

Interacciones selectivas entre los sistemas sanguíneos ABO, Rh y MN

Selective interactions among ABO, Rh and MN blood systems

CARLOS Y. VALENZUELA

Departamento de Biología Celular y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Independencia 1027. Casilla 70061, Correo 7. Santiago, Chile.

RESUMEN

Se examinaron datos de la literatura y de nuestro archivo sobre muestras humanas tipificadas para los sistemas sanguíneos ABO, Rh y MN, con el fin de analizar su distribución que, dada su genética, debería corresponder a una segregación y asociación independiente. Tanto los datos de la literatura como los nuestros mostraron una interacción significativa que no puede atribuirse en su mayor parte a errores técnicos o de recolección de información. El alelo A2 se presentó más frecuentemente en los individuos Rh (-), el haplotipo cDe se asoció al alelo M y el alelo B se asoció a una mayor frecuencia de heterocigotos MN y menor de homocigotos NN. Fuera de estas asociaciones se dieron varias propias de cada muestra sobre las cuales no fue posible encontrar un patrón general. Pareciera que la heterocigosidad de un sistema interactúa con el estado de cigosidad de los otros. Se concluye que estos sistemas sanguíneos interactúan muy probablemente en el proceso de selección natural y es esta interacción la que podría explicar la mantención de ellos al estado polimórfico.

Palabras claves: Interacciones genéticas, ABO, Rh, MN.

ABSTRACT

Data from the literature and our files on ABO, Rh and MN blood systems were analyzed to test their expected independent joint distribution. Both kind of data showed a highly significant interaction among these systems which cannot be mainly explained by technical or clerical errors. The frequency of A2 allele was higher in Rh (-) individuals, the cDe haplotype associates to the M allele, and B group showed a higher frequency of heterozygous MN and a lower one of homozygous NN. Several other distortions were heterogenously distributed among samples. The heterozygous state of one system seemed to interact with the zygotic state of the other ones. These systems are very probably interacting selectively. This kind of interaction could explain their maintenance at the polymorphic level in human populations.

Key words: Genetic interactions, ABO, Rh, MN.

INTRODUCCION

En los sistemas sanguíneos ABO, Rh y MN coinciden problemas biológicos aún no resueltos. Los tres se presentan polimórficos en la mayoría de las poblaciones humanas examinadas. La eritroblastosis fetal, en que las madres Rh (-) o dd producen anticuerpos que dañan a sus hijos Rh (+), heterocigotos (Dd) y la enfermedad hemolítica del recién nacido, en la que madres, principalmente O (OO) homocigotas, dañan a sus hijos AO o BO, confieren desventaja al heterocigoto y, por lo tanto, producen un equilibrio genético poblacional inestable que debió haber fijado a los alelos D y O, de ambos sistemas,

respectivamente, en la mayoría de las poblaciones humanas (Cavalli-Sforza & Bodmer 1971). No parece haber tal incompatibilidad en el sistema MN o es menos dramática que en los sistemas anteriores (Race & Sanger 1975). La base molecular de los tres sistemas está constituida por glicoproteínas de la membrana externa de las células. El Rh se expresa preferencialmente en los eritrocitos. De los tres sistemas, el que se presenta más polimórfico en el mundo es el MN, ya que no hay monomorfismos descritos; en cambio, el grupo mongoloide y los amerindios carecen prácticamente de Rh (-) y los amerindios eran mayoritariamente del grupo O a la llegada de los europeos. Los estudios destinados a medir o determinar selección asociada a estos sistemas son numerosos; en general,

se ha confirmado la incompatibilidad materno-fetal para los sistemas ABO y Rh y se ha logrado establecer una posible ventaja del heterocigoto en los sistemas ABO y MN (Matsunaga & Itoh 1958; Morton & Chung 1959, Chung & Morton 1961, Morton *et al.* 1966, Hiraizumi *et al.* 1973). Estos estudios se refieren a fertilidad y variables reproductivas asociadas a sistemas aislados, analizados de acuerdo a su segregación y por modelos de regresión; son pocos los estudios que describen las interacciones reproductivas entre sistemas sanguíneos. Reed (1968) no encontró interacciones selectivas francamente significativas en siete sistemas sanguíneos. Es importante notar que estas metódicas describen prevalencia y no incidencia de relaciones; es decir, no incorporan la variable tiempo reproductivo en su análisis. Incorporando la variable tiempo en análisis de matrices estocásticas se han descrito relaciones selectivas entre los grupos ABO, Rh y sexo, que podrían explicar la mantención de estos polimorfismos (Valenzuela & Harb 1982, Valenzuela & Walton 1985, Valenzuela 1985, Srikumari *et al.* 1987, Rajanikumari & Srikumari 1987). El estudio actual está dirigido a explorar la prevalencia de las relaciones entre los sistemas ABO, Rh y MN de muestras chilenas y de una estado-unidense, en sentido retrospectivo, como etapa previa al inicio de trabajos prospectivos. En los estudios mencionados, especialmente en Valenzuela & Walton (1985) y Valenzuela (1985) se ha demostrado que el genotipo residual (aquel que no es el o los sistemas analizados) juega un papel importante haciendo difícil extrapolar de una población a otra. La ventaja de tomar datos ya publicados es que todos estos estudios se hicieron con intenciones descriptivas y no para buscar relaciones selectivas.

