

Genética poblacional para el sistema sanguíneo ABO en una población con malaria endémica

Population Genetics for the ABO Blood System in a Population with Endemic Malaria

Luis Enrique Almaguer Mederos ¹, Pablo Betancourt Álvarez ²

1. Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba.

2. Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica. Asistente. Instituto de Ciencias Médicas Carlos Juan Finlay. Camagüey. Cuba.

RESUMEN

Introducción: el sistema sanguíneo ABO es un factor de riesgo para la malaria. Esta asociación afecta la estructura genética de poblaciones donde la malaria es endémica. Se desconoce la estructura genética para el sistema ABO en pacientes de Gambia.

Objetivo: caracterizar la estructura genética para el sistema ABO de la población gambiana.

Métodos: se realizó un estudio transversal en una muestra de 739 individuos admitidos en el Hospital Docente Reina Victoria, Gambia, desde diciembre de 2011 hasta septiembre de 2012. Los grupos del sistema ABO fueron determinados con el uso de antisueros comerciales. Los datos fueron digitalizados en forma de archivos Excel y procesados con el software SPSS y GDA.

Resultados: las frecuencias para la grupos A, AB, B y O fueron: 0,24; 0,06; 0,22 y 0,48, respectivamente. Se asumió un equilibrio de Hardy-Weinberg, las frecuencias alélicas estimadas fueron de 0,16; 0,15 y 0,69 para los alelos I^A, I^B e I^O, respectivamente. Esta distribución no mostró desviación significativa del equilibrio genético ($p=0,9978$). La heterocigocidad observada ($H_o=0,4804$) mostró un ligero incremento respecto a la esperada ($H_e=0,4796$). El mayor valor para el índice de fijación global correspondió al alelo

I^O ($F_{ST} = -0,002594$).

Conclusiones: existió un ligero incremento en la diversidad genética para el sistema ABO en pacientes de Gambia, que favoreció la transmisión del alelo I^O y que sugirió la ocurrencia de cambios micro-evolutivos en respuesta a la presión selectiva impuesta por la malaria endémica, que significó el grupo O protector frente a la infección por el *Plasmodium falciparum*.

Palabras clave: diversidad genética, heterocigocidad, índice de fijación, malaria, presión selectiva, sistema sanguíneo ABO.

ABSTRACT

Introduction: the ABO blood system is a risk factor for malaria. This association affects the genetic structure of populations where malaria is endemic. Genetic structure for the ABO system in Gambia is unknown.

Objective: to characterize the genetic structure for the ABO system of the Gambian population.

Methods: a cross-sectional study was performed in a sample of 739 individuals admitted to the Reina Victoria Teaching Hospital, Gambia, from December 2011 to September 2012. ABO groups were determined using commercial antiserum. The data were digitized in the form of Excel files and processed with SPSS software and GDA.

Results: frequencies for groups A, AB, B and O were 0.24, 0.06, 0.22 and 0.48, respectively. A balance of Hardy-Weinberg equilibrium was assumed, estimated allele frequencies were 0.16, 0.15 and 0.69 for I^A , I^B and I^O , respectively alleles. This distribution showed no significant deviation from genetic equilibrium ($p = 0.9978$). The observed heterozygosity ($H_o = 0.4804$) showed a slight increase from the expected one ($H_e = 0.4796$). The highest value for the overall index corresponded to first allele fixation ($F_{ST} = -0.002594$).

Conclusions: there was a slight increase in genetic diversity for the ABO system in Gambia, favoring transmission first allele and suggested the occurrence of micro-evolution changes in response to selective pressure imposed by endemic malaria, which represented the group O protector against infection by *Plasmodium falciparum*.

Keywords: genetic diversity, heterozygosity, fixation index, malaria, selective pressure, ABO blood system.

INTRODUCCIÓN

Los marcadores genéticos son variaciones en la secuencia de bases nitrogenadas en el ADN que resultan de mutaciones, tienen una expresión fenotípica que de forma relativa muestran fácil identificación y patrones de herencia simples, además de ser polimórficos en las poblaciones humanas. Los marcadores genéticos tienen numerosas aplicaciones, que incluyen el mapeo de genes, el establecimiento de la identidad genética, el diagnóstico de

enfermedades hereditarias, y el esclarecimiento del origen de mutaciones y de procesos evolutivos¹.

