

Artículo original

Diversidad de antígenos leucocitarios humanos A, B, DQB1 y DRB1 en células de sangre de cordón umbilical criopreservadas en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

José Alberto Morales de los Santos,* José Carlos Jaime Pérez,** Consuelo Mancías Guerra,** María del Rosario Salazar Riojas,** David Gómez Almaguer**

RESUMEN

Antecedentes: el estudio del sistema HLA y la determinación de sus correspondientes antígenos son muy importantes en programas de trasplante de órganos (riñón y células hematoprogenitoras) para la selección adecuada de la pareja donador-receptor, y su uso es cada vez más frecuente en medicina por su relación entre algunas enfermedades y determinados antígenos del sistema.

Objetivos: analizar los alelos y loci A, B de clase I y DQ, DR de clase II en las células de sangre de cordón umbilical, y determinar su diversidad en la población con base en las unidades de sangre de cordón criopreservadas.

Material y métodos: análisis de la diversidad de los alelos HLA-A, B, DRB1 y DQB1, en 80 unidades de células de sangre de cordón criopreservadas en el servicio de hematología del Hospital Universitario, para tipificar los alelos mediante PCR-SSP, en laboratorio externo.

Resultados: los resultados del análisis mostraron que la diversidad y distribución de alelos tienen frecuencia similar a la de otros estudios realizados en diversas poblaciones del país.

Conclusiones: el Hospital Universitario cuenta con reserva de unidades de sangre de cordón con frecuencia de alelos similar a diversas poblaciones del país.

Palabras clave: antígenos leucocitarios humanos A, B, DQB1 y DRB1, sangre de cordón umbilical.

ABSTRACT

Background: The study of the HLA system and its antigen determination are very important in transplantation programs (kidney and cord blood cells) to select the adequate donor-receptor pair. Its use is becoming more frequent in medicine due to the relationship of some diseases and certain specific antigens.

Objectives: To analyze the alleles and loci A, B of class I and DQ and DR of class II in umbilical cord cells, thus determining their diversity in the population based on cryopreserved cord blood units.

Material and methods: Analysis of the diversity of the HLA-A, B, DRB1 and DQB1 alleles in 80 units of cryopreserved cord cells in the Hematology Service of the University Hospital. The alleles' typification was performed by the PCR-SSP method in an external laboratory.

Results: The results of the analysis demonstrated that the alleles have a similarity in diversity and distribution with other studies performed in other communities in our country.

Conclusions: The University Hospital has an umbilical cord unit stock with a frequency of alleles similar to those of other communities.

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés de Major Histocompatibility Antigens)^{1,2} se encarga de presentar los antígenos relacionados con

células presentadoras de antígeno para ser reconocidos por los linfocitos T, en el humano estas células se denominan antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés de Human Leukocyte Antigen).² Los genes del MHC implicados en la respuesta inmunitaria se catalogan en clases I y II, que son estructural y funcionalmente diferentes. Las moléculas de clase I presentan los péptidos a los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ y las de clase II lo hacen a los linfocitos T cooperadores CD4⁺.^{1,2} En presencia de genes que codifican componentes del sistema de complemento, moléculas involucradas en el procesamiento antigénico y transportadores de péptidos hacia el retículo endoplasmático, el MHC se considera un complejo de genes que codifica moléculas inmunológicamente relevantes.¹⁻³

* Facultad de ciencias químicas, Universidad Autónoma de Chiapas.

** Servicio de hematología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL).

Correspondencia: Dr. David Gómez Almaguer. Servicio de hematología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Ave. Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México. CP 64460. Teléfono: 01(81) 8348-8510, 8348-6136.

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: diciembre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Los primeros indicios de la existencia del MHC se demostraron en estudios hechos por Snell y colaboradores en 1940, con técnicas genéticas para analizar el rechazo de tumores trasplantados y otros tejidos injertados entre cepas de ratones de laboratorio.² A finales de la década de 1940 se demostró por primera vez que los pacientes que rechazan el trasplante de riñón o tienen reacciones a los leucocitos en las transfusiones, a menudo tienen anticuerpos circulantes que reaccionan con antígenos que se encuentran en la superficie de los leucocitos de la sangre o el órgano donados.¹⁻³

Los genes del MHC tienen más polimorfismos que ningún otro sistema genético, y los trabajos de varios talleres internacionales han permitido identificar diversos loci genéticos polimorfos del HLA agrupados en el cromosoma 6.² En la actualidad, gracias al desarrollo de técnicas de tipificación de ADN de alta resolución, el número de alelos de los genes del MHC clases I y II es cercano a 2,000.¹⁻⁴

