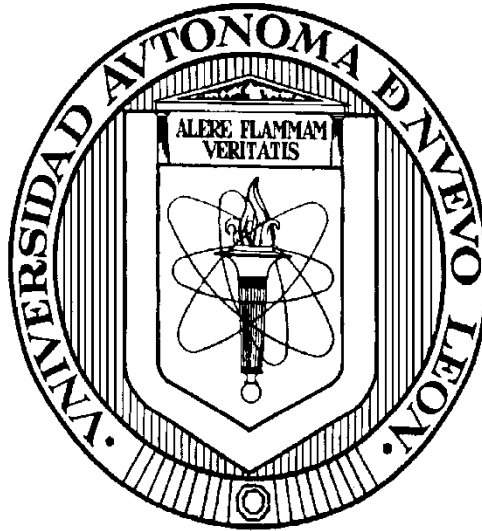


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE ANTIGENOS DEL SISTEMA
HLA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA DEL NORESTE DE MÉXICO”**

Por

Q.B.C JESÚS ANTONIO AYALA VERDUGO

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA**

**"DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE ANTÍGENOS DEL SISTEMA
HLA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA DEL NORESTE DE MÉXICO"**

Aprobación de la tesis:



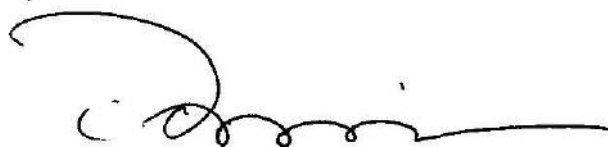
Dr. med. José Carlos Jaime-Pérez
Director de tesis



Dr. David Gómez-Almaguer
Codirector



Dra. Olga Graciela Cantú-Rodríguez
Miembro



Dr. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Para Elia, Enrique y Claudia: mi raíz y mi refugio.

A Ramón, Ángel y Karla: mi impulso cuando pesaban los pasos.

*Ustedes son esa luz terca que nunca se apaga,
la certeza de que siempre tengo un lugar a donde volver.*

*A quienes me enseñaron, entre pláticas y risas,
que uno es el reflejo de los amigos que elige.
Samaria, Rolando, Mario, gracias por ser puerto seguro.
Kevin, Taiana y Daniel, gracias por la lealtad intacta.*

*A los que en solo dos años me cambiaron la perspectiva.
Danny, Ximena y Vanessa: me demostraron
que el tiempo es solo una cuantía,
y que la vida se mide en la intensidad de lo compartido.*

*Y para ti, Elia.
Hoy busco tu mirada en el cielo,
porque, aunque me falte tu abrazo, te llevo latiendo.
Este logro es nuestro.
Q.E.P.D.*

RESUMEN

El sistema HLA ha sido ampliamente estudiado en relación con diversas enfermedades hematológicas, incluyendo leucemias, linfomas y síndromes mielodisplásicos. Se ha encontrado que ciertos alelos HLA pueden actuar como factores predisponentes o protectores en la aparición y progresión de estas enfermedades.

El presente estudio tuvo como objetivo conocer las frecuencias de los antígenos y/o haplotipos de la población del noreste de México HLA y correlacionar estas frecuencias en pacientes con leucemia aguda que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Universitario Dr. José González de la UANL.

Se realizó un estudio observacional, transversal y retrospectivo en el que se analizarán los registros de tipificación HLA de alta resolución obtenidos por técnica SBT-Sanger o NGS de pacientes trasplantados con leucemia aguda ($n=186$) y de pacientes donadores de órgano sólido/células progenitoras hematopoyéticas ($n=606$), estos últimos con el fin de tener una población control y realizar un estudio caso-enfermedad, realizados en el servicio de Hematología Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL en el período comprendido entre enero del 2019 a diciembre del 2024.

En cuanto a los resultados obtenidos en la asociación de casos (pacientes con LLA-B y LMA) contra controles, muestran que tras aplicar la corrección BH para controlar FDR, ningún alelo alcanzó significancia estadística en ninguna de las dos comparaciones. En el presente estudio, el alelo HLA-C*03:05 mostró la asociación más sólida con LMA con un OR de 4.49 (IC95%: 1.59 – 11.90) y un p -ajustado de 0.099, el valor más próximo al umbral de significancia entre todos los alelos analizados, aunque cabe recalcar su alto rango en IC y su frecuencia alélica en la población de LMA es solo 8. Aunque hubo más alelos de HLA-C que su p -ajustada fue diferente a 1.000. Esto también puede ser asociado a que el HLA-C no cumple con el equilibrio de Hardy-Weinberg.

Lista de Contenido

Pág.

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Técnicas para la tipificación del sistema HLA.....	3
1.2. Distribución de HLA en distintas poblaciones.....	3
1.3. La asociación del HLA con enfermedades	3
1.4. Asociación de HLA con enfermedades hematológicas.....	5
1.5. HLA en el desarrollo de Leucemias.....	5
1.6. Aplicaciones clínicas del estudio	6
1.7. Genética de poblaciones	7
1.8. Desequilibrio de ligamiento.....	8
1.9. Los estadísticos F de Wright.	8
2. OBJETIVO GENERAL	11
2.1. Objetivos específicos.....	11
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. HIPÓTESIS	13
4.1. Hipótesis Nula.	13
5. METODOLOGÍA.....	14
5.1. Diseño del estudio	14
5.2. Consideraciones éticas	14
5.3. Confidencialidad de la información.....	15
5.4. Tamaño de la muestra y técnica de muestreo.....	15
5.5. Población y muestra	16
5.6. Criterios de inclusión	16
5.7. Criterios de exclusión.	16
5.8. Criterios de eliminación.	17
5.9. Análisis Estadístico.....	17
Tabla 1. Variables por estudiar	20
6. RESULTADOS.....	21
7. DISCUSIÓN	36

8. CONCLUSIONES.....	41
9. REFERENCIAS.....	42

INDICE DE TABLAS

Tabla	Pág.
Tabla 1. Variables por estudiar	20
Tabla 2. Valores obtenidos bajo la simulación de LD para la población control	21
Tabla 3. Resultados obtenidos del HWE para cada locus	23
Tabla 4. FIS obtenidos para cada locus de HLA.....	23
Tabla 5. Ponderación de heterocigosidad esperada.....	25
Tabla 6. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus A en LLA.....	27
Tabla 7. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus B en LLA.....	28
Tabla 8. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus C en LLA	29
Tabla 9. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus DRB1 en LLA	30
Tabla 10. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus A en LMA....	32
Tabla 11. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus B en LMA....	33
Tabla 12. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus C en LMA ...	34
Tabla 13. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus DRB1 en LMA	34

INDICE DE FIGURAS

Figura	Pág.
Figura 1. Disposición física del HLA.	2
Figura 2. Frecuencias alélicas y su relación con el equilibrio de Hardy-Weinberg.	7
Figura 3. Coocurrencia de alelos HLA clase I más frecuentes en la población control: Diagrama Alluvial de genotipos observados.	22
Figura 4. PCA de la población control basado en genotipos de HLA-A, -B, -C y -DRB1.	24
Figura 5. Representación gráfica de las frecuencias alélicas de HLA-A, -B, -C y -DRB1 en la población control.	25
Figura 6. Bloques de Haplotipos más frecuentes en la población control.....	26
Figura 7. LMA vs Control en los loci HLA-A, -B, -C, -DRB1	31
Figura 8. LMA vs Control en los loci HLA-A, -B, -C, -DRB1.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

BH: Benjamini-Hochberg

EL: Equilibrio de ligamiento

DL: Desequilibrio de ligamiento

FDR: Tasa de falsos descubrimientos

FIS: Índice de endogamia

H_o: Heterocigosidad observada

H_e: Heterocigosidad esperada

HLA: Antígeno leucocitario humano

HWE: Equilibrio de Hardy-Weinberg

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

KIR: Receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas

LA: Leucemia Aguda

LLA-B: Leucemia linfoblástica aguda B

LMA: Leucemia mieloide aguda

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

NGS: Secuenciación de nueva generación

NK: Natural Killer

PCA: Análisis de componentes principales

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

X²: Chi-cuadra

1. INTRODUCCIÓN

El sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) es un complejo grupo de genes ubicados en el cromosoma 6, cuya función es la presentación de péptidos antigénicos a los linfocitos T, lo que permite la activación de la respuesta inmune adaptativa. Debido a su alto grado de polimorfismo, el sistema HLA juega un papel fundamental en el reconocimiento de patógenos y en la regulación de la tolerancia inmunológica.¹

El sistema HLA se divide en dos complejos principales: HLA de clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C), que se expresa en la mayoría de las células nucleadas y es reconocido por los linfocitos T CD8+, y HLA de clase II (HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP), presente en células presentadoras de antígeno y reconocido por los linfocitos T CD4+. La diversidad de estos antígenos es crucial para la capacidad del sistema inmune de reconocer y responder a una amplia variedad de agentes patógenos y tumorales.

El polimorfismo del HLA influye en la susceptibilidad y resistencia a diversas enfermedades, incluyendo infecciones, enfermedades autoinmunes y distintos tipos de neoplasias. En el contexto del trasplante de médula ósea y órganos sólidos, la compatibilidad HLA entre donador y receptor es un factor crítico que determina el éxito del procedimiento y la prevención de la enfermedad injerto contra huésped. Debido a la gran diversidad genética del HLA, los estudios de su distribución en poblaciones específicas permiten comprender mejor su impacto en la salud. Además, las variaciones en la expresión de los genes HLA pueden influir en la respuesta a tratamientos farmacológicos y la inmunogenicidad de ciertos fármacos².

La región cromosómica del HLA es rica genéticamente, y se encuentra bajo una presión selectiva debido a la alta proporción de genes relacionados con la inmunidad. Los patrones de desequilibrio de ligamiento (DL) y frecuencia alélica en esta región son muy diferentes dependiendo de la ubicación geográfica de la

población, haciendo esta región cromosómica de interés en genética de poblaciones y estudios de relación inmunidad-enfermedad³. En México, la diversidad genética de la población es el resultado de una combinación de influencias indígenas, europeas y africanas. Esta variabilidad genética se refleja en la distribución de los alelos HLA y puede tener implicaciones en la susceptibilidad a enfermedades. Sin embargo, los estudios sobre la frecuencia alélica, y la relación entre HLA y enfermedades en la población mexicana son escasos, lo que resalta la necesidad de investigaciones específicas en este contexto⁴.

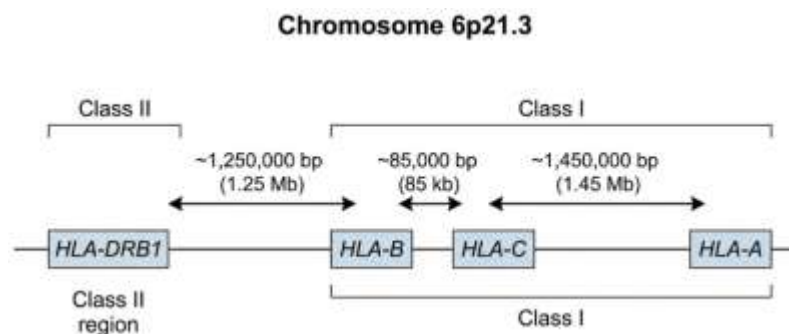


Figura 1. Disposición física del HLA. Se observa la distancia en pares de bases (bp) entre los diferentes loci de HLA, resaltando la poca distancia existente entre los loci HLA-B y HLA-C (85kb), también la región del HLA clase I es separada por la región de clase II solo por 1.25 Mb que corresponden al HLA clase III.

En estudios previos se han demostrado la asociación de ciertos alelos de HLA con el desarrollo de leucemias agudas (LA), lo destacado de estos trabajos es la heterogeneidad de los resultados obtenidos, esto puede ser asociado principalmente a la distribución geográfica de los HLA, propia de las características genéticas de estos genes. Por ejemplo, en población marroquí estudios de esta índole han encontrado alelos como el HLA-A*68 y HLA-B*14 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B)⁵, en población del sur de Asia HLA-B*39 y HLA-C*07 para leucemia mieloide aguda (LMA)⁶. Por otra parte, estudios de la década pasada realizados en nuestro país describen el HLA-B*40 como factor de riesgo en el desarrollo de LA⁷. De aquí la importancia del estudio dependiente de la ubicación geográfica y de razas con carga genética similar.

1.1. Técnicas para la tipificación del sistema HLA

La tipificación del sistema HLA dio inicios a mediados del siglo XX mediante métodos serológicos basado en citotoxicidad dependientes de complemento, los cuales permitían identificar antígenos de HLA serológicos. Posteriormente, el desarrollo de técnicas moleculares basadas en reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación Sanger mejoró significativamente la precisión y redujo la ambigüedad en tipificación de alelos de HLA. En la actualidad, la secuenciación de nueva generación (NGS) ofrece una caracterización alélica precisa que supera las limitaciones de métodos serológicos y de baja resolución. En este contexto, existen algunas pruebas estudiadas en genética poblacional como el Equilibrio de Hardy Weinberg (HWE) y la estimación del índice de endogamia (FIS) que se emplean como herramientas estadísticas útiles para evaluar la consistencia de la tipificación y detectar posibles sesgos técnicos. Asimismo, el análisis de DL entre loci HLA aporta evidencia adicional sobre la coherencia haplotípica y la estructura genética de la muestra. En este contexto, estas herramientas constituyen un enfoque útil para evaluar la consistencia técnica de la tipificación, identificar posibles sesgos analíticos y fortalecer los procesos de validación interna en el laboratorio de histocompatibilidad⁸.

1.2. Distribución de HLA en distintas poblaciones

La distribución de los alelos HLA varía significativamente entre distintas poblaciones debido a la evolución y la selección natural. Lo que hace necesario un análisis detallado en pacientes con leucemia y diferentes grupos poblacionales debido a presiones selectivas evolutivas y la migración humana. Estudios previos han demostrado que ciertas variantes HLA están más presentes en poblaciones específicas, lo que puede influir en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, infecciosas y neoplásicas⁹¹⁰.