Se contraponen dos visiones del problema: a) La clásica y que nosotros teníamos antes de iniciar estos estudios, que consiste en suponer que los sistemas genéticos segregan independientemente y sus asociaciones se distribuyen al azar; en el caso de que algún genotipo de un sistema esté asociado a un efecto selectivo en combinación con otro, esta asociación

selectiva debe darse en todas las muestras y poblaciones examinadas. b) La que hemos denominado interacción selectiva no lineal múltiple; la interacción selectiva entre genotipos de distintos loci depende de la combinatoria genotípica del genoma residual y de la combinatoria genotípica de sus padres (especialmente madre) en forma no lineal (no corresponde al sentido de la selección asignada independientemente a los genotipos de cada sistema). Las situaciones esperadas de ambas visiones son distintas: de a) se esperan efectos regulares independientemente de las muestras; de b) se esperan distorsiones dependientes de cada muestra, ya que la probabilidad de una coincidencia entre genomas muestrales es nula. Al examinar numerosas muestras de todo el mundo hemos encontrado que hay unas pocas situaciones regulares, como son las incompatibilidades y la tolerancia materno-fetales inducidas en el embrión por genes distintos a los maternos y una gran cantidad de distorsiones, al parecer propias de cada muestra (Valenzuela & Walton 1985, Valenzuela 1987, Valenzuela & Cifuentes 1989).

MUESTRAS Y METODOS

Los datos fueron tomados de:

I) Lansteiner & Wiener (1941), que publicaron 60 familias tipificadas para ABO con anti-A1., anti-A2 y anti-B, para Rh con anti-D y para MN con anti-M y anti-N (llamaremos a esta muestra LANWIE).

II) Sandoval y Domínguez (1945), que tipificaron 2.342 santiaguinos con anti-A1, anti-A2, anti-B, anti-D, anti-M y anti-N, informan que realizaron el muestreo de diversos sectores sociales para evitar polarizaciones en los resultados (SANDOM). Esta muestra no separa sexos.

III) Armanet *et al.* (1980), que tipificaron 632 individuos en el Banco de Sangre del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, con anti-A, anti-B; para el sistema Rh con anti-D, anti-C, anti-c, anti-E, anti-e; y con anti-M y anti-N (BASUCH).

IV) Valenzuela *et al.* (1980), que tipificaron 302 niños índices de un seguimiento

longitudinal con anti-A, anti-B, anti-D, anti-C, anti-c, anti-E, anti-e, y sólo con anti-M para el sistema MN (SEGLOS). La nomenclatura de los fenotipos Rh y su relación con los genotipos se encuentra descrita en este trabajo.

ESTADISTICA

Las comparaciones de las distribuciones genotípicas entre los sistemas MN, ABO y Rh se han realizado según la prueba de χ^2 para independencia o por una extensión de la prueba de probabilidades exactas de Fisher (Maxwell 1961). En este último caso se ha utilizado una prueba unilateral dada la direccionalidad esperable de los procesos biológicos. En todo caso, la probabilidad bilateral es muy cercana al doble de la unilateral y la corrección puede realizarse directamente. Las frecuencias génicas o haplotípicas (Rh-CDE) se estimaron según el programa MAXLIK que las calcula maximoverosimilmente; las comparaciones de frecuencias se realizan por una prueba z de proporciones con los errores típicos respectivos. El nivel de significación fijado es 5%.

RESULTADOS

I. LANWIE. Las 60 familias no permiten un análisis segregacional útil con los tres loci simultáneamente. Nos interesa buscar familias donde el único locus segregante sea el MN. Esto ocurre si ambos padres son O Rh (-), es decir, homocigotos recesivos para ABO y Rh, respectivamente. Una sola familia cumple esta condición en que el padre es, además, MN y la madre NN. Tuvieron 6 hijos y todos MN, evento que ocurre con probabilidad igual a 1/64 ($P < 0,02$), ya que se espera igual número de hijos MN y NN. La Tabla. 1 presenta el análisis de los tres sistemas para los hijos de estas familias y las estimaciones paramétricas de los sistemas ABO y MN. No hubo desviaciones del equilibrio panmíctico de Hardy-Weinberg (H-W) para los sistemas ABO y MN tanto en los individuos Rh (+) como en los Rh (-). Entre estos dos grupos tampoco hubo diferencias significativas en las frecuencias génicas ABO o MN con excepción de A2 que fue mayor en el grupo Rh (-) ($z = 2,08, P < 0,019$). Se encontraron numerosas distorsiones al comparar todos los subgrupos entre sí. Hubo diferencias significativas de distribu-

