

# DISTRIBUCION DE LOS FENOTIPOS Y GENOTIPOS DEL SISTEMA MNSs EN LA POBLACION DE COSTA RICA

Rafael Marín Rojas\*, Rocío León Sánchez\*\*

## RESUMEN

Se analizaron 1000 muestras de sangre de personas procedentes de diferentes zonas de Costa Rica, para investigar la distribución de los fenotipos y genotipos del sistema MNSs.

Se encontró una frecuencia de 0,2160 para el fenotipo MNSs, en contraste 0,0090 para el fenotipo NS; a su vez el genotipo predominante en la muestra estudiada fue el MN con una frecuencia de 0,4780, aunque el gen M es el más abundante con una frecuencia de 0,5950 respecto al N con 0,4050. En el sistema Ss, genotipo heterocigoto Ss es el más frecuente con una expresión de 0,4430, luego le sigue el homocigoto ss con 0,4250. Se demostró que el gen más abundante es el s con 0,6519 con respecto al S que tiene una frecuencia de 0,3481. Los haplotipos más frecuentes encontrados son el Ms con 0,3391 y el Ns con 0,3194.

Las frecuencias genotípicas encontradas se confrontaron con las esperadas utilizando las fórmulas de Weiner y Wexler, aplicando la prueba conocida como bondad de ajuste.

A un nivel de significancia de tres grados de libertad el valor de  $\chi^2 = 7,815$  ( $p > 0,05$ ) lo que indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la distribución observada y la esperada.

\*Laboratorio Clínico Hospital San Juan de Dios,

\*\* Banco de Sangre, Hospital de Guápiles.

**Key Word Index:** MNSs System. MNSs phenotypes, MNSs genotypes, MNSs genes, Costa Rica. (Rev. Costarricense de Ciencias Médicas. 1996. 17-4:24-30)

## *Distribución de los Genotipos y Fenotipos del sistema MNSs en Costa Rica*

## INTRODUCCION

Los antígenos M y N fueron descubiertos por Landsteiner y Levine en 1927 y debido a la evidente relación que existía entre ellos, se integraron en el sistema MN (1,2). En 1947 Walsh y Montgomery descubrieron el antígeno S, y se demostró que su herencia estaba estrechamente ligada a los anteriores (3). Levine y colaboradores encontraron el antígeno s en 1951 (4). Posteriormente, un anticuerpo dirigido contra un antígeno de alta frecuencia fue descrito por Weiner, y fue designado anti U (5). Al observar que todas las células U negativo también lo eran para los antígenos Ss, se decidió su inclusión en el nuevo sistema, y se denominó MNSsU.

A partir de estos descubrimientos el sistema se ha complicado por el hallazgo de una constelación de variantes antigénicas que Race y Sanger han denominado antígenos satélites (6).

Los determinantes antigénicos M,N,S,s están localizados sobre las sialoglicoproteínas o glicoforinas (7),

que son un componente integral de la membrana eritrocítica: la alfa-M-sialoglicoproteína ( $\alpha$ -M-SGP) y la alfa-N-sialoglicoproteína ( $\alpha$ -N-SGP), respectivamente, también son conocidas como glicoforinas A, las cuales tienen receptores para ciertas proteasas que los destruyen, como la papaína, ficina, tripsina y sialidasa (8). La glicoforina A-M también posee receptores para la adhesiva F-41 (9).

Los determinantes S y s son transportados por las glicoforinas B: la delta-S-sialoglicoproteína ( $\delta$ -S-SGP) y la delta-s-sialoglicoproteína ( $\delta$ -s-SGP), las cuales son menos sensibles al tratamiento con enzimas (10).

Dentro del sistema MNSs, se encuentran algunas variantes antigénicas que resultan de mutaciones, y se produce así glicoforinas alfa y delta híbridas, esto se debe en su mayoría, al fenómeno de recombinación o "crossing-over" entre los genes que codifican para estas sialoglicoproteínas, de este modo se obtienen algunos de los antígenos de baja incidencia: Dantu, Hil, Stones,  $\mu$ III (11).