1.3. La asociación del HLA con enfermedades

El estudio de la relación entre el HLA y la susceptibilidad a enfermedades se fundamenta en principios epidemiológicos sólidos, uno de los trabajos más significativos fueron los del doctor danés Anders Green, en estos se menciona

que en los estudios de caso-control, la medida de asociación más adecuada es la de razón de momios (OR), calculados a partir de una tabla de contingencia 2x2. En el caso de estudios genéticos el OR estima la fuerza con la que un alelo en particular se asocia a la aparición de cierta enfermedad, interpretándose como factor de riesgo cuando $OR < 1.0$. También se recalca que a la luz del aumento en la cantidad de datos publicados sobre las asociaciones entre HLA y enfermedades, así como de la combinación (o agrupación) de los valores de Riesgo Relativo (RR) provenientes de diferentes estudios, se requiere una evaluación de los principios epidemiológicos que sustentan los estudios de asociación.¹¹

La precisión de la estimación de los OR se evalúa mediante el intervalo de confianza del 95% (IC95%), que proporciona un rango de valores aceptables para el verdadero OR poblacional. Un IC con valor a 1.0 indica no diferencia o hipótesis nula, esto quiere decir que el riesgo es el mismo en el grupo expuesto que el no expuesto, por ejemplo, un IC95% 0.8-1.2 significa que el verdadero valor poblacional podría ser 0.8 (menor riesgo), 1 (sin efecto) o 1.2 (mayor riesgo).¹²

Finalmente, al evaluar múltiples alelos simultáneamente en forma cis o trans, es imprescindible aplicar una corrección por comparaciones múltiples para controlar la tasa de falsos positivos. Si se realizan decenas de pruebas estadísticas, algunos resultados aparecerán como significativos simplemente por azar. El método de Benjamini-Hochberg (BH) aborda este problema controlando la tasa de falsos descubrimientos (FDR), es decir, la proporción esperada de falsos positivos entre todos los resultados declarados significativos. A diferencia de métodos más conservadores¹³, el FDR ofrece un equilibrio razonable entre detectar asociaciones verdaderas y evitar conclusiones erróneas, lo que resulta especialmente útil en estudios exploratorios con múltiples comparaciones. En la práctica, los valores p se ajustan generando un p -ajustado (o q -valor); aquellos alelos con p ajustado < 0.05 se consideran significativos tras la corrección, mientras que los que no alcanzan este umbral

deben interpretarse con cautela, como señales preliminares que requieren validación en estudios posteriores.^{14,15}

1.4. Asociación de HLA con enfermedades hematológicas

El sistema HLA ha sido ampliamente estudiado en relación con diversas enfermedades hematológicas, incluyendo leucemias, linfomas y síndromes mielodisplásicos. Se ha encontrado que ciertos alelos HLA pueden actuar como factores predisponentes o protectores en la aparición y progresión de estas enfermedades. Por ejemplo, algunos estudios han reportado que la presencia de ciertos alelos de HLA-DRB1 están asociados con un mayor riesgo de desarrollar LLA-B, mientras que otros alelos pueden influir en la respuesta al tratamiento y en la incidencia de recaídas post-Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Además, el sistema HLA puede afectar la interacción entre el sistema inmune y las células leucémicas. Algunos antígenos HLA pueden facilitar la evasión del sistema inmune por parte de las células tumorales, mientras que otros pueden potenciar la respuesta inmune contra ellas¹⁶.

1.5. HLA en el desarrollo de Leucemias

Las LA son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas caracterizadas por la proliferación descontrolada de células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea, lo que conlleva a la disfunción de la hematopoyesis. Existen varios tipos de LA, las dos más comunes son la LLA-B y la LMA, cada una con subtipos que dependen de características citogenéticas y moleculares específicas. Factores genéticos y ambientales han sido implicados en la etiología de estas enfermedades, pero los mecanismos precisos aún no están completamente claros. Estas enfermedades son el resultado de alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan los mecanismos de diferenciación y proliferación celular¹⁷.

Diversos estudios han investigado la asociación entre ciertos alelos del sistema HLA y la susceptibilidad al desarrollo de LA⁵⁻⁷. En poblaciones de distintas regiones del mundo, se ha reportado una mayor frecuencia de ciertos

haplotipos en pacientes con leucemia en comparación con la población general. Esta información podría ser clave para comprender mejor los factores predisponentes a los cánceres. Se ha observado que ciertos alelos HLA pueden influir en la susceptibilidad a la leucemia o en la respuesta a tratamientos como el TCPH. La identificación de estos patrones podría contribuir a una mejor comprensión de los factores de riesgo genéticos y mejorar las estrategias de tratamiento, incluyendo la selección de donadores compatibles en TPCH¹⁸.

1.6. Aplicaciones clínicas del estudio

El conocimiento de la distribución de los antígenos HLA en pacientes con LA tiene múltiples aplicaciones en la práctica clínica. Una de las principales aplicaciones es la optimización en la selección de donadores para trasplantes de células hematopoyéticas, lo que aumenta la tasa de éxito de los trasplantes y reduce el riesgo de complicaciones como la enfermedad injerto contra huésped¹⁹.

Además, la identificación de alelos HLA asociados con mayor susceptibilidad a leucemia puede facilitar el desarrollo de estrategias de detección temprana y prevención en individuos con mayor riesgo genético. Esto permitiría diseñar programas de monitoreo personalizado y mejorar la toma de decisiones terapéuticas en función del perfil inmunogénico de cada paciente.

Por otro lado, los avances en inmunoterapia han demostrado que la modulación del sistema HLA puede ser clave para mejorar la respuesta a tratamientos dirigidos. La identificación de ciertos haplotipos HLA en pacientes con leucemia podría ser utilizada para predecir la efectividad de terapias como los inhibidores de puntos de control inmunológico (como los dependientes del receptor PD-1) y la terapia CAR-T, lo que permitiría personalizar el tratamiento de manera más efectiva²⁰.

Finalmente, este estudio proporcionará datos fundamentales para futuras investigaciones sobre la genética de la leucemia en la población mexicana, lo que contribuirá a la creación de estrategias terapéuticas basadas en la diversidad genética de nuestro país.

1.7. Genética de poblaciones

La genética de poblaciones como disciplina científica, dio comienzo a principios del siglo pasado, cuando al retomar los trabajos de Mendel entre los investigadores surgió la duda de cómo se comportan y transmiten los genes en las poblaciones. Esto tubo como consecuencia el desarrollo de herramientas conceptuales y estadísticas para analizar la variación genética poblacional y, más recientemente, la base genética de las enfermedades humanas.²¹

En el año 1908, de manera independiente el matemático inglés G.H Hardy y el médico alemán Wilhelm Weinberg, formularon lo que hoy se conoce como el HWE. Este establece que una población suficientemente grande, con apareamiento aleatorio y en ausencia de selección, mutación, migración o deriva génica, las frecuencias genotípicas para un locus autosómico con dos alelos A (alelo dominante) y a (alelo recesivo), con frecuencias p y q respectivamente, alcanzan un equilibrio en una sola generación, siendo las frecuencias p^2 para el homocigoto AA, $2pq$ para el heterocigoto Aa, y q^2 para el homocigoto aa. Weinberg, además de este principio realizó contribuciones pioneras al análisis de segregación genética en humanos, demostrando que las leyes de Mendel también se cumplían en la herencia humana, un hecho que no era aceptado universalmente en su época.²²

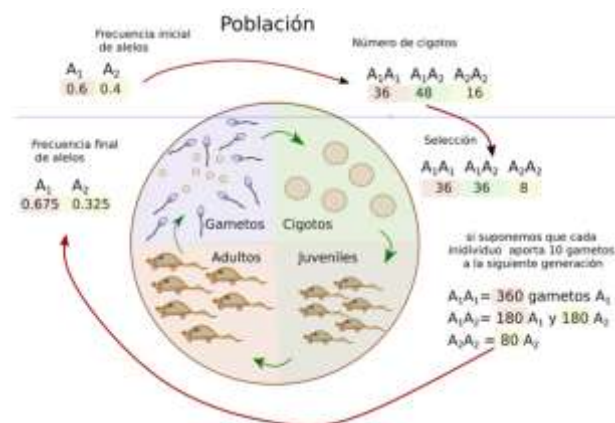


Figura 2. Frecuencias alélicas y su relación con el equilibrio de Hardy-Weinberg. En una población de 1000 individuos con genotipos A_1A_1 (400), A_1A_2 (400) y A_2A_2 (200), se calculan las frecuencias genotípicas ($D=0.4$, $H=0.4$, $R=0.2$). A partir de ellas, las frecuencias alélicas parentales son $p=0.6$ (A_1) y $q=0.4$ (A_2), usando $p = D + H/2$ y $q = R + H/2$. Estos valores son el punto de partida para comprobar el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE): si la población estuviera en HWE, las frecuencias genotípicas esperadas serían $p^2=0.36$, $2pq=0.48$ y $q^2=0.16$.

La existencia de este equilibrio proporciona un punto de referencia o “modelo nulo” contra el cual se pueden detectar los efectos de fuerzas evolutivas como la selección, la mutación, la endogamia y el azar. Cualquier desviación significativa de las proporciones esperadas por Hardy-Weinberg sugiere que alguna de estas fuerzas está actuando sobre la población o que existe algún problema metodológico como errores de genotipificación.²³

1.8. Desequilibrio de ligamiento.

El concepto de DL se remonta al año 1918, aunque tardó tiempo en consolidarse como una herramienta fundamental. El DL se refiere a la asociación no aleatoria de alelos en diferentes loci, es decir, cuando la frecuencia de un haplotipo (combinación de alelos en un mismo cromosoma), es diferente del producto de las frecuencias de los alelos que los componen, dando como resultado una segregación no aleatoria, si no en bloque de los alelos. La medida básica de DL fue formalizada por Lewontin y Kojima en 1960, a diferencia de HWE, que se alcanza en una generación de apareamiento aleatorio, el DL disminuye lentamente a lo largo de las generaciones a una tasa que depende de la frecuencia de recombinación (c), entre los loci²⁴. Esta propiedad confiere al DL una gran utilidad para inferir eventos poblacionales pasados y para el mapeo de genes asociados a enfermedades. Hoy en día el análisis de DL es la base de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y de proyectos como el International HapMap.²⁵

1.9. Los estadísticos F de Wright.

En la década de 1920, el genetista estadounidense Sewall Wright desarrolló un conjunto de estadísticos, conocidos como *F-statistics*, o índices de fijación, para describir la estructura de poblaciones y los efectos de la endogamia. Estos estadísticos (F_{IS} , F_{ST} y F_{IT}), se basan en la comparación de la Heterocigosidad observada (H_o) con la Heterocigosidad esperada (H_e) en HWE a diferentes niveles jerárquicos: dentro de los individuos, entre subpoblaciones y en la población total.

- FIS: Mide la reducción de heterocigosidad debido a la endogamia dentro de la subpoblación.
- FST: Cuantifica la diferenciación genética entre subpoblaciones, es decir, la proporción de la varianza genética total que se debe a diferencias entre poblaciones.
- FIT: Mide la reducción de heterocigosidad de un individuo en la población total.²⁶

La deficiencia de heterocigotos puede deberse a varios factores como la endogamia, la selección o la presencia de alelos nulos (variante génica que no produce un producto final ya sea ARN o proteína). Un fenómeno particularmente importante es el efecto Wahlund, que ocurre cuando se mezclan individuos de poblaciones genéticamente muy diferentes, creando una deficiencia de heterocigotos en la muestra.

Para determinar si las desviaciones observadas en HWE son estadísticamente significativas, se han empleado tradicionalmente pruebas de bondad de ajuste, la prueba más conocida es la prueba de chi-cuadrada (χ^2) de Pearson, desarrollada por Karl Pearson en 1900, que compara las frecuencias observadas con las esperadas bajo la hipótesis nula. Sin embargo, la prueba χ^2 es una prueba asintótica, lo que significa que su precisión mejora con tamaños muestrales grandes. Para muestras pequeñas o cuando las frecuencias esperadas son reducidas, la aproximación a la distribución de χ^2 puede no ser adecuada.

HWE, DL, índices de fijación y pruebas de significancia estadística son esenciales para la comprensión del comportamiento de la genética de poblaciones. Su correcta aplicación son el primer paso antes de abordar un análisis más complejo como los que requieren genes altamente polimórficos (por ejemplo, el sistema HLA), donde los fundamentos clásicos deben ser adaptados con aproximaciones más sofisticadas, como las basadas en Cadena de Markov y métodos de verosimilitudes implementados por softwares especializados.²¹

Uno de los avances más importantes en el estudio de genética de poblaciones y HLA fue el proyecto “*Analysis f HLA Population Data*” (AHPD). En el cual Laboratorios de tipificación de HLA y expertos en genética de poblaciones desarrollaron metodologías originales que abordaban problemas críticos: la estimación de frecuencias alélicas considerando la ambigüedad de los datos genotípicos, la evaluación de HWE mediante métodos de Markov que permiten explorar posibles configuraciones genotípicas sin depender de supuestos paramétricos rígidos²⁷. Además, otro avance que ocurrió con el DL fue a través de la implementación de aproximación de máxima verosimilitud, que contrasta modelos de DL frente a modelos de equilibrio de ligamento (EL).²⁸

La implementación práctica de estos enfoques encontró su máxima expresión en softwares especializados como *Arlequin*, *Genepop*, entre otros. Los cuales integran las metodologías anteriormente mencionadas y otras herramientas estadísticas muy importantes para el estudio de la genética de poblaciones.

En conjunto esta trayectoria metodológica evidencia como la ciencia estadística se adapta progresivamente a la complejidad biológica, proporcionando herramientas cada vez más sofisticadas para comprender no solo la estructura de diversidad del sistema HLA, sino también sus implicaciones funcionales, evolutivas y clínicas.²⁹

2. OBJETIVO GENERAL

Conocer las frecuencias de los antígenos y/o haplotipos de la población del noreste de México HLA y correlacionar estas frecuencias en pacientes con LA que recibieron un TCPH en el Hospital Universitario Dr. José González de la UANL.

2.1. Objetivos específicos.

- Establecer cuáles son los antígenos y/o haplotipos HLA más frecuentes en la población del noreste de México.
- Establecer cuáles son los antígenos y haplotipos HLA más frecuentes en los pacientes con LLA-B y LMA que reciben un TCPH en nuestro hospital.
- Determinar si existe una asociación entre los antígenos y/o haplotipos del sistema HLA y el tipo de LA.
- Comparar las frecuencias de antígenos y/o haplotipos HLA encontrados en las LA con los de una población de donadores sana.

3. JUSTIFICACIÓN

El sistema HLA es el más polimórfico en el ser humano, con miles de variaciones posibles en la conformación de sus haplotipos. Debido a su gran heterogeneidad la determinación de sus asociaciones con enfermedades en general, y hematológicas en particular, incluyendo las LA, no han sido establecidas a nivel regional en México. Resulta relevante investigar si existen alelos y/o haplotipos de HLA que se encuentren representados de manera predominante en los pacientes con LLA-B y LMA que reciben un TCPH en un centro universitario.

4. HIPÓTESIS

Existen antígenos y/o haplotipos del sistema HLA que se encuentran con una frecuencia mayor a la esperada en los pacientes con LA que reciben TCPH.

4.1. Hipótesis Nula.

Los antígenos y haplotipos del sistema HLA se distribuyen de manera similar en pacientes con LA trasplantados y en individuos sin la enfermedad.

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño del estudio

Estudio observacional, transversal y retrospectivo en el que se analizaron los registros de tipificación HLA de alta resolución obtenidos por técnica SBT-Sanger o NGS de pacientes trasplantados con LA y de pacientes donadores de órgano sólido/células progenitoras hematopoyéticas, estos últimos con el fin de tener una población control y realizar un estudio caso-enfermedad. La tipificación de HLA fue realizada en el servicio de Hematología Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL en el período comprendido entre enero del 2019 a diciembre del 2024.

