

Artículo de revisión

Sistema Rh como marcador evolutivo

Héctor A Baptista González,^{*,**} Fany Rosenfeld Mann,^{*} Rocío Trueba Gómez^{*}

Resumen

Las proteínas del Rh en el humano constituyen el sistema eritrocitario más polimórfico que existe. Consta aproximadamente de 48 antígenos y el antígeno Rh D presenta más de 30 epítopes distintos. Se conocen por lo menos 100 haplotipos, pero hay muchísimos más fenotipos similares coexistiendo con diferentes alelos. En su propuesta filogenética, el gen RHD presenta cuatro principales racimos: euroasiático RHD, racimo DAU, racimo de la variante D, débil tipo 4, y racimo DIVa (Cuadro I). En esta revisión se describen, brevemente, los aspectos filogenéticos más relevantes reportados a la fecha en términos del acompañamiento entre la evolución de la vida, los genes y proteínas del Rh.

Palabras clave: Proteínas Rh, antígenos, genes, sistema eritrocitario.

Abstract

In the human body the Rh proteins system, has the most important polymorphism that can exist. It has closely 48 antigens and the Rh D antigen system, presents more than 30 different epitopes. It know about 100 haplotypes, but there are anymore, at the same time with many phenotypes but with different alels. In own theory the RhD gen, presents four differents trees: euroasiatic RHD tree, DAU tree, variant D and DIVa tree (Table I). We describe the most important phylogenetic aspects. By genes and Rh proteins.

Key words: Rh proteins, antigens, genes, erythrocytic system.

En el inicio de la vida

La familia Rh contiene un gran número de homólogos que conforman una rama única en el dominio de las células eucariotas. El origen antiguo y su amplia distribución implican un papel central de las diferentes proteínas del Rh para mantener las condiciones homeostáticas y funcionales celulares. Los genes homó-

logos del RH, son el RHAG, RHBG, RHCG y RH30, así como RHP1 y RHP2. La expresión de la proteína RhP2 ocurre en las algas verdes y la estrella de mar. El RhP1 se presenta en el pez cebra y en la rana, mientras que el resto de las proteínas se encuentran en organismos desde el pez cebra, la rana, las aves, hasta los mamíferos primates y el hombre. Los genes primitivos del Rh varían ampliamente

* Hematología Perinatal. Instituto Nacional de Perinatología.

** Medicina Transfusional y Banco de Sangre. Médica Sur.

Cuadro I. Racimos filogenéticos del gen RHD y sus alelos representativos.

Racimo	Alelos de RHD
DIVa D-débil tipo 4	Ccde ^s . DIVa. DIII tipo 4, DIII tipo 5 D-débil tipo 4.0. D-Débil tipo 4.1. DAR. D-débil tipo 4.2.1. D-débil 4.2.2. RHD(T201R;F223V). RHD(F223V). DOL, RHD ψ
DAU D Euroasiático	DAU4. DAU3. DAU0. DAU1. DAU2 RHD (in cDe). RHD (W 16X). D-débil tipo 1. DVII, DVI tipo 3. RHD (in Cde). RHD deleído (in CDE). RHD deleído (in cE). RHD (in cDE). DVI tipo 1, DHMI. D-débil tipo 2. RHD-CE(4-7)-D

en el diseño de sus intrones y exones; en los mamíferos muestran un diseño similar en su organización genómica. La comparación de secuencias revela un consenso de 12 características transmembranales de la familia del Rh.¹

La separación entre los genes RH y RH50, ocurrió hace aproximadamente 510 millones de años, en el Periodo Cámbrico.² La evolución de la familia de los genes del RH presenta dos eventos mayores de duplicación. El primero ocurrió hace aproximadamente 250-346 millones de años, y originó los genes RH50 y RH30, mientras que el segundo ocurrió hace más o menos 8.5 (5.1-12) millones de años y fue la generación de los genes RHD y RHCE,³ en un antecesor común a los primates. Este evento coincide con la aparición en esas especies de la mutación G por T en el gen RH50 que generó un codón de paro del transcrito correspondiente. Esto condujo a que el dominio citoplasmático de la proteína Rh50 se acortara más de lo encontrado en el orangután y otros primates tempranos.³

Debido a que el gen RH expresa las proteínas del sistema Rh, pero no la proteína Rh50, que es la más conservada de las del Rh, la tasa evolucionaria del gen RH50 es 2.6 veces más lenta que en el gen RH30; esto implica que la proteína Rh50 tiene el significado funcional de una proteína con distancia evolutiva entre la esponja y el humano.

