

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO MOLECULAR DEL HLA DE PACIENTES DE UN
PROGRAMA PÚBLICO DE TRASPLANTE RENAL EN GUATEMALA**

Karla Odett Escobar Castro.

TUTORES

**Elisa del Carmen Hernández. López PhD
Susana del Toro-Arreola. PhD**

Guatemala, noviembre 2021

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO MOLECULAR DEL HLA DE PACIENTES DE UN PROGRAMA
PUBLICO DE TRASPLANTE RENAL EN GUATEMALA**

Karla Odett Escobar Castro.

TUTORES

**Elisa del Carmen Hernández. López PhD
Susana del Toro-Arreola. PhD**

TESIS DOCTORAL

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Para obtener el grado de
Doctor en Ciencias Biomédicas**

Guatemala, noviembre 2021



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

DCB-OIP-004-2021

ORDEN DE IMPRESIÓN DE TESIS DOCTORAL

Nombre del Doctorando: KARLA ODETT ESCOBAR CASTRO

Registro Académico No.: 100011446

No. de CUI: 2564 70596 0101

Título de la Tesis Doctoral:

“ESTUDIO MOLECULAR DEL HLA DE PACIENTES DE UN PROGRAMA
PUBLICO DE TRASPLANTE RENAL EN GUATEMALA”

Nombre de la Tutora: Dra. Elisa del Carmen Hernández López de Rodas

Nombre de la Cotutor: Dra. Susana Del Toro Arreola

El Director de la Escuela de Estudios de Postgrados, considerando que ante mí se presentan los siguientes documentos: el Acta de Examen de Defensa de Tesis donde consta que el sustentante ha sido aprobado al defender su tesis antes titulada y el dictamen de la Coordinación Académica donde se indica que se ha cumplido con los requisitos necesarios para impresión de tesis como exige el programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas.

Por lo tanto, se AUTORIZA LA IMPRESIÓN del documento final, con las características que se establecen en los lineamientos para la presentación de la tesis del Doctorado en Ciencias Biomédicas.

Guatemala, 28 de octubre de 2021

OCTUBRE 28, 2021

Dr. Rigoberto Velásquez Paz MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

C.c. Archivo.



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

REF DOC-CIB73-2021
Guatemala, 2 noviembre 2021

La Coordinación del Doctorado en Ciencias Biomédicas hace constar, que se realizó la revisión del trabajo de tesis doctoral de la estudiante **KARLA ODETT ESCOBAR CASTRO**, con carné número **1000-11446**.

Título de Tesis

“ESTUDIO MOLECULAR DEL HLA DE PACIENTES DE UN
PROGRAMA PUBLICO DE TRASPLANTE RENAL EN
GUATEMALA”

El cual ha cumplido con los requisitos solicitados por la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Por todo lo anterior se **AUTORIZA LA IMPRESIÓN** del documento en mención, solicitándole cumpla con la estructura y formato para el Doctorado, entregando 2 copias del mismo a esta Coordinación.

“ID Y ENSEÑAN A TODOS”


Dra. Elisa del Carmen Hernández de Rodas
Coordinadora
Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas
Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de San Carlos de Guatemala, USAC
doctoradocib@gmail.com


FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CC. Archivo



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

ACTA No.4/2021

**EXAMEN DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMEDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

En la Ciudad de Guatemala, a los 6 días, del mes de agosto del año dos mil veintiuno, siendo las 11:00 horas, reunidos en el Aula Digital del Doctorado en Ciencias Biomédicas, los infrascritos miembros de la terna examinadora que practicaron el **EXAMEN GENERAL PRIVADO DE TESIS DOCTORAL**, a la estudiante:

KARLA ODETT ESCOBAR CASTRO

Quien presento su trabajo de tesis y contestó satisfactoriamente todas las preguntas que le fueron formuladas sobre su tesis que se titula:

"ESTUDIO MOLECULAR DEL HLA DE PACIENTES DE UN PROGRAMA PUBLICO DE TRASPLANTE RENAL EN GUATEMALA"

Las Tutoras que dirigieron la tesis fueron: Dra. Elisa del Caren Hernández López de la Universidad de San Carlos de Guatemala y Dra. Susana Del Toro Arreola de la Universidad de Guadalajara, México.

Considerando las proposiciones presentadas en la misma, hemos **APROBADO** por **UNANIMIDAD** de votos con las notas de: **AAB**

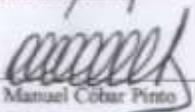
Acto continuo la Dra. Elisa del Carmen Hernández López de Rodas, Coordinadora y en nombre de la **UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA** y de la **FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS** y **ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**, le informa al estudiante el resultado del examen, elabora la presente **ACTA** y envía la misma a la Dirección de la Escuela de Estudios de Postgrado para efectos correspondientes. En fe de lo cual firmamos la presente **ACTA** en el mismo lugar y fecha arriba indicados.

"ID Y ENSEÑADA TODOS"

(f) 
Dra. Elisa del Carmen Hernández López de Rodas
Coordinadora del Examen

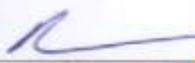


(f) 
Dr. Alberto García González
Miembro de la Terna examinadora

(f) 
Dr. Oscar Manuel Cobarr Pinto
Miembro de la Terna examinadora



(f) 
Dr. Sergio Alejandro Meigar Valladares
Miembro de la Terna examinadora

Vo.Bo (f) 
Dr. Rigoberto Velásquez Paz
Director de la Escuela de Estudios de Postgrado





Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala



Dra. Elisa del Carmen Hernández López de Rodas, Profesora titular de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

CERTIFICA

Que Karla Odett Escobar Castro ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis doctoral

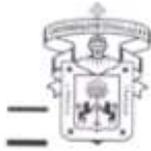
“ESTUDIO MOLECULAR DEL HLA DE PACIENTES DE UN PROGRAMA PUBLICO DE TRASPLANTE RENAL EN GUATEMALA”

que a mi juicio reúne las condiciones para optar al Grado de Doctor.

Para que así conste, firmo el presente certificado el día 1 de marzo del año 2021.

Dra. Elisa del Carmen Hernández López
Colegiada No. 9,157
Médica Postgrado

Dra. Elisa del Carmen Hernández López
Profesora Titular VII
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENOMICA
INSTITUTO DE ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS

Dra. Susana del Toro Arreola, Profesora-Investigadora Titular "C" del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara,

CERTIFICA

Que **Karla Odett Escobar Castro** ha concluido su trabajo de tesis doctoral, titulado "**ESTUDIO MOLECULAR DEL HLA DE PACIENTES DE UN PROGRAMA PÚBLICO DE TRASPLANTE RENAL EN GUATEMALA**", el cual a mi juicio reúne las condiciones de suficiencia y calidad para optar al Grado de Doctora en Ciencias.

Extiendo el presente para que quede aceptada mi aceptación de su trabajo final de tesis.

ATENTAMENTE
"PIENSA Y TRABAJA"

Guadalajara, Jalisco a 05 de Marzo de 2021

DRA. EN C. SUSANA DEL TORO ARREOLA
TUTORA DE TESIS

Email: susana@cucs.udg.mx

AGRADECIMIENTOS

A **Dios**, por permitirme alcanzar una meta más.

A **mi familia**, por apoyarme siempre en todos mis proyectos.

A **mis compañeros del Laboratorio de Histocompatibilidad** por todas las horas compartidas.

A **la Dra. Elisa Hernández** asesoría en la revisión de este manuscrito y por el enorme esfuerzo de coordinar el primer programa de doctorado en ciencias biomédicas en Guatemala.

A **la Dra. Susana de Toro Arreola**, por ser mi guía y mentora en investigación.

Al **Dr. Manuel Toledo Solares**, por darme la oportunidad de desarrollarme en el fascinante campo de la inmunología de trasplantes.

A **Diana Iraíz Hernández Zaragoza**, por su aporte en los análisis bioinformáticos de este trabajo.

A **la Universidad de San Carlos de Guatemala**, especialmente a la Facultad de Ciencias Médicas.

SEDES DEL ESTUDIO

- Centro de investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala –USAC-
- Hospital General San Juan de Dios, Departamento de Nefrología y trasplante, Laboratorio de Histocompatibilidad e inmunogenética



COLABORADORES

- **BSc. Diana Iraíz Hernández Zaragoza**
Laboratorio de Genética Molecular - Escuela Nacional de Antropología e Historia, Ciudad de México, México.
- **Dr. Rodrigo Barquera**
Max Planck Institute for the Science of Human History, Jena, Alemania.

ÍNDICE

ÍNDICE	I
ABREVIATURAS	II
LISTA DE TABLAS	IV
LISTA DE FIGURAS	V
RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
IV. HIPÓTESIS	14
V. OBJETIVOS	15
VI. DISEÑO METODOLÓGICO	16
VII. RESULTADOS	23
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	33
IX. CONCLUSIONES	37
X. REFERENCIAS	38
XI. ANEXOS	46

LISTA DE SIMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

ADN	Acido desoxirribonucleico
AHCT	Trasplante alogénico de células hematopoyéticas (del inglés <i>Autologous hematopoietic cell transplantation</i>)
°C	Grado centígrado
CDC	Citotoxicidad dependiente del complemento
DSA	Anticuerpo donador específico (del inglés <i>Donor specific antibody</i>)
EM	Algoritmo esperanza maximización (del inglés <i>Expectation maximization algorithm</i>)
HGSJDD	Hospital General San Juan de Dios
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana (del inglés <i>Human immunodeficiency virus</i>)
HLA	Antígeno leucocitario humano (del inglés <i>Human leukocyte antigen</i>)
HWE	Equilibrio de Hardy Weinberg
IPD-MGT/HLA	Base de datos de inmuno polimorfismo del proyecto internacional de inmunogenética (del inglés <i>Immuno Polymorphism Database-International immunogenetics project</i>)

LD	Desequilibrio de ligamiento (del inglés <i>Linkage disequilibrium</i>)
Mb	Megabase
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad (del inglés <i>Major histocompatibility complex</i>)
NGS	Secuenciación de nueva generación (del <i>Next generation sequencing</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (del inglés <i>Polymerase chain reaction</i>)
PCA	Análisis de componentes principales (del inglés <i>Principal component analysis</i>)
PD	Poder de discriminación
PIC	Contenido de información del polimorfismo
SBT	Tipificación basada en secuenciación (del inglés <i>sequencing based typing</i>)
SSO	sonda de oligonucleótidos específica de secuencia inversa (del inglés <i>Sequence specific oligonucleotide</i>)
SSP	Cebador específico de secuencia (del inglés <i>Sequence specific primers</i>)
μL	Microlitro

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Características generales	23
Tabla 2.	Frecuencia de alelo HLA-A	24
Tabla 3.	Frecuencia de alelo HLA-B	25
Tabla 4.	Frecuencia de alelo HLA-DR β 1	26
Tabla 5.	Frecuencia de alelo HLA-DQ β 1	27
Tabla 6.	Frecuencia de haplotipo HLA-A-B-DR β 1-DQ β 1	28
Tabla 7.	Equilibrio de Hardy-Weinberg	29
Tabla 8.	PIC & PD	29
Tabla 9:	Proporciones de mestizaje para Centroamericanas	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Análisis de mestizaje	31
Figura 2. Análisis de componentes principales	32
Figura 3. Región del HLA en el cromosoma 6 (Tomado de Klein & Sato, 2000).	46
Figura 4. Alelos reportados de HLA clase I y II (Tomado de www.hla.alleles.org).	47
Figura 5. Molécula HLA clase I (Fuente: Elaboración propia).	48
Figura 6. Molécula HLA clase II (Fuente: Elaboración propia).	48
Figura 7. Descripción de la nomenclatura del HLA (Tomado de www.hla.alleles.org).	40
Figura 8. Principio de Luminex® (Tomado de Ranjan, Minakshi & Prasad 2016).	50
Figura 9. Herencia mendeliana HLA (Fuente: Elaboración propia).	51
Figura 10. Esquema de migraciones desde Asia (Tomado de Ruiz-Linares 2014).	52
Figura 11. Distribución de mestizaje en Latinoamérica (Tomado de Arrieta-Bolaños, Oliveira & Barquera 2020).	53

RESUMEN

Introducción: El antígeno leucocitario humano HLA localizado en el brazo corto del cromosoma 6, es una de las regiones más polimórficas del genoma humano, posee un rol importante en la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, además de tener una conocida asociación con numerosas enfermedades infecciosas y/o autoinmunes, y de actuar como marcador genético de migración y evolución.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo fue determinar el grado de polimorfismo del HLA de un grupo de pacientes del programa de trasplante renal del Hospital General San Juan de Dios HGSJDD para compararlo con el HLA de otros grupos poblacionales, y además de eso realizar un análisis de la composición del mestizaje de los guatemaltecos de la muestra.

Metodología: Se revisó expedientes médicos, y registros de laboratorio de HLA de pacientes que asisten al programa de trasplante renal del HGSJDD, con estos datos se determinó el grado de polimorfismo del HLA en este grupo a través del *software Arlequin 3.5* posteriormente se realizó el análisis de mestizaje con el método de *neighbor-joining*.

Resultados: Se encontró 17 alelos para el gen HLA-A y 27 para el gen B, para los genes de la clase II se encontró para HLA-DRB1 y para HLA-DQB1, además se determinó la distribución de mestizaje de los pacientes de la muestra.

Conclusiones: La población en estudio se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg, los genes de HLA de la muestra se encuentran en desequilibrio de ligamento.

PALABRAS CLAVE: HLA, Polimorfismo, Genética poblacional, Mestizaje, Desequilibrio de ligamiento

ABSTRACT

We analyzed human leukocyte antigen (HLA) typings from 127 samples of unrelated individuals (donors and recipients) from the kidney transplant program of the San Juan de Dios General Hospital, using a PCR- SSOP based method. We found 16 haplotypes that accounted for 39.76% of the total haplotype diversity, thirteen of them having been reported previously in Native American populations and three in European populations. The analyses show no deviations from Hardy Weinberg equilibrium and admixture estimates calculated with $k=3$ ancestral components showed Native American as the most represented component followed by the European component. The African component was less prominent in the Guatemala mixed ancestry sample when compared to other countries in Central America.

Keywords

HLA system, Admixture, Guatemala mixed population, Genetic Diversity, Native American Ancestry

I. INTRODUCCIÓN

La república de Guatemala se localiza en Centroamérica, limítrofe con el océano pacífico entre El Salvador y México, y con el mar Caribe entre Honduras y Belice, es un país multiétnico, multicultural y multilingüe (1).

Guatemala posee grupos genéticamente aislados debido a factores geográficos, lingüísticos y culturales, los grupos Mayas dentro de su población han preservado su propio idioma, cultura y religión, esto ha permitido que la mezcla genética sea limitada y que se mantenga la identidad genética de las poblaciones Mayas (2).

Representa la cuna de diferentes culturas, la civilización Maya entre ellas, de hecho aproximadamente el 40% del total de la población de Guatemala, pertenece al grupo nativo amerindio, en este grupo se incluye 23 lenguajes de origen Maya, el restante 60% de la población es conocida como Ladinos o Mestizos, que es la población Hispano hablante, conformada por el contacto entre españoles y nativos americanos (3).

Según el censo poblacional de 2018 posee una población de 14,901,286 habitantes, 41.7 de su población se autoidentifica como perteneciente a las etnias mayas, mientras que 56% se consideran ladinos, 1.8 de la etnia xinca y solamente 0.2% lo hacen como afrodescendientes (4).

El estudio del polimorfismo de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad HLA, tiene muchas aplicaciones tanto en el campo de la medicina, como en el campo de la genética poblacional.

Se planteo determinar el polimorfismo de los genes HLA en la muestra estudiada y determinar el mestizaje presente.

II. ANTECEDENTES

Está bien establecido que más de una oleada de gente dio lugar a los indios americanos (amerindios) Se ha propuesto la teoría que los indios americanos vinieron de Asia a través del estrecho de Bering hace 30000 años en tres oleadas, pero los asentamientos más antiguos reportados han sido encontrados en sur América; sin embargo hay evidencias recientes de asentamientos humanos en norte América que datan de hace 130,000 años (5).

La población de Mesoamérica (México y Centroamérica) posee una inmunogenética única como resultado de la mezcla de genotipos HLA de amerindios, caucásicos, y africanos (6).

Loa llamados mestizos son el resultado de la mestización de los nativos de América con europeos, desde el siglo XVI, además de la llegada de poblaciones africanas en los siglos siguientes (7).

La república de Guatemala se localiza en Centroamérica, limítrofe con el océano pacífico entre El Salvador y México, y con el mar Caribe entre Honduras y Belice, es un país multiétnico, multicultural y multilingüe (1).

Guatemala posee grupos genéticamente aislados debido a factores geográficos, lingüísticos y culturales, los grupos Mayas dentro de su población han preservado su propio idioma, cultura y religión, esto ha permitido que la mezcla genética sea limitada y que se mantenga la identidad genética de las poblaciones Mayas (2).

