

La hemoglobina S en la población venezolana.

Raquel Salazar-Lugo.

Departamento de Bioanálisis, Escuela de Ciencias, Núcleo de Sucre, Universidad de Oriente, Cumaná, Venezuela.

Palabras clave: Hemoglobina S, Haplotipos β^S , variantes hemoglobínicas, Venezuela.

Resumen. La presencia de variantes hemoglobínicas en la población venezolana está íntimamente relacionada con la llegada de los africanos; es así como la distribución de las mismas responde a un patrón que está determinado por la manera como estas poblaciones se establecieron en nuestro territorio. La variantes más frecuentes son la S y la C. La hemoglobina S se encuentra distribuida en el país en un porcentaje que oscila entre 0-7% dependiendo del componente africano de la región. El estudio de haplotipos del gen β -globina asociados al gen β^S han servido para investigar los orígenes de las poblaciones africanas en América. En Venezuela se ha encontrado una asociación de los haplotipos Benin y Bantú (CAR) con el gen β^S con una alta frecuencia. De acuerdo a estos resultados se puede concluir que las poblaciones africanas venidas a Venezuela provienen del subsahara Bantú, tal y como ha sido determinado por los registros históricos.

Hemoglobin S in the Venezuelan population.

Invest Clin 2004; 45(2): 175 - 183

Key words: S hemoglobin, S globin haplotypes, hemoglobin variants, Venezuela.

Abstract. Hemoglobin variants were introduced in Venezuela mainly by the descendants of African slaves; their distribution is determined by the flow of these populations into the country. The most prevalent hemoglobin variants are Hb S and Hb C. Hb S has a frequency between 0 and 7% depending on the African component of the region. The study of β^S gene linked haplotypes has been used to investigate the origins of African populations in America. In Venezuela, the β^S mutation is associated with the Benin and Bantu haplotypes (CAR) with a high frequency. According to these results the Africans transported to Venezuela were of Bantu origin as it has been showed by the historical records.

Recibido: 15-05-2003. Aceptado: 13-11-2003.

La hemoglobina es el pigmento transportador de oxígeno más difundido en la naturaleza. En los humanos, como en otros vertebrados, está contenido en los glóbulos rojos, células sanguíneas encargadas de transportarlo. La molécula de hemoglobina tiene una estructura básica de cuatro cadenas polipeptídicas llamadas globinas, cada una de las cuales presenta un grupo prostético hemo que contiene hierro.

En humanos, el tetrámero está formado por dos subunidades tipo alfa (α) y dos tipo beta (β) codificadas por bloques de genes localizados en cromosomas diferentes. Los genes tipo alfa se encuentran en el brazo corto del cromosoma 16; los genes tipo beta se encuentran en el brazo corto del cromosoma 11. Ambos grupos de genes se organizan en el ADN desde el extremo 5' al 3' de la misma manera como se expresan durante el desarrollo embrión-adulto. Es así como un individuo durante la ontogenia presenta diferentes tipos de hemoglobinas que responden a la disponibilidad del oxígeno en los ambientes en los cuales le corresponde desarrollarse. Primero se activan las hemoglobinas embrionarias; la hemoglobina fetal comienza a ser el tetrámero dominante durante la vida fetal y justo antes del nacimiento la hemoglobina fetal es reemplazada por las hemoglobinas adultas A1 y A2 (1).

Las moléculas de hemoglobina pueden sufrir alteraciones por mutaciones ocurridas en los genes que codifican para las globinas, dando origen a los desórdenes hereditarios más comunes que afectan al hombre (2). Cuando las mutaciones ocurren en regiones (codificables o no codificables) que afectan la expresión del gen, la consecuencia es una disminución en la síntesis de la cadena afectada, este desorden se conoce como talasemia. Cuando la mutación afecta la secuencia de aminoácidos de la globina se forman las variantes estructurales de la hemoglobina. Las más distribuidas

en las poblaciones humanas son las hemoglobinas S, C, D, E y O (2, 3).

