares A-activos en los hematíes, responsable del tipo mixto de aglutinación del fenotipo A_3 .

Se han descrito otros tipos raros de variantes A hereditarias que corresponden a formas más débiles de expresión del antígeno A y que se suelen reunir en dos subgrupos A_x y A_m .

A_x

Los hematíes A_x no reaccionan, o lo hacen muy débilmente, con anti-A, pero son, en general, bien aglutinados por anti-AB. Los individuos A_x presentan normalmente anti-A₁ en el suero, y, si son secretores, muestran actividad H pero no A (o muy débil) en saliva.

A_m

En este caso, los eritrocitos no presentan aglutinación ni con anti-A ni con anti-AB, y el suero no contiene anticuerpos ni anti-A ni anti-A₁. Sin embargo, las personas A_m secretoras presentan actividades A y H en cantidades normales en saliva.

Existen, además, otras variantes raras del antígeno A que no caen dentro de estas dos categorías, tales como A_{end}, A_{el}, etc. (Race y Sanger, 1975). En general, en los subgrupos débiles de A, los eritrocitos son capaces de adsorber anticuerpos anti-A humanos aunque no se produzca aglutinación, y, asimismo, suelen ser fuertemente aglutinados con aglutininas anti-H.

Aunque la expresión antigénica del grupo B no pueda clasificarse en grupos tan bien definidos como los correspondientes a A₁, A₂ y A₃, se han descrito una serie de variantes débiles de B, extremadamente raras, que se comportan de modo similar a los fenotipos A_x y A_m, y que se designan análogamente como B_x y B_m.

Por lo que respecta al modo de herencia de estos subgrupos débiles de A y B, se ha atribuido, en muchos casos, a genes raros del locus ABO. Sin embargo, diversos autores (Race y Sanger, 1975; Watkins, 1980), a la hora de explicar algunos tipos de variantes clasificables dentro de los fenotipos A_m o B_m, han sugerido la existencia de genes modificadores o supresores Y/y de un locus distinto del ABO que actuarían sólo en tejidos hematopoyéticos. Estos genes, en homocigosis recesiva (yy) inhibirían la expresión de los antígenos A o B en hematíes, pero no la del antígeno H, ni de sustancias A y B en saliva.

Fenotipo "cis AB".

Estudios familiares han permitido la identificación de ciertas variantes AB (A_2B y A_1B) en las que los caracteres A y B se heredan conjuntamente a partir de un progenitor, denominándose "cis AB". La importancia de este fenotipo estriba en que parece contradecir el modo de herencia de los grupos ABO propuesto por Bernstein (1924). Su frecuencia es extremadamente baja incluso en población japonesa (1.1×10^{-5}) que es donde más casos se han encontrado. En estas variantes, el antígeno B se comporta de un modo atípico hallándose en el suero de los individuos "cis AB" un anticuerpo anti-B que reconoce hematíes B normales pero no a los del fenotipo "cis AB". Por el contrario, el antígeno A de estas variantes muestra un comportamiento más análogo al de las células A (A_1 y A_2) normales. Se han propuesto diversas hipótesis para explicar el origen de este fenotipo. Para algunos autores podría haberse originado por una recombinación intragénica que daría lugar a un gen capaz de codificar una proteína con dos centros activos, uno con actividad de transferasa A, y otro B. Otra hipótesis atribuye su origen a una recombinación inter-génica entre los genes A y B que estarían situados en loci diferentes aunque muy próximos. Una tercera explicación alternativa es la mutación puntual en, o cerca, del centro activo de una transferasa A o B, resultando un enzima capaz de transferir los dos glúcidos que especifican los grupos A y B. También se ha invocado la posibilidad de una duplicación génica seguida de mutación en una de las dos copias génicas, esperándose, en este caso, la producción de dos enzimas distintos. Los datos bioquímicos existentes en la actualidad revelan variaciones importantes en el nivel de transferasas del suero de distintos individuos "cis AB", así como diferencias considerables en el grado de expresión del antígeno B en sus eritrocitos, lo que parece sugerir que no existe un sólo tipo de gen "cis AB" y que dicho fenotipo podría aparecer por diversos tipos de mecanismos.

Fenotipo Bombay (O_h).

Bhende et al. (1952) descubrieron un fenotipo llamado "Bombay" (O_h) que se caracteriza por la ausencia de antígenos A, B y H en

eritrocitos y secreciones. El suero de estos individuos contiene aglutininas anti-A, anti-B y anti-H. La incidencia de este fenotipo es muy baja, del orden de 1:7600 en algunas regiones de la India, y mucho más baja en poblaciones europeas. Análisis de familias han demostrado que los individuos O_h son portadores de alelos "ABO" y "Secretor" normales (A^1 , A^2 , B; Se) cuya manifestación está suprimida, pero que son capaces de transmitirlos a la descendencia. Los datos disponibles sugieren para el carácter O_h un modo de herencia autosómica-recesiva del locus H/h. Con la identificación de la sustancia H como precursora de A y B, se atribuyó esta condición a la existencia de un gen supresor (h) de un locus (H/h) independiente del locus ABO. El alelo H, el más frecuente, es necesario para la formación de la sustancia H y, por tanto, de A y B, en hematíes y secreciones. El genotipo hh no muestra actividad A, ni B aún cuando se hallen presentes los genes ABO y Se apropiados. Los individuos O_h serían homocigotos hh. Según el alelo ABO presente en su genotipo, los fenotipos se designan $O_h A_1$, $O_h A_2$ y $O_h B$.

El estudio de los productos enzimáticos de los genes A, B y H en sueros de individuos O_h ha contribuido a una mejor comprensión del fenotipo Bombay y ha confirmado la interpretación original obtenida a partir de datos serológicos y familiares. Dicho fenotipo representaría la deficiencia del enzima necesario para la formación del antígeno H.

Asimismo, el descubrimiento de otros tipos de variantes raras ABO denominadas fenotipos "para-Bombay", ha llevado a algunos autores a postular la existencia de genes supresores en otros loci, tal sería el caso del Z/z (Race y Sanger, 1975) que regularía la expresión del gen H en los eritrocitos, de tal modo que el genotipo zz permitiría la presencia de determinantes H en saliva, pero no en hematíes.

3.2.3. RELACION DEL SISTEMA ABO CON ENFERMEDADES

Se han detectado asociaciones entre los grupos ABO y di-

versas enfermedades (Vogel y Motulsky, 1982). Así por ejemplo, los portadores del grupo A son más susceptibles al cáncer de estómago, neoplasias malignas, afecciones reumáticas, anemias perniciosas y enfermedades trombóticas y trombohemolíticas. Por otro lado, se ha demostrado una asociación entre el grupo O y úlceras gástricas y duodenales. Esta pequeña, pero significativa, desventaja del grupo A frente a enfermedades que representan alguna de las causas más frecuentes de muerte en nuestra sociedad, parece estar en concordancia con la frecuencia relativamente más alta del grupo O encontrada en series de individuos sanos de edad avanzada (Vogel y Motulsky, 1982).

Las posibles razones biológicas de estas asociaciones son desconocidas. Se ha aludido al papel de las sustancias grupales en secreciones estomacales e intestinales, así como a la relación con respuestas inmunes más fuertes en individuos O en comparación con personas del grupo A, pero en la mayoría de los casos no se ha obtenido confirmación experimental.

3.2.4. EL SISTEMA ABO Y LA SELECCION NATURAL

En general, se acepta que uno de los modos de actuación de la selección, en el caso del ABO, es a través de la incompatibilidad serológica madre-hijo, aunque no hay acuerdo en la interpretación de la magnitud de las fuerzas selectivas. La selección parece actuar principalmente contra hijos AO y BO de madres O, y contrariamente a lo que ocurre en el caso del Rh, el primer hijo puede resultar afectado, aunque por término medio la eritroblastosis suele ser más benigna. En ausencia de otros mecanismos selectivos, las ecuaciones de cambio de las frecuencias génicas, calculadas con coeficientes de selección empíricos, sugieren una tendencia a la fijación del gen O y a la desaparición de los genes A y B, con una velocidad superior a la encontrada en el caso del Rh (Vogel y Motulsky, 1982). Sin embargo, el polimorfismo ABO se halla presente en casi todas las poblaciones humanas, lo que sugiere la posible actuación de otros factores selectivos. Para algu-

nos autores, la asociación de los grupos ABO con diversas enfermedades podría ser debida a diferencias en la respuesta inmunológica. Si la respuesta inmune del organismo viene influenciada por el grupo ABO, podría admitirse un modo de selección por susceptibilidad diferencial a las infecciones (Vogel y Motulsky, 1982).

La distribución mundial de los grupos ABO (Mourant et al., 1976) también parece indicar una influencia de la selección natural sobre este sistema. A este respecto, algunos autores relacionan la distribución del polimorfismo ABO con grandes epidemias y enfermedades infecciosas, habiéndose propuesto mecanismos selectivos que intentan dar razón de determinados aspectos de la distribución mundial de los alelos ABO. Así por ejemplo, la frecuencia extremadamente elevada de O en Centro y Sudamérica podría ser debida a la ventaja de este grupo en la respuesta inmune a la sífilis. La desventaja selectiva que parecen mostrar los individuos O frente a la peste, podría explicar las frecuencias más altas de este alelo en poblaciones europeas marginales donde la incidencia de la epidemia fue menor. Las frecuencias relativamente elevadas del gen B en Asia Central y Meridional, podría ser resultado de una doble acción selectiva de la peste sobre el alelo O y de la viruela sobre el A (Vogel y Motulsky, 1982).

Con todo, son muchos los aspectos de la distribución del ABO todavía sin aclarar, como el mantenimiento del alelo A y la baja frecuencia del B en la mayoría de las poblaciones dada la aparente desventaja de los grupos A y O.

3.2.5 METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio.

El estudio del sistema ABO se ha llevado a cabo utilizando sueros (DADE) anti-A, anti-A₁, anti-B, así como anti-AB para la confirmación de los resultados encontrados con los tres primeros antisueros.

A.1. Determinación de los grupos ABO.

Los grupos ABO fueron determinados mediante la prueba en tubo, procediéndose del siguiente modo:

- a) En tres tubos de hemólisis adecuadamente rotulados se coloca una gota de suero anti-A, anti-B y anti-AB, respectivamente.
- b) Se añade a cada tubo una suspensión de hematíes al 2 % en suero fisiológico.
- c) Se mezcla por agitación y se centrifuga a 1000 r.p.m. durante un minuto.
- d) Se resuspende el sedimento agitando suavemente el tubo y se observa en busca de aglutinación frente a una fuente de luz apropiada.

La existencia de aglutinación indicará la presencia, en el eritrocito, del antígeno correspondiente al antisuero utilizado. En caso contrario, la reacción se considera negativa (cuadro 3.3).

A.2. Determinación de los subgrupos A₁ y A₂.

Se realizó la prueba en porta con lectin A₁ sobre muestras que presentaron previamente reacción positiva con anti-A (individuos A

positivos). La lectin A_1 extraída de las semillas de Dolichos biflorus aglutina hematíes A_1 y A_1B , pero no lo hace con eritrocitos A_2 o A_2B . La prueba sobre porta se realizó del modo siguiente:

- a) En un portaobjetos se coloca una gota de anti- A_1 .
- b) Se añade una pequeña cantidad de concentrado de glóbulos, aproximadamente igual a la mitad del volumen del antisuero usado.
- c) Se mezcla homogéneamente con un aplicador en un área de unos 25 mm de diámetro, moviéndose el portaobjetos con un movimiento circular.
- d) Se observa en busca de aglutinación durante un periodo máximo de un minuto.

Tomando como base la presencia o ausencia de aglutinación con los sueros anti-A, anti-B, anti-AB y anti- A_1 , se han identificado los seis fenotipos del sistema ABO, tal como se indica en el cuadro siguiente (cuadro 3.3).

Cuadro 3.3: Reacciones de aglutinación de los grupos ABO.

Fenotipos	Reacciones de aglutinación			
	anti-A	anti- A_1	anti-B	anti-AB
A_1	+	+	-	+
A_2	+	-	-	+
B	-	-	+	+
O	-	-	-	-
A_1B	+	+	+	+
A_2B	+	-	+	+

B. Métodos estadísticos.

Cálculo de las frecuencias génicas.

Las frecuencias p_1 , p_2 , q y r de los alelos A^1 , A^2 , B y O , respectivamente, han sido calculadas por el método de Bernstein ampliado a cuatro alelos, tal como ha sido propuesto por Mourant et al. (1976).

Teniendo en cuenta la estructura genética del sistema ABO, y suponiendo que la población considerada se encuentra en equilibrio Hardy-Weinberg, las frecuencias genotípicas relativas vienen dadas por los términos del desarrollo de $(p_1+p_2+q+r)^2$:

$$\begin{aligned} & p_1^2 (A^1A^1) + 2 p_1 p_2 (A^1A^2) + 2 p_1 q (A^1B) + 2 p_1 r (A^1O) + \\ & + p_2^2 (A^2A^2) + 2 p_2 q (A^2B) + 2 p_2 r (A^2O) + \\ & + q^2 (BB) + 2 qr (BO) + \\ & + r^2 (OO) \end{aligned}$$

De acuerdo con esto, y dada la relación existente entre fenotipos y genotipos, se pueden derivar las siguientes frecuencias fenotípicas:

$$\bar{A}_1 = \overline{A^1A^1} + \overline{A^1A^2} + \overline{A^1O} = p_1^2 + 2 p_1 p_2 + 2 p_1 r$$

$$\bar{A}_2 = \overline{A^2A^2} + \overline{A^2O} = p_2^2 + 2 p_2 r$$

$$\bar{B} = \overline{BB} + \overline{BO} = q^2 + 2 qr$$

$$\bar{O} = \overline{OO} = r^2$$

$$\bar{A}_1\bar{B} = \overline{A^1B} = 2 p_1 q$$

$$\bar{A}_2\bar{B} = \overline{A^2B} = 2 p_2 q$$

De las expresiones anteriores, y teniendo en cuenta la relación fundamental:

$$p_1 + p_2 + q + r = 1$$

se pueden deducir relaciones que permiten el cálculo de las frecuencias génicas a partir de los valores fenotípicos observados.

Frecuencia r del alelo O :

$$\text{De la relación } \bar{O} = r^2, \text{ se deduce que } r = \sqrt{\bar{O}}$$

Frecuencia p_1 del alelo A^1 :

$$\text{Es evidente que } (\overline{A_2} + \bar{B} + \overline{A_2B} + \bar{O}) = (p_2 + q + r)^2,$$

$$\text{como } p_1 = 1 - (p_2 + q + r),$$

$$\text{luego } p_1 = 1 - \sqrt{\overline{A_2} + \bar{B} + \overline{A_2B} + \bar{O}}$$

Frecuencia p_2 del alelo A^2 :

$$\text{A partir de } (\bar{B} + \bar{O}) = (q + r)^2,$$

$$\text{y de } p_2 = 1 - p_1 - (q + r),$$

$$\text{se obtiene } p_2 = \sqrt{\overline{A_2} + \bar{B} + \overline{A_2B} + \bar{O}} - \sqrt{\bar{B} + \bar{O}}$$

Frecuencia q del alelo B :

$$\text{De la igualdad } (\overline{A_1} + \overline{A_2} + \bar{O}) = (p_1 + p_2 + r)^2,$$

$$\text{como } q = 1 - (p_1 + p_2 + r),$$

$$\text{se deduce } q = 1 - \sqrt{\overline{A_1} + \overline{A_2} + \bar{O}} = 1 - \sqrt{\bar{A} + \bar{O}}$$

En los casos en que únicamente se desea calcular la frecuencia global p del alelo A , se pueden utilizar las siguientes relaciones:

$$p = P_1 + P_2$$

$$\text{o bien, } p = 1 - (q + r) = 1 - \sqrt{\bar{B} + \bar{O}}$$

Estos valores obtenidos, generalmente, no suman la unidad. Bernstein demostró que la diferencia $D = 1 - (p_1 + p_2 + q + r)$ puede utilizarse para corregir las frecuencias génicas calculadas. De este

modo se obtienen los valores corregidos mediante las fórmulas:

$$p_{1c} = p_1 (1 + \frac{1}{2} D)$$

$$p_{2c} = p_2 (1 + \frac{1}{2} D)$$

$$q_c = q (1 + \frac{1}{2} D)$$

$$r_c = (r + \frac{1}{2} D) (1 + \frac{1}{2} D)$$

Estas frecuencias corregidas pueden considerarse prácticamente equivalentes a los valores obtenidos con el "método de máxima verosimilitud" (maximum likelihood). Las varianzas y los errores de las frecuencias génicas se han calculado mediante las fórmulas de máxima verosimilitud (Li, 1969; Vogel y Motulsky, 1982):

$$V_{(p)} = \frac{p}{8N} (4 - 3p + \frac{pr}{pq+r})$$

$$V_{(p_1)} = \frac{p_1}{8N} (4 - 3p_1 + \frac{p_1 r}{p_1 q + r})$$

$$V_{(p_2)} = \frac{p_2}{8N(1-p_1)^2} (4 - 3p_2 - 4p_1 + 4p_1 p_2 + \frac{p_2 r}{p_2 q + r})$$

$$V_{(q)} = \frac{q}{8N} (4 - 3q + \frac{qr}{pq+r})$$

$$V_{(r)} = V_p + V_q - \frac{pq}{4N} (4 - \frac{pq}{pq+r})$$

N = Número de individuos de la muestra

Los errores típicos de las frecuencias se calculan extrayendo la raíz cuadrada de las varianzas.

El cálculo de las frecuencias génicas y de las varianzas se ha llevado a cabo mediante las fórmulas arriba indicadas, utilizando un programa BASIC denominado "cálculo de frecuencias génicas del sistema ABO", elaborado y procesado en el CBM del Departamento.

3.2.6 RESULTADOS

Los datos obtenidos para el sistema ABO en la muestra de población de Menorca aparecen en el cuadro 3.4. En él se indican los valores observados y esperados correspondientes a los seis fenotipos detectados, así como las frecuencias alélicas p_1 , p_2 , q y r con sus respectivos errores.

La comparación de las frecuencias empíricas y teóricas mediante la prueba estadística de la χ^2 ($\chi^2 = 0.1967$; $P: 0.95 - 0.90$; 2 g.d.l.) permite suponer que la población objeto de estudio se halla en equilibrio Hardy-Weinberg.

Cuadro 3.4: Sistema ABO: Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.	Fr. Esp.	χ^2
A_1	154 (33.70 %)	153.13 (33.51 %)	0.0049
A_2	36 (7.88 %)	35.84 (7.84 %)	0.0008
B	31 (6.78 %)	29.84 (6.53 %)	0.0448
O	227 (49.67 %)	228.00 (49.89 %)	0.0044
A_1B	7 (1.53 %)	8.00 (1.75 %)	0.1253
A_2B	2 (0.44 %)	2.19 (0.48 %)	0.0165
Total	457	457.00	0.1967*

Frecuencias génicas

p_1	0.1954	\pm	0.0135
p_2	0.0535	\pm	0.0084
q	0.0448	\pm	0.0007
r	0.7063	\pm	0.0158

* $\chi^2 = 0.1967$, $P = 0.95 - 0.90$, para 2 g.d.l.

3.2.7 COMPARACIONES

Los resultados obtenidos para el sistema ABO se han comparado con los procedentes de otras regiones de la Península Ibérica y de diversas poblaciones europeas y circunmediterráneas.

El estudio comparativo se ha llevado a cabo considerando los subgrupos A_1A_2BO . Además, dado que no todas las regiones de la Península Ibérica han sido uniformemente estudiadas para estos subgrupos, se ha creído conveniente realizar asimismo la comparación con los grupos ABO.

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

A.1. Grupos A, B y O.

En la actualidad se dispone de numerosos datos sobre la distribución de los grupos ABO en población española. Estos datos, recopilados por Valls (1975), posibilitan un análisis satisfactorio de la repartición geográfica de dicho sistema.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo han sido comparados con los citados anteriormente, así como con los aportados por Cunha y Morais (1959) en las series portuguesas. En las figuras 3.3, 3.4 y 3.5 se indica la distribución geográfica de los genes ABO en poblaciones peninsulares, incluyendo asimismo los datos referentes a la serie menorquina.

Atendiendo a las frecuencias génicas p, q y r, Valls (1975) hace una clasificación seroantropológica de España en cuatro regiones hemáticas (cuadro 3.5).

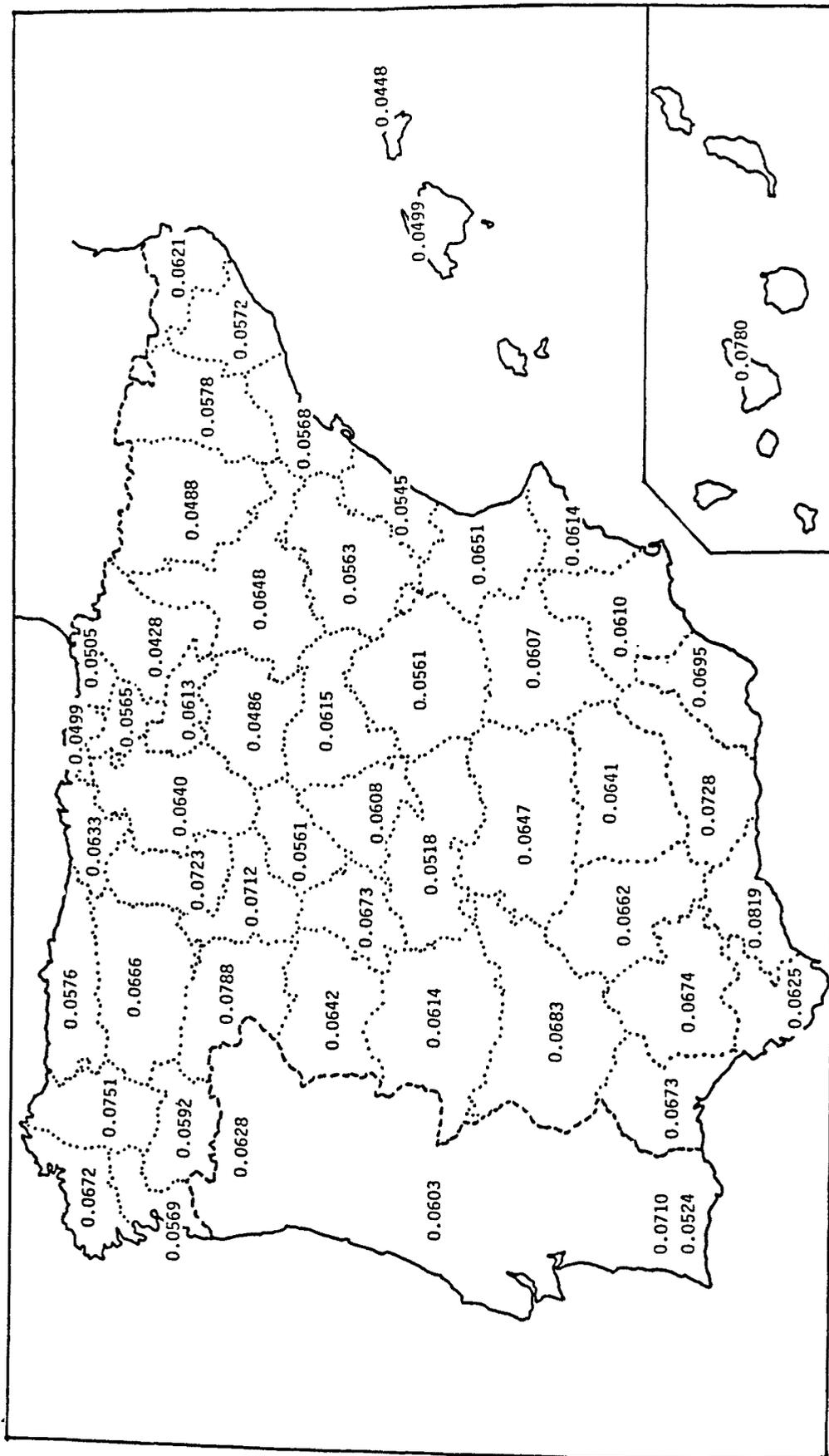


Figura 3.4: Distribución del gen B en algunas poblaciones españolas y portuguesas.

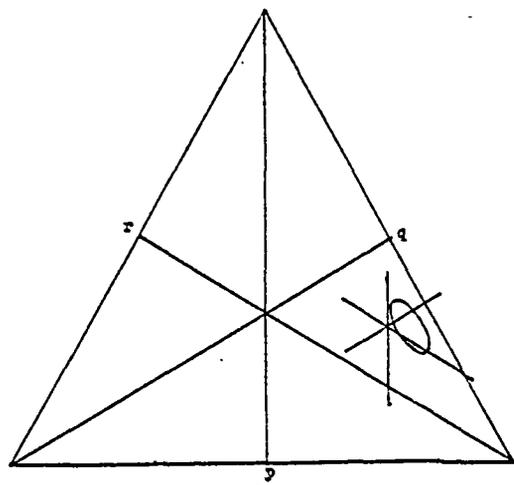
Cuadro 3.5: Amplitud de variación de las frecuencias p, q y r en las cuatro regiones hemáticas españolas.

Región	frecuencias génicas		
	p	q	r
R. Galaico-leonesa	0.314-0.338*	0.057-0.079	*0.590-0.625
R. Vasco-navarra	0.264-0.302	*0.043-0.057	0.641-0.686*
R. Catalano-levantino- -balear	0.283-0.321	0.050-0.065	0.622-0.652
Resto Península	*0.261-0.294	0.049-0.082*	0.639-0.679

Las frecuencias extremas que delimitan el rango de variación de los genes A, B y O en el conjunto de población española aparecen marcadas con un asterisco y corresponden a las siguientes poblaciones:

Genes	Frecuencia mínima	Frecuencia máxima
Gen A	0.261 (Canarias)	0.338 (Palencia)
Gen B	0.043 (Navarra)	0.082 (Málaga)
Gen O	0.590 (Palencia)	0.686 (Guipúzcoa)

Al comparar estos datos con los obtenidos en la serie menorquina ($p = 0.249$; $q = 0.045$; $r = 0.706$) puede apreciarse una separación de esta población con respecto al resto de las provincias españolas (figura 3.6), quedando p y r fuera del ámbito de variación de los valores españoles antes mencionados. La población objeto de estudio presenta unas frecuencias p y q similares a los mínimos peninsulares, y una frecuencia r del mismo orden que las más elevadas dentro de la Península. En conjunto, las diferencias más acusadas se observan con la región Galaico-leonesa.



- R. Galaico-Leonesa
- ▲ R. Vasco-Navarra
- R. Catalano-Levantino-balear
- * R. resto de la Península
- * Menorca

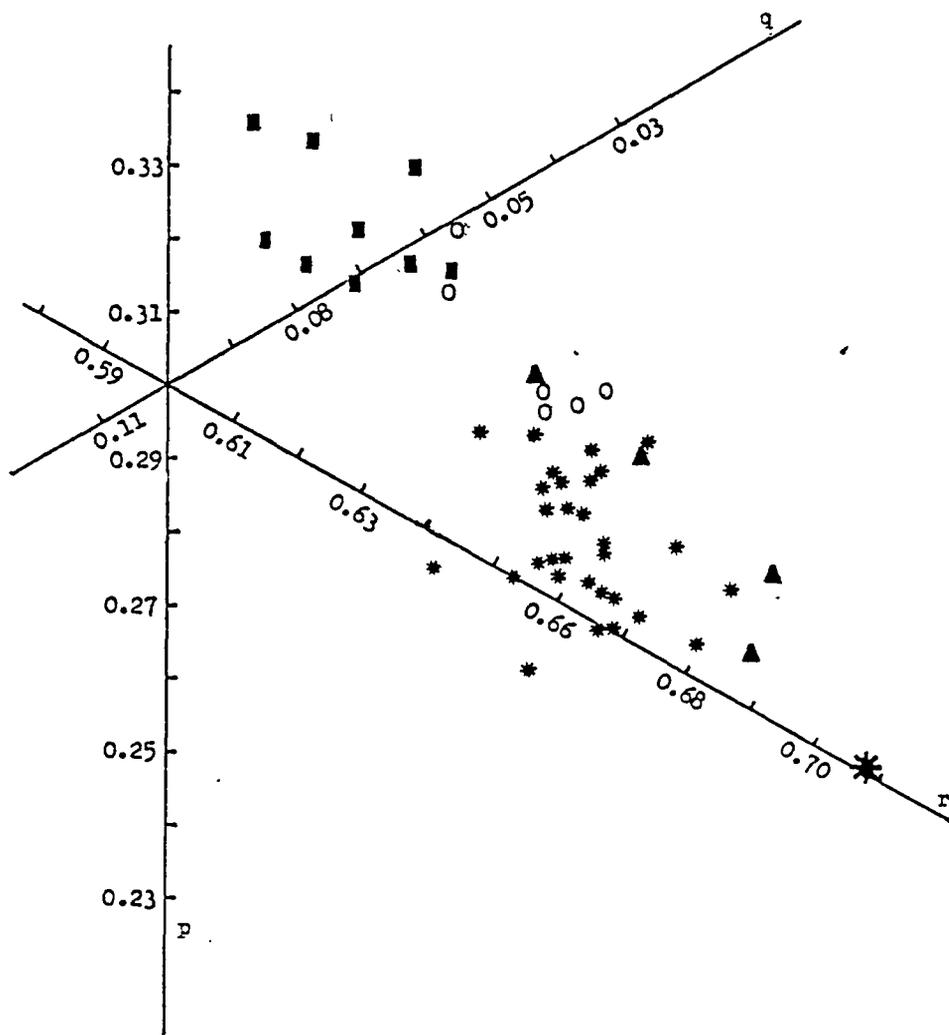


Figura 3.6: Triángulo de STRENG para las frecuencias p, q y r.

A.2. Subgrupos A_1 y A_2 .

En el cuadro 3.6 se muestra la distribución de los subgrupos A_1 y A_2 en diversas poblaciones españolas y portuguesas. También se incluye la relación fenotípica A_2/A_1 , así como los resultados de la comparación de cada serie con la muestra de Menorca mediante el test X^2 .

Las figuras 3.7 y 3.8 expresan gráficamente la distribución peninsular de los alelos A_1 y A_2 .

Los valores de p_1 se sitúan entre 0.177 en aragoneses (Planas et al., 1966) y 0.399 en maragatos de León (Hors, 1951). En general, los valores más altos ($p_1 > 0.25$) se encuentran en el Noroeste de la Península, concretamente en las poblaciones galaico-leonesas. Con respecto a las frecuencias del alelo A_2 , destacan los valores mínimos de algunos grupos leoneses ($p_2 < 0.020$), y los máximos de Gerona ($p_2 = 0.109$) y Morella (Castellón) ($p_2 = 0.096$). La amplitud de variación global para este alelo es de 0.016 (León) - 0.109 (Gerona).

Las frecuencias de A_1 y A_2 de la serie menorquina ($p_1 = 0.195$ y $p_2 = 0.054$) están claramente incluidas dentro del ámbito de variación de la Península, si bien el valor A_1 de Menorca queda situado muy próximo a las frecuencias mínimas.

La proporción relativa de individuos A_2 con respecto a A_1 , expresada por la razón A_2/A_1 , oscila entre 0.00 y 0.38, con valores mínimos entre las muestras galaico-leonesas y máximos en la zona oriental de la Península. La mayoría de las poblaciones españolas presentan valores inferiores a 0.25. La muestra de Menorca queda incluida dentro de este grupo de valores, con una proporción A_2/A_1 de 0.234.

En la figura 3.9 se representan gráficamente las diversas poblaciones españolas y portuguesas en función de las frecuencias p_1 y p_2 .

