

# POLIMORFISMO GENETICO HUMANO Y SU EQUILIBRIO EN LA POBLACION

## HUMAN GENETICS POLYMORPHISM AND POPULATION EQUILIBRIUM

María Luisa Bravo A.\*

Una de las características de la especie humana, así como de todos los seres vivos, es la variabilidad fenotípica de los individuos, la cual sería la responsable de una capacidad diferencial de la mayoría de los aspectos biológicos como la viabilidad, la fertilidad o la resistencia a las enfermedades (Cavalli-Sforza y Bodmer, 1971; Nei y Roychoudhury, 1972; Nei *et al.*, 1974). Esa variabilidad fenotípica se debe a diferencias génicas individuales intra e interpoblacionales (Barberio *et al.*, 1987; Bonné-Tamir *et al.*, 1987; Cavalli-Sforza y Bodmer, 1971).

El aspecto central de la genética de poblaciones humanas es la gran cantidad de polimorfismos que se han observado en productos primarios y secundarios del gene (Mourant *et al.*, 1976) y en el propio DNA (Azen *et al.*, 1987; Chimera *et al.*, 1989; Helminen *et al.*, 1988; Tynan *et al.*, 1990; Wong *et al.*, 1987). Tal variación génica estable en la población se conoce como polimorfismo balanceado y el mecanismo que lo mantiene constituye un problema capital de la evolución y de la genética de poblaciones, que no ha sido dilucidado aún, aunque se han señalado algunas formas de acción de la selección natural sobre esos polimorfismos (Allison, 1954; Mayo, 1972), tales como las diferencias ambientales entre poblaciones con frecuencias génicas diferentes, las desviaciones del equilibrio de Hardy-Weinberg de las frecuencias génicas y las diferencias genotípicas en la fertilidad y mortalidad (que incluye la ventaja del heterocigótico y la asociación con enfermedades). De esto último, los ejemplos más convincentes lo constituyen la asociación que existe entre portadores de hemoglobina S, de algunas talasemias y de deficiencias de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, con *Plasmodium falciparum* (Mayo, 1972; Mourant *et al.*, 1978). Sin embargo, estos casos son excepciones. El concepto que está de acuerdo con los principios inmunológicos y genéticos es la desventaja del heterocigótico en las incompatibilidades materno fetales, tales como la que se presenta con el factor Rh (que es el caso más crítico en la especie humana), o el del sistema ABO y otros menos conocidos como el del Kell (Lawler, 1987). Para el caso del factor Rh, es sabido que en la condición madre *dd* e hijo *Dd* los anticuerpos anti *D* de la madre determinan la eliminación o disminución del alelo *d*, conjuntamente con el *D*, por lo que, siendo menos frecuente el gene *d*, éste

debió desaparecer de todas las poblaciones (Valenzuela, 1987). Igual sucedería con el ABO: deberían haber sido eliminados los alelos *A* y *B*. Sin embargo, estos sistemas permanecen en polimorfismos balanceados en casi todas las poblaciones del mundo (Barberio *et al.*, 1987; Bonné-Tamir *et al.*, 1987; Mourant *et al.*, 1976; Nei *et al.*, 1981).

Para explicar esta situación se han propuesto varias teorías, pero ninguna ha sido corroborada con observaciones consistentes. Al contrario, en algunos estudios (Valenzuela *et al.*, 1982) se ha observado un mayor número que lo esperado de hijos *Dd* de madres *dd*. Esto dio base a la teoría de Valenzuela y Hedrick (Valenzuela, 1987; Hedrick, 1990) que plantea la ventaja del heterocigótico para el sistema Rh, o sea que el embrión o feto *Dd* es mejor tolerado por madres *DD* y *dd* y que el polimorfismo balanceado se mantendría por dos fuerzas antagónicas: la incompatibilidad clásica que ocasiona la enfermedad hemolítica y un mecanismo de inducción de tolerancia para huevos o fetos que portan en el locus de los genes *D* y *d* del Rh un antígeno ausente en la madre (Valenzuela *et al.*, 1982; Valenzuela, 1987).

En el sistema ABO también se han observado algunas distorsiones de la segregación, tales como la disminución de hijos de tipo O en madres heterocigóticas, una menor frecuencia que la esperada de hijos de tipo B de madres AB y una carencia de hijos de tipo A de madres O (Lawler, 1987).

Esto está de acuerdo con la incompatibilidad clásica pero, contrariamente a lo anterior, también se ha observado un exceso de hijos de tipo A en madres B y un exceso de hijos B de madres A (Lawler, 1987; Shaap *et al.*, 1984).

Por otro lado, se ha encontrado una tasa de abortos espontáneos en mujeres de tipo O (cuyo último hijo fue de tipo B), mayor que en todas las otras mujeres (Lawler, 1987). Estos resultados han sido interpretados como indicativos de que la selección prenatal asociada con la incompatibilidad del sistema ABO puede operar en varios estados, desde la fertilización hasta el término del embarazo, y que las distintas combinaciones de incompatibilidad pueden estar sujetas a diferentes estados de selección. Además, algunas investigaciones de Lawler (1987) y Valenzuela (1987) han encontrado que ciertas combinaciones del

\* Profesora, Depto de Biología, Univ. de Antioquia, Apartado 1226, Medellín, Colombia

sistema ABO tienen efectos sobre las incompatibilidades materno-fetales del sistema Rh. Se ha observado, por ejemplo, que en mujeres *dd* hay una mayor frecuencia de hijos *Dd* afectados de eritroblastosis fetal cuando el padre es compatible para el sistema ABO que cuando el padre es incompatible para el mencionado sistema.