Variantes hemoglobínicas

La variante estructural más importante de la hemoglobina A es la hemoglobina S originada por una mutación puntual en el codón 6 de la cadena tipo α (Glu → Val). En su estado homocigoto produce la anemia de células falciformes o anemia drepanocítica llamada así porque las células rojas afectadas toman la forma de hoz. Esta variante es originaria de África y se encuentra ampliamente distribuida en el mundo (4). Le sigue en frecuencia la hemoglobina C, la cual es el resultado de una mutación en el mismo codón 6 (α⁶ Glu → Lys), y se ha propuesto que la misma tiene un origen único en la costa oeste de África (5).

Existen otras variantes menos frecuentes como la hemoglobina D (α¹²¹ Glu → Gln) encontrada mayormente en India, África, Turquía y Persia y las hemoglobinas E (α²⁶¹ Lys → Glu) y O (α¹²¹ Glu → Lys) restringidas a países del océano Índico próximos a la India (2). El resto de las variantes hemoglobínicas (son alrededor de 300) tienen una distribución puntualizada, es decir se encuentran en pocas familias.

En Venezuela se han registrado, además de las variantes S, C, D y O, otras variantes poco comunes como las hemoglobinas Prato (α³¹ Arg → Ser), North-Shore-Caracas (α¹³⁴ Val → Glu), Deer Lodge (α² Arg → His), J-Broussais (α⁹⁰ Lys → Asn), Álamo (α¹⁹ Asp → Asp) y J-Chicago (α⁷⁶ Ala → Asp), las tres últimas tienen su origen en poblaciones africanas (6-9).

El poblamiento de Venezuela y las variantes hemoglobínicas

La presencia de las variantes hemoglobínicas en la población de Venezuela están íntimamente ligadas a la colonización. En efecto, estudios realizados a numerosas tribus indígenas nativas indican la total ausen-

cia de estas mutaciones es su hemoglobina (7, 10-12). En algunos casos en que algunas de estas variantes han sido reportadas en los amerindios, se ha demostrado el contacto de los mismos con poblaciones mestizas (7, 13).

Con la llegada de los africanos en el siglo XVI se introdujeron en el país las variantes hemoglobínicas S y C; la variante S es la que se encuentra en mayor porcentaje; en algunas poblaciones aisladas se ha calculado su frecuencia en 19% (14, 15).

La distribución de las variantes hemoglobínicas S y C pareciera seguir un patrón muy relacionado con el desplazamiento que poblaciones de origen africano han tenido en el territorio nacional. Las mayores frecuencias se encuentran en poblaciones costeras, produciéndose una abrupta disminución en las poblaciones localizadas en la cordillera del los Andes. En efecto, para el siglo XIX se reporta que la población africana esclava (67%) se concentra en Caracas, poblaciones aledañas y en el litoral central; otro 20% se distribuye en las provincias de Maracaibo y Barinas y en las serranías de Coro el resto se distribuye en Cumaná, Barcelona y la provincia de Guayana. Ya en ese siglo esas poblaciones de origen africano estaban muy mestizadas (16).

En ciertas poblaciones del país se han observado frecuencias de variante S muy por encima del promedio calculado para la entidad federal en donde se encuentra dicha población. En algunos casos se conoce que estos poblados provienen de cumbes, asentamientos de negros rebeldes, establecidos durante los siglos XV y XVI (17). Ejemplos de ellas son las poblaciones de Tapipa, estado Miranda y Campoma, estado Sucre (15, 18). Una notable excepción es la observada en la isla de Toas, estado Zulia, cuya población tiene características fenotípicas caucasoides y presenta una frecuencia del gen ^s de 13% (19), así como de poblaciones vecinas, con las mismas característi-

cas fenotípicas, con un porcentaje del gen ^s de 6,4% (20).