Cuadro 3.6: Polimorfismo A_1A_2BO en diversas poblaciones españolas y portuguesas, y su comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	A ₁	A ₂	B	O	A ₁ B	A ₂ B	A ₂ /A ₁	X ^{2*} (HW)	P ₁	P ₂	q	r	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
ZONA NORTE															
Asturias	473	183	21	38	215	14	2	0.115	0.12(2)	0.236	0.032	0.059	0.673	9.54(5)	Pons, 1964
Galicia	97	41	9	7	38	2	0	0.220	0.51(1)	0.255	0.065	0.048	0.632	3.73(4)	Agostí et al., 1950
Galicia	400	186	12	26	172	4	0	0.065	4.31(1)	0.277	0.021	0.038	0.664	21.26(4)	Hors et al., 1951
Galicia	400	174	30	33	148	14	1	0.172	1.29(2)	0.272	0.056	0.062	0.610	17.42(5)	Guasch et al., 1952
Norte	112	49	4	5	53	1	0	0.082	0.43(1)	0.257	0.024	0.027	0.692	6.38(4)	Planas et al., 1966
ZONA CENTRO															
Centro	421	167	26	35	175	16	2	0.156	0.69(2)	0.248	0.045	0.065	0.642	11.17(5)	Planas et al., 1966
León	200	114	4	18	56	8	0	0.035	1.22(1)	0.378	0.016	0.068	0.538	44.71(4)	Hors, 1951
León. Maragatos	300	183	9	6	93	9	0	0.049	1.88(1)	0.399	0.025	0.025	0.551	61.80(4)	Hors, 1951
León. Valdeón	100	37	8	7	44	2	2	0.216	0.44(1)	0.218	0.067	0.056	0.659	2.26(4)	Gómez, 1976
León. Sajambre	45	20	0	2	18	4	1	0.000	2.78(1)	0.310	0.016	0.079	0.595	18.31(4)	Gómez, 1976
León. Esla	248	113	5	32	89	8	1	0.044	1.28(1)	0.286	0.017	0.087	0.610	31.20(5)	Gómez, 1976
León. Cea	117	57	2	3	49	5	1	0.035	4.84(1)	0.311	0.019	0.039	0.631	18.60(4)	Gómez, 1976
ZONA ESTE															
Aragón	400	153	15	39	185	7	1	0.098	2.16(2)	0.226	0.026	0.061	0.687	10.43(5)	Guasch et al., 1952
Aragón	99	31	4	6	56	1	1	0.129	0.19(1)	0.178	0.031	0.041	0.750	2.63(4)	Planas et al., 1966
Cataluña y Baleares	325	128	16	25	148	7	1	0.125	0.22(2)	0.236	0.035	0.052	0.677	5.59(5)	Planas et al., 1966
Menorca	457	154	36	31	227	7	2	0.234	0.20(2)	0.195	0.054	0.045	0.706	----	Moral, 1980
Levante	285	104	20	21	134	5	1	0.192	0.34(2)	0.215	0.048	0.049	0.688	0.99(5)	Planas et al., 1966
Gerona	279	102	39	20	103	10	5	0.382	1.16(2)	0.225	0.109	0.065	0.601	19.56(5)	Moreno y Moral, 1980
Tarragona	357	153	24	36	134	10	0	0.157	3.86(2)	0.264	0.047	0.067	0.622	14.72(4)	Moreno et al., 1982
Castellón. Morella	189	78	25	7	78	0	1	0.321	1.63(1)	0.234	0.096	0.022	0.648	12.13(4)	Carceller, 1980
ZONA SUR															
Andalucía	400	136	33	44	176	9	2	0.243	1.52(2)	0.202	0.057	0.072	0.669	6.44(5)	Guasch et al., 1952
Andalucía	859	345	51	74	353	27	9	0.148	2.69(2)	0.247	0.048	0.066	0.639	15.55(5)	Planas et al., 1966

POBLACION	N	A ₁	A ₂	B	O	A ₁ ^B	A ₂ ^B	A ₂ /A ₁	X ² _(HW)	P ₁	P ₂	q	r	X ² _(comp.)	REFERENCIAS
<u>ZONA VASCA</u>															
Vascos	383	143	24	16	196	4	0	0.168	0.41(1)	0.215	0.041	0.027	0.717	5.31(4)	Chalmers et al., 1949
Vascos. Guipúzcoa	360	117	25	7	209	1	1	0.214	0.02(1)	0.180	0.045	0.013	0.762	16.49(5)	Puente, 1980
Vascos. Francia	484	152	44	4	282	0	2	0.289	0.41(1)	0.172	0.059	0.006	0.763	33.84(5)	Nijenhuis, 1956
Vascos. Vizcaya	2256	812	145	73	1199	18	9	0.179	5.17(2)	0.205	0.044	0.022	0.729	17.34(5)	Iturrizoz, 1982
<u>ISLAS CANARIAS</u>															
Canarias	400	130	34	51	166	17	2	0.262	1.70(2)	0.205	0.059	0.090	0.644	16.88(5)	Guasch et al., 1962
Canarias	182	52	12	21	87	9	1	0.231	2.21(2)	0.184	0.045	0.089	0.683	10.50(4)	Roberts et al., 1966
Canarias	227	83	18	21	98	5	2	0.217	0.40(2)	0.218	0.059	0.064	0.660	3.82(5)	Kalich-Köner, 1969
<u>PORTUGAL</u>															
Norte	1044	409	103	90	405	29	8	0.252	0.67(2)	0.239	0.073	0.063	0.625	16.74(5)	Cunha et al., 1959
Centro	1378	534	109	120	574	32	9	0.204	1.78(2)	0.233	0.058	0.060	0.649	10.21(5)	Cunha et al., 1959
Sur	1774	659	188	159	708	51	9	0.285	4.67(2)	0.226	0.075	0.064	0.635	16.71(5)	Cunha et al., 1959

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

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

Nivel de significación 0.05, para 2 g.l., $\chi^2 = 5.991$.

Nivel de significación 0.05, para 4 g.l., $\chi^2 = 9.488$.

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

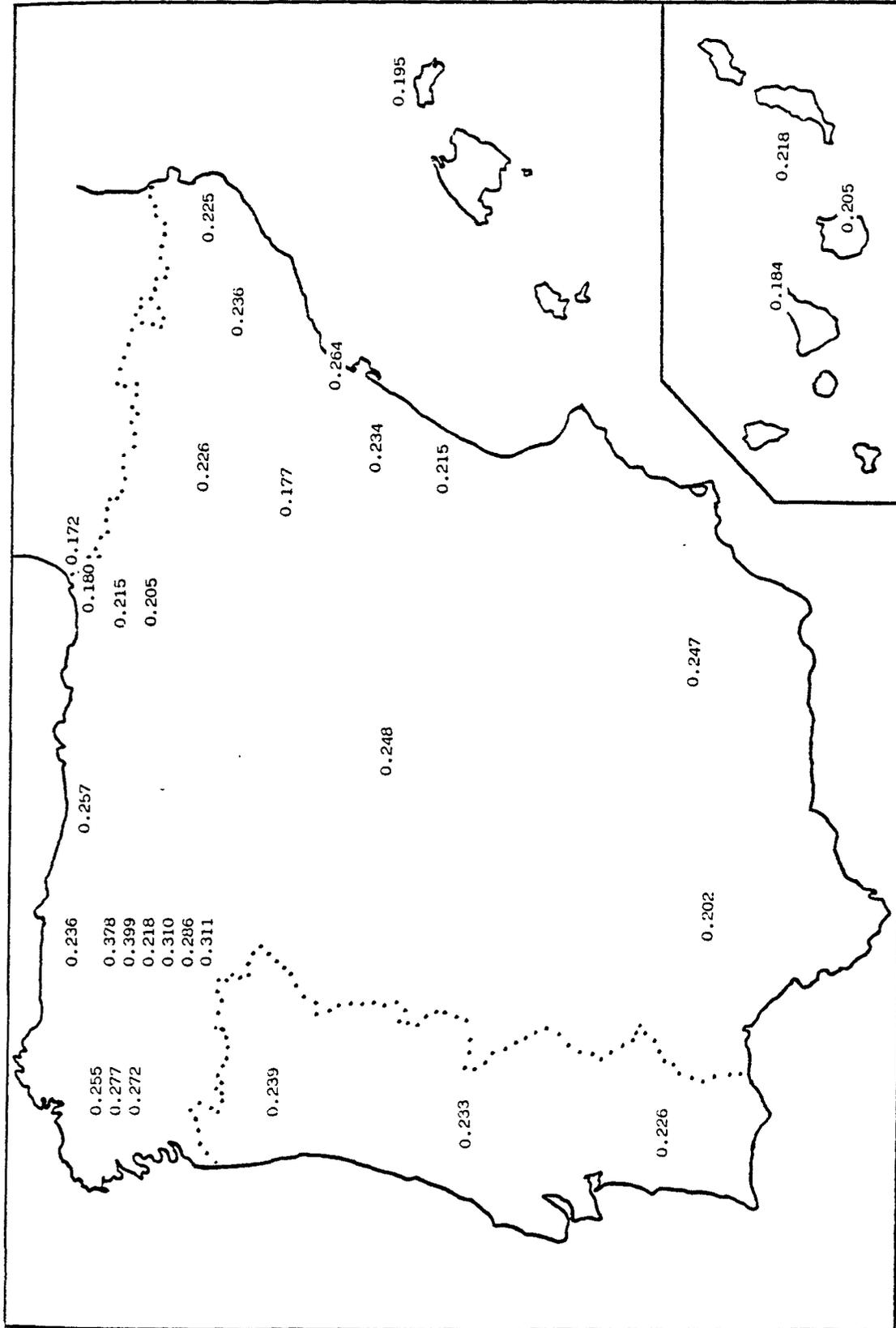


Figura 3.7: Distribución del alelo A_1 en diversas poblaciones de la Península Ibérica.

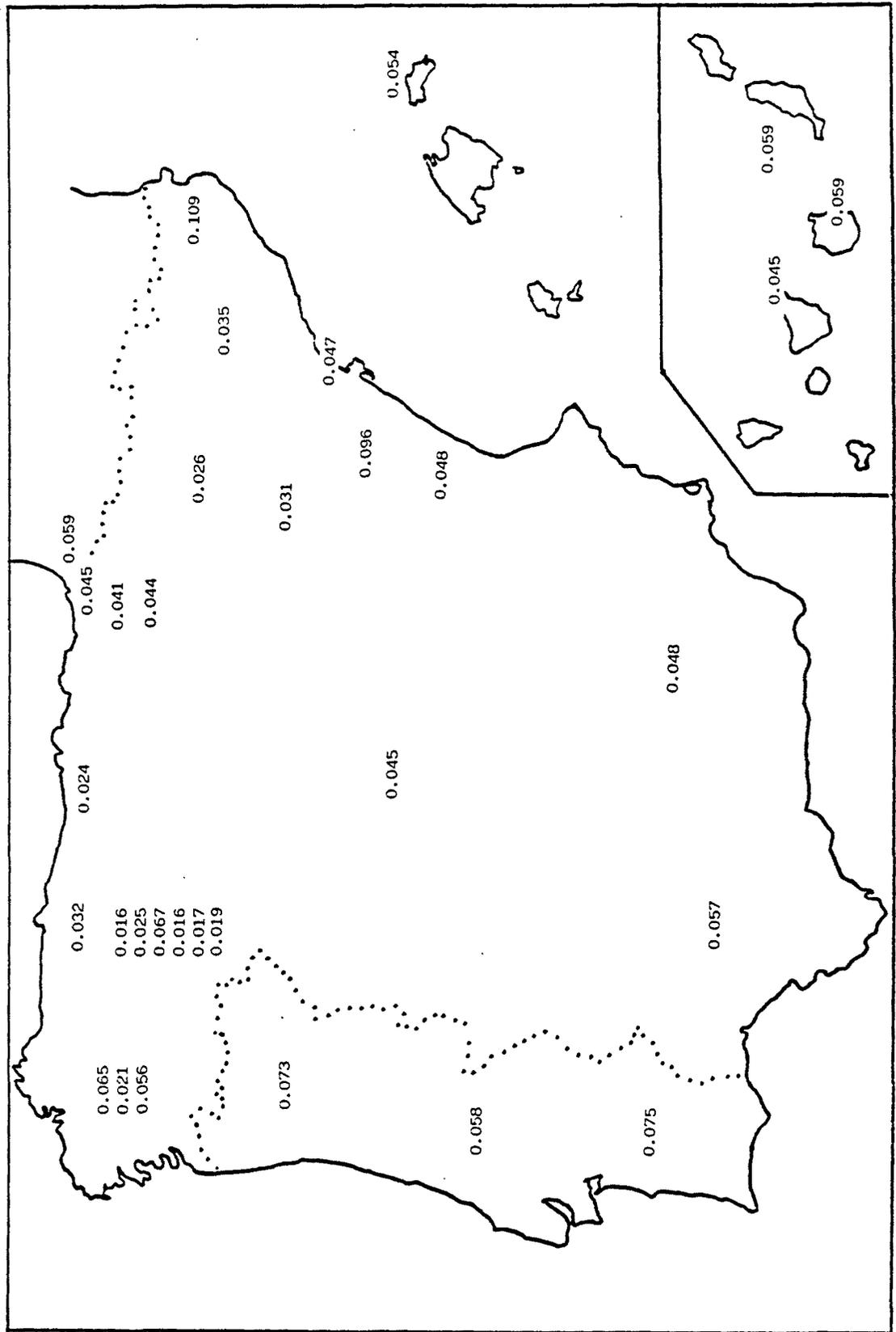


Figura 3.8: Distribución del alelo A_2 en diversas poblaciones de la Península Ibérica.

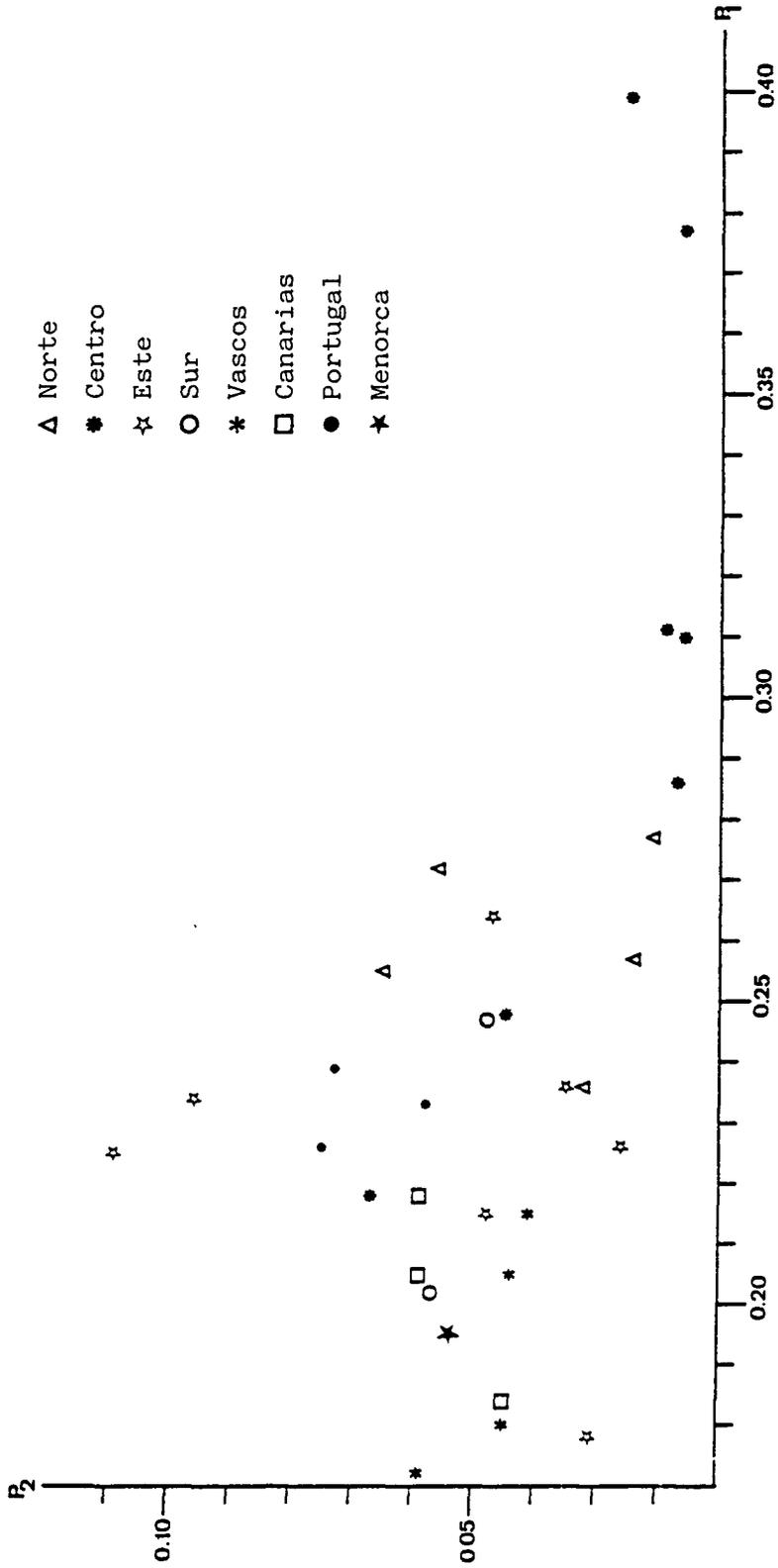


Figura 3.9: Representación esquemática de la distribución de diversas poblaciones españolas y portuguesas en función de las frecuencias alélicas p_1 y p_2 .

A.3. Sistema A_1A_2BO .

Si se analiza la homogeneidad de las diferentes muestras agrupadas por zonas geográficas, tal como se indica en el cuadro 3.6, encontramos diferencias significativas dentro de las series del Norte ($\chi^2 = 31.05$; $P = 0.02-0.01$; 16 g.d.l.), las del Centro ($\chi^2 = 87.99$; $P < 0.001$; 24 g.d.l.), las del Este ($\chi^2 = 81.00$; $P < 0.001$; 28 g.d.l.) y las series vascas ($\chi^2 = 26.23$; $P = 0.01$; 12 g.d.l.). Por el contrario, no se aprecia heterogeneidad en las muestras andaluzas ($\chi^2 = 8.81$; $P = 0.20-0.10$; 5 g.d.l.), ni en las canarias ($\chi^2 = 6.75$; $P = 0.70-0.50$; 8 g.d.l.) ni en las portuguesas ($\chi^2 = 10.00$; $P = 0.50-0.30$; 10 g.d.l.). Estos resultados parecen sugerir la existencia de una cierta heterogeneidad regional en la distribución del sistema A_1A_2BO para el conjunto de la Península.

Al comparar la serie analizada mediante el test χ^2 con las 32 poblaciones reseñadas en el cuadro 3.6, se aprecian diferencias estadísticas con 19 de ellas. Las divergencias más acusadas se encuentran con la mayoría de las series leonesas.

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

En el cuadro 3.7 se indican los resultados obtenidos para los grupos A_1A_2BO en diversas poblaciones europeas y mediterráneas (Mourant et al., 1976) y su comparación con la serie de Menorca.

Las figuras 3.10 a 3.13 expresan gráficamente la distribución de las frecuencias p_1 , p_2 , q y r en la cuenca del Mediterráneo. Para el gen A_1 , la mayoría de poblaciones mediterráneas muestran valores comprendidos entre 0.10 y 0.25 (Fig. 3.10). En general, se puede observar una zona con valores relativamente bajos ($p_1 < 0.20$), que corresponde a las poblaciones insulares de Menorca, Córcega, Cerdeña, Sicilia y Malta, así como algunas series continentales de Italia, Israel, Grecia y Libia. En las zonas restantes, las frecuencias de A_1 son bastante uniformes, quedando comprendidas entre 0.20 y 0.25. Cabe destacar los valores extremadamente bajos (≈ 0.05) de los Bereberes de Marruecos, los Towara de la Península del Sinaí y los Samaritanos de Israel, tres grupos con unas condiciones de aislamiento muy acusadas (Mourant et al., 1976).

En las frecuencias del gen A_2 se aprecian notables diferencias en el área mediterránea, que oscilan entre 0.000 (Cerdeña y Península del Sinaí) y 0.186 (Chipre), predominando, en general, los valores comprendidos entre 0.04 y 0.08 (Fig. 3.11).

El gen B muestra un amplio rango de variación que oscila aproximadamente entre 0.03 y 0.28 (Fig. 3.12). Los valores más bajos ($q < 0.05$) se presentan en algunas poblaciones italianas (Liguria y Trentino), Menorca, Córcega y Bereberes de Marruecos, mientras que las frecuencias más elevadas ($q > 0.20$) se localizan en el Este, y corresponden a algunas series de Israel, Península del Sinaí y Egipto. En el mapa 3.12 se aprecia un cierto gradiente en la distribución del alelo B en la región circunmediterránea, con valores q que irían disminuyendo en el sentido Este-Oeste.

Cuadro 3.7: Polimorfismo A_1A_2 en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa. Comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	A ₁	A ₂	B	O	A ₁ B	A ₂ B	X ^{2*} (HW)	P ₁	P ₂	q	r	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
Alemania Occidental	5642	37.7	8.8	10.6	38.2	3.8	0.9%	0.57(2)	0.235	0.066	0.080	0.619	9.48(5)	Walter et al., 1978
Alemania Oriental	8864	3004	752	1229	3372	391	116	0.12(2)	0.215	0.065	0.103	0.617	42.58(5)	Wiedow y Kreil, 1970
Bélgica. Bruxelles	265	84	17	25	128	8	3	1.19(2)	0.192	0.048	0.070	0.690	5.23(5)	Leguebe, 1966
Checoslovaquia. Praha	878	316	38	168	295	52	9	1.26(2)	0.239	0.036	0.140	0.585	72.27(5)	Milunikova y S., 1965
Dinamarca	1229	389	139	137	506	48	10	4.37(2)	0.197	0.079	0.083	0.641	22.53(5)	Skov et al., 1970
Finlandia	891	312	77	145	304	39	14	2.10(2)	0.222	0.069	0.119	0.590	50.19(5)	Mäkelä et al., 1959
Francia:														
Franceses	7090	2681	588	563	3011	187	60	1.66(2)	0.228	0.062	0.059	0.651	10.86(5)	Khérummian et al., 1958
Noreste	938	377	98	81	346	26	10	0.65(2)	0.245	0.081	0.064	0.610	22.47(5)	Khérummian, 1967
Centro	1094	420	111	92	437	26	8	1.27(2)	0.231	0.075	0.059	0.635	13.38(5)	Khérummian, 1967
Sureste	1091	418	80	80	476	30	7	0.30(2)	0.232	0.054	0.055	0.659	6.94(5)	Khérummian, 1967
Sur	968	369	62	71	438	20	8	1.95(2)	0.227	0.048	0.053	0.672	5.20(5)	Khérummian, 1967
Córcega. Ajaccio	977	266	71	57	562	19	2	4.58(2)	0.158	0.045	0.041	0.756	9.45(5)	Ranque et al., 1961
Grecia:														
Continente	114	30	10	16	56	2	0	1.78(2)	0.155	0.059	0.092	0.694	7.49(4)	Tsiakalos et al., 1960
Griegos	110	38	8	5	44	2	3	3.53(2)	0.204	0.066	0.096	0.634	7.36(4)	Ikin, 1963
Creta	171	66	19	30	40	10	6	0.98(2)	0.256	0.107	0.146	0.491	55.16(5)	Barnicot et al., 1965
Holanda	901	298	91	85	396	25	6	0.85(2)	0.199	0.070	0.067	0.664	8.55(5)	Nijenhuis, 1961
Hungría	1324	462	115	242	389	84	32	0.86(2)	0.234	0.076	0.146	0.544	92.50(5)	Walter y N., 1967
Inglaterra:														
Londres	156	49	19	21	58	6	3	0.01(2)	0.196	0.093	0.101	0.610	18.68(5)	Sanger y Race, 1950
Irlanda del Norte	318	65	25	24	193	7	4	5.70(2)	0.121	0.047	0.056	0.776	18.11(5)	Teesdale y Tills, 1970
Irlanda Rpca.	1699	361	134	183	973	36	12	4.41(2)	0.125	0.044	0.071	0.760	33.90(5)	Teesdale y Tills, 1970
Islandia	135	22	10	6	95	1	1	1.33(2)	0.089	0.046	0.030	0.835	19.90(4)	Pálsson y Walter, 1967
Italia:														
Trentino	178	46	16	9	105	1	1	0.44(2)	0.142	0.058	0.031	0.769	5.97(4)	Corrain et al., 1970
Veneto	388	120	34	46	171	16	1	3.25(2)	0.194	0.058	0.084	0.664	13.39(5)	Formaggio y F., 1955

POBLACION	N	A ₁	A ₂	B	O	A _{1B}	A _{2B}	X _(HW) ^{2*}	P ₁	P ₂	q	r	X _(comp.) ^{2*}	REFERENCIAS
Lombardia	1000	36	79	84	437	26	8	0.16(2)	0.220	0.058	0.061	0.661	6.41(5)	.Tiraboschi, 1966
Piamonte	224	76	25	23	91	7	2	0.20(2)	0.267	0.080	0.074	0.639	9.13(5)	.Formaggio y F., 1955
Liguria	50	22	4	2	22	0	0	0.93(2)	0.253	0.056	0.020	0.671	3.20(4)	.Formaggio y F., 1955
Emilia	226	85	23	19	90	8	1	0.89(2)	0.233	0.072	0.064	0.631	7.62(4)	.Formaggio y F., 1955
Toscana	162	57	13	15	74	3	0	1.51(2)	0.207	0.053	0.057	0.683	1.47(4)	.Formaggio y F., 1955
Umbria	64	23	7	6	26	1	1	0.52(2)	0.211	0.084	0.064	0.641	2.55(4)	.Formaggio y F., 1955
Marche	96	28	12	13	40	3	0	1.67(2)	0.177	0.080	0.088	0.655	8.54(4)	.Formaggio y F., 1955
Lazio	1042	288	115	147	448	30	14	0.81(2)	0.167	0.078	0.096	0.659	29.38(5)	.Angelini-Rota al., 1961
Abruzzi e Molise	167	48	8	22	83	6	0	1.11(2)	0.177	0.030	0.088	0.705	9.80(4)	.Formaggio y F., 1955
Campania	605	176	45	79	276	27	2	4.66(2)	0.184	0.049	0.094	0.673	19.71(5)	.Formaggio y F., 1955
Basilicata	69	17	7	15	28	2	0	1.88(2)	0.150	0.063	0.133	0.654	18.49(4)	.Formaggio y F., 1955
Puglia	661	201	40	109	282	29	0	6.91(2)	0.193	0.038	0.111	0.658	35.23(5)	.Formaggio y F., 1955
Calabria	303	184	16	46	147	10	0	2.26(2)	0.170	0.032	0.097	0.701	27.16(4)	.Formaggio y F., 1955
Sicilia	667	197	52	96	295	24	3	2.51(2)	0.182	0.052	0.097	0.669	21.34(5)	.Formaggio y F., 1955
Cerdeña	156	35	11	12	95	3	0	1.21(2)	0.130	0.042	0.049	0.779	7.82(4)	.Formaggio y F., 1955
Cerdeña. N. Sassari	300	78	14	30	171	5	2	0.63(2)	0.150	0.032	0.064	0.754	10.70(5)	.Formaggio y F., 1955
Cerdeña. S. Cagliari	114	35	0	11	63	5	0	1.37(2)	0.193	0.000	0.073	0.734	12.98(4)	.Bartolo et al., 1967
Malta	119	39	13	11	55	1	0	2.26(2)	0.186	0.071	0.052	0.691	2.76(4)	.Ikin, 1963
Noruega	1381	474	187	110	555	40	15	0.94(2)	0.208	0.098	0.061	0.633	21.06(5)	.Monr, 1969
Polonia. Cracovia	2000	631	114	434	641	147	33	0.02(2)	0.218	0.049	0.167	0.566	103.79(5)	.Socha, 1966
Rumanía	743	253	62	158	200	51	19	1.34(2)	0.232	0.075	0.168	0.525	102.84(5)	.Tibera-Dimitru, 1961
Suecia	1677	604	191	168	634	60	20	0.35(2)	0.223	0.085	0.077	0.615	28.04(5)	.Jonsson, 1959
Suiza	104	46	7	10	37	4	0	0.85(2)	0.279	0.049	0.070	0.602	8.58(4)	.Greuter et al., 1963
U.R.S.S.:														
Rusos	1549	467	77	322	538	108	17	0.49(2)	0.215	0.040	0.156	0.589	85.68(5)	.Budyakov, 1967
Caucaso	358	119	12	36	177	11	3	2.17(2)	0.202	0.027	0.072	0.699	12.29(5)	.Verbitsky et al., 1971
Yugoslavia.														
Eslovenia	133	48	6	25	46	8	0	1.46(2)	0.239	0.031	0.133	0.597	28.40(4)	.Hocovar, 1964
Croacia	459	148	30	88	162	24	7	0.46(2)	0.210	0.053	0.139	0.598	50.92(5)	.Grunwald y H., 1963

POBLACION	N	A ₁	A ₂	B	O	A _{1B}	A _{2B}	X ^{2*} (HW)	P ₁	P ₂	q	r	X ^{2*} (comp.)	REFERENCIAS
Chipre:														
Lowland	126	43	11	21	42	7	2	0.04(2)	0.224	0.070	0.127	0.579	25.19(4)	• Plato et al., 1964
Troodos	67	15	17	10	20	3	2	0.62(2)	0.144	0.186	0.119	0.551	36.42(4)	• Plato et al., 1964
Turqufa:														
Mersis. Turcos	108	34	9	20	35	8	2	0.21(2)	0.218	0.068	0.149	0.565	32.90(4)	• Aksoy et al., 1958
Z. Mersin. Eti-turcos	118	43	12	14	43	4	2	0.19(2)	0.225	0.081	0.089	0.605	10.88(4)	• Aksoy et al., 1958
Israel:														
Judios Irán. Kurdos	94	27	7	24	24	11	1	1.54(2)	0.226	0.057	0.214	0.503	61.87(4)	• Godber et al., 1973
Judios Israel. Samar.	132	9	18	15	89	1	0	1.57(2)	0.039	0.074	0.063	0.824	40.10(4)	• Bonn�, 1966
Judios Yemen	104	33	12	10	46	3	0	1.21(2)	0.191	0.075	0.065	0.669	3.20(4)	• Ikin, 1963
Judios Norte Africa	150	23	7	61	47	9	3	0.12(2)	0.113	0.039	0.284	0.564	120.56(5)	• Mechali et al., 1957
Arabes	89	29	14	17	24	4	1	2.58(2)	0.208	0.117	0.134	0.541	30.12(4)	• Tills et al., 1966
Libano:														
Drusos	209	98	31	66	66	14			0.320		0.114	0.566	30.88(3)	• Ruffié y Taleb, 1965
Maronitas	987	447	105	381	54				0.298		0.084	0.618	23.78(3)	• Ruffié y Taleb, 1965
Shi 'ah	511	217	67	189	38				0.291		0.108	0.601	33.47(3)	• Ruffié y Taleb, 1965
Sunnitas	552	226	101	181	44				0.285		0.142	0.573	60.12(3)	• Ruffié et al., 1965
Egipto:														
El Cairo	516	150	35	140	137	36	18	2.97(2)	0.202	0.068	0.210	0.520	121.02(5)	• Matta, 1937
Pen. Sinaf. Jebelliya	95	16	0	37	36	6	0		0.124	0.000	0.260	0.616	88.55(4)	• Bonn� et al., 1971
Pen. Sinaf. Towara	202	15	41	31	110	1	4	0.91(2)	0.041	0.124	0.094	0.741	72.64(5)	• Bonn� et al., 1971
Libia:														
Tripoli	2862	769	265	451	1235	93	49	2.12(2)	0.164	0.069	0.110	0.657	41.12(5)	• Woodfield, 1971
Benghazi	6000	1906	260	1122	2382	284	46	5.85(2)	0.204	0.033	0.129	0.634	66.63(5)	• Woodfield, 1971
Túnez	1986	660	320	925	81				0.208		0.107	0.685	35.18(3)	• Cherib et al., 1965
Argelia:														
Argelinos	214	71	33	95	15				0.225		0.119	0.656	25.24(3)	• Khérummian y M., 1956
Tlemcen. Bereberes	245	74	39	125	7				0.182		0.099	0.719	19.44(3)	• Ruffié et al., 1962
Metlili. Chacamba	232	70	23	134	5				0.178		0.062	0.760	9.17(3)	• Ruffié et al., 1962

POBLACION	N	A ₁	A ₂	B	O	A _{1B}	A _{2B}	X ^{2*} _(HW)	P ₁	P ₂	q	r	X ^{2*} _(comp.)	REFERENCIAS
Marruecos:														
Moulay Idriss	100	32	7	18	39	3	1	0.87(2)	0.195	0.052	0.117	0.636	15.29(4)	.Méchali, 1955
Alto Atlas. Bereberes	256	23	7	20	204	2	0	1.06(2)	0.050	0.015	0.044	0.891	73.77(4)	.Johnson et al., 1963

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

Nivel de significación 0.05, para 2 g.l., $X^2 = 5.991$.

Nivel de significación 0.05, para 3 g.l., $X^2 = 7.815$.