Los estudios del sistema HLA y la determinación de sus correspondientes antígenos hechos en África,⁵⁻⁷ Asia,^{8,9} Europa^{10,11} y América, sobre todo en México,¹²⁻¹⁷ han tenido diversas aplicaciones y se consideran herramienta fundamental para el estudio en genética de poblaciones. Gracias a ellos se han podido determinar diversos parámetros, como la distribución alélica, distancia genética y frecuencia alélica entre poblaciones. Su estudio tiene mayor importancia en programas de trasplante de órganos (riñón y células hematoprogenitoras) para la selección adecuada de la pareja donador-receptor; sin embargo, su uso se ha hecho cada vez más frecuente en medicina debido a la relación entre algunas enfermedades y determinados antígenos del sistema HLA.¹⁸⁻²¹

Varios estudios demostraron que el uso de células de sangre de cordón umbilical es una alternativa segura y viable,^{22,23} pues puede colectarse sin riesgo alguno para la madre o el recién nacido, puede refrigerarse (-190 °C) durante años y tiene menos requerimientos de compatibilidad con HLA restringido que la médula ósea.²⁴

México tiene amplia pluralidad cultural debida a la mezcla de nativos y colonizadores europeos (sobre todo españoles) durante la conquista de América.

Estudios hechos por Gorodezky y colaboradores en el 2001 agruparon a los mestizos de Nuevo León, Guanajuato y el Distrito Federal en una misma rama con mestizos de Venezuela, el mediterráneo y con judíos cercanos al grupo de orientales, seguido por los amerindios.¹² Aunque ya hay pocos grupos étnicos totalmente nativos, se han identificado nuevos alelos de HLA clase I en grupos de zapotecas y mixtecas de Oaxaca.¹²

El presente trabajo se llevó a cabo en el banco de células de cordón umbilical del Hospital Universitario, con el objetivo de analizar los alelos y loci A, B de clase I y DQ, DR de clase II en las células de sangre de cordón umbilical, y determinar así su diversidad en la población con base en las unidades de sangre de cordón criopreservadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra

La investigación se realizó en el servicio de hematología del Centro Universitario contra el Cáncer, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México. La muestra se compuso por 80 unidades de sangre de cordón umbilical criopreservadas (39 hombres y 41 mujeres) del noreste del país.

Extracción y tipificación de la muestra

Después de su recepción se extrajo 1 mL de la bolsa de recolección de sangre de cordón umbilical y luego se tipificó en el laboratorio de inmunogenética. Las tipificaciones hechas a HLA tipos I y II fueron de baja y alta resolución, respectivamente; los tipos de alelo se determinaron mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con iniciadores de secuencia específica (PCR-SSP).

Análisis estadístico

La cuantificación de la frecuencia antigénica (FA) se efectuó mediante la ecuación: n alelos/ N alelos total, luego se calculó la frecuencia génica (FG) a partir de la FA y mediante la fórmula de Haldane: $1-\sqrt{1-FA}$.

Para el análisis de los loci la frecuencia se calculó mediante la siguiente ecuación: n locus/ N total de individuos.

En todas las estimaciones de alelos y locus se consideró un blanco para explicar posibles alelos no detectados como resultado de la técnica de oligotipificación.^{4,25}

RESULTADOS

Diversidad alélica

La diversidad alélica encontrada se muestra en el cuadro 1. Los alelos HLA-B y HLA-DRB1 fueron los más diversos para clase I y clase II, respectivamente.

Por el contrario, los alelos HLA-A y DRQ1 tuvieron el mayor número de alelos blanco no identificados (no se muestra el dato).

Frecuencia de alelos A y B

De los alelos HLA-A encontrados (cuadro 2), el A*02 fue el más frecuente (28.75%), seguido del A*24 (13.75%), la diferencia fue significativa (24 alelos), más del doble respecto del A*24. La distribución de los alelos HLA-A fue desde uno hasta 46; por consiguiente, el alelo A*66 es el que menor distribución tuvo (encontrado en 6.25% de la población total), seguido de A*25, A*26, A*33 y A*79, cada uno con dos alelos. Los alelos HLA-A no se distribuyeron de manera equitativa, 75% del total de alelos tipo A se distribuyó entre A*01, A*02, A*03, A*24, A*30 y A*68, lo que representa menos de la mitad del total de alelos identificados, en donde A*02 (46 alelos), A*24 (22 alelos) y A*03 (19 alelos) ocuparon 54% del total.