5.2. Consideraciones éticas

La tipificación del HLA, así como los exámenes diagnósticos, de seguimiento y control de los pacientes, fueron realizados previamente en el Servicio de Hematología. Para el desarrollo del presente protocolo, se recopilará únicamente la información ya registrada en los expedientes clínicos y en la base de datos electrónica del mencionado servicio. Este estudio no implicará intervenciones adicionales ni contacto directo con los sujetos, ya que se basa exclusivamente en el análisis retrospectivo de datos existentes.

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, se establece que este protocolo pertenece a una investigación sin riesgo, debido a que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación retrospectivos y que no realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de los individuos que participan en este estudio.

El responsable se asegurará de que los datos personales contenidos en las bases de datos sean pertinentes, correctos y actualizados para los fines para los cuales serán recabados, velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares. Este protocolo será evaluado

y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

5.3. Confidencialidad de la información

Para garantizar la confidencialidad de los participantes, no se emplearán nombres ni datos personales identificables en el desarrollo del estudio. Cada sujeto será identificado únicamente mediante un número de registro asignado específicamente para este protocolo. La información clínica se manejará conforme a los lineamientos institucionales de protección de datos del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, los cuales establecen que el acceso a los expedientes clínicos estará restringido exclusivamente al personal autorizado, asegurando así el resguardo y la privacidad de la información.

5.4. Tamaño de la muestra y técnica de muestreo

Para estimar el tamaño de muestra requerido, se utilizó la fórmula correspondiente a la estimación de una proporción en poblaciones finitas. Bajo los parámetros estándar una precisión del 5%, un nivel de confianza del 95% y una proporción esperada del 50% el cálculo indicó que serán necesarios al menos 194 participantes para alcanzar una potencia estadística adecuada.

$$n = \frac{Nz^2 pq}{d^2 (N - 1) + z^2 pq} \quad 30$$

Valor N= 390

Valor Z= 1.96

Valor p= 0.5

Valor q= 0.5

Valor d= 0.05

N calculada = 194

$$= (B1*(B2^2)*B3*B4) / ((B5^2)*(B1-1) + (B2^2)*B3*B4)$$

	A	B
1	N	390
2	Z	1.96
3	p	0.5
4	q	0.5
5	e	0.05

193.779295

5.5. Población y muestra

- Pacientes diagnosticados con LLA-B o LMA sometidos a TCPH que se le hayan realizado la tipificación completa en alta resolución de HLA-A, -B, -C y -DBR1.
- Donadores de órgano solido/células progenitoras hematopoyéticas que se le hayan realizado la tipificación completa en alta resolución HLA-A, -B, -C y -DBR1.
- Se incluyeron los pacientes tipificación HLA esté disponible en la base de datos del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González de la UANL.

5.6. Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad y sexo.
- Diagnóstico confirmado de LLA-B o LMA.
- Haber recibido un TCPH en el hospital.
- Contar con tipificación HLA-A, -B, -C y -DRB1 en alta resolución.

5.7. Criterios de exclusión.

- No haber terminado el programa completo de TCPH.

- No haber recibido la infusión ni el seguimiento del TCPH por parte del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.
- No contar con el expediente clínico completo.
- Será motivo de exclusión de la población control si el donador es familiar directo de alguno de los pacientes utilizados para los casos de enfermedad con LLA-B o LMA.

5.8. Criterios de eliminación.

- No aplica

5.9. Análisis Estadístico.

Las frecuencias haplotípicas del grupo control se calcularon por un Método EM modificado (Expectation-Maximization Zipper), para obtener los haplotipos asumiendo la fase gamética desconocida. Se analizó la frecuencia alélica para cada locus HLA para la población control por conteo directo utilizando el software *Arlequin v3.5.2.2*. El cálculo de HWE para la población control se realizó mediante pruebas exactas basadas en cadenas de Markov (Monte Carlo), debido al alto polimorfismo del sistema HLA, un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo³¹.

El DL para la población control entre pares de loci se evaluó mediante pruebas de asociación, comparando las frecuencias haplotípicas observadas con las esperadas bajo la hipótesis de independencia entre loci. La significancia estadística se estimó mediante métodos de remuestreo basados en permutaciones, generando distribuciones empíricas del estadístico bajo la hipótesis nula²⁶. La significancia estadística se estimó mediante procedimiento de permutación²⁵. El FIS se calculó de acuerdo con los estadísticos F de Wright, utilizando la relación $FIS = 1 - (H_o/H_e)$. Para las pruebas estadísticas de genética poblacional (HWE, FIS y DL) se utilizó *Arlequin v3.5.2.2*.

Para evaluar la presencia de subestructura poblacional en la población control, se realizó un PCA basado en los genotipos de alta resolución de los loci HLA-A, -B, -C y -DRB1. Los alelos fueron codificados numéricamente mediante la

asignación de un valor entero único a cada alelo observado en la población. Para cada locus, se generó un valor combinado por individuo a partir de la suma de los valores asignados a sus dos alelos, obteniendo así un perfil genotípico multivariado. El análisis se realizó sobre la matriz de datos estandarizados utilizando la función “prcomp” en Rv4.5.2³². Se retuvieron los dos primeros componentes principales para visualización y la proporción de varianza explicada se calculó a partir de los valores propios. La gráfica bidimensional se generó con el paquete ggplot2³³, representando cada individuo como un punto en el espacio definido por PC1 y PC2.

Se estimaron las frecuencias alélicas por locus y se seleccionaron los ocho alelos con mayor frecuencia relativa en cada uno de ellos para fines de representación gráfica. Los alelos de menor frecuencia fueron excluidos exclusivamente del esquema visual, sin modificar los análisis poblacionales previamente realizados. La estructura de Coocurrencia alélica entre loci consecutivos (HLA-A → HLA-B → HLA-C) se representó mediante un diagrama de hilos, en el cual cada eje vertical corresponde a un locus, cada estrato representa un alelo específico y el ancho de los flujos es proporcional al número absoluto de individuos que comparten combinaciones alélicas entre loci adyacentes. Los alelos fueron ordenados según frecuencia decreciente para optimizar la visualización de las asociaciones predominantes. El procesamiento de datos y la representación gráfica se realizaron en el entorno estadístico R³².

Las frecuencias génicas de los alelos en grupo de pacientes con LA de estudio se determinaron mediante método de conteo directo con *Arlequín* v3.5.2.2. Para comparar la distribución de los alelos entre ambos grupos, se aplicó la prueba χ^2 utilizando tablas de contingencia de 2×2. En los casos en los que no se cumplieron los supuestos necesarios para dicha prueba, se empleó la prueba exacta de Fisher. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos resultados con un valor de $p < 0.05$, el valor de p se ajustó por el método BH-FDR para controlar la tasa de falsos positivos^{34–36}.

Para la estimación del riesgo asociado a la presencia de determinados alelos, se calculó OR junto con su correspondiente IC95%. Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el programa Rstudio v4.5.2 con los paquetes de fabrica para funciones estadísticas y ggplot2 para su representación gráfica por medio de gráficos volcano.

Tabla 1. Variables por estudiar

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala	Fuente de información
Sexo	Independiente	Se refiere al estado biológico de una persona y generalmente se clasifica como hombre o mujer.	Los indicadores serán: Masculino, Femenino	Nominal	Expediente clínico
Edad	Independiente	Tiempo de existencia de la persona, desde su nacimiento, hasta la actualidad.	El indicador será en años.	Escala	Expediente clínico
Diagnóstico	Independiente	Procedimiento por el cual el médico identifica la enfermedad o estado del paciente. Para fines del protocolo pueden ser malignidades y desórdenes no malignos hematológicos.	Los indicadores son: LLA (Leucemia Linfoblástica Aguda), LMA (Leucemia Mieloide Aguda).	Nominal	Expediente clínico
Haplotipo de HLA	Independiente	Conjunto de genes que se heredan juntos y que se encuentran en el cromosoma 6.	El indicador está dado por la variedad dependiendo del tipo que posea para el haplotipo A, B, C, DR.	Nominal	Expediente clínico

6. RESULTADOS

Para la población control, el análisis de DL, mostro diferencias consistentes entre verosimilitudes bajo los modelos de EL y DL en todas las combinaciones de loci evaluados. Los valores de LnLHood bajo el modelo de DL fueron superiores (más cercanos a 0) a los obtenidos bajo el modelo EL. Las pruebas exactas basadas en 10,100 permutaciones evidenciaron valores de significancia menores al límite inferior reportada por el software ($p < 0.00001$) para todas las combinaciones analizadas. Los valores de pruebas de ajuste de bondad obtenidos fueron elevados en todas las combinaciones, y con valores de $p \sim 1.00000$, exceptuando la combinación de HLA-B~HLA-C donde aun con valores de X^2 muy elevados mostros una $p < 0.00001$

Tabla 2. Valores obtenidos bajo la simulación de LD para la población control

Locus linkage	LnLHood LD	LnLHood LE	Exact P	Permutation Done	Chi-Square Value (X2)	P-Value (X2)	d.f.
HLA-A, HLA-B	-6151.65742	-7256.81734	<0.00001	10,100	2210.31985	1.00000	4794
HLA-A, HLA-C	-5438.67818	-6153.95098	<0.00001	10,100	1430.54561	1.00000	2040
HLA-B, HLA-C	-5030.32796	-7289.40834	<0.00001	10,100	4516.16076	<0.00001	3760
HLA-A, HLA-DRB1	-5832.94961	-6620.64836	<0.00001	10,100	1575.39751	1.00000	2550
HLA-B, HLA-DRB1	-6232.77374	-7756.10572	<0.00001	10,100	3046.66396	1.00000	4700
HLA-C, HLA-DRB1	-5758.66694	-6653.23936	<0.00001	10,100	1789.14482	0.99972	2000

LnLHooD LD: Log-LikeliHood Linkage Disequilibrium, LnLHood LE: Log-LikeliHood Linkage Equilibrium, d.f: Grados libertad.

El análisis de haplotipos permitió identificar múltiples combinaciones alélicas recurrentes entre los loci evaluados. Entre los haplotipos extendidos *HLA-A~HLA-B~HLA-C~HLA-DRB1*, los más frecuentes presentaron frecuencias relativas entre 0.0091 y 0.0124. El haplotipo *HLA-A68:03~HLA-B39:05~HLA-C07:02~HLA-DRB104:07* mostró la mayor frecuencia relativa (0.0124), seguido por *HLA-A03:01~HLA-B07:02~HLA-C07:02~HLA-DRB115:01* (0.0122).

En el análisis por pares de loci, los haplotipos *HLA-B~HLA-C* mostraron las frecuencias más elevadas, destacando *HLA-B35:01~HLA-C04:01* con una frecuencia relativa de 0.0570, seguido de *HLA-B07:02~HLA-C07:02* (0.0420) y *HLA-B39:05~HLA-C07:02* (0.0400).

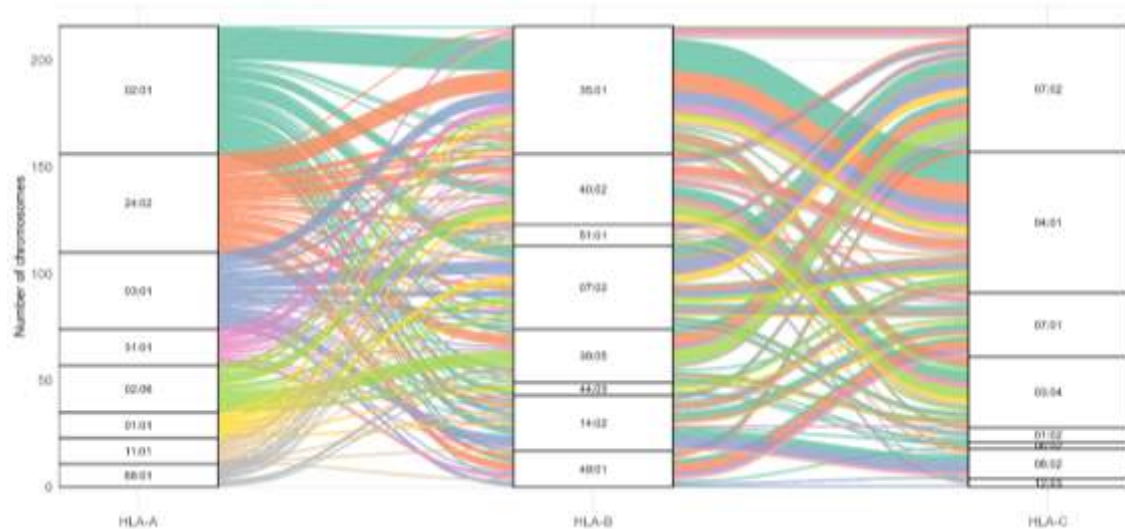


Figura 3. Coocurrencia de alelos HLA clase I más frecuentes en la población control: Diagrama Alluvial de genotipos observados. Representa la distribución observada de los ocho alelos más frecuentes en los loci HLA-A, -B y -C en la población control. Cada barra vertical muestra el número total de portadores de cada alelo (no su frecuencia alélica poblacional), y su ancho es proporcional a la cantidad de individuos que lo portan en heterocigosis u homocigosis. Los flujos conectan alelos que coocurren en un mismo individuo, independientemente de su fase cis o trans. Se observan dos patrones predominantes de coocurrencia: A*02:01 con B*35:01 y C*07:02, y A*24:02 con B*40:02 y C*04:01. La presencia de flujos más delgados refleja combinaciones menos frecuentes en la cohorte.

El análisis del HWE las H_0 y H_e fueron comparables entre sí en la mayoría de los loci analizados. Para el locus HLA-A, la H_0 fue de 0.89934 y H_e de 0.90111, sin evidenciar desviación significativa del HWE ($p = 0.40519$). De manera similar, el locus HLA-B mostró valores de H_0 y H_e de 0.95875 y 0.96895, respectivamente, sin desviación significativa ($p = 0.64448$). El locus HLA-DRB1 presentó una H_0 de 0.92079 y H_e de 0.94698, de igual forma, sin mostrar desviación significativa del equilibrio ($p = 0.27685$).

En contraste, el locus HLA-C mostró una ligera desviación del HWE, con una H_0 de 0.92409 frente a H_e de 0.91903 ($p = 0.03804$), debido a exceso de heterocigotos.

En conjunto, los resultados indican que tres de los cuatro loci evaluados se encuentran HWE dentro de la cohorte analizada, mientras que el locus HLA-C presenta una desviación estadísticamente significativa.

Tabla 3. Resultados obtenidos del HWE para cada locus

Locus	H_o	H_e	P-Value	s.d.	Steps
HLA-A	0.89934	0.90111	0.40519	0.00012	1,001,000
HLA-B	0.95875	0.96895	0.64448	0.00008	1,001,000
HLA-C	0.92409	0.91903	0.03804	0.00008	1,001,000
HLA-DRB1	0.92079	0.94698	0.27685	0.00015	1,001,000

H_o: Heterocigosidad observada H_e: Heterocigosidad esperada s.d.: Desviación estándar, steps: Número de pasos en la cadena de Markov para la prueba exacta.