TABLA 1

Distribución de grupos ABO, Rh y MN en una muestra estadounidense.
Material familiar (Landsteiner y Wiener 1941).
Distribution of ABO, Rh and MN phenotypes in a sample from USA.
Family Data

	Rh (+)							Rh (-)						
	O	A1	A2	B	A1B	A2B	Total	O	A1	A2	B	A1B	A2B	Total
M	27	14	10	11	0	0	62	3	5	0	2	1	0	11
N	16	14	2	2	1	0	35	4	3	5	1	0	0	13
MN	40	29	7	12	3	2	93	10	5	5	0	1	2	23
Total	83	57	19	25	4	2	190	17	13	10	3	2	2	47

FRECUENCIAS GENICAS											
ABO			MN			ABO			MN		
	Frec.	E.T.		Frec.	E.T.		Frec.	E.T.		Frec.	E.T.
A1	0,177	0,021	M	0,571	0,025	A1	0,174	0,041	M	0,479	0,052
A2	0,071	0,015	N	0,429	0,025	A2	0,169	0,045	N	0,521	0,052
B	0,085	0,015				B	0,076	0,028			
O	0,667	0,026				O	0,580	0,057			

ción de fenotipos MN dentro del grupo Rh (+) entre: A1 y A2 ($P < 0,009$); O y A2 ($P < 0,035$); A2 y A1B ($P < 0,041$), estas distorsiones son explicadas en su mayor parte por el exceso de homocigotos MM de A2 en relación a los otros grupos. Dentro del grupo Rh (-) resultaron significativas las comparaciones entre: A2 y B ($P < 0,022$); O y B ($P < 0,044$) debido a la carencia de heterocigotos MN en B, su exceso en O y a la carencia de MM en A2. Puesto que para cada grupo Rh hay 15 comparaciones pareadas posibles es esperable a lo más una significativa al 5%. Entre ambos grupos Rh difirieron significativamente los grupos A2 ($P < 0,002$) ya que A2-Rh (+) presentó un exceso de MM y en A2-Rh (-) no hubo ninguno. Es notable la distorsión presentada por el grupo A2: la frecuencia de M en los Rh (+) fue 0,711 y en los Rh (-) fue 0,250 ($z = 3,79$, $P < 0,0001$). La separación de la muestra según sexo hizo emerger numerosas diferencias significativas no visibles en la muestra total; éstas se omitieron por no poderse comparar con la muestra siguiente.

La Tabla 2 presenta la distribución de la muestra chilena SANDOM en la misma forma que en la tabla anterior.

En relación al sistema ABO, el grupo Rh (+) no se apartó del equilibrio H-W; sí lo hizo y muy significativamente el grupo Rh (-) ($P < 0,005$) debido a un gran exceso de A2B y a una depresión de B. En el sistema MN ambos grupos Rh se alejaron significativamente de H-W; pero, mientras el grupo Rh (+) presentó un exceso de heterocigotos MN, el Rh (-) presentó una depresión de MN, calculadas estas desviaciones con sus propios parámetros. Las frecuencias génicas ABO no difirieron entre los grupos Rh con excepción de A2, que fue superior en los Rh (-) coincidiendo con lo ocurrido en la muestra anterior ($P < 0,05$). La frecuencia de M en los Rh (+) fue significativamente inferior a la de los Rh (-) ($P < 0,0001$).

Además de estas tendencias generales la distribución detallada de los fenotipos MN entre los grupos ABO y Rh fue extraordinariamente aberrante. Dentro del Rh (+) resultaron significativas las comparaciones entre: O y A1 ($P < 0,00001$); A2 y A2B ($P < 0,00001$); B y A2B ($P < 0,00001$); A1 y B ($P < 0,0001$); A1 y A2 ($P < 0,0001$); A1B y A2B ($P < 0,0001$); O y A2B ($P < 0,0005$); A2 y B ($P < 0,005$); A1 y A2B ($P < 0,005$); O y B

TABLA 2

Distribución de grupos ABO, Rh y MN en una muestra chilena de Santiago.
(Sandoval y Domínguez 1945)
Distribution of ABO, Rh and MN phenotypes in a Chilean sample from Santiago

	Rh (+)							Rh (-)						
	O	A1	A2	B	A1B	A2B	Total	O	A1	A2	B	A1B	A2B	Total
M	369	140	35	47	11	6	608	65	23	6	6	0	0	100
N	193	146	6	29	6	6	386	24	6	0	1	6	0	37
MN	638	275	41	140	35	0	1.129	35	18	5	18	0	6	82
Total	1.200	561	82	216	52	12	2.123	124	47	11	25	6	6	219