En varios estudios familiares la relación de este sistema con algunas enfermedades se ha demostrado sugiriendo cierto ligamen entre el alcoholismo y los genes del sistema MNSs; al corroborar que la mayoría de las personas alcohólicas eran positivas por los antígenos M y N (12). Por otra parte se ha observado que existe una pérdida en la expresión genética de la glicoforina A, con la cual se produce una delección de los antígenos del sistema MNSs en células somáticas cancerosas de pacientes con Ataxia-Telangiectasia (13).

Los anticuerpos anti M y anti N producidos en humanos son casi siempre de la clase IgM, del tipo

aglutininas frías, no hemolíticas, de origen natural (14). El anti-S junto con el anti-s, son generalmente de la clase IgG "inmunes", lo que ocurre ocasionalmente con el anti-M, capaces de producir una reacción hemolítica post-transfusional (HTR) y el cuadro de enfermedad hemolítica del recién nacido (HDN); por esta razón hemos estudiado la frecuencia genética de los antígenos M,N,S,s, en la población de Costa Rica ya que éstos tienen importancia clínica. Además en las ciencias forenses se utiliza ampliamente este sistema en las pruebas de paternidad discutida, por lo que este estudio es importante para calcular su capacidad de exclusión en estas pruebas (15).

## MATERIALES Y METODOS

El estudio se efectuó con mil muestras de sangre que se colectaron en el laboratorio de inmunohematología del Organismo de Investigación Judicial de San José, Costa Rica, entre los años 1990 y 1993. Dicha muestra es representativa de la población costarricense ya que reúne personas adultas las cuales no tienen relación de consanguinidad entre ellas y provienen de diferentes zonas del país.

El tamaño de la muestra se determinó utilizando la fórmula  $n = z^2 pq / d^2$ , donde  $q = 1 - p$  (16).

Para un coeficiente de confiabilidad del 99%,  $z$  es igual a 2,58  $d$  es igual a 0,0408 y con  $p$  y  $q$  a su valor máximo de 0,5 se obtiene una muestra de 1000,00.

La determinación fenotípica de los factores M y N se realizó con antisueros hechos en conejos de la casa Boeringher, mediante la prueba en tubo, incubándose durante 30 minutos a temperatura ambiente (22 grados centígrados) y se procedió a la lectura

luego de una centrifugación inmediata. Para la determinación fenotípica de los factores S y s se utilizó la prueba en tubo incubándose 30 minutos a 37 grados centígrados y la lectura se realizó luego de añadir antiglobulina humana (10).

El cálculo de los genotipos se basó en la ley de Hardy-Weinberg y los datos obtenidos se confrontaron con la distribución esperada utilizando las fórmulas de Weiner y Wexler (17-19), aplicando la prueba estadística conocida como "bondad de ajuste" (20).

## RESULTADOS

La frecuencia de los nueve fenotipos básicos del sistema MNSs, obtenidas en la muestra de la población costarricense, son las siguientes en orden decreciente: el fenotipo MNSs con 0,2160, le siguen los fenotipos MNs = 0,2080, MSs = 0,1700, Ms = 0,1150, Ns = 0,1020, MS = 0,0690, NSs = 0,0570, MNS = 0,0540 y el fenotipo MS presenta la frecuencia menor con 0,0090.

En el cuadro # 1 se presentan las frecuencias de los genes de este sistema, se observa que sus valores decrecientes tienen el siguiente orden: s, M, N, S.

La frecuencia de los haplotipos encontrados y esperados aparecen en el cuadro # 2, donde se aprecia una diferencia mínima entre el observado (Oi) y esperado (Ei), lo que indica que existe correlación entre ambos parámetros.

Según el análisis estadístico para la prueba de Bondad de Ajuste, se encontró que las frecuencias genotípicas esperadas (FEi) y observadas (FOi), no presentan diferencias estadísticamente significativas.