Nivel de significación 0.05, para 4 g.l., $X^2 = 9.488$.

Nivel de significación 0.05, para 5 g.l., $X^2 = 11.070$.

* Cit. Mourant et al., 1976.

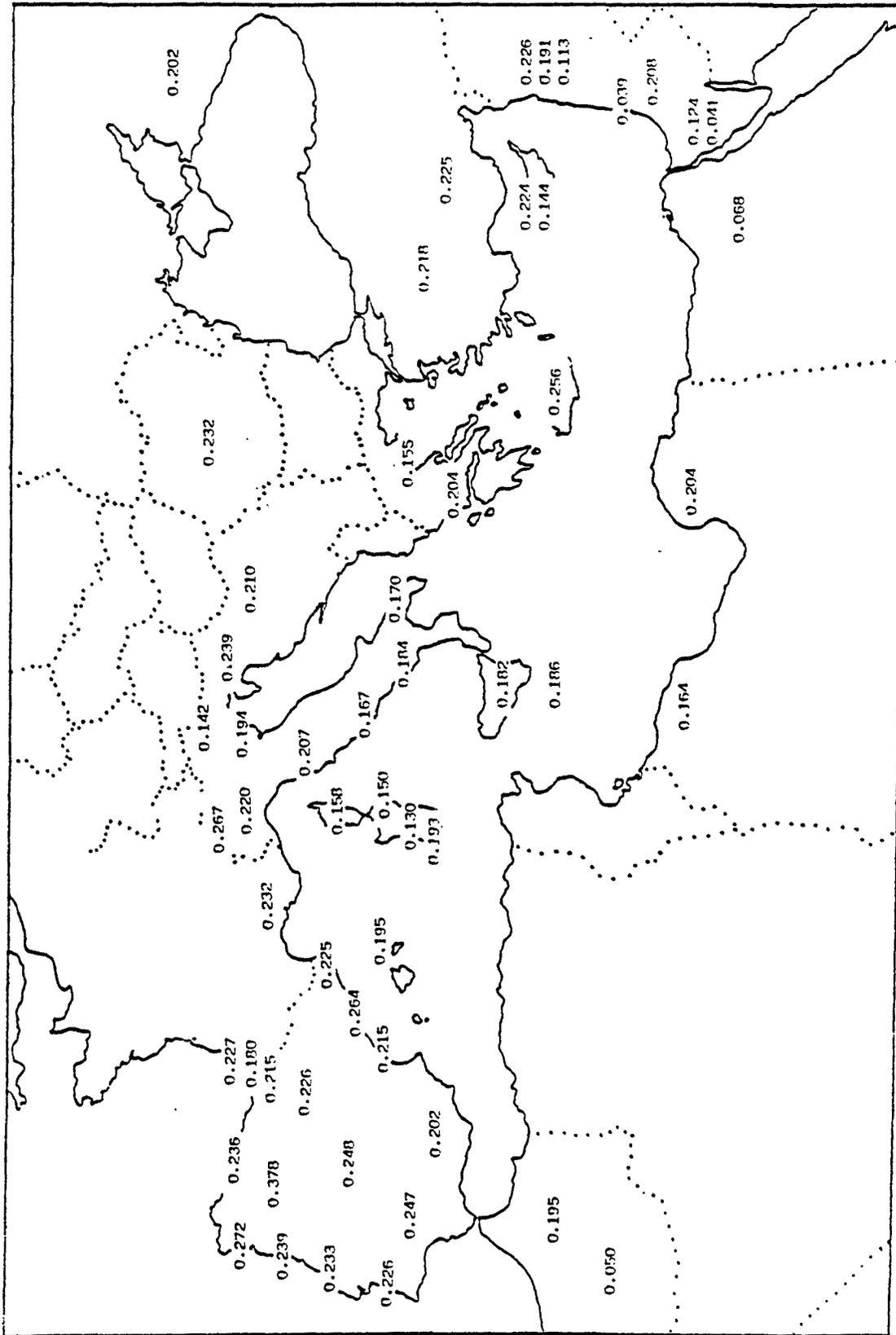


Figura 3.10: Distribución del alelo A₁ en diversas poblaciones de la Cuenca del Mediterráneo.

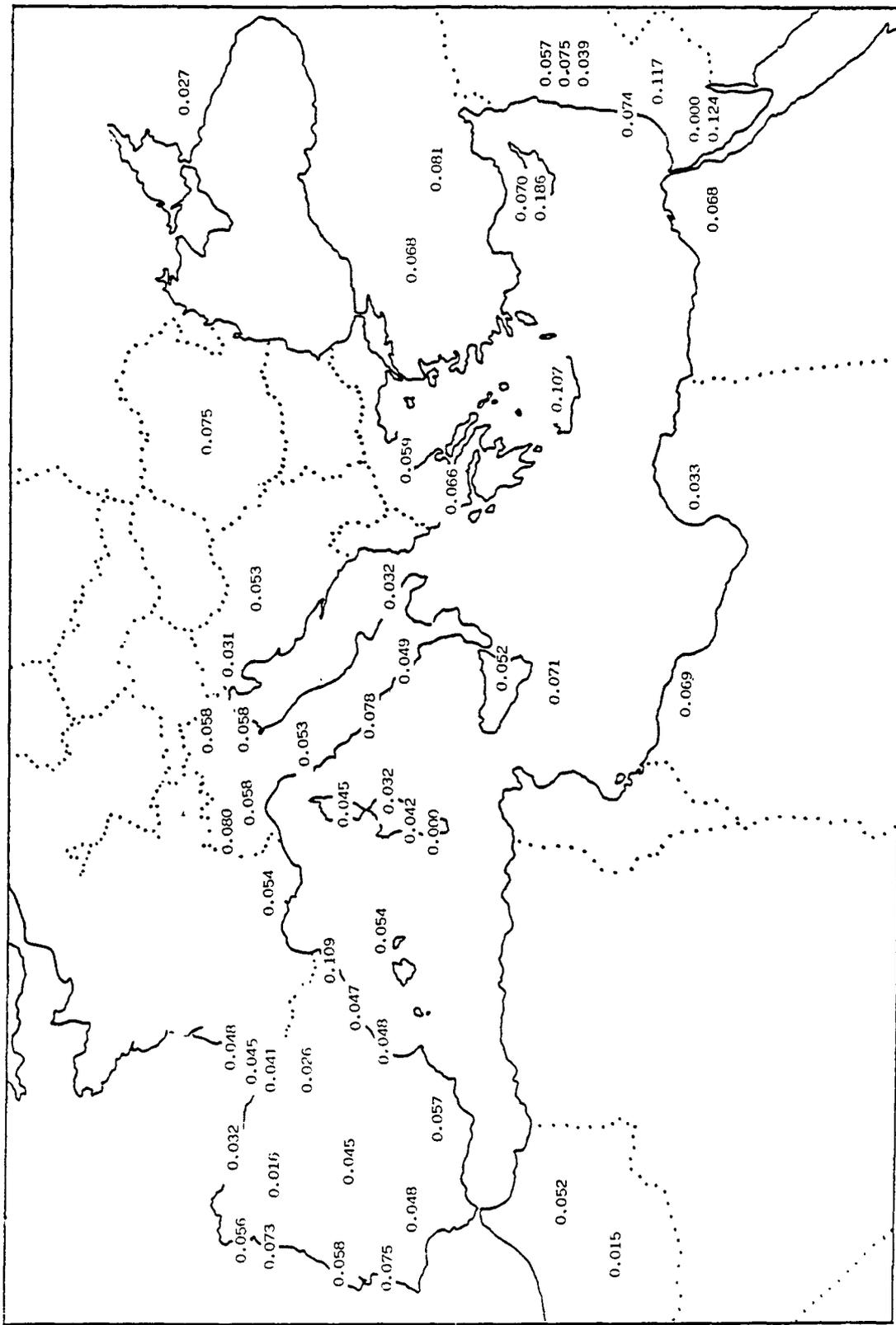


Figura 3.11: Distribución del alelo A₂ en diversas poblaciones de la Cuenca del Mediterráneo.

La distribución del alelo O en el Mediterráneo (fig. 3.13) presenta una notable heterogeneidad con valores que oscilan entre 0.50 y 0.90. Los máximos ($r > 0.80$) se encuentran en las series de Bereberes de Marruecos y de Samaritanos de Israel. Una zona de frecuencias relativamente elevadas ($r > 0.70$) corresponde a la parte centro-occidental incluyendo a las poblaciones de Menorca, Córcega, Cerdeña, y algunos grupos de la Península Italiana y del Norte de Africa. Alrededor de esta zona, encontramos un área con valores intermedios ($r = 0.60-0.70$). Las frecuencias más bajas ($r < 0.60$) se localizan en la parte oriental del Mediterráneo, destacándose la isla de Creta con $r = 0.491$.

En las poblaciones del Centro y Norte de Europa, la distribución de los grupos A_1A_2BO es bien conocida, remitiéndonos a las representaciones gráficas existentes al respecto en la literatura consultada (Mourant et al., 1976). En esta zona geográfica el alelo A_1 presenta valores mayoritariamente comprendidos entre 0.10 y 0.25, correspondiendo los más bajos a la parte occidental. Las frecuencias de A_2 oscilan en general, entre 0.04 y 0.09, exceptuándose los lapones con valores muy altos. Las frecuencias del alelo B son más elevadas en las muestras orientales, disminuyendo gradualmente hacia el oeste. Una zona de valores "q" mínimos se localiza en el sur de Francia y norte de España. El alelo O en la mayoría de las poblaciones oscila entre 0.50 y 0.70, presentándose las frecuencias más altas en la parte noroccidental del continente.

Atendiendo a los resultados encontrados en la serie menorquina ($p_1 = 0.195$, $p_2 = 0.054$, $q = 0.045$ y $r = 0.706$), éstos quedan incluidos dentro de los límites de la variabilidad del área mediterránea, siendo particularmente similares a los descritos en otras poblaciones de la mitad noroccidental del Mediterráneo.

La significación estadística de las diferencias entre la serie de Menorca y otros grupos mediterráneos y del Centro y Norte

se ha evaluado mediante la prueba de la χ^2 , cuyos resultados aparecen en el cuadro 3.7. Las diferencias resultan significativas con todas las muestras del Norte y del Este de Europa. Asimismo, dentro del ámbito mediterráneo, Menorca difiere estadísticamente de las series de Oriente Próximo, Norte de Africa y de la mitad meridional de la península Italiana. En cambio, las diferencias con algunas poblaciones centroeuropeas y del Mediterráneo central (norte de Italia, Córcega, Cerdeña y Malta) no son significativas.

En resumen, puede concluirse que los resultados para el sistema A_1A_2BO en la serie de Menorca concuerdan con los esperados en una población europea de la zona centro-occidental del Mediterráneo.



3.3 SISTEMA LEWIS

El sistema Lewis, constituido por dos antígenos Le^a y Le^b , presenta una estrecha asociación bioquímica y serológica con los grupos ABO y el *status* secretor de cada individuo. Los antígenos Lewis son sustancias hidrosolubles presentes fundamentalmente en fluidos corporales, y, secundariamente, en el plasma sanguíneo de donde son adsorbidos de forma pasiva por los eritrocitos, por lo que pueden ser considerados como un grupo de antígenos de tejidos secretores.

El peculiar mecanismo de aparición de los fenotipos Lewis, frente a otros sistemas grupales, hace que dicho sistema tenga un especial interés en estudios antropogenéticos y serológicos. Aunque existe un locus Lewis con dos alelos, uno funcional, Le , y otro silente, le , la formación de los antígenos Le^a y Le^b y su expresión fenotípica está condicionada por la dotación génica individual para tres loci independientes: Le/le , H/h y Se/se . Recientemente el análisis bioquímico de los determinantes Lewis ha contribuido a esclarecer la interpretación genética de dicho sistema.

Por otro lado, las notables variaciones en las frecuencias Lewis observadas entre distintas poblaciones, ponen de manifiesto su utilidad como marcador genético.

Desde el punto de vista clínico, se han descrito algunos casos de reacciones hemolíticas graves en transfusiones atribuidas a sensibilización para el sistema Lewis (Erskine y Socha, 1978). Asimismo, el descubrimiento de anticuerpos linfocitotóxicos contra antígenos Lewis ha revelado que este sistema conjuntamente con el ABH pueden tener un importante papel como sistema de histocompatibilidad y pueden estar implicados en rechazos de trasplantes renales (Lodge, 1982).

3.3.1 EL SISTEMA LEWIS ERITROCITARIO

En 1946, Mourant describió en el suero de un paciente un anticuerpo capaz de reconocer un nuevo antígeno, al que se denominó Lewis, de acuerdo con el nombre del paciente y posteriormente Le^a . Poco después, la identificación por Andresen (1948) del segundo antígeno del sistema, Le^b , permitía la clasificación de las personas en tres fenotipos eritrocitarios mediante el empleo de dos antisueros, anti- Le^a y anti- Le^b :

Le (a+b-)

Le (a-b+)

Le (a-b-)

Ese mismo año, Grubb (1948) observó una estrecha correlación fenotípica entre los grupos eritrocitarios Lewis y la secreción de sustancias ABH. Los individuos Le (a+b-) que llevan el antígeno Le^a sobre sus hematíes, son no-secretadores de ABH, los Le (a-b+) son todos secretadores de ABH. En cambio los sujetos Le (a-b-), desprovistos de todo antígeno Lewis, son secretadores o no-secretadores de ABH en la misma proporción que la observada en la población general.

En recién nacidos es relativamente frecuente detectar la presencia simultánea de los dos antígenos Le^a y Le^b sobre los hematíes, lo que ha llevado a considerar la existencia de un cuarto fenotipo eritrocitario Le (a+b+). Sin embargo con la edad, normalmente a los dos años, el antígeno Le^a deja de ser detectable en hematíes, con lo cual dichos individuos adquieren el fenotipo Le (a-b+).

Por otro lado, se ha constatado que a veces la proporción de los fenotipos Lewis no es la misma en los distintos grupos del sistema ABO, observándose una disminución del fenotipo Le (a-b+) en favor del Le (a-b-) en las personas de grupos A_1 , B y A_1B . De hecho, se han detectado dos tipos de antisueros anti- Le^b :

- uno, llamado anti- Le^{bH} , que no aglutina o reacciona muy débilmente con el antígeno Le^b en individuos portadores de los determi-

nantes A_1 y/o B;

- el otro tipo de anticuerpo se denomina anti- Le^{bL} y es capaz de reconocer al antígeno Le^b independientemente del fenotipo ABO.

3.3.2. EL SISTEMA LEWIS EN SECRECIONES CORPORALES

Con el descubrimiento de la presencia de los antígenos Lewis en saliva (Gubb, 1948), en cantidades importantes, se inició una serie de estudios que han contribuido a esclarecer la base genética del sistema Lewis.

El comportamiento de los grupos Lewis en saliva muestra algunas diferencias con respecto al de los eritrocitos. Así, las frecuencias de aparición de los determinantes Le^a y Le^b en secreciones son superiores a las encontradas en sangre. Asimismo, la presencia o ausencia de Le^b es totalmente independiente del fenotipo ABO. Además, hay individuos que secretan sólo sustancias Le^a , pero todos los que presentan Le^b también forman Le^a , por lo que existen tres fenotipos salivares: $Le (a+b-)$, $Le (a+b+)$ y $Le (a-b-)$.

Por otro lado, entre los antígenos Lewis hidrosolubles y el status secretor se aprecia el mismo tipo de relación que la observada en sangre.

Todos estos estudios llevaron a la conclusión de que el sistema Lewis debe ser considerado primariamente como un sistema de antígenos hidrosolubles más bien que como un sistema de grupos sanguíneos eritrocitarios. Los determinantes Le^a y Le^b , producidos bajo control genético, pasarían a las secreciones corporales y al plasma, de donde serían absorbidos por los hematíes, por lo que su presencia sobre los mismos es secundaria y accesoria. En este sentido, la obtención de eritrocitos $Le (a+)$ o $Le (b+)$ a partir de glóbulos $Le (a-)$ y $Le (b-)$ incubados con plasma que contenga sustancias Le^a y Le^b , así como la pérdida, al menos parcial, de aglutinabilidad de hematíes $Le (a+)$ sometidos

dos a repetidos lavados, parecen confirmar el carácter secundario de los grupos Lewis eritrocitarios.

Para algunos autores (Bernard y Ruffié, 1966) la diferencia observada en las frecuencias de Le (a+) y Le (b+) en eritrocitos y saliva, quizás pueda atribuirse a la debilidad de los antisueros anti-Le^a y anti-Le^b comunmente empleados. Estos anticuerpos serían fácilmente saturados por los antígenos Lewis presentes en saliva siempre en cantidades importantes, mientras sólo aglutinarían a los hematíes que hubieran fijado una cantidad mínima (minimum) del antígeno correspondiente, es decir, la sola presencia del antígeno no es suficiente para que se produzca la aglutinación sino que se requiere para ello una cantidad mínima de antígeno sobre los hematíes. en favor de esta interpretación se cita la existencia de un anticuerpo particular, anti-Le^x, que aglutina hematíes Le (a+b-) o los Le (a-b+) procedentes de individuos secretores del antígeno Le^a, como si estos últimos portasen también dicho antígeno. Este anticuerpo podría considerarse como un anti-Le^a especialmente potente capaz de producir la aglutinación de hematíes portadores de pequeñas cantidades de antígeno Le^a. Con anti-Le^x y anti-Le^b se puede detectar en adultos el fenotipo Le (a+b+) obteniéndose las mismas frecuencias fenotípicas en saliva y en sangre.

3.3.3. QUIMICA DE LAS SUSTANCIAS LEWIS

Al igual que el sistema ABO, las especificidades antigénicas Lewis residen en restos terminales de cadenas de oligosacáridos que forman parte de macromoléculas complejas (glucoproteínas y glucolípidos). Los estudios de inhibición serológica y el aislamiento de fragmentos de oligosacáridos obtenidos por degradación de glucoproteínas activas Le^a y HLe^b, a partir de fluídos de quistes ováricos, han llevado a la identificación de la L-fucosa como el glúcido inmunoespecífico de las sustancias Lewis y al establecimiento de las estructuras de los determinantes Le^a y Le^b (Fig. 3.14).



Especificidad	Estructura
H	$\begin{array}{c} \beta\text{-Gal}(1\rightarrow3)\beta\text{-NacGlc}-\text{---}-\text{R} \\ \uparrow 1,2 \\ \alpha\text{-Fuc} \end{array}$
Le ^a	$\begin{array}{c} \beta\text{-Gal}(1\rightarrow3)\beta\text{-NacGlc}-\text{---}-\text{R} \\ \uparrow 1,4 \\ \alpha\text{-Fuc} \end{array}$
Le ^b	$\begin{array}{c} \beta\text{-Gal}(1\rightarrow3)\beta\text{-NacGlc}-\text{---}-\text{R} \\ \uparrow 1,2 \qquad \uparrow 1,4 \\ \alpha\text{-Fuc} \qquad \alpha\text{-Fuc} \end{array}$

Figura 3.14: Estructura de los determinantes H, Le^a y Le^b sobre cadenas del tipo 1 (tomado de Watkins, 1980). Abreviaturas: Gal = galactosa; NAcGlc = N-acetilglucosamina; Fuc = fucosa.

El determinante H, debido a la adición de una L-fucosa unida en enlace 1→2 a un resto de galactosa terminal, puede estar formado por cadenas de tipo 1 y tipo 2, al igual que las otras especificidades ABH (pág. 31). Sin embargo, las estructuras Lewis activas sólo se encuentran sobre cadenas de tipo 1, ya que en las cadenas de tipo 2 el C-4 de la N-acetilglucosamina está ya sustituido.

El determinante Le^a contiene una L-fucosa unida en enlace 1→4 a la N-acetilglucosamina terminal de un oligosacárido de tipo 1, mientras que el determinante Le^b presenta dos restos de fucosa en las posiciones equivalentes a las especificidades H y Le^a (fig. 3.14). Así pues, desde el punto de vista molecular, Le^b puede considerarse como un antígeno híbrido, compuesto por determinantes H y Le^a, pero con distinta especificidad.

En sangre, los determinantes Le^a y Le^b se encuentran formando parte de glucolípidos portados en el plasma por lipoproteínas quedando posteriormente adsorbidos en la superficie de los hematíes. La cantidad de glucolípidos con actividad Lewis en sangre es menor que la de los determinantes ABH. El lugar de síntesis de glucolípidos Le^a y Le^b , así como la posible existencia de receptores específicos sobre la membrana eritrocitaria para estos antígenos están todavía por establecer.

En las secreciones corporales (saliva, mucosa gástrica y fluidos de quistes ováricos) los determinantes Le^a y Le^b están unidos a macromoléculas glucoproteicas que también son portadoras de las especificidades ABH.

3.3.4. INTERPRETACION GENETICA DE LOS GRUPOS LEWIS

A partir de los datos existentes en la actualidad, se admite la existencia de un locus Lewis con dos alelos Le y le , de herencia autosómica dominante. Este locus es independiente de los loci ABO y Se/se , y su localización autosómica es por el momento desconocida (Vogel y Motulsky, 1982).

El alelo Le determina siempre la formación de un antígeno Lewis, que puede manifestarse como Le^a o Le^b en función de la dotación genética del individuo respecto de los genes H y Se . Los antígenos Le^a y Le^b se sintetizan en tejidos secretores donde la expresión del gen H está controlada por el gen Se , excluyéndose, de este modo, el tejido hematopoyético donde la actuación del gen H es independiente del locus Se/se . Así pues, las personas portadoras de los genes Le , H y Se , presentan especificidad Le^b que resulta de la acción de los productos enzimáticos de los genes H y Le sobre un mismo sustrato aceptor. Sin embargo, los individuos que tienen un gen Le y uno H pero son homocigotos se/se , presentan especificidad Le^a . Los homocigotos para el alelo " le " carecen de los antígenos Le^a y Le^b tanto en hematíes como en secrecio-

nes corporales.

La estrecha relación observada entre los grupos Lewis eritrocitarios y la secreción de sustancias ABH, se explica por el papel regulador del gen secretor Se en la formación tanto del antígeno Le^b en fluidos corporales y sangre como de los antígenos ABH en secreciones.

En términos bioquímicos, el gen Le determina la producción de un enzima específico (α -4-L-fucosiltransferasa) que cataliza la formación de una estructura Le activa mediante la unión de L-fucosa al C-4 de la N-acetilglucosamina subterminal de un oligosacárido precursor. El gen "le" es un alelo silente que no especifica ningún producto enzimático activo conocido (fig. 3.15).

En los tejidos de los individuos no-secretadores de ABH (se/se) portadores de un gen Le y un gen H, únicamente sería funcional el enzima controlado por el gen Le formándose por tanto una estructura Le^a. En este caso, las macromoléculas portadoras de las especificidades grupales llevarían cadenas de tipo 1 con el determinante Le^a y cadenas de tipo 2 no sustituidas.

En los sujetos con los genes Le, H y Se, las transferasas Le y H añaden dos restos de fucosa a los oligosacáridos de tipo 1, con la formación de una estructura Le^b, mientras que sobre las cadenas de tipo 2 sólo actuaría el enzima H. De este modo, una macromolécula sería portadora de ambos determinantes Le^b y H en los distintos tipos de cadenas glucídicas laterales, las cuales a su vez pueden llevar también determinantes A o B.

El hecho de que en las secreciones corporales, los genes ABH y Lewis puedan actuar sobre el mismo precursor y convertirlo en sustancias ABO y/o Lewis, ha suscitado la cuestión del orden de actuación de dichos genes sobre el sustrato. En este sentido, las observaciones existentes parecen indicar que los cambios en el sustrato controlados por los genes H, A y B tienen lugar antes de la actuación del gen Le.

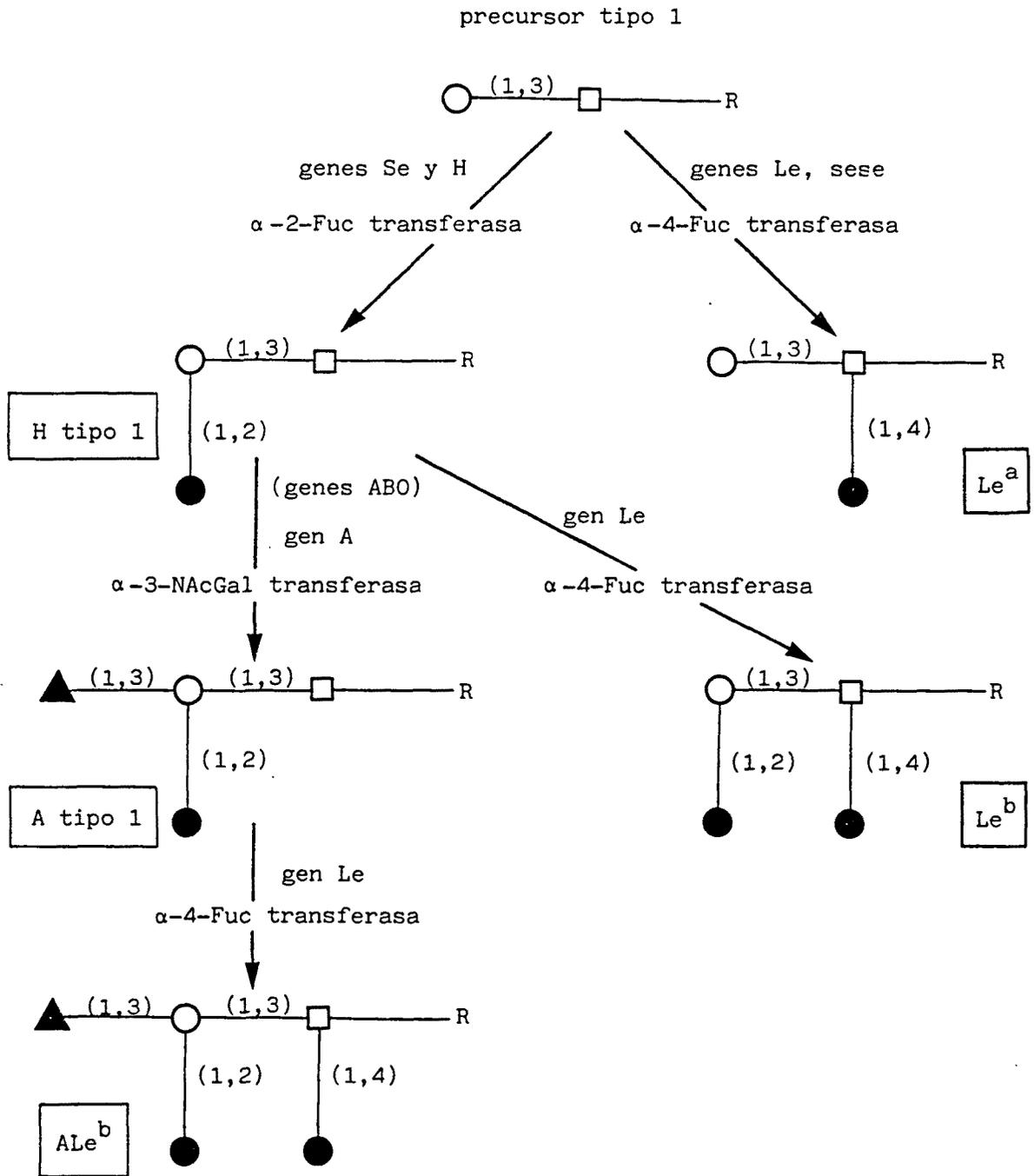


Figura 3.15: Esquema de la actuación de los genes Se, H, A (ABO) y Le en secreciones corporales. (Tomado de Watkins, 1980).

● α -L-fucosa, ○ β -D-galactosa, □ β -D-N-acetilglucosamina, ▲ α -D-N-acetilgalactosamina.

3.3.5. LOS ANTIGENOS Le^c Y Le^d

En 1970, Potapov, mediante experimentos de inmunización de animales con saliva de una persona OLe (a-b+) secretora, obtuvo un nuevo anticuerpo, denominado anti-Le^d, que reaccionaba con hematíes Le (a-b-) de secretores ABH. Poco después, Gunson y Latham (1972) identificaron en el suero de una mujer embarazada otro anticuerpo, anti-Le^c, que aglutinaba los glóbulos Le (a-b-) de individuos no-secretores.

Desde el punto de vista genético, parece que la existencia de los dos antígenos correspondientes, Le^c y Le^d, puede explicarse sin necesidad de recurrir a nuevos supuestos alelos en el locus Lewis.

La estructura bioquímica de dichos antígenos no está aún definitivamente establecida, habiéndose propuesto distintas hipótesis que intentan explicar el comportamiento de estos antígenos. Así, algunos autores, a partir de los primeros resultados de inhibición serológica, propusieron que los determinantes Le^c y Le^d estarían formados sobre oligosacáridos precursores de tipo 2. En este sentido, también se ha sugerido que el alelo "le" no sería un gen "amorfo" sino que codificaría un enzima que transferiría L-fucosa, en enlace 1→3, a la N-acetilglucosamina de un precursor de tipo 2, con la producción de una estructura Le^c. El antígeno Le^d se formaría por la acción conjunta de los genes "le" y H.

Más recientemente, estas hipótesis han sido recusadas por Graham et al. (1977) ya que, de acuerdo con las mismas, los antígenos Le^c y Le^d deberían ser detectados simultáneamente con Le^a y Le^b, en los heterocigotos Lele, dado que los alelos Le y le controlarían la conversión de cadenas de tipo 1 y 2, respectivamente, que se hallan presentes en todos los individuos. Sin embargo, estos autores, estudiando 98 adultos, sólo encontraron un antígeno (Le^a, Le^b, Le^c o Le^d) en los hematíes de cada sujeto, lo que parece sugerir que Le^c y Le^d, al igual que Le^a y Le^b, están formados sobre cadenas precursoras de tipo 1.

En la actualidad se tiende a admitir la hipótesis de Graham et al., según la cual, los antígenos Le^c y Le^d están asociados con la ausencia del gen Le , más bien que con la presencia del alelo "le". La estructura Le^c es idéntica a la del precursor de tipo 1 y la de Le^d a las estructuras H activas de tipo 1 (figura 3.16).

Estructura química				
Antígeno Lewis sobre hematíes	Le^a	Le^b	Le^c	Le^d
Gen Secre-tor (Se)	0	+	0	+
Gen Lewis (Le)	+	+	0	0

Figura 3.16: Interacción de los genes Le y Se en la formación de los cuatro antígenos Lewis sobre cadenas de tipo 1. (Tomado de Lodge, 1982). ●L-Fucosa, ○D-Galactosa, □N-Acetilglucosamina.

3.3.6. METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio.

La presencia de los antígenos Le^a y Le^b sobre los hematíes se ha detectado utilizando antisueros específicos anti- Le^a y anti- Le^b (DADE y BEHRING), cuya reactividad no está condicionada por los fenotipos ABO. La técnica empleada ha sido la siguiente:

- En un tubo de hemólisis se vierte una gota de antisuero y la misma cantidad de una suspensión de hematíes (2 - 5 %), previamente lavados una sola vez en solución salina isotónica.
- Se mezcla bien el contenido del tubo y se deja incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- A continuación se resuspende el sedimento agitando el tubo y se centrifuga a 1000 r.p.m. durante un minuto.
- Mediante un ligero movimiento del tubo se desprende suavemente el sedimento, observándose la presencia o ausencia de aglutinación.

La reacción positiva indica la presencia del antígeno correspondiente sobre los hematíes. De este modo se han observado los fenotipos indicados en el cuadro 3.8.

Cuadro 3.8: Fenotipos observados en el sistema Lewis.

Fenotipo	Reacciones con	
	anti- Le^a	anti- Le^b
Le (a+b-)	+	-
Le (a-b+)	-	+
Le (a-b-)	-	-

B. Métodos estadísticos.

Dadas las características genéticas del sistema Lewis, la frecuencia del alelo "le" se ha calculado por el método de la "raíz cuadrada":

$$\bar{l}e = \sqrt{\overline{Le (a-b-)}}$$

$$\overline{Le} = 1 - \bar{l}e$$

$\overline{Le (a-b-)}$ simboliza la frecuencia relativa de dicho fenotipo, es decir, el número de individuos $Le (a-b-)$ / número total de la muestra.

El error de la frecuencia se ha calculado según la expresión indicada en el apartado de material y métodos (pág. 19).

A diferencia de los otros sistemas de grupos sanguíneos, se ha omitido el cálculo de las frecuencias fenotípicas teóricas ya que no existe correspondencia entre los genotipos $LeLe$, $Lele$ y los fenotipos $Le (a+b-)$ y $Le (a-b+)$.

