



**COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA  
COORDINADORA: DRA CELINA MONTEMAYOR**

**PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO  
COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ**

**“ESTUDIO DE LOS ALELOS DEL GRUPO SANGUÍNEO ABO Y LA GENÉTICA  
POBLACIONAL”**

**PROFESORES INVITADOS:**

**Dr HÉCTOR BAPTISTA** Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología. Medicina Transfusional y Banco de Sangre - Médica Sur. Academia Mexicana de Pediatría. Academia Nacional de Medicina. Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional. Asociación Mexicana de Medicina Transfusional. American Association of Blood Banks. [baptistagh@gmail.com](mailto:baptistagh@gmail.com)

**Dra FANY ROSENFELD MANN** Doctorado en ciencias químico-biológicas, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Hematología Perinatal. Instituto Nacional de Perinatología.

Declaración de no conflicto de interés: Este material se preparó como parte de invitación del GCIAMT. El contenido no ha sido sancionado por la industria ni por otro grupo de interés. La información que se presenta es de acceso público

## Índice

- I. Introducción**
- II. El origen**
- III. El locus ABO.**
- IV. Los oligosacáridos.**
- V. Locus ABO y oligosacáridos.**
- VI. El grupo ABO comparativo con otras especies.**
- VII. Filogenia del género homo.**
- VIII. Línea de tiempo en Mesoamérica.**
- IX. Ascendencia continental en encuestas de poblacionales**
- X. Distribución poblacional del grupo ABO.**
- XI. Conclusión**

### **I. Introducción**

Desde la descripción inicial realizada por el Dr. Landsteiner de los grupos sanguíneos en los albores del siglo XX [1] su estudio es la piedra angular de las técnicas de aglutinación eritrocitaria, que hasta la fecha se realizan con algunos cambios, pero esencialmente se conserva el mismo principio. Así, la herencia de los grupos sanguíneos realmente solo se entendía como patrones heredados de reacciones de aglutinación. Fue hasta la década de 1950 cuando se conoció la estructura y biosíntesis de los carbohidratos en los grupos sanguíneos y, en la década de 1970, las estructuras de algunos antígenos proteicos se hicieron evidentes. Fue en los años sesentas cuando se clonó el gen del polimorfismo del grupo sanguíneo MN. La clonación de los genes ABO y Rh siguió a principios de la década de los noventa [2, 3]; seguido de la rápida expansión del conocimiento en la identificación de los genes para la mayoría de los otros grupos sanguíneos y su incorporación a la práctica clínica [4].

De esta manera, la expresión fenotípica de los grupos sanguíneos, identificados mediante la reacción antígeno-anticuerpo en técnicas de aglutinación, se vio enriquecida en su complejidad por la interacción de diferentes genes, sus polimorfismos y por supuesto sus mecanismos de herencia. El empleo de la

inmunohematología y la biología molecular de los grupos sanguíneos, han resultado herramientas básicas en la medicina transfusional contemporánea [4]. Sin embargo, estos conocimientos se han empleado en otras áreas del conocimiento, en el caso que nos ocupa hoy para la genética poblacional. A nivel mundial, el aporte más significativo lo inició Luigi Luca Cavalli Sforza, genetista italiano considerado el mayor experto en genética poblacional, al trazar el árbol genealógico de la especie humana y relacionarlo con la evolución de las diferentes lenguas, desmitificando el concepto de razas [5]. Para las poblaciones mesoamericanas, el aporte de Rubén Lisker, en su compilación de la estructura genética, es un elemento importante para el estudio poblacional de los grupos sanguíneos [6].

Bajo esta visión, es nuestra intención presentar la perspectiva de los especialistas en la genética poblacional, sobre el estudio de los grupos sanguíneos. Por la complejidad del tema nos limitaremos al reporte del locus ABO. Esto permitirá a los especialistas en inmunohematología y medicina transfusional, conocer los alcances y limitaciones al incorporar a la práctica, el estudio de la prevalencia de los grupos sanguíneos en su población bajo estudio.

## **II. El origen**

Después de recibir su nombramiento en la Universidad de Viena como médico patólogo en 1891, Landsteiner estudió química orgánica. En 1897 regresó a la Universidad de Viena, donde prosiguió su interés en el campo emergente de la inmunología. Para esa época, ya se sabía que la mezcla de sangre de dos individuos podía resultar en la aglutinación o aglutinación de los glóbulos rojos, no se entendía el mecanismo subyacente de este fenómeno. Landsteiner descubrió que la causa de la aglutinación era una reacción inmunológica que ocurre cuando el huésped produce anticuerpos [7].

Por razón de nuestro campo de interés, el trabajo de Karl Landsteiner, se ha limitado al campo de la inmunohematología. Sin embargo, realizó otros importantes descubrimientos para la ciencia médica. Efectuó la primera transmisión experimental de poliovirus a primates no humanos, describió la lesión pancreática en los pacientes con fibrosis quística, señaló el papel de los haptenos en las reacciones inmunológicas, explicó la causa de hemoglobinuria paroxística fría, diseñó un modelo experimental de transmisión de la sífilis a los monos del Viejo Mundo, aplicó la microscopía de campo oscuro para detectar *Treponema pallidum*, colaboró para la detección inmunológica de la sífilis y desarrolló el cultivo in vitro de la *Rickettsia prowazeki*, agente causal del tifo, entre otras acciones más [6].

Landsteiner comenzó a investigar por qué algunas transfusiones de sangre causaban reacciones adversas muy graves y en otras no ocurría esto. En su discurso al recibir el Premio Nobel en 1930, Landsteiner enfatizó que había una cuestión científica más fundamental que condujo a su investigación. "El problema planteado por el descubrimiento de especificidades bioquímicas propias de una especie, fue establecer si la

diferenciación se extiende más allá de la especie y si los individuos dentro de una especie muestran diferencias similares, aunque menores". Landsteiner sabía de los estudios de Adolf Crete, entonces estudiante de medicina en 1869 en Göttingen, observó que la sangre que entraba en contacto con el suero de una especie de mamífero ocasionaba aglutinación y hemólisis. Aunque los experimentos de Crete se referían a la lisis intravascular, la mezcla in vitro de glóbulos rojos y suero de diferentes especies animales (por ejemplo, suero de perro con glóbulos rojos de conejo) también provocaba aglutinación y hemólisis [8]. La primera sugerencia de la existencia de antígenos de glóbulos rojos y aglutininas séricas en lo que se conocería como el sistema de grupos sanguíneos ABO se describió apenas en una nota al pie del artículo que Landsteiner publicó en 1900: "El suero de seres humanos sanos no solo aglutina los glóbulos rojos animales, sino también a menudo los de origen humano, de otros individuos" [9].

Karl Landsteiner descubrió el grupo sanguíneo ABO en 1900 cuando separó los componentes celulares y líquidos de su sangre y la de sus colegas de laboratorio, las cuales mezcló en combinación (Tabla 1). En las anotaciones de los resultados de sus experimentos, señaló con el símbolo negativo (-) describiendo la ausencia aglutinación de los glóbulos rojos al mezclarse con el suero de los mismos individuos. Sin embargo, cuando se observó aglutinación de glóbulos rojos en algunas combinaciones con suero de otros, lo señaló con el símbolo positivo (+). Con estos resultados obtenidos, Landsteiner concluyó que las personas podían agruparse según el patrón de aglutinación de sus glóbulos rojos (Tabla 1). Por ejemplo, el Dr. Sturli y el Dr. Erdh pertenecían a un primer grupo (grupo A); del mismo modo, el Dr. Pletsching y Mr. Zar pertenecían a un segundo grupo dispar (grupo B), mientras que el Dr. Stetson y Mr. Landsteiner pertenecían a un tercer grupo sanguíneo (grupo O) los cuales denominó A, B y O. Para explicar el fenómeno de aglutinación de eritrocitos, Landsteiner postuló que dos antígenos diferentes, A y B, se encuentran en la superficie de los glóbulos rojos y los anticuerpos naturales contra estos antígenos se encuentran en el plasma de individuos que no los expresan (Ley de Landsteiner) [1].

