

Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud

(nombre del programa universitario de investigación de la Digi)

Caracterización alélica de los genes *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1* en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

nombre del proyecto de investigación

4.8.63.0.20

Partida presupuestaria

B17-2022

código del proyecto de investigación

Dirección de Investigación, Facultad de Ciencias Médicas

unidad académica o centro no adscrito a unidad académica avaladora

MSc Lilian Isabel Cayax Menchú  
Juan Carlos Barrios Menéndez  
César Camilo Carías Alvarado

nombre del coordinador del proyecto y equipo de investigación contratado por Digi

Guatemala 22/02/2023

lugar y fecha de presentación del informe final dd/mm/año

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

## **Autoridades**

Dra. Alice Burgos Paniagua

**Directora General de Investigación**

Ing. Agr. MARN Julio Rufino Salazar

**Coordinador General de Programas**

Dra. Hilda Elena Valencia de Abril, Ph.D.

**Coordinadora PUIIS - PUIEG**

## **Autores**

**Nombre del coordinador(a) del proyecto**

Dra. Lilian Isabel Cayax Menchú MSc.

## **Auxiliares de investigación**

Juan Carlos Barrios Menéndez

César Camilo Carías Alvarado

## **Colaboradores del proyecto de investigación**

Dra. Karla Odett Escobar Castro QB. PhD

Dr. Mynor Alberto Herrera Méndez MSc.

Universidad de San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación (Digi), 2022. El contenido de este informe de investigación es responsabilidad exclusiva de sus autores.

Esta investigación fue cofinanciada con recursos del Fondo de Investigación de la Digi de la Universidad de San Carlos de Guatemala a través de la partida presupuestaria 4.8.63.0.20 con código B17-2022 en el Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud.

Los autores son responsables del contenido, de las condiciones éticas y legales de la investigación desarrollada.

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-



*Universidad de San Carlos de Guatemala*  
*Dirección General de Investigación*



## 1 Índice general

2.	Resumen y palabras clave	5
3.	Introducción	6
4.	Planteamiento del problema	8
5.	Delimitación en tiempo y espacio	9
6.	Marco teórico	10
7.	Estado del arte	14
8.	Objetivos	15
9.	Hipótesis	16
10.	Materiales y métodos	16
11.	Resultados y discusión	24
12.	Referencias	33
13.	Apéndice	42
14.	Aspectos éticos y legales	46
15.	Vinculación	47
16.	Estrategia de difusión, divulgación y protección intelectual	47
17.	Aporte de la propuesta de investigación a los ODS	48
18.	Orden de pago final	48
19.	Declaración del Coordinadora del proyecto de investigación	49

20.	Aval del Director(a) del instituto, centro o departamento de investigación o Coordinador de investigación del centro regional universitario	49
21.	Visado de la Dirección General de Investigación	50

## 1.1 Índice de tablas

Tabla 1.	Datos demográficos de pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=50).	24
Tabla 2.	Frecuencias alélicas del gen <i>DRB1</i> en pacientes con lupus eritematoso sistémico y controles sanos.	25
Tabla 3.	Frecuencias alélicas del gen <i>DQB1</i> en pacientes con lupus eritematoso sistémico y controles sanos.	26
Tabla 4.	Desequilibrio de ligamiento en haplotipos de los genes <i>HLA-DRB1</i> y <i>HLA-DQB1</i> en pacientes con lupus eritematoso sistémico.	27
Tabla 5.	Frecuencias haplotípicas <i>DRB1-DQB1</i> en pacientes con lupus eritematoso sistémico y controles sanos.	28
Tabla 6.	Equilibrio de Hardy-Weinberg para los loci de <i>DRB1</i> y <i>DQB1</i> .	45

## 1.2 Índice de figuras

Figura 1.	Autorizaciones del Hospital Roosevelt para realizar la investigación, otorgada por el departamento de docencia e investigación.	46
-----------	---	----