El sistema sanguíneo ABO en particular, es ampliamente utilizado como marcador genético para estudios de genética poblacional y antropológicos. Este sistema es controlado por un gen que codifica para una glicosiltransferasa y tiene tres formas alélicas: I^A, I^B e I^O, donde los alelos I^A e I^B son co-dominantes y ambos son dominantes sobre I^O².

El sistema ABO es uno de los elementos más importantes a considerar en la medicina transfusional². Constan, también, numerosas evidencias de asociación entre el sistema ABO y enfermedades humanas, que incluyen malignidades como el cáncer gástrico, pancreático, de piel y carcinoma hepatocelular³. Existe, adicionalmente, una asociación demostrada entre este marcador genético y enfermedades infecciosas humanas. En particular, numerosas evidencias apuntan a una asociación entre el sistema ABO y la susceptibilidad de contraer malaria en individuos expuestos a la infección por *Plasmodium falciparum*⁴.

La evidencia disponible sugiere que la supervivencia a la malaria es la fuerza selectiva más significativa que afecta el origen, distribución y frecuencias relativas de los grupos sanguíneos ABO en poblaciones humanas⁵. En consideración con lo anteriormente planteado, el conocimiento de la distribución de los grupos del sistema ABO en las poblaciones y particularmente en aquellas en las que la malaria es endémica, resulta vital para el aseguramiento de servicios especializados de salud y para la comprensión de los mecanismos moleculares y evolutivos que median su distribución mundial.

Si bien, la distribución de las distintas variantes fenotípicas del sistema ABO es descrita en importantes estudios con amplios resultados para poblaciones americanas, europeas y asiáticas, al establecer una comparación, se conoce menos en relación con las poblaciones africanas⁶⁻¹⁰. En particular, en Gambia se desconocen las frecuencias de estos grupos sanguíneos y las frecuencias alélicas y genotípicas asociadas. Por tanto, se propuso caracterizar la genética poblacional para el sistema sanguíneo ABO en Gambia.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en una muestra de 739 individuos admitidos en el Hospital Docente Reina Victoria, Gambia, desde diciembre de 2011 hasta septiembre de 2012. Del total de sujetos incluidos en el estudio 156 (21,1%) eran de sexo masculino y 583 (78,9%) de sexo femenino. La edad varió entre 18 y 86 años, con una media y desviación estándar de 33,87±13,67 años.

Determinación de los grupos sanguíneos del sistema ABO
Se obtuvieron dos gotas de sangre por punción del dedo índice de cada participante, que fueron colocadas sobre un portaobjetos limpio. Luego, fue añadida una gota de antisero anti-A o anti-B (Plasmatec Kent, UK). Los grupos sanguíneos fueron determinados sobre la base de la existencia o no de aglutinación.

Estimación de las frecuencias alélicas y genotípicas, heterocigocidad e índice de fijación
Las frecuencias alélicas fueron estimadas de acuerdo con la ley de Hardy-Weinberg, con el empleo de las siguientes ecuaciones: $p=1-\sqrt{B+O}$; $q=1-\sqrt{A+O}$; $r=1-\sqrt{O}$, donde "p" fue la frecuencia del alelo I^A; "q" la frecuencia del alelo I^B y "r" la frecuencia del alelo I^O. Las

frecuencias genotípicas fueron estimadas del siguiente modo: $I^A I^A = p^2$; $I^A I^O = 2pr$; $I^B I^B = q^2$; $I^B I^O = 2qr$; $I^A I^B = 2pq$; $I^O I^O = r^2$, siguiendo la ley de Hardy-Weinberg ¹¹.

La heterocigocidad hace referencia a la frecuencia de individuos heterocigóticos en la población en estudio; la heterocigocidad observada es la que resulta del procesamiento de los datos primarios del estudio, mientras que la heterocigocidad esperada es la que teóricamente se esperaría bajo condiciones de equilibrio genético. El índice de fijación fue calculado a través de la siguiente ecuación: $F_{IS} = 1 - (H_O / H_E)$.