FRECUENCIAS GENICAS											
ABO			MN			ABO			MN		
	Frec.	E.T.		Frec.	E.T.		Frec.	E.T.		Frec.	E.T.
A1	0,156	0,0058	M	0,552	0,0076	A1	0,129	0,0166	M	0,644	0,0229
A2	0,027	0,0027	N	0,448	0,0076	A2	0,045	0,0108	N	0,356	0,0229
B	0,068	0,0039				B	0,088	0,0138			
O	0,749	0,0070				O	0,738	0,0220			

($P < 0,01$); A1 y A1B ($P < 0,025$); O y A2 ($P < 0,025$); A2 y A1B ($P < 0,05$), debido, principalmente, a un exceso de MM y una deficiencia de NN en A2, a una carencia total de heterocigotos MN y un exceso de NN en A2B y a un notable exceso de heterocigotos en B y en A1B. Dentro del Rh (-) fueron significativas: B y A1B ($P < 0,00001$); A1 y A1B ($P < 0,00001$); O y A1B ($P < 0,0001$); O y B ($P < 0,0005$); A2 y A1B ($P < 0,0005$); O y A2B ($P < 0,005$); A1 y A2B ($P < 0,025$); A1 y B ($P < 0,025$); diferencias que en su mayor parte se explican por el exceso de heterocigotos y depresión de homocigotos NN del grupo B, la existencia exclusiva de homocigotos NN en A1B y de heterocigotos MN en A2B. El grupo MN se distribuyó aberrantemente cuando se compararon dentro de un fenotipo ABO los Rh (+) con los Rh (-): O ($P < 0,00001$); A1B ($P < 0,00001$); A2B

($P < 0,0005$); A1 ($P < 0,005$). La distribución MN entre Rh (+) y Rh (-) es totalmente distinta ($P < 10^{-9}$). Es evidente que mientras en los Rh (+) predominan los heterocigotos MN, en los Rh (-) predominan los homocigotos MM. Fue evidente que estas significaciones resisten a las correcciones más exigentes en relación al número de comparaciones posibles.

La distribución del fenotipo MN entre los fenotipos Rh en la muestra del Banco de Sangre del Hospital Clínico Universitario (BASUCH) se describe en la Tabla 3. Esta tabla presenta, además, la distribución de las frecuencias haplotípicas del sistema Rh, según fenotipo MN. El fenotipo ABO no mostró asociaciones significativas ni con MN ni con Rh; hubo una leve tendencia del grupo B a presentar más heterocigotos MN y menos NN; su análisis fue omitido.

TABLA 3

Distribución de fenotipos MN entre fenotipos Rh, Banco de Sangre del Hospital Clínico Universitario. (Armanet *et al.* 1980).

Distribution of MN phenotypes among Rh phenotypes, Blood Bank of the Hospital Clínico Universitario.

SISTEMA MN							
	MM		NN		MN		Total
Sistema Rh:							
RH2	0		0		3		3
RH3	11		27		53		91
RH4	0		0		1		1
RH5	25		17		56		98
RH6	20		15		47		82
RH7	4		2		7		13
RH8	13		9		16		38
RH9	1		0		1		2
RH15	0		1		2		3
RH17	0		1		0		1
RH18	0		0		9		9
Total	74		72		195		341
Haplotipos:							
	P	E.T.	P	E.T.	P	E.T.	
CDE	0,000	0,0150	0,000	0,0001	0,014	0,0067	
CDe	0,453	0,0436	0,574	0,0478	0,524	0,0284	
cDE	0,311	0,0411	0,196	0,0384	0,219	0,0212	
cDe	0,236	0,0632	0,000	0,0000	0,011	0,0113	
Cde	0,000	0,0151	0,030	0,0280	0,022	0,0146	
cdE	0,000	0,0151	0,019	0,0227	0,000	0,0001	
cde	0,000	0,0515	0,181	0,0321	0,210	0,0231	

Descartando los fenotipos que presentan valores esperados menores que 5, se obtuvo un valor χ^2 con 6 grados de libertad (RH3, RH5, RH6, RH8) igual a 12,68 ($P < 0,07$). Todos los individuos Rh (-) de genotipo más frecuente cde/cde (RH18) fueron de fenotipo MN (9 individuos, $P < 0,04$); llama la atención que MM no tuvo ningún Rh (-), que son los fenotipos RH15, RH17 y RH18 ($P < 0,028$); esto y la presencia de un RH9 (cDe/cDe o cDe/cde) hace que la frecuencia del haplotipo cDe sea muy alta en esta muestra (todos deben ser homocigotos cDe). Las frecuencias haplotípicas del sistema Rh difirieron significativamente entre los grupos MM y NN. Las probabilidades, según la prueba z de proporciones, fueron $P < 0,0308$, $P < 0,0208$, $P < 0,0001$ y $P < 0,0017$, para los haplotipos CDe, cDE, cDe y cde, respectivamente. Parece darse una tendencia general a la asociación entre M y haplotipo cDe. Las frecuencias haplotípicas en los heterocigotos MN fueron in-