Según el censo poblacional de 2018 posee una población de 14,901,286 habitantes, 41.7 de su población se autoidentifica como perteneciente a las etnias mayas, mientras que 56% se consideran ladinos, 1.8 de la etnia xinca y solamente 0.2% lo hacen como afrodescendientes. (4).

Complejo mayor de histocompatibilidad

El complejo mayor de histocompatibilidad MHC se encuentra en una región genómica de 3.6 millones de pares de bases (8), está presente en todos los vertebrados con mandíbula, posee un rol integral en el sistema inmune, es nombrado MHC derivado de su papel en el rechazo de tejidos y la compatibilidad entre la pareja donador-receptor (9).

Recibe una atención especial en investigaciones genéticas, debido a su importante rol en la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, por su asociación con numerosas enfermedades infecciosas y/o autoinmunes, además de actuar como marcador genético de migración y evolución (10)(11). La versión humana de MHC es conocida como antígeno leucocitario humano HLA (12)(13).

Antígeno leucocitario humano

En 1958, Jean Dausset reportó un aloantígeno presente en leucocitos humanos, mismo que posteriormente se convertiría en el primer HLA reportado, inicialmente fue nombrado MAC por ser las iniciales de tres individuos que donaron sus muestras para los experimentos realizados por el grupo de Dausset, posteriormente se le nombró HLA A-2 (14). Este descubrimiento fue el resultado de los experimentos de Dausset en antisueros de pacientes que habían recibido múltiples transfusiones; en concordancia con esto, Rose Payne identificó anticuerpos anti-leucocito que parecían ser responsables de reacciones febriles post-transfusionales en mujeres multíparas (11).

Los genes del antígeno leucocitario humano HLA se localizan en una pequeña porción del cromosoma 6, exactamente en la región 6p21.3 (15).

La familia de genes HLA se divide en tres clases (I, II y III), las clases I y II están relacionadas con la habilidad del sistema inmune de distinguir entre lo propio y lo extraño, presentando fragmentos de péptidos al sistema inmune. La clase III contiene una variedad de genes que no poseen la capacidad de presentar antígenos, pero están involucrados en otras funciones inmunes tales como el sistema del complemento (C3, C4, y factor B) y en la inmunidad del hospedero donde citocinas como TNF- α y HSP70 son liberadas, produciendo una respuesta inflamatoria (16)(17)(18).

Características del HLA

Polimórfico y poligénico

Los genes del HLA son de los más polimórficos del genoma, esto significa que hay muchos alelos en cada locus individual (19). La variación alélica es mantenida a nivel de la población debido a la ventaja de supervivencia que le confiere marcadas diferencias en las respuestas inmunitarias a antígenos extraños entre individuos (20). La Clase I se divide en moléculas tradicionales (A, B y C) no tradicionales (E, F y G), la Clase II presenta una división similar en moléculas tradicionales (DR, DQ, DP) y no tradicionales (DM, DO) (12).

Según la base de datos IMGT/HLA, en el año 2020 se habían reportado más de 27,000 alelos distintos en la región del HLA, de los cuales más de 20,000 codifican para clase I, HLA-A, HLA-B, HLA-C y más de 7,000 para clase II, HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/stats.html>).

Desequilibrio de ligamiento

El desequilibrio de ligamiento LD es de las características más importantes del HLA. Se define como la asociación que ocurre entre diferentes alelos sin ser al azar, esto es común en los genes del sistema HLA y puede ocurrir también entre las clases del HLA o entre un haplotipo completo, esta es la principal razón por la cual hay alelos y haplotipos comunes a diferentes grupos poblacionales y es la que permite caracterizar la diversidad del HLA en estos grupos poblacionales a nivel mundial, ya que el patrón de LD de los genes HLA tiende a ser característico de cada grupo étnico (21)(22)(23).

Moléculas HLA Clase I

Las moléculas clase I están codificadas por 3 loci genéticos distintos: HLA -A, HLA-B y HLA-C, agrupados abarcan cerca de 1 megabase Mb, comprenden una sola cadena pesada, unida de manera no covalente a una molécula pequeña llamada β 2-microglobulina formando una glicoproteína transmembrana. La cadena pesada tiene tres dominios α 1, α 2 y α 3. Los dominios α 1 y α 2 crean la hendidura de unión al antígeno. El dominio α 3 y la β 2-

microglobulina crean un andamio proximal a la membrana que interactúa con CD8. Son expresadas en la mayoría de las células nucleadas (24).

Las proteínas HLA clase I presentan epítomos del interior de la célula por ejemplo: en los virus para marcar a las células blanco destinadas a la destrucción por células T citotóxicas (CD8) (25)(13).

Moléculas HLA Clase II

Las moléculas de clase II incluyen HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, codificadas por distintos loci, agrupados en la región de clase II del MHC, abarcan aproximadamente 1 (Mb), en general la estructura adoptada por las proteínas de las moléculas de clase II es similar a la de clase I, pero es logrado gracias a la asociación de dos cadenas unidas a la membrana conocidas como α y β . Las cadenas α y β se ensamblan no covalentemente para crear una hendidura de unión al antígeno sobre una estructura proximal de membrana que interactúa con CD4. (24).

Las proteínas de clase II presentan péptidos provenientes de proteínas del exterior de la célula para estimular a las células T *helper* y éstas a su vez a los linfocitos B productores de anticuerpos para activar la vía clásica del complemento (25)(13).

Nomenclatura

La nomenclatura de los alelos de HLA y sus loci es determinada por el Comité de Nomenclatura del HLA, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud OMS, mismo que inició en 1968. Este comité continúa trabajando actualmente, sin embargo, la asignación formal de nombres a los nuevos alelos y el reporte de sus secuencias se lleva a cabo en dos bases de datos curadas IPD-IMGT/HLA (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/align.html>) y HLA Nomenclature (<http://hla.alleles.org/nomenclature/index.html>) (26).

La combinación de tipificación serológica y molecular ha llevado a la adopción de una nomenclatura flexible que permite la descripción de tipificación baja resolución o genérica, así como de alta resolución basada en metodologías moleculares (24).

Tipificación del HLA

Históricamente el método de tipificación de los antígenos de HLA ha sido la citotoxicidad dependiente del complemento CDC (27); sin embargo, con la introducción de los métodos moleculares, el tamizaje de tejidos por técnicas basadas en PCR ha pasado a ser rutinario. En el futuro la tipificación del HLA se basará en su expresión, entender los haplotipos, y en la tipificación rápida de sus genes (28)(29).

Mientras que los métodos serológicos únicamente pueden resolver una pequeña fracción de los alelos, la tipificación molecular permite la definición del HLA basada en la secuencia de ADN, los métodos moleculares permiten la resolución de los alelos, en niveles denominados baja resolución que corresponde a la resolución de dos dígitos, que suele ser suficiente para trasplante de órgano sólido, transfusiones, la asociación a enfermedades, y farmacogenética y la alta resolución o tipificación de cuatro dígitos, este tipo de resolución es útil en trasplante de médula ósea, asociación con algunas enfermedades y estudios de farmacogenética (15).

En la actualidad existen diversos métodos comerciales disponibles para realizar la tipificación HLA, cada método tiene nivel de complejidad distinto y su uso depende de las condiciones del laboratorio como volumen de muestras procesadas por año, nivel de experiencia del personal, así como de la aplicación que se desea dar, estudios de genética poblacional, diagnóstico de enfermedades, inmunología de trasplantes, además del tipo de trasplante, trasplante de órgano sólido o trasplante de precursores hematopoyéticos.(8).

Técnicas de tipificación del HLA

Citotoxicidad dependiente del complemento CDC

La técnica CDC fue desarrollado en 1964 por Terasaki y McClelland permitió disminuir el volumen de los reactivos requeridos para definir un fenotipo individual. La CDC utiliza únicamente ~~4~~ $1\mu\text{L}$ de reactivo y $1\mu\text{L}$ de células diana a una concentración de 2 a 4×10^6 /mL. Las células y el suero se mezclan en un pocillo de la bandeja conocida como Terasaki, nombrada así en honor a Paul Terasaki, se agrega una gota de aceite para evitar la evaporación en la preparación, se deja incubar a temperatura ambiente por 3 minutos, luego

se agrega 1 μ L de complemento de conejo y se incuba durante una hora más, si el pocillo contiene anticuerpos con especificidad a moléculas de HLA expresado en la superficie de la célula, la unión a los anticuerpos activará el complemento de conejo, la acción lítica del complemento activado matará la células, las reacciones se fijan, y se tiñen con un colorante vital o con uno fluorescente y son leídas en un microscopio invertido, las células muertas son consideradas como reacción positiva, y el patrón de estas reacciones se interpreta para asignar un fenotipo HLA (19)(30).

La técnica de CDC, es especialmente útil para la tipificación HLA, en programas de trasplante de órgano sólido, donde hay un número moderado de muestras, requiere poco tiempo de procesamiento, su nivel de resolución es bajo, ya que tipifica a nivel de antígeno (20).

Sequence specific priming PCR SSP

Cuando se tipifica HLA por la técnica SSP, se realizan simultáneamente múltiples pruebas en una muestra, cada una busca la presencia o ausencia de un polimorfismo, usando PCR con *primers* específicos para esa secuencia. El sistema se basa en la falta de actividad exonucleasa 5' a 3' de la *taq* polimerasa usada en la reacción de PCR. La amplificación solamente ocurre si alelos con secuencias idénticas a aquellas de los *primers* usados están presentes en la muestra. La especificidad de la amplificación se basa en que el extremo 3' de cada primer donde se requiere un match exacto para permitir la síntesis de una nueva cadena. Esta técnica es útil cuando se tiene un volumen de mediano a alto de muestras, es útil en los centros donde se práctica trasplante de fuente cadavérica, tiene un nivel de resolución de bajo a intermedia. Su ventaja más importante es que es una técnica relativamente rápida (20)(19)(30).

Reverse sequence specific oligonucleotide probe PCR SSO Luminex

Luminex®, es una tecnología *xMap* (perfil multianalítico) basada en cuentas que combina microesferas fluorescentes, citometría de flujo, láser y tecnología de procesamiento de señal digital. Tiene la capacidad de hacer análisis simultáneos de 100 analitos diferentes en un solo tubo. Los diferentes sets de cuentas están recubiertos con reactivos específicos de un analito en particular y permiten la detección de diferentes analitos en una muestra. En el analizados Luminex®, los laser excitan los colorantes internos e identifican cada microesfera, para poder validar el resultado se toman lecturas en cada set de esferas, se han desarrollado ensayos para la plataforma Luminex® para la identificación de hongos, virus, bacterias, proteínas entre ellas los alelos del sistema HLA y anticuerpos anti HLA (31)(19)(30). El uso de esta técnica está orientado a laboratorios que procesan un número de bajo a mediano de muestras (20).

Tipificación basada en secuenciación SBT

La técnica SBT puede ser utilizada para alcanzar resolución a nivel de alelos, como la requerida en los programas trasplante de células madre, también es la requerida para investigación y confirmación de nuevas secuencias alélicas (20).

Secuenciación de nueva generación NGS

Las posibles ambigüedades entre alelos del HLA son el resultado de las limitaciones que poseen los métodos actuales de tipificación, estas pueden deberse a polimorfismos de regiones no secuenciados de los genes HLA, o a variantes cis/trans que no pueden ser distinguidas por la secuenciación de sanger. NGS puede resolver estas dos fuentes de ambigüedad porque secuencia el gen completo (32)(33).

Herencia y expresión

Los antígenos HLA Clase I A, B y C son expresados en casi todas las células nucleadas y plaquetas. Las moléculas HLA clase II DR, DQ, DP se expresan en un rango más reducido de células que incluyen células B, células T activadas, monocitos y macrófagos (20).

Los alelos de HLA son expresados de manera codominante (15).

La herencia de los genes del HLA sigue los principios mendelianos con la transmisión en bloque de cada cromosoma paterno, de haplotipos HLA-A, B, C, DR, DQ a pesar de que puede ocurrir recombinación adentro del sistema (20).

Esto significa que en una familia, el padre posee dos haplotipos a y b y la madre dos haplotipos c y d, entonces cada hijo podrá heredar cuatro combinaciones diferentes de esos haplotipos a/c, a/d, b/c, b/d, de manera que cada hijo compartirá un haplotipo con sus padres y entre hermanos tienen las siguientes probabilidades: 25% de compartir dos haplotipos, 25% de no compartir ningún haplotipo y 50% de compartir un haplotipo (34).

Aplicaciones del HLA

El rol del HLA en el reconocimiento de lo propio y no propio fue descrito por primera vez hace más de 60 años (29). La función más importante del sistema HLA es la inducción y regulación de las respuestas del sistema inmune, muchas enfermedades como cáncer, enfermedades infecciosas, y autoinmunes, se presentan con más frecuencia en poblaciones que comparten un HLA particular (20). Trasplantes de órganos, transfusiones y genética poblacional son también áreas en las cuáles el sistema HLA tiene una importancia relevante.

HLA y enfermedad: Un gran número de enfermedades se asocian con la presencia de ciertos alelos de HLA, probablemente la asociación más conocida sea de HLA B-27 con espondilitis anquilosante, algunos otros ejemplos son Enfermedad de Behcet y HLA B-51, Artritis reumatoide y HLA DRB1-04, Narcolepsia y HLA DQA-01, además de enfermedades infecciosas como tuberculosis y HIV, Además de las asociaciones en las que se evidencia riesgo de enfermedad existen los riesgos farmacológicos asociados a alelos del HLA, por ejemplo los pacientes HIV positivo que expresan el alelo HLA B-57, están en riesgo de hacer una reacción de hipersensibilidad al ser tratados con el fármaco abacavir, otras reacciones adversas farmacológicas documentadas son alopurinol y HLA B-58, carbamazepina y HLA B-15:02 y A-31:01 (15).

Trasplante de órgano sólido: El trasplante de órgano sólido es la terapia curativa para enfermedades terminal de órganos como: riñón, corazón, hígado, páncreas, pulmón o intestino. Una de las principales causas de daño al injerto, es la respuesta aloinmune mediada principalmente por el sistema HLA (35).

Trasplante de células hematopoyéticas: El rechazo mediado por anticuerpos, es una causa plenamente reconocida de la pérdida de injerto de órgano sólido, los anticuerpos donador específico DSA, pueden causar rechazo hiperinmune que se presenta en minutos después de la revascularización del órgano trasplantado, este rechazo se ha documentado también en modelos animales de trasplante alogénico de células hematopoyéticas AHCT, en el cual los anticuerpos preformados presentes al momento del trasplante se constituyen como una gran barrera para el éxito del trasplante resultando en un rechazo rápido, de ahí la importancia de tener un donante que sea completamente compatible con el receptor (36).

Transfusiones sanguíneas: Los antígenos HLA clase I se expresan de forma abundante en leucocitos y plaquetas, por lo que es importante tipificar a los receptores y donadores cada vez que se hace una transfusión de sangre completa, plaquetas o leucocitos, para evitar reacciones post transfusionales no hemolíticas relacionadas con la formación de anticuerpos anti HLA (37).

Genética poblacional: El HLA es considerado uno de los marcadores genéticos más importantes debido a su gran polimorfismo y a la existencia del (LD) (38). Hace más de 40 años se inició a hacer la tipificación del HLA en las poblaciones de diferentes zonas geográficas para poder compararlas, estos patrones fueron interpretados como señales explícitas de migración poblacional (39).

Equilibrio de Hardy-Weinberg y genética poblacional

La prueba de Hardy-Weinberg se considera la prueba base de la epidemiología genética (25). El equilibrio de Hardy-Weinberg HWE es el estado de la frecuencia genotípica.

de dos alelos de un locus del gen autosómico después de una generación discreta de apareamiento aleatorio en una población indefinidamente grande (40).

La importancia de la ley Hardy-Weinberg en el desarrollo de la genética de poblaciones no tiene discusión, esta ley propone que en una gran población en la que ocurre apareamiento aleatorio sin selección, mutación o migración, las frecuencias alélicas y las frecuencias del genotipo son constantes de generación en generación y que, además existe una relación simple entre las frecuencias alélicas y el genotipo (41).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad hay diversas publicaciones que documentan el perfil HLA de poblaciones a nivel mundial, estos estudios se hacen generalmente en grupos étnicos o en áreas geográficas definidas.

La aplicación que se puede dar a este tipo de investigaciones es amplia, ya que conociendo el perfil inmunogenético de un país o población se puede inferir acerca del comportamiento de ésta frente a una determinada enfermedad, como es el caso de los estudios orientados a evaluar la tendencia a la diabetes (42)(43)(44), algunas enfermedades reumáticas (45)(46), y en el caso de enfermedades infecciosas evaluar la posible respuesta inmune del paciente frente a entidades como la enfermedad de Chagas (47)(48), o el covid-19 (49)(50), por citar solo algunos ejemplos.

Otra aplicación con importancia clínica es la que estudia el comportamiento poblacional frente a medicamentos; en este caso está bien documentada la relación entre el alelo HLA-B-57:01 frente al inhibidor de la transcriptasa inversa abacavir, utilizado como terapia antirretroviral en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH (51).