## 2 Resumen y Palabras Clave

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica que afecta al tejido conectivo y puede presentarse en diversos órganos y sistemas. El sistema antígeno leucocitario humano (HLA), es un complejo proteico que participa en la respuesta inmunitaria, representando un factor en desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Los genes *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1* han sido asociados con el desarrollo del LES. Uno de los objetivos del estudio fue la caracterización alélica de los loci *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1* en 50 pacientes con diagnóstico de LES que son tratados en el Hospital Roosevelt, utilizando la técnica PCR-SSO, además se buscaba encontrar las asociaciones entre ciertos alelos y el desarrollo de LES. Los perfiles de *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1* fueron analizados en el software Arlequin v. 3.5 para determinar frecuencias alélicas, haplotípicas, y desequilibrio de ligamiento, que fueron comparadas con los datos previamente publicados de 127 personas sin LES representativos de Guatemala, utilizados como grupo control. Por último, los haplotipos *DRB1\*13-DQB1\*06* y *DRB1\*03:01-DQB1\*02* fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes de LES y fueron asociados al LES (H.F: 0.26, 0.12; OR: 7.28, 4.7; p=0.002, 0.014).

Palabras clave: sistema antígeno leucocitario humano (HLA), *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1*, inmunogenética, desequilibrio de ligamiento.

### Abstract and keywords

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that affects connective tissue and can be present in various organs and systems. The human leukocyte antigen (HLA) system is a protein complex that participates in the immune response, representing an important factor in autoimmune diseases. The *HLA-DRB1* and *HLA-DQB1* genes have been associated with the development of SLE. The aim of the study was the allelic characterization of the *HLA-DQB1* and *HLA-DRB1* loci in 50 patients diagnosed with SLE who are treated at the Roosevelt Hospital, using the PCR-SSO technique. The *HLA-DQB1* and *HLA-DRB1* profiles were analyzed using the Arlequin v. 3.5 to determine allele and haplotype frequencies, and linkage disequilibrium, which were compared with previously published data from 127 representative subjects from Guatemala, used as a control group. Finally, the

*DRB1\*13-DQB1\*06* and *DRB1\*03:01-DQB1\*02* haplotypes were significantly more frequent among SLE patients (H.F: 0.26, 0.12; OR: 7.28, 4.7; p=0.002, 0.014).

Keywords: human leukocyte antigen (HLA) system, *HLA-DQB1* and *HLA-DRB1*, immunogenetics, linkage disequilibrium.

### 3 Introducción

El sistema antígeno leucocitario humano (HLA), es un complejo proteico que participa en un gran número de funciones fisiológicas, entre ellas, la respuesta inmunitaria (Guerrero et al., 2015). Este complejo molecular es conocido por ser la región más variable del genoma humano, por lo que ha sido vinculado con un gran número de enfermedades (de Holanda et al., 2018). Del complejo, los genes que han sido mayormente estudiados para enfermedades autoinmunes son *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1* (Weyand et al., 1992). Es importante mencionar un factor en la herencia de estos genes, los genes de HLA presentan un fenómeno denominado desequilibrio de ligamiento, lo que hace complicado determinar cuáles son los genes específicos causantes de las diferentes enfermedades a las que ha sido asociado (Rullo & Tsao, 2013), por lo que también se ha optado a buscar asociaciones de haplotipos. El desequilibrio de ligamiento se refiere a la manera en la que algunos genes no se segregan independientemente (Griffiths et al., 2012). Entre estas enfermedades, se encuentran las enfermedades de origen autoinmune como lo es el lupus eritematoso sistémico (LES) (Bhallil et al., 2017; Xu & Yin, 2019).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta al tejido conectivo, presenta diversas manifestaciones clínicas, debido a que es un padecimiento que puede presentarse en diversos órganos y sistemas (Rahman & Isenberg, 2008). Es conocido por presentar autoanticuerpos que dan como resultado daño a órganos y sistemas (Niu et al., 2014). Sin embargo, definir el origen genético de esta enfermedad ha representado un gran problema para los médicos y científicos, ya que parece que se encuentran involucrados un gran número de genes, incluyendo los del complejo HLA (Guerra-Monroy & Sosa-Tordoya, 2020). A pesar de esto, existen algunos alelos de HLA que han sido fuertemente relacionados con el desarrollo de LES, habiéndose reportado una asociación con los