Los valores de FIS obtenidos fueron cercanos a cero en todos los loci evaluados, indicando una baja desviación respecto a las proporciones esperadas del HWE. El locus HLA-A presentó un FIS de 0.00196, correspondiente a un déficit mínimo de heterocigotos. De manera similar, el locus HLA-B mostró un FIS de 0.01053, compatible con un déficit leve de heterocigotos.

El locus HLA-C presentó un valor negativo de FIS (-0.00551), indicando un ligero exceso de heterocigotos en comparación con lo esperado. Por su parte, el locus HLA-DRB1 mostró el valor más elevado entre los loci analizados (FIS = 0.02768), correspondiente a un déficit moderado de heterocigotos.

Tabla 4. FIS obtenidos para cada locus de HLA

Locus	H_o	H_e	FIS	Interpretación
HLA-A	0.89934	0.90111	0.00196	Déficit mínimo
HLA-B	0.95875	0.96895	0.01053	Déficit leve
HLA-C	0.92409	0.91903	-0.00551	Excesos heterocigotos
HLA-DRB1	0.92079	0.94698	0.02768	Déficit moderado

FIS: Índice de endogamia, H_o: Heterocigosidad observada, H_e: Heterocigosidad esperada

La ponderación del índice de endogamia por H_e (FIS × H_e) permitió estimar un FIS global de 0.00886 para el conjunto de loci analizados, lo que indica una desviación global mínima respecto al equilibrio esperado en la cohorte estudiada.

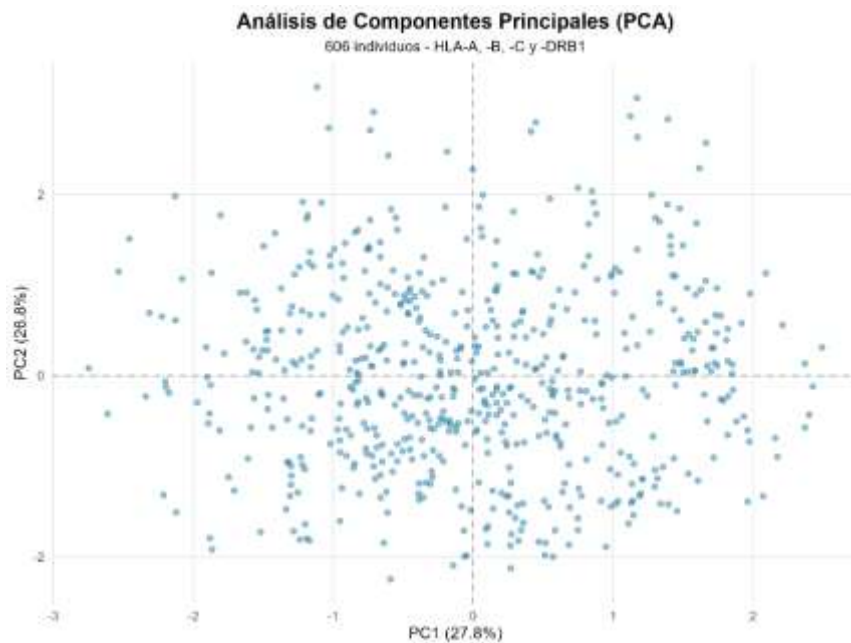


Figura 4. PCA de la población control basado en genotipos de HLA-A, -B, -C y -DRB1. Cada punto representa un individuo. Los dos primeros componentes explican el 27.8% y 26.8% de la varianza genotípica total, respectivamente. La distribución continua de los individuos en el espacio bidimensional refleja la ausencia de subestructura poblacional discreta y es consistente con una población mestiza en equilibrio.

El análisis de componentes principales mostró una distribución continua de los 606 individuos control en el espacio bidimensional definido por los dos primeros componentes (Figura 4). No se observaron agrupamientos discretos ni subpoblaciones claramente diferenciadas. El primer componente principal (PC1) explicó el 27.8% de la varianza total, mientras que el segundo componente (PC2) explicó el 26.8%, acumulando entre ambos el 54.6% de la variabilidad genotípica de la población control. Este patrón sugiere que la población estudiada presenta una estructura genética homogénea, sin evidencia de estratificación significativa.

En conjunto, los valores obtenidos sugieren una distribución genotípica cercana a la esperada para una población no endogámica, sin evidencia de exceso o déficit generalizado de heterocigotos.

Tabla 5. Ponderación de heterocigosidad esperada

Locus	FIS	He	FIS×He
HLA-A	0.00196	0.90111	0.001766
HLA-B	0.01053	0.96895	0.010202
HLA-C	-0.00551	0.91903	-0.005064
HLA-DRB1	0.02768	0.94698	0.026183
FIS Global			0.00886

FIS: Índice de endogamia, H_e : Heterosigocidad observada

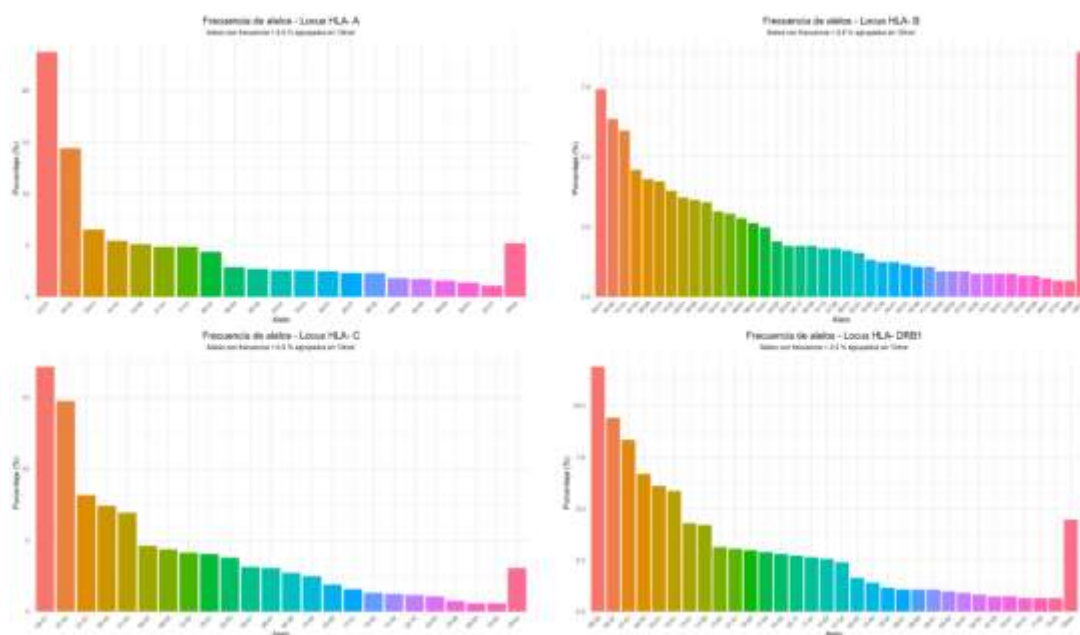


Figura 5. Representación gráfica de las frecuencias alélicas de HLA-A, -B, -C y -DRB1 en la población control.
Se destaca la gran variedad de distintos alelos en HLA-B en comparación con los otros alelos.

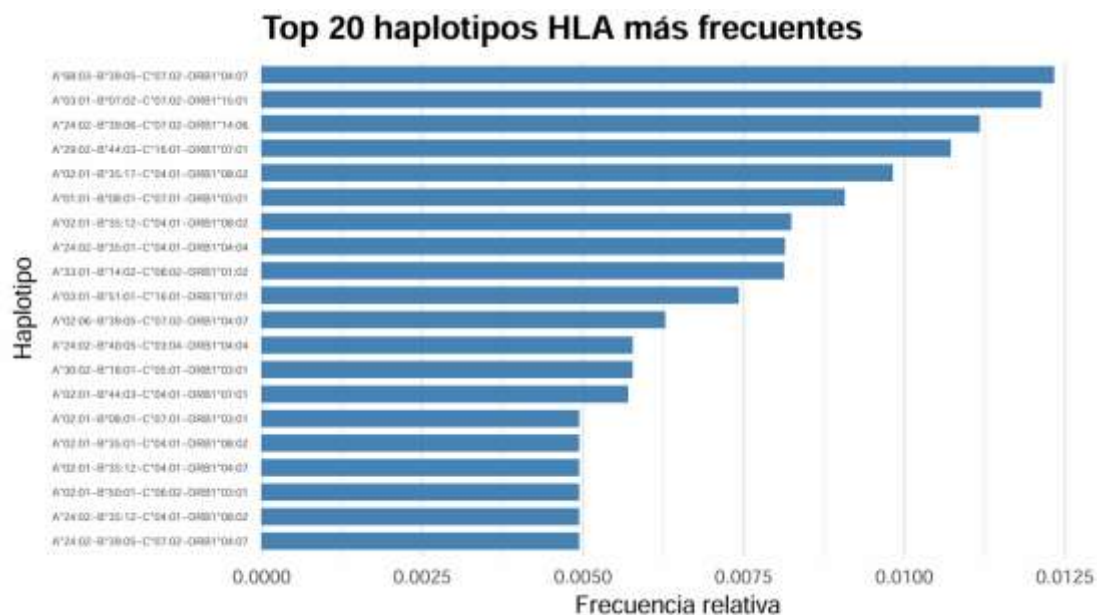


Figura 6. Bloques de Haplotipos más frecuentes en la población control.

Para los estudio de casos contra controles para evaluar la asociación de alelos HLA de clase I y clase II con las enfermedades LLA-B y LMA. Se compararon las frecuencias alélicas de 100 individuos con LLA-B y 86 con LMA frente a 606 controles.

En la comparación de la población con LLA-B contra la población control. Ningún alelo alcanzó significancia estadística tras la corrección por FDR (Tabla 6,7,8,9).

Tabla 6. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus A en LLA

Alelo (locus A)	N Casos	# Casos totales	N controles	# Total controles	OR	IC95% inf	IC95% sup	Valor p	Prueba utilizada	p ajustado
24:02	41	200	175	1212	1.528	1.046	2.232	0.036	Chi-cuadrado	1.000
02:01	36	200	288	1212	0.704	0.480	1.034	0.088	Chi-cuadrado	1.000
03:01	14	200	79	1212	1.079	0.599	1.946	0.920	Chi-cuadrado	1.000
11:01	13	200	59	1212	1.359	0.731	2.526	0.425	Chi-cuadrado	1.000
68:01	13	200	53	1212	1.520	0.813	2.843	0.254	Chi-cuadrado	1.000
31:01	13	200	66	1212	1.207	0.653	2.232	0.663	Chi-cuadrado	1.000
02:06	11	200	62	1212	1.080	0.558	2.088	0.956	Chi-cuadrado	1.000
01:01	10	200	59	1212	1.029	0.517	2.046	1.000	Chi-cuadrado	1.000
29:02	9	200	33	1212	1.683	0.793	3.574	0.252	Chi-cuadrado	1.000
30:02	4	200	28	1212	0.863	0.218	2.506	1.000	Fisher	1.000
23:01	4	200	31	1212	0.778	0.197	2.234	0.808	Fisher	1.000
68:05	4	200	19	1212	1.281	0.314	3.912	0.555	Fisher	1.000
68:03	4	200	35	1212	0.686	0.241	1.952	0.633	Chi-cuadrado	1.000
02:05	3	200	21	1212	0.864	0.163	2.933	1.000	Fisher	1.000
26:01	3	200	28	1212	0.644	0.124	2.116	0.608	Fisher	1.000
29:01	2	200	3	1212	4.065	0.338	35.712	0.149	Fisher	1.000
68:02	2	200	22	1212	0.547	0.062	2.252	0.562	Fisher	1.000
33:01	2	200	31	1212	0.385	0.044	1.534	0.215	Fisher	1.000
30:01	2	200	17	1212	0.710	0.079	3.029	1.000	Fisher	1.000
32:01	2	200	30	1212	0.398	0.046	1.591	0.302	Fisher	1.000
02:22	1	200	1	1212	6.073	0.077	476.125	0.263	Fisher	1.000
01:02	1	200	4	1212	1.517	0.031	15.426	0.535	Fisher	1.000
68:20	1	200	1	1212	6.073	0.077	476.125	0.263	Fisher	1.000
31:02	1	200	2	1212	3.037	0.051	58.618	0.368	Fisher	1.000
36:01	1	200	1	1212	6.073	0.077	476.125	0.263	Fisher	1.000
69:01	1	200	3	1212	2.024	0.038	25.358	0.458	Fisher	1.000

OR: Odds Ratio, IC inf: Intervalo de confianza inferior, IC sup: Intervalo de confianza superior