Por entidades federales las mayores frecuencias de variantes hemoglobínicas se encuentran en los estados Bolívar, Guárico, Cojedes y Aragua, siendo este último el que presenta el mayor porcentaje de variante hemoglobínica S en estado heterocigoto (Tabla I). El estado Aragua tiene un influencia geoeconómica importante desde el siglo XIX debido a la intensa actividad en el cultivo de productos de exportación y a las grandes haciendas cacaoteras que florecieron en el litoral del estado; esta microregión aragüeña estaba poblada fundamentalmente por habitantes de origen africano. Además, cabe destacar que en el siglo XIX se produce en los valles de Aragua una intensa actividad comercial que coincide con un aumento de la población regional de los cuales el 52% son mestizos negros y negros esclavos. Quizás ésto explique el alto porcentaje de la variante hemoglobínica S que presenta su población (16).

Los estados que presentan las menores frecuencias de hemoglobina S son Táchira, Mérida y Nueva Esparta (Tabla I). Es conocido, de acuerdo a los registros históricos, que desde el siglo XVI una importante población de origen español se estableció en las tierras altas andinas; la escasa población negra que se estableció en la zona andina estaba concentrada en el corredor fluvial del Táchira y en zonas cacaoteras de Trujillo. Es en Trujillo en donde se concentra el mayor poblamiento negro andino durante el siglo XIX. El estado Nueva Esparta presenta una condición de insularidad y relativo aislamiento del continente; para el siglo XIX la población era mayoritariamente criolla (blancos nacidos en Venezuela) y mestiza subsistiendo una minoría de amerindios y solo alrededor de 900 esclavos (16), esto explica los bajos porcentajes de variantes encontrados en este estado. En el resto de los estados la frecuencia de variante hemoglobínica S oscila entre 1,5-3,5%.

TABLA I
DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIANTES HEMOGLOBÍNICAS EN VENEZUELA

Entidad Federal	Tipos de hemoglobinas								Total
	AA	AS	AC	AD	SC	CC	AF	Otras hemoglobinas	
Amazonas	634	14	2	-	-	-	-	-	650
Anzoátegui	877	29	6	1	-	3	-	-	916
Apure	303	8	-	-	1	-	-	-	312
Aragua	2208	150	15	-	-	-	-	1 (Broussaiss)	2374
Barinas	509	19	3	3	-	-	3	-	537
Bolívar	614	27	3	1	-	-	4	-	649
Carabobo	3227	86	1	1	-	-	32	1 (rápida no-identificada)	3348
Cojedes	477	27	4	-	-	-	3	-	511
Delta Amacuro	361	14	-	-	-	-	5	-	380
Distrito Capital	1411	35	9	1	-	-	-	1 (North-Shore-Caracas)	1457
Falcón	1111	31	5	-	-	-	1	-	1148
Guárico	566	28	-	1	2	1	-	-	598
Lara	824	15	3	-	-	-	-	-	842
Mérida	781	4	3	2	-	-	-	-	790
Miranda	1415	31	6	-	-	-	2	1 (J-Chicago)	1455
Monagas	729	25	1	-	-	-	15	-	770
Nueva Esparta	378	3	-	-	-	-	1	-	382
Portuguesa	629	18	2	-	-	-	-	-	649
Sucre	1531	43	7	-	-	1	12	1 (Álamo)	1595
Táchira	1354	5	6	-	-	-	2	-	1367
Trujillo	1287	25	3	-	-	-	4	-	1319
Yaracuy	335	9	-	-	-	-	-	-	344
Zulia	792	15	6	-	-	-	4	-	797

Datos tomados de Arends *et al.* (7, 8, 21, 48, 49); Castillo *et al.* (50); Salazar *et al.* (51, 52); Garlin *et al.* (9).