Tabla 1. Resultados del experimento de Karl Landsteiner [1]

Suero	Eritrocitos					
	Dr. St.	Dr. Plee	Dr. Sutrl	Dr. Erdh	Mr. Zar.	Mr. Land
Dr. St.	-	+	+	+	+	-
Dr. Plee	-	-	+	+	-	-
Dr. Sturl	-	+	-	-	+	-
Dr. Erdh	-	+	-	-	+	-
Mr. Zar	-	-	+	+	-	-
Mr. Land	-	+	+	+	+	-

Como especie, el tener más de un grupo sanguíneo pudiera representar una ventaja evolutiva. Si algún microorganismo tuviera un oligosacárido en su superficie que fuera similar al oligosacárido asociado con uno de los grupos sanguíneos ABO, los sujetos con ese tipo de sangre probablemente no desarrollarían una respuesta inmune vigorosa a ese patógeno, ya que lo reconocería como propio. Por lo tanto, serían susceptibles a ese patógeno, mientras que las personas con un tipo de sangre diferente serían menos susceptibles y por lo tanto, con más probabilidades de sobrevivir a dicha infección.

Por otro lado, se conocen más de 300 especificidades de grupos sanguíneos presentes hasta ahora en 43 sistemas de grupos sanguíneos reconocidos por la Sociedad Internacional de Medicina Transfusional [10]. Los mecanismos moleculares responsables de estos polimorfismos son diversos, aunque la mayoría representan polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que codifican sustituciones de aminoácidos. Otros mecanismos incluyen delección completa de genes; delección de uno o más nucleótidos o exones, y duplicación de secuencia, que introducen cambios en el marco de lectura; mutación sin sentido; recombinación intergénica entre genes estrechamente ligados, dando lugar a genes híbridos y proteínas híbridas; y variaciones de un solo nucleótido en la región promotora de un gen de grupo sanguíneo. Los fenotipos nulos, en los que no se expresan antígenos de un sistema de grupo sanguíneo, proporcionan buenos ejemplos del efecto de inactivar la expresión de un grupo sanguíneo [11].

### **III. El locus ABO**

La teoría de las bases genéticas del sistema de grupo sanguíneo ABO, fue propuesto inicialmente por el Felix Bernestein en 1924 [12], al describir el modelo trialélico, sentando las bases del locus genético ABO, señalando que los alelos codominantes son A y B y el alelo recesivo el O. De esta manera ocurre la expresión de los alelos A o B en sus respectivos antígenos de superficie A o B, pero no habrá expresión antigénica de los alelos de O (Tabla 2). Esto explica la posibilidad de que una pareja del grupo A o B heterocigotos, pueden tener descendencia del grupo O [13].

Tabla 2. Combinaciones genotípicas y fenotípicas del grupo ABO

a) Fenotipos y genotipos de ABO

Fenotipo	Genotipo	Antígeno
O	OO	No A ni B
A	AO, AO	A
B	BO, BB	B
A,B	A,B	A y B

b). Combinaciones genotípicas ABO posibles

Genotipo	<b>OO</b>	<b>AA</b>	<b>BB</b>	<b>AO</b>	<b>BO</b>	<b>AB</b>
OO	OO	AO	BO	AO OO	BO OO	AO BO
AA	AO	AA	AB	AA AO	AB AO	AA AB
BB	BO	AB	BB	AB BO	BB BO	AB BB
AO	AO OO	AA AO	AB BO	AA, AO OO	AO BO OO AB	AB AA BO
BO	BO OO	AB AO	BB BO	OO AO BO AB	OO BO BB	AB BB AO
AB	AO BO	AA AB	BB AB	AO AB BO AA	AB BB AO BO	AA BB AB

En 1990, Yamamoto, secuenció el gen ABO, que codifican la transferasa A:  $\alpha$ 1,3-N-acetilgalactosaminiltransferasa y la transferasa B:  $\alpha$ 1,3-galactosiltransferasa), para los grupos A y B, respectivamente (Tabla 3). El gen se ubicó en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34.1-q34.), con una extensión de 18 kpb, y un marco de lectura abierto (ORF) de 1062 pb. Posee 7 exónes, los exónes 1 a 5 codifican para la región amino terminal, región transmembrana y el 9% de la región catalítica. Los exónes 6 y 7 codifican para el 77% de la proteína y el 91% de la región catalítica, el tamaño de los exones varía de 28-691 bp. Cumple la regla de consenso del splicing GT-AG, muestra secuencias repetitivas en la región 3'UTR y el tamaño de exón de 28 a 688 bp. La actividad del promotor reside en la secuencia justo río arriba (5') del

sitio de iniciación de transcripción y contiene cajas TATA y CAAT; es rico en CG y el elemento potenciador localizado río arriba [3].

La herencia del grupo ABO, es mendeliana autosómica codominante (A y B) y recesiva (A y B sobre O). Hay cinco alelos comunes: A1, A2, B, O1 y O2, que dan lugar a la expresión de los cuatro grupos sanguíneos O, A, B y AB, y más de 300 alelos no comunes. El alelo A codifica la N Acetil  $\alpha$ 1-3N Galactosaminiltransferasa, y el alelo B la  $\alpha$ 1-3 N Galactosiltransferasa ambas de 354 aminoácidos [14]. La secuencia es altamente conservada en varios organismos por ejemplo en varias especies de primates [15].

Tabla 3. Descripción genética del locus ABO [14].

Gen ABO alelos A, B y O	- Transferasa A: $\alpha$ 1,3-N-acetilgalactosaminiltransferasa. - Transferasa B: $\alpha$ 1,3-galactosiltransferasa)
Localización	9q34.1-q34.2
Exones (n)	7
Codón de inicio	Exón 1
Codón de parto	Exón 7
Gene ID	28
Secuencia LRG	NG_006669.1 (genómica). NM_020469.2 (transcrito)
Alelo de referencia	ABO*A1.01
Símbolo ISBT	001
Antígenos (n)	4

Respecto a su ubicación en la membrana eritrocitaria, el exón 1 codifica hacia la región citoplasmática. El exón 2, codifica la región transmembrana (AA residuales 17±37). La porción tronco del carbohidrato es codificado por los exones 3 a 5; mientras que los exones 6 y 7 codifican el 77% de la región codificante y el 91 % de la proteína transferasa soluble del sitio catalítico activo, mientras que la porción N-terminal de la proteína soluble (AA residual 54) es codificada en el exón 7, donde se incluyen las variantes para cada transferasa [16, 17].

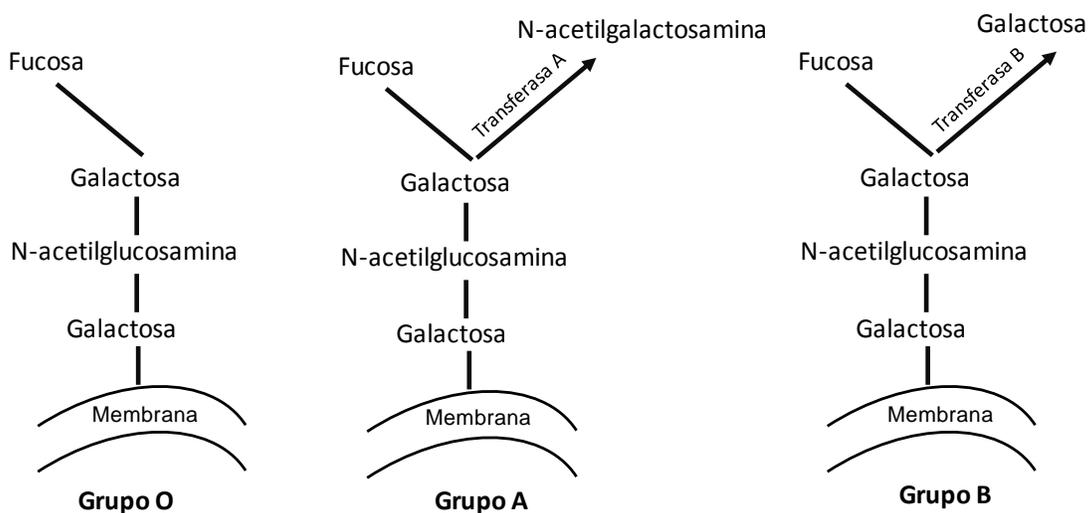
Por otro lado, el locus H (FUT1), del sistema H, se ubica en el cromosoma 19q13.33, codifica para dos transcritos, FUT1-201 y FUT-701, cada uno con cantidad de exones y ORF distintos (4 exones y ORF 4246 y 5 exones y ORF 3992 bp, respectivamente) [18]. Estos se encuentran estrechamente ligados al locus SE (FUT2), que codifica a una fucosiltransferasa específica de expresión en diversos epitelios o tejidos, hecho que determina la condición de secretor [18].