El gen RH50 humano presenta una homología del 46 y 39% con sus antecesores RHAG de los nematodos y esponja marina, respectivamente.

Presencia en organismos unicelulares primitivos

Las proteínas del Rh son homólogas a las proteínas transportadoras de amonio (*Amt*). La evidencia fisiológica y estructural muestra que las proteínas *Amt* son canales para el NH₃, pero el sustrato de las proteínas del Rh lo son para el CO₂, como ocurre en el alga verde o para NH₃/NH₄, como ocurre en las células de mamíferos. Finalmente, el Rh se separó de *Amt* mediante un salto que ocurrió en especies arcaicas, que las llevó a funciones distintas. La duplicación del antecesor del Rh es una señal de especialización que conduce a nuevas funciones y subfunciones de la familia del Rh. Las proteínas Rh y *Amt* coexisten en microorganismos y otros invertebrados, pero no en los hongos, plantas vasculares o vertebrados.⁴

La duplicación del gen RH fue muy evidente en los vertebrados, mientras que las proteínas epiteliales RhBG/RhCG presentaron una fuerte presión de purificación. La identificación bioquímica y expresión epitelial de las proteínas RhBG y RhCG en tejido de mamíferos como riñón, hígado, piel, testículo y cerebro, sugieren una relación evolutiva con la familia de las proteínas del Rh, como transportadores en la ho-

meostasis del amonio. La proteína eritroide Rh30 y el RhAg (Rh50) experimentaron diferentes episodios de selección positiva en cada una de sus etapas evolutivas en ciertos momentos, en ciertos codones. Estos cambios en la evolución adaptativa llevaron al aumento de la relación superficie/volumen del eritrocito biconcavo y esto facilitó la difusión de gases, como una señal de ganancia en especialización, a diferencia de las proteínas *Amt*, en el transporte de CO_2/HCO_3 , con un importante papel en la regulación del pH sistémico.⁴

Los genes del RH en el suborden anthropoidea

Los dos genes del Rh, RHD y RHCE, son altamente homólogos, probablemente promovido por el intercambio genético (doble entrecruzamiento o conversión de genes). Esto ha quedado demostrado a nivel genómico del gen RHD, el cual codifica variantes cualitativas de RhD, que codifican a los alelos de baja frecuencia del gen RHD, los cuales muestran simultáneamente los mismos cambios en los exones correspondientes del gen RHCE. La evidencia señala que los cuatro alelos principales del gen RHCE se derivan del recambio intergénico y recombinaciones interalélicas que se presentaron en antecesores comunes al resto de los primates. En el humano, el ejemplo característico es el reemplazo en el exón 2 del RHCE por su contraparte del RHD, llevando a la aparición del alelo que codifica al antígeno C.

En términos evolutivos, sólo tres especies de primates contienen más de un gen del RH: chimpancé, gorila y el humano. Es decir, los genes del RH experimentaron una serie de eventos complejos de recombinación en un ancestro común al humano, chimpancé, gorila, monos del viejo y nuevo mundo.⁵ El evento más distintivo es la inserción del elemento *Alu*-

Sx en el intrón 4 de los genes RH. El gorila posee dos tipos de intrón 3 del RH (el intrón RHCE 289 pb es mayor que el intrón 3 del gen RHD) y dos tipos de intrón 4 (intrón 4 RHCE 654 pb es más largo que el intrón 4 del RHD). Es decir, el elemento *Alu*-Sx, está presente en los humanos en el gen RHCE intrón 4.⁶ El gen RHD humano difiere del gen RHCE por la ausencia del *Alu*-Sx.⁵ Adicionalmente, el exón 7 presenta una tasa evolucionara de sustituciones en el humano, que fue introducida después de la duplicación.²