Tabla 7. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus B en LLA

Alelo (locus B)	N Casos	# Casos totales	N controles	# Total controles	OR	IC95% inf	IC95% sup	Valor p	Prueba utilizada	p ajustado
35:01	22	200	90	1212	1.541	0.942	2.521	0.111	Chi-cuadrado	1.000
40:02	16	200	77	1212	1.282	0.732	2.245	0.474	Chi-cuadrado	1.000
07:02	10	200	55	1212	1.107	0.555	2.210	0.915	Chi-cuadrado	1.000
18:01	9	200	41	1212	1.346	0.644	2.814	0.558	Chi-cuadrado	1.000
39:06	8	200	42	1212	1.161	0.537	2.510	0.863	Chi-cuadrado	1.000
44:03	8	200	50	1212	0.968	0.452	2.074	1.000	Chi-cuadrado	1.000
35:03	7	200	22	1212	1.961	0.698	4.834	0.171	Fisher	1.000
51:01	7	200	72	1212	0.574	0.260	1.266	0.220	Chi-cuadrado	1.000
39:05	7	200	51	1212	0.826	0.369	1.846	0.783	Chi-cuadrado	1.000
49:01	7	200	43	1212	0.986	0.437	2.224	1.000	Chi-cuadrado	1.000
35:12	5	200	36	1212	0.838	0.325	2.161	0.889	Chi-cuadrado	1.000
15:01	5	200	30	1212	1.010	0.302	2.674	1.000	Fisher	1.000
52:01	5	200	37	1212	0.814	0.316	2.097	0.840	Chi-cuadrado	1.000
14:02	4	200	46	1212	0.517	0.184	1.453	0.286	Chi-cuadrado	1.000
38:01	4	200	20	1212	1.216	0.299	3.684	0.766	Fisher	1.000
35:08	4	200	13	1212	1.881	0.442	6.171	0.285	Fisher	1.000
44:02	4	200	24	1212	1.010	0.252	2.985	1.000	Fisher	1.000
15:15	4	200	21	1212	1.157	0.286	3.481	0.771	Fisher	1.000
40:05	3	200	22	1212	0.824	0.156	2.781	1.000	Fisher	1.000
35:02	3	200	11	1212	1.662	0.295	6.367	0.434	Fisher	1.000
08:01	3	200	32	1212	0.562	0.109	1.822	0.464	Fisher	1.000
15:03	3	200	16	1212	1.138	0.211	4.029	0.743	Fisher	1.000
39:01	3	200	10	1212	1.829	0.321	7.188	0.412	Fisher	1.000
41:01	3	200	13	1212	1.404	0.254	5.174	0.486	Fisher	1.000
35:17	3	200	22	1212	0.824	0.156	2.781	1.000	Fisher	1.000
39:02	3	200	11	1212	1.662	0.295	6.367	0.434	Fisher	1.000
55:01	3	200	15	1212	1.215	0.223	4.351	0.732	Fisher	1.000
45:01	3	200	5	1212	3.671	0.566	19.035	0.091	Fisher	1.000
15:30	2	200	15	1212	0.806	0.089	3.508	1.000	Fisher	1.000
40:08	2	200	9	1212	1.350	0.141	6.590	0.661	Fisher	1.000
40:01	2	200	4	1212	3.047	0.274	21.421	0.204	Fisher	1.000
35:28	2	200	4	1212	3.047	0.274	21.421	0.204	Fisher	1.000
53:01	2	200	14	1212	0.864	0.095	3.808	1.000	Fisher	1.000
14:01	2	200	10	1212	1.214	0.128	5.759	0.683	Fisher	1.000
50:01	2	200	19	1212	0.634	0.071	2.663	0.756	Fisher	1.000
57:01	2	200	11	1212	1.103	0.118	5.109	0.705	Fisher	1.000
27:02	1	200	2	1212	3.037	0.051	58.618	0.368	Fisher	1.000
15:10	1	200	2	1212	3.037	0.051	58.618	0.368	Fisher	1.000
27:05	1	200	21	1212	0.285	0.007	1.793	0.349	Fisher	1.000
15:17	1	200	4	1212	1.517	0.031	15.426	0.535	Fisher	1.000
07:05	1	200	1	1212	6.073	0.077	476.125	0.263	Fisher	1.000
48:01	1	200	34	1212	0.174	0.004	1.051	0.050	Fisher	1.000
58:02	1	200	1	1212	6.073	0.077	476.125	0.263	Fisher	1.000
51:02	1	200	10	1212	0.604	0.014	4.289	1.000	Fisher	1.000
58:01	1	200	8	1212	0.756	0.017	5.693	1.000	Fisher	1.000
40:27	1	200	3	1212	2.024	0.038	25.358	0.458	Fisher	1.000
35:14	1	200	4	1212	1.517	0.031	15.426	0.535	Fisher	1.000
35:16	1	200	4	1212	1.517	0.031	15.426	0.535	Fisher	1.000
44:27	1	200	1	1212	6.073	0.077	476.125	0.263	Fisher	1.000
40:04	1	200	1	1212	6.073	0.077	476.125	0.263	Fisher	1.000

OR: Odds Ratio, IC inf: Intervalo de confianza inferior, IC sup: Intervalo de confianza superior

Tabla 8. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus C en LLA

Alelo (locus C)	N Casos	# Casos totales	N controles	# Total controles	OR	IC95% inf	IC95% sup	Valor p	Prueba utilizada	p ajustado
04:01	42	200	208	1212	1.283	0.885	1.861	0.223	Chi-cuadrado	1.000
07:02	27	200	179	1212	0.901	0.583	1.392	0.717	Chi-cuadrado	1.000
03:04	24	200	90	1212	1.700	1.055	2.740	0.039	Chi-cuadrado	1.000
07:01	16	200	99	1212	0.978	0.564	1.696	1.000	Chi-cuadrado	1.000
12:03	11	200	50	1212	1.353	0.692	2.645	0.485	Chi-cuadrado	1.000
01:02	10	200	84	1212	0.707	0.360	1.386	0.389	Chi-cuadrado	1.000
16:01	9	200	49	1212	1.118	0.541	2.314	0.913	Chi-cuadrado	1.000
05:01	8	200	38	1212	1.287	0.592	2.801	0.672	Chi-cuadrado	1.000
03:03	7	200	46	1212	0.919	0.409	2.066	0.998	Chi-cuadrado	1.000
06:02	6	200	56	1212	0.638	0.271	1.502	0.395	Chi-cuadrado	1.000
08:02	6	200	53	1212	0.676	0.287	1.595	0.479	Chi-cuadrado	1.000
03:05	5	200	13	1212	2.363	0.652	7.162	0.161	Fisher	1.000
03:06	4	200	23	1212	1.055	0.262	3.134	0.786	Fisher	1.000
02:10	3	200	14	1212	1.303	0.238	4.727	0.723	Fisher	1.000
02:02	3	200	33	1212	0.544	0.165	1.791	0.439	Chi-cuadrado	1.000
16:02	3	200	7	1212	2.619	0.433	11.588	0.158	Fisher	1.000
08:01	3	200	37	1212	0.484	0.148	1.584	0.319	Chi-cuadrado	1.000
15:02	3	200	30	1212	0.600	0.116	1.958	0.612	Fisher	1.000
07:04	2	200	5	1212	2.436	0.231	15.004	0.260	Fisher	1.000
14:02	2	200	15	1212	0.806	0.089	3.508	1.000	Fisher	1.000
12:02	2	200	16	1212	0.755	0.084	3.251	1.000	Fisher	1.000
15:09	2	200	9	1212	1.350	0.141	6.590	0.661	Fisher	1.000
17:01	1	200	19	1212	0.316	0.008	2.008	0.342	Fisher	1.000
15:05	1	200	5	1212	1.213	0.026	10.920	0.601	Fisher	1.000

OR: Odds Ratio, IC inf: Intervalo de confianza inferior, IC sup: Intervalo de confianza superior

Tabla 9. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus DRB1 en LLA

Alelo (locus DRB1)	N Casos	# Casos totales	N controles	# Total controles	OR	IC95% inf	IC95% sup	Valor <i>p</i>	Prueba utilizada	<i>p</i> ajustado
04:07	21	200	114	1212	1.130	0.691	1.847	0.721	Chi-cuadrado	1.000
08:02	20	200	144	1212	0.824	0.503	1.350	0.516	Chi-cuadrado	1.000
13:01	13	200	52	1212	1.551	0.828	2.903	0.230	Chi-cuadrado	1.000
07:01	13	200	101	1212	0.765	0.421	1.391	0.458	Chi-cuadrado	1.000
04:04	13	200	81	1212	0.971	0.530	1.779	1.000	Chi-cuadrado	1.000
15:01	12	200	71	1212	1.026	0.546	1.928	1.000	Chi-cuadrado	1.000
03:01	10	200	74	1212	0.809	0.411	1.594	0.652	Chi-cuadrado	1.000
04:11	10	200	33	1212	1.880	0.912	3.878	0.130	Chi-cuadrado	1.000
11:01	8	200	32	1212	1.536	0.698	3.384	0.399	Chi-cuadrado	1.000
04:03	7	200	34	1212	1.257	0.549	2.875	0.753	Chi-cuadrado	1.000
14:06	7	200	51	1212	0.826	0.369	1.846	0.783	Chi-cuadrado	1.000
13:02	7	200	38	1212	1.121	0.493	2.545	0.956	Chi-cuadrado	1.000
01:02	6	200	29	1212	1.261	0.423	3.146	0.622	Fisher	1.000
01:01	6	200	37	1212	0.982	0.409	2.358	1.000	Chi-cuadrado	1.000
16:02	5	200	36	1212	0.838	0.325	2.161	0.889	Chi-cuadrado	1.000
14:02	5	200	31	1212	0.977	0.375	2.543	1.000	Chi-cuadrado	1.000
11:02	4	200	8	1212	3.068	0.670	11.579	0.077	Fisher	1.000
10:01	4	200	9	1212	2.725	0.607	9.881	0.099	Fisher	1.000
04:02	3	200	10	1212	1.829	0.321	7.188	0.412	Fisher	1.000
16:01	3	200	11	1212	1.662	0.295	6.367	0.434	Fisher	1.000
13:05	2	200	6	1212	2.029	0.199	11.452	0.316	Fisher	1.000
08:01	2	200	13	1212	0.932	0.101	4.163	1.000	Fisher	1.000
03:02	2	200	12	1212	1.010	0.109	4.589	1.000	Fisher	1.000
04:01	2	200	8	1212	1.520	0.156	7.692	0.641	Fisher	1.000
04:08	2	200	4	1212	3.047	0.274	21.421	0.204	Fisher	1.000
15:02	2	200	14	1212	0.864	0.095	3.808	1.000	Fisher	1.000
09:01	1	200	13	1212	0.464	0.011	3.119	0.706	Fisher	1.000
04:25	1	200	1	1212	6.073	0.077	476.125	0.263	Fisher	1.000
11:04	1	200	35	1212	0.169	0.023	1.241	0.081	Chi-cuadrado	1.000
01:03	1	200	9	1212	0.672	0.015	4.894	1.000	Fisher	1.000
13:04	1	200	6	1212	1.010	0.022	8.393	1.000	Fisher	1.000
14:01	1	200	4	1212	1.517	0.031	15.426	0.535	Fisher	1.000
04:05	1	200	20	1212	0.300	0.007	1.895	0.344	Fisher	1.000
14:54	1	200	17	1212	0.353	0.008	2.280	0.496	Fisher	1.000
15:03	1	200	8	1212	0.756	0.017	5.693	1.000	Fisher	1.000
08:04	1	200	13	1212	0.464	0.011	3.119	0.706	Fisher	1.000
14:07	1	200	3	1212	2.024	0.038	25.358	0.458	Fisher	1.000

OR: Odds Ratio, IC inf: Intervalo de confianza inferior, IC sup: Intervalo de confianza superior

El alelo HLA-A*24:02 mostró una frecuencia aumentada en los casos (OR = 1.53; IC95%: 1.05–2.23) con $p = 0.036$. Sin embargo, el p -ajustado es 1.000 indicando que esta asociación no se mantiene tras controlar la tasa de falsos descubrimientos. De manera similar, el alelo HLA-C*03:04 presentó un OR de 1.70 (IC95%: 1.05–2.74; $p = 0.039$) que también dejó de ser significativo tras la corrección. El resto de los alelos con $p < 0.05$ presentaron intervalos de confianza muy amplios que incluyen el valor nulo (OR = 1.000). En conjunto, no se identificó ninguna asociación estadísticamente significativa entre los alelos HLA analizados y la enfermedad LLA-B. Las gráficas de volcanes obtenidas representan de igual manera esta nula correlación de riesgo o protección

encontrada en la comparación de LLA-B con los controles al realizar la corrección de p (figura 7).

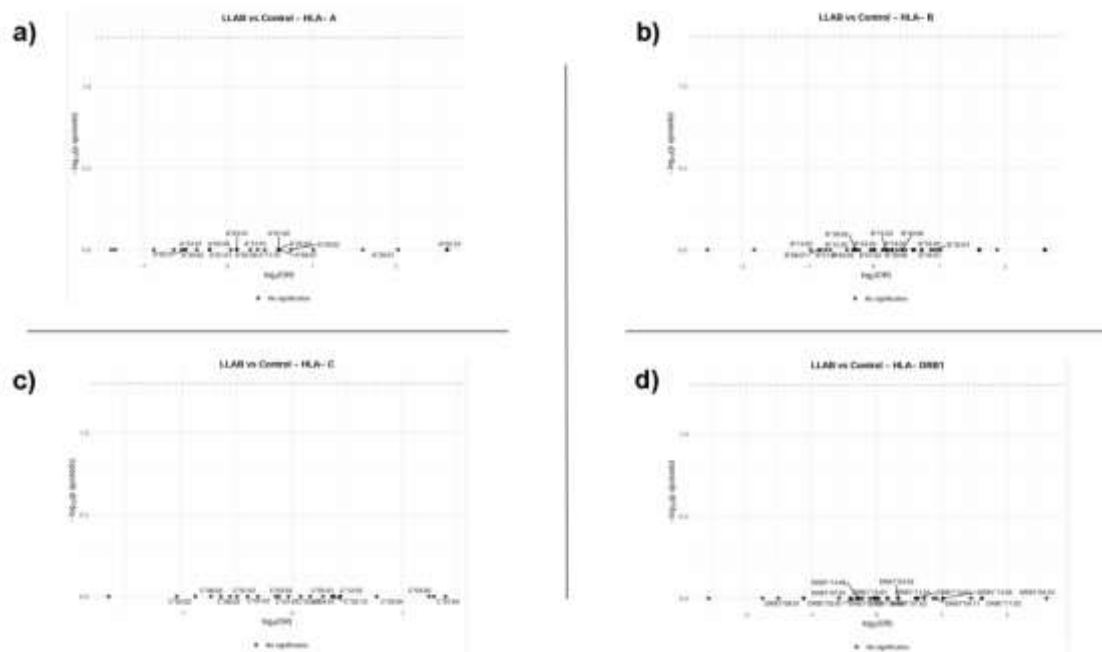


Figura 7. LLA-B vs Control en los loci HLA-A, -B, -C, -DRB1. Paneles: (a) volcano plot para HLA-A; (b) para HLA-B; (c) para HLA-C; (d) para HLA-DRB1. Cada gráfico muestra la asociación de alelos HLA con LLA-B. El eje X representa el tamaño del efecto ($\log_2(OR)$); valores >0 indican riesgo y <0 protección. El eje Y muestra la significancia estadística ($-\log_{10}(p \text{ ajustado})$), con corrección FDR por locus. La línea discontinua marca el umbral de significancia ($p \text{ ajustado} = 0.05$). Los puntos rojos indican alelos significativos ($p \text{ ajustado} < 0.05$); los negros, no significativos. En este estudio, ningún alelo alcanzó significancia tras la corrección, lo que se refleja en la ausencia de puntos rojos.

Por otra parte, en análisis de riesgo población con LMA contra población control no se encontró ningún alelo que fuera asociado de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad maligna por la metodología implementada, aunque existieron ciertos alelos los cuales tuvieron un p ajustado diferente a 1.000.

El alelo HLA-B*35:02 mostró la asociación más destacada, con un OR de 4.62 (IC95%: 1.50–13.28) y $p = 0.0039$. Tras la corrección, su p -ajustado fue de 0.382, todavía muy por encima de 0.05. El alelo HLA-C*03:05 presentó un OR de 4.49 (IC95%: 1.59–11.90; $p = 0.0024$) y un p -ajustado de 0.099, el más próximo al umbral de significancia. El alelo DRB1*04:11 mostró un OR de 2.68 (IC95%: 1.36–5.29; $p = 0.0066$) con un p -ajustado de 0.346. Los intervalos de confianza de todos estos alelos son amplios, reflejando la baja frecuencia de los alelos en la población y la consiguiente imprecisión en la estimación del efecto.

Al igual que en LLA-B, ningún alelo alcanzó significancia estadística tras el control de la tasa de falsos descubrimientos.