*HLA-DRB1\*03:01* y *HLA-DRB1\*15:01* (Barcellos et al., 2009). Además, parecen estar involucrados otros alelos como *HLA-DRB1\*08:01* y *HLA-DRB1\*14:01* (Remuzgo-Martínez et al., 2021). Debido al desequilibrio de ligamiento, los alelos *HLA-DRB1* se encuentran asociados con los alelos de la clase II loci *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*, siendo el alelo *HLA-DQA1\*02:01* el mayormente asociado con el LES (Morris et al., 2012; Niu et al., 2014), por lo que es importante estudiarlos en conjunto y la manera en la que sus haplotipos son heredados en las diferentes poblaciones. Sin embargo, es conocido que la frecuencia en la que se presentan estos alelos, depende de gran manera de la raza y la ubicación geográfica (Lee et al., 2015). En diferentes partes del mundo, la enfermedad de LES ha sido asociada con diferentes variantes del HLA, habiéndose estudiado poblaciones europeas, africanas, asiáticas y latinoamericanas, presentándose asociaciones con diferentes alelos de *HLA-DRB1* (Shimane et al., 2013). Específicamente para los latinos, los alelos que parecen estar relacionados con el LES, son *HLA-DRB1\*08:02* y *HLA-DRB1\*03:01*, difiriendo de los reportes de las demás poblaciones (Castaño-Rodríguez et al., 2008; Shimane et al., 2013).

En este estudio, se analizaron los diferentes polimorfismos de los alelos de *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1* encontrados en un grupo de pacientes con diagnóstico de LES, buscando una asociación de dichos alelos con esta enfermedad. Esto se realizó por medio de la técnica PCR-SSO en la plataforma Luminex, con la que se obtuvieron los alelos *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1* de cada paciente. Además, se emplearon datos obtenidos de individuos guatemaltecos considerados libres de LES para ser utilizados como controles. Estos fueron analizados a partir de muestras sanguíneas y empleando la misma metodología propuesta en este protocolo. De esta manera se evaluó la existencia de diferencias entre las frecuencias de los alelos de *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1*, entre las poblaciones sanas y con LES. Por último, se realizaron análisis genéticos de desequilibrio de ligamiento y de equilibrio de Hardy-Weinberg para conocer la manera en la que se comportan estos alelos en la población guatemalteca.

## 4 Planteamiento del Problema

En Latinoamérica, 9 de cada 10,000 personas presenta lupus eritematoso sistémico, el cual afecta principalmente a las mujeres (Gaviria et al., 2018). Esta enfermedad presenta varias características que han dificultado definir precisamente su origen y etiología, por lo que los estudios moleculares están