3.3.7. RESULTADOS

En el cuadro 3.9 se indica la distribución fenotípica encontrada en la muestra de Menorca, así como las frecuencias alélicas correspondientes a los genes "Le" y "le".

Dada la estabilidad reducida de los antígenos de este sistema, el análisis de los grupos Lewis se ha llevado a cabo en muestras de sangre extraídas en un plazo de tiempo no superior a 36 horas.

El fenotipo más frecuente es el Le (a-b+) con un 59.59 %, siendo el Le (a-b-) el que presenta una proporción más baja (18.13 %).

Cuadro 3.9 : Sistema Lewis. Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.	Frecuencias génicas			
Le(a+b-)	43 (22.28 %)	le	0.4258	\pm	0.0325
Le(a-b+)	115 (59.59 %)				
Le(a-b-)	35 (18.13 %)	Le	0.5742	\pm	0.0325
Total	193				

3.3.8. COMPARACIONES

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

En el cuadro 3.10 aparecen los resultados obtenidos para el sistema Lewis en diversas muestras de población peninsular. Los escasos datos de los que se dispone en la actualidad corresponden a poblaciones vascas, del nordeste de la Península y la serie manchega de Llamas (1973). La figura 3.17 muestra la distribución del alelo "le" en la población española.

En el conjunto de poblaciones comparadas, los valores de "le" oscilan entre 0.226 en vizcaínos y 0.432 en la Mancha, quedando situada la frecuencia de Menorca muy próxima a los valores más elevados.

Si se considera la homogeneidad del conjunto de las 9 muestras españolas se observa la existencia de diferencias significativas ($\chi^2 = 81.08$, $P < 0.001$, 16 g.d.l.). Asimismo, se aprecia heterogeneidad excluyendo las 4 series correspondientes al País Vasco ($\chi^2 = 22.12$, $P = 0.01 - 0.001$, 8 g.d.l.).

Con respecto a las muestras del nordeste peninsular se aprecia homogeneidad entre las tres series de Cataluña ($\chi^2 = 8.70$, $P = 0.10 - 0.05$, 4 g.d.l.), sin embargo, aparecen diferencias estadísticas si se incluye la serie menorquina ($\chi^2 = 14.39$, $P = 0.05 - 0.02$, 6 g.d.l.).

Dentro del grupo formado por las tres poblaciones vascas también se encuentra una notable heterogeneidad ($\chi^2 = 20.50$, $P < 0.001$, 4 g.d.l.).

Los resultados del test de homogeneidad para las muestras españolas dos a dos se indican en el cuadro 3.11. La serie de Menorca difiere estadísticamente de las series de Gerona, de dos grupos de población vasca y de los vizcaínos, obteniéndose con este grupo la mayor

Cuadro 3.10 : Polimorfismo Lewis en diversas poblaciones españolas, y su comparación con la serie de Menorca.

POBLACION	N	(a+b-)(a-b+)	(a-b-)	\bar{I}_e	$\chi^2_{(comp.)}$ *	REFERENCIAS	
Barcelona	893	179	604	110	0.351	5.96(2)	Valls, 1975
Gerona	279	42	201	36	0.359	8.03(2)	Moreno y Moral, 1980
La Mancha	214	51	123	40	0.432	0.20(2)	Llamas, 1973
Menorca	193	43	115	35	0.426	-----	Presente estudio
Tarragona	333	55	221	57	0.414	3.13(2)	Moreno et al., 1980
Vizcaínos	215	67	137	11	0.226	18.55(2)	Goti Iturriaga, 1966
Vascos	193	47	130	16	0.288	8.17(2)	Goti Iturriaga, 1966
Vascos Vizcaya	218	32	148	38	0.418	4.37(2)	Iturrioz e Iturrioz, 1980
Vascos Vizcaya	664	85	479	100	0.388	13.29(2)	Iturrioz, 1982

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

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

desviación. En cuanto a las demás poblaciones comparadas se aprecian numerosas divergencias que podrían indicar la heterogeneidad de la población española con respecto al sistema Lewis.

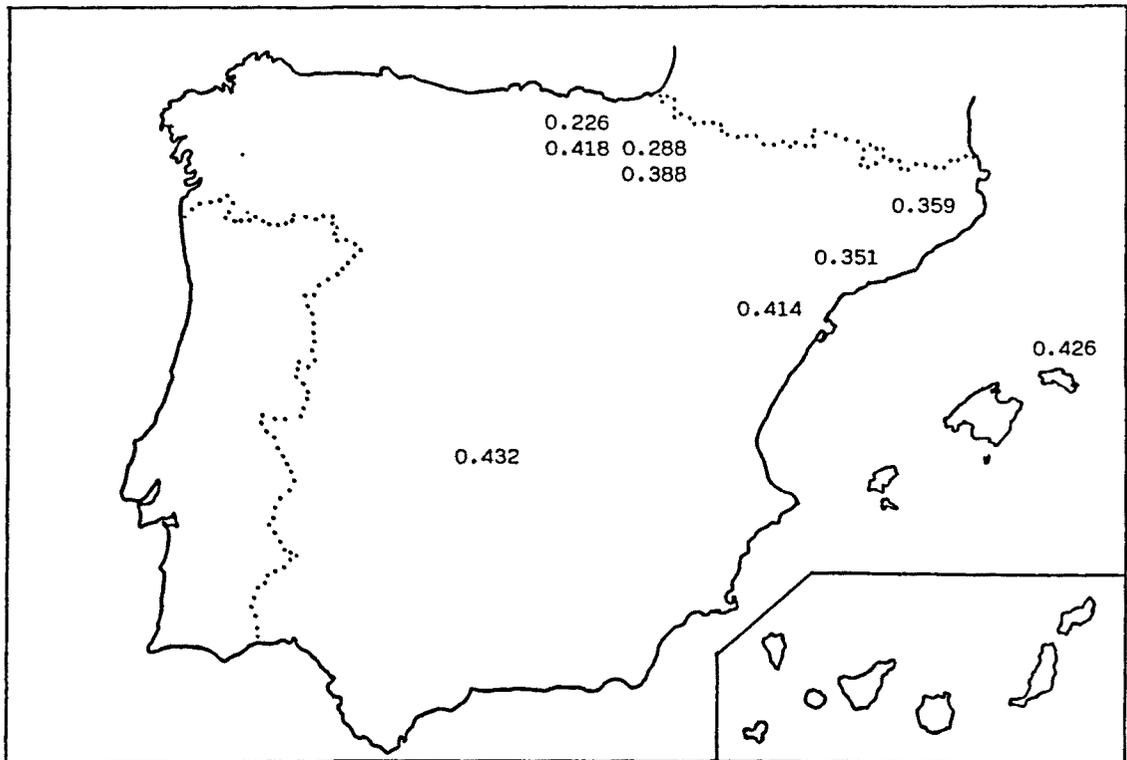


Figura 3.17: Distribución del alelo "le" en diversas poblaciones españolas.

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

En el cuadro 3.12 se indican los datos obtenidos para el sistema Lewis en diversas poblaciones europeas y mediterráneas estudiadas con los dos antisueros anti-Le^a y anti-Le^b. En relación con otros sistemas de grupos sanguíneos, llama la atención la escasez de datos para ambas zonas geográficas. Las frecuencias del gen "le" han sido calculadas a partir de las proporciones fenotípicas aportadas por los diferentes autores. La distribución en Europa y el Mediterráneo del alelo "le" se expresa gráficamente en la figura 3.18.

En poblaciones europeas los valores de "le" presentan un amplio rango de variación que oscila entre 0.243 (Polonia) y 0.628 (Cerdeña), correspondiendo los valores más bajos a las poblaciones del noroeste de Europa. En la figura 3.18 no se observa ninguna distribución especial de las frecuencias "le". El valor de la serie menorquina queda integrado dentro del conjunto europeo, al igual que el resto de poblaciones españolas.

La comparación de los resultados para los fenotipos Lewis encontrados en la serie de Menorca con el resto de poblaciones europeas y mediterráneas mediante el test de homogeneidad χ^2 (cuadro 3.12) pone de manifiesto la existencia de diferencias significativas con casi todas ellas, excepto con las muestras de Francia y Grecia.

Cuadro 3. 12: Polimorfismo Lewis 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-)	\bar{I}_e	$X^2_{(comp.)}$	REFERENCIAS
Alemania. Hessen	299	46 217 36	0.347	9.03(2)	.Fichtner et al., 1967
Dinamarca	4469	788 2441 1240	0.527	9.32(2)	.Jordal, 1958
Francia. París	1100	209 723 168	0.391	2.72(2)	.Salmon y Malassenet, 1953
Grecia. Atenas	34	4 19 11	0.569	4.49(2)	.Dunsford, 1953
Holanda	676	135 480 61	0.300	14.53(2)	.Nijenhuis, 1961
Inglaterra:					
Ingleses	1166	246 835 85	0.270	25.59(2)	.Ikin et al., 1954
Escocia	550	154 361 35	0.252	23.59(2)	.Lincoln y Dodd, 1972
Wales	116	29 80 7	0.246	9.04(2)	.Ikin et al., 1954
Irlanda del Norte	644	173 421 50	0.279	17.71(2)	.Lincoln y Dodd, 1972
Irlanda Rpca.. Dublín	597	165 385 47	0.281	16.94(2)	.Lincoln y Dodd, 1972
Islandia	111.	45 56 10	0.300	13.13(2)	.Thordarson et al., 1972
Italia. Cerdeña. Cagliari	114	27 42 45	0.628	19.83(2)	.Bartolo et al., 1969
Noruega. Oslo	1055	190 797 68	0.254	34.29(2)	.Brendemoen, 1961
Polonia	238	46 178 14	0.243	18.25(2)	.Kelus, 1951
U.R.S.S.:					
Moscú	1188	163 895 130	0.331	20.97(2)	.Arzhelas, 1965
Caucaso	712	174 322 216	0.551	14.93(2)	.Voronov y Potapov, 1967

POBLACION	N	(a+b-)(a-b+)	(a-b-)	$\bar{I}e$	$X^2_{(comp.)}^{2*}$	REFERENCIAS
Lapones:						
Finlandia	324	12	208	104	0.567	48.42(2) • Eriksson, 1966
Noruega	183	10	146	27	0.384	25.01(2) • Allison et al., 1952
U.R.S.S.	119	4	83	32	0.519	21.32(2) • Khazanova y Shamlyan, 1970

* El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.
 Nivel de significación 0.05, para 2 g.d.l., $X^2 = 5.99$.

• Cit. Mourant et al., 1976.

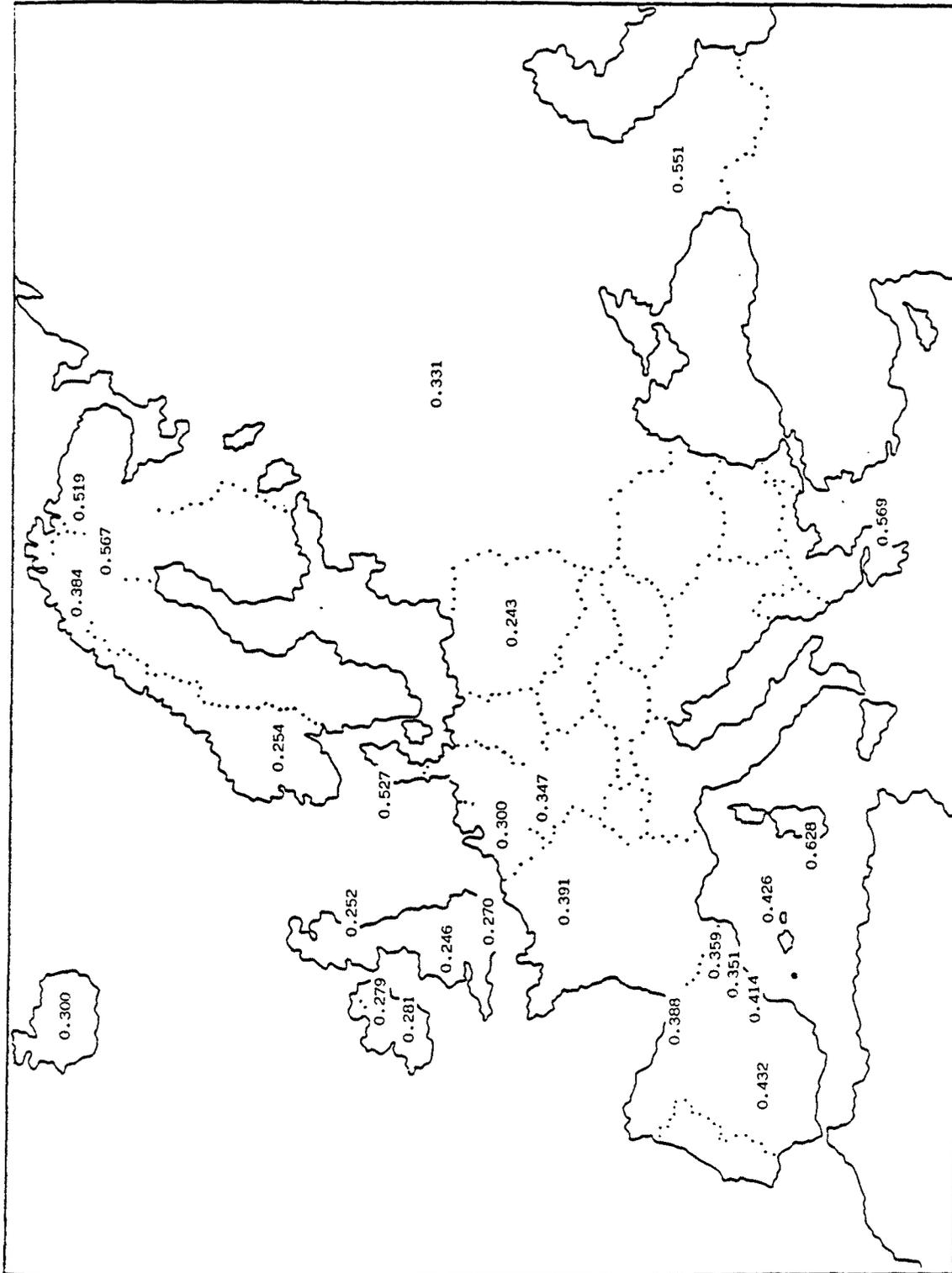


Figura 3.18: Distribución del alelo "le" en poblaciones europeas y mediterráneas.

3.4 SISTEMA RHESUS

En 1939, Levine y Stetson encontraron un anticuerpo especial, independiente de los sistemas ABO, MN y P, en el suero de una mujer que había dado a luz un feto de 8 meses muerto por eritroblastosis, y que mostró una fuerte reacción transfusional cuando se le administró sangre de su marido que pertenecía al mismo grupo ABO. Asimismo, se comprobó que dicho suero aglutinaba los hematíes del 80 % de los individuos compatibles con dicha mujer para el sistema ABO.

Sin embargo, el descubrimiento fundamental se atribuye a Landsteiner y Wiener (1940), quienes, a partir del suero de cobayos y conejos inmunizados previamente con sangre de Macacus rhesus, identificaron un anticuerpo (anti-Rhesus) capaz de aglutinar al 85 % de muestras de sangre de la población blanca de Nueva York. Las personas cuyos hematíes eran aglutinados por dicho antisuero se denominaron Rh-positivas, y a las restantes Rh-negativas.

Pronto se relacionaron estas dos observaciones y se consideró que estos dos tipos de anticuerpos reconocían los mismos antígenos. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que se trata de estructuras diferentes, y, desde entonces, al antígeno reconocido por el anti-Rh inducido por inmunización con sangre de M. rhesus se le denomina LW en honor de Landsteiner y Wiener. Estudios familiares han establecido que el gen que controla la producción del antígeno LW no forma parte del locus Rh-humano. La confusión original entre los antígenos Rh y LW se debía a que los eritrocitos humanos Rh-positivos reaccionan fuertemente con anti-LW, mientras que los Rh-negativos lo hacen muy débilmente, como ha sido confirmado por estudios de correlación entre las expresiones cuantitativas de los antígenos D y LW.

Ya desde un principio se puso de manifiesto la gran importancia práctica del sistema Rh al encontrarse que ciertos accidentes transfusionales graves (Wiener y Peters, 1940) y, especialmente la enfermedad hemolítica del recién nacido (Levine et al., 1941), podían ex-

plicarse por incompatibilidades Rh.

En los años siguientes a su descubrimiento, el sistema Rh fue ampliándose cada vez más por la identificación de nuevos antígenos a él asociados, siendo, en la actualidad, uno de los sistemas eritrocitarios más complejos, tanto desde el punto de vista serológico como genético.

Nomenclatura.

El elevado número de antígenos (al menos 33 identificados) que constituyen el sistema Rh, ha planteado problemas de nomenclatura. Al respecto, existen tres tipos fundamentales, dos de los cuales corresponden a las teorías genéticas de Wiener y de Fischer-Race, mientras que el tercero, propuesto recientemente por Rosenfield, asigna números a los antígenos prescindiendo de toda consideración genética. La equivalencia entre las distintas nomenclaturas se expresa en el cuadro 3.13.

3.4.1 GRUPOS Rh + Y Rh -

Poco después del descubrimiento del primer antígeno (D o Rh₀), cuya presencia o ausencia sobre los hematíes permite la distinción entre sangres Rh-positivas y Rh-negativas, se comprobó su carácter hereditario mediante estudios familiares (Landsteiner y Wiener, 1941). Dicho antígeno se transmite como un carácter mendeliano dominante, estando determinada su aparición sobre los hematíes por la presencia de un alelo D dominante con respecto al recesivo d que, en homocigosis (dd) condiciona la manifestación del fenotipo Rh-negativo (cuadro 3.14).

Cuadro 3.13 : Distintas nomenclaturas de los antígenos Rh.

Wiener	Fisher y Race	Rosenfield
Rh ₀	D	Rh1
rh'	C	Rh2
rh''	E	Rh3
hr'	c	Rh4
hr''	e	Rh5
hr	ce(f)	Rh6
rhy	Ce	Rh7
rhw ¹	C ^w	Rh8
rhx	C ^x	Rh9
hrv	ce ^s (V)	Rh10
Rhw ²	E ^w	Rh11
rh ^G	G	Rh12
Rh ^A		Rh13
Rh ^B		Rh14
Rh ^C		Rh15
Rh ^D		Rh16
Hr ⁰		Rh17
Hr		Rh18
hrs		Rh19
hrvH	e ^s (VS)	Rh20
---	C ^G	Rh21
rh	CE	Rh22
rhw ⁰	D ^w	Rh23
---	E ^T	Rh24
---	LW	Rh25
---	D ^{ea1} (c-like)	Rh26
hri	cE	Rh27
hrH		Rh28
RH		Rh29
---	Go ^a	Rh30
hrB		Rh31
---	"Troll"	Rh32
R ^{oHar}		Rh33

Cuadro 3.14: Grupos Rh-positivo y Rh-negativo.

Fenotipos	Genotipos	Frecuencia en población blanca
Rh +	DD Dd	85 %
Rh -	dd	15 %

3.4.2 HAPLOTIPOS Rh

El descubrimiento posterior de distintas especificidades serológicas genéticamente relacionadas con el antígeno D o Rh₀ original, puso de manifiesto la complejidad del sistema Rh. Así, en 1941, Wiener identificó un anticuerpo denominado anti-rh' (anti-C) que aglutinaba el 70 % de las muestras analizadas. Poco después, se descubrió otro anticuerpo, anti-rh" (anti-E), que reaccionaba con los hematíes de un 30 % de los individuos analizados.

Los estudios realizados con los tres antisueros anti-D, anti-C y anti-E, en gran número de muestras, revelaron que los antígenos correspondientes no presentaban una distribución independiente, ya que, por ejemplo, la proporción de C+ es mayor entre los sujetos Rh+ que en los Rh-negativos. Asimismo, se constató que estos tres antígenos no se segregan independientemente, y que además son posibles todas las combinaciones entre ellos, pudiéndose detectar, en total, ocho fenotipos distintos según sus reacciones serológicas frente a los sueros anti-D, -C y -E.

En 1943, Race y Taylor identificaron un nuevo anticuerpo, anti- \bar{c} (anti-hr'), que presentaba reacciones antitéticas con respecto al anti-C, es decir, todos los individuos eran portadores de un antígeno C (rh') o \bar{c} (hr') o bien de ambos a la vez. Además, las personas que

presentaban los dos antígenos (C y \bar{c}) nunca los transmitían conjuntamente a su descendencia, sino que sus hijos recibían sólo uno de los dos.

Más tarde, en 1945, Mourant descubrió otro anticuerpo, anti-e (anti-hr''), cuyas reacciones frente al anti-E eran similares a las existentes entre anti- \bar{c} y anti-C.

Con respecto al anti-D no se ha encontrado ningún anticuerpo anti-d (anti-Hr₀) complementario que aglutine las sangre Rh-negativas (D-).

De este modo, quedaron establecidos tres pares de antígenos grupales dentro del sistema Rh (cuadro 3.15).

Cuadro 3.15: Antígenos del sistema Rh.

Nomenclatura			
Fischer	Wiener	Fischer	Wiener
C	rh'	c	hr'
D	Rh ₀	d	Hr ₀
E	rh''	e	hr''

Mediante el empleo de estos cinco antisueros anti-D, -C, \bar{c} , -E y -e pueden identificarse 18 fenotipos Rh diferentes, para cuya interpretación genética se han propuesto dos teorías:

a). Hipótesis de Wiener

Para este autor, el sistema Rh estaría determinado por un sólo locus polialélico capaz de controlar los determinantes antigénicos

mediante los respectivos alelos (figura 3.19).



Figura 3.19: Control genético del sistema Rh según Wiener.

Cada gen condiciona la presencia sobre los hematíes de un sólo antígeno (que Wiener denomina aglutinógeno) portador de varios "determinantes antigénicos" (factores sanguíneos), que pueden reaccionar con anticuerpos de diferentes especificidades, así como provocar su formación. De este modo, Wiener explica la herencia de los 18 fenotipos Rh por la existencia de ocho alelos (R^1 , R^2 , R^0 , r , r' , r'' , R^z y R^y), los cuales producen ocho antígenos portadores cada uno de ellos de distintos determinantes antigénicos (cuadro 3.16).

Cuadro 3.16: Correspondencia entre alelos, antígenos y determinantes antigénicos según la hipótesis de Wiener.

Alelos	Antígenos	Determinantes antigénicos
R^1	Rh_1	rh' , Rh_0 , rh''
R^2	Rh_2	hr' , Rh_0 , hr''
R^0	Rh_0	hr' , Rh_0 , hr''
r	rh	hr' , hr''
r'	rh'	rh' , hr''
r''	rh''	hr' , rh''
R^z (posterior)	Rh_z	rh' , Rh_0 , rh'
r^y (posterior)	rh_y	rh' , rh''

b). Hipótesis de Fischer-Race

En 1943, Fischer, a partir de las reacciones antitéticas de los sueros anti-C y anti- \bar{c} , supone que los antígenos C y \bar{c} estaban controlados por un par de genes alélicos codominantes C y \bar{c} . Asimismo, por analogía, supuso que los otros dos antígenos D y E conocidos cuando emitió su hipótesis, tendrían sus correspondientes variantes alélicas d y e. La identificación posterior del anticuerpo anti-e (Mourant, 1945), supuso una confirmación de esta hipótesis genética.

Así pues, según la hipótesis de Fischer, el sistema Rh estaría controlado por tres loci D/d, C/ \bar{c} y E/e estrechamente ligados en un mismo cromosoma ya que normalmente no se observan entrecruzamientos. Por otro lado, las frecuencias encontradas en estudios poblacionales serían diferentes si existiera libre entrecruzamiento. Cada alelo de cualquiera de los tres loci determinaría la presencia de un sólo antígeno sobre la superficie de los hematíes.

La diferencia entre las dos teorías genéticas del sistema Rh se representa esquemáticamente en la figura 3.20.

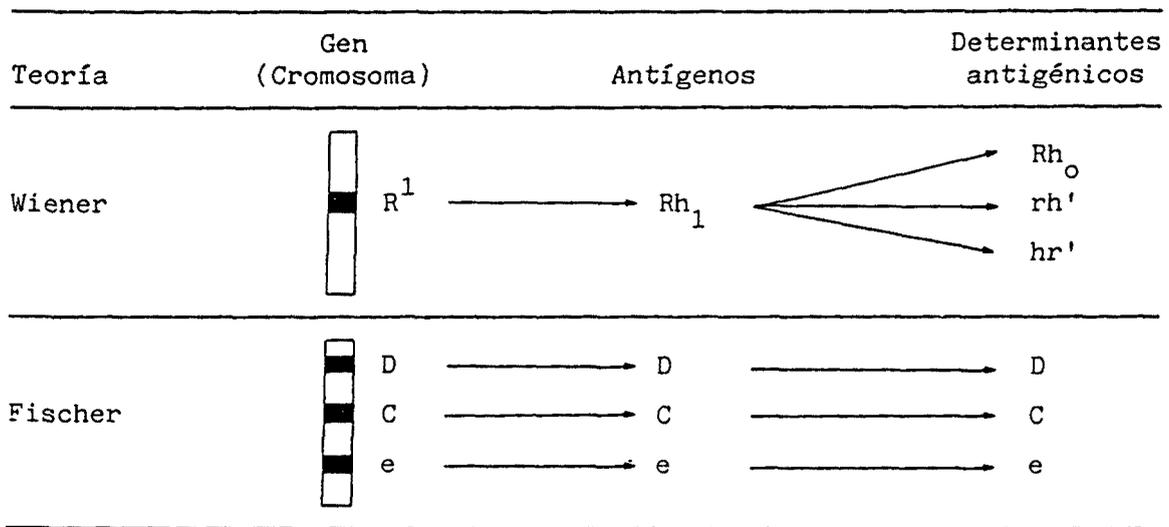


Figura 3.20: Diferencia entre las dos teorías genéticas del sistema Rh, para un ejemplo del fenotipo Rh.

Admitiendo la existencia de un par de alelos en cada uno de los tres loci (teoría de Fischer) resultarían ocho (2^3) combinaciones alélicas o haplotipos responsables de la transmisión hereditaria de los grupos Rh, equivalentes a los genes alélicos propuestos por Wiener. En el cuadro 3.17 se expresan las correspondencias entre las unidades heredables de las dos hipótesis genéticas.

Cuadro 3.17: Correspondencias génicas en el sistema Rh según las hipótesis de Fischer y Wiener.

Haplotipos (Fischer-Race)	Genes (Wiener)
CDE	R^Z
CDe	R^1
cDE	R^2
cDe	R^0
CdE	r^y
Cde	r'
cdE	r''
cde	r

Los haplotipos con D y los genes con R corresponden al fenotipo Rh+, y los que tienen d y r al fenotipo Rh-.

Fischer, analizando las frecuencias con que se presentan las diferentes combinaciones cromosómicas en distintas poblaciones humanas sugiere que los complejos menos frecuentes cDe, Cde, CDE y cdE podrían haberse originado por entrecruzamiento a partir de las combinaciones más frecuentes CDe, cDE y cde (figura 3.21). En este supuesto, el complejo más raro de todos, el CdE, habría surgido por entrecruzamiento

entre las combinaciones menos comunes, lo cual explicaría la frecuencia extremadamente baja de este haplotipo.

Además, esta hipótesis permite otra consideración. En los entrecruzamientos en que se forman por un lado los complejos Cde, CDE y cdE, también se produce el haplotipo cDe, por lo que la frecuencia de este último debiera ser igual a la suma de las frecuencias de los otros tres. Los datos poblacionales existentes en caucasoides parecen concordar con esta interpretación, mientras que en poblaciones del tronco racial negroide el haplotipo cDe muestra una frecuencia elevada.

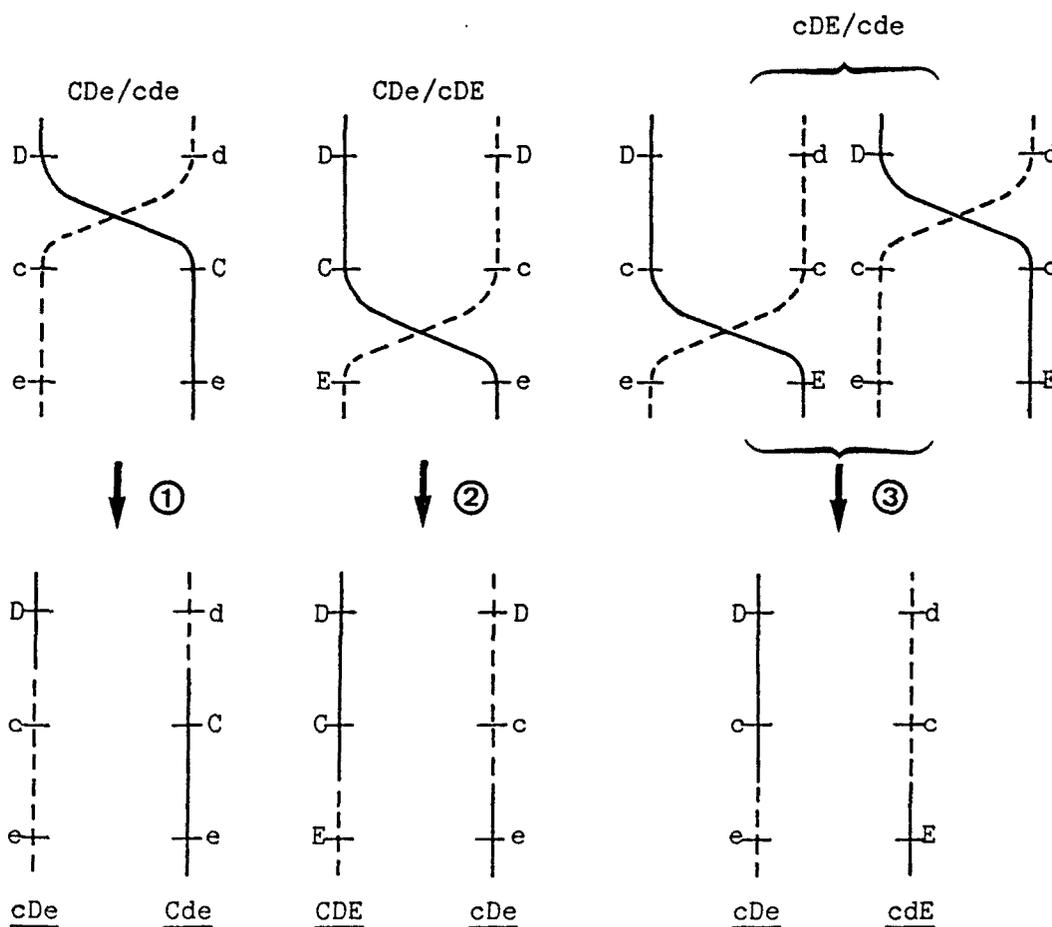


Figura 3.21: Hipótesis de producción de los haplotipos Rh menos frecuentes (cDe, Cde, CDE y cdE) a partir de los más comunes (CDe, cDE y cde) por entrecruzamiento.



Asimismo, Fischer y Race postularon que la disposición secuencial de los tres loci es D-C-E (figura 3.21), partiendo de las frecuencias de aparición de determinados haplotipos, ya que el complejo cdE, originado por entrecruzamiento entre D y E, a partir del genotipo $\bar{c}DE/cde$, es mucho más frecuente con respecto a este genotipo que Cde en relación al genotipo CDe/cde (entrecruzamiento entre C y D) y que CDE respecto a CDe/cDE (entrecruzamiento entre C y E) (figura 3.21, ③, ① y ②, respectivamente). Por tanto, parece lógico suponer que la distancia entre los loci D/d y E/e es mayor que la existente entre D/d y C/ \bar{c} y entre C/ \bar{c} y E/e.

De los ocho haplotipos (o genes según Wiener) es claro que el genotipo de cada persona contiene dos de ellos, resultando 36 posibles genotipos diferentes, algunos de los cuales no pueden ser detectados serológicamente. En efecto, la ausencia de anti-d reduce a 18 el número de fenotipos identificables utilizando los cinco antisueros más comunes (anti-D, -C, - \bar{c} , -E y -e). Sin embargo, el uso de anticuerpos especiales ("compuestos") y los estudios familiares permiten diferenciar algunas de las combinaciones genotípicas restantes. En el cuadro 3.18 se muestran los fenotipos y genotipos Rh utilizando las designaciones de Wiener y de Fischer-Race.