El genotipo MM presenta una frecuencia observada (FOi) de 0,3540,

y una frecuencia esperada (FEi) de 0,3540, el genotipo NN 0,1680 (FOi) y 0,1640 (FEi), MN 0,4780 (FOi) y 0,4820 (FEi), SS 0,1320 (FOi) y 0,1212 (FEi), ss 0,4250 (FOi) y 0,4250 (FEi), Ss 0,4430 (FOi) y 0,4539 (FEi).

## DISCUSION

El genotipo predominante en la muestra costarricense fue el MN con una frecuencia de 0,4780, esto coincide con los resultados obtenidos de 0,5000 en europeos del norte (5).

El sistema Ss presenta como genotipo más frecuente al heterocigota Ss con una expresión de 0,4430, aunque dista poco del homocigota ss con 0,4250; esto hace que el gen más abundante sea el s con 0,6465, con respecto al S que tiene una frecuencia de 0,3335.

Se observan diferencias en las frecuencias relacionadas al gen N entre los ingleses, canadienses (21,22) y costarricenses, éstas son 0,2200, 0,2500 y 0,4050 respectivamente, mientras que las diferencias con las poblaciones indígenas de América Latina se relacionan a la frecuencia del gen M (23).

De acuerdo a lo anterior debemos suponer que los haplotipos más frecuentemente encontrados son los que poseen los genes M y s, lo que se puede corroborar en el cuadro 2, donde la frecuencia del haplotipo Ms es de 0,3391 y el Ns es de 0,3194. Sin embargo en la población británica se observa que el haplotipo más frecuente es el Ns con 0,3895 mientras que el Ms presenta 0,2831.

El haplotipo NS es el de menor frecuencia con 0,0949 y esto concuerda con los resultados encontrados por otros autores (21-23).

Se concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas en la distribución observada de los genotipos del sistema MNSs en la población costarricense y la esperada de los mismos, según la ley de Hardy-Weinberg ( $p > 0,05$ ).

#### ABSTRACT

One thousand blood samples were taken from persons coming from different zones of Costa Rica, in order to investigate phenotype and genotype distribution under the MNSs system.

The phenotype MNSs occurred with a frequency of 0.2160 as contrasted to the NS phenotype at 0.0090; however, the predominant genotype from this sample was MN with a frequency of 0.4780. The most abundant gene is M, with a frequency of 0.5950 with respect to N, with 0.4050. In the system Ss, the heterozygote genotype Ss is the most frequent one with a proportion of expression of 0.4430, followed by the ss homozygote at 0.4250. The most abundant gene was the s gene with a proportion of 0.6519 with respect to S, whose frequency was 0.3481. The most frequently found haplotypes were Ms, at 0.3391, and Ns, at 0.3194.

The genotype frequencies were compared with the expected distribution using the Weiner and Wexler formulas applying a "Goodness of Fit" test.

With three degrees of freedom, the  $X^2$  value is 7.815 ( $p > 0.05$ ), indicating that there was no statistically significant difference between the expected and observed distribution.

**Cuadro 1**  
**Frecuencia de los genes M, N, S, s**  
**en Costa Rica**

Gen	Frecuencia
M	0,5950
N	0,4050
S	0,3481
s	0,6519

**Cuadro 2**  
**Frecuencia de los haplotipos del**  
**sistema MNSs en Costa Rica**

Haplotipo	Observado	Esperado
MS	0,2627	0,2071
Ms	0,3391	0,3879
NS	0,0949	0,1410
Ns	0,3194	0,2640
<b>Total</b>	<b>1,0161</b>	<b>1,0000</b>