La cantidad de alelos HLA-B también mostró distribución no equitativa (cuadro 2). Aunque tuvo distribución menor que los HLA-A, también puede considerarse cantidad significativa, pues ocho alelos HLA-B (B*13, B*36, B*37, B*41, B*42, B*56, B*57 y B*82) tuvieron frecuencia de uno. En contraste, los alelos B*07, B*15, B*35, B*39 y B*40 tuvieron un número mayor a diez alelos cada uno, lo que representa 44.38%, entre los que sobresalen B*15 con 13.13%, seguido de B*40 con 11.25% del total.

Frecuencia de alelos DQB1 y DRB1

Los valores de la frecuencia antigénica y génica de HLA-DQB1 y HLA-DRB1 se muestran en el cuadro 3. La diversidad en alelos HLA-DQB1 tuvo valor total de 14 (cuadro 1).

Cuadro 1. Diversidad alélica y de loci

HLA-A	16*	38*
HLA-B	27*	61*
HLA-DQB1	13*	31*
HLA-DRB1	34*	65*

* blancos no fueron considerados

Entre los HLA tipo II, el DQB1*0301 y DRB1*0802 fueron las moléculas con mayor frecuencia antigénica, con 20 y 8.75%, respectivamente. Los alelos DQB1 con frecuencia mayor a 10 alelos fueron: DQB1*0602 con 12, DQB1*0402 con 17, DQB1*0501 con 22, DQB1*0302 con 27 y DQB1*0301 con 36.

Respecto de HLA-DRB1 los alelos con número igual o mayor a diez fueron cuatro: DRB1*0407 con 10, DRB1*0404 con 13, DRB1*1501 con 13 y DRB1*0802 con 14, que representan 31.25% del total.

Frecuencia de los loci A

Durante el análisis del locus A se identificó diversidad de 38 loci (cuadro 1) y amplitud igual a 10. A su vez los loci con mayor frecuencia fueron: A*02/A*24 con 11 (13.755%) y A*02/A*03 con 6 (7.5%), además hubo gran número de loci con un solo par de alelos: A*01/A*23, A*01/A*24, A*01/A*30, A*01/A*32, A*01/A*68, A*02/A*25, A*02/A*26, A*02/A*29, A*02/A*33, A*02/A*74, A*03/A*30, A*03/A*31, A*03/A*66, A*03/A*74, A*11/A*68, A*23/A*24, A*24/A*25, A*24/A*29, A*24/A*31, A*24/A*32, A*24/A*33, A*26/A*29, A*29/A*31, A*30/A*31, A*30/A*68 y A*32/A*68.

Frecuencia de los loci B

La diversidad total fue de 61 loci B (cuadro 1), con amplitud de tres. La distribución de frecuencias fue más equilibrada y pocos de estos loci tuvieron número mayor a uno en la población total: B35*/B*40 con 4 (5%); B*07/B*08 con 3 (3.75%); B*07/B*35, B*15/B*35, B*18/B*35, B*18/B*39, B*27/B*35, B*35/B*39, B*44/B*51, B*44/B*52 y B*51/B*58 con 2 (2.5% cada uno).

Frecuencia de los loci DQB1

Como parte de la diversidad de HLA-DQB1 (cuadro 1), en los cordones umbilicales públicos se identificaron 31 loci, su frecuencia no varió de manera significativa y los dos más frecuentes fueron el locus