termedias entre las de ambos homocigotos, con excepción de la de cde, que fue superior a las de ambos. El heterocigoto MN se encontró más próximo a los homocigotos NN que a los homocigotos MM; de allí que sólo las diferencias con los MM resultaron significativas: $P < 0,0234$, $P < 0,0002$ y $P < 0,0001$ para cDE, cDe y cde, respectivamente. Estas significaciones también permanecieron aún con las correcciones más exigentes.

La Tabla 4 presenta el análisis de la muestra del seguimiento longitudinal (SEGLOS). Tanto los fenotipos como las frecuencias haplotípicas no difirieron significativamente, con la excepción de cDe que se encontró sólo en los M (+) ($P < 0,006$): significación que permanece al multiplicar la probabilidad por 5 (número de haplotipos). Dado que M (+) incluye a los genotipos MM y MN podemos estudiar los datos de la Tabla 3 y de la Tabla 4, conjuntamente, para determinar si hay alguna tendencia. En el conjunto resultó claramente

TABLA 4

Distribución de fenotipos MN entre fenotipos Rh. Seguimiento longitudinal
Area Norte de Santiago. (Valenzuela *et al.* 1980).
Distribution of MN phenotypes among Rh phenotypes.
Longitudinal follow-up study. North Area, Santiago.

Sistema Rh:	SISTEMA MN			
	M (+)	M (-)	Total	
RH1	2	0	2	
RH2	1	0	1	
RH3	64	15	79	
RH4	4	2	6	
RH5	57	12	69	
RH6	71	5	76	
RH7	21	3	24	
RH8	22	2	24	
RH9	6	0	6	
RH18	12	3	15	
Total	260	42	302	

Haplotipos:	M (+)		M (-)	
	P	E.T.	P	E.T.
CDE	0,022	0,0076	0,028	0,0198
CDe	0,489	0,0223	0,555	0,0548
cDE	0,235	0,0190	0,258	0,0484
cDe	0,046	0,0183	0,000	0,0001
cde	0,207	0,0239	0,159	0,0407

significativo el haplotipo cDe con frecuencia 0,0356 (E.T. = 0,0133) en los M (+) y con frecuencia 0,000 (E.T. = 0,0001) en los M (-) ($P < 0,0012$). Esto se debió principalmente a que todos los individuos cDe/cDe (homocigotos) o cDe/cde (heterocigotos) que fueron 8, se encontraron sólo entre los M (+). En el límite de significación ($P < 0,051$) estuvo la diferencia en la frecuencia de CDe, 0,496 (E.T. = 0,0164) en los M (+) y 0,564 (E.T. = 0,0375) en los M (-). No se encontraron diferencias significativas en el análisis conjunto de ABO y MN. En el análisis conjunto de los tres sistemas y el sexo se encontraron diferencias significativas, como ser la distribución de Rh entre varones y mujeres O M (+) ($P < 0,035$); sin embargo, como resultan muchas comparaciones y las distorsiones entre ABO, Rh y sexo ya han sido comunicadas (Valenzuela *et al.* 1980, Valenzuela *et al.* 1982, Valenzuela *et al.* 1984), omitimos un análisis detallado.

DISCUSION

Estos datos indican dos asociaciones sistemáticas claras: la mayor frecuencia de A2 en los individuos Rh (-) presente en las muestras estadounidense (LANWIE) y chilena (SANDOM) y la mayor frecuencia del haplotipo cDe cuando M está presente. Otra asociación que es clara sólo en SANDOM y que se da como tendencia en BASUCH es del grupo B, con una deficiencia de homocigotos NN y exceso de heterocigotos MN (en LANWIE, de 3 individuos B-Rh (-) ninguno fue MN). Las otras distorsiones resultan exclusivas de cada muestra o contradictorias al comparar dos muestras comparables. Es necesario notar que a pesar de pertenecer SANDOM, BASUCH y SEGLOS a la población de Santiago de Chile difieren en frecuencias génicas, como era de esperar. Hay en Chile un gradiente sociogenético marcado; es decir, los estratos socioeconómicos presentan acervos genéticos distintos (Valenzuela 1988). SANDOM fue recolectada en forma dirigida para que todos los estratos estuviesen presentes, luego es muy

probable que incluya más individuos de los estratos socioeconómicos altos. BASUCH pertenece a estratos socioeconómicos medios y medio-bajos y posee el sesgo de incluir a dadores de sangre que necesitan ciertas exigencias de salud, además de estar sujeta a las políticas de admisión de banco de sangre que puede alterar la distribución de Rh y ABO. SEGLOS pertenece a estratos medio-bajos y bajos. De allí que las comparaciones deben tomarse con cautela.