Los datos fueron digitalizados en forma de archivos Excel. Se realizó una prueba de Chi-cuadrado para evaluar la influencia del sexo sobre la distribución de frecuencias para los grupos del sistema ABO; se empleó un $\alpha = 0,05$ como nivel de significación estadística. El procesamiento estadístico se realizó con el uso del paquete SPSS v.20 (Statistic Package for Social Sciences). Se calcularon la heterocigocidad observada y esperada, así como el índice de fijación a través del uso del software GDA (Genetic Data Analysis). Se obtuvo el consentimiento de todos los sujetos incluidos en la investigación.

RESULTADOS

La determinación de los grupos sanguíneos en la muestra estudiada arrojó que el grupo más frecuentemente observado fue el "O", seguido por el "A", "B" y "AB". Este ordenamiento por frecuencias se sostuvo al realizar el análisis en consideración al sexo de los individuos, en los sujetos de sexo femenino los grupos sanguíneos "A" y "B" tuvieron igual frecuencia. La distribución de frecuencias para los grupos sanguíneos en los individuos de sexo masculino fue significativa, diferente a su distribución en individuos de sexo femenino ([tabla](#)).

Tabla . Distribución de frecuencias para los grupos sanguíneos del sistema ABO en la muestra estudiada

| Grupos sanguíneos | Frecuencia fenotípica | | | c2 (p) |
|-------------------|-----------------------|-----------|----------|-----------------|
| | Total | Sexo | | |
| | | Masculino | Femenino | |
| A | 0,24 | 0,27 | 0,23 | 8,81 (0,032) |
| B | 0,22 | 0,18 | 0,23 | |
| AB | 0,06 | 0,11 | 0,05 | |
| O | 0,48 | 0,44 | 0,49 | |

Fuente: datos del autor

A través de la estimación de las frecuencias alélicas para el locus ABO se obtuvo que el alelo más frecuente fue el I^O , con una frecuencia más de cuatro veces mayor a la del alelo que le sigue en frecuencia, el I^A ; el alelo observado menos frecuente fue el I^B ([fig. 1-A](#)). Se obtuvo que la muestra estudiada se encuentra en equilibrio genético ($p = 0,9978$).

El genotipo más frecuente fue el $I^O I^O$, que representó aproximadamente el 48% del total. El genotipo menos representado fue el $I^B I^B$, para el 2,3% del total ([fig. 1-B](#)). Sobre la base de estas frecuencias genotípicas fueron calculadas la heterocigocidad observada y la esperada. De esto último resultó que la heterocigocidad observada ($H_O = 0,480379$) mostró un ligero incremento a la heterocigocidad esperada ($H_E = 0,479620$). El índice de fijación promedio fue

de -0,001583, si bien el mayor valor para el índice de fijación correspondió al alelo I^O ($F_{ST} = -0,002594$).