Cuadro 2. Frecuencia antigénica y frecuencia génica de alelos tipos A y B

<i>Alelo</i>	<i>Frecuencia antigénica</i> <i>Nº = 160</i>	<i>Frecuencia génica</i> <i>Nº = 160</i>	<i>Alelo</i>	<i>Frecuencia antigénica</i> <i>Nº = 160</i>	<i>Frecuencia génica</i> <i>Nº = 160</i>
A*01	0.08125	0.041	B*07	0.0625	0.03175
A*02	0.2875	0.156	B*08	0.04375	0.02212
A*03	0.11875	0.061	B*13	0.00625	0.00313
A*11	0.03125	0.016	B*14	0.04375	0.02212
A*23	0.025	0.013	B*15	0.13125	0.06793
A*24	0.1375	0.071	B*18	0.0375	0.01893
A*25	0.0125	0.006	B*27	0.01875	0.00942
A*26	0.0125	0.006	B*35	0.06875	0.03499
A*29	0.025	0.013	B*36	0.00625	0.00313
A*30	0.05625	0.029	B*37	0.00625	0.00313
A*31	0.04375	0.022	B*38	0.025	0.01258
A*32	0.01875	0.009	B*39	0.06875	0.03499
A*33	0.0125	0.006	B*40	0.1125	0.05793
A*66	0.00625	0.003	B*41	0.00625	0.00313
A*68	0.06875	0.035	B*42	0.00625	0.00313
A*79	0.0125	0.006	B*44	0.025625	0.02853
blanco	0.05	0.025	B*45	0.03125	0.01575
DEP	10.90		B*48	0.05	0.02532
DEM	11.24		B*49	0.03125	0.01575
			B*50	0.0215	0.00627
			B*51	0.05625	0.02853
			B*52	0.03125	0.01575
			B*53	0.0125	0.00627
			B*56	0.00625	0.00313
			B*57	0.00625	0.00313
			B*58	0.025	0.01258
			B*82	0.00625	0.00313
			blanco	0.03125	
			DEP	5.03	
			DEM	5.13	

DQB1*0301/DQB1*0302 con 9 (11.25%), seguido del DQB1*0301/DQB1*0501 con 8 (10%).

Frecuencia de los loci DRB1

La mayor diversidad fue para el antígeno HLA-DRB1, con 65 variantes en total, su amplitud se restringió al locus DRB1*0802/DRB1*1501 con frecuencia de 5 (6.25%).

DISCUSIÓN

El análisis de los alelos mostró que entre las unidades de sangre de cordón umbilical del Hospital Universitario y las de otros estudios hechos en el país^{12-15,26-31} hay relación muy estrecha.

El presente estudio, en el que A*02, A*24 y A*03 fueron los alelos con mayor frecuencia génica (15.6, 7.1 y 6.1%, respectivamente), muestra, para los dos

primeros alelos, resultados de frecuencia similares a los que Loeza y colaboradores (2002) obtuvieron en 130 haplotipos del grupo de los tarascos, entre los que el A*02, A*24, A*31 y A*28 fueron los alelos más frecuentes (tampoco A*31 tuvo frecuencia considerable y A*28 no se encontró en las muestras del presente estudio).¹⁴ Los alelos B con mayor frecuencia génica del presente estudio fueron B*15 (6.79%), B*40 (5.79%), B*35 y B*39 (ambos con 6.87%), resultados también similares a los de la muestra de tarascos y, además, a los de Vargas-Alarcón y colaboradores (2003) en 281 individuos de poblaciones de amerindios mexicanos.²⁶

Aquí se muestra que entre la diversidad encontrada para el DRB1, los más frecuentes fueron DRB1*0802 (4.47%), DRB1*1501-alelo caucásico,³¹ DRB1*0404 (4.14%), DRB1*0407 (3.18%), DRB1*0101 y DRB1*0301 (2.85%), resultados muy diferentes respecto de los obtenidos en una muestra de 55 individuos Seri

Cuadro 3. Frecuencia antigénica y frecuencia génica de alelos tipos DQ y DR

<i>Alelo</i>	<i>Frecuencia antigénica</i> Nº = 160	<i>Frecuencia génica</i> Nº = 160	<i>Alelo</i>	<i>Frecuencia antigénica</i> Nº = 160	<i>Frecuencia génica</i> Nº = 160
DBQ1*0201	0.05625	0.02853	DRB1*0101	0.05625	0.02853
DQB1*0202	0.0375	0.01893	DRB1*0102	0.03125	0.01575
DQB1*0301	0.225	0.11966	DRB1*0103	0.025	0.01258
DQB1*0303	0.0125	0.00627	DRB1*0301	0.05625	0.02853
DQB1*0402	0.10625	0.05462	DRB1*0302	0.00625	0.00313
DQB1*0501	0.1375	0.07129	DRB1*0401	0.025	0.01258
DQB1*0503	0.01875	0.00942	DRB1*0402	0.00625	0.00313
DQB1*0601	0.00625	0.00313	DRB1*0403	0.00625	0.00313
DQB1*0602	0.075	0.03823	DRB1*0404	0.08125	0.04149
DQB1*0603	0.0375	0.01893	DRB1*0405	0.00625	0.00313
DQB1*0604	0.025	0.01258	DRB1*0407	0.0625	0.03185
DQB1*0609	0.0125	0.00627	DRB1*0411	0.0125	0.00627
<i>blanco</i>	0.08125	0.04149	DRB1*0701	0.05	0.02532
DEP	10.25		DRB1*0801	0.00625	0.00313
DEM	10.63		DRB1*0802	0.0875	0.04475
			DRB1*0803	0.00625	0.00313
			DRB1*0804	0.00625	0.00313
			DRB1*1001	0.01875	0.00942
			DRB1*1101	0.025	0.01258
			DRB1*1102	0.025	0.01258
			DRB1*1103	0.01875	0.00942
			DRB1*1104	0.025	0.01258
			DRB1*1201	0.00625	0.00313
			DRB1*1301	0.04375	0.02212
			DRB1*1302	0.03125	0.01575
			DRB1*1303	0.0125	0.0125
			DRB1*1304	0.00625	0.00313
			DRB1*1401	0.01875	0.00942
			DRB1*1402	0.03125	0.01575
			DRB1*1406	0.05	0.02532
			DRB1*1501	0.08125	0.04149
			DRB1*1502	0.00625	0.00313
			DRB1*1602	0.03125	0.01575
			<i>blanco</i>	0.03125	0.01575
			DEP	3.75	
			DEM	3.81	