#### IV. Los oligosacáridos.

Los oligosacáridos son moléculas constituidas por monosacáridos, que contienen entre 4 a 15 unidades, unidos por enlaces covalentes, algunos contienen nitrógeno (N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina), otros pueden tener grupos metilo en su átomo de carbono terminal (fucosa). Los oligosacáridos se encuentran en el exterior de la membrana celular, en una estructura llamada glucocáliz. Ellos se pueden unir a proteínas (glicoproteínas) o lípidos (glicolípidos). Los oligosacáridos tienen una función relevante en el sistema inmunológico. Al principio del desarrollo, el sistema inmune aprende a reconocer los oligosacáridos en el exterior de sus células y a identificarlos como propios y no desarrollar una respuesta inmune ante su presencia.

En un glóbulo rojo, se encuentran entre 1 y 2 millones de estos oligosacáridos que están unidos a la proteína de la banda 3, que es un transportador de aniones. Adicionalmente, 500.000 oligosacáridos están unidos al transportador de glucosa, la proteína que permite que la glucosa entre a la célula. Mientras que aproximadamente 500.000 oligosacáridos se unen a lípidos y, por lo tanto, forman parte de las moléculas de glicolípidos (figura 1)

Figura 1. Oligosacáridos involucrados en la expresión ABO



#### V. Locus ABO y oligosacáridos.

La hipótesis de la vía biosintética de los antígenos ABO se basa en el dogma central ABO, donde los antígenos A y B son producidos a partir del mismo precursor, el antígeno H, el cual es abundante en los sujetos del grupo O. Los antígenos A y B son formados por la acción de la glicosiltransferasa codificada por los alelos de locus genético ABO. De esta manera el antígeno del grupo A, se representa por la transferasa A (GalNAc  $\alpha$ 1-3 (Fuc  $\alpha$ 1-2) Gal-, cuyo azúcar inmunodominante es la GalNAc (N-acetil-D-galactosamina), teniendo la GalNAc la terminación -NHCOCH<sub>3</sub> en la posición C2.

El antígeno B, se representa por la transferasa B (Gal  $\alpha$ 1-3 (Fuc  $\alpha$ 1-2) Gal-, con azúcar inmunodominante es la D-galactosa y la galactosa tiene la terminación -OH en la posición C2.

Existen otras transferasas con actividad o especificidad  $\alpha$ 1-3 Gal(NAc), que sintetizan al epítotope  $\alpha$ 1-3 Gal (Gal  $\alpha$ 1-3 Gal  $\beta$ 1-4 GlcNAc-), como es el isoglobósido 3 sintetasa para sintetizar a la ceramida igb3o (Gal  $\alpha$ 1-3 Gal  $\beta$ 1-4 GlcCer-) y la sintetasa glicolípida de Forssman que sintetiza al antígeno Forssman (GalNAc  $\alpha$ 1-3 GalNAc  $\beta$ 1-3 Gal  $\alpha$ 1-4 Gal  $\beta$ 1-4 GlcCer-).

Los alelos A y B difieren en siete sustituciones de nucleótidos (4 AA: R176G, G235S, L266M, G268A) en el dominio catalítico, que determinan la especificidad de la glicosiltransferasa. Con dos sustituciones (Leu266Met y Gly268Ala), que son las responsables de la especificidad del sustrato, independiente de cada transferasa (ver Tabla 4)

- Transferasa A: arginina (R), glicina (G), leucina (L), y glicina (G) en los codones 176, 235, 266, y 268.
- Transferasa B glicina (G), serina (S), metionina (M) y alanina (A) en los codones 176, 235, 266 y 268.

Los alelos fueron nombrados siguiendo la nomenclatura no oficial descrita por Yamamoto (<http://www.bioc.aecom.yu.edu/bgmut/abo.htm>) seguido entre paréntesis, de los nombres originales dados por los autores que describieron el alelo por primera vez.

En todas las poblaciones estudiadas, están presentes los alelos O01 y O02, aunque en proporciones variables. Aparte de estos dos alelos O principales, se han descrito varios alelos más. Entre los alelos poco frecuentes, incluso si algunos se han informado en una sola población, no pueden considerarse específico de la población. Por ejemplo, el alelo O26 se encontró originalmente sólo en vascos, pero más tarde se informó en una población alemana.

El alelo A101, es el alelo de referencia. El alelo B101 difiere de A101 por la sustitución de siete bases que codifican la secuencia en nt 297, nt 526, nt 657, nt 703, nt 796, nt 803 y nt 930. Cuatro de esas sustituciones (nt 526, 703, 796 y 803), resultan en cambios de AA (residuos 176, 235, 266 y 268), que explican la diferencia en la actividad y la especificidad del donante de nucleótido-azúcar de la transferasa A y B (Tabla 4).

Los alelos O difieren de los alelos A (A101), por la deleción de una base cerca de la terminación 5', que genera el cambio de guanina en la posición 261 (nt261, AA87) y se denomina alelo O01. Este cambio provoca la pérdida del marco de lectura en la traducción de casi toda la proteína con pérdida de la actividad enzimática. Cuando se presentan varias sustituciones de nucleótidos, además de la eliminación de un SNP, se genera el alelo O02 y otros alelos más, que provocan la abolición de la actividad de la transferasa A codificada, con dos sustituciones de AA (R176G y G268R).

La elevada divergencia entre los alelos ABO facilita la detección de alelos recombinantes (recombinantes entre A101 u O01 y O02 o entre B101 y A101 u O01) y, además, permite que la región donde tuvo lugar el supuesto evento de cruce se reduzca a decenas de bases. Obviamente, la recombinación entre alelos muy similares en la región analizada (como O01 y A101) no se puede detectar. En los alelos recombinantes descritos se han detectado los alelos parentales. La recombinación como generador de variabilidad en el ABO no debería ser excepcionalmente alta, porque la tasa de recombinación local es ligeramente inferior al doble del promedio de todo el genoma de acuerdo con el mapa genético reciente, donde las tasas de recombinación se estimaron a lo largo del genoma comparando distancias genéticas en una gran cantidad de personas.

Existen diferentes eventos moleculares que dan lugar a las variantes alélicas de ABO, (ver Tabla 4), por ejemplo:

- Mutaciones sin sentido: A202 (R352W), Ax01 (F216I), Bx03 (W181R).
- Mutaciones en el marco de lectura: Inserción de nucleótidos, Ael01 (804insG) Bw20 (816insG).
- Deleción de nucleótidos O01 (216delG). A206 (0161delC). Ael03 (804delG)
- Mutaciones en sitio de splicing: B303. Ael04
- Mutaciones en el codón de inicio: Aw13 M1T)
- Combinación de mutaciones: A302 (V277M y 1061delC). Aw07 (P156L, R198W y 1061delC),

Tabla 4. Cambios en los alelos del locus ABO

Exón	6					7										
Nucleótido	261	297	467	526	646	657	681	703	771	796	802	803	829	871	930	1060
<b>Alelos A</b>																
A101	G	A	C	C	T	C	G	G	C	C	G	G	G	G	C	C
A102	*	*	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
A201	*	*	T	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	Δ
A301	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	A	*
AX01	*	*	*	*	A	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>Alelos B</b>																
B101	*	G	*	G	*	T	*	A	*	A	*	C	*	*	A	*
B301	*	G	*	G	*	T	*	A	*	A	*	C	*	*	A	T
<b>Alelos AB</b>																
cis-ABO01	*	*	T	*	*	*	*	*	*	*	*	C	*	*	*	*
B(A)01	*	G	*	G	*	*	*	*	*	A	*	C	*	*	A	*
<b>Alelos O</b>																
O01	Δ	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
O02	Δ	G	*	*	A	*	A	*	T	*	*	*	A	*	*	*
O03	*	G	*	G	*	*	*	*	*	*	A	*	*	*	*	*
Cambio de AA	Marco de lectura	Sin cambio	P156L	R216I	F261I	No cambio	No cambio	G235S	No cambio	L266M	G268R	G268A	V277M	D291N	No cambio	Marco de lectura

El catálogo sobre las bases moleculares de los alelos ABO descritos a la fecha, se pueden consultar en la página electrónica de la Sociedad Internacional de la Transfusión Sanguínea, a las cuales el lector podrá tener acceso libre para su consulta y se actualiza periódicamente.

[https://www.isbtweb.org/fileadmin/user\\_upload/Working\\_parties/WP\\_on\\_Red\\_Cell\\_Immunogenetics\\_and/001\\_ABO\\_Alleles\\_v1.2.pdf](https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Working_parties/WP_on_Red_Cell_Immunogenetics_and/001_ABO_Alleles_v1.2.pdf)

Si se excluye el alelo O03, todos los alelos O humanos no funcionales observados en diferentes poblaciones estudiadas comparten la delección de un solo nucleótido que ocurre en la posición 261 del exón 6. Es poco probable que tal delección ocurriera exactamente en la misma posición en más de una vez durante la evolución humana, especialmente porque no se encuentra en un contexto de alta tasa de mutación, como un tramo de poli (G). De hecho, raras veces se observan delecciones puntuales entre los alelos humanos: entre todos los alelos ABO humanos reportados hasta ahora, solo ha ocurrido en un caso (Ovar.tlse20), que presenta una delección puntual en el intrón 6, siete alelos (A201, 37 A206 (Av1), 10 A302, 38 Aw01, Aw03, Aw05,6 y Aw0714) comparten un punto de delección en el nucleótido 1060 en el exón 7 y el alelo Ael0313 tiene una delección puntual en el nucleótido 804 en el exón 7.