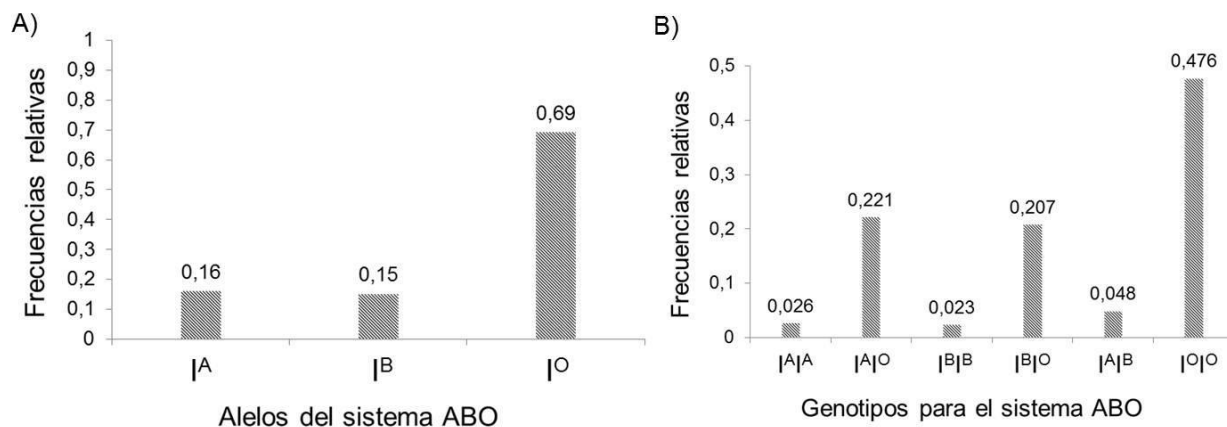


Fig. 1. Frecuencias estimadas de acuerdo con la ley de Hardy-Weinberg

A) alélicas B) genotípicas

DISCUSIÓN

El sistema sanguíneo ABO es de profuso estudio en diversas poblaciones del mundo. La distribución mundial de los diferentes fenotipos de este sistema varía entre regiones geográficas y grupos étnicos, lo que está condicionado, en esencia, por la distribución mundial de la malaria ^{5, 12}. Se reporta que el grupo sanguíneo "O" es protector contra esta enfermedad infecciosa, por lo que es usual que alcance elevadas frecuencias en regiones dónde es endémica ¹³⁻¹⁶.

En el continente africano existen regiones dónde la frecuencia de la malaria es baja, marginal o endémica. En Egipto ⁷, se presenta con baja incidencia y coincide, además, que la frecuencia del grupo sanguíneo "O" está por debajo del 45% y casi a la par de la frecuencia del grupo sanguíneo "A" ([fig. 2](#)). En Kenya ⁸ y en dependencia de la región, la malaria puede aparecer con frecuencia baja, marginal o ser endémica, mientras que el grupo "O" cifra el 45% en cuanto a la frecuencia. En Malawi ¹⁰, es mayoritariamente endémica, la frecuencia del grupo "O" es del 49,3%. En países del oeste africano, dónde la malaria es, también, en su mayoría endémica, el grupo sanguíneo "O" alcanza una periodicidad superior al 45%, que llega a ser del 55,3% en Nigeria ⁹. Estos resultados coinciden con lo observado en Gambia, también endémica y el grupo "O" alcanza una frecuencia del 48%.

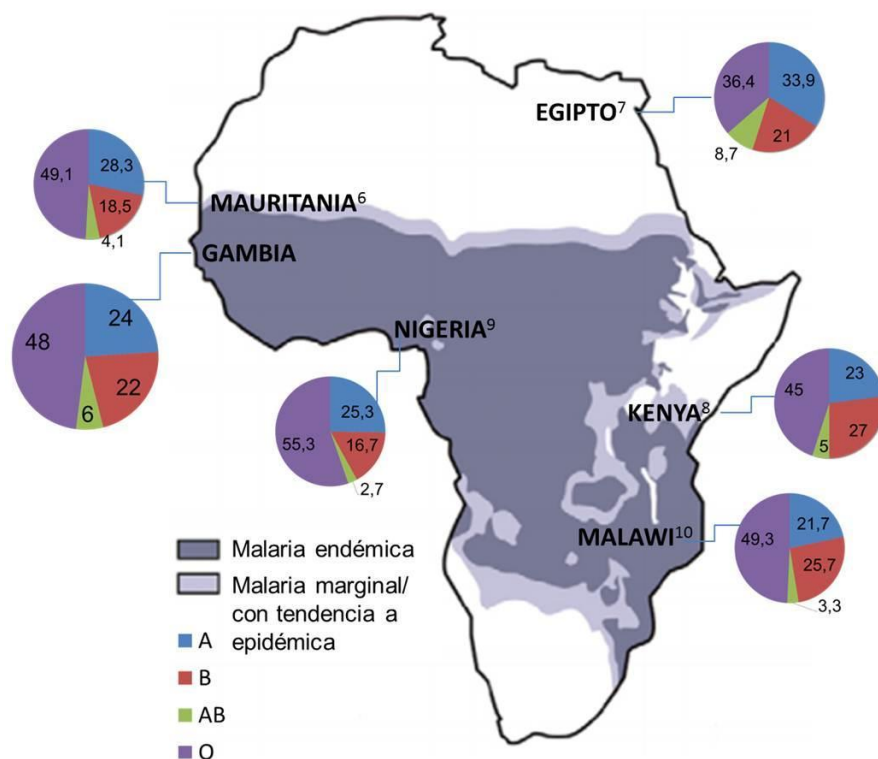


Fig. 2. Distribución de frecuencias para los grupos sanguíneos del sistema ABO reportados en países del continente africano, que incluye el presente estudio para Gambia, atendiendo a la distribución de la malaria (adaptado de ¹⁷).