Según Arends y col. (21) el porcentaje de heterocigotos para la variante S puede dar un indicativo de la composición étnica de la población y propone una clasificación para las mismas (Tabla II). De acuerdo a esta clasificación se puede con-

cluir que en 9 de las 23 entidades federales las poblaciones presentan un mestizaje balanceado, en 8 predomina el componente africano y sólo en 6 el mestizaje es enriquecido con el predominio de amerindios y europeos.

TABLA II
SIGNIFICACIÓN DE LA FRECUENCIA
DE VARIANTES HEMOGLOBÍNICAS
EN POBLACIONES NORMALES
DE VENEZUELA.
CLASIFICACIÓN REALIZADA
POR ARENDS *et al.* (21)

Heterocigoto AS (%)	Composición étnica	Distribución por entidades federales
0	Amerindios	Sólo en poblaciones aisladas
0,5-2	Mestizos con predominio del componente amerindio y europeo	Mérida Táchira Nueva Esparta Lara Trujillo Zulia
2,1 -3	Mestizos relativamente balanceados	Amazonas Apure Carabobo Distrito Capital Falcón Miranda Portuguesa Sucre Yaracuy
3,1- 7	Mestizos con predominio del componente africano	Anzoátegui Aragua Barinas Bolívar Delta Amacuro Guárico Monagas Cojedes
> 8	Mestizos en donde predomina el componente africano más aislado	Sólo en poblaciones aisladas

La hemoglobina S y el origen de las poblaciones africanas venidas a Venezuela

Los africanos traídos a Venezuela provenían de diferentes zonas de África, sumado a esto, durante el tiempo de la esclavitud proliferó en Venezuela el tráfico ilegal de africanos a tierra firme, así mismo muchos escaparon de las islas vecinas y se establecieron en el país (17).

Una exitosa herramienta que ha sido usada para investigar los orígenes de las poblaciones africanas en América es el análisis de los polimorfismos del bloque de genes β -globínico, particularmente los ligados al gen S (5). En el caso del bloque de genes β -globínico se han reconocidos 17 polimorfismos comunes. De éstos, sólo 14 son encontrados en todos los grupos raciales y son denominados públicos, mientras que los otros tres se encuentran en solo un grupo racial (raza negra) y son denominados privados (22).

Los sitios polimórficos en el bloque de genes β -globina no están asociados al azar, se heredan como un patrón de cortes de restricción llamado haplotipo. Los haplotipos son las combinaciones o patrones no aleatorios de estos sitios de restricción polimórficos en un cromosoma y son considerados como marcadores de grupos de genes (23).

Tomando en cuenta que existen haplotipos con altas frecuencias en algunas poblaciones del mundo, es posible estimar la relación de una determinada población con otra. Es así como la combinación de los haplotipos del gen betaglobina y el análisis de la frecuencia fenotípica de variantes hemoglobínicas dan información contundente sobre el origen de las poblaciones (24).

En particular, la mutación beta S se ha encontrado asociada con 5 haplotipos geográficamente específicos los cuales son nombrados de acuerdo a la región donde ellos son predominantes: haplotipo Sene-

gal, haplotipo Bantú o república central africana (CAR, por las siglas en inglés: Central Africa Republic) haplotipo Benin, (24) haplotipo Camerún (25) y haplotipo Árabe-Indio (26).

El mestizaje evidente de nuestras poblaciones hace de los haplotipos y de las variantes hemoglobínicas en especial la S una herramienta útil para corroborar la información histórica. Su importancia no solo es antropológica sino que la anemia de células falciformes (estado homocigoto de la HbS) es una de las enfermedades producidas por un simple gen mas común en América. Se ha demostrado que esta enfermedad presenta variaciones en la severidad de la clínica existiendo dos factores principales relacionados con dicha variación, a saber: la presencia simultánea de alfa talasemia y el haplotipo con que se encuentre asociado la mutación ^S (27-32).