Tabla 10. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus A en LMA

Alelo (locus A)	N Casos	# Casos totales	N controles	# Total controles	OR	IC95% inf	IC95% sup	Valor p	Prueba utilizada	p ajustado
02:01	32	172	288	1212	0.733	0.489	1.101	0.160	Chi-cuadrado	1.000
24:02	29	172	175	1212	1.202	0.782	1.848	0.469	Chi-cuadrado	1.000
31:01	11	172	66	1212	1.186	0.614	2.294	0.741	Chi-cuadrado	1.000
29:02	8	172	33	1212	1.743	0.791	3.838	0.248	Chi-cuadrado	1.000
01:01	8	172	59	1212	0.953	0.447	2.031	1.000	Chi-cuadrado	1.000
03:01	8	172	79	1212	0.700	0.332	1.474	0.438	Chi-cuadrado	1.000
23:01	7	172	31	1212	1.616	0.591	3.819	0.313	Fisher	1.000
30:01	7	172	17	1212	2.979	1.028	7.699	0.022	Fisher	1.000
02:06	6	172	62	1212	0.670	0.286	1.574	0.462	Chi-cuadrado	1.000
68:03	6	172	35	1212	1.215	0.504	2.934	0.846	Chi-cuadrado	1.000
11:01	5	172	59	1212	0.585	0.231	1.479	0.341	Chi-cuadrado	1.000
30:02	5	172	28	1212	1.266	0.376	3.383	0.593	Fisher	1.000
32:01	5	172	30	1212	1.179	0.352	3.129	0.794	Fisher	1.000
68:05	4	172	19	1212	1.494	0.365	4.572	0.517	Fisher	1.000
68:01	4	172	53	1212	0.521	0.186	1.457	0.289	Chi-cuadrado	1.000
26:01	3	172	28	1212	0.751	0.145	2.471	1.000	Fisher	1.000
02:02	3	172	4	1212	5.350	0.777	31.901	0.045	Fisher	1.000
33:01	3	172	31	1212	0.676	0.131	2.205	0.791	Fisher	1.000
29:01	2	172	3	1212	4.733	0.393	41.610	0.119	Fisher	1.000
02:05	2	172	21	1212	0.667	0.075	2.770	1.000	Fisher	1.000
24:25	2	172	4	1212	3.548	0.319	24.969	0.165	Fisher	1.000
02:35	1	172	1	1212	7.064	0.090	553.687	0.233	Fisher	1.000
31:02	1	172	2	1212	3.533	0.060	68.309	0.329	Fisher	1.000
01:17	1	172	1	1212	7.064	0.090	553.687	0.233	Fisher	1.000
68:02	1	172	22	1212	0.316	0.008	1.984	0.346	Fisher	1.000
24:03	1	172	3	1212	2.355	0.045	29.523	0.412	Fisher	1.000
68:07	1	172	2	1212	3.533	0.060	68.309	0.329	Fisher	1.000
24:01	1	172	1	1212	7.064	0.090	553.687	0.233	Fisher	1.000
25:01	1	172	13	1212	0.540	0.013	3.635	1.000	Fisher	1.000
68:12	1	172	1	1212	7.064	0.090	553.687	0.233	Fisher	1.000
02:20	1	172	3	1212	2.355	0.045	29.523	0.412	Fisher	1.000

OR: Odds Ratio, IC inf: Intervalo de confianza inferior, IC sup: Intervalo de confianza superior

Tabla 11. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus B en LMA

Alelo (locus B)	N Casos	# Casos totales	N controles	# Total controles	OR	IC95% inf	IC95% sup	Valor p	Prueba utilizada	p ajustado
35:01	17	172	90	1212	1.367	0.793	2.358	0.329	Chi-cuadrado	1.000
40:02	15	172	77	1212	1.408	0.790	2.510	0.316	Chi-cuadrado	1.000
52:01	11	172	37	1212	2.170	1.085	4.339	0.043	Chi-cuadrado	1.000
48:01	9	172	34	1212	1.913	0.901	4.061	0.138	Chi-cuadrado	1.000
35:12	8	172	36	1212	1.593	0.728	3.488	0.345	Chi-cuadrado	1.000
49:01	8	172	43	1212	1.326	0.613	2.870	0.615	Chi-cuadrado	1.000
35:02	7	172	11	1212	4.624	1.498	13.276	0.004	Fisher	0.382
44:03	7	172	50	1212	0.986	0.440	2.211	1.000	Chi-cuadrado	1.000
39:05	7	172	51	1212	0.966	0.431	2.164	1.000	Chi-cuadrado	1.000
07:02	7	172	55	1212	0.892	0.400	1.993	0.936	Chi-cuadrado	1.000
51:01	7	172	72	1212	0.672	0.304	1.484	0.416	Chi-cuadrado	1.000
39:06	6	172	42	1212	1.007	0.422	2.405	1.000	Chi-cuadrado	1.000
15:01	4	172	30	1212	0.938	0.237	2.710	1.000	Fisher	1.000
18:01	4	172	41	1212	0.680	0.241	1.923	0.616	Chi-cuadrado	1.000
13:02	3	172	10	1212	2.132	0.373	8.391	0.213	Fisher	1.000
40:05	3	172	22	1212	0.960	0.182	3.248	1.000	Fisher	1.000
35:03	3	172	22	1212	0.960	0.182	3.248	1.000	Fisher	1.000
55:01	3	172	15	1212	1.416	0.260	5.081	0.482	Fisher	1.000
44:02	3	172	24	1212	0.879	0.168	2.941	1.000	Fisher	1.000
58:01	3	172	8	1212	2.669	0.452	11.255	0.147	Fisher	1.000
15:15	2	172	21	1212	0.667	0.075	2.770	1.000	Fisher	1.000
15:30	2	172	15	1212	0.939	0.103	4.093	1.000	Fisher	1.000
35:16	2	172	4	1212	3.548	0.319	24.969	0.165	Fisher	1.000
08:01	2	172	32	1212	0.434	0.050	1.728	0.425	Fisher	1.000
14:02	2	172	46	1212	0.298	0.072	1.240	0.123	Chi-cuadrado	1.000
37:01	2	172	7	1212	2.024	0.204	10.749	0.310	Fisher	1.000
50:01	2	172	19	1212	0.739	0.083	3.107	1.000	Fisher	1.000
35:17	2	172	22	1212	0.637	0.072	2.628	0.759	Fisher	1.000
38:01	2	172	20	1212	0.701	0.079	2.929	1.000	Fisher	1.000
41:01	1	172	13	1212	0.540	0.013	3.635	1.000	Fisher	1.000
42:01	1	172	5	1212	1.411	0.030	12.720	0.550	Fisher	1.000
14:01	1	172	10	1212	0.703	0.016	4.997	1.000	Fisher	1.000
27:02	1	172	2	1212	3.533	0.060	68.309	0.329	Fisher	1.000
39:08	1	172	7	1212	1.007	0.022	7.913	1.000	Fisher	1.000
07:05	1	172	1	1212	7.064	0.090	553.687	0.233	Fisher	1.000
40:08	1	172	9	1212	0.782	0.018	5.703	1.000	Fisher	1.000
73:01	1	172	1	1212	7.064	0.090	553.687	0.233	Fisher	1.000
57:01	1	172	11	1212	0.639	0.015	4.444	1.000	Fisher	1.000
35:08	1	172	13	1212	0.540	0.013	3.635	1.000	Fisher	1.000
51:02	1	172	10	1212	0.703	0.016	4.997	1.000	Fisher	1.000
35:43	1	172	9	1212	0.782	0.018	5.703	1.000	Fisher	1.000
35:14	1	172	4	1212	1.765	0.036	17.969	0.485	Fisher	1.000
42:02	1	172	5	1212	1.411	0.030	12.720	0.550	Fisher	1.000
53:01	1	172	14	1212	0.501	0.012	3.330	1.000	Fisher	1.000

OR: Odds Ratio, IC inf: Intervalo de confianza inferior, IC sup: Intervalo de confianza superior

Tabla 12. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus C en LMA

Alelo (locus C)	N Casos	# Casos totales	N controles	# Total controles	OR	IC95% inf	IC95% sup	Valor p	Prueba utilizada	p ajustado
04:01	37	172	208	1212	1.323	0.893	1.960	0.196	Chi-cuadrado	0.986
07:02	23	172	179	1212	0.891	0.558	1.421	0.711	Chi-cuadrado	1.000
07:01	12	172	99	1212	0.843	0.453	1.570	0.698	Chi-cuadrado	1.000
03:03	10	172	46	1212	1.565	0.774	3.161	0.293	Chi-cuadrado	0.986
06:02	9	172	56	1212	1.140	0.553	2.348	0.871	Chi-cuadrado	1.000
16:01	9	172	49	1212	1.311	0.632	2.718	0.599	Chi-cuadrado	1.000
03:05	8	172	13	1212	4.491	1.588	11.897	0.002	Fisher	0.099
03:04	8	172	90	1212	0.608	0.290	1.276	0.243	Chi-cuadrado	0.986
05:01	7	172	38	1212	1.311	0.576	2.983	0.677	Chi-cuadrado	1.000
08:01	7	172	37	1212	1.347	0.591	3.072	0.632	Chi-cuadrado	1.000
01:02	6	172	84	1212	0.485	0.209	1.129	0.122	Chi-cuadrado	0.986
15:02	5	172	30	1212	1.179	0.352	3.129	0.794	Fisher	1.000
08:02	4	172	53	1212	0.521	0.186	1.457	0.289	Chi-cuadrado	0.986
12:03	4	172	50	1212	0.553	0.197	1.552	0.352	Chi-cuadrado	0.986
15:05	3	172	5	1212	4.278	0.658	22.215	0.066	Fisher	0.986
17:01	3	172	19	1212	1.114	0.209	3.846	0.748	Fisher	1.000
12:02	3	172	16	1212	1.327	0.245	4.705	0.722	Fisher	1.000
02:02	2	172	33	1212	0.421	0.048	1.670	0.303	Fisher	0.986
03:02	2	172	6	1212	2.363	0.231	13.348	0.261	Fisher	0.986
08:03	2	172	7	1212	2.024	0.204	10.749	0.310	Fisher	0.986
03:06	2	172	23	1212	0.608	0.069	2.499	0.760	Fisher	1.000
14:02	2	172	15	1212	0.939	0.103	4.093	1.000	Fisher	1.000
07:18	1	172	2	1212	3.533	0.060	68.309	0.329	Fisher	0.986
16:02	1	172	7	1212	1.007	0.022	7.913	1.000	Fisher	1.000

OR: Odds Ratio, IC inf: Intervalo de confianza inferior, IC sup: Intervalo de confianza superior

Tabla 13. Resultados en pruebas de análisis riesgo para el locus DRB1 en LMA

Alelo (locus DRB1)	N Casos	# Casos totales	N controles	# Total controles	OR	IC95% inf	IC95% sup	Valor p	Prueba utilizada	p ajustado
08:02	22	172	144	1212	1.088	0.673	1.758	0.827	Chi-cuadrado	1.000
04:07	19	172	114	1212	1.196	0.715	2.000	0.586	Chi-cuadrado	1.000
07:01	15	172	101	1212	1.051	0.596	1.854	0.980	Chi-cuadrado	1.000
04:11	12	172	33	1212	2.680	1.356	5.295	0.007	Chi-cuadrado	0.346
14:06	10	172	51	1212	1.405	0.700	2.823	0.446	Chi-cuadrado	1.000
04:04	8	172	81	1212	0.681	0.323	1.434	0.395	Chi-cuadrado	1.000
11:04	7	172	35	1212	1.427	0.624	3.264	0.543	Chi-cuadrado	1.000
01:01	7	172	37	1212	1.347	0.591	3.072	0.632	Chi-cuadrado	1.000
15:01	7	172	71	1212	0.682	0.308	1.507	0.438	Chi-cuadrado	1.000
03:01	6	172	74	1212	0.556	0.238	1.298	0.229	Chi-cuadrado	1.000
04:05	6	172	20	1212	2.153	0.697	5.661	0.124	Fisher	1.000
11:01	6	172	32	1212	1.333	0.449	3.296	0.460	Fisher	1.000
13:02	5	172	38	1212	0.925	0.359	2.383	1.000	Chi-cuadrado	1.000
16:02	4	172	36	1212	0.778	0.199	2.211	0.810	Fisher	1.000
14:02	4	172	31	1212	0.907	0.230	2.612	1.000	Fisher	1.000
01:03	3	172	9	1212	2.371	0.409	9.622	0.179	Fisher	1.000
04:03	3	172	34	1212	0.615	0.120	1.990	0.613	Fisher	1.000
15:02	3	172	14	1212	1.518	0.277	5.520	0.459	Fisher	1.000
13:01	3	172	52	1212	0.396	0.122	1.282	0.164	Chi-cuadrado	1.000
14:54	3	172	17	1212	1.248	0.232	4.380	0.729	Fisher	1.000
03:02	2	172	12	1212	1.176	0.127	5.353	0.690	Fisher	1.000
10:01	2	172	9	1212	1.572	0.164	7.686	0.636	Fisher	1.000
08:01	2	172	13	1212	1.085	0.118	4.856	0.709	Fisher	1.000
08:04	2	172	13	1212	1.085	0.118	4.856	0.709	Fisher	1.000
16:01	2	172	11	1212	1.284	0.137	5.959	0.671	Fisher	1.000
08:03	1	172	3	1212	2.355	0.045	29.523	0.412	Fisher	1.000
04:01	1	172	8	1212	0.880	0.020	6.634	1.000	Fisher	1.000
12:01	1	172	2	1212	3.533	0.060	68.309	0.329	Fisher	1.000
14:24	1	172	2	1212	3.533	0.060	68.309	0.329	Fisher	1.000
13:04	1	172	6	1212	1.175	0.025	9.777	0.606	Fisher	1.000
11:02	1	172	8	1212	0.880	0.020	6.634	1.000	Fisher	1.000
09:01	1	172	13	1212	0.540	0.013	3.635	1.000	Fisher	1.000
13:05	1	172	6	1212	1.175	0.025	9.777	0.606	Fisher	1.000

OR: Odds Ratio, IC inf: Intervalo de confianza inferior, IC sup: Intervalo de confianza superior