Sin duda alguna, la muestra SANDOM presenta distorsiones enormes. Es muy probable que estas distorsiones se deban en su mayor parte a errores técnicos. Por ejemplo, una baja especificidad de un suero o una contaminación podría explicar la mayor frecuencia de MM y menor de MN en los Rh (-); así una actividad anti-N contaminante del anti-Rh (+) haría pasar individuos MN y NN Rh (-) como MN y NN Rh (+), siendo la clase más frecuente la más afectada. Por esta razón no hemos realizado un análisis más exhaustivo de esta muestra en busca del sentido de las distorsiones, ya que cualquiera distorsión sistemática puede explicarse por este mecanismo. Sin embargo, cualquiera que sean la distorsión y el error técnico es muy difícil explicar que ocurra en forma contradictoria entre los grupos ABO, por ejemplo, el grupo A1B-Rh (+) presenta un enorme exceso de heterocigotos MN y una depresión de NN, en cambio los 6 individuos A1B-Rh (-) resultaron todos homocigotos NN. En la literatura se han encontrado estas distorsiones selectivas desde hace más de treinta años (Kirk *et al.* 1955). Críticas agudas, que atribuyen estas distorsiones a errores técnicos de tipificación, métodos estadísticos inadecuados, errores clericales y en general no biológicos, han impedido tomar conciencia de efectos selectivos reales (Chung & Morton 1961). Hemos tomado estos críticos supuestos sesgos como hipótesis explicativas de las distorsiones y sus consecuencias las hemos sometido a prueba con los mismos datos; en general, tales supuestas explicaciones han resultado insostenibles, como acabamos de mostrar.

La única familia en LANWIE en que ambos padres son O-Rh (-) y, por lo tanto, homocigotos recesivos para ambos sistemas, segregó anómalamente en el sistema MN en forma muy significativa. Siendo la madre homocigota NN, nuestra hipótesis de la inducción de tolerancia por un gen distinto a los de la madre predecía que, siendo el padre MN habría una mayor frecuencia de heterocigotos MN que de homocigotos NN; los seis hijos resultaron MN ($P < 0,016$). Este caso contribuye a aclarar nuestro modelo general de selección por grandes conglomerados de genes. Dado que se ha demostrado que estas distorsiones ocurren preferentemente en la vida intrauterina (Valenzuela *et al.* 1982; Valenzuela & Walton 1985, Valenzuela 1987) debemos pensar que todo el genotipo del huevo o del embrión interactúa selectivamente con todo el genotipo materno. Un exceso de individuos O-Rh (-) en SANDOM no contradice esta hipótesis, antes la confirma, ya que la gran mayoría de estos individuos no proviene de un matrimonio O-Rh (-)-MN X O-Rh (-)-NN, sino que de matrimonios donde la madre es heterocigota para Rh, MN o ABO y el padre es heterocigoto para ABO o Rh. Estos datos pueden criticarse, ya que pertenecen a familias y se ha realizado un análisis de muestras independientes; sin embargo, si el número de familias es grande (en este caso 60, por lo tanto, 240 genes independientes para cada sistema), lo esperable es que cada sistema se distribuya aleatoriamente entre los otros. La varianza interfamilias es mayor y más importante que la varianza intrafamiliar que, a su vez, está garantizada por la segregación mendeliana. Con todo, salvo la diferencia en A2, los grupos Rh no difirieron en frecuencias génicas ni se alejaron significativamente del equilibrio panmítico, lo que indica que si hay algún efecto de correlación intrafamiliar, éste es exiguo, inaparente para nuestros análisis.

Descartados los errores técnicos, clericales y estadísticos, debemos pensar en las causales biológicas de estas distorsiones. La mezcla étnica reciente de grupos que difieren en frecuencias génicas para dos o más sistemas puede explicar una asocia-

ción. Este no es el caso en las muestras chilenas, ya que, por investigaciones previas, se trata de poblaciones estables que poseen abuelos nacidos en Chile en porcentaje superior al 85%, luego son descendientes de una mezcla étnica realizada hace más de 8 generaciones. Este tipo de asociación disminuye a la mitad con cada generación, luego es inobservable con nuestro método. Este efecto debe ser sistemático, es decir, dos sistemas genéticos deben asociarse en la misma dirección en todos sus alelos. No es el caso en la única muestra, que por tener varios estratos socioeconómicos (SANDOM) podría presentar la asociación debido al gradiente sociogenético. En efecto, los Rh (-) tuvieron sólo más A2 significativamente y no A1 ni B; al contrario, A1 fue superior en Rh (+) en el límite de significación.