Finalmente, de cara a los programas de trasplante de precursores hematopoyéticos es importante contar con estudios de inmunogenética poblacional, ya que de esta manera se podrá tener información que permita determinar la probabilidad de conseguir un donador cien por ciento compatible dentro de la población en la cual reside el paciente.

Guatemala, es un país ubicado en Centroamérica posee una población de aproximadamente 15 millones de habitantes y una gran riqueza cultural y diversidad biológica; sin embargo, a la fecha hay muy pocos estudios que documenten el perfil inmunogenético de su población o que lo comparen con poblaciones cercanas, dentro y fuera del país.

El problema es que mientras no contemos con información fiable del perfil HLA poblacional, no podremos hacer estudios de comparación con grupos de pacientes con determinada patología.

Consideramos que es de importancia realizar estudios de inmunogenética en el país, ya que la información aportada de estos estudios nos permitirá conocer el perfil HLA de nuestra población, de cara a estudiar las posibles implicaciones clínicas.

IV. HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H₀): La distribución de mestizaje de la población de Guatemala incluida en la muestra de este estudio es similar a la observada en la población del sur de México.

Hipótesis alterna (H₁): La distribución de mestizaje de la población de Guatemala incluida en la muestra de este estudio es diferente a la observada en la población del sur de México.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar el polimorfismo de los genes HLA A, B, DRB1 y DQA1 en pacientes, donadores y receptores de trasplante renal, que asisten al laboratorio de inmunogenética e histocompatibilidad Departamento de Nefrología y Trasplante del Hospital General San Juan de Dios.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar el polimorfismo de los genes HLA de clase I (A y B) y de clase II (DRB1, DQA1).
- Calcular la frecuencia de los alelos HLA clase I y HLA clase II
- Identificar los haplotipos extendidos HLA A-B-DRB1-DQB1 más frecuentes presentes en la población estudiada
- Calcular el equilibrio de Hardy-Weinberg y el desequilibrio de ligamiento de la población estudiada.
- Describir la estimación de mestizaje de la población estudiada.
- Comparar la estimación de mestizaje en los genes HLA de la población estudiada con poblaciones de referencia reportadas en la literatura.
- Describir las características demográficas de la población estudiada

VI. DISEÑO METODOLÓGICO

V 1. Tipo y diseño del estudio: Estudio retrospectivo, observacional, analítico.

VI. 2. Sede del estudio: Laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética, Departamento de Nefrología, Hospital General San Juan de Dios.

VI. 3. Consideraciones éticas: Se obtuvo los siguientes documentos

1. Dictamen de aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital General San Juan de Dios
2. Solicitud médica para realizar estudio de HLA al paciente
3. Dictamen del Comité Bioética independiente.

VI. 4. Universo de estudio:

1. **Población o universo :** Pacientes que asistieron al Laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética
2. **Marco muestral:** Todas las muestras de pacientes que tuvieran solicitud médica de realizar estudio de HLA
3. **Muestra:** Informes de Laboratorio que cumplan los criterios de selección, donde se reporte el perfil HLA, expedientes clínicos de pacientes, Perfil HLA de diversas poblaciones mundiales reportado en la literatura. Se incluyó 127 perfiles HLA completos de 127 muestras

VI. 5. Periodo de estudio: Las muestras analizadas fueron recolectadas durante los años 2018, 2019 y 2020

VI. 6. Criterios de selección

1. **Inclusión:** Informes de laboratorio que tuvieran reporte de alelos y haplotipos HLA de pacientes del programa de trasplante renal del Hospital General San Juan de Dios, determinado por el método SSOP.
2. **Exclusión:** Informes de laboratorio, reportando alelos y haplotipos HLA, realizados por serología CDC.
3. **No inclusión:** Informes incompletos donde no se pueda encontrar la información demográfica del paciente o el perfil HLA completo.
Informes con reportes realizados por una técnica diferente a SSOP

VI. 7. Variables

1. Género, edad, procedencia, etnia, alelos HLA, haplotipos HLA frecuencia de alelos HLA, frecuencia de haplotipos HLA, composición del mestizaje de la población.

Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la defunción	Años de vida registrados en el expediente clínico del paciente	Cuantitativa	Numérica	Años
Sexo	Condición de género que distingue al hombre o mujer	Sexo que aparece en el expediente clínico del paciente	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Lugar de origen	Lugar de nacimiento	Región de Guatemala de origen que aparece en el expediente clínico del paciente	Cualitativa	Nominal	Capital Interior
Etnia	Grupo de personas que pertenecen a la misma etnia y grupo lingüístico	Grupo étnico en el cuál la persona se auto identifica	Cualitativa	Nominal	Mestizo Grupo étnico
Alelos HLA	Grupo de antígenos localizados en las membranas celulares de las plaquetas y leucocitos.	Resultados obtenidos de la base de datos del Laboratorio de Inmunología del Hospital General San Juan de Dios.	Cualitativa	Nominal	HLA-A HLA-B HLA-DRB1 HLA-DQB1
Haplotipo extendido	Combinación de alelos HLA ligados en un mismo cromosoma.	Resultados obtenidos de la base de datos del Laboratorio de Inmunología del Hospital General San Juan de Dios.	Cualitativa	Nominal	HLA A-B- DRB1-DQB1
Frecuencia de alelos HLA	Distribución de Alelos HLA en la persona	Resultado porcentual de alelos HLA	Cuantitativa	Proporción	Porcentaje
Frecuencia de Haplotipos HLA	Distribución de Haplotipos HLA en una persona	Resultado porcentual de los haplotipos HLA	Cuantitativa	Proporción	Porcentaje
Estimación de Mestizaje	Combinación de diversos grupos raciales en una persona	Resultado porcentual de la combinación de étnica	Cuantitativa	Proporción	Porcentaje

VI. 8. Metodología

a. Recolección de muestra

Se revisó los cuadernos de laboratorio, así como los expedientes electrónicos de los pacientes para determinar las muestras que cumplían los criterios de inclusión.

b. Procesamiento de muestras

La técnica de laboratorio que se utilizó en el Laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética del Hospital General San Juan de Dios para realizar los análisis del perfil fue HLA es PCR-SSO, a continuación, se detalla dicho procedimiento.

A. Pre-inicio del sistema

1. Encienda el analizador *LABScan* TM 100 e inicie el procedimiento de puesta en marcha. Encienda el termociclador e inicie el programa de incubación a 60°C.
2. Preparar el baño de hielo triturado (añadir una pequeña cantidad de agua para permitir que la bandeja de PCR se pare directamente sobre hielo)
3. Descongelación y vórtice *D-Mix* y ADN.
4. Retire todos los reactivos (excepto la botella SAPE 100x) de la temperatura de almacenamiento y permita que alcance temperatura ambiente.
5. Mezclar a fondo todo el volumen de búfer de hibridación y toda la mezcla de perlas en un tubo limpio; proteger de la luz.

B. Amplificación

1. Descongelar todos los reactivos de amplificación, y colocar en hielo.
2. Alicuotar 2 μ l de ADN genómico a cada uno de 96 pozos en una bandeja de PCR.
3. Mezclar 432 μ l de *Primer Mix*, 1491 μ l de *D-Mix* y 22 μ l de *taq* polimerasa. Vórtice bien y dar un giro rápido.

Nota: se genera el cálculo tomando en cuenta exceso

Alicuotar 18 μ l de *Amplification Mix* del paso 3 a los 96 pozos que contienen ADN.

4. Tapa o cierre la bandeja PCR.
5. Ejecute la bandeja en un termociclador utilizando el programa *LABType TM* SSO PCR.
6. Retire la bandeja PCR del termociclador y compruebe el ADN amplificado en un gel de agarosa del 2.5% (utilice 5 μ l por pozo).

C. Desnaturalización/neutralización

1. En una bandeja PCR limpia y de paredes delgadas de 96 pozos, alicuotar 2.5 μ l de Búfer de Desnaturalización por pozo.
2. Añadir 5 μ l por pozo de ADN amplificado. Tenga en cuenta las ubicaciones de muestra en los 96 pozos.

NOTA: El ADN amplificado se puede alícuota primero y posteriormente se adiciona buffer de desnaturalización.

3. Mezcle bien hasta que la mezcla cambie a un color rosa brillante.
4. Incubar a temperatura ambiente (20 a 25 °C) durante 10 minutos.
5. Añadir 5 μ l por pozo de buffer de neutralización.
6. Mezcle bien hasta que la mezcla se vuelva clara o de color amarillo pálido.

7. Coloque la bandeja cuidadosamente en el baño de hielo.

D. Hibridación/Lavado

1. Alicuotar 38 μl Mezcla de hibridación (de A.5) por pozo en todo el ADN neutralizado.
2. Coloque un sello en la bandeja y el vortex a baja velocidad.
3. Incubar la bandeja en un bloque de 96 pozos en un termociclador de 60 °C (utilice *PCR Pad*) durante 15 minutos.
4. Saque la bandeja. Agregue 100 μl de *Wash Buffer* a cada pozo. Coloque un nuevo sello en la bandeja y gire a 1000g durante 5 minutos.
5. Retire el sobrenadante, dejando aproximadamente 10 μl o menos.
6. Repita los pasos D.4 y D.5 dos veces más para un total de 3 lavados.
7. Durante el último paso de centrifugación, prepare 1X SAPE (57.5 l de stock y 5693 l de tampón SAPE) y deje cubierto a temperatura ambiente.

E. Etiquetado

1. Después de retirar el sobrenadante del tercer lavado (D.6 arriba), añadir 50 μl 1X SAPE por pozo.
2. Coloque un sello cuidadosamente en la bandeja y el vórtice a baja velocidad.
3. Incubar a 60 °C en termociclador durante 5 minutos.
4. Saque la bandeja y agregue 100 μl *Wash Buffer* a cada pozo. Coloque un nuevo sello en la bandeja y gire a 1000 g para
5. 5 minutos.
6. Retire el sobrenadante. Añadir *Wash Buffer* para hacer el volumen final 80 μl .
7. Mezclar por pipeteo y transferir todas las muestras a una microplaca de 96 pozos para la adquisición de datos.

VI. 9 Análisis estadístico:

1. Parámetros para evaluar
 - a. Frecuencia de alelos
 - b. Frecuencia de haplotipos
 - c. Equilibrio de Hardy-Weinberg de los genes HLA en la muestra
 - d. Desequilibrio de ligamiento en los genes HLA en la muestra

2. Estimaciones de mestizaje poblacional por el método de *neighbor-joining* entre la población guatemalteca en estudio y poblaciones de referencia.

3. La diversidad genética de la población fue calculada por los parámetros forenses (PIC) contenido de polimorfismo y (PD) poder de discriminación.

4. (PCA) Análisis de componentes principales entre la población en estudio y poblaciones de referencia

Las muestras fueron analizadas en el instrumento LabScan 100, con el *software Xponent*® y el *software HLA Fusion 4.1*®, los datos demográficos de los pacientes fueron extraídos del expediente clínico y /o del *software Infinity*® y analizados en el *software Microsoft Excel*. Una vez determinado el perfil HLA de la muestra, el análisis estadístico fue analizado con el *software Arlequin v. 3.5* para determinar frecuencias alélicas, haplotípicas, HWE y LD; Los parámetros forenses PIC y PD fueron calculados con la hoja de cálculo Power Stat v.1.2 La estimación de mestizaje fue realizado en el cluster del Instituto Max Planck en Alemania, con el *software LeadMix*, con el apoyo del Dr. Rodrigo Barquera y la Antropóloga Diana Iraíz Hernández. Por último, se realizó un Análisis de componente principales (PCA) con el *software IBM SPSS*.

VII. RESULTADOS

Se obtuvo los resultados de tipificación HLA por métodos moleculares de 127 muestras de individuos adultos no relacionados, recolectadas y analizadas en el laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética del departamento de Nefrología y trasplante de Hospital General San Juan de Dios.

En la tabla 1 se resumen las características generales de la muestra.

Tabla 1. Características Generales

Característica	Frecuencia	%
Sexo		
Masculino	53	41.7
Femenino	74	58.3
Edad promedio (+/- DE)	(33.2 +/- 12.8)	
Procedencia		
Capital	93	73.2
Interior	34	26.8
Etnia		
Mestizo	127	100

DE= Desviación estándar

Fuente: Elaboración propia.

Una característica importante es que más del 73% del componente de la muestra procede de la ciudad capital de Guatemala, además el 100% de los participantes se autodefinen como mestizos.

Para el gen HLA-A se encontraron 17 grupos de alelos siendo los que presentan una frecuencia mayor al 5% los siguientes: A*2 (26.77%), A*24 (16.14%), A*68 (16.54%), A*01 (8.78%), A*30 (5.73%), A*31 (5.73%). En conjunto los tres primeros alelos representan el (59.45%) de la muestra.

La tabla 2, presenta las frecuencias alélicas completas para el gen HLA-A.

Tabla 2. Frecuencia de alelo HLA-A

Alelo	(N = 127)	
	n(N*2)	FA
A*02	68	26.77
A*24	41	16.14
A*68	42	16.54
A*01	21	8.27
A*30	14	5.51
A*31	15	5.91
A*11	13	5.12
A*03	9	3.54
A*33	8	3.15
A*29	5	1.97
A*23	5	1.97
A*32	3	1.18
A*25	3	1.18
A*66	2	0.79
A*34	2	0.79
A*26	2	0.79
A*36	1	0.39

N = Número de individuos analizados.

FA= Frecuencia alelica

Fuente: Elaboración propia.

Para el gen HLA-B, se encontraron 27 grupos de genes, los más frecuentes fueron: B*35 (33.86%), B*39 (12.60%), B*40 (9.84%), B*07 (6.69%), B*15 (5.12%), B*08 (5.12%). Los tres grupos de alelos más frecuentes representan (56.3%).

En la tabla 3 se presentan los resultados de la tipificación del gen HLA-B.

Tabla 3. Frecuencia de alelo HLA-B

Alelo	(N= 127)	
	n (N* 2)	FA
B*35	86	33.86
B*39	32	12.60
B*40:02	20	7.87
B*07	17	6.69
B*15:01	11	4.33
B*08	13	5.12
B*14:02	9	3.54
B*51	8	3.15
B*58	7	2.76
B*18	7	2.76
B*44	6	2.36
B*40:08	4	1.57
B*52	4	1.57
B*45	4	1.57
B*42	4	1.57
B*38	3	1.18
B*50	3	1.18
B*13	2	0.79
B*41	2	0.79
B*15:03	2	0.79
B*57	2	0.79
B*40:01	1	0.39
B*56	1	0.39
B*27	1	0.39
B*53	1	0.39
B*47	1	0.39
B*49	1	0.39
B*78	1	0.39
B*37	1	0.39

N = Número de individuos analizados.

FA= Frecuencia alélica

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 4 se presentan las frecuencias alélicas del gen HLA-DRB1, se observa que el alelo más frecuente es DRB1*04 (38.98 %) se puede notar que ese alelo representa casi el 40% de frecuencia, los siguientes alelos más prevalentes son DRB1*13 y DRB1*08, con (12.99%) y (8.27%) respectivamente.

Tabla 4. Frecuencia de alelo HLA-DRB1

(N= 127)		
Alelo	n (N* 2)	FA
DRB1*04	99	38.98
DRB1*13	33	12.99
DRB1*08	21	8.27
DRB1*01	19	7.48
DRB1*15	16	6.30
DRB1*03:01	12	4.72
DRB1*11	11	4.33
DRB1*14:06	11	4.33
DRB1*07	10	3.94
DRB1*14:02	9	3.54
DRB1*16:02	5	1.97
DRB1*12	3	1.18
DRB1*10	3	1.18
DRB1*14:01	1	0.39
DRB1*16:01	1	0.39

N = Número de individuos analizados.

FA= Frecuencia alelica

Fuente: Elaboración propia.

Las frecuencias para el gen HLA-DQB1 se presentan en la tabla 5, se observa que la frecuencia acumulada del gen DQB1*03:02, es del (43.86%), seguida de DQB1*03:01 (18.86%) en conjunto suman el (62.72%) el gen menos frecuente es el DQB1*04 (9.21%)

Tabla 5. Frecuencia de alelo HLA-DQB1

(N= 127)		
Alelo	n (N* 2)	FA
DQB1*03:02	100	43.86
DQB1*03:01	43	18.86
DQB1*05	24	10.53
DQB1*06	42	18.42
DQB1*02	23	10.09
DQB1*04	21	9.21
DQB1*03:03	1	0.44

N = Número de individuos analizados.

FA= Frecuencia alelica

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 6 se presentan las frecuencias de los haplotipos extendidos A-B-DRB1-DQB1, únicamente se frecuencia de los haplotipos que presenten una mayor a 1%. El haplotipo extendido más frecuente es A*24 B*35 DRB1*04 DQB1*03:02 con una frecuencia de (9.06 %).