## **VI. El grupo ABO comparativo con otras especies.**

Los antígenos ABO también son polimórficos en otros primates, con los mismos dos cambios de aminoácidos responsables de la especificidad A y B en todas las especies [19]. Si esta recurrencia de los antígenos A y B es el resultado de un antiguo polimorfismo mantenido en todas las especies o debido a numerosos casos más recientes de evolución convergente, ha sido debatido durante décadas, con un consenso actual en el apoyo de la evolución convergente [20].

La sustancia ABH está presente en varias especies no humanas, siguiendo el modelo trialélico propuesto por Bernestein[12], que también aplica los primates no humanos originarios del nuevo y viejo mundo. El orangután y el chimpancé, presentan sustancia de grupo tanto en los eritrocitos como en sus secreciones, aunque con diferencias en la secuencia de nucleótidos, pues en el gorila, la cantidad de antígenos presentes en los glóbulos rojos es considerablemente menor que en las otras especies antropoides.

Los grupos sanguíneos A y B resultan de un polimorfismo entre especies relacionadas lejanamente y ha permanecido bajo selección equilibrada durante decenas de millones de años; hasta la fecha, el único ejemplo de este tipo en homínidos y monos del Viejo Mundo fuera del complejo mayor de histocompatibilidad [19].

En casi todos estos primates, los anticuerpos están presentes en el suero del animal para el cual los antígenos correspondientes están ausentes, dando apego al cumplimiento de la Ley de Landsteiner [19].

La actividad de las transferasas A y B se encuentra en diferentes mamíferos; los genes ABO están presentes en el ADN genómico de varios mamíferos, que pueden explicar esas actividades enzimáticas. Respecto al locus ABO, se han identificado las cuatro sustituciones de aminoácidos que discriminan en el humano las transferasas A y B humanas (AA 176, 235, 266 y 268).

La presencia de los antígenos A y B es el resultado de un antiguo polimorfismo mantenido en todas las especies. Sin embargo, la variación genética en humanos y gibones, así como en monos del Viejo Mundo, respaldan la hipótesis de un antiguo polimorfismo multialélico del cual algunos alelos son compartidos por descendencia entre especies. Estos resultados demuestran que los alelos A y B son el resultado de un polimorfismo transespecífico entre especies relacionadas lejanamente y ha permanecido bajo selección equilibrada hasta la fecha. En la comparación de las secuencias de nucleótidos de estos alelos, existen grandes diferencias entre ellos. Estas diferencias corresponden al tiempo de divergencia de unas decenas de millones de años, que es inusualmente grande para una divergencia alélica humana bajo evolución neutral.

En los primates modernos, se observan diferencias en alelos de ABO, inclusive dentro de la misma especie, con variaciones en las secuencias de nucleótidos. El chimpancé presenta diferentes variantes del alelo A; el

gorila presenta diferentes variantes alélicas de B, el orangután presenta alelos A, con al menos tres variantes alélicas. El macaco presenta alelos A y el Babón presente alelos A y B [19, 20].

Los chimpancés carecen del alelo B, mientras que los gorilas carecen de los alelos A y O. Los dos alelos O caracterizados en chimpancés son totalmente diferentes de los observados en humanos, lo que indica que los alelos silenciosos O aparecieron de forma independiente durante la evolución de los humanos y los chimpancés (Tabla 5). Por lo que es posible que en el linaje el alelo O01 no sea el más antiguo, pero si así se considerara, no puede establecerse como un linaje fundacional en humanos[19].

Tabla 5. Alelos ABO en primates

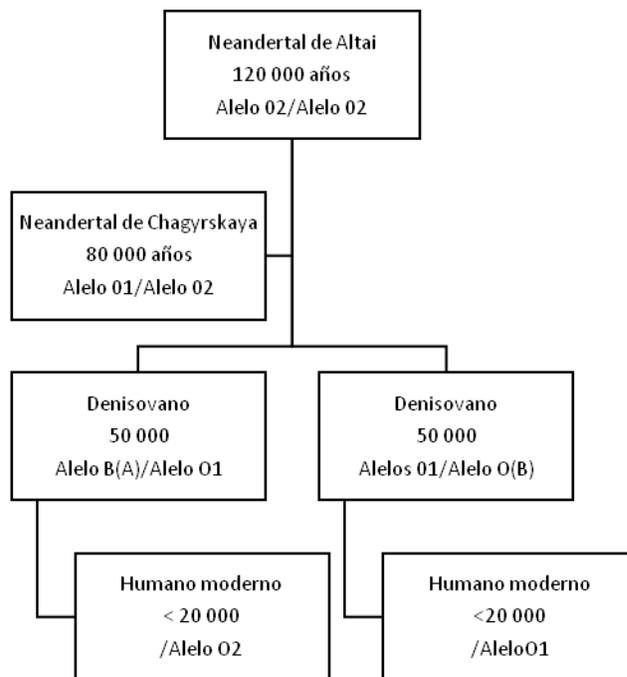
Primate	Alelo
Chimpancé	A1, A2, O
Gorila	B
Orangután	A, B
Gibón	A, B
Mono Rhesus	A, B, O
Macaco come cangrejos	A, B, O
Babón	A, B, O

Situación similar es el caso del alelo O03, que no se encuentra entre las ramas más profundas de la genealogía del gen ABO. Debido al evento recombinante complejo que lo genera, hace que O03 sea necesariamente más reciente que los otros alelos. La evolución del sistema ABO, más allá de la dinámica de mutación y recombinación de las tres ramas principales, muestra raíces extremadamente largas en el linaje humano (5-6 millones de años), aproximadamente a la misma edad que el momento de la separación con el linaje del chimpancé.

## VII. Filogenia del género homo.

No es la intención polemizar sobre el origen del género homo, equivalentes o antecesores; pero en las tres especies que incluyen al hombre moderno, al hombre de Neandertal y al Denisovano, debemos entender las limitaciones en las presunciones o conclusiones obtenidas a partir de un número mínimo de sujetos donde se han obtenido escasas muestras de estos antecesores para su estudio. En el análisis de estas muestras, se han identificado los alelos ABO en sujetos Denisovano y Neandertal, recolectados en sitios geográficos específicos como el Neandertal del este, que presenta el mismo alelo O2 (pero con diferentes antecedentes de haplotipos) y un alelo O1 compartido con el posterior Neandertal de Vindija (Croacia) y que se encuentra en los humanos modernos de Asia oriental [21]. Las variantes del grupo O de los Denisovano no se comparten directamente con los Neandertales ni con los humanos modernos (Figura 2).

Figura 2. Alelos de grupo O en tres especies del género homo[21].



Hay dos variantes Neandertales del alelo O (O1 y O2), una de estas variantes se comparte con un Neandertal europeo, que es un heterocigoto para esta variante O1 y una variante cis-AB poco común. El Denisoviano es heterocigoto para dos variantes del alelo O1, similar al humano moderno. La variante del alelo O2 del Neandertal siberiano está en baja frecuencia en el europeo moderno y del sudeste asiático. La variante del alelo O1 del Neandertal siberiano y europeo también se encuentra en muy baja frecuencia en los asiáticos orientales modernos. Las afinidades similares entre ambos individuos Neandertal sugieren una ascendencia compartida entre la población Neandertal de Altai y de Vindija. Sin embargo, el locus ABO es una excepción, lo que sugiere que los Neandertales son más diversos en el locus ABO que en otras regiones

del genoma. Dado que ni los individuos Vindija ni Altai fueron parte de la población que se cruzó directamente con los humanos modernos, la explicación más consistente para este patrón es que estos dos alelos se mantuvieron en la población Neandertal o poblaciones que cruzado con humanos modernos, conservando un haplotipo de mayor diversidad relativa que otros elementos del genoma. Si este fuera el caso, estos diversos haplotipos probablemente se retuvieron en diferentes poblaciones de Neandertales mediante el equilibrio de la selección, que se espera que mantenga la diversidad ancestral mucho más tiempo que regiones neutrales del genoma, al igual que la selección equilibrada mantiene la variación ABO en los humanos modernos.