En el estudio realizado en este país, se encontró la existencia de diferencias significativas en la distribución de los grupos sanguíneos del sistema ABO. Este resultado coincide con otros previamente reportados ^{18, 19}, si bien la mayoría de los estudios realizados sobre la distribución de frecuencias de los grupos del sistema sanguíneo ABO, apunta a la no existencia de diferencias significativas entre individuos de sexo masculino e individuos de sexo femenino ^{9, 20-23}. Existió una diferencia apreciable entre ambos grupos de estudios, que está relacionada con el balance entre el número de individuos de cada sexo incluido: en el segundo grupo de estudios la cifra de sujetos de cada sexo incluidos es aproximadamente el mismo, mientras que en el primer grupo no es balanceado el número de individuos de cada sexo incluido en el estudio.

En la investigación realizada en Pakistán ¹⁸, el 74,9% de los sujetos incluidos fueron de sexo masculino, mientras que en la India ¹⁹, los hombres representaron el 95,8% del total de la muestra estudiada. En el estudio realizado en Gambia, tanto como el 78,9% de los individuos incluidos fue de sexo femenino, de modo que las diferencias encontradas entre los sexos en cuanto a la distribución de los grupos sanguíneos del sistema ABO, probablemente, represente un artefacto estadístico más que un fenómeno con fundamento biológico. No obstante, no se debe descartar *a priori* la posibilidad de que la evolución del sistema ABO transcurra de modo diferente en las líneas masculina y femenina y se sugiere replicar el estudio en una muestra más extensa y balanceada.

En correspondencia con la distribución de las diferentes variantes fenotípicas para el sistema ABO, el alelo con la mayor frecuencia estimada en Gambia fue el I^O , lo que concuerda con estudios previos realizados en Iraq²⁴, Bahréin²⁵, la India²⁶ y Nigeria²⁷. El genotipo con mayor frecuencia estimada fue el I^OI^O , mientras que los individuos heterocigóticos (I^{AO} , I^{BO} , I^{AB}) representaron el 47,6% del total.

Esto último unido a una heterocigocidad observada ligeramente mayor a la heterocigocidad esperada y a un índice de fijación negativo, demuestra la existencia de un exceso de heterocigocidad en la muestra estudiada, lo que se traduce como un incremento en la diversidad genética para el sistema ABO en Gambia y una tendencia a la exogamia. Este comportamiento se inscribe en la tendencia actual de una transición de las meta-poblaciones históricas consistentes en pequeñas comunidades endogámicas rurales a grandes poblaciones urbanas con tendencia a la panmixis; proceso que conduce a un incremento en la exogamia, que a su vez debe resultar en la disminución de la ocurrencia de enfermedades recesivas y debe tener un impacto positivo sobre enfermedades complejas influidas por variantes recesivas con efectos fenotípicos pequeños²⁸.

En el contexto de Gambia, una población donde la malaria es endémica, la elevada frecuencia del alelo I^O sugiere que este tiene un efecto protector para el individuo portador, contra la malaria. Esta asociación ha sido sugerida previamente para otras poblaciones mundiales, a partir de estudios de susceptibilidad genética a enfermedades infecciosas^{29,30}.