El gen RHCE codifica para los polipéptidos que presentan a los antígenos C, c, E y e. Comparando los alelos RhC y Rhc, hay diferencia en seis nucleótidos, cuatro de los cuales resultan de la sustitución de aminoácidos en los polipéptidos correspondientes (W16C exón 1 C178A, A203G y C307T), que conducen a L60I, N68S y P103S, respectivamente. En primates no humanos se sugiere que sólo P103S es crítica para la expresión de Rhc, que es un sitio polimórfico extracelular. Para la expresión del antígeno C, esta situación es más compleja, pues aunque P103S es crítica, también lo es W16C.

La evolución del género homo

El origen del hombre ocurrió en África, presentando características de desarrollo distintivas que le permitieron adaptarse al medio ambiente. De los primates prehumanos *Australopithecus*, se tiene registro fósil de su existencia desde hace más de 4 millones de años; éstos fueron evolucionando en etapas sucesivas hasta hace aproximadamente un millón de años, cuando apareció una de sus últimas especies: el *Australopithecus/Paranthropus robustus*. Los antecesores de los primates humanos, a la fecha identificados en el *Homo rudolfensis*, vivieron hace aproximadamente 2.5 millones de años y el último pariente evoluti-

vo, pero no directo del hombre fue el *H. neanderthalensis*, que existió hace aproximadamente 330-100,000 años. Nuestra especie, *Homo sapiens* se dispersó en los últimos 50-100 mil años, como resultado de la acelerada evolución en la complejidad tecnológica, económica, social y conducta cognitiva de ciertos grupos *H. sapiens* africano que permitieron la expansión demográfica favorable.⁷ El análisis filogenético sugiere que los alelos de los grupos sanguíneos A y B son antiguos, con divergencia de al menos 3 millones de años, mucho antes del establecimiento de la agricultura, como pregonan la teoría de grupos sanguíneos y tipo de alimentación.

Los primeros pobladores de América

El conocimiento de cuándo y cómo llegaron los primeros pobladores americanos es un tema de teorías variadas, que incluye las migraciones sucesivas de tribus del norte de Asia por el estrecho de Bering (Beringia), desde hace más de 30,000 años; también aquéllas a través de la costa de Alaska, de migrantes del sudeste asiático e inclusive de las islas del norte del continente australiano, hace más de 10,000 años, pero también de grupos que abordaron directamente la costa oeste del hemisferio norte del continente y de los grupos polinesios que llegaron hacia la costa atlántica de Sudamérica e inclusive hay evidencias de emigración negra en Sudamérica de hace aproximadamente 11,500 años. Esto sin dejar de mencionar el acceso de grupos nórdicos por la Península del Labrador. Mediante el estudio del DNA mitocondrial se sabe que los indígenas americanos provienen de una reserva genética común dominante, con combinación de intensidad variable de más de una mezcla (migración) asiática. Es interesante que los restos óseos de la mujer del Peñón (localizado en la zona del Peñón de los

Baños, en la ciudad de México), no tenga rasgos mongoloides.

Diversos estudios de morfología craneofacial han demostrado claras diferencias entre los modernos indígenas americanos y los pobladores del Este de Asia, donde supuestamente son descendientes los primeros americanos. Recientemente se han encontrado evidencias en México,⁸ a partir de restos humanos fechadas en el pleistoceno tardío al holoceno temprano. Los resultados iniciales tienden a demostrar la asociación entre los primeros pobladores de México, con los paleoamericanos de Brasil o Colombia, pero sin semejanza con los indígenas americanos modernos, generando la hipótesis de que los paleoamericanos (no descendientes de las tribus migrantes del noreste asiático) entraron inicialmente a América por el continente y luego se dispersaron de Norte a Sudamérica. Es interesante la importancia que ha cobrado la participación de los grupos polinesios en la población de América. En la Isla de Pascua hay evidencia de su origen polinesio, pero con evidencia de contribución de genes de Sudamérica.⁹