siendo útiles para establecer asociaciones con algunas variantes genéticas (Shimane et al., 2013). Es una de las enfermedades crónicas más frecuentes y es un problema creciente en países europeos y latinoamericanos (Zamorano et al., 2014). Actualmente se desconoce mucho de la etiología de la enfermedad, sin embargo, se ha logrado determinar que tanto factores ambientales, como genéticos están asociados a esta enfermedad (Tsokos, 2011; van Drongelen & Holoshitz, 2017). Dentro de los factores genéticos, el más relevante y significativo para la enfermedad es el complejo de genes del antígeno leucocitario humano (HLA), en particular los genes *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1*, los cuales han sido asociados al desarrollo de esta enfermedad (Gregersen & Winchester, 1987; Enríquez-Mejía, 2013; van Drongelen & Holoshitz, 2017). En poblaciones europeas, asiáticas y nativo americanas, se ha podido realizar una caracterización alélica para ambos genes en pacientes con lupus eritematoso. Adicional a esto se ha determinado cuáles de los alelos de estos genes están relacionados a una mayor susceptibilidad y cuales presentan un factor de protección para esta enfermedad (Fernando et al., 2008; Ferucci et al, 2005; Castaño-Rodríguez et al., 2008; Cabrera-Calzadilla et al., 2018). Sin embargo, en Guatemala no se ha realizado una caracterización alélica de los genes *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1* en pacientes con diagnóstico de LES y se cuenta con reducida información epidemiológica, específica para el país. Únicamente existen datos para algunos países latinoamericanos que reportan la prevalencia del LES (García et al., 2016). La caracterización genética de los pacientes diagnosticados con LES es de suma utilidad para la aplicación de tratamientos, dado que se ha descrito que las variantes genéticas, se encuentran relacionados con la manera en la que estos reaccionan a los tratamientos. Los siguientes alelos han sido asociados con resistencia a fármacos: *HLA-DRB1\*04* y *DRB1\*1112* (Yang et al., 2020), siendo este estudio un primer paso para el avance para la medicina de precisión en el país. También es importante mencionar que, algunos alelos de *HLA-DRB1* y *DQB1*, han sido asociados con el desarrollo de lupus nefritis, aportando así a la medicina preventiva de los pacientes con LES (Foschi et al., 2019). Asimismo, al ser una enfermedad difícil de diagnosticar y subdiagnosticada, por lo que, los marcadores moleculares representan una herramienta muy útil para el diagnóstico de estas enfermedades (Bermúdez et al., 2016). Por lo tanto, es necesario poder realizar estudios donde se pueda determinar el perfil inmunogénico de pacientes con LES acorde a los genes

*HLA-DRB1* y *HLA-DQB1* para inferir el comportamiento de estas enfermedades en la población guatemalteca.

## 5 Delimitación en Tiempo y Espacio

### 5.1 Delimitación en tiempo

El trabajo fue realizado de febrero 2022 a enero 2023.

### 5.2 Delimitación espacial

El trabajo se realizó en el Hospital Roosevelt, un hospital de tercer nivel de atención, ubicado en la zona 11 de la Ciudad de Guatemala.

## 6 Marco Teórico

### Sistema del Antígeno Leucocitario Humano (HLA)

El sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) cuenta con un rol importante en la regulación de la función inmune del organismo. Los genes del HLA se encuentran localizados en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), localizado en el cromosoma 6p21.3, y pueden presentar un alto nivel polimórfico y estar sujetos a desequilibrio de ligamiento. Los genes del CMH se dividen en tres clases: la Clase I altamente polimórfica que presenta los genes clásicos *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*, y los no clásicos *HLA-E*, *HLA-F* y *HLA-G* los cuáles poseen polimorfismo limitado; la Clase II que presenta los genes *HLA-DP $\alpha$ 1*, *HLA-DP $\beta$ 1*, *HLA-DQ $\alpha$ 1*, *HLA-DQ $\alpha$ 2*, *HLA-DQ $\beta$ 1*, *HLA-DQ $\beta$ 2*, *HLA-DR $\alpha$* , *HLA-DR $\beta$ 1*, *HLA-DR $\beta$ 2*, *HLA-DR $\beta$ 3*, *HLA-DR $\beta$ 4* y *HLA-DR $\beta$ 5* involucrados en el procesamiento y presentación de antígenos; finalmente la Clase III que presenta genes involucrados en la respuesta inflamatorio y la maduración de leucocitos. Las proteínas de la Clase I se expresan en la superficie de todas las células nucleadas y están conformadas por una cadena pesada transmembrana con tres dominios extracelulares y una cadena ligera que une la cadena pesada a la membrana citoplasmática. Por su parte, la expresión de las proteínas de la Clase II se encuentra limitada a células inmunes específicas como células B, células T activadas, macrófagos, células dendríticas y epitelio del timo. Además, se encuentran conformadas por una cadena alfa y una beta, y cada una de ellas posee dos dominios extracelulares. Las moléculas de HLA interactúan con los receptores de las células T en el timo para modular la respuesta inmune y determinar aquellas células que son reconocidas como

propias del organismo (Dendrou et al., 2018; Klein & Sato, 2000; Madden & Chabot-Richards, 2019; Mosaad, 2015). La nomenclatura actual para HLA incluye campos numéricos basados en la secuencia de ADN obtenida: grupo alélico o de antígeno, la secuencia de aminoácidos específica del alelo, presencia de polimorfismos sinónimos y diferencias en regiones no codificantes. A ello se le agrega un asterisco cuando el alelo ha sido determinado con metodología molecular (Marsh et al., 2010).