3.4.3 NUEVAS APORTACIONES SOBRE EL SISTEMA Rh

Posteriormente, se han llevado a cabo numerosas investigaciones que han ido aportando nuevos datos sobre la complejidad del sistema Rh. Así, se ha descubierto una larga serie de variantes alélicas de cada uno de los tres loci D/d, C/ \bar{c} y E/e:

Locus C/ \bar{c} : C^u , C^w , C^x , C^n , c^v , ...

Locus D/d: D^u , D^w , D^{cor} , ...

Locus E/e: E^u , E^w , E^t , e^s , e^i , ...

Cuadro 3.18: Fenotipos y genotipos del sistema Rh.

Reacciones con anti-					Fenotipos Rh-Hr		Genotipos posibles	
rh'	hr'	Rh ₀	rh''	hr''	Fischer-Race	Wiener	Fischer-Race	Wiener
C	\bar{C}	D	E	e				
+	-	+	+	-	CCD.EE	Rh _z Rh _z	CDE/CDE	R ^z R ^z
							CDE/CdE	R ^z r ^y
+	-	+	+	+	CCD.Ee	Rh _z Rh ₁	CDE/CDe	R ^z R ¹
							CDE/Cde	R ^z r'
							CDe/CdE	R ¹ r ^y
+	-	+	-	+	CCD.ee	Rh ₁ Rh ₁	CDe/CDe	R ¹ R ¹
							CDe/Cde	R ¹ r'
+	+	+	+	-	CcD.EE	Rh _z Rh ₂	CDE/cDE	R ^z R ²
							CDE/cdE	R ^z r''
							cDE/CdE	R ² r ^y
+	+	+	+	+	CcD.Ee	Rh ₁ Rh ₂	CDE/cDe	R ^z R ⁰
							CDE/cde	R ^z r
							cDe/CdE	R ⁰ r ^y
							CDe/cDE	R ¹ R ²
							CDe/cdE	R ¹ r''
							cDE/Cde	R ² r'
+	+	+	-	+	CcD.ee	Rh ₁ rh	CDe/cDe	R ¹ R ⁰
							CDe/cde	R ¹ r
-	+	+	+	-	ccD.EE	Rh ₂ Rh ₂	cDE/cDE	R ² R ²
							cDE/cdE	R ² r''
-	+	+	+	+	ccD.Ee	Rh ₂ rh	cDE/cDe	R ² R ⁰
							cDE/cde	R ² r
							cDe/cdE	R ⁰ r''
-	+	+	-	+	ccD.ee	Rh ₀ rh	cDe/cde	R ⁰ r
							cDe/cDe	R ⁰ R ⁰
+	-	-	+	-	CCddeE	rh _y rh _y	CdE/CdE	r ^y r ^y
+	-	-	+	+	CCddeE	rh _y rh'	CdE/Cde	r ^y r'
+	-	-	-	+	CCddeE	rh'rh'	Cde/Cde	r'r'
+	+	-	+	-	CcddEE	rh _y rh''	CdE/cdE	r ^y r''
+	+	-	+	+	CcddEe	rh'rh''	Cde/cdE	r'r''
							CdE/cde	r ^y r
+	+	-	-	+	CcddEE	rh'rh	Cde/cde	r'r
-	+	-	+	-	ccddeE	rh''rh''	cdE/cdE	r''r''
-	+	-	+	+	ccddeE	rh''rh	cdE/cde	r''r
-	+	-	-	+	ccddeE	rh	cde/cde	rr

En el caso de algunas variantes como C^u , E^u , D^u y e^i no se han encontrado los correspondientes anticuerpos.

Otra observación importante, sobre todo desde el punto de vista secuencial, ha sido el descubrimiento de antígenos compuestos (o "intercalares") tales como $ce(f)$, CE , Ce , cE , etc., que se presentan solamente cuando los genes responsables correspondientes se hallan en fase "cis". Los antisueros correspondientes aglutinan sólo a los hematíes que tienen los alelos respectivos situados en el mismo cromosoma. Estos antígenos compuestos parecen compatibles con la secuencia cromosómica D-C-E propuesta por Fischer, mientras que no se ha encontrado ningún antígeno que sugiera un estrecho ligamiento entre los loci D/d y E/e.

Otro aspecto importante es la existencia de supresiones que afectan a alguno de los tres loci, que también parecen confirmar el orden secuencial D-C-E indicado por Fischer. Se han descrito fenotipos $D--/D--$, C^wD-/C^wD- y $CD-/CD-$, así como individuos desprovistos de todos los antígenos Rh conocidos, designados Rh-null ($---/---$). Los casos Rh-null que han sido descritos parecen ser heterogéneos, habiéndose atribuido su origen a supuestos genes modificadores no ligados al locus Rh. Los individuos Rh-null carecen de antígeno LW, lo que ha llevado a algunos autores (Levine et al., 1965) a proponer la existencia de un gen recesivo (X^0) que en homocigosis (X^0X^0) bloquearía la síntesis de una supuesta sustancia precursora común a los antígenos Rh y LW, al igual que lo que ocurre con el fenotipo "Bombay" en el sistema ABO. La presencia al menos de un hipotético alelo X^1 , dominante sobre X^0 , sería necesaria para la formación de la sustancia precursora de todos los antígenos Rh y LW.

Existen pruebas evidentes de que no sólo la expresión cualitativa de los grupos Rh, sino también su expresión cuantitativa, se halla bajo control genético.

Por otro lado, sin embargo, se conoce muy poco acerca de la naturaleza química de los determinantes antigénicos Rh. Las observacio-

nes bioquímicas y serológicas parecen sugerir que los antígenos Rh son una parte integrante de la membrana eritrocitaria y de naturaleza proteica.

Dada la ausencia de informaciones evidentes sobre la base bioquímica de la especificidad Rh, no es posible la confirmación de ninguno de los modelos propuestos que intentan una explicación desde el punto de vista genético de dicho sistema. Entre las hipótesis, en principio posibles, se pueden considerar como fundamentales las clásicas de Wiener y Fisher-Race, y el modelo de Rosenfield et al., (1973). Según este último autor, combinando el concepto de Fisher y los resultados más actuales de biología molecular, el locus Rh estaría constituido por genes estructurales portadores de información para los polipéptidos de la membrana eritrocitaria. Estos genes estructurales estarían bajo el control de un promotor u operador común, que regularía la expresión cuantitativa, posiblemente mediante regiones operadoras próximas a cada uno de los loci estructurales (Figura 3.22)

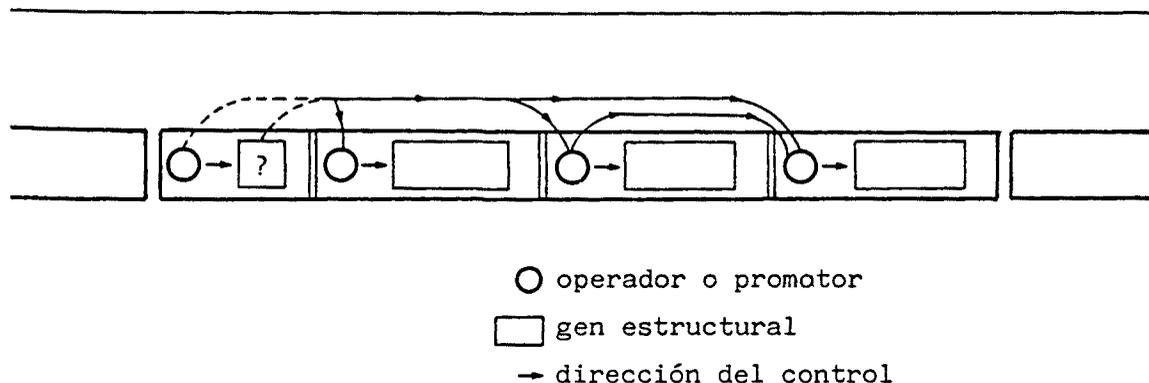


Figura 3.22: Modelo genético para el sistema Rh, propuesto por Rosenfield et al. (1973).

3.4.4 DESEQUILIBRIO DEBIDO AL LIGAMIENTO

Como explicación de las diferentes frecuencias que presen-

tan los distintos haplotipos Rh, Fisher introdujo el concepto de "linkage disequilibrium" que ha resultado de gran utilidad en el análisis genético complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Normalmente, el ligamiento no conduce a la asociación de determinados caracteres en las poblaciones, ya que, aunque la población parta de una distribución de fases no-aleatoria, el entrecruzamiento repetido conduce al final a una distribución aleatoria de los grupos de ligamiento haciendo que las fases de repulsión y acoplamiento para los loci ligados sean igualmente frecuentes. Así pues, se produce equilibrio en el ligamiento. Sin embargo, en casos de ligamiento muy estrecho el tiempo en alcanzar el equilibrio es mayor, o bien no se alcanza nunca si determinadas combinaciones presentan una desventaja selectiva.

En el caso del Rh, sin embargo, no se ha demostrado ninguna desventaja selectiva para ningún complejo Rh de baja frecuencia. La selección actúa contra los heterocigotos (incompatibilidad feto-materna) pero esto no significa que haya existido nunca una desventaja general, ni tampoco se ha encontrado ninguna explicación definitiva desde el punto de vista de la historia poblacional.

3.4.5 LOCALIZACION CROMOSOMICA

El locus Rh se halla localizado en el cromosoma 1 del hombre, a una distancia de 35 cM del locus de la PGM₁ (fosfoglucomutasa-1). Algunos autores han puesto de relieve un paralelismo interesante entre este grupo de ligamiento y el del MHC (complejo principal de histocompatibilidad) y la PGM₃ (fosfoglucomutasa-3) del cromosoma 6. Se ha sugerido la posibilidad de que estos dos grupos de ligamiento hayan evolucionado a partir de un antecesor común independiente, desarrollándose el complejo Rh como un sistema antigénico eritrocitario especializado, y el sistema HL-A como un sistema similar en otros tipos celulares (Vogel y Motulsky, 1982).

3.4.6 METODOLOGIA

A. Métodos de laboratorio.

Para el estudio de los grupos Rh se han utilizado sueros anti-D, anti-C+C^W, anti-C^W, anti-c, anti-E y anti-e (DADE).

A.1. Determinación de los antígenos C, c, D, E y e.

La técnica seguida para la detección de estos antígenos ha sido la prueba en tubo:

- En un tubo de hemólisis se coloca una gota de antisuero (anti-D, anti-C+C^W, anti-c, anti-E o anti-e) y se añade seguidamente una gota de suspensión de hematíes (2 %), lavados previamente en suero fisiológico, mezclando homogéneamente.

- Se incuban los tubos a temperatura ambiente, durante 2-5 minutos (2 minutos en el caso del suero anti-D y 5 en los demás casos).

- A continuación se centrifuga 2 minutos a 1000 r.p.m. y se examina macroscópicamente la posible aglutinación desprendiendo suavemente los hematíes sedimentados frente a una fuente de luz apropiada.

A.2. Determinación del antígeno C^W.

Esta prueba se ha realizado con todas las sangres que reaccionaron positivamente ante el suero anti-C+C^W. El procedimiento empleado es el siguiente:

- En un tubo de hemólisis se depositan una gota de anti-C^W y una gota de suspensión de hematíes al 2 %.

- Mediante una ligera agitación se mezcla el contenido del tubo, y se deja incubar durante 30 minutos a 37 °C.

- Transcurrido este tiempo, se centrifuga a 1000 r.p.m., durante 2 minutos, y se observa en busca de aglutinación agitando suavemente el tubo.

A.3. Determinación del antígeno D^u.

Todas las muestras de sangre que presentaron reacciones negativas con anti-D fueron analizadas para el antígeno D^u mediante la prueba de la antiglobulina humana (test de Coombs indirecto).

- En un tubo de hemólisis se colocan dos gotas de suero anti-D juntamente con una gota de suspensión de hematíes al 2 % en suero fisiológico, mezclando el contenido por agitación.

- Se incuba a 37 °C durante 30 minutos.

- A continuación se lavan los hematíes 3 ó 4 veces con solución salina isotónica, eliminando cuidadosamente todo el sobrenadante después del último lavado.

- Se añade al sedimento una gota de antiglobulina humana mezclando homogéneamente el contenido del tubo.

- Durante 2 minutos se centrifuga a 1000 r.p.m. y se examina la posible aglutinación desprendiendo suavemente los hematíes concentrados.

Atendiendo a todos los resultados de las determinaciones realizadas, es posible identificar 45 fenotipos Rh diferentes, tal como aparece indicado en el cuadro 3.19.

B. Métodos estadísticos.

A partir de los valores fenotípicos observados se han cal-

Cuadro 3.19: Fenotipos Rh utilizando los sueros anti-C+C^W, -C^W, -c, -D, -E, -e y la prueba D^u.

C+C ^W C ^W	c	D	D ^u	E	e	Fenotipo	C+C ^W C ^W	c	D	D ^u	E	e	Fenotipo
+	-	-	+	+	-	CCD.EE	+	+	+	-	+	+	C ^W cD ^u .EE
+	-	-	+	+	+	CCD.Ee	+	+	+	-	+	+	C ^W cD ^u .Ee
+	-	-	+	-	+	CCD.ee	+	+	+	-	+	-	C ^W cD ^u .ee
+	+	-	+	+	-	C ^W .D.EE	-	-	+	-	+	+	ccD ^u .EE
+	+	-	+	+	+	C ^W .D.Ee	-	-	+	-	+	+	ccD ^u .Ee
+	+	-	+	-	+	C ^W .D.ee	-	-	+	-	+	-	ccD ^u .ee
+	-	+	+	+	-	CcD.EE	+	-	-	-	-	+	CCddEE
+	-	+	+	+	+	CcD.Ee	+	-	-	-	-	+	CCddEe
+	-	+	+	-	+	CcD.ee	+	-	-	-	-	+	CCddeee
+	+	+	+	+	-	C ^W cD.EE	+	+	-	-	-	+	C ^W .ddEE
+	+	+	+	+	+	C ^W cD.Ee	+	+	-	-	-	+	C ^W .ddEe
+	+	+	+	-	+	C ^W cD.ee	+	+	-	-	-	+	C ^W .ddeee
-	-	+	+	+	-	ccD.EE	+	-	+	-	-	+	CcddEE
-	-	+	+	+	+	ccD.Ee	+	-	+	-	-	+	CcddEe
-	-	+	+	-	+	ccD.ee	+	-	+	-	-	+	Ccdddee
+	-	-	-	+	-	CCD ^u .EE	+	+	+	-	-	+	C ^W cddEE
+	-	-	-	+	+	CCD ^u .Ee	+	+	+	-	-	+	C ^W cddEe
+	-	-	-	+	-	CCD ^u .ee	+	+	+	-	-	-	C ^W cdddee
+	+	-	-	+	-	C ^W .D ^u .EE	-	-	+	-	-	+	ccddEE
+	+	-	-	+	+	C ^W .D ^u .Ee	-	-	+	-	-	+	ccddEe
+	+	-	-	+	-	C ^W .D ^u .ee	-	-	+	-	-	-	ccdddee
+	-	+	-	+	-	CcD ^u .EE							
+	-	+	-	+	+	CcD ^u .Ee							
+	-	+	-	+	-	CcD ^u .ee							

culado las frecuencias alélicas y haplotípicas de acuerdo con la metodología propuesta por Mourant et al. (1976).

B.1. Cálculo de las frecuencias alélicas.

Las frecuencias de los alelos D, D^u, d, C, C^w, c, E y e se han estimado considerando por separado cada uno de los tres loci D/d, C/c y E/e.

Locus D/d.- Debido a la inexistencia de sueros anti-d, es imposible distinguir serológicamente los genotipos DD de los Dd, así como los D^uD^u de los D^u/d. La relación de dominancia existente entre los tres alelos D, D^u y d, de este locus es D > D^u > d. Por ello, las frecuencias alélicas se han obtenido por el método de la raíz cuadrada:

$$\bar{d} = \sqrt{\bar{d}\bar{d}}$$
$$\bar{D} = 1 - \sqrt{\frac{(D^u(+)+dd)}{D^u(+)+dd}}$$

siendo: $\bar{d}\bar{d}$: proporción de individuos negativos para la prueba del antígeno D y la del D^u, con respecto al total de la muestra.

$(D^u(+)+dd)$: frecuencia de los individuos dd y D^u, es decir, el número de muestras que resultaron negativas en la determinación del antígeno D/número total de la muestra.

Por último, la frecuencia del alelo D^u se calcula teniendo presente la relación $\bar{D} + D^u + \bar{d} = 1$, de donde:

$$\bar{D}^u = 1 - (\bar{D} + \bar{d}) = \sqrt{\frac{(D^u(+)+dd)}{D^u(+)+dd}} - \sqrt{\bar{d}\bar{d}}$$

Locus C/c.- El estudio serológico de los antígenos pertenecientes a este locus se ha efectuado con los antisueros anti-C+C^w, anti-C^w y anti-c. La falta de disponibilidad de suero anti-C hace imposible la distinción entre los genotipos C^wC^w y C^wC. En estas condiciones, cuando la muestra es poco numerosa y el número de C^w positivos detectados no es excesivamente elevado, el error que se comete al considerar a todos los C^w como heterocigotos (C^wC) es muy pequeño (Mourant et al., 1976). En la serie objeto de estudio se cumplen estas dos condiciones,

y, por tanto, se han considerado a los sujetos C^W positivos como heterocigotos.

De acuerdo con este supuesto, las frecuencias de los alelos C , C^W y c se han obtenido por "contaje génico", según las expresiones:

$$\bar{C} = \overline{CC} + \frac{1}{2} \overline{Cc} + \frac{1}{2} \overline{C^W}$$

$$\overline{C^W} = \frac{1}{2} \overline{C^W} + \frac{1}{2} \overline{C^W c}$$

$$\bar{c} = \overline{cc} + \frac{1}{2} \overline{Cc} + \frac{1}{2} \overline{C^W c}$$

siendo \overline{CC} , \overline{Cc} , $\overline{C^W}$, $\overline{C^W c}$ y \overline{cc} las frecuencias relativas de los fenotipos correspondientes.

Locus E/e.- Las frecuencias de los alelos E y e se han calculado igual que en el caso anterior, dada la relación de codominancia existente entre dichos alelos:

$$\bar{E} = \overline{EE} + \frac{1}{2} \overline{Ee}$$

$$\bar{e} = \overline{ee} + \frac{1}{2} \overline{Ee}$$

\overline{EE} , \overline{Ee} y \overline{ee} son las frecuencias relativas de los respectivos genotipos.

B.2. Cálculo de las frecuencias haplotípicas.

En relación con el número de antígenos determinados, pueden presentarse 18 combinaciones cromosómicas diferentes:

CDE	C^W DE	cDE
CD^uE	$C^W D^u E$	$cd^u E$
CD^ue	$C^W D^u e$	$cd^u e$

Según el método propuesto por Mourant et al. (1976), se ha

procedido en primer lugar al cálculo de las frecuencias de los ocho ha-
plotipos en los que no figuran los alelos C^w y D^u.

Frecuencias haplotípicas prescindiendo de C^w y D^u..- Como fórmulas básicas tenemos:

$$\overline{CDE} + \overline{CDe} = 1 \quad (1)$$

ya que la suma de todos las frecuencias haplotípicas ha de ser igual a la unidad.

$$\overline{CDE} + \overline{CDe} + \overline{CdE} + \overline{Cde} = \bar{C} \quad (2)$$

o sea, la suma de todos los haplotipos en que interviene el alelo C ha de ser igual a la frecuencia de dicho gen.

Lo mismo ocurre en el caso del alelo E:

$$\overline{CDE} + \overline{CdE} + \overline{cDE} + \overline{cdE} = \bar{E} \quad (3)$$

Sumando miembro a miembro las expresiones (2) y (3), y restando de (1) se obtiene:

$$\overline{cDe} + \overline{cde} - (\overline{CDE} + \overline{CdE}) = 1 - (\bar{C} + \bar{E}) \quad (4)$$

De las ocho combinaciones cromosómicas, tres de ellas, Cde, CDE y CdE, se presentan normalmente con frecuencias muy bajas, en particular CdE en poblaciones blancas, por lo que en el momento de realizar los cálculos se puede prescindir de ella, sin que se alteren los resultados (Mourant et al., 1976).

Teniendo en cuenta la relación existente entre haplotipos y fenotipos (cuadro 3.20), se procede en primer lugar al cálculo de unas frecuencias haplotípicas aproximadas que, posteriormente, deberán ser corregidas para que verifiquen exactamente las relaciones expresadas por las ecuaciones (1), (2), (3) y (4).

Cuadro 3.20: Relación entre haplotipos y fenotipos Rh.

	CDE						
CDE	CCD.EE						
CDe		CCD.ee	CCD.ee	CcD.Ee	CcD.ee	CcD.Ee	CcD.ee
Cde			CCddee	CcD.Ee	CcD.ée	CcddEe	Ccddee
cDE				ccD.EE	ccD.Ee	ccD.EE	ccD.Ee
cDe					ccD.ee	ccD.Ee	ccD.ee
cdE						ccddEE	ccddEe
cde							ccddee

Los valores aproximados se calculan a partir de las frecuen-
cias de siete fenotipos que pueden expresarse en función de las combi-
naciones cromosómicas (cuadro 3.20) del siguiente modo:

$$\overline{ccddee} = (\overline{cde})^2 \quad (5)$$

$$\overline{ccD.ee} = (\overline{cDe})^2 + 2 (\overline{cDE}) (\overline{cde}) \quad (6)$$

$$\overline{Ccddee} = 2 (\overline{Cde}) (\overline{cde}) \quad (7)$$

$$\overline{ccddEe} = 2 (\overline{cdE}) (\overline{cde}) \quad (8)$$

$$\overline{CCD.ee} = (\overline{CDe})^2 + 2 (\overline{CDE}) (\overline{Cde}) \quad (9)$$

$$\overline{ccD.EE} = (\overline{cDE})^2 + 2 (\overline{cDE}) (\overline{cdE}) \quad (10)$$

$$\begin{aligned}\overline{CCD.Ee} &= 2 (\overline{CDE}) (\overline{CDe}) + 2 (\overline{CDE}) (\overline{Cde}) = \\ &= 2 (\overline{CDE}) [(\overline{CDe}) + (\overline{Cde})]\end{aligned}\quad (11)$$

De (5) se deduce que:

$$\overline{cde} = \sqrt{\overline{ccddee}} \quad (12)$$

El valor \overline{cde} se sustituye en las ecuaciones (6), (7) y (8).

En (6), sumando miembro a miembro las igualdades (5) y (6),

$$\overline{CDe} = \sqrt{\overline{ccD.ee} + \overline{ccddee}} - (\overline{cde}) \quad (13)$$

en (7), despejando:

$$\overline{Cde} = \frac{\overline{Ccddee}}{2 (\overline{cde})} \quad (14)$$

y en (8):

$$\overline{cdE} = \frac{\overline{ccddEe}}{2 (\overline{cde})} \quad (15)$$

Con los valores \overline{Cde} y \overline{cdE} se resuelven a continuación las ecuaciones (9) y (10), procediéndose como en el caso de la ecuación (6), es decir, sumándose a ambos miembros de cada igualdad $(\overline{Cde})^2$ y $(\overline{cdE})^2$, respectivamente, con el fin de formar el cuadrado de un binomio en uno de los miembros de cada ecuación. De este modo resulta:

de (9):

$$\overline{CDe} = \sqrt{\overline{CCD.ee} + (\overline{Cde})^2} - (\overline{Cde}) \quad (16)$$

y de (10):

$$\overline{cdE} = \sqrt{\overline{ccD.EE} + (\overline{cdE})^2} - (\overline{cdE}) \quad (17)$$

Por último, resolviendo la ecuación (11) se calcula la frecuencia de la combinación \overline{CDE} , utilizando los valores \overline{CDe} y \overline{Cde} :

$$\overline{CDE} = \frac{\overline{CCD.Ee}}{2 [(\overline{CDe}) + \overline{Cde}]} \quad (18)$$

El valor final de las distintas combinaciones cromosómicas se obtiene multiplicando las frecuencias anteriores (fórmulas 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18) por unos factores de corrección calculados a partir de las expresiones (2), (3) y (4) prescindiendo del haplotipo CdE, como se ha indicado anteriormente.

Factor de ajuste para los haplotipos \overline{CDE} , \overline{CDe} y \overline{Cde} :

A fin de que se verifique

$$\overline{CDE} + \overline{CDe} + \overline{Cde} = \overline{C}$$

es preciso multiplicar cada uno de los tres haplotipos por un factor de ajuste F_1 que cumpla:

$$F_1 (\overline{CDE} + \overline{CDe} + \overline{Cde}) = \overline{C}$$

Este factor sería:

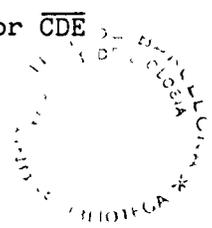
$$F_1 = \frac{\overline{C}}{\overline{CDE} + \overline{CDe} + \overline{Cde}}$$

Factor de ajuste para los haplotipos cDE y cdE :

Al igual que en el caso anterior, se ha de verificar:

$$\overline{cDE} + \overline{cdE} = \overline{E}$$

Sin embargo, ahora hay que tener en cuenta que el valor \overline{CDE}



ya ha sido corregido mediante el factor F_1 , por lo que el coeficiente F_2 ha de cumplir:

$$F_2 (\overline{cDE} + \overline{cdE}) = \bar{E} - \overline{CDE}_{(c)}$$

de donde

$$F_2 = \frac{\bar{E} - \overline{CDE}_{(c)}}{\overline{cDE} + \overline{cdE}}$$

Factor de ajuste para los haplotipos cDe y cde:

Los valores de estas combinaciones cromosómicas han de verificar la relación expresada por la ecuación (4). Ambos haplotipos deberán multiplicarse por un factor F_3 :

$$F_3 (\overline{cDe} + \overline{cde}) = 1 - (\bar{C} + \bar{E}) + \overline{CDE}_{(c)}$$

de donde

$$F_3 = \frac{1 - (\bar{C} + \bar{E}) + \overline{CDE}_{(c)}}{\overline{cDe} + \overline{cde}}$$

Cálculo de los haplotipos C^W .— El alelo C^W se presenta habitualmente en la forma C^WDe , siendo las otras combinaciones cromosómicas posibles muy raras (Mourant et al., 1976). En el presente trabajo se han detectado nueve individuos portadores del alelo C^W , ocho de los cuales presentan el haplotipo C^WDe , mientras que el otro restante bien pudiera poseer un cromosoma C^WDe o bien un C^WDE , por tanto, se ha considerado únicamente presente el haplotipo C^WDe . En consecuencia, la frecuencia de dicha combinación cromosómica es la misma que la del alelo C^W :

$$\overline{C^WDe} = \overline{C^W}$$

De este modo el valor real de \overline{CDe} será, pues, la diferencia entre el valor $\overline{CDe}_{(c)}$ encontrado anteriormente y la frecuencia C^WDe .

Cálculo de los haplotipos D^u . - El alelo D^u se presenta normalmente en europeos formando las combinaciones CD^ue y cD^uE (Mourant et al., 1976). En la muestra estudiada se han detectado dos individuos portadores del alelo D^u , de fenotipos $CcD^u.Ee$ y $ccD^u.Ee$, a los que corresponderían los siguientes genotipos posibles:

<u>Fenotipos</u>	<u>Genotipos posibles</u>
$CcD^u.Ee$	$CD^uE/c.e$ $CD^ue/c.E$ $cD^uE/C.e$ $cD^ue/C.E$
$ccD^u.Ee$	$cD^uE/c.e$ $cD^ue/c.E$

(.) indica la posible presencia de D^u o d .

De este modo, en la serie analizada, pueden presentarse bien ambos haplotipos CD^ue y cD^uE , o bien solamente el cD^uE . En este último caso la frecuencia haplotípica coincidiría con el valor obtenido para el alelo D^u .

3.4.7 RESULTADOS

En los cuadros 3.21 y 3.22 se presentan los resultados obtenidos para el sistema Rh en la serie de Menorca.

El cuadro 3.21 incluye una relación de los distintos fenotipos CDE con sus correspondientes frecuencias empíricas y teóricas, así como los valores estimados para los diferentes haplotipos Rh. La valoración estadística de las diferencias entre las frecuencias fenotípicas observadas y esperadas mediante el test χ^2 permite suponer que la muestra menorquina estudiada se halla en equilibrio Hardy-Weinberg ($\chi^2 = 3.267$, $P = 0.20$, 2 g.d.l.). Entre los 457 individuos que constituyen la serie analizada, se han identificado 16 fenotipos sobre un total de 45 posibles. Las combinaciones fenotípicas observadas más frecuentes son:

CcD.ee	38.73 %
CCD.ee	21.44 %
ccddee	12.04 %
CcD.Ee	11.16 %
ccD.Ee	8.53 %

mientras que las restantes se presentan en proporciones muy bajas. A partir de los valores fenotípicos se han calculado las frecuencias haplotípicas, resultando con valores más elevados las combinaciones:

CDe	0.4662
cde	0.3622
cDE	0.1109

En el cuadro 3.22 figuran los resultados observados para cada uno de los tres loci D/d, C/c y E/e, por separado, incluyendo las frecuencias de los distintos alelos considerados en cada uno de ellos.

Con respecto al locus D/d, se han detectado dos individuos portadores del alelo D^u que considerados conjuntamente con los $D+$, repre

Cuadro 3.21: Sistema Rh: Frecuencias fenotípicas y génicas en Menorca.

Fenotipos	Fr. Obs.	Fr. Esp.	χ^2
CCD.EE	- (0.00 %)	0.07 (0.02 %)	0.0093
CCD.Ee	5 (1.09 %)	5.15 (1.13 %)	
CCD.ee	98 (21.44 %)	100.69 (22.03 %)	
CcD.EE	- (0.00 %)	1.25 (0.27 %)	0.1059
CcD.Ee	52* (11.38 %)	53.15 (11.63 %)	
CcD.ee	177 (38.73 %)	168.36 (36.84 %)	
ccD.EE	7 (1.53 %)	5.91 (1.29 %)	0.2010
ccD.Ee	40* (8.75 %)	40.11 (8.78 %)	0.0003
ccD.ee	10 (2.19 %)	10.98 (2.40 %)	0.0875
CCddEE	- (0.00 %)	0.00 (0.00 %)	1.8831
CCddEe	- (0.00 %)	0.00 (0.00 %)	
CCdde	- (0.00 %)	0.01 (0.00 %)	
CcddEE	- (0.00 %)	0.00 (0.00 %)	
CcddEe	2 (0.44 %)	0.01 (0.00 %)	
Ccddde	1 (0.22 %)	1.06 (0.23 %)	
ccddEE	- (0.00 %)	0.00 (0.00 %)	
ccddEe	1 (0.22 %)	0.96 (0.21 %)	
ccddde	55 (12.04 %)	60.29 (13.19 %)	
C ^w .D.Ee	- (0.00 %)	0.11 (0.02 %)	0.0000
C ^w .D.ee	2 (0.44 %)	4.29 (0.94 %)	
C ^w cD.Ee	1 (0.22 %)	1.03 (0.23 %)	
C ^w cD.ee	6 (1.31 %)	3.57 (0.78 %)	
Total	457	457.00	3.2666**

Frecuencias de los haplotipos Rh

CDE (R ²)	0.0120	cDe (R ⁰)	0.0317
CDe (R ¹)	0.4662	Cde (r')	0.0032
C ^w De (R ^{1w})	0.0099	cdE (r'')	0.0029
cDE (R ²)	0.1109	cde (r)	0.3632

* Incluye un individuo de fenotipo D^u.

** $\chi^2 = 3.2666$, $P \approx 0.20$, para 2 g.d.l.

Quadro 3.22: Frecuencias fenotípicas y génicas para cada uno de los tres loci Rh en la serie de Menorca.