El alelo O02 es el alelo más antiguo en el humano que alberga la deleción de un solo nucleótido, por lo cual es diferente de los alelos funcionales A101 y B101. Durante este tiempo, el alelo O02 acumuló diversas mutaciones sin impacto funcional porque es un alelo nulo. En ese contexto, todos los demás alelos que comparten esta deleción con O02 deben ser más recientes y podrían haberse transferido del linaje O02 al linaje O01 ya sea por recombinación entre O02 y A101 o por conversión entre los dos alelos anteriores. Sin embargo, río arriba del exón 6, las secuencias de O01 y O02 son bastante divergentes, lo que sugiere que la conversión génica es el mecanismo más probable para la presencia de D261 en O01. La transferencia de la deleción del alelo A101 creó un alelo intermedio que no se ha encontrado en ninguna población estudiada a la fecha. Posteriormente, apareció una mutación puntual en el intrón 6 (i784) en este alelo recombinante intermedio para crear O01.

Estos resultados sugieren que las muestras de los Neandertal estudiados, presentan los alelos de O O01y O02; es decir, estos sujetos eran del grupo sanguíneo O. El Denisovano, aunque se mezcló con el Neandertal, para el caso del grupo sanguíneo ABO, este espécimen presumiblemente aportó el alelo del grupo A o B.

Los análisis de los sistemas de grupos sanguíneos de Neandertales y Denisovianos han contribuido a la comprensión de su origen, expansión y encuentros con el Homo sapiens (Tabla 6) [22]. Los polimorfismos del locus ABO, sus alelos ancestrales y de origen africano y un haplotipo del RH identificado actualmente en población de Oceanía, son la evidencia plausible de eventos de introgresión en los humanos antes de su expansión hacia el sudeste asiático. Una contribución adicional es la variabilidad reducida de muchos alelos y la posible presencia de enfermedad hemolítica del feto y recién nacido, lo que refuerza la noción de alta endogamia, demografía débil y peligro de extinción por la baja tasa de éxito reproductivo de los últimos Neandertales, dando a nuestra especie la gran oportunidad para difundirse hacia el resto de los continentes [22].

Tabla 6. Grupos sanguíneos fenotipos y genotipos del Neandertal y Denisovano

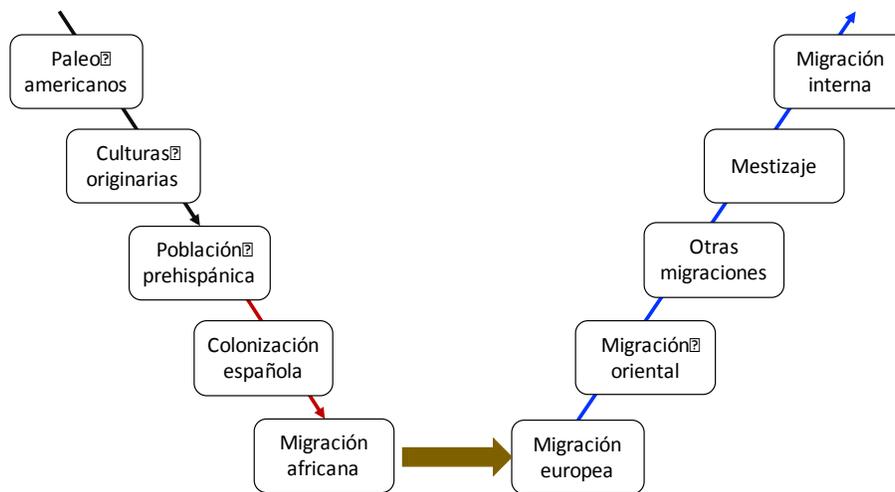
Homínido	Fenotipo probable	Genotipo							
		H Se	RhD	RHCE	Kell	Fy	Jk	S	Js
Denisovano pinky	O1, RhD, K-k+, Fya-b+, Jka+b-, S-s+, Jsa-b+	H/H, Se/Se	RHD*D/RH*D	RHCE*ce/RHCE*ce	KEL*02/*02	FY+02/*02	JK+01/+01	GYPB*04/*04	KEL*07/*07
Neandertal Chagyrskaya	A1, RhD parcial, Rhce parcial, K-k+, Fya-b+, Jka+b-, S-s+, Jsa+-b	H/H, se/se	RHD*DIII tipo 4/RHD*DIII tipo 4	RHCE*ceEK/RHCE*ce	KEL*02/*02	FY*02/*02	JK*01/*01	GYPB*04/*04	KEL*06/*06
Neandertal Vindija	B1, RhD parcial, Rhce parcial, K-k+, Fya-b+, Jka+b-, S-s+, Jsa+-b	H/H, Se/Se	RHD*DIII tipo 4/RHD*DIII tipo 4	RHCE*ceEK/RHCE*ce	KEL*02/*02	FY*02/*02	JK*01/*01	GYPB*04/*04	KEL*06/*06
Neandertal Altai	A1, RhD parcial, Rhce parcial, K-k+, Fya-b+, Jka+b-, S-s+, Jsa+-b	H/H, Se/Se	RHD*DIII tipo 4/RHD*DIII tipo 4	RHCE*ceEK/RHCE*ce	KEL*02/*02	FY*02/*02	JK*01/*01	GYPB*04/*04	KEL*06/*06

### VIII. Línea del tiempo en Mesoamérica.

La población de América ocurrió en un tiempo relativamente reciente (20 000 a 30 000 años). Debido a la baja densidad poblacional es muy poco probable que el Neandertal o Denisovano hayan cruzado el estrecho de Bering y se pueda identificar sus restos en América.

Con elementos en pro o en contra, la población de toda América, ocurrió en un periodo de tiempo o en una sola oleada migratoria o en diferentes oleadas migratorias, también hay diferencias en las velocidades con que cada grupo de primeros americanos (paleoamericanos) se distribuyeron en nuestro continente. Por otro lado, la colonización europea ocurrió con diferentes características regionales. Por ejemplo, para Mesoamérica, que corresponde a la parte central de México hasta Costa Rica, existen algunas peculiaridades en común, que sin tener concordancia cronológica o geográfica en las culturas primarias (olmeca, inca), hemos descrito en una línea de tiempo que también tendrá diferencias en su aparición cronológica o geográfica (Figura 2).

Figura 2. Línea de tiempo en la población en Mesoamérica



Desde el punto de vista antropológico, los alelos del grupo O, son utilizados para el seguimiento de las poblaciones y sus migraciones. La estrategia más común es mediante el estudio de las variantes alélicas del grupo O, en particular las menos frecuentes o comunes, puesto que lo permite la rastreabilidad de la población evaluada.

No existen diferencias significativas entre los grupos mesoamericanos y sudamericanos. Sin embargo, hay diferencias atribuibles a la deriva genética y los efectos del fundador en todo el continente americano. Curiosamente, en todas las poblaciones de América del Norte, está presente el mismo conjunto de haplotipos O1, O1v y O1vG542A, lo que sugiere que constituyen el principal grupo genético de la fundación de población de las Américas y que derivan de la misma fuente ancestral, apoyando parcialmente la hipótesis de la población fundadora única. Además, la presencia constante y restringida de la mutación G542A en los nativos americanos en comparación con las poblaciones de todo el mundo permite que se

utilice como marcador informativo de ancestría [23]. Tal es el caso del alelo O1V542, que por su muy baja frecuencia se utiliza como marcador poblacional para América [24].

Recordando que los dos alelos O son comunes en todas las poblaciones [23] y que el alelo O101 tiene la delección de G en nt 261 (261delG), comparada con A101. Que el alelo O201 difiere del alelo O101 por 9 substituciones de bases en nt 106, 188, 189, 220, 297, 646, 681, 771 y 829. Aunque se producen substituciones de los aminoácidos (Val36Phe, Arg63His y Pro74Ser), la misma delección (261delG) es la que afecta la actividad no funcional para los alelos O101 y O201. El estudio de los grupos sanguíneos y en especial de ABO, en los primeros pobladores de América o paleoamericanos, permite emitir las bases para las teorías de la población de América [23-26]:

- Al menos tres olas migratorias lingüísticas (Amerindia, Na-Dene y Aleutianos- esquimales)
  - La mayoría de las poblaciones americanas originales presentan 5 diversos mtDNA (A, B, C, D y X) y dos haplogrupos fundadores en el cromosoma Y (C y Q).
- Una sola ola migratoria lingüística: Familia amerindia
  - Un alelo único, microsatélite autosómico el locus D9S1120, del cromosoma Y, las variantes de mtDNA y alelos O02, O1v (G542A) y O01, están presente en todas las poblaciones nativas americanas, incluidas Na-Dene y Aleutianos-esquimales y grupos relacionados de Beringia occidental.
  - Que haya ocurrido en una sola ola migratoria de población, se apoya en el hecho de la distribución filogeográfica del alelo D9S1120 y del cromosoma Y y variantes mtDNA y alelos ABO\*O.01.75 (G542A) y O01.
  - Los Aleutianos- esquimales y Na-Dene representan la última expansión significativa de población en América.