Los estudios realizados en Venezuela han demostrado que el gen ^S se encuentra asociado mayoritariamente a dos haplotipos el Benin y el Bantú (CAR), cuyas frecuencias varían dependiendo de la región del país de donde provengan los individuos (Tabla III). El haplotipo Bantú predomina en individuos ^S provenientes de los estados

Sucre, Anzoátegui, Cojedes y Carabobo (33-35); el haplotipo Benin predomina en el estado Aragua y de manera general en todo el país (36, 37). El tercer haplotipo que se encuentra asociado con el gen beta S es el Senegal (18, 33-37).

Las diferencias reportadas en las regiones del país quizás puedan explicarse por el origen y desarrollo de las poblaciones derivadas de africanos, en donde ocurrieron niveles importantes de aislamiento y endogamia; sumado a estos factores, fenómenos correlacionados tales como efecto fundador y deriva genética pueden haber favorecido el aumento en la frecuencia del haplotipo Benin en algunas áreas y del Bantú en otras (18, 38).

En todos los casos estudiados la frecuencia del haplotipo Benin está por encima de la registrada en Brasil y en el oeste de Colombia y la del haplotipo Bantú (CAR) está por debajo de estas poblaciones (39, 40-45). Sin embargo, son muy parecidas a las registradas en las poblaciones cubanas (46) y otras poblaciones colombianas (47), lo cual corrobora los registros históricos ya conocidos en donde se señala que el transporte de esclavos hacia las islas caribeñas y Venezuela fue realizado por los británicos,

TABLA III
FRECUENCIA DE LOS HAPLOTIPOS (%) LIGADOS AL GEN ^S EN INDIVIDUOS
CON ANEMIA DREPANOCÍTICA DE VENEZUELA

Regiones	Haplotipos					
	Benin	Bantú	Senegal	Camerún	Árabe-Indio	Atípicos
Estados Cojedes-Carabobo ¹ (64)	36,0	47,0	8,0	0,0	0,0	0,0
Estado Aragua ² (90)	47,9	40,6	3,1	0,0	2,1	6,3
Estados Sucre-Anzoátegui ³ (42)	35,7	50,0	2,4	0,0	0,0	11,9
Todo el país ⁴ (176)	51,1	32,4	14,2	2,3	0,0	0,5

En paréntesis el número de cromosomas estudiados. Datos tomados de: ¹ Olivero (35); ² Moreno *et al.* (37), ³ Vivenes de Lugo *et al.* (33,34); ⁴ Arends *et al.* (36).

mientras que para Brasil fue realizado por los portugueses por lo que provenían de regiones diferentes de África. Los africanos venidos al país los embarcaban de los puertos del oeste de África Central, mientras que los llegados a Brasil provenían de Angola, Congo y Mozambique (48) y que, probablemente, el contingente de gente de raza africana provenía de diversas regiones del África.

En Venezuela, la elevada frecuencia de haplotipos africanos asociados al gen S refleja una importante contribución de poblaciones del subSahara Bantú al cúmulo de genes de nuestro gentilicio.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jesús Bastardo por las observaciones críticas al manuscrito. Este trabajo esta dedicado a la memoria del Dr. Tulio Arends.