Locus D/d.-	Fenotipos	Genotipos	Fr. Obs.
	D+	(DD, DD ^u , Dd)	396 (86.85 %)
	D-D ^u +	(D ^u D ^u , D ^u d)	2 (0.44 %)
	D-D ^u -	(dd)	59 (12.91 %)
	Total		457

Frecuencias alélicas

\bar{D}	0.6347
D ^u	0.0060
\bar{d}	0.3593

Locus C/c.-	Fenotipos	Genotipos	Fr. Obs.	Fr. Esp.	χ^2
	(C+C ^w)+C ^w -c-	CC	103 (22.54 %)	105.91 (23.18 %)	0.0799
	(C+C ^w)+C ^w +c-	C ^w C (C ^w C ^w)	2* (0.44 %)	4.35 (0.95 %)	1.2695
	(C+C ^w)+C ^w -c+	Cc	232 (50.77 %)	223.87 (48.98 %)	0.2952
	(C+C ^w)+C ^w +c+	C ^w c	7 (1.53 %)	4.56 (1.00 %)	1.3056
	(C+C ^w)-C ^w -c+	cc	113 (24.72 %)	118.31 (25.89 %)	0.2383
	Total		457	457.00	3.1885**

Frecuencias alélicas

\bar{C}	0.4814	±	0.0165
C ^w	0.0098	±	0.0032
\bar{c}	0.5088	±	0.0165

* Dichos individuos se han considerado como heterocigotos CC^w para el cálculo de la frecuencia de C^w.

** $\chi^2 = 3.1885$, P = 0.20, para 2 g.d.l.

Locus E/e.-	Fenotipos	Genotipos	Fr. Obs.	Fr. Esp.	χ^2
	E+e-	EE	7 (1.53 %)	7.23 (1.58 %)	0.0073
	E+e+	Ee	101 (22.10 %)	100.52 (22.00 %)	0.0023
	E-e+	ee	349 (76.37 %)	349.25 (76.42 %)	0.0002
	Total		457	457.00	0.0098*

Frecuencias alélicas

\bar{E}	0.1258	\pm	0.0109
\bar{e}	0.8742	\pm	0.0109

* $\chi^2 = 0.0098$, $P = 0.95 - 0.90$, para 1 g.d.l.

sentan una proporción total de Rh-positivos del 87.09 % en la muestra menorquina.

El empleo de sueros anti- $C+C^W$, -C y -c ha permitido la identificación de cinco fenotipos diferentes relativos al locus C/c. Entre todos los sujetos analizados, 9 resultaron ser C^W -positivos, lo que representa una frecuencia alélica de $C^W = 0.0098$.

La comparación de los valores empíricos y teóricos correspondientes a los loci C/c y E/e mediante el test de χ^2 no revela la existencia de diferencias estadísticas, por lo que puede aceptarse que la población estudiada se halla para ambos loci en equilibrio Hardy-Weinberg.

3.4.8 COMPARACIONES

Dada la complejidad de este sistema, el estudio comparativo con otros grupos españoles y portugueses se ha llevado a cabo atendiendo en primer lugar a las frecuencias alélicas de cada uno de los tres loci D/d, C/c y E/e, por separado y, posteriormente a los valores de los haplotipos Rh. Los alelos C^w y D^u han sido objeto de una consideración aparte.

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

A.1. Loci D/d, C/c y E/e.

En el cuadro 3.23 figuran los datos obtenidos para estos tres loci en diversas muestras de población española y portuguesa, indicándose las frecuencias de los alelos d, c y e calculadas a partir de los resultados fenotípicos observados para cada locus. Los valores indicados en el cuadro corresponden a estudios realizados con tres (anti-D, -C, -E), cuatro (anti-D, -C, -c y -E) y cinco (anti-D, -C, -c, -E y -e) antisueros.

Las figuras 3.23, 3.24 y 3.25 muestran gráficamente la distribución geográfica de los alelos d, c y e en las distintas zonas de la Península.

Locus D/d.- En la actualidad, se dispone de bastantes estudios relativos a la distribución de los grupos Rh⁺ y Rh⁻ en población española muchos de los cuales han sido realizados utilizando solamente antisueros anti-D. Una relación de los mismos puede encontrarse en Mourant et al. (1976). En el cuadro 3.23 se recogen los resultados para este locus relativos a 40 grupos de población estudiadas con tres o más antisueros del sistema Rh, habiéndose incorporado algunos datos más recientes publicados a partir de 1976.

Cuadro 3.23 : Sistema Rh. Frecuencias de los alelos d, c y e en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

POBLACION	N	D+	D-	\bar{d}	CC	Cc	cc	\bar{c}	EE	Ee	ee	\bar{e}	REFERENCIAS
ZONA NORTE													
Asturias	751	589	162	0.464	121	349	281	0.607	28	128	595	0.877	Vigil et al., 1980
Asturias. Suereste	181	137	44	0.493	18	103	60	0.616	1	28	152	0.917	Gómez, 1980
Galicia	97	91	6	0.249	31	46	20	0.443	1	23	73	0.871	Agostf Romero, 1950
Galicia	400	356	44	0.332	319	81	0.450	81	319	0.893	319	0.893	Hors y Sarandeses, 1951
Galicia	400	341	59	0.384	73	209	118	0.556	104	296	0.860	0.860	Guasch et al., 1952
Galicia	215	183	32	0.386	51	109	55	0.509	7	51	157	0.849	Fernández, 1980
Santander	2013	1537	476	0.486	303	933	777	0.618	33	463	1517	0.869	Gómez et al., 1981
ZONA CENTRO													
León	200	164	36	0.424	147	53	0.515	39	161	0.897	161	0.897	Hors, 1951
León. Maragatos	300	249	51	0.412	225	75	0.500	55	245	0.904	245	0.904	Hors, 1951
León. Esla y Sajambre	299	237	62	0.455	57	142	100	0.572	5	57	237	0.888	Gómez, 1980
León. Cea	116	106	10	0.294	28	61	27	0.496	5	29	82	0.832	Gómez, 1980
León. Valdeón	100	73	27	0.520	15	38	47	0.660	3	33	64	0.805	Gómez, 1980
Madrid	1848	1584	264	0.378	1433	415	0.474	326	1522	0.908	1522	0.908	Elósegui y Hors, 1951
Madrid	2500	2068	432	0.416	497	1212	791	0.559	94	491	1915	0.864	Campillo y Colino, 1977
Madrid	8240	6863	1377	0.409	1532	4062	2646	0.568	189	2169	5882	0.845	Colino, 1978
Mancha	290	243	47	0.403	55	155	80	0.543	7	64	219	0.866	Mesa, 1973
Tierra Campos	361	293	68	0.434	79	181	101	0.530	8	83	270	0.863	Mesa, 1976
ZONA ESTE													
Aragón	400	327	73	0.427	106	177	117	0.514	92	308	0.877	0.877	Guasch et al., 1952
Castellón. Morella	189	143	46	0.493	32	90	67	0.593	6	36	147	0.873	Carceller, 1980
Cataluña	400	326	74	0.430	77	181	142	0.581	118	282	0.840	0.840	Guasch et al., 1952
Barcelona	223	193	30	0.367	57	106	60	0.507	52	171	0.876	0.876	Race et al., 1949
Barcelona	350	292	58	0.407	68	166	116	0.569	84	266	0.872	0.872	Grifols y Manau, 1952
Gerona	282	234	48	0.413	60	122	100	0.571	12	71	199	0.832	Moreno y Moral, 1983

FOBLACION	N	D+	D-	\bar{d}	CC	Cc	cc	\bar{c}	EE	Ee	ee	\bar{e}	REFERENCIAS
Menorca	457	398	59	0.359	105	239	113	0.509	7	101	349	0.874	Moral, 1980
Tarragona	357	297	60	0.410	64	172	121	0.580	9	102	246	0.832	Moreno et al., 1982
Valencia	100	86	14	0.374	63	37	0.608	28	72	0.849	Mata de la Campa, 1949		
<u>ZONA SUR</u>													
Andalucía	400	330	70	0.418	85	200	115	0.463	98	302	0.869	Guasch et al., 1952	
<u>ZONA VASCA</u>													
Vascos Guipúzcoa	81	60	21	0.509	15	42	24	0.556	0	10	71	0.938	Chalmers et al., 1949
Vascos Guipúzcoa	161	125	36	0.473	33	81	47	0.543	3	23	135	0.910	Alberdi et al., 1957
Vascos Guipúzcoa	349	248	101	0.538	53	163	133	0.615	5	95	249	0.850	Puente, 1980
Vascos Vizcaya	800	503	297	0.609	89	343	368	0.674	16	110	674	0.911	Iturriz et al., 1978
Vascos Vizcaya	1654	1095	559	0.581	197	726	731	0.661	32	272	1350	0.898	Iturriz, 1982
Vascos Biarritz	181	132	49	0.520	35	84	62	0.575	41	140	0.879	Heide et al., 1951	
Vascos Francia	383	271	112	0.541	53	193	137	0.610	0	56	327	0.927	Chalmers et al., 1949
Vascos Francia	398	319	79	0.445	79	196	123	0.555	4	64	330	0.910	Nijenhuis, 1956
Vascos U.S.A.	113	61	52	0.678	20	50	43	0.612	7	14	92	0.876	Laughlin et al., 1956
<u>ISLAS CANARIAS</u>													
Canarias	400	350	50	0.354	90	185	125	0.544	105	295	0.859	Guasch et al., 1952	
Canarias	386	331	55	0.377	273	113	0.541	87	299	0.880	Planas et al., 1969		
Canarias	229	187	42	0.428	55	105	69	0.531	5	40	184	0.891	Kallich-K. et al., 1969
Gran Canaria	182	161	21	0.340	36	88	58	0.560	3	36	143	0.885	Roberts et al., 1966
<u>PORTUGAL</u>													
Norte	1300	1082	218	0.410	211	663	426	0.583	19	271	1010	0.881	Sá, 1962
Centro	529	450	79	0.575	104	268	157	0.550	124	405	0.875	Cunha y Morais, 1960	

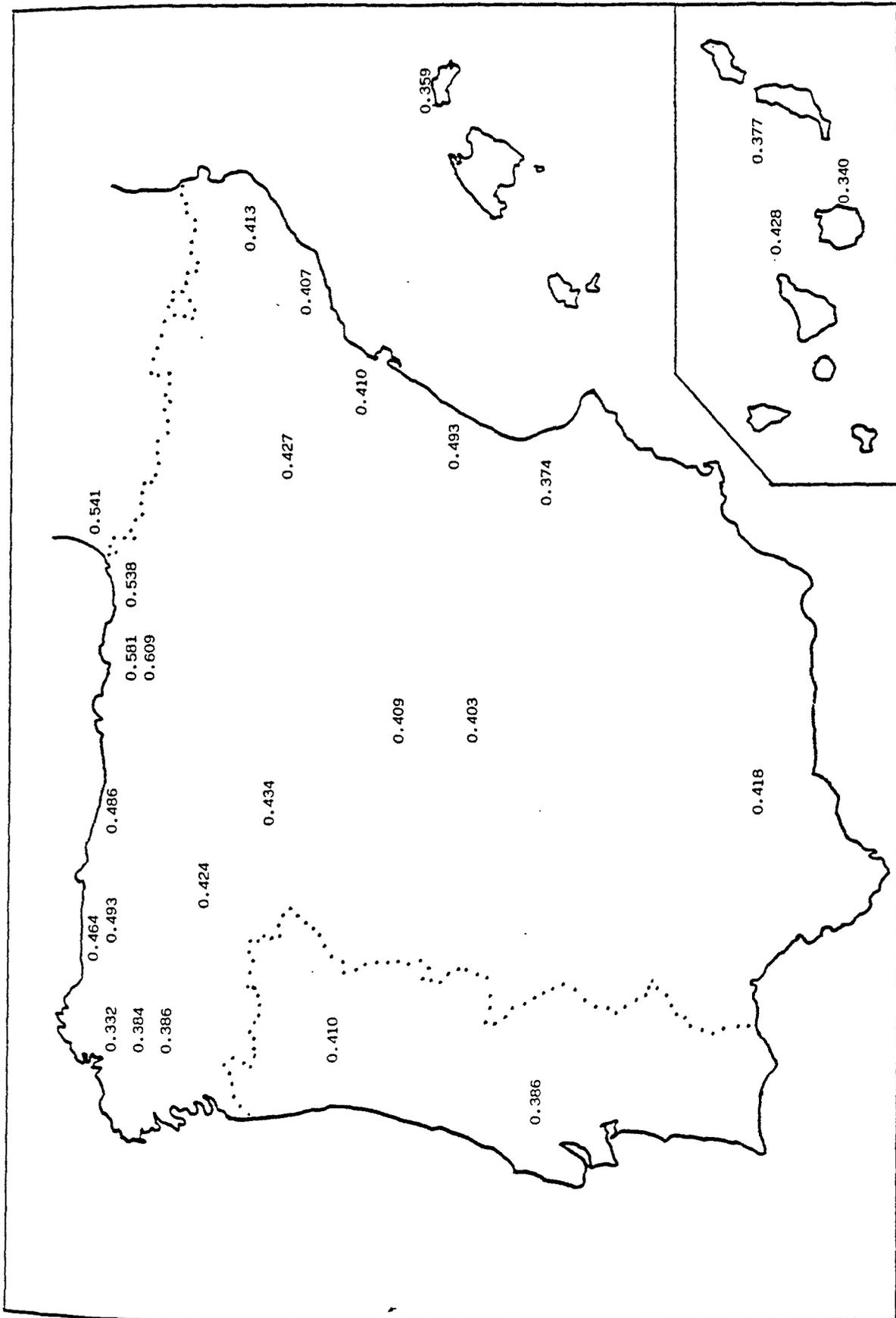


Figura 3.23: Distribución del alelo d en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

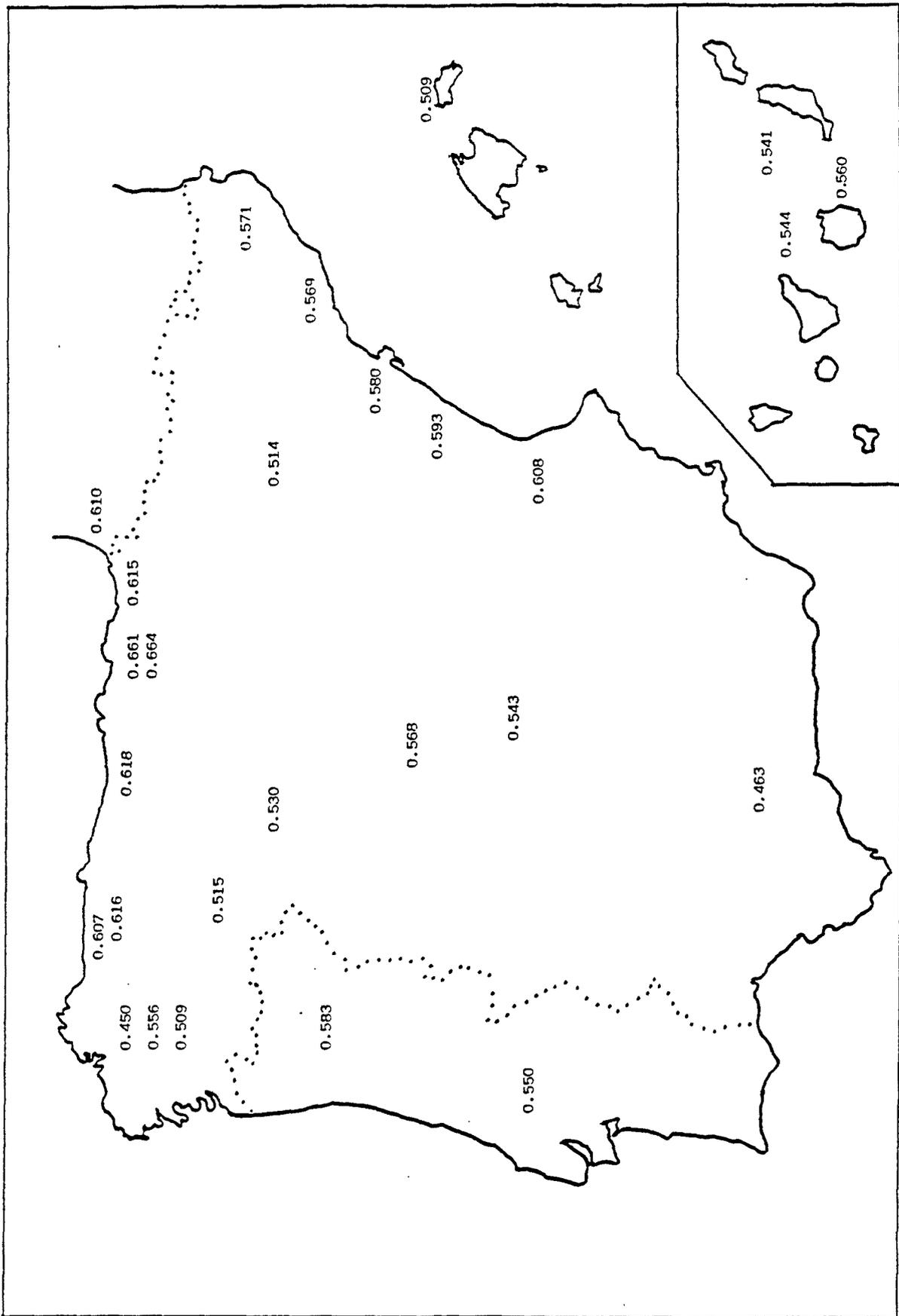


Figura 3.24: Distribución del alelo c en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

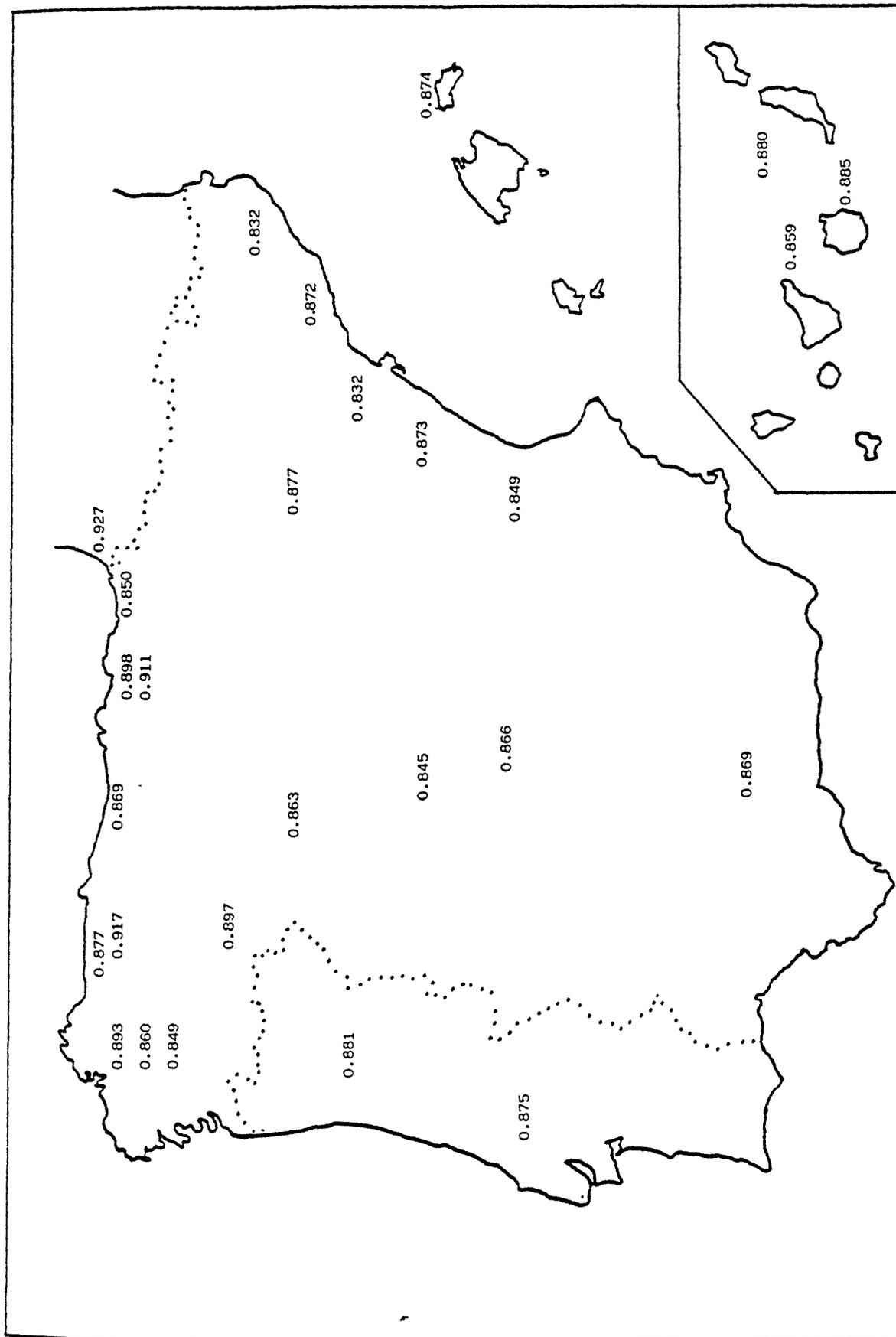


Figura 3.25: Distribución del alelo e en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

Atendiendo al conjunto de las muestras comparadas (cuadro 3.23), la variación del alelo d oscila entre 0.249 en Galicia (Agostí-Romero, 1950) y 0.678 en vascos (Laughlin et al., 1956). Las series vascas destacan por sus valores elevados (0.445-0.678) con respecto al resto de poblaciones peninsulares. Entre estas últimas se observa un claro predominio de los valores comprendidos entre 0.35 y 0.45 (figura 3.23).

La frecuencia del alelo d en la serie de Menorca ($d = 0.359$) puede considerarse relativamente baja dentro del conjunto de población tanto peninsular como insular.

La comparación de los resultados para el locus D/d entre la muestra menorquina y el resto de poblaciones españolas y portuguesas, mediante el test de χ^2 (cuadro 3.24) pone de manifiesto la existencia de diferencias significativas con todos los grupos del País Vasco y algunos del norte y del centro de la Península.

Locus C/c.- Las frecuencias del alelo c en las distintas muestras de población española y portuguesa (cuadro 3.23) oscilan entre 0.443 en Galicia (Agostí-Romero, 1950) y 0.674 en vascos de Vizcaya (Iturriz et al., 1978). En general, los valores más altos (> 0.60) corresponden a algunas series del norte de la Península y del País Vasco, mientras que en las demás regiones predominan las frecuencias intermedias comprendidas entre 0.50 y 0.60 (figura 3.24).

El valor de c observado en la serie de Menorca ($c = 0.509$) puede considerarse ligeramente bajo con respecto a la mayoría de valores peninsulares.

Al comparar los resultados obtenidos para el locus C/c entre la muestra menorquina y las demás poblaciones españolas y portuguesas (cuadro 3.24), se observan diferencias estadísticas con la mayoría de las series catalanas y del País Vasco, así como con otras poblaciones comparadas.

Cuadro 3.24 : Sistema Rh. Comparaciones entre la serie menorquina y otras poblaciones españolas y portuguesas. Test de χ^2 .

POBLACION	N	D/d	C/c	E/e	Fenotipos CDE	REFERENCIAS
<u>ZONA NORTE</u>						
Asturias	751	14.26(1)	23.16(2)	8.86(2)	32.72(8)	Vigil et al., 1980
Asturias. Sureste	181	12.44(1)	15.33(2)	4.77(2)	28.22(8)	Gómez, 1980
Galicia	97	3.49(1)	3.56(2)	0.24(2)	6.63(5)	Agostí-Romero, 1950
Galicia	400	0.74(1)	2.44(1)	1.42(1)	5.24(4)	Hors y Sarandeses, 1951
Galicia	400	0.61(1)	4.10(2)	0.64(1)	5.00(7)	Guasch et al., 1952
Galicia	215	0.49(1)	0.15(2)	2.47(2)	8.26(8)	Fernández, 1980
Santander	2013	25.30(1)	36.83(2)	0.21(2)	41.95(8)	Gómez et al., 1981
<u>ZONA CENTRO</u>						
León	200	2.91(1)	0.23(1)	1.37(1)	4.75(4)	Hors, 1951
León. Maragatos	300	2.44(1)	0.01(1)	3.01(1)	34.83(4)	Hors, 1951
León. Esla y Sajambre	299	8.23(1)	6.70(2)	1.02(2)	13.79(8)	Gómez, 1980
León. Cea	116	1.61(1)	0.13(2)	4.15(2)	9.56(7)	Gómez, 1980
León. Valdeón	100	12.48(1)	19.97(2)	6.73(2)	29.72(6)	Gómez, 1980
Madrid	1848	0.58(1)	1.07(1)	8.61(1)	14.56(4)	Elósegui y Hors, 1951
Madrid	2500	5.33(1)	9.01(2)	6.79(2)	24.12(8)	Campillo y Colino, 1977
Madrid	8240	4.54(1)	12.65(2)	5.57(2)	77.69(8)	Colino, 1978
Mancha	290	1.58(1)	1.94(2)	0.75(2)	5.74(8)	Mesa, 1973
Tierra de Campos	361	5.40(1)	1.11(2)	0.65(2)	9.60(8)	Mesa, 1976

POBLACION	N	D/d	C/c	E/e	Fenotipos CDE	REFERENCIAS
<u>ZONA ESTE</u>						
Aragón	400	4.67(1)	5.55(2)	0.05(1)	10.27(7)	Guasch et al., 1952
Castellón. Morella	189	12.83(1)	8.40(2)	2.42(2)	17.83(8)	Carceller, 1980
Cataluña	400	5.08(1)	11.88(2)	3.78(1)	20.79(7)	Guasch et al., 1952
Barcelona	223	0.04(1)	1.37(2)	0.01(1)	6.47(7)	Race et al., 1949
Barcelona	350	2.14(1)	7.05(2)	0.01(1)	9.08(6)	Grifols y Manau, 1952
Gerona	282	2.38(1)	10.11(2)	6.53(2)	13.24(8)	Moreno y Moral, 1983
Tarragona	357	2.44(1)	8.99(2)	15.38(2)	11.65(8)	Moreno et al., 1982
Valencia	100	0.09(1)	6.28(1)	0.85(1)	17.84(4)	Mata de la Campa, 1949
<u>ZONA SUR</u>						
Andalucía	400	3.51(1)	1.80(2)	0.09(1)	7.12(7)	Guasch et al., 1952
<u>ZONA VASCA</u>						
Vascos Guipúzcoa	81	9.21(1)	1.27(2)	5.54(2)	127.64(7)	Chalmers et al., 1949
Vascos Guipúzcoa	161	8.17(1)	1.34(2)	4.56(2)	11.40(7)	Alberdi et al., 1957
Vascos Guipúzcoa	349	31.96(1)	18.98(2)	2.82(2)	53.52(8)	Puente, 1980
Vascos Vizcaya	800	84.01(1)	66.44(2)	14.65(2)	100.60(8)	Iturrioz et al., 1978
Vascos Vizcaya	1654	75.44(1)	70.13(2)	8.02(2)	97.58(8)	Iturrioz, 1982
Vascos Biarritz	181	18.49(1)	5.96(2)	0.07(1)	20.86(6)	Heide et al., 1951
Vascos Francia	383	34.28(1)	17.94(2)	7.59(2)	47.64(6)	Chalmers et al., 1949
Vascos Francia	398	7.57(1)	4.30(2)	5.60(2)	19.77(7)	Nijenhuis, 1956
Vascos U.S.A.	113	63.33(1)	8.19(2)	12.55(2)	127.64(7)	Laughlin et al., 1956

POBLACION	N	D/d	C/c	E/e	Fenotipos CDE	REFERENCIAS
<u>ISLAS CANARIAS</u>						
Canarias	400	0.03(1)	8.85(2)	0.78(1)	25.33(7)	Guasch et al., 1952
Canarias	386	0.32(1)	2.21(1)	0.14(1)	16.35(4)	Planas et al., 1969
Canarias	229	3.58(1)	3.01(2)	2.27(2)	11.77(8)	Kalich-K. et al., 1969
Gran Canaria	182	0.22(1)	3.48(2)	0.42(2)	19.20(6)	Roberts et al., 1966
<u>PORTUGAL</u>						
Norte	1300	3.79(1)	15.79(2)	0.34(2)	25.99(8)	Sá, 1952
Centro	529	0.83(1)	3.59(2)	0.01(1)	165.25(7)	Cunha y Morais, 1960
<p>Nivel de significación 0.05, para 1 g.d.l., $X^2 = 3.84$. Nivel de significación 0.05, para 2 g.d.l., $X^2 = 5.99$. Nivel de significación 0.05, para 4 g.d.l., $X^2 = 9.49$. Nivel de significación 0.05, para 6 g.d.l., $X^2 = 12.59$. Nivel de significación 0.05, para 7 g.d.l., $X^2 = 14.07$. Nivel de significación 0.05, para 8 g.d.l., $X^2 = 15.51$.</p> <p>El número indicado entre paréntesis corresponde a los grados de libertad.</p>						

Locus E/e.— En la Península Ibérica, los valores del alelo e (cuadro 3.23) son, en general, bastante uniformes, oscilando entre 0.805 (León, Valdeón) y 0.938 (Vascos de Guipúzcoa, Chalmers et al., 1949). Las frecuencias más bajas (< 0.85) corresponden a algunas series catalanas y del norte de León, mientras que las más elevadas (> 0.90) se localizan en algunos grupos del norte de la Península y en el País Vasco, presentando la mayoría de las muestras estudiadas valores intermedios comprendidos entre 0.85 y 0.90 (figura 3.25).

Los resultados de la serie de Menorca (e = 0.874) son del mismo orden que las frecuencias intermedias predominantes en población española.

La evaluación, mediante el test de χ^2 , de las diferencias para el locus E/e entre la serie menorquina y el resto de poblaciones comparadas (cuadro 3.24) revela la existencia de diferencias estadísticas con Gerona y algunos grupos del norte de la Península.

En resumen, con respecto a la distribución peninsular de los alelos d, c y e, la serie menorquina se caracteriza por presentar frecuencias de d y c ligeramente bajas, en relación a la mayoría de poblaciones comparadas. Por otra parte, el alelo e de la serie de Menorca es del mismo orden que los valores intermedios predominantes en la Península.

A.2. Haplotipos Rh.

En el cuadro 3.25 se presentan las frecuencias obtenidas para los diferentes haplotipos Rh en diversas poblaciones españolas y portuguesas. La repartición geográfica de los distintos complejos génicos en la Península Ibérica se halla representada en las figuras 3.26, 3.27, 3.28, 3.29, 3.30, 3.31 y 3.32.