El origen de la humanidad residió en el continente africano y de ahí, mediante una serie de eventos moleculares, de recombinaciones y mutaciones puntuales, se generaron evolutivamente los demás fenotipos. Así, el fenotipo ancestral es cDe (Ro) y por ende más frecuente en la población negroide (> 60%), que en la asiática, europea o mesoamericana. Mediante un evento de recombinación no recíproca de secuencias del exón 2 de RHD hacia el alelo ce del gen RHCE se formó el haplotipo CDe (R1), frecuente en la población asiática, pero también en la mesoamericana. Mediante un evento de mutación puntual en el alelo ce, se generó el haplotipo cDE (R2), frecuente en Mesoamérica y en menor medida en el resto de poblaciones. Finalmente está el fenotipo CDE (Rz), común en pobla-

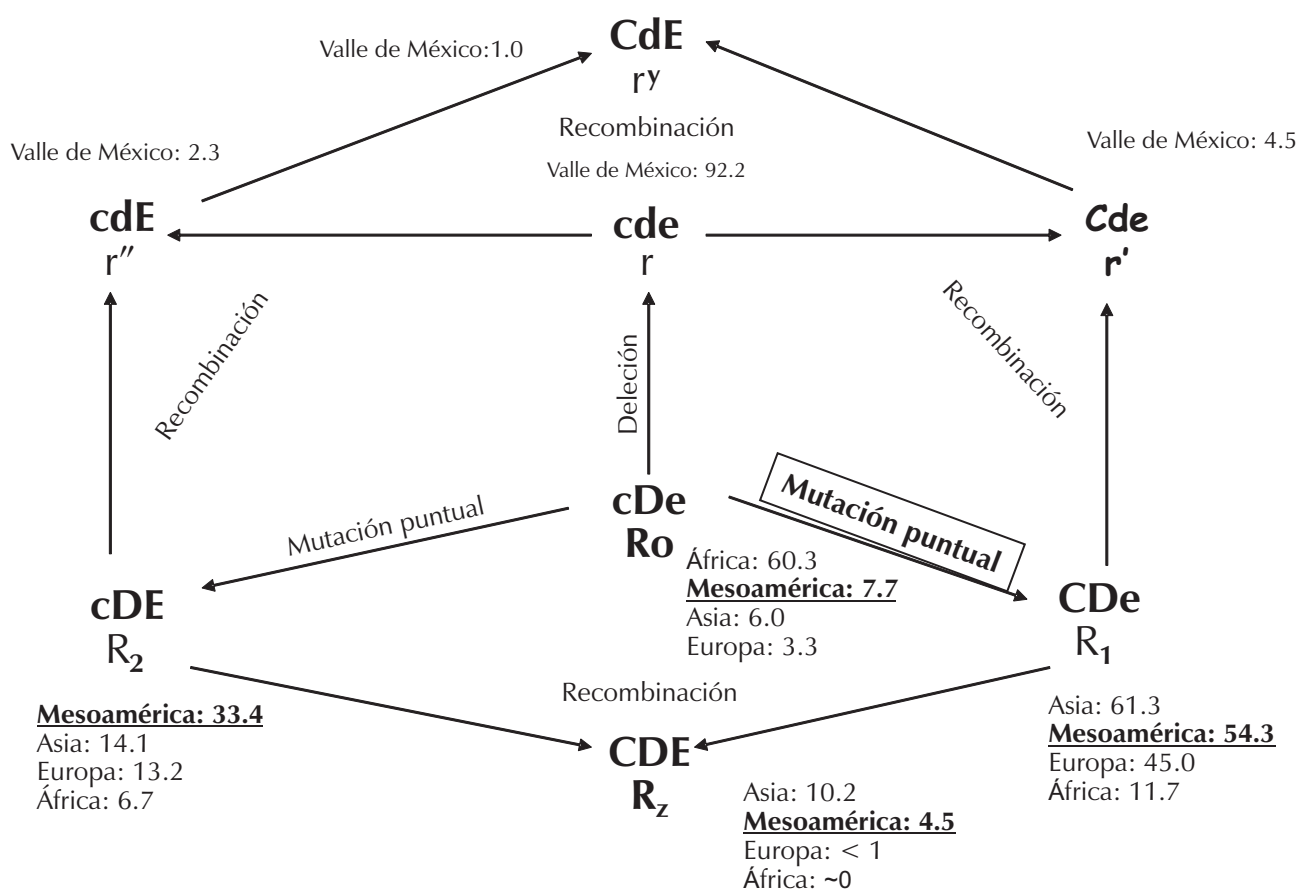


Figura 1. Evolución de los haplotipos del sistema Rh en diferentes grupos poblacionales.

ción asiática, seguido de la mesoamericana y extremadamente raro en europeos y negros (Figura 1).

Los indígenas mesoamericanos

Existen al menos dos teorías sobre el origen de los grupos que conformaron la sociedad azteca o mexica. La primera señala que los aztecas provienen de la reorganización social de los grupos indígenas previamente asentados en el Valle de México después de la caída de los centros y ciudades más importantes del Periodo Clásico (Teotihuacán, Tollan), mientras que la segunda señala que el reemplazo de la población del Valle de México ocurrió por

grupos migrantes provenientes del norte. Sin embargo, los cambios de morfometría facial y craneal de los restos humanos aztecas ocurrieron en la transición del Periodo Clásico a Postclásico. Es decir, que ya se encontraban desde el inicio del Postclásico y sin presentar un patrón de pobladores del norte de Mesoamérica. Más aún, la fuente de población para los grupos del Postclásico podría situarse en alguna parte de Mesoamérica Occidental, puesto que los grupos del Norte de México y mesoamericanos del Periodo Preclásico y Clásico son claramente divergentes unos de otros. La semejanza entre los grupos del Preclásico y del Clásico y éstos de Aridoamérica podría reflejar el patrón genotípico caracte-