Tabla 6. Frecuencia Haplotipo A-B-DRB1-DQB1

(N=127)				
Haplotipo A-B-DRB1-DQB1	n= (N*2)	F.H.	Δ'	<i>t</i>
A*24 B*35 DRB1*04 DQB1*03:02	23	9.06	0.7074	7.9
A*02 B*35 DRB1*04 DQB1*03:02	17	6.69	0.3562	3.8
A*68 B*35 DRB1*04 DQB1*03:02	12	4.72	0.4538	3.9
A*02 B*40:02 DRB1*04 DQB1*03:02	6	2.36	0.4538	2.7
A*68 B*39 DRB1*04 DQB1*03:02	6	2.36	0.5903	3.3
A*02 B*39 DRB1*04 DQB1*03:02	5	1.97	0.0441	0.3
A*01 B*08 DRB1*03:01 DQB1*02	4	1.57	0.6501	4.0
A*68 B*35 DRB1*08 DQB1*04	4	1.57	0.1521	2.8
A*01 B*15:01 DRB1*13 DQB1*06	3	1.18	0.5639	3.3
A*02 B*35 DRB1*08 DQB1*04	3	1.18	0.0367	0.8
A*02 B*39 DRB1*08 DQB1*04	3	1.18	0.1824	2.6
A*24 B*39 DRB1*04 DQB1*03:02	3	1.18	0.3445	1.5
A*30 B*14:02 DRB1*01 DQB1*05	3	1.18	1.0000	3.5
A*31 B*39 DRB1*04 DQB1*03:02	3	1.18	0.5903	2.3
A*31 B*40:02 DRB1*04 DQB1*03:02	3	1.18	1.0000	3.4
A*68 B*40:02 DRB1*04 DQB1*03:02	3	1.18	0.5903	2.3

N = Número de individuos analizados.

FH = Frecuencia de haplotipos

Δ' = Desequilibrio de ligamiento estandarizado

t = Parámetro estadístico de validación; Valores *t* > 2 se consideran significativos

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 7 se presenta el equilibrio de Hardy – Weinberg en la población estudiada, se observa que los cuatro genes HLA se encuentran en equilibrio.

Tabla 7. Equilibrio de Hardy - Weinberg

GUATEMALA	Locus			
N=127	HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1	HLA-DQB1
Obs.Het.	0.8819	0.8189	0.7402	0.7087
Exp.Het	0.8588	0.8517	0.8085	0.768
p-value	0.1439	0.3855	0.0214	0.4941

Obs. Het.: Heterocigosidad observada

Exp. Het.: Heterocigosidad esperada bajo el equilibrio de HW

p-value se refiere a la diferencia entre la heterocigosidad observada y la esperada

p-values abajo de 0.0125 (después de corrección) son considerados significativos

Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 8 se presenta las medidas de Contenido de información del polimorfismo (PIC) y poder de discriminación (PD)

Tabla 8. PIC & PD

GUATEMALA N=127	Locus			
	HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1	HLA-DQB1
PIC	0.965	0.967	0.948	0.915
PD	0.84	0.84	0.79	0.74

PD value >0.8 indica alto polimorfismo en el contexto de una población específica

PIC > 0.5 se considera característico de sistemas altamente polimórficos

PIC= Contenido de información del polimorfismo

PD= Poder de discriminación

Elaboración propia

Fuente:

En la tabla 9 se presenta la estimación de mestizaje de la muestra y de varias poblaciones de Centro América usadas como referencia, Guatemala presente un mayor componente Nativo Americano respecto de otras poblaciones de la región

**Tabla 9: Proporciones de mestizaje para poblaciones
 Centroamericanas**

	GtMx	Ni_Ma	Ni_Mi	Pan	CR_Gm	CR_CVm
Nativo Americano	55.94%	47.77%	46.61%	45.13%	30.04%	27.24%
Africano	17.49%	15.80%	17.26%	16.09%	27.41%	19.46%
Europeo	26.58%	36.43%	36.13%	38.78%	42.55%	53.30%

GtMx: Guatemala Mestizo, Ni_Ma: Managua, Nicaragua, Ni_Mi: Mestizo Nicaragua, Pan: Panamá, CR_Costa Rica, Guanacaste, CR_CVm: Costa Rica Valle Central

Fuente: Elaboración propia

Figura 1. Análisis de mestizaje

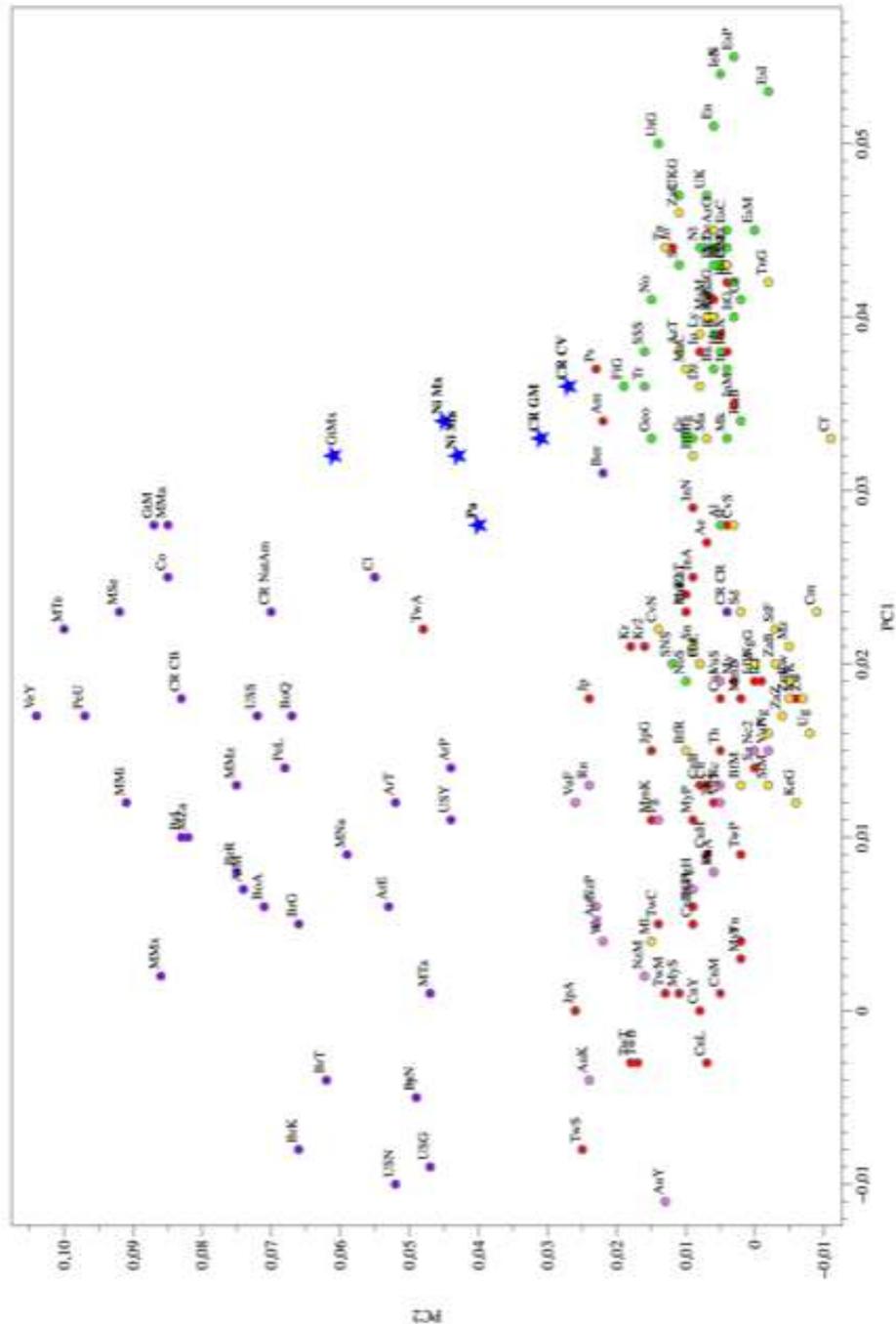


Fuente: Elaboración propia

Yc: Yucatán, Qt: Queretaro, Ch: Chiapas, Cm: Ciudad de México, GtMx: Guatemala Mestizo, NMa: Managua, Nicaragua, NMe: Nicaragua, Mestizo, Pan: Panama, CrGM: Costa Rica, Guanacaste, CrCVM: Costa Rica Valle

En la Figura 1, La estimación de mestizaje, revela que el principal componente genético en la población guatemalteca estudiada es Nativo Americano (55.94% +/- 3.25). Nativo Americano: Magenta, Africano: Amarillo, Europeo: Verde.

Figura 2. Análisis de componentes principales



Fuente: Elaboración propia

En la Figura 2, Trazo de análisis de componentes principales de 178 poblaciones usando como referencia HLA B y DRB1. Las estrellas azules representan a poblaciones de Centroamerica.

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio se presentan los resultados de alelos y haplotipos encontrados con más frecuencia en una población de donadores y receptores de trasplante renal que asisten al Departamento de Nefrología y Trasplante del Hospital General San Juan de Dios, así mismo se presenta el análisis del mestizaje de la población estudiada.

Los tres alelos de clase I, HLA-A encontrados con más frecuencia fueron A*02 (26.77%), A*68 (16.54%) y A*24 (16.14%), la sumatoria de los tres alelos antes citados representa el (59.45%) de las muestras y los tres corresponden a alelos considerados nativos americanos (52). El alelo HLA-A encontrado con menos frecuencia fue A*36 con un porcentaje de (0.39%).

Del gen clase I HLA-B, se encontró 29 alelos siendo el más polimórfico de la muestra, esto es congruente con lo reportado previamente en la literatura, los alelos B más frecuentes fueron B*35 (33.86%), B*39 (12.60%), B*40.02 (7.87%), y B*07 (6.69%), los cuatro representan el (61.02%) de la muestra. El alelo B, menos frecuentemente encontrado fue B*27, que representa un (0.39%), este es un alelo que posee una importante relación con la espondilitis anquilosante (53).

Los genes de HLA clase II estudiados fueron DRB1, y DQB1. El alelo HLA DRB1 que presentó la frecuencia más alta fue DRB1*04, con una frecuencia de (38.98%), seguido de DRB1*13 (12.99%) y DRB1*08 (8.27%) la suma de los tres representa el (60.24%) estos han sido ampliamente descritos como genes nativos americanos (54), y el alelo menos frecuente fue DRB1*16:01 con una (0.39%).

El gen que presentó menos alelos fue DQB1, el más frecuente fue DQB1*03:02 (39.37%), DQB1*03:01 (16.93) lo que representa un (56.3%) y los menos frecuentes fueron DQB1*04 (8.27%) y DQB1*03:03 (0.39%).

Para el cálculo de las frecuencias de alelos y haplotipos se determinó la estimación de máxima verosimilitud de alelos con el *expectation-maximization algorithm* (EM) en el software *Arlequin* (55).

Se determinaron 194 haplotipos extendidos HLA A-B-DRB1-DQB1, siendo el más frecuente A*24-B*35-DRB1*04-DQB1*03:02, con (9.06%), se puede apreciar que este es el haplotipo más frecuente reportado en estudios previos en Colombia y Ecuador (56)(57).

El segundo haplotipo más frecuente fue el A*02-B*35-DRB1*04-DQB1*03:02 (6.69%), este haplotipo había sido reportado con anterioridad en una población de Guatemala, con muestras colectadas en la ciudad de Quetzaltenango (52).

Únicamente se reportó los haplotipos que tuvieron una frecuencia mayor de (1%) siendo estos 16 de un total de 194, estos representan el (39.76%) de la muestra.

15 de los 16 haplotipos con frecuencia mayor a uno pertenecen a haplotipos nativos americanos (Barquera et.al. 2020). Únicamente un haplotipo de los reportados con una frecuencia mayor al 1% corresponde a un haplotipo antes reportado como europeo A*01 B*08 DRB1*03:01 DQB1*02 (21)(58).

El análisis de desequilibrio de ligamiento (DA) de pares de loci HLA se realizó usando también el software *Arlequin*, basándose en los datos de genotipificación, y fue calculado entre las frecuencias de los alelos de los loci HLA A-B-DRB1-DQB1, se concluyó que los haplotipos HLA extendidos de la muestra se encuentran en desequilibrio de ligamiento, para validar el DA se utilizó el estadístico t, definiendo que todos los haplotipos que presenten un valor t mayor a 2 se encuentran en desequilibrio de ligamiento.

Está documentado que los genes del HLA de las poblaciones latinoamericanas así como de otras a nivel mundial se encuentran en desequilibrio de ligamiento (23).

Los haplotipos Clase I más frecuentes fueron A*02-B*35 y A*24-B*35 cada uno con (11.02%) y los de Clase II DRB1*04-DQB1*03:02 con una frecuencia de (38.98%) y DRB1*08-DQB1*04 con (8.27%).

También se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg y se concluyó que los genes HLA clase I y clase II de la muestra se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg. Se encuentra reportado en la literatura que los genes de HLA en poblaciones latinoamericanas se encuentran en equilibrio según la ecuación de Hardy-Weinberg (59), esto significa que las frecuencias genotípicas y alélicas se encuentran estables de generación en generación, siempre que la población sea grande y se encuentre aislada y que los emparejamientos entre individuos se den al azar (41).

Para determinar el extenso polimorfismo de los genes HLA de la muestra, se usó como medida los valores de contenido de información de polimorfismo (PIC), donde un PIC > 0.5 se considera altamente polimórfico, se determinó que el alelo más polimórfico fue el HLA-B (0.967) y el menos polimórfico fue HLA-DQB1 (0.915), además se confirmó el grado de polimorfismo con el cálculo de poder de discriminación (PD). Reportes anteriores de poblaciones de México demuestran un comportamiento similar (59).

Por último se realizó el análisis de mestizaje de la muestra, concluyendo que los guatemaltecos de la muestra estudiado tienen la siguiente distribución de mestizaje: 56% genes nativos americanos, 27% genes europeos y 17 % genes africanos, comparando los resultados de esta población con poblaciones vecinas, encontramos que la proporción de ancestría africana es mayor que la encontrada en poblaciones del sureste de México (60) pero es consistente con otras poblaciones mestizas en la región geográfica.

En el análisis de componentes principales observamos que la población de Centro América se localiza entre el conglomerado de población mestiza americana y el de población europea. Sin embargo el componente africano atrae a la población hacia el conglomerado africano, lo cual es consistente con los resultados del análisis de mestizaje (61)(62)(63)

Se considera que el poblamiento de la región de América provino de Asia donde los primeros habitantes del continente atravesaron el estrecho de Bering presumiblemente hace aproximadamente 14,000 haciéndolo en tres grandes flujos migratorios, por estudios lingüísticos y de ADN mitocondrial se puede trazar que este es el origen de los genes nativos americanos (64)(65)(66)

Posteriores migraciones en el siglo XV cuando se llevó a cabo el descubrimiento y en el inicio del siglo XVI con la posterior conquista de América dieron lugar al mestizaje con genes europeos principalmente ibéricos, así como de africanos que fueron traídos como esclavos por los conquistadores europeos (67).

Registros históricos y análisis genéticos previos indican que la ancestría de las poblaciones latinoamericanas se puede identificar principalmente como el mestizaje entre nativos americanos, europeos y africanos sub saharianos (68).

La región de Latinoamérica con la que se pudo encontrar mayor concordancia entre los genes de los Guatemaltecos del presente estudio respecto de su distribución de

mestizaje es Barranquilla Colombia, seguido de la Ciudad de México, y de Puerto Rico (61).

La conquista por parte de los españoles fue como toda conquista, violenta, está documentado que los conquistadores violaron y sometieron a las mujeres de los conquistados, esto dio lugar a los primeros mestizos de Latinoamérica, posteriormente las mujeres locales fueron empleadas como servidumbre en las casas de los españoles, lo que dio lugar al concubinato de españoles o criollos con mujeres indígenas (69).

Veinte años después de la conquista en 1544 se introdujo esclavos africanos al continente americano (70), lo que introdujo a su vez tercer elemento genético de mestizaje y que permanece hasta nuestros días en la constitución genética de los habitantes de Latinoamérica.

Los esclavos negros fueron empleados principalmente en lugares: a) donde los nativos habían sido exterminados, tal es el caso de las islas del caribe como Cuba, b) donde había centros mineros como en México y c) en sitios calurosos donde se desarrollaron grandes plantaciones de caña, como Colombia, ninguno de estos es el caso de Guatemala, sin embargo se importó negros como esclavos al ser abolida la esclavitud de los indígenas (69). Esto explica que la distribución de mestizaje de la presente muestra sea similar a la de México, Colombia y Puerto Rico.

Estudios como el presente tienen importancia Capital de cara a los programas de trasplante de órgano sólido, pero especialmente a los programas de trasplante de precursores hematopoyéticos, además como estrategia para reconocer el riesgo de nuestras poblaciones a padecer enfermedades crónico degenerativas como la diabetes de tipo 2, que tiene una alta prevalencia en Latinoamérica y ha sido correlacionada con ancestría nativa americana (64).