La distribución y rangos de variación de los distintos ha-

Quadro 3.25 : Frecuencias de haplotipos Rh en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

POBLACION	N	CDE	Cde	REFERENCIAS						
<u>ZONA NORTE</u>										
Asturias	751	0.005	0.380	0.116	0.044	0.008	0.002	0.445		Vigil et al., 1980
Asturias (Sureste)	181	0.011	0.370	0.073	0.024	0.007		0.515		Gómez, 1980
Galicia	97		0.557	0.115	0.065		0.014	0.249		Agostí Romero, 1950
Galicia	400		0.543	0.106	0.037			0.314		Hors y Sarandeses, 1951
Galicia	400	0.006	0.432	0.127	0.040	0.006	0.006	0.383		Guasch et al., 1952
Galicia	215	0.015	0.448	0.131	0.032	0.027	0.005	0.342		Ferrández, 1980
Santander	2013	0.009	0.369	0.118	0.034	0.004	0.005	0.461		Gómez, 1981
<u>ZONA CENTRO</u>										
León	200		0.477	0.101	0.022			0.400		Hors, 1951
León. Maragatos	300		0.491	0.095	0.026			0.388		Hors, 1951
León. Esla y Sajambre	299		0.422	0.098	0.023	0.008	0.013	0.436		Gómez, 1980
León. Cea	116	0.009	0.484	0.155	0.050			0.302		Gómez, 1980
León. Valdeón	100	0.012	0.312	0.179		0.008		0.489		Gómez, 1980
Madrid	859	0.070	0.409	0.071	0.054	0.017	0.002	0.377		Guasch, 1950
Madrid	1848		0.517	0.091	0.033	0.002		0.357		Elosegui y Hors, 1951
Madrid	8240		0.420	0.144	0.026	0.011	0.012	0.387		Collino, 1978
Mancha	290	0.008	0.424	0.122	0.036	0.025	0.004	0.381		Mesa, 1973
Tierra de Campos	361	0.015	0.430	0.115	0.023	0.024	0.007	0.386		Mesa, 1976
<u>ZONA ESTE</u>										
Aragón	400	0.012	0.441	0.105	0.032	0.033	0.006	0.371		Guasch et al., 1952
Castellón. Morella	189	0.021	0.359	0.133	0.021	0.028	0.005	0.433		Carceller, 1980
Cataluña	400	0.014	0.384	0.143	0.051	0.021	0.003	0.384		Guasch et al., 1952
Barcelona	223	0.004	0.490	0.118	0.006		0.005	0.377		Race et al., 1949
Barcelona	350		0.419	0.127	0.033	0.013	0.003	0.495		Grifols y Manau, 1952
Gerona	282	0.015	0.410	0.146	0.040	0.004	0.007	0.378		Moreno y Moral, 1983

POBLACION	N	CDE	REFERENCIAS						
Menorca	457	0.012	0.476	0.111	0.032	0.003	0.003	0.0363	Moral, 1980
Tarragona	357	0.007	0.410	0.153	0.033	0.004	0.007	0.387	Moreno et al., 1982
Valencia	100		0.373	0.150	0.115	0.014		0.348	Mata de la Campa, 1949
<u>ZONA SUR</u>									
Andalucía	400	0.014	0.424	0.117	0.038	0.025		0.382	Guasch et al., 1952
<u>ZONA VASCA</u>									
Vascos	626	0.014	0.403	0.043	0.073	0.027	0.004	0.436	Guasch, 1950
Vascos Guipúzcoa. San Sebastián	81		0.422	0.050	0.013	0.023	0.012	0.480	Chalmers, 1949
Vascos Guipúzcoa	161		0.437	0.090	0.006	0.020		0.447	Alberdi et al., 1957
Vascos Guipúzcoa	349	0.038	0.327	0.082	0.033	0.011	0.011	0.502	Puente, 1980
Vascos Vizcaya	800	0.006	0.311	0.082	0.013	0.009	0.001	0.578	Iturrioz, 1978
Vascos Vizcaya	1654	0.009	0.316	0.078	0.025	0.006	0.008	0.550	Iturrioz, 1982
Vascos Biarriz	181		0.392	0.103	0.005	0.010	0.023	0.459	Heide, 1951
Vascos Francia	383		0.377	0.071	0.005	0.014	0.002	0.531	Chalmers, 1949
Vascos Francia	398		0.432	0.091	0.009	0.012		0.456	Nijenhuis, 1956-7
<u>ISLAS CANARIAS</u>									
Canarias	400	0.012	0.424	0.113	0.112	0.020	0.016	0.303	Guasch, 1952
Canarias	386		0.452	0.077	0.097		0.042	0.329	Planas, 1969
Canarias	229		0.447	0.096	0.048	0.023	0.013	0.373	Kallich-Könner et al., 1969
Canarias	182		0.415	0.107	0.111	0.025	0.008	0.334	Roberts et al., 1963
<u>PORTUGAL</u>									
Norte	1300	0.001	0.413	0.113	0.057	0.003	0.005	0.408	Sa', 1962
Centro	529		0.428	0.139	0.046	0.015	0.005	0.366	Cunha y Morais, 1960

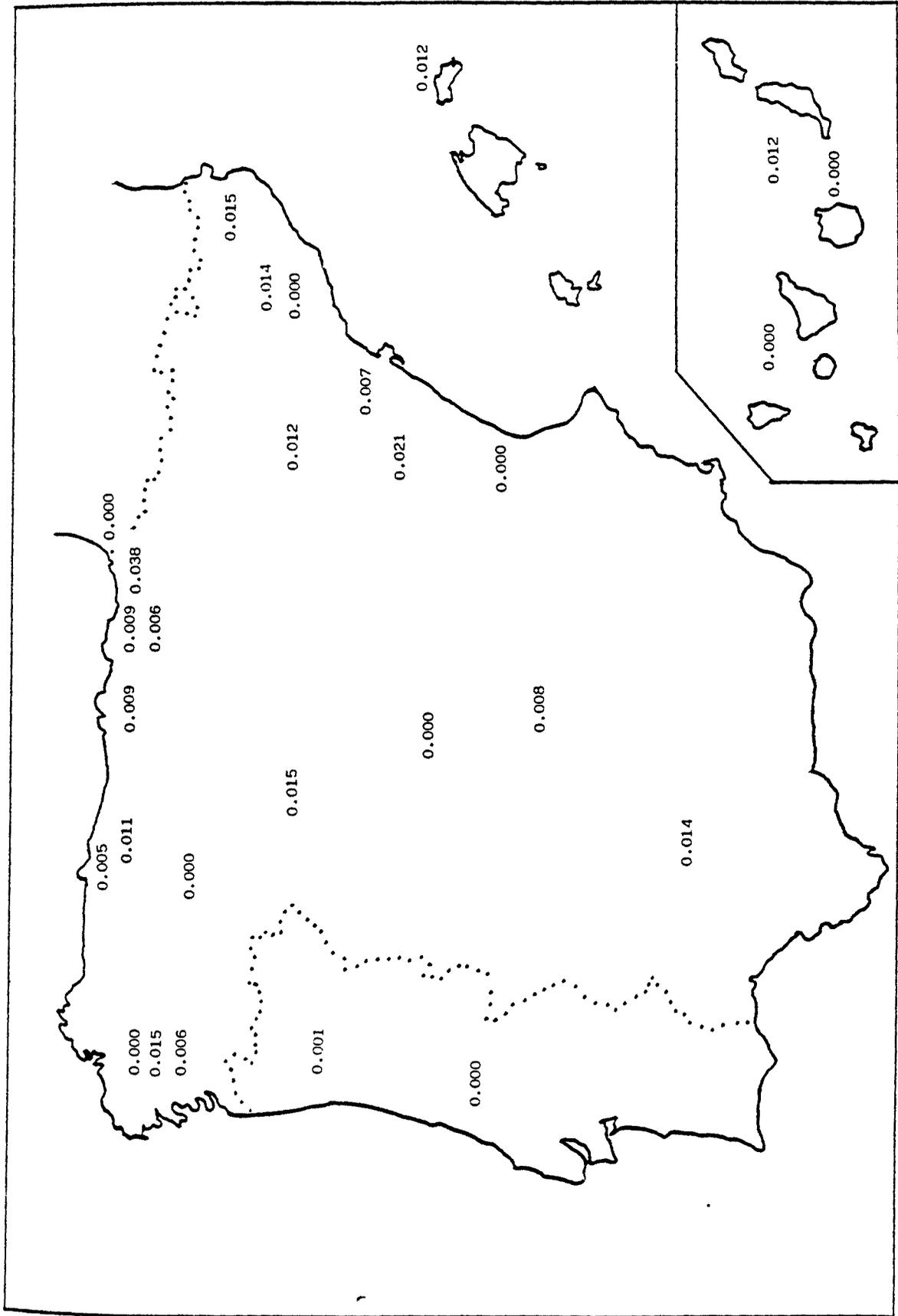


Figura 3.26: Distribución del haplotipo CDE (R^2) en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

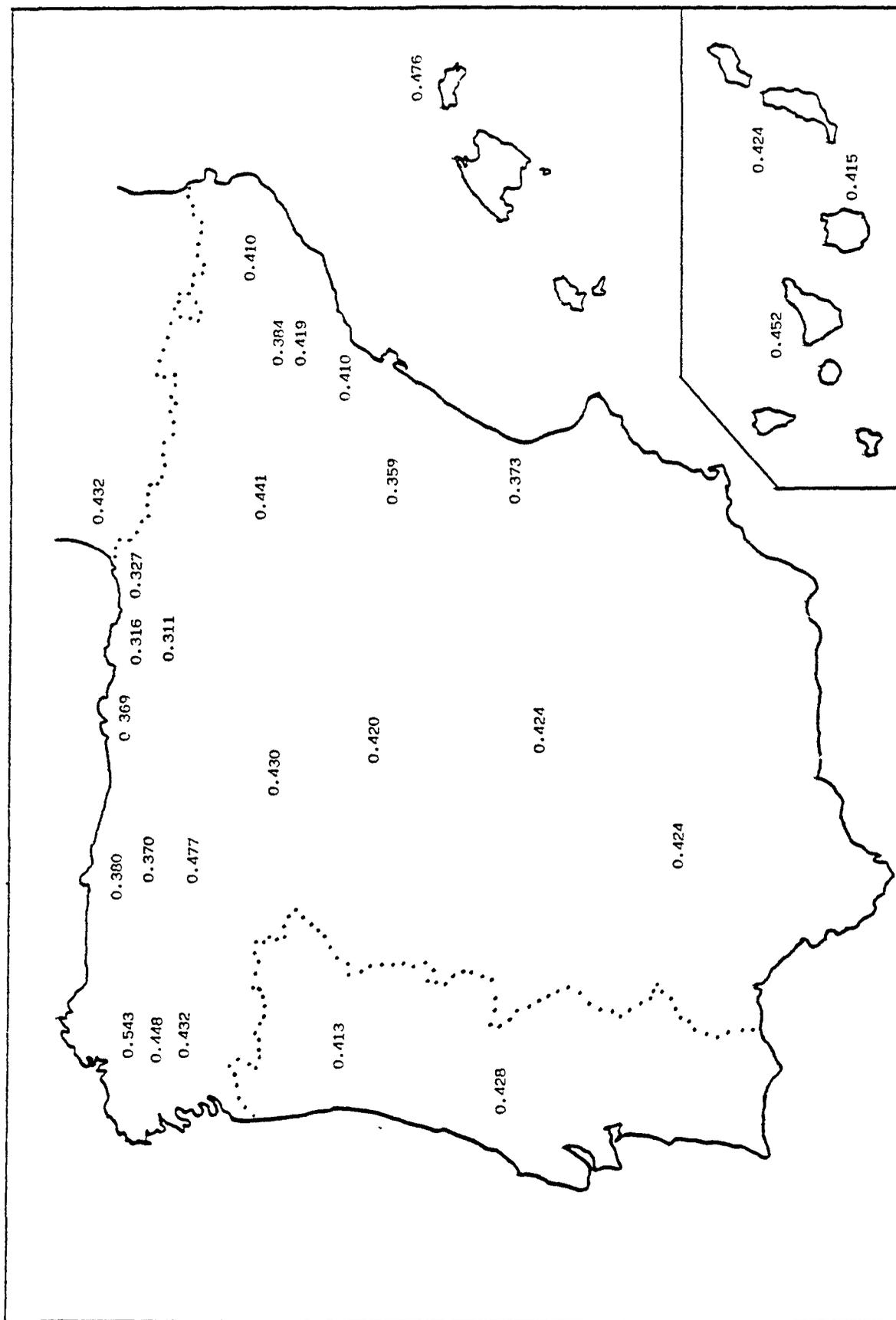


Figura 3.27: Distribución del haplotipo CDe (R¹) en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

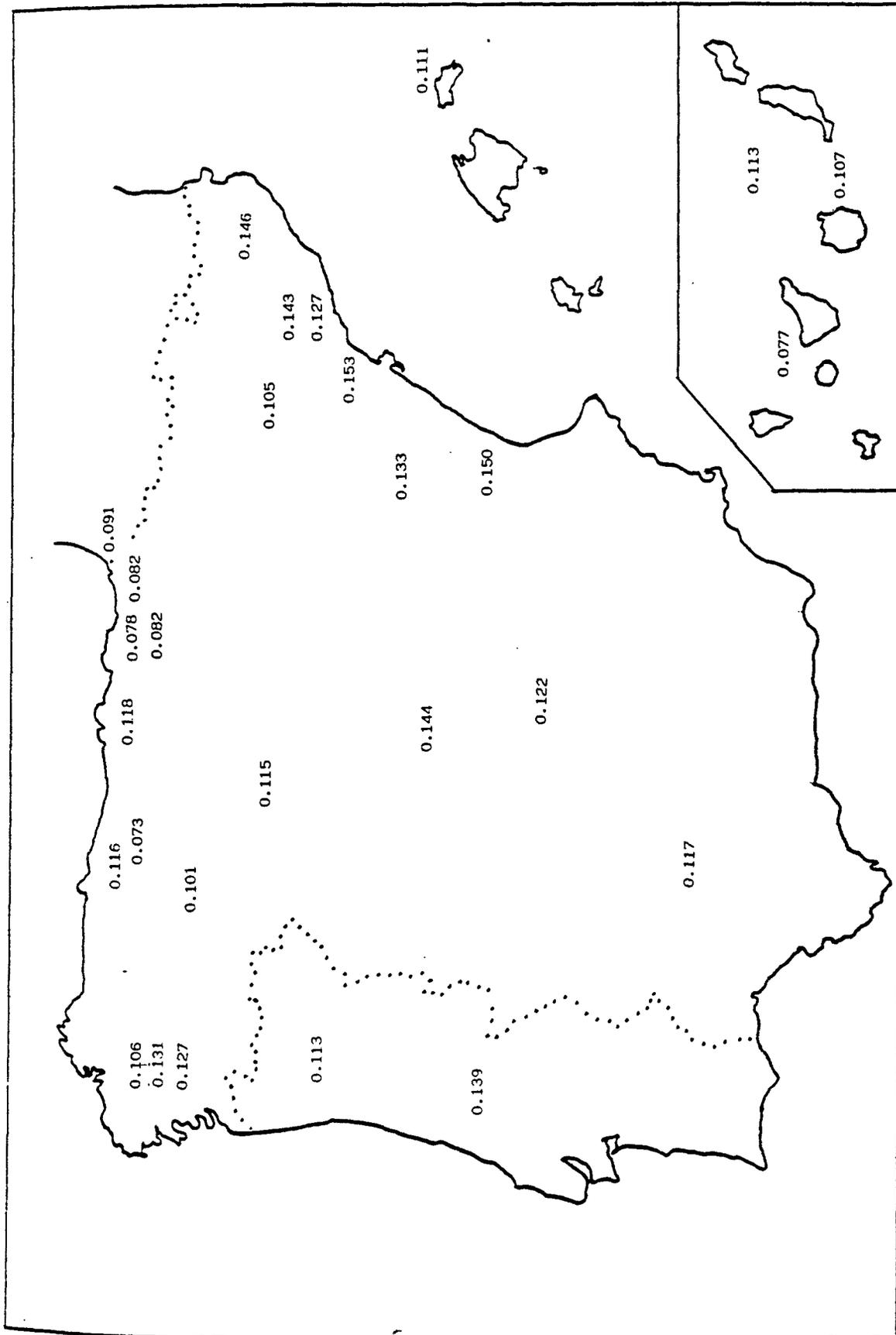


Figura 3.28: Distribución del haplotipo cDE (R^2) en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

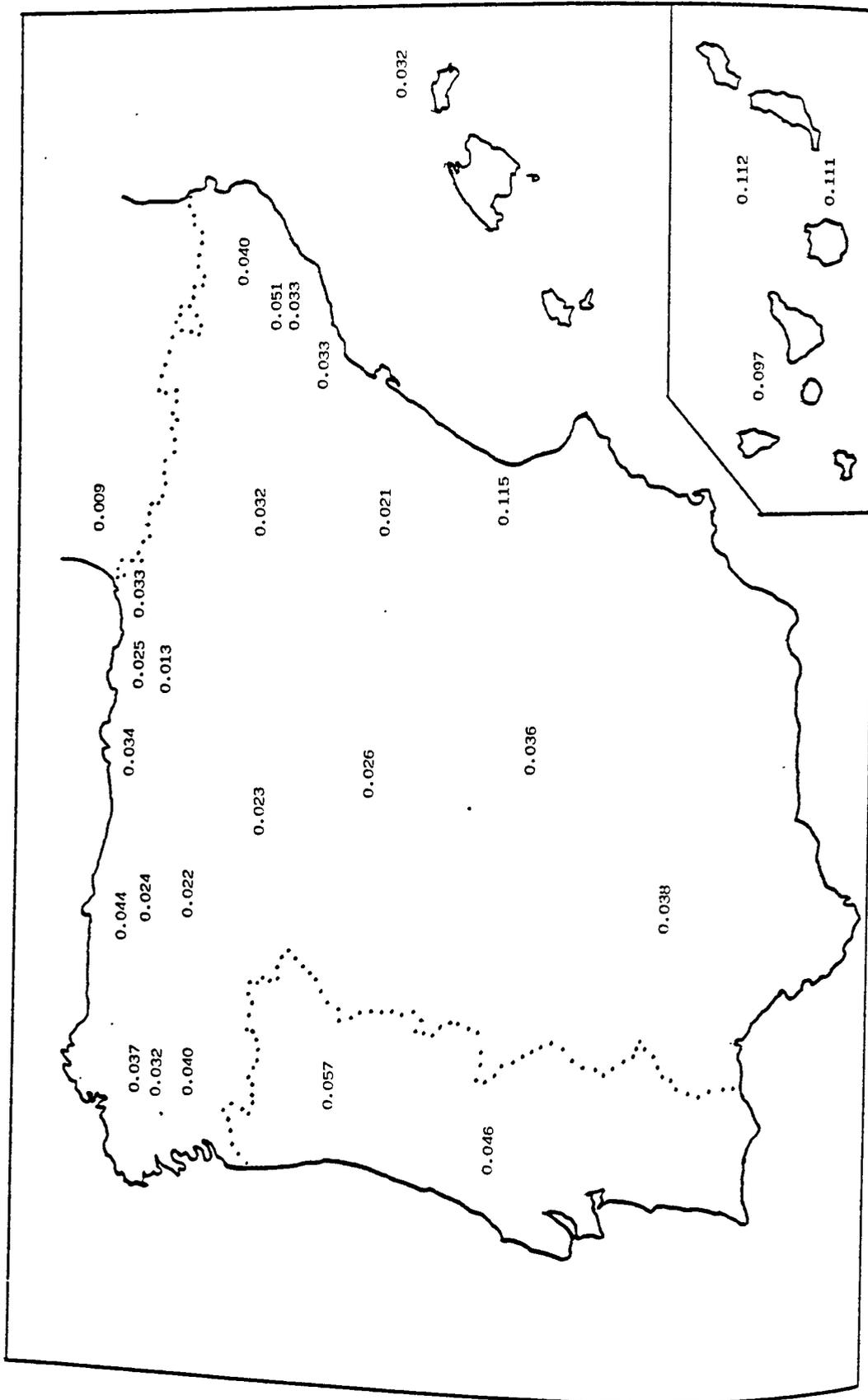


Figura 3.26: Distribución del haplotipo R_0 en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

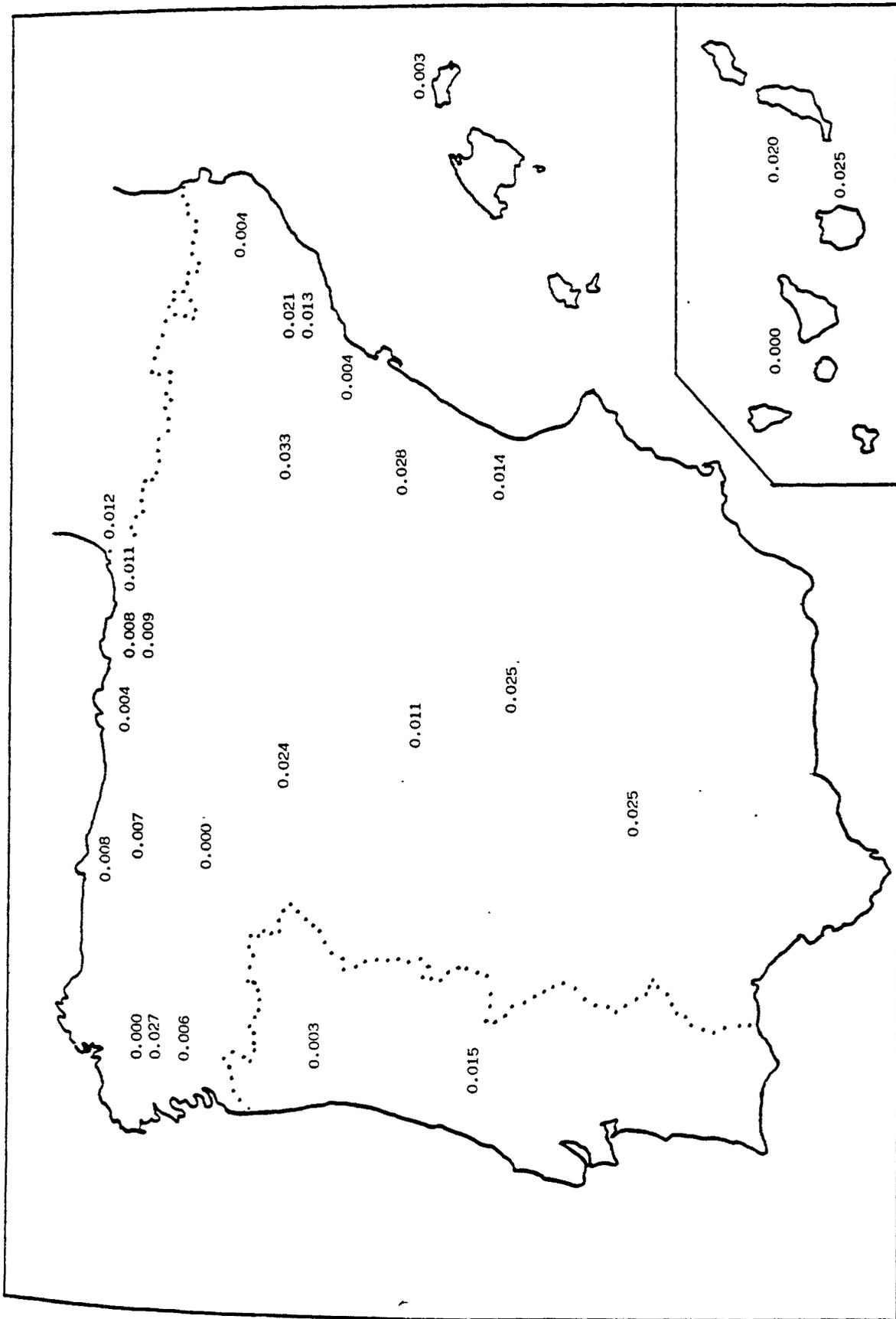


Figura 3.30: Distribución del haplotipo Cde (r') en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

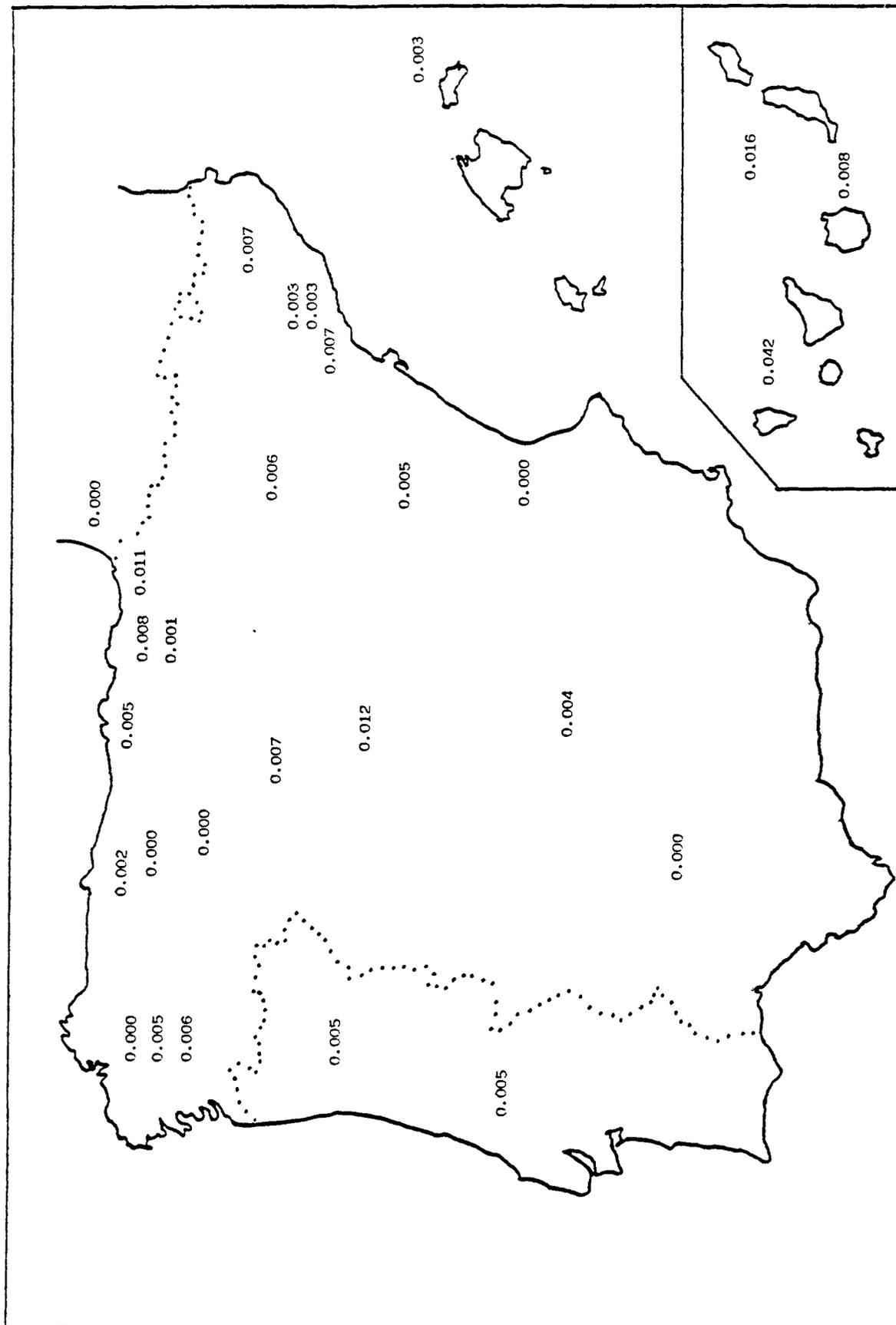


Figura 3.31: Distribución del haplotipo cdE (r") en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

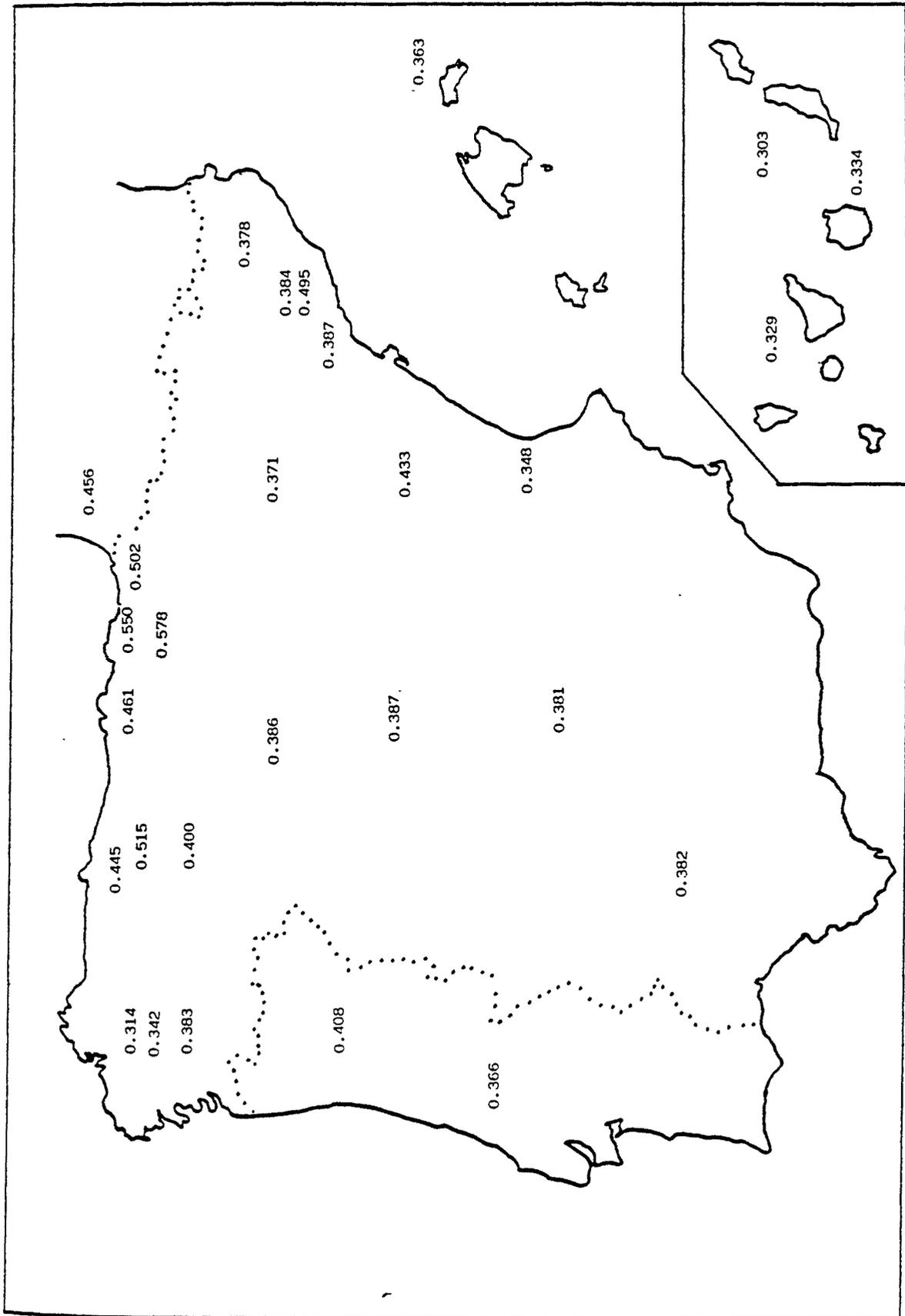


Figura 3.32: Distribución del haplotipo cde (r) en diversas poblaciones españolas y portuguesas.

plotipos Rh han sido esquematizados en la figura 3.33, habiéndose representado por separado los datos correspondientes a las poblaciones vascas cuya peculiar posición con respecto al sistema Rh es bien conocida. El haplotipo CdE (r^y) no se ha tenido en consideración por hallarse ausente en todas las poblaciones comparadas excepto en dos grupos vascos.

Los datos de que se dispone revelan que los haplotipos más frecuentes son CDe (R^1) y cde (r), seguidos de cDE (R^2) y cDe (R^0), mientras que las restantes combinaciones CDE (R^2), Cde (r') y cdE (r'') se presentan con frecuencias muy bajas por lo cual no se han incluido en el estudio comparativo si bien su distribución se halla indicada en los mapas correspondientes.

La amplitud de variación de los haplotipos más frecuentes CDe (R^1) y cde (r) se sitúa, en general, entre 0.31 y 0.56, y entre 0.25 y 0.52; respectivamente, presentando la mayoría de series estudiadas valores de CDe (R^1) superiores a los de cde (r). Las frecuencias de cDE (R^2) y cDe (R^0) quedan comprendidas entre 0.07-0.18 y 0.006-0.115, respectivamente.

Respecto a las muestras vascas la combinación más frecuente es cde (r) (0.44-0.58). La observación de la figura 3.33 permite apreciar otras diferencias entre las poblaciones vascas y los restantes grupos considerados. Así, en las primeras las frecuencias de cde y cDE quedan parcialmente fuera de los márgenes de variación del resto de población española. Por otro lado, los valores de CDe y cDe en vascos pueden considerarse ligeramente bajos con respecto al resto, quedando situados en la mitad inferior del rango de variabilidad de otras zonas de la Península.

Los datos de la serie de Menorca:

CDe = 0.476
cde = 0.363
cDE = 0.111

$$cDe = 0.032$$

$$CDE = 0.012$$

$$Cde = 0.003$$

$$cdE = 0.003$$

quedan claramente incluidos dentro del ámbito de variación observado en la Península Ibérica, estando situados en general muy próximos a las frecuencias intermedias.

La comparación mediante el test de χ^2 entre la muestra menorquina y otras poblaciones peninsulares (cuadro 3.24), permite apreciar la existencia de diferencias estadísticas con las series del País Vasco, de Canarias y de Portugal, así como con algún otro grupo del norte y centro de la Península.