## REFERENCIAS

- 1- Linares, J. Inmunohematología y Transfusión. Principios y Procedimientos Cromotip C.A., Caracas, Venezuela, 1986, 125-126.
- 2- Landsteiner K., Levine O. Further Observations of Individual Difference of Human Blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1927; 24: 941.
- 3- Walsh, R.J., Montgomery C. A New Human Isoagglutinin Subdividing, the MN blood groups. *Nature*. 1974; 160: 504.
- 4- Levine, P., Kumichel A.B., Wigod M., Kach E. A New Blood Factor, s, allelic to S. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951; 78: 218.
- 5- Weiner. A.S., Unger L.J., Gordon E.B. Fatai Hemolytic Transfusion Reaction Caused Sensitization to a New Blood Factor U. *JAMA*. 1953; 153: 1444.
- 6- Race R.R., Sanger R. Subdivisions of the MN Blood Groups in Man. *Nature*, 1975: 160: 504.
- 7- Salmon, Ch. and Cartron, J. in: CRC Handbook Series in Clinical Laboratory Science, Blood Banking. CRC Press, Inc. Florida, U.S.A. 1977; 281 -293.
- 8- Issitt, P.D., Marsh W.L., Wren M.R., Theuriere M., Mueller K. Heterogeneity of anti-U demonstrable by the use of papain-treated red cells. *Transfusion (WDN)* 1989 Jul-Aug; 29 (6): 508-13.
- 9-Brooks D.E., Cavanagh J., Jayroe D., Janzen J., Snoek R and Trust T.J. Involvement of the MN blood group antigen in shear-enhanced hemagglutination induced by the *Escherichia coli* F4i adhesin. *Infect Immun (G07)*, 1989 Feb; 57 (2): 377-83.
- 10-American Association of Blood Bank. Technical Manual. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, U.S.A., 10 ed, 1990; 225-230.
- 11- Huang, C.H., Puglia K.V., Bigbee W.L., Guizzo M.L., Hoffman M., Blumenfeld O. A family study of multiple mutations of alpha and delta glycoporphins (glycophorines A and B). *Hum Genet (GED)*, 1988 Dec; 81(1): 26-30.
- 12- Hill, S.Y., Aston C., Rabin B. Suggestive evidence of genetic linkage between alcoholism and the MNS blood group. *Alcoholism (NY) (35X)*. 1988 Dec; 12 (6): 811-14.
- 13- Bigbee, W.L., Langlois R. G., Swift M., Jensen R.H. Evidence for a elevated frequency in vivosomatic cell mutations in Ataxia Telagiectasia. *Am. J. Hum. Genet. (31M)* 1989 Mar; 44 (3): 402-8.
- 14- Bernard, G., Mannoni P. La Transfusión. Ediciones Toray, SA. 1 ed, Barcelona, España. 1980; 458-460.
- 15- Walker, R. IN: Paternity Testing. 1 ed. Editorial American Association of Blood Banks, Louisiana, U.S.A., 1978; 69-123.
- 16- Daniel, W. Bioestadística. Editorial Limusa-Noriega, México D.F 3 ed, 1990; 171 -219, 452-502.
- 17- Kirby T.L. DNA Fingerprinting. Stocklon Press, 1 ed., New York, 1990; 168-171.

18- Weiner, A.S., Wexler I.B. Herencia de los Grupos Sanguíneos. Editorial Fournier-La Prensa Médica Mexicana. México D.F 1 ed.1961; 42-57.

19- Wallace, B. Basic Population Genetics. Columbia University Press, New York, 1 ed, 1981; 95-121.

20- Moya, L. Introducción a la Estadística de la Salud. Editorial Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica, 2 ed, 1989; 284-287.

21- Chown, B., Lewis M, Kaita H., The Inherentance of the MNSS Blood Groups in a Caucasian Population Sample. *Am. J. Hum. Genet.*, 1967; 19: 86-93.

22- Cleghron, T.E. MNSs gene frequencies in British blood donor. *Nature*, 1960; 187: 701.

23- Barrantes, R., Smouse P.E., Neel J.E., Mohrenweiser H.W., Gershowitz H. Migration and genetic infraestructure of the centroamerican Guaymi and the affinities with other tribul groups. *Am. J. of Phys Antropol.*, 1982; 58: 210-214.