IX. CONCLUSIONES

- Los alelos HLA clase I encontrados con más frecuencia fueron A*02 con un porcentaje de 26.77% y B*35 con un porcentaje de 33.86%.
- Los alelos HLA clase II encontrados con mayor frecuencia fueron DRB1*04 con un porcentaje de 38.99% y DQB1*03:02 con un porcentaje de 43.96%.
- Se encontró que los genes HLA clase I (A,B) y clase II (DRB1 y DQB1) de la población en estudio se encuentran en equilibrio según la ecuación de Hardy-Weinberg y se confirmó el desequilibrio de ligamiento
- El haplotipo extendido HLA A-B-DRB1-DQB1 más frecuentemente encontrado fue A*24-B*35-DRB1*04-DQB1*03:02 con un porcentaje de 9.06%.
- El mestizaje encontrado en la muestra corresponde a 56% de genes nativos americanos, 27% de genes europeos y 17% de genes africanos.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Söchtig J, Álvarez-Iglesias V, Mosquera-Miguel A, Gelabert-Besada M, Gómez-Carballa A, Salas A. Genomic insights on the ethno-history of the Maya and the «Ladinos» from Guatemala. *BMC Genomics* [en línea]. 2015[citado 26 Ago 2020];16(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1339-1>
2. Martinez-Gonzalez LJ, Alvarez-Cubero MJ, Saiz M, Alvarez JC, Martinez-Labarga C, Lorente JA. Characterisation of genetic structure of the Mayan population in Guatemala by autosomal STR analysis. *Ann Hum Biol.* [en línea]. 2016 Sept[citado 14 Jun 2021];43(5):457-68.. doi: <https://doi.org/10.3109/03014460.2015.1069891>
3. Stephenson-Ojea M, Aguilar-Velázquez JA, García-King MA, Rangel-Villalobos H. Forensic parameters of 15 autosomal STRs (Identifiler TM kit) in three Mayan groups and one Mestizo population from Guatemala. *Leg Med* [en línea]. 2019 Mar [citado 26 Ago 2021]; 37: 25-7.. doi: <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2018.12.004>
4. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Principales resultados del censo 2018. [en línea]. Guatemala: INE; 2018 [citado 14 Jun 2021]. Disponible en: www.ine.gob.gt
5. Arnaiz-Villena A, Palacio-Grüber J, Juárez I, Rey D, Martínez-Laso J, López-Nares A, et al. HLA in Colombia Wayu from Guajira Peninsula Amerindians: Pacific Ocean relationships. *Hum Immunol* [en línea]. 2019[citado 2 Feb 2020]; 80(2):93-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.12.003>
6. Valenzuela-Ponce H, Alva-Hernández S, Garrido-Rodríguez D, Soto-Nava M, García-Téllez T, Escamilla-Gómez T, et al. Novel HLA class I associations with HIV-1 control in a unique genetically admixed population. *Sci Rep* [en línea]. 2018 Dic [citado 26 Ago 2020]; 8(1):6111. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23849-7>
7. Anaya-Ayala JE, Hernandez-Doño S, Escamilla-Tilch M, Marquez-Garcia J, Hernandez-Sotelo K, Lozano-Corona R, et al. Genetic polymorphism of HLA-DRB1 alleles in Mexican mestizo patients with abdominal aortic aneurysms. *BMC Med Genet* [en línea]. 2019 [citado 1 Mayo 2020]; 20(1):1-7doi: <https://doi.org/10.1186/s12881019-0833-8>
8. Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA. HLA in transplantation. *Nat Rev Nephrol* [en línea]. 2018 Sept [citado 2 Ago 2020]; 14(9):558-70.. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0039-x>
9. Ayala García MA, González Yebra B, López Flores AL, Guaní Guerra E. The major histocompatibility complex in transplantation. *J Transplant* [en línea]. 2012 [citado 15 Ene 2021]; 2012: 1-7. <https://doi.org/10.1155/2012/842141>

10. Shiina T, Blancher A, Inoko H, Kulski JK. Comparative genomics of the human, macaque and mouse major histocompatibility complex. *Immunology* [en línea]. 2017 Feb [citado 27 Ago 2020] ;150(2):127-38. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12624>
11. Turner D. ES07.02 The human leucocyte antigen (HLA) system. *Vox Sang* [en línea]. 2004 [citado 27 Ago 2020]; 87 (Supp.1):87-90. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1741-6892.2004.00438.x>
12. Klein J, Sato A. Advances in immunology: The HLA system (First of two parts). *N Engl J Med* [en línea]. 2000 [citado 27 oct 2020]; 343(11):782-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009143431106>
13. Meyer D, Vitor VR, Bitarello BD, Débora DY, Nunes K. A genomic perspective on HLA evolution. *Immunogenetics* [en línea]. 2018 [citado 2 Feb 2020]; 70(1):5-27. doi: <https://doi.org/10.1007/s00251-017-1017-3>
14. Thorsby E. A short history of HLA. *Tissue Antigens* [en línea]. 2009 [citado 30 Jun 2020]; 74(2):101-16. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2009.01291.x>
15. Madden K, Chabot-Richards D. HLA testing in the molecular diagnostic laboratory. *Virchows Arch* [en línea]. 2019 feb [citado 3 Ago 2020]; 474(2):139-47. doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2501-3>.
16. Ghattaoraya GS, Middleton D, Santos EJM, Dickson R, Jones AR, Alfirovic A. Human leucocyte antigen-adverse drug reaction associations: from a perspective of ethnicity. *Int J Immunogenet* [en línea]. 2017 Feb [citado 8 Mar 2020]; 44(1):7-26 doi: <https://doi.org/10.1111/iji.12304>
17. Klein J, Figueroa F, Nagy ZA. Genetics of the Major Histocompatibility Complex: The Final Act. *Annu Rev Immunol* [en línea]. 1983 [citado 8 Mar 2020]; 1(1):119-42. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.01.040183.001003>
18. Ujvari B, Belov K. Major histocompatibility complex (MHC) markers in conservation biology. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2011[citado 2 Feb 2020];12(8):5168-86. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms12085168>
19. Sheldon S, Poulton K. HLA Typing and its influence on organ transplantation. En: *Transplantation immunology* [en línea]. New Jersey: Humana Press; 2006 [citado 27 Mar 2021] v. 333 p. 157-74. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1385/1-59745-049-9:157>
20. Howell WM, Carter V, Clark B. The HLA system: Immunobiology, HLA typing, antibody screening and crossmatching techniques. *J Clin Pathol* [en línea]. 2010 [citado 12 Dic 2019]; 63(5):387-90. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.072371>

21. Gragert L, Madbouly A, Freeman J, Maiers M. Six-locus high resolution HLA haplotype frequencies derived from mixed-resolution DNA typing for the entire US donor registry. *Hum Immunol* [en línea]. 2013 [citado 9 Mar 2020];74(10):1313-20. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2013.06.025>
22. Castelli EC, Mendes-Junior CT, Veiga-Castelli LC, Pereira NF, Petzl-Erler ML, Donadi EA. Evaluation of computational methods for the reconstruction of HLA haplotypes. *Tissue Antigens* [en línea]. 2010 [citado 27 Feb 2021]; 76(6):459-66. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01539.x>
23. Barquera R, Zuniga J, Flores-Rivera J, Corona T, Penman BS, Hernández-Zaragoza DI, et al. Diversity of HLA Class I and Class II blocks and conserved extended haplotypes in Lacandon Mayans. *Sci Rep* [en línea]. 2020[citado 1 Mayo 2020];10(1):1-22. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58897-5>
24. McCluskey J, Kanaan C, Diviney M. Nomenclature and serology of HLA class I and class II alleles. *Curr Protoc Immunol* [en línea]. 2017 Ago[citado 3 Ago 2020]; 118 A.1S.1-A.1S.6. doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpim.32>.
25. Liu J, Ye Z, Mayer JG, Hoch BA, Green C, Rolak L, et al. Phenome-wide association study maps new diseases to the human major histocompatibility complex region. *J Med Genet* [en línea]. 2016 Oct[citado 13 Oct 2020];53(10):681-9. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103867>
26. Hurley CK. Naming HLA diversity: A review of HLA nomenclature. *Hum Immunol* [en línea]. 2020 Mar[citado 6 Ago 2020]; S0198-8859(20): 30065-3 doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.03.005>
27. Terasaki PI, Bernoco F, Park M, Ozturk G, Iwaki Y. Microdroplet testing for HLA-A, -B, -C, and -D antigens. *Am J Clin Pathol* [en línea].1978[citado 8 Ago 2020]; 69:103-20. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/69.2.103>
28. Edgerly CH, Weimer ET. The past, present, and future of HLA typing in transplantation. *Methods in molecular biology*. Humana Press Inc.; [en línea]. 2018 [citado 3 Ago 2020] (1802)1-10. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8546-3_1
29. Mellet J, Tshabalala M, Agbedare O, Meyer P, Gray CM, Pepper MS. Human leukocyte antigen (HLA) diversity and clinical applications in South Africa. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde* [en línea]. 2019 [citado 1 Mayo 2020] ;109(8): 29-34. doi: <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.13825>
30. Mahdi BM. A glow of HLA typing in organ transplantation. *Clin Transl Med* [en línea]. 2013 [citado 1 Mayo 2020]; 2(1): 6. doi: <https://doi.org/10.1186/2001-1326-2-6>

31. Ranjan K, Minakshi P, Prasad G. Application of molecular and serological diagnostics in veterinary parasitology. *J Adv Parasitol* [en línea]. 2016 [citado 26 Ago 2020]; 2(4):80-99. [citado 26 Ago 2020] doi: <https://doi.org/10.14737/journal.jap/2015/2.4.80.99>
32. Profazer T, Kumánovics A. Human leukocyte antigen typing by next-generation sequencing. *Clin Lab Med* [en línea]. 2018 [citado 15 Oct 2020]; 38(4):565-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2018.07.006>
33. Hosomichi K, Shiina T, Tajima A, Inoue I. The impact of next-generation sequencing technologies on HLA research. *J Hum Genet* [en línea]. 2015 [citado 15 Oct 2020]; 60(11):665-73. doi: <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.102>
34. Trujillo Alvarez Y, Arce Bustabad S, Viguera López R, Martínez Motas I, White Mediaceja VL. El complejo mayor de histocompatibilidad. Organización genética, estructura, localización y función. *Panor Cuba Salud* [en línea]. 2018 [citado 15 Oct 2020]; 13(1):69-73. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2018/181i.pdf
35. Valenzuela NM, Reed EF. Antibody-mediated rejection across solid organ transplants: Manifestations, mechanisms, and therapies. *J Clin Invest* [en línea]. 2017 [citado 10 Oct 2020]; 127(7): 2492-504. <https://doi.org/10.1172/JCI90597>
36. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, Kongtim P, Malki MA, Fuchs E, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus guidelines for the detection and treatment of donor-specific Anti-HLA antibodies (DSA) in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [en línea]. 2018 Mayo [citado 11 Oct 2020]; 53(5):521-34. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0062-8>
37. Brown CJ, Navarrete CV. Clinical relevance of the HLA system in blood transfusion. *Vox Sang.* [en línea]. 2011 [citado 12 Ene 2021]; 101(2):93-105. doi: [10.1111/j.1423-0410.2011.01474.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2011.01474.x)
38. Brick C, Atouf O, Bouayad A, Essakalli M. Moroccan study of HLA (-A, -B, -C, -DR, -DQ) polymorphism in 647 unrelated controls: Updating data. *Mol Cell Probes* [en línea]. 2015 [citado 27 Oct 2020]; 29(4):197-207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2015.04.002>
39. Sanchez-Mazas A, Meyer D. The relevance of HLA sequencing in population genetics studies. *J Immunol Res.* [en línea]. 2014 [citado 27 Oct 2020]; ID 971818: 12. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/971818>

40. Mayo O. A century of hardy – weinberg equilibrium. *Twin Res Hum Genet* [en línea] 2020 [citado 27 Oct 2020]; 11(3): 249-56. doi: <https://doi.org/10.1375/twin.11.3.249>
41. Guo SW, Thompson EA. Performing the exact test of hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. *Biometrics*. [en línea]. 1992 [citado 27 Oct 2020]; 48(2):361. doi: <https://doi.org/10.2307/2532296>
42. Zhang HF, Wang HH, Gao N, Wei JY, Tian X, Zhao Y, et al. Physiological content and intrinsic activities of 10 cytochrome P450 isoforms in human normal liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther*. [en línea]. 2016 [citado 28 Oct 2020]; 358(1):83-93. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12462>
43. Zabeen B, Govender D, Hassan Z, Noble JA, Lane JA, Mack SJ, et al. Clinical features, biochemistry and HLA-DRB1 status in children and adolescents with diabetes in Dhaka, Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract*. [en línea]. 2019 Dic [citado 28 Oct 2020]; 158:107894. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107894>.
44. Williams RC, Knowler WC, Shuldiner AR, Gosalia N, Van Hout C, Regeneron Genetics Center, et al. Next generation sequencing and the classical HLA loci in full heritage Pima Indians of Arizona: Defining the core HLA variation for North American Paleo-Indians. *Hum Immunol* [en línea]. 2019 Dic [citado 29 Oct 2020]; 80(12):955-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.10.002>
45. Lagha A, Messadi A, Boussaidi S, Kochbati S, Tazeghdenti A, Ghazouani E, et al. HLA DRB1/DQB1 alleles and DRB1-DQB1 haplotypes and the risk of rheumatoid arthritis in Tunisians: a population-based case-control study: HLA class II alleles and rheumatoid arthritis in Tunisian patients. *HLA* [en línea]. 2016 Sept [citado 29 Oct 2019]; 88(3):100-9. doi: <https://doi.org/10.1111/tan.12855>
46. Dashti N, Mahmoudi M, Aslani S, Jamshidi A. HLA-B*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene* [en línea]. 2018 Sept; [citado 29 Oct 2020]; 670:15-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.092>
47. del Puerto F, Nishizawa JE, Kikuchi M, Roca Y, Avilas C, Gianella A, et al. Protective human leucocyte antigen haplotype, HLA-DRB1*01-B*14, against chronic chagas disease in Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis* [en línea]. 2012 Mar [citado 29 Oct 2020]; 6(3):e1587. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001587>
48. Villanueva-Lizama LE, Cruz-Chan JV, Aguilar-Cetina A del C, Herrera-Sanchez LF, Rodriguez-Perez JM, Rosado-Vallado ME, et al. Trypanosoma cruzi vaccine candidate antigens Tc24 and TSA-1 recall memory immune response associated with HLA-A and -B supertypes in Chagasic chronic patients from Mexico. *PLoS Negl Trop Dis* [en línea]. 2018 Ene [citado 30 Oct 2020]; 12(1): e0006240. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006240>

49. Warren RL, Birol I. HLA predictions from the bronchoalveolar lavage fluid and blood samples of eight COVID-19 patients at the pandemic onset. *Bioinformatics* [en línea]. 2021 Ene [citado 16 Feb 2021]; 36(21):5271-3. doi: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa756>
50. Novelli A, Andreani M, Biancolella M, Liberatoscioli L, Passarelli C, Colona VL, et al. HLA allele frequencies and susceptibility to COVID -19 in a group of 99 Italian patients. *HLA* [en línea]. 2020 Nov [citado 16 Feb 2021]; 96(5):610-4. doi: <https://doi.org/10.1111/tan.14047>
51. Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, Chaiyakunapruk N, Reisfeld B, Scholfield NC, et al. Association of HLA-B*5701 Genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Sci.* [en línea]. 2015 Feb [citado 16 Feb 2021]; 18(1):68. doi: . <https://doi.org/10.18433/j39s3t>
52. Gómez-Casado E, Martínez-Laso J, Moscoso J, Zamora J, Martín-Villa M, Pérez-Blas M, et al. Origin of Mayans according to HLA genes and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens* [en línea]. 2003 Jun [citado 16 Feb 2021];61(6):425-36. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.2003.00040.x>
53. Castro-Santos P, Gutiérrez MA, Díaz-Peña R. Genética, HLA-B27 y espondilitis anquilosante: 40 años. *Rev Médica Chile.* [en línea]. 2014 Sept [citado 16 Feb 2021]; 142(9):1165-73. Disponible en https://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiU_4Dlzp_xAhUJQ6wKHfKZD7cQFjABegQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fscielo.conicyt.cl%2Fpdf%2Frmc%2Fv142n9%2Fart11.pdf&usg=AOvVaw3qcJU6Lzq8jFjGjOt0znyL
54. Barquera R, Juárez-Nicolás F, Martínez-Álvarez JC, Ponnandai-Shanmugavel KS, Hernández-Zaragoza DI, Vázquez-Castillo TV, et al. Genetic diversity of HLA system in two populations from Chiapas, Mexico: Tuxtla Gutiérrez and rural Chiapas. *Hum Immunol* [en línea]. 2020 [citado 16 Feb 2021]; 81(9):563-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.07.285>
55. Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinforma* [en línea]. 2005; 1:117693430500100. [citado 16 Feb 2021]. doi: <https://doi.org/10.1177/117693430500100003>
56. Galarza JM, Barquera R, Álvarez AMT, Hernández Zaragoza DI, Sevilla GP, Tamayo A, et al. Genetic diversity of the HLA system in human populations from the Sierra (Andean), Oriente (Amazonian) and Costa (Coastal) regions of Ecuador. *Hum Immunol* [en línea]. 2018 [citado 16 Feb 2021]; 79(9):639-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.06.004>