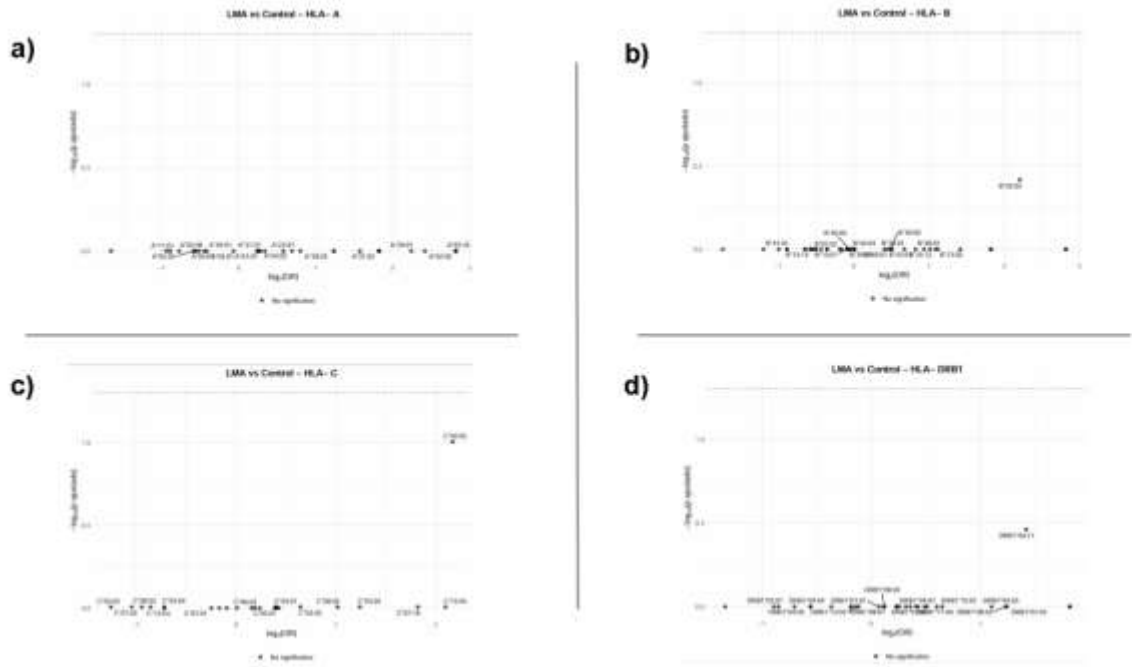


Figura 8. LMA vs Control en los loci HLA-A, -B, -C, -DRB1. Paneles: (a) volcano plot para HLA-A; (b) para HLA-B; (c) para HLA-C; (d) para HLA-DRB1. Cada gráfico muestra la asociación de alelos HLA con LMA. El eje **X** representa el tamaño del efecto ($\log_2(\text{OR})$); valores >0 indican riesgo, <0 protección. El eje **Y** muestra la significancia estadística ($-\log_{10}(p \text{ ajustado})$), con corrección FDR por locus. La línea discontinua marca el umbral de significancia ($p \text{ ajustado} = 0.05$). Los puntos rojos indicarían alelos significativos; los negros, no significativos. En este estudio, ningún alelo alcanzó significancia tras la corrección. Sin embargo, destacan **B*35:02** ($\text{OR} = 4.62$; $p\text{-ajustado} = 0.382$) y **C*03:05** ($\text{OR} = 4.49$; $p\text{-ajustado} = 0.099$) como los más cercanos al umbral. El resto de los alelos mostraron $p\text{-ajustados}$ próximos a 1.000, indicando ausencia de asociación. Estos hallazgos, aunque no concluyentes, sugieren posibles candidatos para estudios futuros.

7. DISCUSIÓN

El análisis conjunto de HWE, DL, FIS, y PCA, permitió caracterizar el comportamiento poblacional de los loci HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DRB1 en de la población control no emparentada del noreste de México, así como evaluar la coherencia genética global del conjunto de datos obtenido mediante la genotipificación de alta resolución.

En el análisis del HWE, tres de los cuatro loci evaluados (HLA-A, HLA-B y HLA-DRB1) no mostraron desviaciones significativas, observándose valores de H_o cercanos a H_e . Este comportamiento es consistente con lo descrito en poblaciones humanas para loci altamente polimórficos, donde el ajuste al equilibrio sugiere ausencia de desviaciones sistemáticas importantes en la distribución genotípica de la población a estudiar^{37,38}. La ligera desviación observada en el locus HLA-C puede explicarse debido a factores biológicos y poblacionales conocidos en el sistema HLA, incluyendo su fuerte desequilibrio de ligamiento con HLA-B, la estructura poblacional regional y la elevada diversidad alélica característica del HLA, más que por un efecto técnico aislado^{23,39}. En estudios de genética humana, la evaluación del HWE ha sido ampliamente utilizada como una herramienta de control de calidad poblacional, ya que desviaciones sistemáticas pueden reflejar errores de genotipificación, subestructura poblacional o procesos selectivos, particularmente en regiones genómicas altamente polimórficas^{40,41}.

El análisis de FIS mostró valores cercanos a cero para todos los loci evaluados, indicando una desviación mínima respecto a las proporciones esperadas de heterocigotos bajo HWE. En el presente estudio, el FIS global bajo sugiere ausencia de endogamia significativa dentro de la población control, lo cual es consistente con poblaciones abiertas del tipo urbana, donde la elevada diversidad alélica y la selección balanceadora pueden favorecer el mantener la heterocigosidad elevada. El ligero exceso de heterocigotos observados en HLA-C y el déficit relativo de baja magnitud en otros loci han sido previamente descritos en estudios poblacionales del complejo principal de

histocompatibilidad (MHC) y se consideran compatibles con variaciones poblacionales normales más que con procesos de fijación genética^{39,42}.

El análisis de componentes principales reveló una distribución continua de los individuos, sin formación de clusters discretos, lo que indica ausencia de subestructura poblacional marcada dentro de la población control. Este hallazgo es consistente con una población mestiza en la que la mezcla genética entre componentes nativos americanos y europeos ha ocurrido de manera extensa y homogénea, sin barreras reproductivas ni aislamiento geográfico significativo⁴³.

La varianza explicada por los dos primeros componentes (54.6%) se encuentra dentro del rango esperado para loci HLA, los cuales son altamente polimórficos y presentan múltiples alelos con frecuencias moderadas. En sistemas genéticos con alto número de variables, es común que la varianza se distribuya en múltiples componentes con contribuciones individuales moderadas⁴⁴, por lo que los valores obtenidos no representan una limitación metodológica sino una característica inherente al sistema HLA.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la población control analizada se comporta genéticamente como una población única y homogénea, lo que permite su uso como población de referencia para estudios de asociación HLA-enfermedad, cálculos de probabilidad de compatibilidad en trasplantes y evaluaciones de diversidad alélica en la región.

Por otra parte, el análisis de DL evidenció asociaciones significativas entre todos los pares de loci evaluados, particularmente entre HLA-B y HLA-C, lo cual coincide con la disposición física del MHC y con la existencia de haplotipos conservados ampliamente descritos en diferentes poblaciones humanas⁴⁵. El fuerte DL observado en el sistema HLA es un fenómeno esperado, resultado de la proximidad física entre loci, bajas tasas de recombinación y la persistencia de haplotipos ancestrales mantenidos por procesos evolutivos y selectivos^{39,46}. La identificación de bloques haplotípicos recurrentes en la población control analizada respalda la presencia de asociaciones alélicas no aleatorias

características del sistema HLA y sugiere coherencia genética en los datos obtenidos.

Otro aspecto para destacar dentro de la población control, es que, aunque el locus HLA-B presenta un mayor número de alelos distintos que HLA-C, la H_e de HLA-C es superior. Esto se explica porque la H_e no depende únicamente de la riqueza alélica, sino de cómo es la distribución de los alelos dentro de la población. En HLA-B es común encontrar muchos alelos raros junto con algunos muy frecuentes, mientras que HLA-C suele mostrar una distribución de frecuencias más homogénea en poblaciones específicas, lo que incrementa su H_e ^{47,48}. Algo raro sería que el locus con más alelos tuviera mayor H_e . Eso indicaría frecuencias artificialmente uniformes, lo cual no suele ocurrir en poblaciones reales.⁴⁹

En cuanto a los resultados obtenidos en la asociación de casos (pacientes con LLA-B y LMA) contra controles, muestran que tras la corrección BH para controlar FDR, ningún alelo HLA alcanza significancia estadística; sin esta corrección (BH), los alelos HLA-A*24:02, HLA-C*03:04, en casos de LLA, y HLA-A*30:01, HLA-A*02:02, HLA-B*52:01, HLA-B*35:02, HLA-C*03:05, y HLA-DRB1*04:11, en casos LMA, hubieran sido significativos para riesgo de desarrollar LA. Sin embargo, se identificaron algunos resultados interesantes, los cuales deber ser puestos a estudio con mejor detalle en el contexto de la literatura existente, particularmente en relación con la función biológica del HLA-C en la vigilancia inmunológica de antígenos tumorales.

La ausencia de alelos con p -ajustados < 0.05 en ambos análisis puede tener varias vertientes. Una de las causas más importantes a tener en cuenta es el tamaño de la muestra (100 pacientes con LLA-B, 86 pacientes con LMA y 606 donadores control). Los IC amplios observados en la mayoría de los OR reflejan esta limitación en la precisión y sugieren la necesidad de estudios con una población más amplia. No obstante, la ausencia de significancia tras la corrección por FDR no implica necesariamente la inexistencia de asociaciones biológicas relevantes, ya que la distinción entre significancia estadística e

importancia clínica es fundamental en epidemiología; un efecto de magnitud moderada pero consistente puede tener relevancia, aunque no alcance el umbral de significancia en un estudio individual⁵⁰: Asociado a eso, la importancia de la homogenización en el diseño de los estudios, ya que como se mencionó anteriormente, otros estudios en otros países incluyendo entre ellos estudios mexicanos demuestran varios alelos y/o antígenos de HLA asociados con el desarrollo de LA como HLA-B*40, HLA-A*68, entre otros, pero con un diseño metodológico diferente, donde no se hace enfoque en la genética de poblaciones, y se prescinde de la corrección de falsos positivos. En este estudio se utilizó el método BH-FDR para evitar falsos positivos, esto se debe principalmente porque se evaluó simultáneamente decenas de alelos mediante pruebas de ajuste de bondad (χ^2 , test de Fisher), lo que genera resultados falsos positivos por azar estadístico debido a las comparaciones múltiples. Con métodos tradicionales extremadamente estrictos como Bonferroni, se destruye la potencia estadística del estudio y se descartan asociaciones sutiles^{51,52}. Por ello la metodología recomendada es aplicar el ajuste BH-FDR: este enfoque no intenta forzar los errores a cero, sino que controla matemáticamente la proporción de falsas alarmas entre los resultados finales.

Entre los loci analizados, HLA-C merece una atención especial debido a su función en la respuesta inmunológica. A diferencia de HLA-A y HLA-B, que actúan principalmente presentando péptidos a los linfocitos T CD8+, HLA-C tiene un papel fundamental en la regulación de las células Natural Killer (NK) mediante su interacción con los receptores Receptor Tipo Inmunoglobulina de Células Asesinas (KIR)⁵³. Las células NK son claves en la inmunidad innata y desempeñan un papel relevante en la vigilancia de tumores, reconociendo y eliminando células que han perdido o disminuido la expresión de moléculas HLA clase I, fenómeno conocido como “missing-self”.

En el presente estudio, el alelo HLA-C*03:05 mostró la asociación más sólida con LMA con un OR de 4.49 (IC95%: 1.59 – 11.90) y un *p*-ajustado de 0.099, el valor más próximo al umbral de significancia entre todos los alelos analizados, aunque tiene un rango amplio en IC y su frecuencia alélica en la población de

LMA es solo 8. Este hallazgo es biológicamente coherente, ya que estudios previos han demostrado que las células NK pueden destruir células leucémicas *in vitro* y que su actividad citolítica esta modulada por interacciones entre KIR y sus ligandos de HLA. Además, el locus HLA-C es el ligando principal para los receptores KIR2D, que son críticos en el “licenciamiento”, el cual es el proceso de maduración fundamental donde las células NK adquieren competencia funcional y auto tolerancia⁵⁴.

Estudios de la década pasada han demostrado que alteraciones en las interacciones KIR-HLA-C pueden influir en la susceptibilidad a neoplasias hematológicas; por ejemplo, la ausencia completa de las interacciones convencionales de licenciamiento KIR2D-HLA-C se asoció en un riesgo muy elevado de mieloma múltiple^{55,56}. Inclusive, se ha descrito que en algunas LA se produce una “down-regulation” específica de HLA-A y HLA-B, mientras que la expresión de HLA-C se mantiene intacta, lo que podría representar un mecanismo de evasión de la respuesta T, pero no de la respuesta NK⁵⁷. Esta observación refuerza la hipótesis de que HLA-C podría ser un locus relevante en la patogénesis de las leucemias.

Así mismo, sería de gran interés investigar si los alelos HLA-C tienen alguna relación con las líneas de tratamiento en LA y en especial en el TCPH, algunos estudios basados en inmunoterapia de células NK han demostrado un papel relevante en la remisión de las leucemias de alto riesgo tras un TCPH⁵⁸⁻⁶⁰.

Finalmente, el diseño transversal no permite establecer relaciones causales, sino asociaciones.^{61,62}

8. CONCLUSIONES

Se identificaron frecuencias alélicas de los pacientes con LA para su comparación con las de individuos aparentemente sanos para identificar antígenos HLA asociados al riesgo del desarrollo de LLA o LMA, sin encontrarse esta asociación una vez que se hizo el ajuste de significancia para excluir resultados falsos positivos.

Se sugiere ampliar el estudio con una población más grande de casos de LA, debido a que en el análisis estadístico se observó que la falta de significancia después del control de falsos positivos estuvo ligada a la diferencia en la frecuencia de alelos HLA asociada al uso de una población control tres veces mayor que la del grupo de pacientes con LA.