Los individuos tipificados son niños o adultos. Su genotipo estaba fijado al momento de su concepción. Por la genética formal y clásica suponemos que los huevos pertenecientes a las cohortes de donde estos individuos proceden tenían una distribución mendeliana de los alelos de estos sistemas. Por mortalidad uterina, en el parto e infantil, los individuos tipificados corresponden a uno de cada seis huevos concebidos que alcanzaron a nacer o a llegar a la edad en que las poblaciones respectivas fueron muestreadas (Valenzuela & Cifuentes 1989). De allí que enfatizemos la relación de estas distorsiones con el proceso de selección natural, ya que los sesgos de pesquisa y estadísticos no pueden compararse en magnitud con el sesgo selectivo. Subsiste un problema central: la mayoría de las distorsiones aparecen como propias de cada muestra y varias de ellas son contradictorias entre muestras. Esto puede explicarse por el modelo de interacción selectiva multisistémica no lineal. En este modelo habría una jerarquía selectiva en los sistemas, de tal modo que algunos serían más poderosos en inducir tolerancia o rechazo que otros. De los análisis anteriores a los resultados presentes, del hecho que el sistema MNSs se presenta más polimórfico en el mundo, de los resultados presentes y suponiendo que los sistemas estudiados actúan directamente induciendo la

tolerancia (hipótesis de pleiotropismo) parece ser el sistema MN el primero en la jerarquía, luego estarían los sistemas Rh y HLA, enseguida el sistema ABO y, finalmente, el sexo. Un heterocigoto para un sistema, en madre homocigota, podría "salvar" los homocigotos para los otros sistemas dependiendo de su lugar en la jerarquía y del número de sistemas al estado homocigoto. Los datos muestran muy indirectamente que es improbable una acumulación lineal de los efectos "salvadores" de varios sistemas al estado heterocigoto. No debe olvidarse que el modelo plantea un equilibrio entre los inductores de tolerancia y los inductores de rechazo que funcionan por el mismo mecanismo de un gen distinto al materno (Valenzuela 1987). En el caso de que no sean los mismos sistemas involucrados en el proceso selectivo, sino que sistemas adyacentes en el cromosoma (hipótesis de ligamiento en desequilibrio), el modelo vale para esos sistemas de genes.

Si retornamos a la controversia entre el modelo formal clásico y el que estamos presentando, nuestros resultados avalan mejor el modelo interactivo no lineal. Una situación discriminante entre los dos modelos la constituye la subdivisión de una muestra grande. Según el modelo clásico de segregación mendeliana con desviaciones aleatorias, al subdividir una muestra clasificada de acuerdo a un fenotipo, sea ABO, según otro fenotipo, sea MN, genéticamente independiente, toda distorsión encontrada en ABO, en la muestra total debería disminuir al considerar ABO en cada subgrupo MN. Esto se debe a que la varianza de los estimadores es inversamente proporcional al número de individuos en el grupo; como la significación estadística es inversamente proporcional a la varianza de los estimadores, resulta que la significación estadística es directamente proporcional al número de individuos. Es decir, se espera que al subdividir más y más la muestra se encuentren menos y menos comparaciones significativas. En el modelo interactivo entre sistemas genéticos, dado que no son independientes, al subdividir una muestra clasificada por ABO en grupos MN se predice que la repartición de ABO en cada

fenotipo MN será distinta, entonces aparecerán significaciones que no existían en la muestra total, a pesar que la disminución en el número de individuos conspira con la posibilidad de encontrar distorsiones, ya que la relación estadística entre número y significación es válida para toda partición. Esta situación la hemos encontrado extensamente en nuestros trabajos y en la literatura, como ya hemos mencionado. Por esta razón, y como control de errores técnicos y clericales, introducimos el sexo como variable auxiliar. Obviamente, si las distorsiones ocurren diferencialmente en los sexos, no pueden deberse a errores técnicos o clericales y si se trata de genes autosómicos, prácticamente la única posibilidad que queda de interpretación es el mecanismo selectivo. Desafortunadamente SANDOM no incluyó el fenotipo sexo y BASUCH incluye preferentemente varones. En LANWIE y SEGLOS, al subdividir las submuestras por sexo, aparecen nuevas desviaciones significativas, con lo cual se corrobora que la restricción de usar datos familiares es menos grave aún y que el efecto es biológico y más probablemente de naturaleza selectiva (Valenzuela *et al.* 1984, Valenzuela 1985, Valenzuela & Walton 1985).

AGRADECIMIENTOS

A mis colegas Zuraiya Harb, Leonor Armanet y Mónica Acuña, que me han ayudado en todos los trabajos previos. Financiado parcialmente por Proyectos DTI Universidad de Chile.