La distribución geográfica de los grupos sanguíneos ABO, es diverso en América. En Norte América, las poblaciones esquimales son grupo sanguíneo A, B y O. Otros grupos y los Na-Dene son A y O. Los nativos americanos de América del Norte, Central y del Sur pertenecen casi exclusivamente al grupo O.

A favor de que ocurrieron múltiples olas migratorias es la ausencia de linajes predominantes compartidos entre las poblaciones nativas de Mesoamérica y América del Sur y la amplia distribución de los mismos tres haplotipos O en todo Estados Unidos [27]. El alelo O es de alta frecuencia en población americana con amplias diferencias.

- En América del Norte, las poblaciones de Na-Dene tienen grupo sanguíneo A y O, mientras que las poblaciones esquimales tienen grupos sanguíneos A, B y O.
- En contraste, el resto de las poblaciones de nativos americanos del norte, centro, y Sudamérica pertenecen casi exclusivamente al O grupo

- Los alelos de O de baja frecuencia, que no contienen G261 como alelo O silente O 03 (O<sup>2</sup>) es exclusivo de la población europea y en muy baja frecuencia en población sub-Sahariana

Existen diferentes hipótesis sobre la elevada frecuencia del grupo O en nativos americanos del norte, centro, y Sudamérica, pudiendo ser:

1. Efecto fundador durante el poblamiento inicial de las Américas [26]
2. Selección natural del grupo sanguíneo O que son más resistentes a agentes infecciosos que utilizan los antígenos A y B como receptores y producen anticuerpos anti-A y anti-B, que potencialmente los protegen contra agentes infecciosos que expresan Ag A y B.
3. La deriva genética relacionada con la reducción del tamaño de la población como consecuencia del contacto europeo.

El estudio ADN autosómico de los restos esqueléticos de los antiguos nativos americanos exhiben elevada alta frecuencia del grupo sanguíneo O, que puede reflejar un efecto fundador [26], una deriva genética asociada con la disminución histórica de la población o la selección natural en respuesta a las epidemias de viruela que ocurrieron después del contacto europeo. Las frecuencias de ABO en la población pre-contacto predomina el grupo O (proporción 0.967) y en menor medida el grupo A (0.033), reconociendo el bajo número de sujetos incluidos (n 15); para las poblaciones nativas americanas recientes, la frecuencia para los grupos A (0.120), B (0.014) y O (0.865). Las limitaciones en la interpretación de estos resultados son múltiples y cuestionan la utilidad de emplear los grupos sanguíneos en el estudio de poblaciones nativas y actuales [27].

La presencia del alelo ABO\*O.01.75 (O1V542), está presente en la población de Mesoamérica desde tiempos previos al contacto con los europeos. En el estudio de la diversidad de secuencias de los exones 6 y 7 de los alelos O en individuos del grupo sanguíneo O de diferentes poblaciones mesoamericanas comparados con poblaciones indígenas de Sudamérica y de grupos asiáticos (China, Corea y Japón), se documentó que en todas las poblaciones amerindias están presentes los haplotipos O01 y O02. A diferencia de los informes previos para América del Sur, las frecuencias observadas del haplotipo O02 son más altas que las del haplotipo O01 (excepto el grupo Cayapa) en contraste con los de las poblaciones mundiales. El haplotipo de baja frecuencia O1v (G542A) está presente en poblaciones mesoamericanas y sudamericanas. La presencia constante de la mutación G542A en todos los nativos de las poblaciones estadounidenses propone el empleo de G542A como marcador informativo de ancestría relacionado con el componente nativo americano (Tabla 7).

Tabla 7. Alelos de O en grupos amerindios.

Población	ABO*O01	ABO*O.01.75 (O1V542)	ABO*O02
Nahua (Guerrero)	0.200	0.240	0.560
Mazahua (Estado de México)	0.320	0.280	0.400
Maya (Yucatán)	0.180	0.290	0.530
Mestizo Mexicano (CDMX)	0.360	0.160	0.480
Cayapa (Litoral Ecuador)	0.530	0.040	0.430
Aymara (Bolivia)	0.270	0.130	0.600
Arara (Planicie baja Brasil)	0.030	0.300	0.670
Kayapo (tierras planas Brasil)	0.160	0.400	0.440
Yanomami (Venezuela, Brasil)	0.090	0.560	0.350
Prakana (tierras indígenas Brasil)	0.350	0.210	0.440
Aymara (Chile)	0.350	0.120	0.530
Huilliche (Chile)	0.190	0.110	0.700
Ohlone (San Francisco, USA)		0.070	
Tlingit (Alaska)		0.130	
Japonés	0.510	0.000	0.490
Chino	0.600	0.000	0.400
Coreano	0.640	0.000	0.360

En todas las poblaciones estadounidenses, está presente el mismo conjunto de haplotipos ABO\*O01, ABO\*O02 y ABO\*O.01.75 (O1V542), lo que sugiere lo siguiente: que las poblaciones de las Américas constituyen el principal grupo genético de la fundación; que derivan de la misma fuente ancestral, apoyando parcialmente la hipótesis de la población fundadora única [26]. Además, la presencia constante y restringida de la mutación G542A en los nativos americanos en comparación con las poblaciones de todo el mundo permite que se utilice como marcador informativo de ancestría [23].

Otro ejemplo de distribución geográfica y cultural en el estudio poblacionales de los grupos sanguíneos es el alelo DI\*A, donde su frecuencia es más elevada en poblaciones amazónicas. En contraste, DI\*A, su frecuencia es extremadamente baja en las poblaciones subártica, fueguina, panameña, chaqueña y yanomama. Esta distribución desigual se correlaciona con el idioma, lo que sugiere que la divergencia lingüística fue una fuerza impulsora en la expansión de DI\*A entre los nativos americanos, mientras que la ausencia de DI\*A en hablantes circumpolares esquimales-aleutianos y na-denés fue consistente con un evento migratorio tardío confinado a América del Norte. La distribución de DI\*A en áreas subtropicales

indica que los intercambios de genes y cultivos fueron más intensos dentro que entre ecozonas [25]. Estos datos refuerzan la utilidad de los marcadores genéticos de grupo sanguíneo en la antropología biológica, como es la expansión del polimorfismo genético del grupo sanguíneo de Diego en los nativos americanos como evidencia de una fuerte evidencia de la combinación de genes y culturas [25].

### **IX. Ascendencia continental en encuestas de poblacionales**

Con el ejemplo de la población de Mesoamérica, luego de la llegada de los europeos, millones de nativos americanos perecieron, es posiblemente el colapso de población humana más drástico jamás registrado [28]. A través de una trata de esclavos llevada a cabo a una escala sin precedentes, millones de africanos fueron transportados por la fuerza a las Américas, como ha sido descrito en la ruta de esclavo [29]. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurrió para el resto de América, la mayor migración forzada de África hacia América, no llegó directamente a México, hicieron escala previa en la Islas del Caribe, mientras que otros fueron llevados directamente a Brasil [29]. Por otro lado, millones de personas de Europa y otros continentes optaron por reasentarse en el Nuevo Mundo, principalmente en busca de una vida mejor. Estos eventos han dado forma a la diversidad genética del continente. En algunas regiones, los nativos fueron reemplazados casi en su totalidad por europeos o africanos. En otros lugares, la superposición de estas tres poblaciones continentales brindó la oportunidad de mezclarse. Esta mezcla ha sido más extensa en las áreas de colonización ibérica que en las colonizadas por los británicos, posiblemente influenciada por los rasgos sociales que distinguen estas dos amplias áreas de expansión colonial europea. A pesar de estas diferencias, la colonización europea en América fue fuertemente patriarcal y con un marcado dominio de los europeos sobre los nativos americanos y africanos. La firma genética más prominente de esta historia es el sesgo sexual generalizado en la mezcla documentada por estudios genéticos en todo el continente.