del estado de Sonora,²⁷ con mayor prevalencia de DRB1*0407, DRB1*0802 y DRB1*1402; para DQB1 hubo mayor frecuencia de los alelos DQB1*0302, DQB1*0402 y DQB1*0301, dato muy similar al observado en el presente trabajo.

La distribución de los loci A, B, DQB1 y DRB1 fue muy poco variable y con frecuencia uniforme, resultados poco comparativos por la gran diversidad de alelos que puede existir en el sistema HLA.

CONCLUSIONES

Las moléculas de HLA no evolucionaron para rechazar los injertos, sino para regular con precisión

extrema la discriminación de lo extraño para el individuo.¹

La diversidad del sistema HLA del estudio es similar y comparable con los resultados obtenidos por otros autores del país.

Aunque el Hospital Universitario cuenta con reserva de 84 unidades de cordón umbilical, los resultados muestran que la pluralidad de alelos del banco de células de cordón umbilical es significativa de la diversidad de alelos HLA del noreste y otras regiones del país, por lo que este banco representa en potencia la posibilidad de encontrar unidades de sangre de cordón compatibles con otras poblaciones del país diferentes de la del noreste de México.

Cuadro 4. Frecuencia de locus tipos A y B

Locus	Frecuencia Nº = 80	Locus	Frecuencia Nº = 80
A*01/A*02	0.0625	B*07/B*08	0.0375
A*01/A*03	0.0375	B*07/B*15	0.0125
A*01/A*23	0.0125	B*07/B*35	0.025
A*01/A*24	0.0125	B*07/B*39	0.0125
A*01/A*30	0.0125	B*07/B*40	0.0125
A*01/A*32	0.0125	B*07/B*41	0.0125
A*01/A*68	0.125	B*07/0*51	0.0125
A*02/A*03	0.075	B*08/B*15	0.0125
A*02/A*11	0.05	B*08/B*44	0.0125
A*02/A*23	0.025	B*08/B*48	0.0125
A*02/A*24	0.1375	B*08/B*52	0.0125
A*02/A*25	0.0125	B*13/B*40	0.0125
A*02/A*26	0.0125	B*14/B*15	0.0125
A*02/A*29	0.0125	B*14/B*38	0.0125
A*02/A*30	0.05	B*14/B*39	0.0125
A*02/A*33	0.0125	B*14/B*40	0.0125
A*02/A*68	0.0375	B*14/B*48	0.0125
A*02/A*74	0.0125	B*14/B*49	0.0125
A*02/blanco	0.075	B*14/blanco	0.0125
A*03/A*30	0.0125	B*15/B*35	0.025
A*03/A*24	0.0375	B*15/B*39	0.0125
A*03/A*30	0.0125	B*15/B*40	0.0125
A*03/A*11	0.0125	B*15/B*44	0.0125
A*03/A*66	0.0125	B*15/B*45	0.0125
A*03/A*68	0.025	B*15/B*49	0.0125
A*03/A*74	0.0125	B*15/B*58	0.0125
A*11/A*68	0.0125	B*18/B*35	0.025
A*23/A*24	0.0125	B*18/B*39	0.025
A*24/A*25	0.0125	B*18/B*40	0.0125
A*24/A*29	0.0125	B*18/B*51	0.0125
A*24/A*31	0.0125	B*27/B*35	0.025
A*24/A*32	0.0125	B*27/B*56	0.0125
A*24/A*33	0.0125	B*35/B*38	0.0125
A*24/blanco	0.0125	B*35/B*39	0.025
A*26/A*29	0.0125	B*35/B*40	0.05
A*29/A*31	0.0125	B*35/B*42	0.0125
A*30/A*31	0.0125	B*35/B*45	0.0125
A*30/A*68	0.0125	B*35/B*48	0.0125
A*31/A*68	0.025	B*35/B*51	0.0125
A*31/blanco	0.0125	B*35/B*52	0.0125
A*32/A*68	0.0125	B*35/blanco	0.0125
		B*36/B*45	0.0125
		B*37/B*40	0.0125
		B*38/B*44	0.0125
		B*38/B*53	0.0125
		B*39/B*40	0.0125
		B*39/B*45	0.0125
		B*39/B*49	0.0125
		B*35/B*58	0.0125
		B*40/B*44	0.0125
		B*40/B*48	0.0125
		B*40/B*52	0.0125
		B*40/B*57	0.0125
		B*40/blanco	0.0375
		B*44/B*50	0.0125
		B*44/B*51	0.025
		B*44/B*52	0.025
		B*45/B*48	0.0125
		B*48/B*49	0.0125
		B*48/B*50	0.0125
		B*48/B*82	0.0125
		B*49/B*51	0.0125
		B*51/B*53	0.0125
		B*51/B*58	0.025