LITERATURA CITADA

- ARMANET L, C LING, N CORREA, E ISLAS, CY VALENZUELA & Z HARB (1980) Frecuencia de los sistemas Rh, MNSs, Duffy, Diego, Kell, Lutheran y Xg en Chile. *Revista Médica de Chile* 108: 103-108.
- CAVALLI-SFORZA LL & WF WODMER (1971) *The genetics of Human Populations*. WH Freeman. San Francisco.
- CHUNG CS & NE MORTON (1961) Selection at the ABO locus. *American Journal of Human Genetics* 13: 9-27.
- HIRAZUMI Y, CT SPRADLIN, R ITO & SA ANDERSON (1973) Birth-order segregation frequency in the ABO blood groups of man. *American Journal of Human Genetics* 25: 277-286.
- KIRK RL, JW SHIELD, NS STENHOUSE, LM BRYCE & R JAKOBOWICS (1955) A further study of A-B-O blood groups and differential fertility among women in two Australian maternity hos-

- pitals. *British Journal of Preventive and Social Medicine* 9: 104-111.
- LANDSTEINER K & AS WIENER (1941) Studies on an agglutinin (Rh) in human blood reacting with anti-rhesus sera and with human isoantibodies. *Journal of Experimental Medicine* 74: 309-320.
- MATSUNAGA E & S ITOH (1958) Blood groups and fertility in a Japanese population, with special reference to intrauterine selection due to maternal foetal incompatibility. *Annals of Human Genetics (Lond)* 22: 111-131.
- MAXWELL AE (1961) *Analysing Qualitative Data*. Methuen & Co. Ltd. London.
- MORTON NE & CS CHUNG (1959) Are the MN blood groups maintained by selection? *American Journal of Human Genetics* 11: 237-251.
- MORTON NE, H KRIEGER & MP MI (1966) Natural selection on polymorphism in northeastern Brazil. *American Journal of Human Genetics* 18: 153-171.
- RACE RR & R SANGER (1975) *Blood Groups in Man*. Sixth Ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne.
- RAJANIKUMARI J & CR SRIKUMARI (1987) Segregation distortion in Rh polymorphism. *Anthropologischer Anzeiger* 45: 331-335.
- REED TE (1968) Distribution and test of independence of seven blood groups systems in a large multi-racial sample from California. *American Journal of Human Genetics* 20: 142-150.
- SANDOVAL L, M DOMINGUEZ (1945) Los grupos, subgrupos, tipos y factores sanguíneos en la población de Santiago. *Boletín de la Sociedad de Biología de Concepción* 20: 77-86.
- SATYANARAYANA M, M VIJAYALAKSHMI, C SAMBASIVA RAO & S MATHEW (1978) ABO blood groups and fertility with special reference to intrauterine selection due to materno-fetal incompatibility. *American Journal of Physical Anthropology* 49: 489-496.
- SRIKUMARI CR, J RAJANIKUMARI & T VENKATESWARA RAO (1987) Acuity of selective mechanisms operating on ABO, Rh and MN blood groups. *American Journal of Physical Anthropology* 72: 117-121.
- VALENZUELA CY (1985) Confirmación de las distorsiones segregacionales de los sistemas ABO, Rh y de la proporción sexual en recién nacidos. *Revista Médica de Chile* 113: 1175-1187.
- VALENZUELA CY (1987) Polimorfismos genéticos y compatibilidad materno-fetal. Dos problemas biológicos, una solución evolutiva. *Archivos de la Universidad de Chile*, 5ª Ser. 14: 151-162.
- VALENZUELA CY (1988) On sociogenetic clines. *Ethol Sociobiol.* 9: 259-268.
- VALENZUELA CY, A AVENDAÑO, Z HARB & M ACUÑA (1980) Grupos sanguíneos en escolares de un estudio longitudinal: un extraño serendipismo. *Revista Chilena de Pediatría* 51: 433-441.
- VALENZUELA CY & L CIFUENTES (1989) Interpretation of ABO (genetic) segregation distortions. *Brazilian Journal of Genetics* 12: 659-663.
- VALENZUELA CY & Z HARB (1982) A mother-child segregation distortion for the Rh system. New evidence for another compatibility system associated with Rh. *American Journal of Human Genetics* 34: 925-936.
- VALENZUELA CY, Z HARB, A AVENDAÑO & M ACUÑA (1982) A large phenotypic sib-sib discordance for the Rh blood system. A possible new fetomaternal compatibility system. *American Journal of Human Genetics* 34: 576-589.
- VALENZUELA CY, C LYNG, L ARMANET, E ISLAS, Z HARB & M ACUÑA (1984) Anomalías segregacionales del sistema sanguíneo ABO asociadas al sistema Rh. Interpretación del efecto SAN. *Revista Médica de Chile* 112: 213-217.
- VALENZUELA CY & R WALTON (1985) Selective interactions among Rh, ABO, and sex ratio of newborns. *Human Genetics* 34: 925-936.