REFERENCIAS

1. Antonorakis S, Kazazian HH Jr, Orkin S. Polymorphism and molecular pathology of the human globin gene clusters. *Hum Genet* 1985; 66:1-14.
2. Lehmann H, Hunstman RC. Men's Haemoglobin. Second edition. Amsterdam, North-Holland. 1974, p 567.
3. Weatherall DJ, Clegg JB. Molecular genetics of human hemoglobins. *Ann Rev Genet* 1976; 10:157-170.
4. Antonorakis S, Boehm C, Serjeant G, Theisen C, Dover G, Kazazian HH Jr. Origin of the beta S-globin gene in blacks: the contribution of recurrent mutation or gene conversion or both. *Proc Nat Acad Sci* 1984; 81:853-856.
5. Kan YW, Dozy AM. Evolution of the hemoglobin S and C in world populations. *Science* 1978; 208:388-391.
6. Arends T, Garlín G, Pérez-Báñez O, Anchustegui M. Hemoglobin variants in Venezuela. *Hemoglobin* 1982; 6:243-246.
7. Arends T, Lehman H, Plowman D, Stathopoulou R. Hemoglobin North Shore-Caracas 134 (H2) Valine-Glutamic acid. *FEBS letters* 1977; 80:261-265.
8. Arends T, Castillo O, Garlín G, Maleh Y, Anchustegui M, Salazar R. Hemoglobin Alamo in a Venezuelan Family. *Hemoglobin* 1987; 22(2) 135-137.
9. Garlín G, Salazar R, Anchustegui M, Castillo O, Arends T. Hemoglobina J Chicago encontrada en una familia venezolana. *Acta Cient Venez* 1991; 49(2):252.
10. Arends T. Estudio electroforético de la hemoglobina de los indios paraujanos. *Sangre* 1960; 5:261-263.
11. Arends T. Estado actual del estudio de las hemoglobinas anormales en Venezuela. *Sangre* 1964; 8:1-14.
12. Arends T. Estructura genética de la población indígena de Venezuela. Universidad de las Naciones Unidas. Caracas; 1992 p 252.
13. Chacín M. Polimorfismo del gen betaglobina en indígenas de la etnia Warao de la población de Cangrejito, Delta del Orinoco. [Trabajo de Grado] Cumaná: Univ. de Oriente; 2000.
14. Arends T, Gallango ML, Muller A, González MM., Pérez BO. Tapipa: A negroid Venezuelan isolate. En: Meyer RJ, Otten CM, Ab del Hameed F Eds. *Evolutionary Models and Studies in Human Diversity*. The Hague, Mouton. 1978. P 570-573.
15. Arends T. Epidemiology of hemoglobin variants in Venezuela. En: Arends T, Bemski, G, Nagel, R. Eds. *Genetical, functional and physical studies of hemoglobin*. Karger, Basel Switzerland 1971. P 82-98.
16. Cunill-Grau P. Geografía del poblamiento venezolano en el siglo XIX. 2da Ed. Comisión Presidencial V Centenario de Venezuela y Facultad de Humanidades y Educación de la Universidad Central de Venezuela: Caracas, Tomos I, II y III; 1987.
17. Acosta-Saignes M. Vida de los esclavos negros en Venezuela. Ed. Hespérides. Caracas- Venezuela; 1967, p 251-296.
18. González M, Salazar R, Álvarez M, Arends A. Haplotipos del gen S-globina en pacientes provenientes de la población de Campoma, Estado Sucre. *Acta Cient Venez* 1998; 49(2):252.