57. Páez-Gutiérrez IA, Hernández-Mejía DG, Vanegas D, Camacho-Rodríguez B, Perdomo-Arciniegas AM. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies of 1463 umbilical cord blood units typed in high resolution from Bogotá, Colombia. *Hum Immunol* [en línea]. 2019 [citado 16 Feb 2021]; 80(7):425-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.03.006>
58. Kollman C, Maiers M, Gragert L, Müller C, Setterholm M, Oudshoorn M, et al. Estimation of HLA-A, -B, -DRB1 haplotype frequencies using mixed resolution data from a national registry with selective retyping of volunteers. *Hum Immunol* [en línea]. 2007 [citado 17 Feb 2021]; 68(12):950-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2007.10.009>
59. Zúñiga J, Yu N, Barquera R, Alosco S, Ohashi M, Lebedeva T, et al. HLA class I and class II conserved extended haplotypes and their fragments or blocks in mexicans: Implications for the study of genetic diversity in admixed populations. *PLoS ONE*. [en línea]. 2013 [citado 20 Feb 2021]; 8(9): e74442. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074442>
60. Arrieta-Bolaños E, Oliveira DC, Barquera R. Differential admixture, human leukocyte antigen diversity, and hematopoietic cell transplantation in Latin America: challenges and opportunities. *Bone Marrow Transplant*. 2020 [en línea]. 55(3):496-504 [citado 20 Feb 2021]; doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-019-0737-4>
61. Weiskopf D, Grifoni A, Arlehamn CSL, Angelo M, Leary S, Sidney J, et al. Sequence-based HLA-A, B, C, DP, DQ, and DR typing of 339 adults from Managua, Nicaragua. *Hum Immunol* [Internet]. enero de 2018 [citado 28 de octubre de 2021];79(1):1-2. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019888591730530X>
62. Llanes A, Ortiz L, Moscoso J, Gutiérrez G, Blake E, Restrepo CM, et al. HLA allele and haplotype frequencies in the Panamanian population. *Hum Immunol* [Internet]. enero de 2021 [citado 28 de octubre de 2021];82(1):5-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0198885920304341>
63. Barquera R, Lara-Riegos J, Ponnandai-Shanmugavel KS, Immel A, Arrieta-Bolaños E, Clayton S, et al. Genetic diversity of HLA system in two populations from Campeche, Mexico: Campeche city and rural Campeche. *Hum Immunol* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 28 de octubre de 2021];81(9):566-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019888591930967X>
64. Ruiz-Linares A. How genes have illuminated the history of early americans and latino americans. *Cold Springs Harb Perspect Biol* [en línea]. 2014 [citado 20 Feb 2021]; 1-9. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect. a008557>

65. Zhou Q, Zhao L, Guan Y. Strong Selection at MHC in Mexicans since Admixture. *Plos Genetics*. [en línea]. 2016 [citado 20 Feb 2021]; 12(2):1-17. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005847>
66. Chacón-Duque JC, Adhikari K, Fuentes-Guajardo M, Mendoza-Revilla J, Acuña-Alonzo V, Barquera R, et al. Latin Americans show wide-spread converso ancestry and imprint of local native ancestry on physical appearance. *Nat Commun* [en línea]. 2018 [citado 20 Feb 2021]; 9(1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07748-z>
67. Barquera R, Lara-Riegos J, Ponnandai-Shanmugavel KS, Immel A, Arrieta-Bolaños E, Clayton S, et al. Genetic diversity of HLA system in two populations from Campeche, Mexico: Campeche city and rural Campeche. *Hum Immunol* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 28 de octubre de 2021];81(9):566-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019888591930967X>
68. Medina-Escobedo CE, Barquera R, Ponnandai-Shanmugavel KS, Lara-Riegos J, Bravo-Acevedo A, Arrieta-Bolaños E, et al. Genetic diversity of HLA system in two populations from Quintana Roo, Mexico: Cancún and rural Quintana Roo. *Hum immunol* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 28 de octubre de 2021];81(9):573-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0198885919309711>
69. Martínez Peláez JS. La patria del criollo. Guatemala: Fondo de Cultura Económica de Guatemala; 2011
70. Klein H, Vinson B. Historia mínima de la esclavitud en América Latina y en el Caribe. México: Col México; 2013

XI. ANEXOS

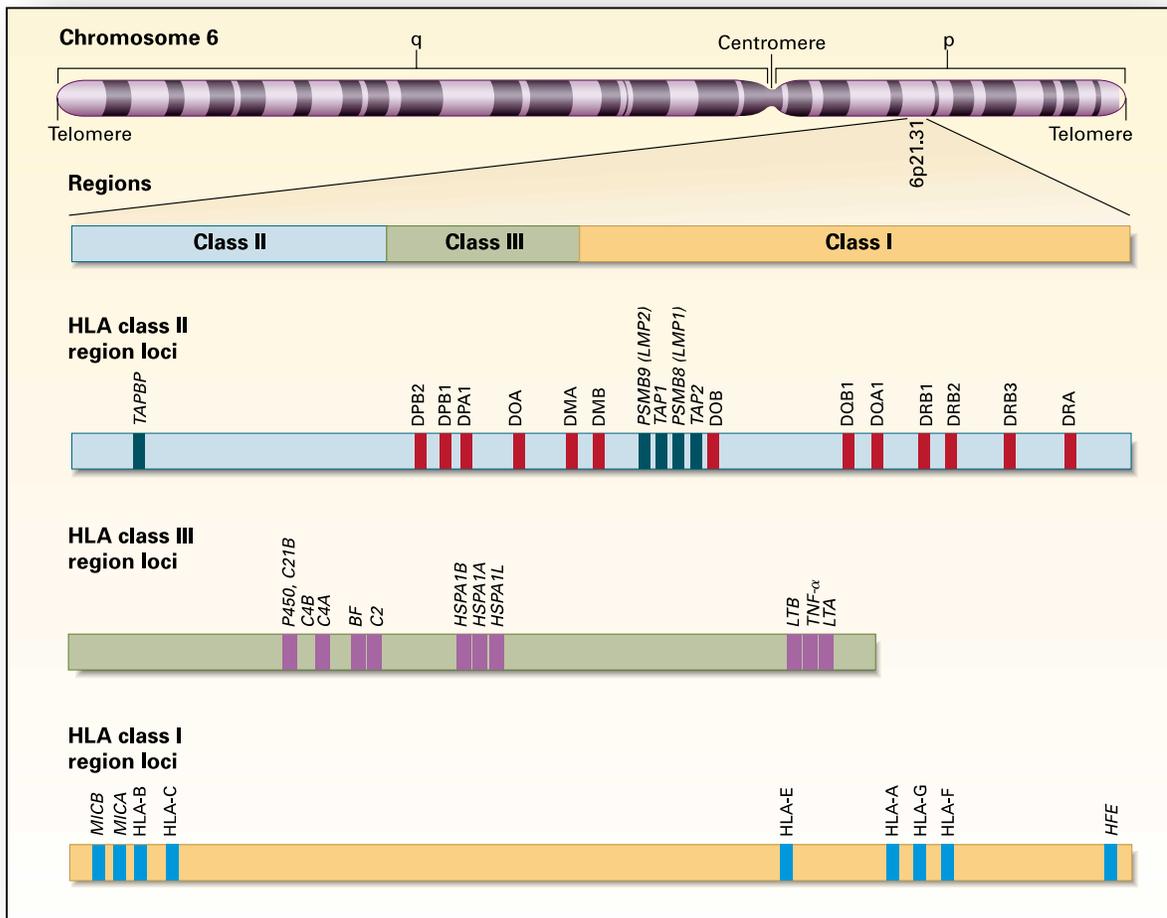


Figura 3. Región del HLA en el cromosoma 6 (Tomado de Klein & Sato, 2000).

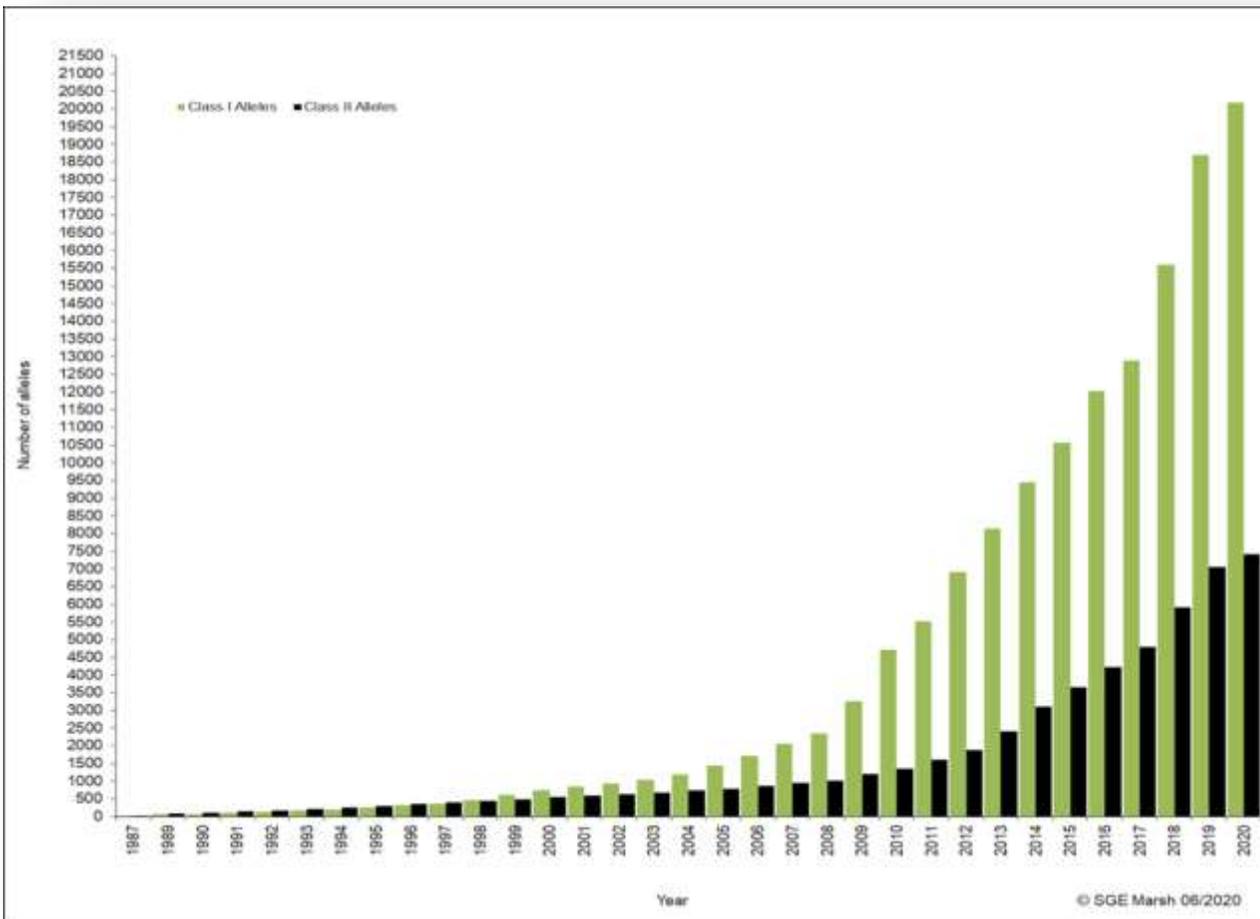


Figura 4. Alelos reportados de HLA clase I y II (Tomado de www.hla.alleles.org).

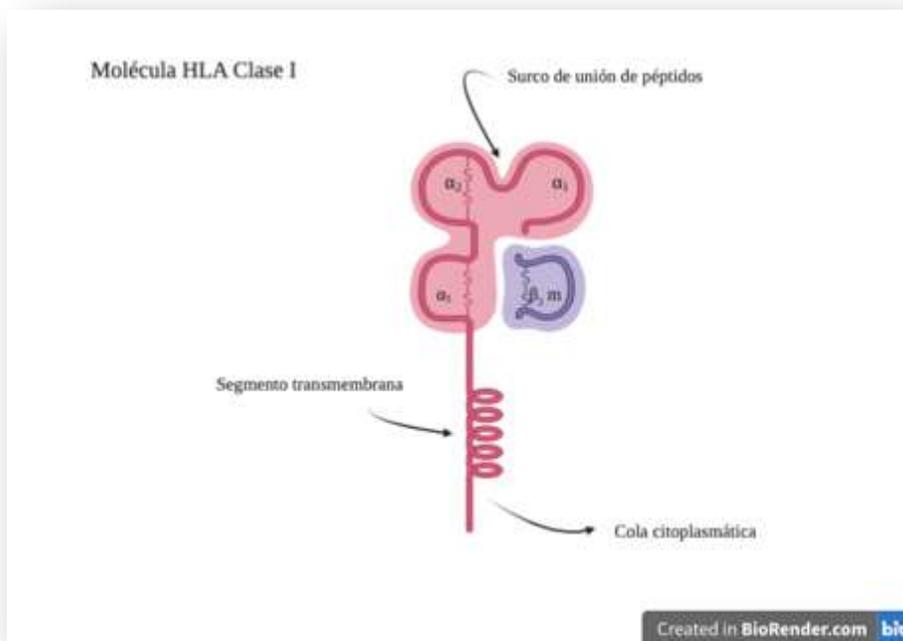


Figura 5. Molécula HLA clase I (Fuente: Elaboración propia)

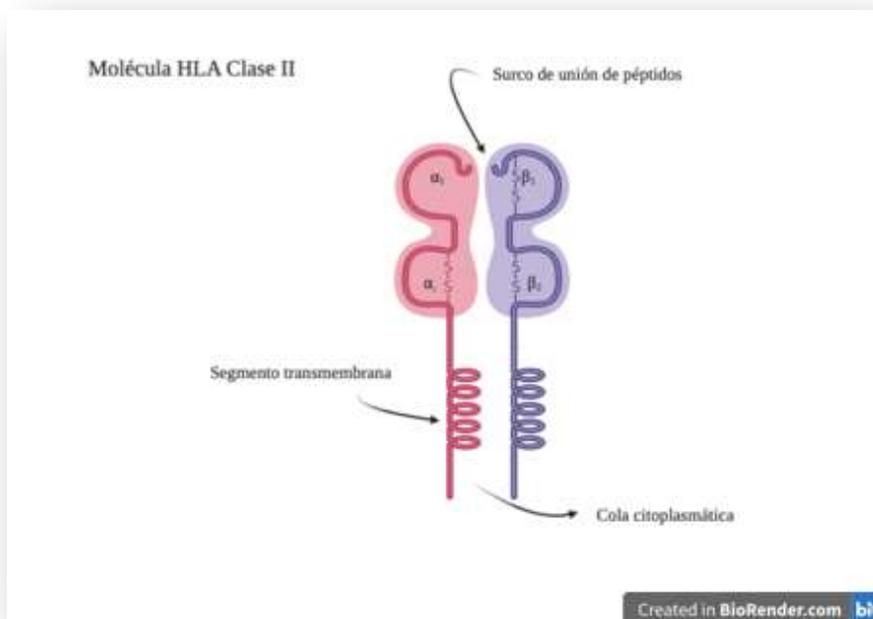


Figura 6. Molécula HLA clase II (Fuente: Elaboración propia)