## **Lupus eritematoso sistémico**

El lupus eritematoso sistémico (LES) consiste en una enfermedad autoinmune en la que órganos, tejidos y células son dañadas por la adhesión de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Un 90% de los casos de lupus corresponden a mujeres en edad reproductiva, no obstante, la predisposición a la enfermedad existe en todos los sexos, edades y grupos étnicos (Enríquez-Mejía, 2013). El lupus posee un número diverso y dispar de manifestaciones clínicas producto del gran número de órganos y tejidos a los que afecta. Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad son: eritema malar, lesiones discoides, lesiones cutáneas subagudas, fotosensibilidad, aftas orales, artritis, serositis, nefropatía, afectación neurológica, trombocitopenia, anemia hemolítica, fiebre, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, trombosis, miositis, afectación pulmonar, corea, síndrome seco y poliadenia (Cervera et al., 2003). En Guatemala, las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad reportadas son la artritis, eritema malar, fotosensibilidad, proteinuria, piuria, vasculitis, pleuropericarditis, malestar general, fatiga, alopecia, anorexia, fiebre y complicaciones hematológicas y renales (Citalán et al., 2011; Leonardo, 2012). Además, manifestaciones neurológicas de la enfermedad que han sido reportadas son la cefalea, polineuropatía, trastorno convulsivo, trastorno del estado de ánimo, estado confusional agudo (Castellanos, 2014).

Epidemiológicamente hablando, dado que el LES es una enfermedad que afecta de manera diferente a las distintas razas, su incidencia y prevalencia a nivel mundial ha sido muy complicada de calcular. Se estima que su incidencia mundial se encuentra entre 0.3 y 23.7 casos por cada 100,000 personas, manteniendo una prevalencia mundial de entre 6.5 y 178.0 casos por cada 100,000 personas (Pons-Estel et al., 2017). El LES es una enfermedad que afecta en una proporción mucho mayor a las poblaciones adultas, calculando menos de 1 caso por cada 100,000 niños (Barsalou et al., 2013). Asimismo, se conoce que la prevalencia es mucho mayor en las mujeres, reportándose ratios de hasta

9:1 al compararse con los hombres (Stefanidou et al., 2011). Además, se ha demostrado que la sintomatología varía entre los dos géneros. Donde las mujeres presentan en mayor frecuencia alopecia, úlceras orales, fotosensibilidad y sarpullidos, de forma que los hombres suelen presentar de mayor forma enfermedad renal, linfopenia, fiebre e hipertensión (Tan et al., 2012). Como se mencionó anteriormente, la raza es un factor muy importante en el desarrollo de esta enfermedad. La poblaciones denominadas como Amerindias han sido asociadas con presentar una mayor frecuencia de alelos que han sido mayormente asociados con LES, las poblaciones Africanas y Americanas presentan daño renal en mayor frecuencia y las poblaciones europeas son las de menor riesgo (Sanchez et al., 2010).