rístico de los grupos que inicialmente colonizaron Mesoamérica.¹⁰

El mestizaje

Durante los últimos 5 siglos, tres poblaciones más o menos diversas: amerindios (un grupo relativamente homogéneo derivado de la población asiática), europeos (mayormente españoles y portugueses) y africanos (que fueron traídos como esclavos), entraron en contacto, interactuaron y se mezclaron. Los datos muestran que casi toda la población mestiza es dihíbrida o trihíbrida. Esto significa que el mestizaje es el principal agente microevolutivo en la mezcla de genes del mexicano.¹¹

Los indígenas mesoamericanos actuales presentan características generales predominantes en términos de grupos sanguíneos: son ABO, predominantemente O, RhD, Cellano (k), Fya y Dia. La presencia de los antígenos Lutheran y Kp sugiere que el ambiente pudiera haber contribuido a la selección en estos grupos poblacionales.¹² Es difícil estudiar a grupos indígenas sin intercambio de genes con grupos mestizos. Sin embargo, se tiene la experiencia de diferentes autores que han estudiado el fenotipo del sistema Rh en poblaciones indígenas contemporáneas.

De ello resaltan la extremadamente baja prevalencia de la condición Rh negativo, invariablemente menor a la unidad porcentual. Mediante el empleo de la clasificación lingüística se han estratificado cuatro regiones de los indígenas mesoamericanos, compilados por Lisker¹³ y que al compararse con una muestra de mestizos donadores de sangre en un estudio llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo, se puede observar que los fenotipos CCDee, CcDEe, CcDee, ccDEe, ccDEE, están incluidos dentro de los cinco más frecuentes en la población indígena y en la mestiza. Los fenotipos que presentan una frecuencia global menor al 5%, denominado de baja frecuencia, muestran una amplia variabilidad para cada grupo indígena como una evidencia de mestizaje (*Cuadro II*).