19. Pineda-Del Villar L, Borjas, M. La hemoglobina S en la isla de Toas. Un problema genético de salud pública? *Invest Clin* 1986; 27:5-14.
20. Torres-Guerra E, Torres-Guerra T, Valbuena G, Vizcaíno, M Soto L. Frecuencia de anemia falciforme en la población de "Cuatro Bocas" parroquia Ricaurte, Municipio Mora, estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin* 1993; 34 (2):99-105.
21. Arends T, Garlín G, Anchustegui M, Salazar R, Méndez-Castellano H. Variantes hemoglobínicas en Venezuela: Su distribución epidemiológica y su utilidad para estudios étnicos y socioeconómicos. En: Ediciones de la Presidencia de la República. La familia y el niño en Iberoamérica y el Caribe; 1991. P 110-120.
22. Orkin SH, Kazazian HH. The mutation and polymorphism of the human beta globin gene and its surrounding DNA. *Ann Rev Genet* 1984; 18:131-171.
23. Antonorakis S, Boehm C, Giardina PJ, Kazazian HH Jr. Nonrandom association of polymorphic restriction site in the betaglobin gene cluster. *Proc Nat Acad Sci* 1982; 79:137-141.
24. Pagnier J, Mears J, Dunda-Belkhodja O, Schaefer-Rego K, Beldjord C, Nagel RL, Labie D. Evidence for the Multicentric Origin of the Sick Cell Hemoglobin Gene in Africa. *Proc Nat Acad Sci* 1984; 81:1771-1773.
25. Lapoumeroulie C, Dunda O, Ducroco R, Trabuchet G, Mony-Lobe M, Bodo JM, Carnevale P, Labie D, Ellion J, Krishnamoorthy R. A novel sickle gene of yet another origin in África: the Cameroon type. *Hum Genet* 1992; 89:333-337.
26. Kulozik AE, Wainscoat SS, Serjeant BE, Kar BC, Al-Awamy B, Essan GJF, Falusi AG, Haque SK, Hilali AM, Kate S, Rapasinghe WAEP, Weatherall, DJ. Geographic survey of β^s globin gene haplotypes: evidence for the independent Asian origin of the sickle cell mutation. *Am J Hum Genet* 1986; 39:239-244.
27. Nagel RL. The origin of the hemoglobin S gene: Clinical, genetic, and anthropological consequences. *Einstein Q J Med* 1984; 2:53.
28. Nagel RL, Fabry ME, Pargnier J, Zohoun IM, Wajcman H, Baoudin V Labie R. Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa. The Senegal type and the Benim type. *N Engl J Med* 1985; 372:880-884.
29. Nagel RL, Rao SK, Dunda-Belkhodja O, Connolly MM, Fabry ME, Georges A, Krishnamoorthy R, Labie R. The hematological characteristics of sickle cell anemia bearing the Bantu haplotype: The relationship between α^G and HbF level. *Blood* 1987; 69:1026-1030.
30. Nagel RL, Erligsson S, Fabry ME, Croizat H, Susuka SM, Lachman H, Sutton M, Driscoll C, Bouhassira E, Bille HH. The Senegal DNA haplotype is associated with the amelioration of anemia in African-american sickle cell anemia patients. *Blood* 1991; 77:1371-1375.
31. Nagel RL. Severity, pathobiology, epistatic effects and genetic markers in sickle cell anemia. *Semin Hematol* 1991; 28:180.
32. Powars DR, Chan L, Schroeder WA. Beta S gene cluster haplotypes in sickle cell anemia: Clinical implications. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12:362.
33. Vivenes M, Castro-Guerra D, Salazar R. Haplotipos asociados al alelo HBBS en pacientes con anemia drepanocítica de los estados Sucre y Anzoátegui. (Resumen). VI Congreso Venezolano de Genética, 2001. Valencia, Venezuela p 58.
34. Vivenes-Lugo M, Rodríguez-Larralde A, Castro-Guerra D. Beta-globin gene cluster haplotypes as evidence of african gene flow to the northeastern coast of Venezuela. *Am J Hum Biol* 2003; 15:1-9.
35. Olivero R. Determinación de polimorfismo asociados al gen beta S en pacientes con anemia drepanocítica. [Tesis de Grado Ph Sc. Biología mención Bioquímica] Altos de Pipe, Estado Miranda: Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas IVIC; 1995.
36. Arends A, Bravo M, Velásquez D, Alvarez M, Salazar R, Guevara JM, Castillo O. Determination of β -Globin Gene Cluster Haplotypes and Prevalence of β -Thalassemia in Sickle Cell Anemia Patients in Venezuela. *Am J Haematol* 2000; 64:87-90.