Con base en lo anterior y en las observaciones de las distorsiones de la segregación del sistema ABO, en relación con las proporciones de los sexos, Valenzuela *et al.* (1985 y 1987) han postulado que la incompatibilidad fetal o embrionaria para el sistema ABO podría inducir una mejor tolerancia a las incompatibilidades del sistema Rh y del antígeno H-Y.

La estructura polimórfica de las especies es supremamente valiosa en su función biológica, dado que la variabilidad genética permite la adaptación del individuo a

medios ambientales particulares. Además, esta clase de estructura polimórfica facilita el estudio del funcionamiento y la adaptación natural de los organismos, lo cual es clave en el conocimiento de la biología de las especies. Por ejemplo, con base en los polimorfismos genéticos se elaboró el concepto de modificación selectiva de la descendencia y cuando se identificó el polimorfismo de un locus o de algunos loci se estableció definitivamente la poderosa teoría general de la evolución biológica (Mayo, 1972). Los polimorfismos han suministrado evidencia de su función biológica sistemática en la adaptación biológica diferencial como respuesta a la presión ambiental.

A nivel general, los polimorfismos hereditarios suministran sistemas de referencia de invaluable utilidad en medicina forense y en la asignación o exclusión de paternidad dudosa.

### LITERATURA CITADA

- Allison, A. C. 1954. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *Brit. Med. J.* 7:290-294.
- Azen, E. A., H. S. Kim, P. Goodman, S. Flynn and N. Maeda. 1987. Alleles at the PRH1 locus coding for the human salivary-acidic proline rich proteins Pa, Db and PIF. *Amer. J. Hum. Genet.* 41:1035-1047.
- Barberio, C., G. N. Ranzani, M. Baretta, G. Antonini, G. Mura, R. Pardini, A. Zanella and A. S. Santachiara-Benerecetti. 1987. A study of several red cell enzyme markers in two samples of the Italian population. Report of new CAI and PGD variant phenotypes. *Gene Geography* 7: 31-40.
- Bonné-Tamir, B., Y. Gross, S. Ashbel and Z. Goldwicht. 1987. Genetic polymorphisms among Ethiopian Jews in Israel. *Gene Geography* 7:1-8.
- Cavalli-Sforza, L. L. and W. F. Bodmer. 1971. The genetics of human populations. San Francisco, W.H. Freeman and Company. 118-178, 190-288.
- Chimera, J. A., C. R. Harris and M. Litt. Population genetics of the highly polymorphic locus D16S7 and its use in paternity evaluation. *Amer. J. Hum. Genet.* 45:926-931.
- Hedrick, P. W. 1990. Evolution at HLA: possible explanations for the deficiency of homozygotes in two populations. *Hum. Hered.* 40:213-220.
- Helminen, P., M. L. Lokki, C. Ehnholm, A. Jeffreys and L. Peltonen. 1988. Application of DNA "fingerprints" to paternity determinations. *Lancet* 7:574-576.
- Lawler, S. D. 1987. ABO and HLA systems: effects of maternal incompatibilities on the conceptus. *In: Vogel, F. and K. Sperling (ed.). Human Genetics.* Berlin, Springer-Verlag. 250-256.
- Mayo, O. 1972. Polymorphism, selection and evolution. *In: Brock, D. J. H. and O. Mayo (ed.). The biochemical genetics of man.* London, Academic Press. 131-165.
- Mourant, A. E., A. C. Kopec and K. Domaniewsk-Sobezak. 1976. The distribution of the human blood groups and other polymorphisms. New York, Oxford University Press.
- Mourant, A. E., A. C. Kopec and K. Domaniewsk-Sobezak. 1978. Blood groups and diseases. New York, Oxford University Press.
- Nei, M. and A. K. Roychoudhury. 1974. Genic variation within and between the three major races of man, caucasoids, negroids and mongoloids. *Amer. J. Hum. Genet.* 26:421-423.
- Nei, M., W. H. Li, F. Tajima and P. Narain. 1981. Polymorphism and evolution of the Rh blood groups. *Japan J. Hum. Genet.* 26:263-278.
- Shaap, T., R. Shemer, Z. Palti and R. Sharon. 1984. ABO incompatibility and reproductive failure. I. Prenatal selection. *Amer. J. Hum. Genet.* 36:143-151.
- Tynan, K. M., L. L. Field and D. I. Hoar. 1990. Ethnic-specific allelic variation within the D1Z2 locus. *Hum. Hered.* 40:1-14.
- Valenzuela, C. Y., Z. Harb, A. Avendaño and M. P. Acuña. 1982. A large phenotypic sib-sib discordance for the Rh blood systems. A possible new feto-maternal compatibility system. *Amer. J. Hum. Genet.* 34:576-589.
- Valenzuela, C. Y. and Z. Harb. 1982. A mother-child segregation distortion for the Rh system. New evidence for another compatibility system associated with Rh. *Amer. J. Hum. Genet.* 34:925-936.
- Valenzuela, C. Y. and R. Walton. 1985. Selective interactions among Rh, ABO and sex ratio of newborns. *Hum. Genet.* 71:53-57.
- Valenzuela, C. Y. 1987. Polimorfismos genéticos y compatibilidad materno-fetal. Los problemas biológicos, una solución evolutiva. *Auch, Sa. serie,* No. 14, 151-162.
- Wong, Z., V. Wilson, I. Patel, S. Povey and A. J. Jeffreys. 1987. Characterization of a panel of highly variable minisatellites cloned from human DNA. *Hum. Genet.* 51: 269-288.