Hoy la América nuestra tiene un mosaico multicultural, multiétnico, lingüístico donde las regiones geográficas, más allá de las fronteras políticas que delimitan las naciones, la proporción de la mezcla poblacional se reporta sobre la base de estudios genéticos o de autopercepción [30]. Por ejemplo, la cantidad de población afro-americana en Dominicana, Brasil o Colombia, varía del 20 al 60 % (Tabla 8) mientras que para naciones como Chile, Argentina o México son cifras mucho menores. Sin embargo, sería una visión muy simple si se acepta que la frecuencia de los grupos ABO o Rh, depende de estas tres raíces de nuestro mestizaje (indígena, europeo y africana). Este tema es de mayor complejidad sociodemográfica. Al igual que otros países de América Latina, en particular de la costa del pacífico, las migraciones de países orientales (China, Japón, Corea), se dio con mucha intensidad desde inicios del siglo XIX, disminuyó a

mediados del siglo XX, por efecto de la Guerra Mundial, para retomar fuerza en décadas recientes. Esta historia se repite en cada región, por ejemplo, la migración de Barcelonettes (Francia) o de Chipilo (Italia), la comunidad judía o sirio-libanesa; además de grupos muy reducidos como los menonitas, que inicialmente arribaron al norte de la República Mexicana.

Tabla 8. La diversidad poblacional de América Latina[30]

Nación	Genética (%)		
	Nativa	Europea	Africana
Canadá	3	97	
USA	3	87	10
Groelandia	75	25	
Costa Rica	35	60	5
Guatemala	50	45	5
México	47	45	8
Argentina	37	58	5
Bolivia	75	25	
Brazil	12	65	22
Chile	43	55	2
Colombia	35	42	23
Ecuador	45	47	8
Perú	78	18	4
Cuba	4	76	20
Dominicana	15	25	60

La ancestría representa una complejidad particular donde se combina desde la autopercepción del individuo, la diversidad de los marcadores genéticos empleados para su estudio, además de la identidad sociocultural del grupo bajo estudio [30]. Ante tal diversidad de variables, se le ha dado más valor e importancia a la ancestría sociocultural que la considerada desde el punto de vista de genética poblacional. Un ejemplo interesante es la evidencia de la mezcla poblacional reportada a partir de los diferentes estados de la República Mexicana, aunque igual situación se presenta para el resto de América Latina, donde se observan notorias diferencias para definir la ancestría al emplear marcadores paternos y maternos (Tabla 9).

Tabla 9. Ancestría paterna y materna por diferentes regiones de la república mexicana [31].

Estado	Nativo(%)	Europeo(%)	Africano(%)	Euroasiático(%)	Región	Ancestría	NRV	mtDNA
Chihuahua	89	7	3	1	Norte	Nativo	16.1	89.6
Durango	96	4				Europeo	81.7	9.3
Sinaloa	88	8		4		Africano	2.2	1.1
Aguascalientes	91	5	1	3	Oeste	Nativo	20.0	89.2
Jalisco	87	8	4	1		Europeo	73.1	7.9
Veracruz	98	2				Africano	6.9	3.0
Yucatán	97	1	2		Centro-sur	Nativo	47.5	96.4
Guerrero	95	3	2			Europeo	48.7	2.2
Oaxaca	96	3	1			Africano	3.8	1.4
Chiapas	97	1	2		Sureste	Nativo	37.0	97.5
						Europeo	58.0	0.1
∑Total	92.9	4.4	1.9	0.8		Africano	4.9	2.5

La diversidad de los haplotipos en nativos mexicanos, es un reflejo de la influencia de los orígenes geográficos de los conquistadores españoles. La relación genética del haplotipos R1b es más cercana a los de las regiones de Andalucía, Castilla La Mancha, Cataluña y Baja Navarra (Francia). En otra área de la misma zona (Ixmiquilpan) están más emparentados con los españoles de Madrid y Ciudad Real; los nativos de otra área (Panñhé y Tutotepec) están estrechamente relacionados con los franceses y otros (Zimapán) muestran similitudes con los de Jaén de la región centro-sur de España.

En conclusión, la diversidad de haplotipos en la población mestizo-mexicana es igual de alta que en otras poblaciones, aunque con diferencia en los haplotipos identificados, incluyendo otros no reportados anteriormente. Existe mayor frecuencia de marcadores de ascendencia amerindia en individuos de la región central de México que en los de la Ciudad de México y las áreas costeras. Estas diferencias podrían deberse a un asentamiento heterogéneo de comunidades indígenas en el país, con una mayor concentración en comunidades en la región central.

Para la Ciudad de México, sobre la base del análisis de STR (fragmentos cortos de repetición, por sus siglas en inglés) del cromosoma Y, ha sido posible confirmar el origen cosmopolita de la población del Valle de México, con alta diversidad a pesar del pequeño número de portadores de muestras de estos linajes. Existen mayor proporción que el promedio nacional del linaje R1b que es de origen europeo. Se ha detectado la presencia de los dos principales linajes amerindios fundadores: QL54 (× M3) y M3, que se traduce en la presencia de poblaciones mestizas con diferentes proporciones ancestrales [31].

Toda esta información demuestra que existe una amplia variabilidad genética en la población americana actual, que se refleja en los marcadores de los alelos de ABO o de los genes paternos o maternos. Esta variabilidad, es común a la población mundial, lo que nos hace distintos es la frecuencia con que los

marcadores generales y específicos se hacen presentes en cada grupo cultural o social. Es decir, el empleo del estudio del locus ABO como marcador poblacional, es complementario a los estudios de HLA o del cromosoma Y o del ADN mitocondrial [32].

La muestra se sujetos que se incluyen en los diferentes reportes de la literatura, presentan como la variable más importante de sesgo en el estudio de los alelos del locus ABO. Para el caso de los homínidos, las muestras biológicas empleadas para el estudio del Neandertal y Denisovano, son 4-5 sujetos [21]. En las muestras de los primeros americanos o de culturas primarias (olmeca, inca), son también escasas. Cierto es que, para el humano moderno, se han incluido algunos grupos poblacionales más amplios, pero que ya no representan la ancestría originaria, hay evidencia de mestizaje en mayor o menor grado.

#### X. Distribución poblacional del grupo ABO.

Otro tema adicional, es que los donantes de sangre tampoco representan a la población en general. Están sesgados luego de haberse autoseleccionado para acudir a donar, fueron tamizados en las diferentes etapas de la donación y al final, quedan en la mayoría de los casos aquellos que concluyeron en donar sangre o componentes. Es decir, son población sana. La mayoría los reportes de grupo sanguíneo a nivel mundial, son datos provenientes de las bases de datos obtenidos en donantes de sangre (Tabla 10). Cuando se consideran las regiones del mundo, en la población de Europa y Asia, se encuentran las prevalencias más bajas del grupo O (38.79% y 39.17%, respectivamente). En Europa y Oceanía, se encuentran las prevalencias más elevadas del grupo A (41.8% y 38.0%), En Asia y África, la prevalencia más alta del grupo B (25.36% y 17.93%) y finalmente la prevalencia más elevada del grupo AB, se reporta en las regiones de Asia y Europa (7.0% y 6.01%). Respecto a la condición RhD negativo se reporta en Europa y Oceanía (15.29% y 13.13 %), mientras que las bajas en América y Asia (7.63% y 3.24%, respectivamente).

Tabla 10. Distribución mundial de grupo sanguíneo ABO y RhD negativo por regiones (%)  
(promedio/amplitud) (<http://www.rhesusnegative.net/themission/bloodtypefrequencies>, [33])

Región	Grupo ABO				RhD negativo
	A	B	AB	O	
África	27.78 (18.90 a 40.0)	17.93 (11.0 a 23.86)	3.82 (1.0 a 6.0)	50.51 (42.0 a 65.0)	5.99 (2.61 a 15.0)
América	29.14 (8.80 a 42.0)	10.59 (2.98 a 26.0)	2.53 (0.52 a 7.0)	57.73 (40.0 a 86.80)	7.63 (1.45 a 19.50)
Asia	28.52 (17.0 a 50.0)	25.36 (10.0 a 39.92)	7.0 (3.0 a 9.97)	39.17 (28.0 a 80.0)	3.24 (0.23 a 11.29)
Europa	41.18 (31.0 a 50.5)	14.08 (7.7 a 23.6)	6.01 (2.0 a 11.63)	38.79 (31.0 a 56.0)	15.29 (8.60 a 19.66)
Oceanía	38 (38.0 a 38.0)	10.33 (10.0 a 10.33)	3.33 (3 a 4.0)	48.33 (47.0 a 48.33)	13.13 (2.40 a 13.13)

		14.0)		49.0)	19.00)
Oriente medio	33.13 (24.0 a 42.5)	16.17 (11.1 a 22.8)	4.99 (2.30 a 8.0)	45.67 (33.7 a 57.0)	10.8 (7.09 a 16.60)
Total	27.78 (8.80 a 50.0)	16.86 (2.98 a 39.92)	5.18 (0.52 a 11.63)	50.51 (28.80 a 86.80)	9.23 (0.23 a 19.66)
México	27.30	8.90	2.10	61.50	4.60
Donantes	27.70	8.10	2.10	62.30	7.80
Pacientes	30.10	8.90	2.10	59.10	6.00

Si se compara la frecuencia mundial comparada con la reportada en México, obtenida a partir de muestras de laboratorio [33], se observa que la frecuencia del grupo A es muy similar (27.78 vs 27.30); la ocurrencia del grupo B es más alta en el promedio mundial (16.86 vs 8.90) y el doble respecto al grupo AB (5.18 vs 2.10 %), pero resulta en mayor ocurrencia el grupo O (50.51 vs 61.50) y mucho menor la frecuencia de casos RhD negativo (9.23 vs 4.60 %).