CONCLUSIONES

Se demostró que el grupo sanguíneo "O" es el más frecuente observado en Gambia y que existe un ligero incremento en la diversidad genética para el sistema ABO, que favorece la transmisión del alelo I^O que sugiere la ocurrencia de cambios micro-evolutivos en respuesta a la presión selectiva impuesta por la malaria endémica y el grupo O constituye el protector frente a la infección por el *Plasmodium falciparum*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics. 3th ed. New York: Garland Science; 2003.
2. Hosoi E. Biological and clinical aspects of ABO blood group system. J Med Invest. 2008 [citado 27 oct 2013]; 55:174-182. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797129>
3. Li Q, Yu CH, Yu JH, Liu L, Xie SS, Li WW. ABO blood group and the risk of hepatocellular carcinoma: A case control study in patients with chronic hepatitis B. PLoS ONE. 2012 [citado 27 oct 2013]; 7(1): 29928. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235351>
4. Zerihun T, Degarege A, Erko B. Association of ABO blood group and Plasmodium falciparum malaria in Dore Bafeno Area, Southern Ethiopia. As Pac J Trop Biomed. 2011[citado 27 oct 2013]; 1(4):289-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569777>

5. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood*. 2010[citado 27 oct 2013]; 115(23):4635-43. Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/115/23/4635.full.html>
6. Hamed CT, Bollahi MA, Abdelhamid I, Med Mahmoud MA, Ba B, Ghaber S, et al. Frequencies and ethnic distribution of ABO and Rh(D) blood groups in Mauritania: results of first nationwide study. *Int J Immunogenet*. 2012 [citado 27 oct 2013]; 39(2):151-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22128837>
7. Younis AS, Amany SA, Alaa SS, Basma BH. Frequency of ABO and Rh (D) blood groups in five governorates in Gaza-Strip. *Pak J Med Sci*. 2007[citado 27 oct 2013]; 23(6): 924-7. Disponible en: <http://www.pjms.com.pk/issues/octdec207/article/article22.html>
8. Mwangi J. Blood group distribution in an urban population of patient targeted blood donors. *East Afr Med J*. 1999 [citado 27 oct 2013]; 76(11):615-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10734520>
9. Egesie UG, Egesie OJ, Usar I, Johnbull TO. Distribution of ABO, Rhesus blood groups and haemoglobin electrophoresis among the undergraduate students of Niger Delta University Nigeria. *Nig J Phys Sci*. 2008 [citado 27 oct 2013] 23(1-2):5-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434205>
10. Senga E, Loscertales MP, Makwakwa KEB, Liomba GN, Dzamalala C, Kazembe PN, et al. ABO blood group phenotypes influence parity specific immunity to Plasmodium falciparum malaria in Malawian women. *Malaria J*. 2007[citado 27 oct 2013]; 6:102-6. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/6/1/102>
11. Falconer D, Trudy FC. Introduction to quantitative genetics. New York: Wiley; 1989.
12. Cserti CM, Dzik WH. The ABO blood group system and Plasmodium falciparum malaria. *Blood*. 2007[citado 27 oct 2013]; 110:2250-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17502454>
13. Adegnikaa AA, Luty AJF, Grobusch MP, Ramharther M, Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, et al. ABO blood group and the risk of placental malaria in sub-Saharan Africa. *Malaria J*. 2011[citado 27 oct 2013]; 10:101-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21513504>
14. Deepa, Alwar VA, Rameshkumar K, Ross C. ABO blood groups and malaria related clinical outcome. *J Vector Borne Dis*. 2011 [citado 27 oct 2013]; 48:7-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406731>
15. Jeremiah ZA, Jeremiah TA, Emelike FO. Frequencies of some human genetic markers and their association with Plasmodium falciparum malaria in the Niger Delta, Nigeria. *J Vector Borne Dis*. 2010 [citado 27 oct 2013]; 47:11-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231768>
16. Panda AK, Panda SK, Sahu AN, Tripathy R, Ravindran B, Das B. Association of ABO blood group with severe falciparum malaria in adults: case control study and meta-analysis. *Malaria J*. 2011 [citado 27 oct 2013]; 10:309-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011404>