REFERENCIAS

1. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;343:782-6.
2. Abbas KA, Lichtman AH. *Inmunología celular y molecular*. España: Elsevier, 2004;pp:66-67.
3. Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, *Hematology*. New York: McGraw-Hill, 2001;pp:1859-67.
4. Abdennaji GB, Yacoubi LB, Buhler S, Hmida S, et al. HLA class II genetic diversity in southern Tunisia and the Mediterranean area. *Int J Immunogenet* 2006;33:93-103.
5. Crespi C, Mila J, Martinez-Pomar N, Etxagibel A, et al. HLA polymorphism in a majorcan population of jewish descent: comparison with Majorca, Minorca, Ibiza (Balearic islands) and other Jewish communities. *Tissue Antigens* 2002;60:282-91.
6. Cao K, Moormann AM, Lyke KE, Masaberg C, et al. Differentiation between African populations is evidenced by the diversity of alleles and haplotypes of HLA class I loci. *Tissue Antigens* 2004;63:293-325.
7. Ayed K, Ayed-Jendoubi S, Sfar I, Labonne MP, et al. HLA class-I and HLA class-II phenotypic, gene and haplotypic frequencies in Tunisians by using molecular typing data. *Tissue Antigens* 2004;64:520-32.
8. Farjadian S, Naruse T, Kawata H, Ghaderi A, et al. Molecular analysis of HLA allele frequencies and haplotypes in Baloch of Iran compared with related populations of Pakistan. *Tissue Antigens* 2004;64:581-7.
9. Mack SJ, Bugawan TL, Moonsamy PV, Erlich JA, et al. Evolution of Pacific/Asian populations inferred from HLA class II allele frequency distributions. *Tissue Antigens* 2000;55:383-400.
10. Spinola H, Middleton D, Brehm A. HLA genes in Portugal inferred from sequence-based typing: in the crossroad between Europe and Africa. *Tissue Antigens* 2005;66:26-36.
11. Vidan-Jeras B, Breur-Vriesendorp B, Bohinjec M, Meannet M, et al. HLA-B44 allele frequencies and haplotypic associations in three European populations. *Eur J Immunogenet* 1997;24:335-43.
12. Gorodezky C, Alaez C, Vazquez-Garcia MN, De la Rosa G, et al. The genetic structure of Mexican mestizos of different locations: tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites. *Hum Immunol* 2001;62:979-91.
13. Cortes LM, Baltazar LM, Perea FJ, Gallegos-Arreola MP, et al. HLA-DQB1, -DQA1, -DRB1 linkage disequilibrium and haplotype diversity in a mestizo population from Guadalajara, Mexico. *Tissue Antigens* 2004;63:458-65.
14. Loeza F, Vargas-Alarcon G, Andrade F, Vergara Y, et al. Distribution of class I and class III MHC antigens in the Tarasco Amerindians. *Hum Immunol* 2002;63:143-8.
15. Hollenbach JA, Thomson G, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. HLA diversity, differentiation, and haplotype evolution in Mesoamerican natives. *Hum Immunol* 2001;62:378-90.
16. Chaturvedi U, Nagar R, Shrivastava R. Dengue and dengue haemorrhagic fever: implications of host genetics. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;47:155-66.
17. Howell WM, Jones DB. The role of human leukocyte antigen genes in the development of malignant disease. *Clin Mol Pathol* 1995;48:302-6.
18. Selvaraj P. Leading article role of Human Leucocyte Antigen