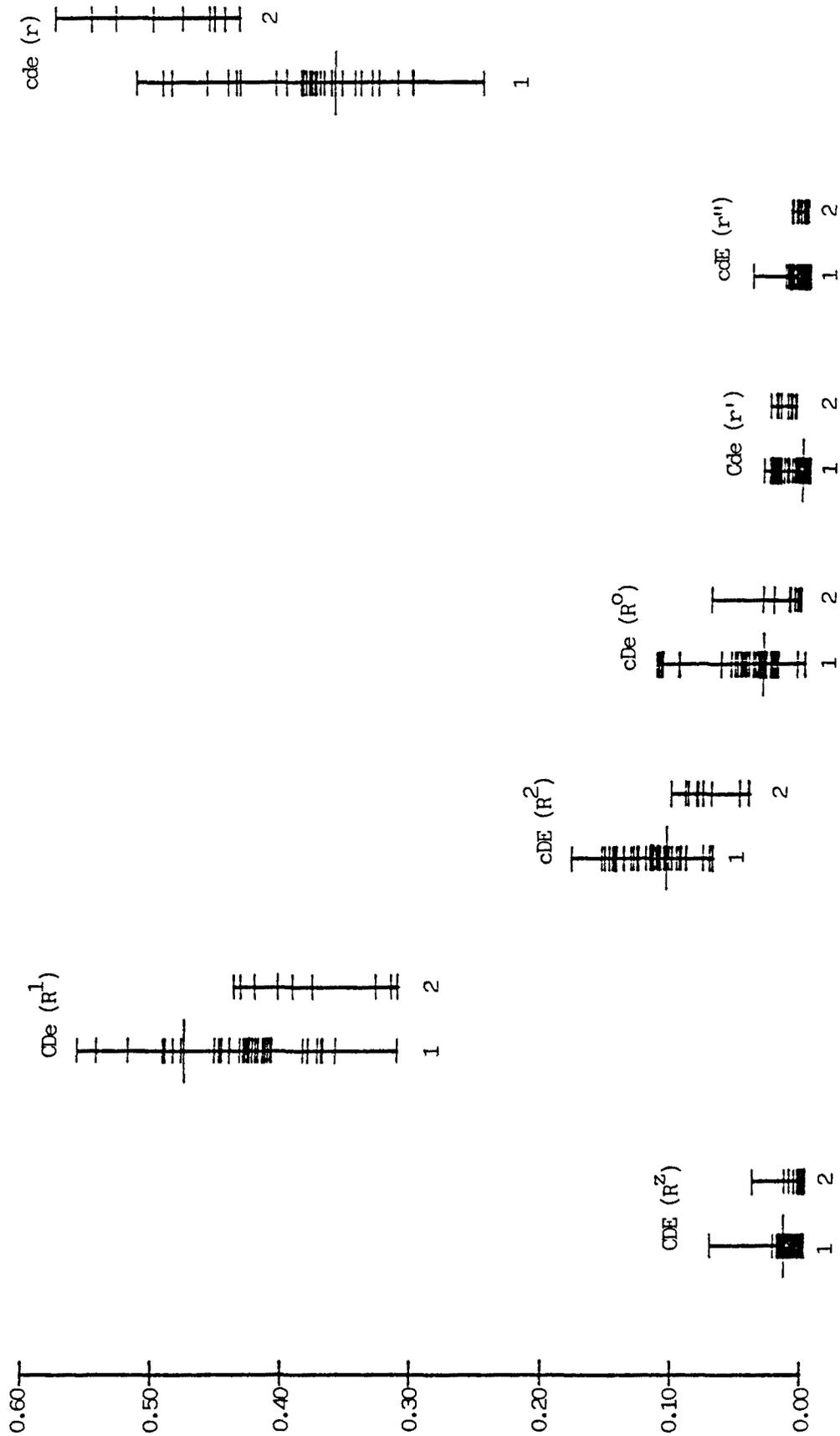


Figura 3.33: Rangos de variación de los haplotipos Rh en la Península Ibérica excluyendo las series vascas (1) y en grupos vascos (2).

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

En el cuadro 3.26 se indican las frecuencias de los haplotipos Rh correspondientes a distintas poblaciones europeas y mediterráneas. Dada la complejidad del sistema Rh cuya distribución en el continente europeo ha sido ampliamente estudiada (Mourant et al., 1976), sólo se ha representado gráficamente la repartición de los distintos complejos génicos en el área mediterránea (figuras 3.34, 3.35, 3.36, 3.37, 3.38, 3.39 y 3.40).

Con respecto a la distribución de los haplotipos Rh en el Mediterráneo y el resto del continente europeo, la figura 3.41 muestra esquemáticamente las amplitudes de variación de las combinaciones cromosómicas Rh, habiéndose representado por separado los datos observados en distintos grupos de población:

- 1) Poblaciones europeas de la cuenca mediterránea excluyendo a la Península Ibérica.
- 2) Norte de Africa.
- 3) Oriente Próximo.
- 4) Península Ibérica.
- 5) Norte y centro de Europa.

En el conjunto de las poblaciones comparadas (figura 3.41), las frecuencias más elevadas se observan en los haplotipos CDe (R^1) y cde (r), seguidos de cDE (R^2) y cDe (R^0). Las restantes combinaciones se presentan con valores muy bajos, por lo cual dichos haplotipos no han sido considerados en el estudio comparativo, incluyéndose, no obstante, su representación gráfica en las figuras 3.34, 3.38 y 3.39.

Como se aprecia en la figura 3.41, en el Mediterráneo los márgenes de variación de los cuatro haplotipos que se presentan con frecuencias apreciables (CDe, cde, cDE y cDe), son siempre más amplios que los encontrados en otras poblaciones del norte y centro de Europa.

Cuadro 3.26 : Frecuencias de haplotipos Ith en diversas poblaciones mediterráneas y del Centro y Norte de Europa.

POBLACION	N	CDE	REFERENCIAS						
Alemania Occidental	5622	0.003	0.434	0.142	0.025	0.003	0.003	0.385	Walter et al., 1978
Alemania Oriental	7093	0.003	0.403	0.127	0.022	0.021	0.014	0.410	• Kreil, 1966
Austria. Viena	240		0.473	0.134	0.024		0.005	0.364	• Speiser y Mohl, 1953
Bélgica. Bruselas	265	0.004	0.462	0.137	0.043	0.010		0.344	• Leguebe, 1966
Checoslovaquia. Praha	600	0.004	0.443	0.130	0.032	0.007	0.002	0.382	• Kout, 1959
Checoslovaquia. Praha	181	0.004	0.427	0.143	0.013	0.006	0.013	0.394	• Raska et al., 1948
Dinamarca	1972		0.424	0.165	0.015	0.006	0.002	0.388	• Galatius-Jensen, 1958
Finlandia	129	0.007	0.392	0.148		0.062		0.391	• Kaarsalo et al., 1962
Francia:									
París	1086	0.001	0.449	0.128	0.022	0.006	0.009	0.385	• Moulléc, 1954
Noreste	940	0.003	0.477	0.124	0.030	0.010	0.003	0.353	• Khérumian et al., 1967
Centro-oeste	1095	0.002	0.442	0.104	0.030	0.014	0.008	0.400	• Khérumian et al., 1967
Sureste	500	0.002	0.410	0.116	0.067	0.003	0.007	0.395	• Derycke et al., 1965
Córcega	859		0.488	0.098	0.075	0.009	0.007	0.323	• Ranque et al., 1961
Grecia:									
Continente	114		0.561	0.101	0.015	0.014		0.309	Tsiakalos et al., 1978
Atenas	3317	0.040	0.470	0.136	0.037	0.028	0.016	0.273	• Constantoulis y Païdoussis, 1958
Griegos	1673	0.015	0.526	0.121	0.034	0.018	0.004	0.282	• Païdoussis, 1967
Creta	171		0.427	0.149	0.073	0.053		0.298	• Barnicot et al., 1965
Holanda	986		0.434	0.145	0.024	0.011	0.011	0.375	• Nijenhuis, 1961
Hungría	1400	0.002	0.424	0.143	0.020	0.011	0.006	0.394	• Rex-Kiss y Horváth, 1966
Inglaterra:									
Ingleses	1073	0.003	0.408	0.152	0.021	0.011	0.008	0.397	• Race et al., 1948
Escocia	100		0.323	0.154	0.025	0.012	0.011	0.475	• Brown, 1965
Wales	707	0.002	0.419	0.150	0.024	0.002	0.009	0.395	• Drummond, 1969
Irlanda del Norte	204		0.391	0.146	0.011	0.006	0.020	0.426	• Huth et al., 1953
Irlanda Rpca.	1692		0.400	0.157	0.014	0.004	0.004	0.421	• Teesdale y Tills, 1970
Islandia	2056		0.445	0.166	0.013	0.004	0.007	0.363	• Bjarnason et al., 1968

POBLACION	N	CDE	REFERENCIAS						
Italia:									
Noreste	1035	0.005	0.443	0.100	0.031	0.022	0.007	0.392	. Colombo et al., 1962-3
Veneto	965	0.004	0.514	0.106	0.041	0.011		0.324	. Corrain y Pesarin, 1968-9
Lombardia	1000	0.007	0.474	0.103	0.018	0.008	0.008	0.382	. Carcassi et al., 1957
Piemonte	1026	0.004	0.485	0.123	0.026	0.007	0.001	0.354	. Cagliero y Strigazzi, 1959
Emilia	4000	0.002	0.489	0.125	0.027	0.011	0.004	0.342	. Martuzzi-Veronesi et al., 1969
Toscana	282		0.469	0.127	0.012	0.009	0.009	0.365	. Palagi, 1954
Lazio	2000	0.008	0.450	0.113	0.045	0.015	0.008	0.361	. Rubbiani, 1967
Abruzzi e Molise	173	0.006	0.409	0.124	0.045	0.007		0.409	. Corrain, 1964
Campania	957	0.011	0.516	0.132	0.041	0.022	0.002	0.276	. Passarello, 1958
Puglia	340	0.002	0.508	0.108	0.034	0.008		0.340	. Modiano et al., 1965
Sicilia	1000	0.006	0.498	0.109	0.033	0.020	0.004	0.330	. Russo y Galfano, 1963
Is. Lipari	205		0.517	0.137	0.036			0.310	. Warwick et al., 1964
Cerdeña	827	0.020	0.639	0.099	0.022	0.013	0.010	0.197	. Ajmar et al., 1963
Cerdeña. Desulo	299		0.655	0.060	0.039	0.028		0.218	. Carcassi et al., 1957
Malta	119		0.504	0.151	0.039			0.308	. Ikin, 1963
Noruega	253		0.416	0.142	0.014	0.013	0.006	0.409	. Mohr, 1966
Polonia	6710	0.008	0.399	0.128	0.042	0.011	0.003	0.409	. Socha, 1966
Rumanía	735		0.446	0.119	0.019	0.018	0.018	0.380	. Danielescu y Dumitru, 1965
Suecia	8297	0.001	0.423	0.167	0.019	0.005	0.003	0.382	. Heiken y Rismuson, 1966
Suiza	905	0.006	0.432	0.149	0.015	0.008	0.006	0.383	. Hässig, 1952
U.R.S.S.:									
Caucaso	643	0.022	0.348	0.177	0.047	0.042	0.008	0.356	. Verbitsky et al., 1972
Moscú	2850	0.001	0.427	0.158	0.030	0.021	0.001	0.362	. Bashlay, 1964
Yugoslavia:									
Yugoslavos	33607	0.001	0.444	0.133	0.019	0.015	0.003	0.385	. Diníć y Sivić, 1965
Eslovenia	274		0.444	0.098	0.014	0.027	0.004	0.413	. Hocevar, 1964
Chipre:									
Lowland	126		0.564	0.147	0.053			0.236	. Plato et al., 1964

POBLACION	N	CDE	REFERENCIAS						
Chipre:									
Troodos	67	0.411	0.112	0.060				0.417	• Plato et al., 1964
Turquia:									
Turcos	108	0.482	0.171	0.013	0.014			0.320	• Aksoy et al., 1958
Eti-turcos	118	0.547	0.131	0.014				0.308	• Aksoy et al., 1958
Líbano:									
Drusos	210	0.522	0.101	0.057				0.320	• Ruffié y Taleb, 1965
Maronitas	983	0.525	0.122	0.049	0.018			0.286	• Ruffié y Taleb, 1965
Shi'ah	511	0.504	0.115	0.075	0.014	0.008		0.284	• Ruffié y Taleb, 1965
Sunnitas	551	0.516	0.105	0.094	0.008	0.003		0.274	• Ruffié y Taleb, 1965
Israel:									
Judfos Iraq	1146	0.007	0.522	0.164	0.038	0.016	0.003	0.250	• Levene, 1968
Judfos Israel	1401	0.010	0.509	0.121	0.071	0.008	0.004	0.277	• Levene, 1968
Samaritanos	132	0.428	0.087	0.056				0.429	• Bonné, 1966
Judfos Yemen	500	0.005	0.559	0.078	0.064	0.012		0.282	• Brzezinski et al., 1982
Judfos Yemen. Habbanitas	596	0.423	0.012	0.299	0.032			0.234	• Bonné et al., 1970
Judfos Norte Africa	220	0.535	0.064	0.094				0.307	• Margolis et al., 1957
Arabes Israel	89	0.466	0.124	0.086				0.324	• Tills et al., 1966
Egipto:									
Pen. Sinai. Jebeliya	95	0.242	0.169	0.277				0.312	• Bonné et al., 1971
Pen. Sinai. Towara	202	0.265	0.088	0.103	0.005	0.016		0.523	• Bonné et al., 1971
Túnez	474	0.400	0.114	0.151	0.006	0.007		0.322	• Moullec y Abdelmoula, 1954
Libia	500	0.002	0.389	0.150	0.094	0.009	0.003	0.353	• Simonović y Muzzharelli, 1970
Argelia:									
Orán. Arabes	100	0.034	0.352	0.117	0.138			0.359	• Auzas, 1956
Tlemcen. Bereberes	245	0.561	0.070	0.036				0.333	• Ruffié et al., 1962
Marruecos:									
Moulay-Idris	100	0.181	0.134	0.314	0.044			0.327	• Méchali, 1955
Alto Atlas. Bereberes	256	0.422	0.080	0.269	0.008			0.221	• Johnson et al., 1963

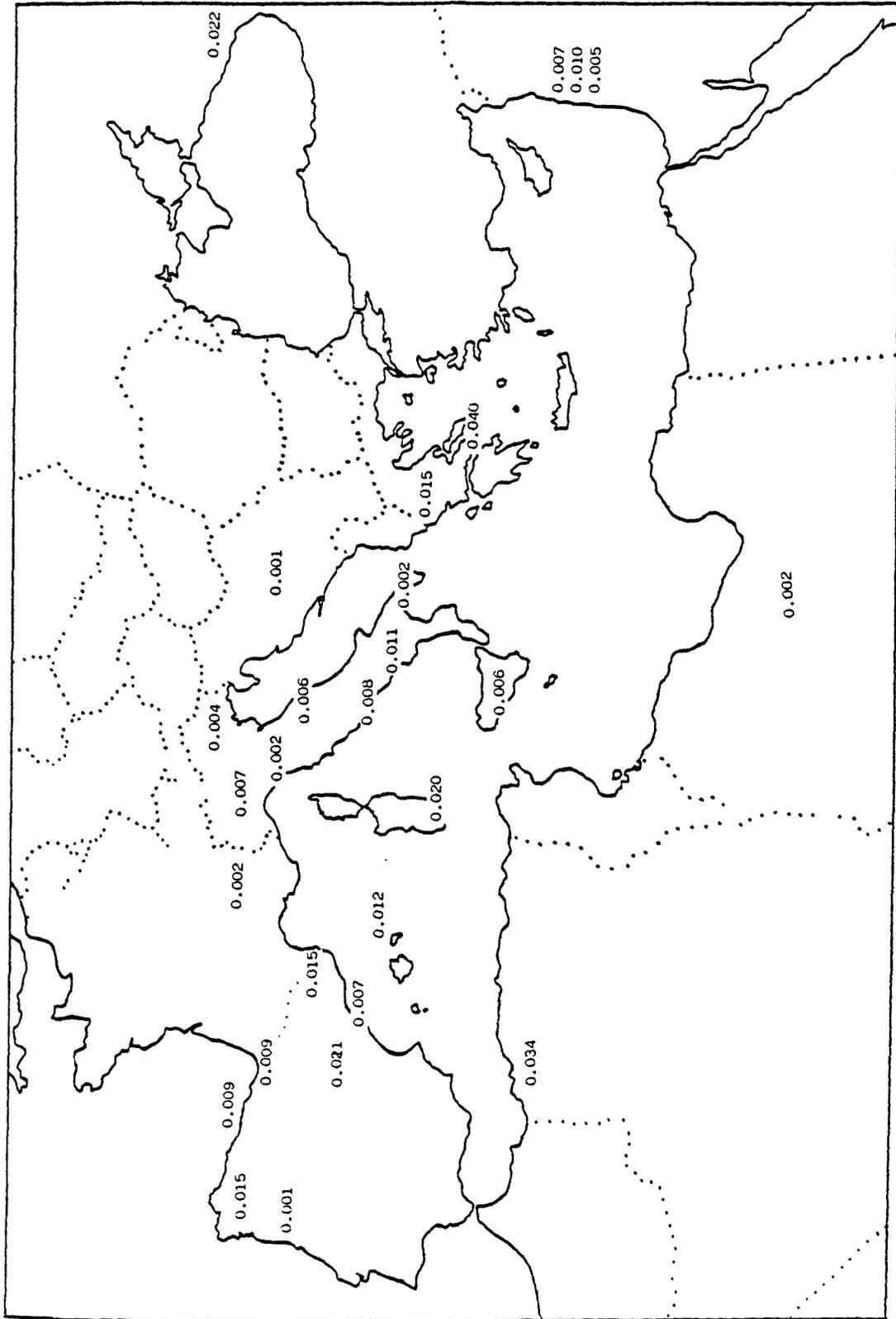


Figura 3.34: Distribución del haplotipo CDE (R^2) en diversas poblaciones mediterráneas.

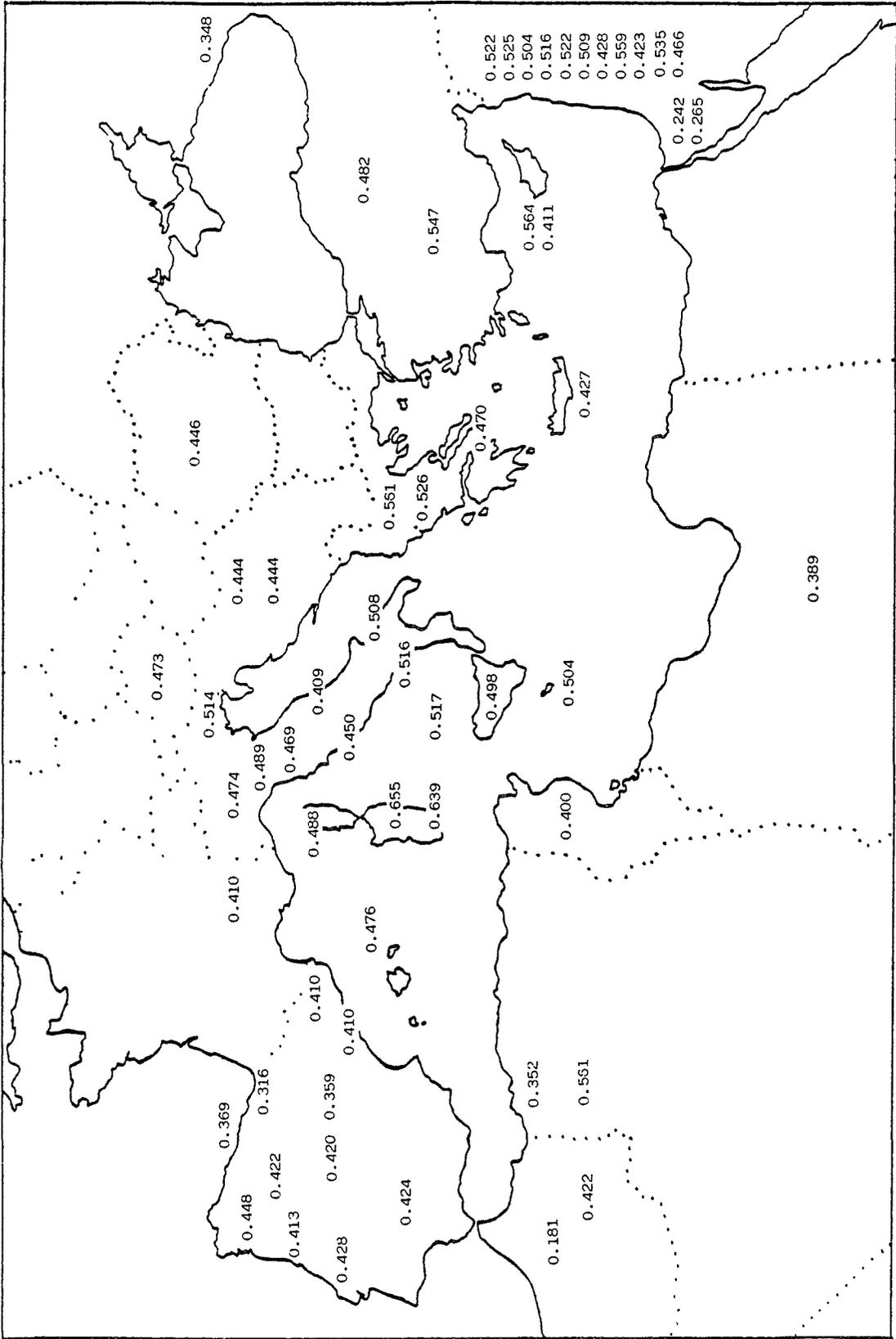


Figura 3.35: Distribución del haplotipo CDe (R¹) en diversas poblaciones mediterráneas.

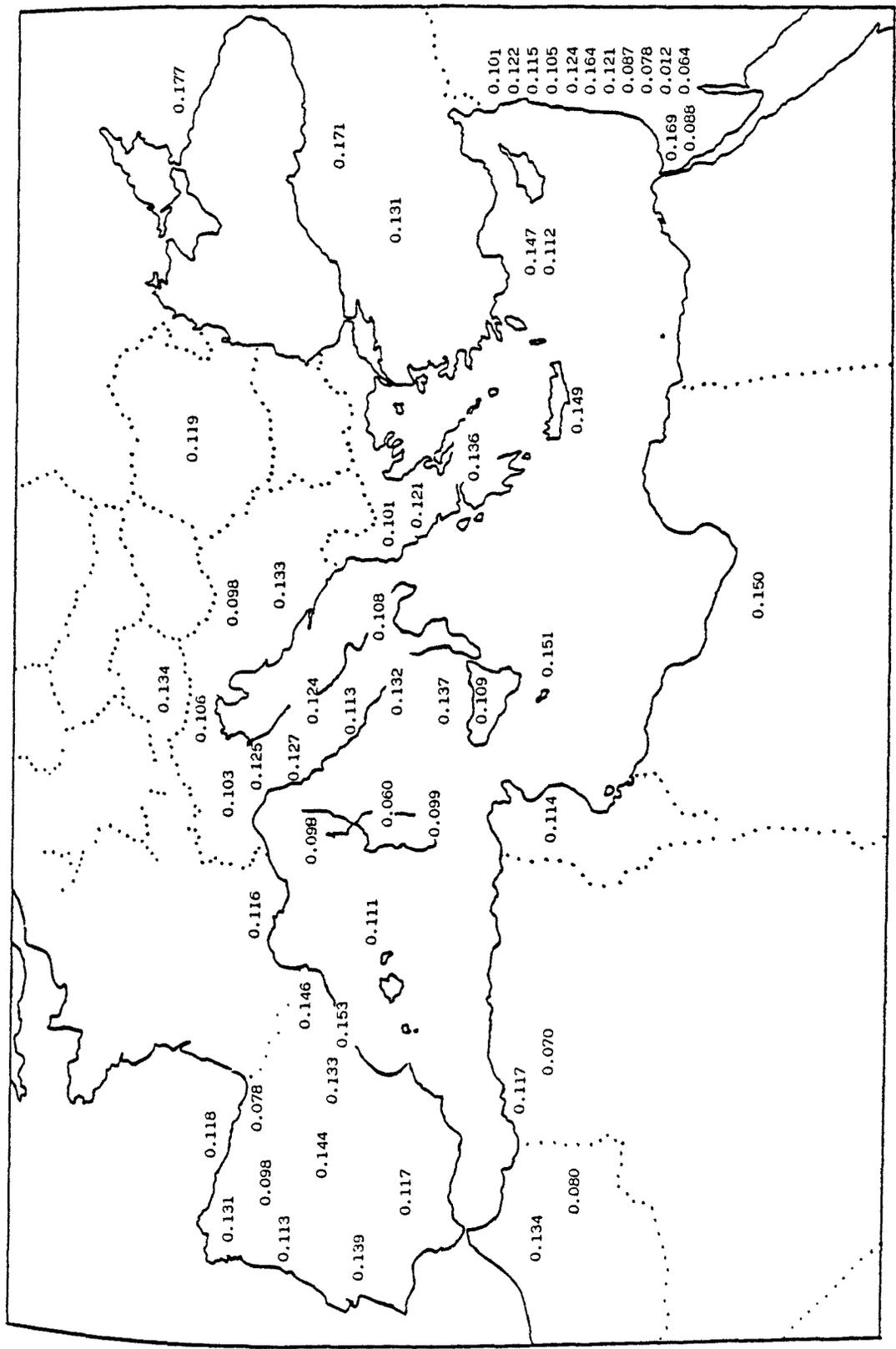


Figura 3.36: Distribución del haplotipo cDE (R²) en diversas poblaciones mediterráneas.

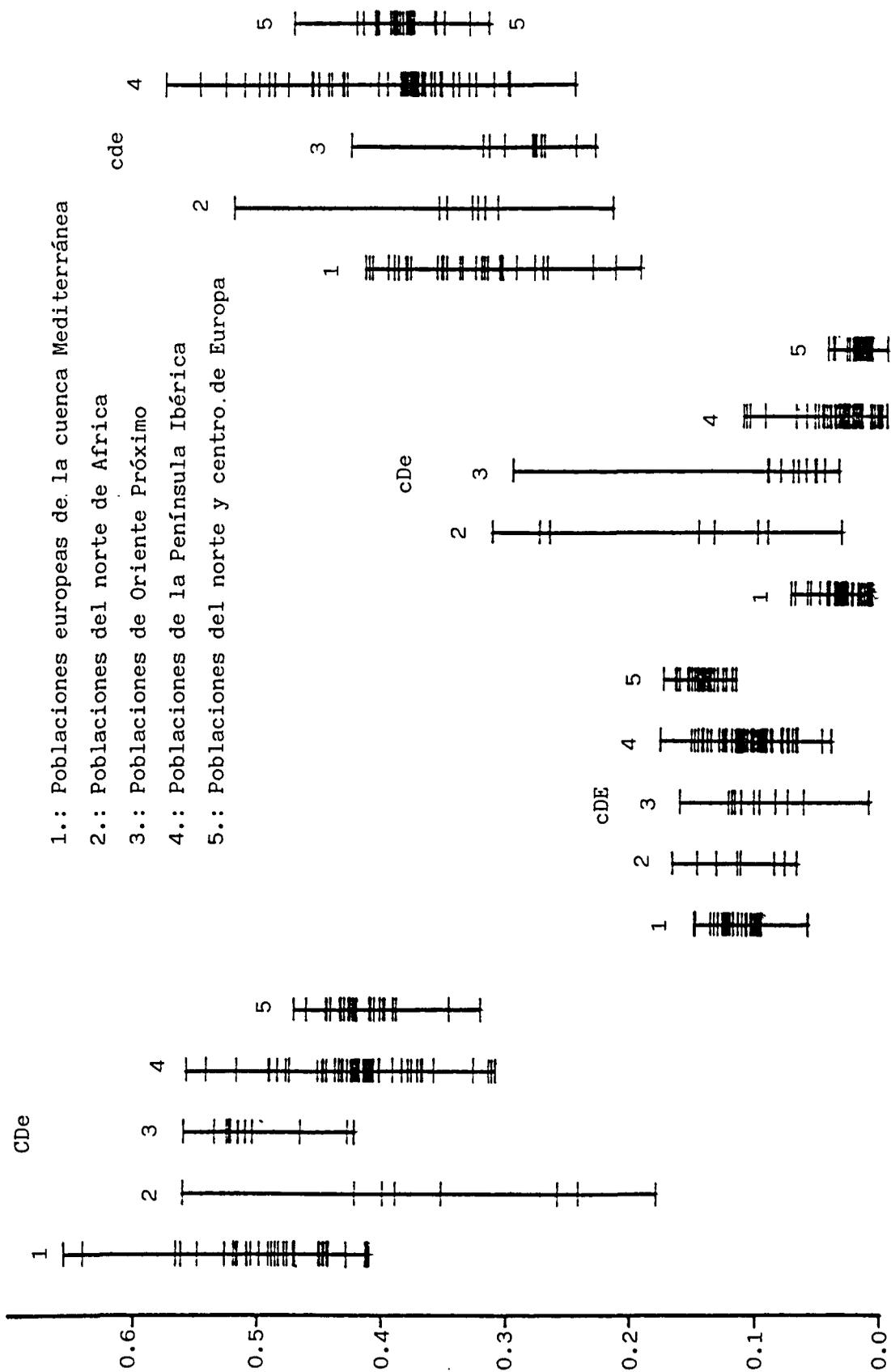


Figura 3.41: Rangos de variación de los haplotipos CDe (R^1); cDe (R^2), cDe (R^0) y cde (r) en poblaciones europeas y mediterráneas.

Haplotipo CDe (R^1).- Los valores CDe en el Mediterráneo grupos (1, 2, 3 y 4) oscilan entre 0.181 (Moulay-Idris, Marruecos) y 0.655 (Cerdeña) (figura 3.35). Las frecuencias más bajas corresponden a las series norteafricanas que se sitúan fuera del rango de variación del resto de poblaciones. Entre los grupos de origen europeo (grupo 1) predominan los valores comprendidos entre 0.40 y 0.55, a excepción de las series de Cerdeña con frecuencias muy elevadas (>0.60), mientras que las series de Oriente Próximo (grupo 3) muestran en promedio valores ligeramente superiores a los del sur de Europa, pero dentro de los márgenes de variación de estas últimas poblaciones (figura 3.41).

En el norte y centro de Europa (grupo 5) se aprecian valores CDe ligeramente inferiores (0.35-0.45) a los del Mediterráneo central (grupo 1) y oriental (grupo 3) hallándose dentro de la variabilidad observada en la Península Ibérica (figura 3.41).

Haplotipo cde (r).- La variación global del complejo cde en el área mediterránea (grupos 1, 2, 3 y 4) está situada entre 0.197 (Cerdeña) y 0.523 (Towara, Península del Sinaí) (figura 3.40). En general, abundan las frecuencias comprendidas entre 0.25 y 0.40, presentando los valores más bajos algunas series de Oriente Próximo, del norte de África y de Cerdeña, la cual ostenta los mínimos de esta zona. Por el extremo de valores máximos destacan el grupo de los Towara con el máximo y algunas muestras de la Península Ibérica (figura 3.40).

Las poblaciones del norte y centro de Europa (grupo 5) presentan el rango de variación más estrecho entre los grupos representados (figura 3.41) con valores comprendidos entre 0.35 y 0.47. Estas frequencias son ligeramente superiores a las encontradas en la zona central y oriental del Mediterráneo, si bien, al igual que en el caso del haplotipo CDe, se hallan dentro de los límites de variación de la Península Ibérica.

Haplotipo cDE (R^2).- Las frecuencias de cDE en el Mediterráneo (grupos 1, 2, 3 y 4) quedan situadas entre 0.012 (judíos yemenitas,

Israel) y 0.169 (Jebeliya, Península del Sinaí) (figura 3.36). En las poblaciones de la zona norte (grupo 1) predominan los valores comprendidos entre 0.09 y 0.15, destacándose Cerdeña y algunas series de la Península Ibérica con frecuencias más bajas. Dentro del área mediterránea, la mayor oscilación se aprecia entre los grupos de Oriente Próximo (figura 3.41).

Los valores cDE en las poblaciones del norte y centro de Europa, con rangos comprendidos entre 0.11 y 0.17, resultan en promedio ligeramente superiores a los hallados en el Mediterráneo (figura 3.41).

Haplotipo cDe (R^0).- En el conjunto de poblaciones mediterráneas consideradas (grupos 1, 2, 3 y 4), el complejo cDe oscila entre 0.012 (Toscana, Italia) y 0.314 (Moulay-Idris, Marruecos) (figura 3.37). En esta zona geográfica (figura 3.41), llama la atención el estrecho rango de variación de las poblaciones de la cuenca norte del Mediterráneo (grupo 1) frente a la dispersión del norte de Africa (0.036-0.314) y del Oriente Próximo (0.013-0.290).

Las poblaciones del norte y centro de Europa muestran frecuencias cDe (0.00-0.05) similares, en general, a las de los grupos mediterráneos de origen europeo.

Los resultados hallados en la muestra de Menorca:

CDe = 0.476

cde = 0.363

cDE = 0.111

cDe = 0.032

se encuentran situados entre los valores intermedios predominantes en las poblaciones de la cuenca norte del Mediterráneo.