El mexicano actual

La frecuencia alélica de los polimorfismos de distintos locus de HLA entre las poblaciones de diversas ciudades de la república muestra una distribución relativamente homogénea, con variaciones menores.¹⁴ En términos de composición genética, la población mestizo-mexicana muestra una contribución genética

Cuadro II. Frecuencia fenotípica en diversos estratos indígenas y mestizos en la República Mexicana.

Grupos	Baptista (n 5,271)	Macromixteco (n 733)	Mixes (n 128)	Macronahua (n 915)	Macroyuma (n 737)	Macromaya (n 968)
CCDee	27.6 (1)	27.3 (2)	37.1 (1)	32.6 (1)	29.8 (2)	23.1 (2)
CcDEe	26.6 (2)	34.7 (1)	33.7 (2)	30.8 (2)	35.9 (1)	41.6 (1)
CcDee	24.3 (3)	6.6 (5)	0.0	7.4 (4)	14.3 (3)	5.2 (5)
ccDEe	10.8 (4)	6.1 (6)	2.2 (5)	4.7 (6)	6.5 (4)	5.7 (4)
ccDEE	5.7 (5)	11.2 (3)	19.1 (3)	14.3 (3)	6.1 (5)	17.8 (3)
ccdee	3.5 (6)	0.3 (10)	0.0	1.7 (9)	1.6 (9)	0.2 (10)
CCDEe	3.1 (7)	8.2 (4)	5.6 (4)	5.2 (5)	2.9 (6)	3.6 (6)
ccDee	0.9 (8)	1.0 (9)	0.0	2.0 (8)	2.3 (7)	1.4 (7)
CcDEE	0.9 (9)	4.0 (7)	2.2 (6)	2.7 (7)	1.6 (8)	1.4 (8)
CCDEE	0.1 (10)	4.0 (8)	0.0	0.5 (10)	0.8 (10)	0.8 (9)

predominantemente española-europea (50-60%), amerindia (37-49) y africana (1-3%), demostrando un origen pluriétnico de la población.

Esta población ha sido ampliamente analizada, aunque existen abundantes reportes en la literatura nacional; probablemente la ciudad de México refleja la mayoría de la población.¹⁵⁻¹⁷ Se estiman contribuciones de 41% europea, 56% amerindia y 3% africana. Sin embargo, en la costa del Caribe, la contribución africana aumenta; en Veracruz alcanza 26%, y en Tamiahua, en el mismo estado de Veracruz, el valor estimado es de 40%, similar a lo observado en países africanos (*Cuadro III*). Es en la población del Valle de México, con toda su riqueza étnica, donde se han efectuado diversos estudios sobre frecuencia fenotípica a lo largo de los últimos 30-40 años.^{18,19} Nuestro grupo de investigación también ha llevado a cabo esta actividad con tamaños muestrales significativos. Los resultados para la población del Valle de México no son diferentes en términos de que las combinaciones alélicas R1/R1 y R1/R2, son las más frecuentes. Sin embargo, aparecen los efectos del mestizaje, pues el alelo cde (r) es más común que lo reportado para poblaciones amerindias (*Cuadro IV*). En la identificación genotípica basada en secuencias

del gen RHC se emplean los polimorfismos del exón 1 (v. gr. G48C), un inserto de 109 bp del intrón 2 (únicamente expresado, en RHC). Mientras que para el gen RHc, se emplean los polimorfismos del exón 2. Sin embargo, las secuencias del RHCE pueden variar de acuerdo al origen étnico de la población estudiada. En población blanca con el alelo RHc, ocurre principalmente por la mutación G48C y muy eventualmente el alelo RHce ocurre con G48C. En población negra la mutación G48C en el exón 1 del alelo RHc, en ausencia del alelo RHC, se presenta con frecuencia del 41.9-67.3%. La complejidad entre fenotipos similares pero diferentes alelos, así como las diferencias muestrales explican cómo las frecuencias alélicas en población de la ciudad de México son relativamente similares en la muestra de sujetos Rh positivo, pero distinta en el caso de los sujetos Rh negativo (*Cuadro V*).