Cuadro 5. Frecuencia de loci tipos DQ y DB

<i>Locus</i>	<i>Frecuencia</i> <i>Nº = 80</i>	<i>Locus</i>	<i>Frecuencia</i> <i>Nº = 80</i>
DQB1*0201/DQB1*0202	0.025	DRB1*0101/DRB1*0404	0.0125
DQB1*0201/DQB1*0301	0.0375	DRB1*0101/DRB1*0801	0.0125
DQB1*0201/DQB1*0302	0.025	DRB1*0101/DRB1*0802	0.025
DQB1*0201/DQB1*0501	0.0125	DRB1*0101/DRB1*1102	0.0125
DQB1*0201/DQB1*0602	0.0125	DRB1*0101/DRB1*1302	0.0125
DQB1*0202/DQB1*0301	0.025	DRB1*0101/DRB1*1406	0.0125
DQB1*0202/DQB1*0302	0.0125	DRB1*0101/DRB1*1602	0.0125
DQB1*0301/DQB1*0301	0.0125	DRB1*0101/DRB1* <i>blanco</i>	0.0125
DQB1*0301/DQB1*0302	0.1125	DRB1*0102/DRB1*0411	0.0125
DQB1*0301/DQB1*0501	0.1	DRB1*0102/DRB1*1102	0.0125
DQB1*0301/DQB1*0602	0.025	DRB1*0102/DRB1*1301	0.0125
DQB1*0301/DQB1*0603	0.0125	DRB1*0102/DRB1*1406	0.0125
DQB1*0301/DQB1*0604	0.025	DRB1*0102/ <i>blanco</i>	0.0125
DQB1*0301/DQB1*0609	0.0125	DRB1*0103/DRB1*0301	0.0125
DQB1*0301/ <i>blanco</i>	0.0625	DRB1*0103/DRB1*0403	0.0125
DQB1*0302/DQB1*0303	0.0125	DRB1*0103/DRB1*0803	0.0125
DQB1*0302/DQB1*0402	0.05	DRB1*0103/DRB1*1301	0.0125
DQB1*0302/DQB1*0501	0.0625	DRB1*0201/DRB1*1402	0.0125
DQB1*0302/DQB1*0602	0.0125	DRB1*0301/DRB1*0401	0.0125
DQB1*0302/DQB1*0603	0.0125	DRB1*0301/DRB1*0404	0.0125
DQB1*0302/ <i>blanco</i>	0.0375	DRB1*0301/DRB1*0407	0.0125
DQB1*0303/DQB1*0602	0.0125	DRB1*0301/DRB1*0701	0.025
DQB1*0402/DQB1*0501	0.0375	DRB1*0301/DRB1*1104	0.0125
DQB1*0402/DQB1*0503	0.0125	DRB1*0301/DRB1*1501	0.0125
DQB1*0402/DQB1*0601	0.0125	DRB1*0301/DRB1*1602	0.0125
DQB1*0402/DQB1*0602	0.0625	DRB1*0302/DRB1*1502	0.0125
DQB1*0402/DQB1*0603	0.0125	DRB1*0401/DRB1*0407	0.0125
DQB1*0402/DQB1*0609	0.0125	DRB1*0401/DRB1*1103	0.0125
DQB1*0402/ <i>blanco</i>	0.0125	DRB1*0401/DRB1*1302	0.0125
DQB1*0501/DQB1*0603	0.025	DRB1*0402/DRB1*0701	0.0125
DQB1*0501/DQB1*0604	0.0125	DRB1*0404/DRB1*0701	0.0125
DQB1*0501/ <i>blanco</i>	0.025	DRB1*0404/DRB1*1103	0.0125
DQB1*0503/DQB1*0202	0.0125	DRB1*0404/DRB1*1301	0.0125
DQB1*0503/DQB1*0604	0.0125	DRB1*0404/DRB1*1303	0.0125
DQB1*0602/DQB1*0301	0.0125	DRB1*0404/DRB1*0407	0.0125
DQB1*0602/ <i>blanco</i>	0.0125	DRB1*0404/DRB1*0802	0.0125
DQB1*0603/ <i>blanco</i>	0.0125	DRB1*0404/DRB1*0804	0.0125
		DRB1*0404/DRB1*1001	0.0125
		DRB1*0404/DRB1*1302	0.0125
		DRB1*0404/DRB1*1501	0.025
		DRB1*0405/DRB1*1102	0.0125
		DRB1*0407/DRB1*0802	0.025
		DRB1*0407/DRB1*1102	0.0125
		DRB1*0407/DRB1*1402	0.025
		DRB1*0407/DRB1*1406	0.025
		DRB1*0411/DRB1*1001	0.0125
		DRB1*0701/DRB1*1104	0.0125
		DRB1*0701/DRB1*1401	0.0125