17. Williams TN. Human red blood cell polymorphisms and malaria. *Curr Opin Microbiol.* 2006 [citado 27 oct 2013]; 9:1-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16815736>
18. Khattak ID, Khan TM, Khan P, Ali Shah SM, Khattak ST, Ali A. Frequency of ABO and Rhesus blood groups in District Swat, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008 [citado 27 oct 2013]; 20(4): 127-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19999224>
19. Giri PA, Yadav S, Parhar GS, Phalke DB. Frequency of ABO and Rhesus blood groups: A study from a rural tertiary care teaching hospital in India. *Int J Biol Med Res.* 2011 [citado 27 oct 2013]; 2(4): 988-90. Disponible en: <http://www.biomedscidirect.com/338/frequency-of-abo-and-rhesus-blood-groups-a-study-from-a-rural-tertiary-care-teaching-hospital-in-india/articlescategories>
20. Jaff MS. ABO and rhesus blood group distribution in Kurds. *J Blood Med.* 2010 [citado 27 oct 2013]; 1: 143-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282694>
21. Dipta TF, Iqbal MR, Hossain AZ, Rahman MT, Chowdhury S. Distribution of phenotypic and genotypic ABO and Rhesus blood groups among Bangladeshi population. *Med Coll J.* 2011 [citado 27 oct 2013]; 5(2): 59-62. Disponible en: <http://www.banglajol.info/index.php/IMCJ/article/view/10101>
22. Ghasemi N, Ayatollahi J, Zadehrahmani M, Nasiri A, Abedi A, Shokraneh S, et al. Frequency of ABO and Rh blood groups in middle school students of Yazd province. *J Ped Hemat Oncol.* 2011 [citado 27 oct 2013]; 11(1): 27-30. Disponible en: http://ijpho.ssu.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-1-7&slc_lang=en&sid=en
23. Kayiran SM, Oktem O, Kayiran PG, Paloglu E, Gurakan B. Frequency of ABO and Rhesus blood groups among neonates born at a private hospital in Istanbul. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2012 [citado 27 oct 2013]; 43(2): 467-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23082597>
24. Mouhaus HA, Abbas SH, Musa AS, Mahawi HK. A study of ABO blood group and Rhesus factor distribution among sample of Missan province population. *J Basrah Res.* 2010 [citado 27 oct 2013]; 36(5): 48-53. Disponible en: <http://www.basrasciencejournal.org/content5e/116.pdf>
25. Al-Arrayed S, Shome DK, Hafadh N, Amin S, Al Mukhareq H, Al-Mulla M, et al. ABO blood group and Rh phenotypes in Bahrain: Results of screening school children and blood donors. *Bahr Med Bull.* 2001 [citado 27 oct 2013]; 23(3): 1-5. Disponible en: http://www.bahrainmedicalbulletin.com/September_2001/ABOBlood.pdf
26. Kumar P, Saima, Rai V. Study of ABO and Rh(D) blood groups in Sunni Muslims of Jaunpur District, Uttar Pradesh, India. *Anthropologist.* 2010 [citado 27 oct 2013]; 12(3):225-6. Disponible en: <http://www.krepublishers.com/02-Journals/T-Anth/Anth-12-0-000-10-Web/Anth-12-3-000-10-Abst-PDF/Anth-12-3-225-10-615-Kumar-P/Anth-12-3-225-10-615-Kumar-P-Tt.pdf>
27. Falusi AG, Ademowo OG, Latunji CA, Okeke AC, Olatunji PO, Onyekwere TO, et al. Distribution of ABO and RH genes in Nigeria. *Afr J Med Med Sci.* 2000 [citado 27 oct 2013]; 29(1):23-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379462>

28. Campbell H, Rudan I, Bittles AH, Wright AF. Human population structure, genome autozygosity and human health. *Genome Medic.* 2009[citado 27 oct 2013]; 1:91-4. Disponible en: <http://genomemedicine.com/content/1/9/91>

29. Khor CC, Hibberd ML. Revealing the molecular signatures of host pathogen interactions. *Genome Biol.* 2011[citado 27 oct 2013]; 12:229-36. Disponible en: <http://genomebiology.com/2011/12/10/229>

30. Driss A, Hibbert JM, Wilson NO, Iqbal SA, Adamkiewicz TV, Stiles JK. Genetic polymorphisms linked to susceptibility to malaria. *Malaria J.* 2011[citado 27 oct 2013]; 10: 271-80. Disponible en: <http://www.malariajournal.com/content/10/1/271>

Recibido: 25 de febrero de 2013

Aprobado: 17 de diciembre de 2013

Dr.C. *Luis E. Almaguer Mederos*. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín. Cuba.
Correo electrónico: leam@cristal.hlg.sld.cu