## **Loci HLA-DQB1 y HLA-DRB1 y lupus eritematoso sistémico**

Los factores genéticos y la etnia son importantes en la susceptibilidad a LES. De tal manera, los genes *HLA-DRB1* y *HLA-DRB* de la Clase II han sido asociados con el desarrollo del LES, así como sus polimorfismos y la variación que existe entre las diferentes poblaciones y etnias del mundo (Enríquez-Mejía, 2013). Un estudio llevado a cabo en Bolivia reportó que los alelos *HLA-DRB1*\*03:01, \*04:04, \*09:01 y *HLA-DQB1*\*03:03, \*02:01 representan un riesgo para padecer la enfermedad (Cabrera-Calzadilla et al., 2018). Un metaanálisis llevado a cabo en el 2008 y que estudió 747 casos de pacientes latinoamericanos en Brasil, México, EEUU y Colombia, concluyó en que la susceptibilidad a LES se encuentra asociada a los grupos *HLA-DR2* y *HLA-DR3*. Así mismo, fue el alelo *HLA-DRB1*\*03:01 (OR: 2.14; 95% CI: 1.28-3.56) el que presentó la mayor asociación entre los demás de ambos grupos, siendo considerado, junto al haplotipo *HLA-DR3-DQ2*, como factores de riesgo de la enfermedad (Castaño-Rodríguez et al., 2008).

## **Principio de Hardy-Weinberg**

El principio de Hardy-Weinberg (HW) permite explicar el por qué una población se mantiene en equilibrio genético, sus frecuencias alélicas y genotípicas no varían de una generación a otra y por lo tanto no evoluciona con respecto al locus estudiado. El principio de HW explica varios conceptos genéticos como el que al estudiar una población que es grande el proceso de la herencia no causa por sí mismo cambios en las frecuencias alélicas, los alelos dominantes no necesariamente son más comunes que los recesivos, entre otros (Solomon et al., 2013). El principio de HW establece 2 postulados fundamentales: 1) las frecuencias genotípicas se expresan como una función simple de las

frecuencias alélicas después de un evento de apareamiento aleatorio, dicho implica que las características genéticas de las poblaciones pueden ser descritas como las frecuencias alélicas en lugar de matrices con todos los genotipos posibles; y 2) las frecuencias genotípicas y alélicas permanecerán constantes a lo largo del tiempo cuando haya ausencia de fuerzas evolutivas como la selección natural, deriva genética, mutación y migración (May, 2004; Waples, 2015). El principio de HW es utilizado como un modelo nulo para evaluar los mecanismos del cambio evolutivo en poblaciones que presentan reproducción sexual (Griffiths et al., 2012).

## **Desequilibrio de ligamiento**

El desequilibrio de ligamiento (LD, por sus siglas en inglés) consiste en la asociación no aleatoria entre los alelos de dos loci. El LD funciona como un indicador con el cual es posible conocer las fuerzas de la genética de poblaciones que estructuran el genoma de los organismos (Griffiths et al., 2012). Así mismo, el LD es utilizado para entender el pasado evolutivo y los distintos eventos demográficos, realizar el mapeo de genes que se encuentran asociados a caracteres cuantitativos y a enfermedades hereditarias, y para comprender la evolución de un grupo de genes determinado. El análisis de LD también provee información sobre eventos pasados y restringe las potenciales respuestas a la selección natural y artificial, como principales responsables. El LD refleja a lo largo de un genoma toda la historia poblacional, el sistema de reproducción y los distintos parones de subdivisión geográfica existentes; por otro lado, en cada región de un genoma el LD refleja la historia de la selección natural, la conversión de genes, las mutaciones y otras fuerzas evolutivas que causan el cambio en las frecuencias de los genes (Slatkin, 2008; Wall & Pritchard, 2003; Zhao et al., 2007). Es decir que la aparición excesiva de ciertos haplotipos en una población significa que ambos alelos son heredados en conjunto (Nepom, 2010). En el caso de HLA se conoce que los genes *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1* presentan desequilibrio de ligamiento (Cabrera-Calzadilla et al., 2018). Sin embargo, es necesario conocer cuáles son los haplotipos que se encuentran mayormente asociados al LES en nuestra población de estudio.