Cuadro 5. Frecuencia de loci tipos DQ y DB (continuación)

<i>Locus</i>	<i>Frecuencia</i> Nº = 80	<i>Locus</i>	<i>Frecuencia</i> Nº = 80
		DRB1*0701/DRB1*1406	0.0125
		DRB1*0701/DRB1*1501	0.0125
		DRB1*0802/DRB1*1301	0.0125
		DRB1*0802/DRB1*1401	0.0125
		DRB1*0802/DRB1*1402	0.0125
		DRB1*0802/DRB1*1501	0.0625
		DRB1*0802/blanco	0.0125
		DRB1*1001/DRB1*1101	0.0125
		DRB1*1101/DRB1*1201	0.0125
		DRB1*1101/DRB1*1302	0.0125
		DRB1*1101/DRB1*1406	0.0125
		DRB1*1103/DRB1*1301	0.0125
		DRB1*1104/DRB1*1402	0.0125
		DRB1*1104/DRB1*1406	0.0125
		DRB1*1301/DRB1*1401	0.0125
		DRB1*1301/blanco	0.0125
		DRB1*1302/DRB1*1602	0.0125
		DRB1*1303/DRB1*1501	0.0125
		DRB1*1304/DRB1*1501	0.0125
		DRB1*1406/DRB1*1602	0.0125
		DRB1*1501/DRB1*1602	0.0125
		DRB1*1501/blanco	0.0125

- (HLA) and non-HLA gens in susceptibility or resistance to pulmonary tuberculosis. *Ind J. Tub* 2002;47:133-8.
19. Alves C, Vieira N, Toralles MB, Lyra A. Human histocompatibility system association with gastrointestinal diseases. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2006;36:86-93.
 20. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;343:782-6.
 21. Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood* 2003;101:4233-44.
 22. Schoemans H, Theunissen K, Maertens J, Boogaerts M, et al. Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:83-93.
 23. Gorodezky, C. Bibliografía del XVI Curso teórico-práctico de genética molecular. 5-9. 2001.
 24. Sanchez-Mazas, S. HLA data analysis in anthropology: basic theory and practice. 16th European Histocompatibility Conference, Strasbourg, France. European Federation for Immunogenetics (EFI), Strasbourg, France. 2002;p. 68.
 25. Steinbrook R. The cord-blood bank controversies. *N Engl J Med* 2004;351:2255-7.
 26. Vargas-Alarcon G, Hernandez-Pacheco G, Zuniga J, Rodriguez-Perez JM, et al. Distribution of HLA-B alleles in Mexican Amerindian populations. *Immunogenetics* 2003;54:756-60.
 27. Alaez C, Infante E, Pujol J, Duran C, et al. Molecular analysis of HLA-DRB1, DQA1, DQB1, DQ promoter polymorphism and extended class I/class II haplotypes in the Seri indians from northwest Mexico. *Tissue Antigens* 2002;59:388-96.
 28. Hurley CK, Maiers M, Ng J, Wagage D, et al. Large-scale DNA-based typing of HLA-A and HLA-B at low resolution is highly accurate specific and reliable. *Tissue Antigens* 2000;55:352-8.
 29. Alaez C, Vazquez-Garcia MN, Gorodezky C. DQA1 and DQB1 promoter diversity and linkage disequilibrium with class II haplotypes in Mexican mestizo population. *Genes Immun* 2001;2:216-21.
 30. Vargas-Alarcon G, Gamboa R, Zuniga J, Hernandez-Pacheco G, et al. HLA-DR4 allele frequencies on indian and mestizo population from Mexico. *Hum Immunol* 2000;61:341-4.
 31. Vargas-Alarcon G, Hernandez-Pacheco G, Gamboa R, Zuniga J, et al. Polymorphism and distribution of HLA-DR2 alleles in Mexican populations. *Hum Immunol* 2001;62:286-91.