En la práctica de la inmunohematología en la medicina transfusional, en un banco de sangre en particular, se observa que la frecuencia del grupo A reportada por Canizales, es similar en México comparada con la observada en el reporte personal de nuestro banco de sangre (27.30% vs 27.70%), así como grupo B (8.90% vs 8.10%) y grupo AB (2.10% para ambas referencias) y del grupo O (61.50% vs 62.30 %). La diferencia es en la condición RhD negativo, que para Canizales es 4.60%, mientras que para nuestro Centro es del 7.80%. Esta diferencia es debida a las demandas locales de cada centro de uso de sangre, pues es esperada la ausencia de diferencia entre los grupos ABO y condición RhD negativo entre donantes y pacientes.

#### **XI. Conclusión.**

Estos resultados apoyan el concepto emitido por Cavalli-Sforza [5], en el enfoque multidisciplinario de la evolución humana, donde se incluyen las consideraciones de demografía, arqueología, genética, lingüística y por supuesto la evolución de las sociedades y las culturas, dado que el 90 % de la diversidad humana corresponde a diversidad dentro de un grupo y solo el 10% restante se explica cómo una diferencia entre grupos poblacionales distintos. En el análisis de un país o región definida, se identifica una gran diversidad genética, que representa la adaptación y migración de un grupo de personas.

#### **Bibliografía**

1. Landsteiner, K., *Ueber Agglutinationsersche inungen normalen menschlichen Blutes*. Wien Klin Wochenschr., 1901. **14**: p. 1132-1134.
2. Avent, N.D., Butcher, S. K., Liu, W., et al., *Localization of the C termini of the Rh (rhesus) polypeptides to the cytoplasmic face of the human erythrocyte membrane*. J Biol Chem, 1992. **267**(21): p. 15134-9.

3. Yamamoto, F., Marken, J., Tsuji, T., et al., *Cloning and characterization of DNA complementary to human UDP-GalNAc: Fuc alpha 1----2Gal alpha 1----3GalNAc transferase (histo-blood group A transferase) mRNA*. J Biol Chem, 1990. **265**(2): p. 1146-51.
4. Gleadall, N.S., Veldhuisen, B., Gollub, J., et al., *Development and validation of a universal blood donor genotyping platform: a multinational prospective study*. Blood Adv, 2020. **4**(15): p. 3495-3506.
5. Cavalli-Sforza, L.L., *Genética de las poblaciones humanas*. 1981: Ediciones Omega.
6. Lisker, R., *Estructura genética de la población mexicana. Aspectos médicos y antropológicos*, . 1981: Editorial Salvat.
7. Rosendaal, F.R., Reitsma, P. H., *Karl Landsteiner*. J Thromb Haemost, 2018. **16**(6): p. 1023.
8. Goldman, A.S., Schmalstieg, F. C., *Karl Otto Landsteiner (1868-1943). Physician-biochemist-immunologist*. J Med Biogr, 2019. **27**(2): p. 67-75.
9. Landsteiner, K., *Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe*. Centralblatt fur Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. Jena Originale, 1900. **27**: p. 362-367.
10. ISBT, *Table of blood group systems v10.0 30-JUN-2021*. 2021.
11. Denomme, G.A., *Molecular basis of blood group expression*. Transfus Apher Sci, 2011. **44**(1): p. 53-63.
12. Bernestein, F., *Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung ueber die Erblichen Blutstrukturen des Menschen*. Klin. Wschr., 1924. **3**: p. 1495-1497.
13. Race, R., Sanger, R., *Grupos sanguíneos humanos*. 2a. Ed ed. 1975: Prensa Médica Mexicana.
14. Yamamoto, F., *Review: ABO blood group system--ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B, A and B glycosyltransferases, and ABO genes*. Immunohematology, 2004. **20**(1): p. 3-22.
15. Segurel, L., Gao, Z., Przeworski, M., *Ancestry runs deeper than blood: the evolutionary history of ABO points to cryptic variation of functional importance*. Bioessays, 2013. **35**(10): p. 862-7.
16. Yamamoto, F., McNeill, P. D., Hakomori, S., *Genomic organization of human histo-blood group ABO genes*. Glycobiology, 1995. **5**(1): p. 51-8.
17. Yamamoto, F., *Molecular genetics of the ABO histo-blood group system*. Vox Sang, 1995. **69**(1): p. 1-7.
18. Scharberg, E.A., Olsen, C., Bugert, P., *The H blood group system*. Immunohematology, 2016. **32**(3): p. 112-118.
19. Segurel, L., Thompson, E. E., Flutre, T., et al., *The ABO blood group is a trans-species polymorphism in primates*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(45): p. 18493-8.
20. O'HUigin, C., Sato, A., Klein, J., *Evidence for convergent evolution of A and B blood group antigens in primates*. Hum Genet, 1997. **101**(2): p. 141-8.
21. Villanea, F.A., Huerta-Sanchez, E., Fox, K., *ABO Genetic Variation in Neanderthals and Denisovans*. Mol Biol Evol, 2021. **38**(8): p. 3373-3382.
22. Condemi, S., Mazieres, S., Faux, P., et al., *Blood groups of Neandertals and Denisova decrypted*. PLoS One, 2021. **16**(7): p. e0254175.
23. Estrada-Mena, B., Estrada, F. J., Ulloa-Arvizu, R., et al., *Blood group O alleles in Native Americans: implications in the peopling of the Americas*. Am J Phys Anthropol, 2010. **142**(1): p. 85-94.
24. Villanea, F.A., Bolnick, D. A., Monroe, C., et al., *Brief communication: Evolution of a specific O allele (O1vG542A) supports unique ancestry of Native Americans*. Am J Phys Anthropol, 2013. **151**(4): p. 649-57.
25. Begat, C., Bailly, P., Chiaroni, J. and S. Mazieres, *Revisiting the Diego Blood Group System in Amerindians: Evidence for Gene-Culture Comigration*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0132211.
26. Halverson, M.S., Bolnick, D. A., *An ancient DNA test of a founder effect in Native American ABO blood group frequencies*. Am J Phys Anthropol, 2008. **137**(3): p. 342-7.

27. Gomez, R., Vilar, M. G., Meraz-Rios, M. A., et al., *Y chromosome diversity in Aztlan descendants and its implications for the history of Central Mexico*. *iScience*, 2021. **24**(5): p. 102487.
28. Adhikari, K., Mendoza-Revilla, J., Chacon-Duque, J. C., M. Fuentes-Guajardo, and A. Ruiz-Linares, *Admixture in Latin America*. *Curr Opin Genet Dev*, 2016. **41**: p. 106-114.
29. Martínez Montiel, L., *Afroamérica I La ruta del esclavo*. Primera edición, ed. 2015.
30. Adhikari, K., Chacon-Duque, J. C., Mendoza-Revilla, J., M. Fuentes-Guajardo, and A. Ruiz-Linares, *The Genetic Diversity of the Americas*. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2017. **18**: p. 277-296.
31. Santana, C., Noris, G., Meraz-Rios, M. A., et al., *Genetic analysis of 17 Y-STRs in a Mestizo population from the Central Valley of Mexico*. *Hum Biol*, 2014. **86**(4): p. 289-312.
32. Guardado-Estrada, M., et al., *A great diversity of Amerindian mitochondrial DNA ancestry is present in the Mexican mestizo population*. *J Hum Genet*, 2009. **54**(12): p. 695-705.
33. Canizalez-Roman, A., Campos-Romero, A., Castro-Sanchez, J. A., et al., *Blood Groups Distribution and Gene Diversity of the ABO and Rh (D) Loci in the Mexican Population*. *Biomed Res Int*, 2018. **2018**: p. 1925619.