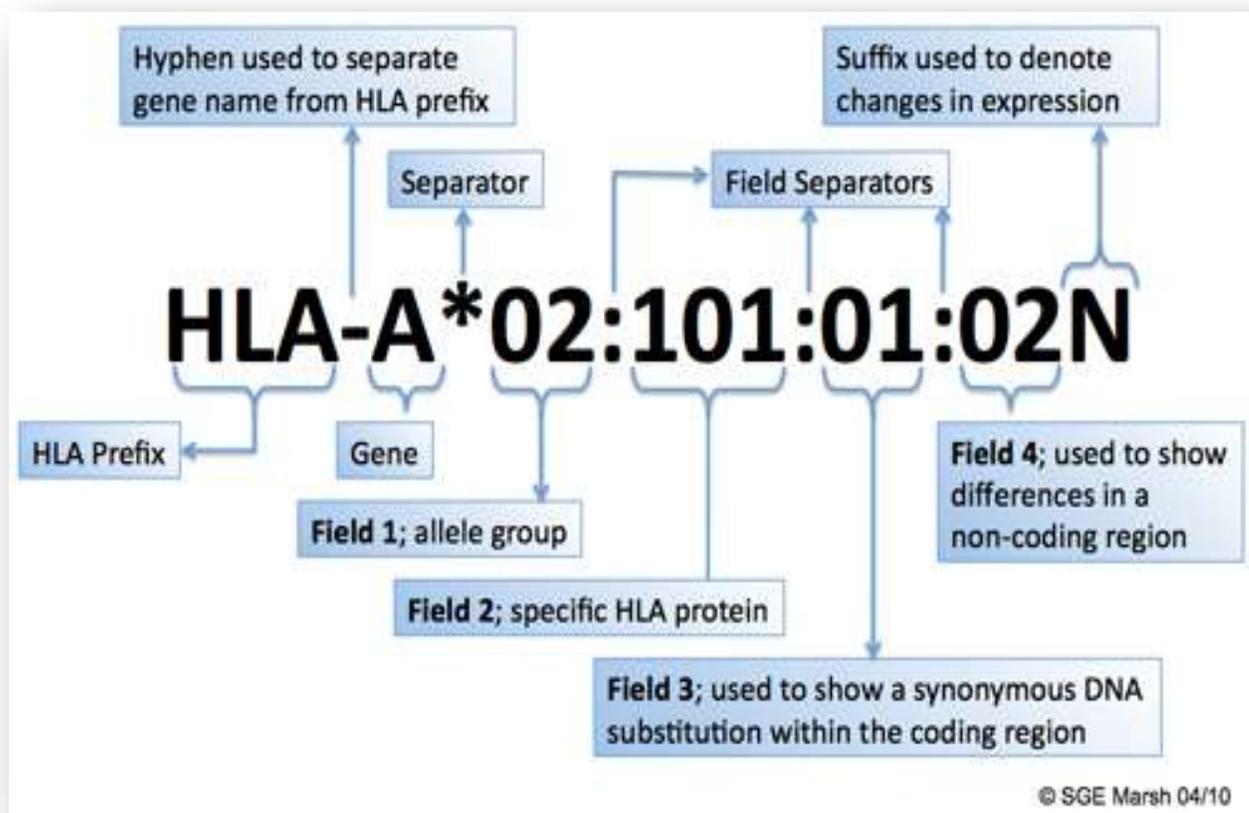


Figura 7. Descripción de la nomenclatura del HLA (Tomado de www.hla.alleles.org)

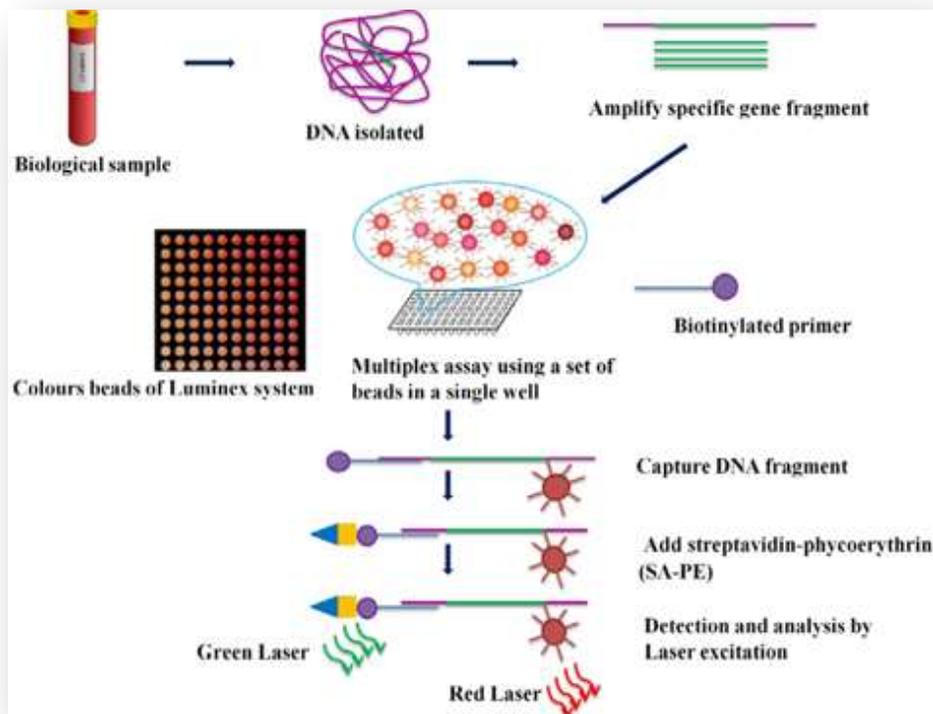


Figura 8. Principio de Luminex® (Tomado de Ranjan, Minakshi & Prasad 2016).

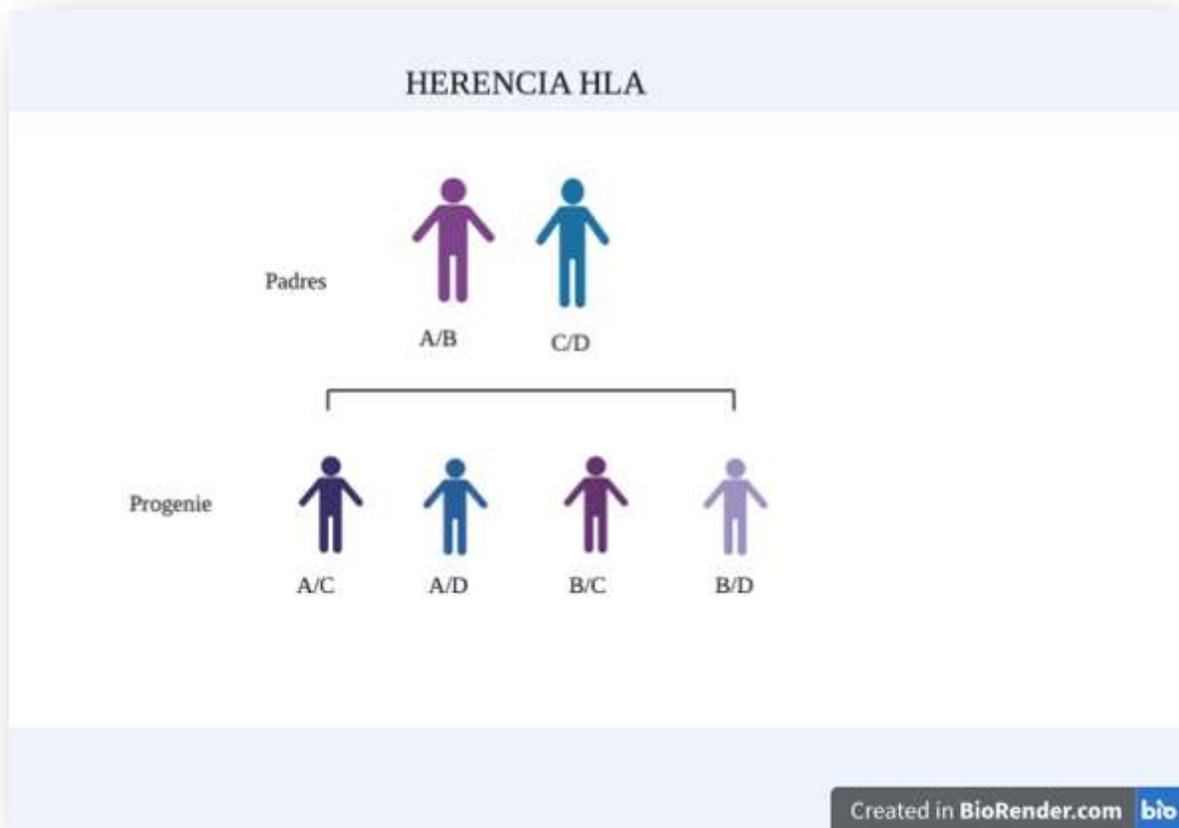


Figura 9. Herencia mendeliana HLA (Fuente: Elaboración propia).

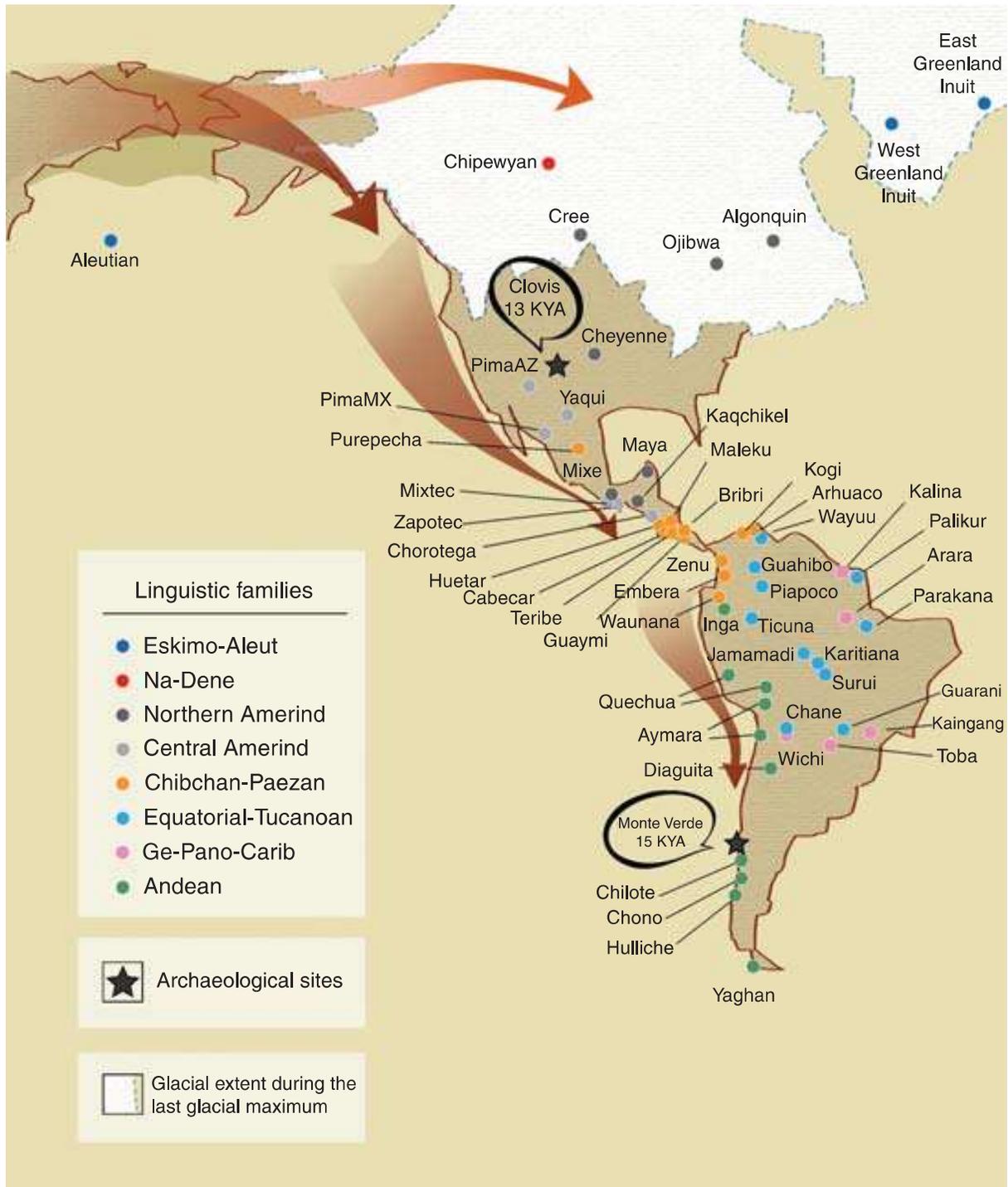


Figura 10. Esquema de migraciones desde Asia (Tomado de Ruiz-Linares 2014).

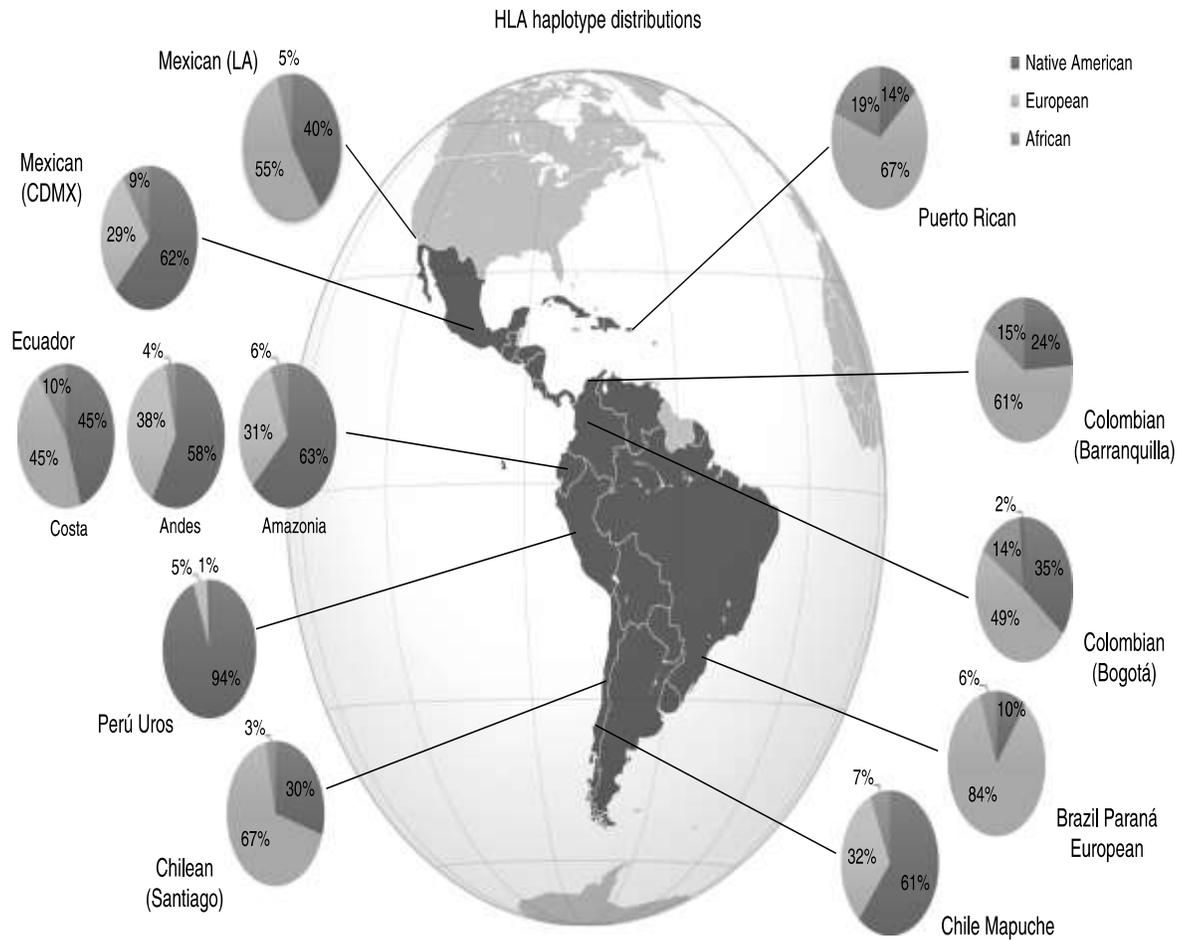


Figura 11. Distribución de mestizaje en Latinoamérica

(Tomado de Arrieta-Bolaños, Olive).

Carta aprobación comité de ética

OFZU1234-20

Guatemala 17 septiembre 2020

MSc.
KARLA ESCOBAR
Investigador Principal

MSc. Escobar:

Por este medio le informamos que en sesión celebrada por este Comité el día 16 septiembre 2020, se discutió el protocolo del **Estudio molecular del HLA de pacientes del programa de Trasplante Renal del Hospital General San Juan De Dios, Guatemala, PROZU547-20**, tomando en cuenta la Pauta 10 CIOMS 2016 que indica la dispensa de consentimiento informado:

"Un comité de ética de la investigación puede conceder una exención del requisito de consentimiento informado si está convencido de que la investigación:

- a) no sería factible o viable sin dicha exención,
- b) tiene un valor social importante y
- c) entraña apenas riesgos mínimos para los participantes"

Consideramos que el estudio será realizado en muestras que fueron solicitadas por el personal médico, y servirá para determinar el grado de polimorfismo del HLA en un grupo de pacientes para compararlo con otro grupo de paciente. Esto no conllevó ningún riesgo para el paciente, tiene un valor social importante y el investigador no tendrá ningún contacto con el paciente, por lo que cumple con las condiciones para dispensa de consentimiento informado. Únicamente se le recomienda revisar la redacción de la tesis, ya que consideramos que tiene algunos errores de forma, de redacción y ortografía.

Atentamente,


Dra. Ligia Urizar
Secretaría

c.c. archivo

ZUGUEME
COMITE ETICA INDEPENDIENTE
GUATEMALA, C. A.