Finalmente, estas diferencias en las frecuencias fenotípicas y alélicas, indican la necesidad de recolectar la información nacional y adicionar los estudios genotípicos y poder caracterizar, en su mayor aproximación posible, a la población mexicana, pluriétnica y pluricultural, relativamente similar en la muestra de sujetos Rh positivo, pero distinta en el caso de los sujetos Rh negativo (*Cuadro V*).

Cuadro III. Compilación de la distribución de antecedentes étnicos.

Ubicación	Negro-Africano (%)	Amerindia (%)	Europea (%)
Tlaxcala, Tlaxcala	30	59	11
Veracruz, Ver	26	39	35
Tamiahua, Ver	40	31	29
León, Guanajuato	8.0	51	41
Mérida, Yucatán	6	51	43
Oaxaca, Oaxaca	2	68	30
Saltillo, Coahuila	3.0	52	45
Puebla, Puebla	11	56	33
Ciudad de México	3.0	56	41
Promedio	14.3	51.4	34.5

Cuadro IV. Comparación de frecuencias fenotípicas para individuos Rh positivo y Rh en diferentes estudios.

Autor Rh positivo	Tiburcio	Grunbaum	Lisker	Long	Baptista
Fenotipo	(n 431)	(n 1170)	(n 2608)	(n 570)	(n 5707)
CCDee	0.255	0.277	0.283	0.239	0.275
CcDEe	0.237	0.270	0.373	0.223	0.259
CcDee	0.267	0.184	0.068	0.271	0.244
ccDEe	0.128	0.078	0.053	0.144	0.104
CCDEe	0.023	0.039	0.044	0.023	0.026
ccDEE	0.065	0.072	0.140	0.065	0.062
CcDEE	-	0.040	0.024	0.005	0.011
ccDee	0.025	0.016	0.007	0.028	0.018
CCDEE	-	0.024	0.008	0.002	0.001
Rh Negativo					
Fenotipo	(n 43)	(n 42)	(n 8)	(n 49)	(n 2,559)
ccdee	0.930	0.761	1	0.918	0.925
CCdEE	-	0.095	0	-	0.001
ccdEe	0.023	0.048	0	-	0.022
Ccdee	0.047	0.048	0	0.082	0.046
CcdEe	-	-	-	-	0.005
ccdEE	-	0.048	-	-	< 0.001
CCdee	-	-	-	-	< 0.001

Cuadro V. Frecuencia alélica en sujetos RhD positivo y RhD negativo en diferentes estudios.

Autor	Rh positivo				Autor	Rh negativo			
	C	c	E	E		C	C	E	e
Tiburcio (431)	0.530	0.470	0.259	0.741	Tiburcio (43)	0.023	0.977	0.012	0.988
Grunbaum (1,170)	0.587	0.413	0.329	0.671	Grunbaum (42)	0.119	0.881	0.166	0.833
Lisker (2,608)	0.594	0.406	0.407	0.593	Lisker (8)	0	1	0	1
Long (570)	0.513	0.487	0.266	0.733	Long (49)	0.041	0.959	0	1
Baptista (5,707)	0.559	0.441	0.269	0.731	Baptista (2,559)	0.027	0.973	0.015	0.985

Referencias

1. Van Kim CL, Colin Y, Cartron JP. Rh proteins: key structural and functional components of the red cell membrane. *Blood Rev* 2006; 20: 93-110.
2. Kitano T, Umetsu K, Tian W, Yamazaki K, Saitou N. Tempo and mode of evolution of the Rh blood group genes before and after gene duplication. *Immunogenetics* 2007; 59: 427-431.
3. Matassi G, Chérif-Zahar B, Pesole G, Raynal V, Cartron JP. The members of the RH gene family (RH50 and RH30) followed different evolutionary pathways. *J Mol Evol* 1999; 48: 151-159.
4. Peng J, Huang CH. Rh proteins vs Amt proteins: an organismal and phylogenetic perspective on CO₂ and NH₃ gas channels. *Transfus Clin Biol* 2006; 13: 85-94.
5. Apoil PA, Blancher A. Rh gene evolution in primates: study of intron sequences. *Mol Biol Evol* 2000; 17: 127-136.
6. Blancher A, Apoil PA. Evolution of RH genes in hominoids: characterization of a gorilla RHCE-like gene. *J Heredity* 2000; 91: 205-210.
7. Mellars P. Why did modern human populations disperse from Africa ca. 60,000 years ago? A new model. *PNAS* 2006; 103: 9381-9386.
8. González-José R, Neves W, Lahr MM, González S, Pucciarelli H, Hernández Martínez M, Correal G. Late Pleistocene/Holocene craniofacial morphology in Mesoamerican Paleoind-