37. Moreno N, Martínez JA, Blanco Z, Osorio L, Hackshaw P. Beta-globin gene cluster haplotypes in Venezuelan sickle cell patients from the state of Aragua. *Gen Mol Biol* 2002; 25(1):21-24.
38. Castro-Guerra D, Rodríguez-Larralde A, Pinto-Cisterna J. Distribución de los apellidos y estructura de población en algunas poblaciones de origen negro de las zonas costeras de Venezuela. *Acta Cient Venez* 1990; 41:241-249.
39. Zago MA, Figueredo MS, Ogo SA. Bantu β^S cluster haplotype predominates among Brazilian blacks. *Am J Phys Anthropol* 1992; 88:295-298.
40. Pante-De-Souza G, Mousinho-Ribeiro RC, Santos EJM, Zago MA, Guerreiro JF. Origin of the hemoglobin S gene in northern Brazilian population: The combined effects of slave trade and internal migrations. *Genet Mol Biol* 1998; 21:367-374.
41. Figueredo MS, Silva MCB, Guerreiro JF, Souza GP, Pires ACR, Zago MA. The heterogeneity of the beta S cluster haplotype in Brazil. *Gene Geogr* 1994; 8:7-12.
42. Gongalves MS, Nechtman JF, Figueiredo MS, Kerbaui J, Arruda BR, Sonati, MF, Saad SOT, Costa FF, Stoming TA. Sickle cell disease in a Brazilian population from Sao Paulo: A study on the beta S haplotypes. *Hum Hered* 1994; 4:322-327.
43. Wagner SC, Friedrish JR, Job F, Hutz MH. Caracterizacao molecular da anemia falciforme em pacientes de Porto Alegre. *Braz J Genet* 1996; 19:244.
44. Pante-De-Souza G, Mousinho-Ribeiro RC, Dos Santos EJM, Guerreiro JF. β -globin haplotype análisis in Afro-Brazilians from the Amazon region: evidence for a significant gene flow from Atlantic west Africa. *Ann Hum Biol* 1999; 26(4):365-373.
45. Cuellar-Ambrosi F, Mondragón MC, Figueroa M, Pichu C, Galacteros F, Ruiz-Linares A. Sickle cell anemia and β -globin gene cluster haplotype in Colombia. *Hemoglobin* 2000; 24:221-224.
46. Muniz A, Corral C, Alaez E, Svarch E, Espinosa E, Carbonell N, di Leo R, Felicetti L, Nagel RL, Martínez G. Sickle cell anemia and β -gene cluster haplotypes in Cuba. *Am J Hematol* 1995; 49:163-164.
47. Mondragon MC, Cuellar-Ambrosi F, Bedoya G, Bartolini MC, Ruiz-Linares A. β -globin gene cluster haplotype frequencies in Colombia suggest different origin for Afro-caribbean populations. [serial online] 2002. disponible desde: <http://www.faseb.org/geneticsashg00/f1205.htm-3k>. (junio, 2003).
48. Curtin PD. *The Atlantic slave trade: A census*. Milwaukee; University of Wisconsin Press. 1969.
49. Arends T, Pérez-Báñez O, Anchustegui M, Amesty C, Yuen A. Características hematológicas de la población del Estado Falcón (Venezuela). II Comparación de las variantes hemoglobínicas de cuatro poblaciones. *Invest Clin* 1985; 26:87-101.
50. Arends T, Salazar R, Anchustegui M, Garlin G. Hemoglobin variants in the Northeastern region of Venezuela. *Interciencia* 1990; 13(10):36-39.
51. Castillo O, Leal M, Tapia T, Polanco W, Salazar R, Arends T. Variantes hemoglobínicas y parámetros hematológicos y serológicos de la población de El Limón (Estado Aragua-Venezuela). *Invest Clin* 1990; 31(1):33-43.
52. Salazar R, Betancourt J, Brines M, Arends A. Características hematológicas y variantes hemoglobínicas en las poblaciones de Araya y Manicuaire, Estado sucre, Venezuela. *Saber* 1996; 8(2):50-55.
53. Salazar R, Bejarano Y, González M, Arends A. Estratificación socioeconómica, parámetros hematológicos y variantes hemoglobínicas en escolares de tres poblaciones del Estado Sucre, Venezuela. *Saber* 2002;14(1):105-109.