9. REFERENCIAS

1. Parham P, Ohta T. Population biology of antigen presentation by MHC class I molecules. 1996. doi:doi.org/10.1126/science.272.5258.67
2. Trowsdale J, Knight JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2013. p. 301–23. doi:10.1146/annurev-genom-091212-153455 PubMed PMID: 23875801.
3. Evseeva I, Nicodemus KK, Bonilla C, Tonks S, Bodmer WF. Linkage disequilibrium and age of HLA region SNPs in relation to classic HLA gene alleles within Europe. *European Journal of Human Genetics*. 2010;18(8):924–32. doi:10.1038/ejhg.2010.32 PubMed PMID: 20354563.
4. Barquera R, Hernández-Zaragoza DI, Bravo-Acevedo A, Arrieta-Bolaños E, Clayton S, Acuña-Alonzo V, et al. The immunogenetic diversity of the HLA system in Mexico correlates with underlying population genetic structure. *Hum Immunol*. 2020 Sep 1;81(9):461–74. doi:10.1016/j.humimm.2020.06.008 PubMed PMID: 32651014.
5. Laaziri K, Zyad A, Laaziaf EM, Houdzi J El, Elhanafi F, Brahim I, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia and Associated HLA-A, B, DRB1, and DQB1 Molecules: A Moroccan Pediatric Case–Control Study. *Int J Mol Sci*. 2025 Jun 1;26(11). doi:10.3390/ijms26115295 PubMed PMID: 40508101.
6. Solanki H, Mishra V, Tiwari A, Kakkar N, Vashisht N, Raina V, et al. Human leukocyte antigen associations with acute leukemia: An indian perspective. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2020 May 14;41(6):850–8. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo_195_20
7. Fernández-Torres J, Flores-Jiménez D, Arroyo-Pérez A, Granados J, López-Reyes A. HLA-B40 allele plays a role in the development of acute leukemia in mexican population: A case-control study. *Biomed Res Int*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/705862 PubMed PMID: 24364037.
8. Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Marsh SGE. IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Res*. 2020 Jan 1;48(D1):D948–55. doi:10.1093/nar/gkz950 PubMed PMID: 31667505.
9. Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, Jones AR. Allele frequency net: A database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res*. 2011 Jan;39(SUPPL. 1). doi:10.1093/nar/gkq1128 PubMed PMID: 21062830.
10. Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernández-Viñ MA, et al. Analysis of the Frequencies of HLA-A, B, and C Alleles and Haplotypes in the Five Major Ethnic Groups of the United States Reveals High Levels of

Diversity in These Loci and Contrasting Distribution Patterns in These Populations. *Human Immunology*. 2001. doi:doi.org/10.1016/s0198-8859(01)00298-1

11. Green A. The epidemiologic approach to studies of association between HLA and disease I. The basic measures, concepts & estimation procedures List of abbreviations and definitions. *Tissue Antigens*. Odense; 1982. doi:doi:10.1111/j.1399-0039.1982.tb01449.x
12. Szumilas M. Explaining Odds Ratios. Sun Life Financial Chair in Adolescent Mental Health [Internet]. 2010. Available from: <http://www.csm-oxford.org.uk/> PubMed PMID: 20842279.
13. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. R. Statist. Soc. B* [Internet]. 1995. Available from: <https://academic.oup.com/jrsssb/article/57/1/289/7035855> doi:https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x
14. Toulemonde C, Dubois V, Bouvier C, Ridao A, Archier MC, Balsat M, et al. HLA diversity is associated with TKI response and treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Hemasphere*. 2025 Nov 1;9(11). doi:10.1002/hem3.70261
15. He J, Gang B, Fu L. False Discovery Control in Multiple Testing: A Brief Overview of Theories and Methodologies. *Cornell Univesity*. 2024 Nov 16. doi:https://doi.org/10.48550/arXiv.2411.10647
16. Park M, Koh KN, Kim BE, Im HJ, Park KD, Kang HJ, et al. The impact of HLA matching on unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in Korean children. *Korean Journal of Hematology*. 2011 Mar;46(1):11–7. doi:10.5045/kjh.2011.46.1.11
17. Dorak MT, & BAK. *Infectious Causes of Cancer*. 2nd ed. James J. Goerdt, editor. Vol. 1. New York: Springer Science; 2006. 175–196 p.
18. Park M, Seo JJ. Role of HLA in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Res*. 2012 Oct 2;2012:1–7. doi:10.1155/2012/680841
19. Petersdorf EW. The major histocompatibility complex: A model for understanding graft-versus-host disease. *Blood*. American Society of Hematology; 2013. p. 1863–72. doi:10.1182/blood-2013-05-355982 PubMed PMID: 23878143.
20. Frederick R. Appelbaum. Hematopoietic-Cell Transplantation at 50. *he New England journal of medicine*. 2007;1472–5. doi:https://doi.org/10.1056/nejmp078166

21. Crow JF. Hardy, Weinberg and Language Impediments. 1999.
doi:<https://doi.org/10.1093/genetics/152.3.821>
22. G.H Hardy. MENDELIAN PROPORTIONS IN A MIXED POPULATION. Science (1979). 1908 Jul;49–50.
doi:<https://doi.org/10.1126/science.28.706.49>
23. Gomes I, Collins A, Lonjou C, Thomas NS, Wilkinson J, Watson M, et al. Hardy-Weinberg quality control. Ann Hum Genet. 1999;63:535–8.
doi:doi.org/10.1017/s0003480099007824
24. Lewontin RC, Kojima K. THE EVOLUTIONARY DYNAMICS OF COMPLEX POLYMORPHISMS. Evolution (N Y). 1960 Dec;14(4):458–72.
doi:[10.1111/j.1558-5646.1960.tb03113.x](https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1960.tb03113.x)
25. Slatkin M. Linkage disequilibrium - Understanding the evolutionary past and mapping the medical future. Nature Reviews Genetics. 2008. p. 477–85. doi:[10.1038/nrg2361](https://doi.org/10.1038/nrg2361) PubMed PMID: 18427557.
26. WRIGHT S. The genetical structure of populations. Ann Eugen. 1951 Mar 1;15(4):323–54. doi:[10.1111/j.1469-1809.1949.tb02451.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1949.tb02451.x) PubMed PMID: 24540312.
27. Nunes JM, Riccio ME, Buhler S, Di D, Currat M, Ries F, et al. Analysis of the HLA population data (AHPD) submitted to the 15th International Histocompatibility/Immunogenetics Workshop by using the Gene[rate] computer tools accommodating ambiguous data (AHPD project report). Tissue Antigens. 2010 Jul;76(1):18–30. doi:[10.1111/j.1399-0039.2010.01469.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01469.x) PubMed PMID: 20331842.
28. Long JC, Williams RC, Urbanek M. An E-M Algorithm and Testing Strategy for Multiple-Locus Haplotypes. Am. J. Hum. Genet. 1995. PubMed PMID: 7887436.
29. Excoffi L, Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis [Internet]. Berne; 2007. Available from: <http://www-gene.cimr.cam.ac.uk/> PubMed PMID: 19325852.
30. Daniel WW., Cross CLee. Biostatistics : a foundation for analysis in the health sciences. 10th ed. Shannon Corliss, editor. Vol. 1. Las vegas: Wiley; 2014. 777 p.
31. Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR. A Note on Exact Tests of Hardy-Weinberg Equilibrium. Am. J. Hum. Genet. 2005.
32. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2024.

33. Hadley Wickham. ggplot2 Elegant Graphics for Data Analysis Second Edition [Internet]. Houston, Tx; 2016. Available from: <http://www.springer.com/series/6991> doi:DOI10.1007/978-3-319-24277-4
34. Burkitbayev Z, Turganbekova A, Zhanzakova Z, Baimukasheva D, Saduakas Z, Khamitova D, et al. High-Resolution NGS HLA Typing Identifies Specific Class II–Dominant Risk Haplotypes and HLA LD Structure in Acute Lymphoblastic Leukaemia Among Ethnic Kazakhs. *HLA*. 2026 Jun 1;107(6). doi:10.1111/tan.70791
35. Carabaño M, Liu T, Liu A, Lee JC, Cheng L, Wang LJ, et al. Association of HLA-A, B, and C alleles and cancer susceptibility in 179 solid malignancies. *Am J Transl Res* [Internet]. 2023. Available from: www.ajtr.org
36. Ritari J, Koskela S, Hyvärinen K, FinnGen, Partanen J. HLA-disease association and pleiotropy landscape in over 235,000 Finns. *Hum Immunol*. 2022 May 1;83(5):391–8. doi:10.1016/j.humimm.2022.02.003 PubMed PMID: 35221124.
37. J.J. Chen, J.A. Hollenbach, E.A. Trachtenberg, J.J. Just, M. Carrington, K.S. Rønningen, et al. Hardy-Weinberg testing for HLA class II (DRB1, DQA1, DQB1, and DPB1) loci in 26 human ethnic groups. 1999. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.2001.6510001.x>
38. Meyer D, Thomson G. How selection shapes variation of the human major histocompatibility complex: A review. *Annals of Human Genetics*. Cambridge University Press; 2001. p. 1–26. doi:10.1046/j.1469-1809.2001.6510001.x PubMed PMID: 11415519.
39. Sanchez-Mazas A, Vidan-Jeras B, Nunes JM, Fischer G, Little AM, Bekmane U, et al. Strategies to work with HLA data in human populations for histocompatibility, clinical transplantation, epidemiology and population genetics: HLA-NET methodological recommendations. *International Journal of Immunogenetics*. 2012. p. 459–76. doi:10.1111/j.1744-313X.2012.01113.x PubMed PMID: 22533604.
40. Hosking L, Lumsden S, Lewis K, Yeo A, McCarthy L, Bansal A, et al. Detection of genotyping errors by Hardy-Weinberg equilibrium testing. *European Journal of Human Genetics*. 2004 May;12(5):395–9. doi:10.1038/sj.ejhg.5201164 PubMed PMID: 14872201.
41. Nei M. Estimation of average heterozygosity and genetic distance from a small number of individuals. *Texas*; 1978 Feb. doi:<https://doi.org/10.1093/genetics/89.3.583>

42. Shao LN, Zhang ST, Yu WJ, Zhou SH, Duan Y, Pan LZ, et al. HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 allele and haplotype frequencies of 14 529 Chinese Han bone marrow donors living in Dalian, China. *Int J Immunogenet.* 2016 Apr 1;43(2):79–85. doi:10.1111/iji.12248 PubMed PMID: 26846461.
43. Barquera R, Hernández-Zaragoza DI, Bravo-Acevedo A, Arrieta-Bolaños E, Clayton S, Acuña-Alonzo V, et al. The immunogenetic diversity of the HLA system in Mexico correlates with underlying population genetic structure. *Hum Immunol.* 2020 Sep 1;81(9):461–74. doi:10.1016/j.humimm.2020.06.008 PubMed PMID: 32651014.
44. Jolliffe IT, Cadima J. Principal component analysis: A review and recent developments. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences.* Royal Society of London; 2016. doi:10.1098/rsta.2015.0202 PubMed PMID: 26953178.
45. Montero-Martín G, Mallempati KC, Gangavarapu S, Sánchez-Gordo F, Herrero-Mata MJ, Balas A, et al. High-resolution characterization of allelic and haplotypic HLA frequency distribution in a Spanish population using high-throughput next-generation sequencing. *Hum Immunol.* 2019 Jul 1;80(7):429–36. doi:10.1016/j.humimm.2019.02.005 PubMed PMID: 30763600.
46. Costantino PR, Zeck SC, da Silva WA, Bicalho M da G. Human leukocyte antigen allele linkage disequilibrium and haplotype structure in volunteer bone marrow donors of Paraná State. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017 Jul 1;39(3):229–36. doi:10.1016/j.bjhh.2017.01.006
47. Meyer D, Vitor VR, Bitarello BD, Débora DY, Nunes K. A genomic perspective on HLA evolution. *Immunogenetics.* Springer Verlag; 2018. p. 5–27. doi:10.1007/s00251-017-1017-3 PubMed PMID: 28687858.
48. Gourraud PA, Khankhanian P, Cereb N, Yang SY, Feolo M, Maiers M, et al. HLA diversity in the 1000 genomes dataset. *PLoS One.* 2014 Jul 2;9(7). doi:10.1371/journal.pone.0097282 PubMed PMID: 24988075.
49. Eugenia Barrandeguy M, Victoria García M. The Sensitiveness of Expected Heterozygosity and Allelic Richness Estimates for Analyzing Population Genetic Diversity. In: *Genetic Variation.* IntechOpen; 2021. doi:10.5772/intechopen.95585
50. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ.* 2013 Jul 10;4(3):279–82. doi:10.4300/jgme-d-12-00156.1 PubMed PMID: 23997866.
51. Lin WY, Lee WC. Improving power of genome-wide association studies with weighted false discovery rate control and prioritized subset analysis.

PLoS One. 2012 Apr 9;7(4). doi:10.1371/journal.pone.0033716 PubMed PMID: 22496761.

52. Fan Y, Song YQ. PyHLA: Tests for the association between HLA alleles and diseases. *BMC Bioinformatics*. 2017 Feb 6;18(1). doi:10.1186/s12859-017-1496-0 PubMed PMID: 28166716.
53. Parham P, Moffett A. Variable NK cell receptors and their MHC class I ligands in immunity, reproduction and human evolution. *Nature Reviews Immunology*. 2013. p. 133–44. doi:10.1038/nri3370 PubMed PMID: 23334245.
54. He Y, Tian Z. NK cell education via nonclassical MHC and non-MHC ligands. *Cellular and Molecular Immunology*. Chinese Soc Immunology; 2017. p. 321–30. doi:10.1038/cmi.2016.26 PubMed PMID: 27264685.
55. Beelen NA, Molenbroeck SJJ, Groeneveld L, Voorter CE, Bos GMJ, Wieten L. HLA class I NK-epitopes and KIR diversities in patients with multiple myeloma. *Immunogenetics*. 2024 Jun 1;76(3):155–64. doi:10.1007/s00251-024-01336-w PubMed PMID: 38478091.
56. Martínez-Sánchez M V., Periago A, Legaz I, Gimeno L, Mrowiec A, Montes-Barqueros NR, et al. Overexpression of KIR inhibitory ligands (HLA-I) determines that immunosurveillance of myeloma depends on diverse and strong NK cell licensing. *Oncoimmunology*. 2016 Apr 2;5(4). doi:10.1080/2162402X.2015.1093721
57. Rovatti PE, Gambacorta V, Lorentino F, Ciceri F, Vago L. Mechanisms of Leukemia Immune Evasion and Their Role in Relapse After Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020. doi:10.3389/fimmu.2020.00147 PubMed PMID: 32158444.
58. Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M, Urbani E, Carotti A, Aloisi T, et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: Challenging its predictive value. *Blood*. 2007 Jul 1;110(1):433–40. doi:10.1182/blood-2006-07-038687 PubMed PMID: 17371948.
59. Pfeiffer T, Hyde S, Cashen AF, Bednarski JJ, Fehniger TA. NK Cell Immunotherapy to Reduce Relapse after Haploidentical Transplant for High-Risk Pediatric and Young Adult AML. *Blood*. 2024 Nov 5;144(Supplement 1):2088.1-2088.1. doi:10.1182/blood-2024-198030
60. Filioglou D, Leite GSF, Batatinha H, Santa-Cruz N, Davini DW, Baker FL, et al. Cytokine-induced memory-like NK cells combined with Tafasitamab

demonstrate efficacy against B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Immunotherapy Advances*. 2025;5(1). doi:10.1093/immadv/ltaf025

61. Cataldo R, Arancibia M, Stojanova J, Papuzinski C. General concepts in biostatistics and clinical epidemiology: Observational studies with cross-sectional and ecological designs. *Medwave*. 2019 Sep 1;19(8). doi:10.5867/medwave.2019.08.7698 PubMed PMID: 31596838.
62. Baumeister SE, Kocher T, Papapanou PN, Holtfreter B, Demmer RT. Cross-Sectional Studies: Strengths, Limitations, and Methodological Considerations. *J Periodontal Res*. 2026. doi:10.1111/jre.70063

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Jesús Antonio Ayala Verdugo

Candidato para la obtención de grado de Maestría en Laboratorio de Hematología

Tesis:

DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE ANTIGENOS DEL SISTEMA HLA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA DEL NORESTE DE MÉXICO

Campo de estudio: Laboratorio de Hematología

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Hermosillo, Sonora, el 20 de julio del 2000

Educación: Egresado de la Universidad de Sonora, con el grado de Químico Biólogo Clínico en el año 2022.