- dians: implications for the peopling of the New World. *Am J Phys Anthropol* 2005; 128: 772-780.
9. Lie BA, Dupuy BM, Spurkland A, Fernández-Viña MA, Hagelberg E, Thorsby E. Molecular genetic studies of natives on Easter Island: evidence of an early European and Amerindian contribution to the Polynesian gene pool. *Tissue Antigens* 2007; 69: 10-18.
 10. González-José R, Martínez-Abadías N, González-Martín A, Bautista-Martínez J, Gómez-Valdés J, Quinto M, Hernández M. Detection of a population replacement at the Classic-Postclassic transition in Mexico. *Proc Biol Sci* 2007; 274: 681-688.
 11. Martínez-Abadías N, González-José R, González-Martín A, Van der Molen S, Talavera A, Hernández P, Hernández M. Phenotypic evolution of human craniofacial morphology after admixture: a geometric morphometrics approach. *Am J Phys Anthropol* 2006; 129: 387-398.
 12. Gorodezky C. Genetic difference between Europeans and Indians: tissue and blood types. *Allergy Proc* 1992; 13: 243-250.
 13. Lisker R. Estructura genética de la población mexicana. Aspectos médicos y antropológicos, Ed. Salvat, 1981: 1-8, 49-66.
 14. Cerda-Flores RM, Villalobos-Torres MC, Barrera-Saldaña HA, Cortés-Prieto LM, Barajas LO, Rivas F, Carracedo A, Zhong Y, Barton SA, Chakraborty R. Genetic admixture in three Mexican Mestizo populations based on D1S80 and HLA-DQA1 loci. *Am J Hum Biol* 2002; 14: 257-263.
 15. Lisker R, Pérez BP, Granados J, Babinsky V, de Rubens J, Arrendares S et al. Gene frequencies and admixture in a four Mexican urban centers. *Hum Biol* 1990; 62: 791-801.
 16. Lisker R, Pérez BP, Granados J, Babinsky V, de Rubens J, Arrendares S et al. Gene frequencies and admixture in a México City population. *Am J Phys Anthropol* 1986; 71: 203-207.
 17. González-José R, Martínez-Abadías N, González-Martín A, Bautista-Martínez J, Gómez-Valdés J, Quinto M, Hernández M. Detection of a population replacement at the Classic-Postclassic transition in Mexico. *Proc Biol Sci* 2007; 274: 681-688.
 18. Grumbaum BW, Selvin S, Myhre BA, Pace N. Distribution of gene frequencies and discrimination probabilities for 22 human blood genetic systems in four racial groups. *J Forensic Sci* 1980; 25: 428-444.
 19. Tiburcio V, Romero A, De Garay AL. Gene frequencies and racial intermixture in a mestizo population from Mexico City. *Ann Human Biol* 1978; 5: 131-138.
 20. Long JC, Williams RC, McAuley JF, Medis R, Partel R et al. Genetic variations in Arizona Mexican Americans: estimation and interpretation of admixture proportions. *Am J Phys Anthropol* 1991; 84: 141-157.

Correspondencia:

Héctor A Baptista-González

Hematología-Perinatal, Subdirección de Investigación Clínica. Montes Urales Núm. 800, Lomas Virreyes, Delegación Miguel Hidalgo, Ciudad de México, D.F., 11000, E-mail: baptista@infosel.net.mx