Carta comité de investigación Hospital General San Juan de Dios



Oficio CI-038/2,021

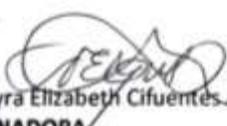
13 de abril de 2,021

Licenciada
Karla Odett Escobar Castro
DEPTO. NEFROLOGIA Y TRASPLANTE
Edificio

Licenciada Escobar:

El Comité de Investigación de este Centro Asistencial, le informa que el Informe Final de la Investigación titulada "ESTUDIO MOLECULAR DEL HLA DE PACIENTES DE UN PROGRAMA PÚBLICO DE TRASPLANTE RENAL EN GUATEMALA", ha sido aprobado para su impresión y divulgación.

Atentamente,


Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
COORDINADORA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



c.c. archivo

Julia

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

1ª. Avenida 10-50, zona 1, Guatemala, Guatemala. PBX: 2321-9191 Ext. 6015, 6016
ó Teléfono Directo 2321-9125 comiteinvestigacionhospigen@gmail.com



www.hospitalasanjuanedios.mspas.gub.gt

Síguenos en:



@Hospigen



@HospigenGT



Hospital General San Juan de Dios

Constancia biblioteca Facultad de Ciencias Médicas



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Constancia digital de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega: 01/07/2021	Grado a obtener: Doctor en Ciencias Biomédicas (Doctorado)	
Título del trabajo de graduación: Estudio Molecular del HLA de pacientes de un programa público de trasplante renal en Guatemala		
Autor - DPI: 2564705960101	Autor - Registro E.: 100011446	Autor : Karla Odett Escobar Castro
Bibliotecario que reviso las referencias: Alba Dely Ramos Méndez		
Asesor: Susana del Toro - Arreola		

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
<http://bibliomed.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=702a4&id=527&od=283e8>



Ciencia, Tecnología y Salud

Revista Centroamericana de Investigación y Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala

El infrascrito co-editor de la Revista *Ciencia, Tecnología y Salud*, hace constar que

Karla Odett Escobar Castro

Se le acepto para publicación el manuscrito: Influencia del polimorfismo de CYP3A4 y CYP3A5 en la farmacocinética de tacrolimus en receptores de trasplante renal. Revisión narrativa con el número 949. Se extiende la siguiente para usos de la interesada.

Guatemala, 03 de junio 2021

"Id y enseñad a todos"

Ing. Agr. Augusto Saúl Guerra Gutiérrez
Co-editor
Revista *Ciencia, Tecnología y Salud*
Dirección General de Investigación

La revista *Ciencia, Tecnología y Salud* esta incluida en los siguientes índices:

Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Latindex) en directorio y catálogo; Directory of Open Access Scholarly Resources; *Directory of Open Access Journals* (Doaj), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs) y *Bielefeld Academic Search Engine* (Base).

Publicación en el repositorio mundial de bases de datos de HLA, www.allelefrequencies.net identificada con el número Pop ID: AFND 3743

The screenshot displays the Allele Frequency Net Database (AFND) interface. At the top, there is a navigation bar with links for 'About us', 'Links', 'Publications', 'Automated Access', 'FAQs', and 'Contact'. Below this is a secondary navigation bar with tabs for 'Home', 'Populations', 'HLA', 'KIR', 'Other polymorphisms', 'HLA-ADR', and 'KDDB'. The main content area is titled 'Populations » Publication Details' and shows a search for 'Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry'. The search results display the following information:

- Population:** Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry
- Polymorphic Region:** HLA
- Demographic Data:**
 - Ethnic origin:** Mixed ancestry
 - Geographic Region:** South and Central America
 - Latitude:** 14° 37' N
 - Longitude:** 90° 31' W
 - Family:** Grandparents live at same location
 - Urban/Rural:** Urban
- Sample Data:**
 - Sample Size:** 127
 - Test date:** 2020
 - Method(s):** SSOP
 - Source:** Solid Organ Unrelated Donors
 - Loci typed:** A, B, DQB1, DRB1
 - Additional notes:**
- Bibliographic Reference:**
 - Author(s):** K. Escobar-Castro, I. Hernandez
 - Publication details:** K. Escobar-Castro, I. Hernandez, Santizo A, et al. HLA molecular study of patients in a public kidney transplant program in Guatemala
 - Author's e-mail:** dhenz3220@gmail.com
- Frequency Data:**
 - Allele Frequencies
 - Haplotype Frequencies

At the bottom of the page, there is a copyright notice for the AFND 2020 update, a list of authors, and contact information for support@allelefrequencies.net. A logo for W3C XHTML 1.0 is also visible.

Allele*Frequencies
 in Worldwide Populations

HLA > Allele Frequency Search > Classical

Please specify your search by selecting options from boxes. Then, click "Search" to find HLA allele frequencies that match your criteria. **Remember at least one option must be selected.**

Locust: All loci Starting Allele: Ending Allele: > (Type your allele e.g. A*01:01, etc. or leave both empty to include all alleles)
 Select specific alleles (If you want to pick specific alleles, make sure your alleles are within the Start-End range above)

Select specific associations

Population: Country: Source of dataset:

Region: Ethnic Origin: Type of Study: Sort by:

Sample Size: Sample Year: Level of resolution: (Click here for further details)

Population standard: Gold only Gold and Silver All Show frequencies: All Only positives Only negatives

Displaying 1 to 41 (from 41) records Pages: 1 of 1

Line	Allele	Population	% of individuals that have the allele	Allele Frequency (in_decimals)	Sample Size	IMGT/HLA Database	Distribution ^a	Haplotype ^b Association	Notes ^a
1	A*01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	16.5	0.0827	127	See			
2	A*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	49.6	0.2677	127	See			
3	A*03	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	6.3	0.0354	127	See			
4	A*11	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	10.2	0.0512	127	See			
5	A*23	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	3.9	0.0197	127	See			
6	A*24	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	29.9	0.1614	127	See			
7	A*25	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	2.4	0.0118	127	See			
8	A*28	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.8	0.0079	127	See			
9	A*29	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	3.2	0.0197	127	See			
10	A*30	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	11.0	0.0551	127	See			
11	A*31	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	11.8	0.0591	127	See			
12	A*32	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	2.4	0.0118	127	See			
13	A*33	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	5.5	0.0315	127	See			
14	A*34	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.8	0.0079	127	See			
15	A*36	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	8.8	0.0039	127	See			
16	A*66	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.6	0.0079	127	See			
17	A*68	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	30.7	0.1654	127	See			
18	B*07	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	12.6	0.0669	127	See			
19	B*08	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	9.5	0.0512	127	See			
20	B*13	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.8	0.0079	127	See			
21	B*14:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	6.3	0.0354	127	See			
22	B*15:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	8.7	0.0433	127	See			
23	B*15:03	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.6	0.0079	127	See			
24	B*18	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	5.5	0.0276	127	See			
25	B*27	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	6.8	0.0039	127	See			
26	B*35	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	57.5	0.3386	127	See			
27	B*37	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	6.8	0.0039	127	See			
28	B*38	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	2.4	0.0118	127	See			
29	B*39	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	22.0	0.1280	127	See			
30	B*40:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	6.8	0.0039	127	See			
31	B*40:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	15.8	0.0787	127	See			
32	B*40:08	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	3.2	0.0157	127	See			
33	B*41	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.6	0.0079	127	See			
34	B*42	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	3.2	0.0157	127	See			
35	B*44	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	4.7	0.0236	127	See			
36	B*45	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	3.2	0.0157	127	See			
37	B*47	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	6.8	0.0039	127	See			
38	B*49	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	6.8	0.0039	127	See			
39	B*50	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	2.4	0.0118	127	See			
40	B*51	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	6.3	0.0315	127	See			
41	B*52	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	3.2	0.0157	127	See			

42	B*53	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.8	0.0039	127	See			
43	B*56	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.8	0.0039	127	See			
44	B*57	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.6	0.0079	127	See			
45	B*58	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	3.9	0.0276	127	See			
46	B*78	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.8	0.0039	127	See			
47	DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	17.3	0.0906	127	See			
48	DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	30.7	0.1693	127	See			
49	DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	59.8	0.3937	127	See			
50	DQB1*03:03	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.8	0.0039	127	See			
51	DQB1*04	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	15.8	0.0827	127	See			
52	DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	15.8	0.0945	127	See			
53	DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	29.9	0.1654	127	See			
54	DRB1*01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	14.2	0.0748	127	See			
55	DRB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	9.5	0.0472	127	See			
56	DRB1*04	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	59.1	0.3898	127	See			
57	DRB1*07	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	7.9	0.0394	127	See			
58	DRB1*08	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	15.8	0.0827	127	See			
59	DRB1*10	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	2.4	0.0118	127	See			
60	DRB1*11	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	8.7	0.0433	127	See			
61	DRB1*12	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	2.4	0.0118	127	See			
62	DRB1*13	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	22.1	0.1299	127	See			
63	DRB1*14:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.8	0.0039	127	See			
64	DRB1*14:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	7.1	0.0354	127	See			
65	DRB1*14:06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	7.9	0.0433	127	See			
66	DRB1*15	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	12.6	0.0630	127	See			
67	DRB1*16:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.8	0.0039	127	See			
68	DRB1*16:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	3.9	0.0197	127	See			

Notes:

- * Allele Frequency: Total number of copies of the allele in the population sample (Alleles / 2n) in decimal format.
- Important:** This field has been expanded to four decimals to better represent frequencies of large datasets (e.g. where sample size > 1000 individuals)
- * % of individuals that have the allele: Percentage of individuals who have the allele in the population (Individuals / n).
- * Allele Frequencies shown in green were calculated from Phenotype Frequencies assuming Hardy-Weinberg proportions.
- AF = $1 - \sqrt{1 - PF}$
- PF = $1 - (1 - AF)^2$
- AF = Allele Frequency; PF = Phenotype Frequency, i.e. (%) of the individuals carrying the allele.
- * Allele Frequencies marked with (*) were calculated from all alleles in the corresponding G group.
- ¹ IMGT/HLA Database - For more details of the allele.
- ² Distribution - Graphical distribution of the allele.
- ³ Haplotype Association - Find HLA haplotypes with this allele.
- ⁴ Notes - See notes for ambiguous combinations of alleles.

©2020 Allele Frequencies Website.

Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools
 Gonzalez-Galarza FF, McCabe A, Santos EJ, Jones J, Takeshita LY, Ortega-Rivera ND, Del Cid-Pavon GM, Ramsbottom K, Ghattaoraya GS, Alfirevic A, Middleton D and Jones AR *Nucleic Acid Research* 2020. 48:D783-8.
 Liverpool, U.K.

support@allelefrequencies.net



Allele*Frequencies
 in Worldwide Populations

HLA > Haplotype Frequency Search

Please specify your search by selecting options from boxes. Then, click "Search" to find HLA Haplotype frequencies that match your criteria. Remember at least one option must be selected.

A: Select B: Select C: Select DRB1: Select DPA1: Select DPB1: Select DQA1: Select DQB1: Select

Population: Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry (n=127) Country: All countries Source of dataset: All Sources

Region: All regions Ethnic Origin: Type of study: All Studies Sort by: Haplotype

Sample Size: All Sample Year: All years Loci Tested: Select number

Displaying 1 to 100 (from 154) records Pages: 1 2 of 2

Line	Haplotype	Population	Frequency (%)	Sample Size	Distribution ¹
1	A*01-B*07-DRB1*13-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
2	A*01-B*08-DRB1*03:01-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.5700	127	
3	A*01-B*08-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
4	A*01-B*08-DRB1*14:02-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
5	A*01-B*15:01-DRB1*13-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
6	A*01-B*15:01-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.1800	127	
7	A*01-B*15:01-DRB1*15-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
8	A*01-B*35-DRB1*08-DQB1*04	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
9	A*01-B*35-DRB1*11-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
10	A*01-B*38-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
11	A*01-B*39-DRB1*08-DQB1*04	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
12	A*01-B*42-DRB1*03:01-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
13	A*01-B*50-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
14	A*01-B*52-DRB1*15-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
15	A*01-B*57-DRB1*07-DQB1*03:03	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
16	A*01-B*58-DRB1*07-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
17	A*02-B*07-DRB1*01-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.7900	127	
18	A*02-B*07-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
19	A*02-B*07-DRB1*15-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
20	A*02-B*08-DRB1*03:01-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.7900	127	
21	A*02-B*08-DRB1*08-DQB1*04	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
22	A*02-B*14:02-DRB1*01-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
23	A*02-B*15:01-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
24	A*02-B*15:01-DRB1*14:02-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
25	A*02-B*35-DRB1*01-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
26	A*02-B*35-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	6.6900	127	
27	A*02-B*35-DRB1*07-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
28	A*02-B*35-DRB1*08-DQB1*04	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.1800	127	
29	A*02-B*35-DRB1*13-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.7900	127	
30	A*02-B*35-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
31	A*02-B*35-DRB1*14:06-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
32	A*02-B*35-DRB1*15-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
33	A*02-B*35-DRB1*16:02-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
34	A*02-B*39-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.9700	127	
35	A*02-B*39-DRB1*08-DQB1*04	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.1800	127	
36	A*02-B*39-DRB1*13-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
37	A*02-B*39-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
38	A*02-B*39-DRB1*14:06-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
39	A*02-B*39-DRB1*16:02-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
40	A*02-B*40:01-DRB1*08-DQB1*04	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
41	A*02-B*40:02-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	2.3600	127	
42	A*02-B*40:02-DRB1*14:02-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
43	A*02-B*40:02-DRB1*14:06-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	

44	A*02-B*40:02-DRB1*16:02-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
45	A*02-B*44-DRB1*07-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
46	A*02-B*50-DRB1*07-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
47	A*02-B*51-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.7900	127	
48	A*02-B*51-DRB1*15-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.7900	127	
49	A*02-B*53-DRB1*15-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
50	A*02-B*78-DRB1*11-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
51	A*03-B*07-DRB1*08-DQB1*04	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
52	A*03-B*07-DRB1*13-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
53	A*03-B*07-DRB1*14:01-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
54	A*03-B*07-DRB1*15-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
55	A*03-B*08-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
56	A*03-B*14:02-DRB1*01-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
57	A*03-B*18-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
58	A*03-B*47-DRB1*11-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
59	A*03-B*51-DRB1*12-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
60	A*11-B*07-DRB1*15-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
61	A*11-B*15:01-DRB1*01-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
62	A*11-B*35-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
63	A*11-B*35-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.7900	127	
64	A*11-B*41-DRB1*11-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
65	A*11-B*44-DRB1*01-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
66	A*11-B*44-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
67	A*11-B*45-DRB1*01-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
68	A*11-B*49-DRB1*12-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
69	A*11-B*50-DRB1*11-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
70	A*11-B*52-DRB1*15-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.7900	127	
71	A*23-B*07-DRB1*03:01-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
72	A*23-B*15:03-DRB1*07-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
73	A*23-B*15:03-DRB1*11-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
74	A*23-B*37-DRB1*11-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
75	A*23-B*52-DRB1*14:06-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
76	A*24-B*07-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
77	A*24-B*15:01-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.7900	127	
78	A*24-B*35-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	9.0600	127	
79	A*24-B*35-DRB1*08-DQB1*04	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
80	A*24-B*35-DRB1*13-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
81	A*24-B*35-DRB1*14:02-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.7900	127	
82	A*24-B*35-DRB1*14:06-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
83	A*24-B*39-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	1.1800	127	
84	A*24-B*39-DRB1*14:06-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
85	A*24-B*39-DRB1*14:06-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
86	A*24-B*40:02-DRB1*01-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
87	A*24-B*40:02-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
88	A*24-B*40:02-DRB1*14:06-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
89	A*24-B*40:02-DRB1*16:02-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
90	A*24-B*58-DRB1*04-DQB1*03:02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
91	A*25-B*18-DRB1*11-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.7900	127	
92	A*25-B*58-DRB1*07-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
93	A*26-B*38-DRB1*11-DQB1*03:01	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
94	A*26-B*38-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
95	A*29-B*07-DRB1*07-DQB1*02	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
96	A*29-B*13-DRB1*01-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
97	A*29-B*18-DRB1*16:01-DQB1*05	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
98	A*29-B*44-DRB1*08-DQB1*04	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
99	A*29-B*44-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	
100	A*30-B*07-DRB1*13-DQB1*06	Guatemala, Guatemala City Mixed Ancestry	0.3900	127	

Notes:

* Haplotype Frequencies: Total number of copies of the haplotype in the population sample (Haplotypes / 2n) shown in percentages (%).

Important: This field has been expanded to two decimals to better represent frequencies of large datasets (e.g. where sample size > 1000 individuals)

¹ Distribution - Shows the geographic distribution in overlaid maps of the complete haplotype (left icon) or the input alleles if low level resolution was entered (right icon).

Displaying 1 to 100 (from 154) records

Pages: 1 2 of 2

RESET 

©2020 Allele Frequencies Website.

Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools
Gonzalez-Galarza FF, McCabe A, Santos EJ, Jones J, Takeshita LY, Ortega-Rivera ND, Del Cid-Pavon GM, Ramsbottom K, Ghattaoraya GS, Alfirevic A, Middleton D and Jones AR
Nucleic Acid Research 2020, 48:D783-8.
Liverpool, U.K.

support@allelefrequencies.net