## **Haplotipos HLA**

En la genética clínica la reconstrucción de haplotipos es de utilidad para la determinación de haplotipos asociados a las enfermedades (Mitsui et al., 2020). Los genes del sistema HLA se heredan

conjuntamente de generación en generación, contando con una baja probabilidad de recombinación. A dichos conjuntos de genes se les conoce como haplotipos y son definidos analizando la herencia de los alelos en familias. Cuando los haplotipos son conservados entre individuos no relacionados de un grupo humano y un periodo de tiempo determinados, se obtiene un estado de estabilidad genética, el cual permite que diferentes grupos humanos cuenten con haplotipos de HLA distintos, característicos y específicos a las relaciones de ancestría (Barquera & Granados, 2013; Yunis et al., 2005). Como parte de un estudio realizado en Marruecos, se encontró que el haplotipo mayormente encontrado en pacientes con LES es *HLA-DRB1\*15-DQB1\*06*, haplotipo que ha sido asociado con LES en otras regiones del mundo como América, China y Arabia Saudita (Bhallil et al., 2017).

## 7 Estado del Arte

Alrededor del mundo, se están realizando numerosos estudios que buscan establecer la relación entre los diferentes alelos del complejo HLA y la susceptibilidad de desarrollar LES (García-Silva et al., 2021; Selvaraja et al., 2021). Se están encontrando diferencias en cuanto a la etnia, el género y la edad en la que se desarrolla la enfermedad (Domínguez et al., 2020; Rasouli-Saravani et al., 2021). Además, se está estudiando la relación entre las diferencias alélicas del complejo HLA y la susceptibilidad a desarrollar complicaciones, como la nefritis lúpica (Parikh et al., 2020). Por otro lado, se encuentran estudios de años recientes, que buscan establecer una relación entre el LES y factores ambientales, que afecten en la expresión de los genes relacionados con el complejo HLA (Bae & Lee, 2021). Entre los factores ambientales, se toman en cuenta factores de riesgo, tales como el consumo de tabaco y otras sustancias nocivas que han sido relacionados con el desarrollo de otras enfermedades (Cui et al., 2020). También, se han realizado estudios acerca del desarrollo de LES debido al consumo no controlado de fármacos (Rubin, 2021). Incluso se pueden encontrar estudios que relacionan el desarrollo de LES en madres, que puede llevar como consecuencia el aumento del riesgo de que su descendencia presente un espectro autista (Zhu et al., 2020). Como otro punto, se están explorando las relaciones entre otros genes y proteínas que participan en la respuesta inmune como posibles factores de susceptibilidad ante el LES, como el estudio de Liu y colaboradores (2021), que menciona que los diferentes polimorfismos de la interleucina-6, representan distinto nivel de riesgo para el desarrollo de LES. También, se están buscando padecimientos que puedan desencadenar al desarrollo de LES, tal

es el caso del estudio en el que se relaciona la endometriosis en pacientes de China como un factor de riesgo ante esta enfermedad (Lin et al., 2020). Asimismo, se realizó un estudio en el que varios pacientes que habían sido infectados por el virus del Zika, desarrollaron LES (Amaral et al., 2020).

## 8 Objetivos

### 8.1 Objetivo general

Caracterizar la frecuencia de los alelos de *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1* en pacientes con lupus eritematoso sistémico y personas sin la enfermedad en el Hospital Roosevelt.

### 8.2 Objetivos específicos

- 8.2.1 Identificar los alelos de *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1* que se presentan en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.
- 8.2.2 Conocer las frecuencias de los alelos de *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1* que se presentan en los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.
- 8.2.3 Definir la asociación de los alelos de *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1* con el desarrollo de lupus eritematoso sistémico.
- 8.2.4 Establecer los haplotipos de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, según los alelos de *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1*.

## 9 Hipótesis

No aplica

## 10 Materiales y métodos

### 10.1 Enfoque de la investigación.

Cuantitativo.

### 10.2 Métodos

El tamaño de la muestra se decidió por conveniencia, la selección de los participantes se hizo al azar, tomando como marco muestral la lista de pacientes registrados con diagnóstico de LES. Se identificó

a los pacientes que potencialmente podrían participar en la investigación, fueron contactados al momento que tuvieron su cita de rutina con su médico reumatólogo y por medio de un consentimiento informado, se les solicitó participar. Se llevó a cabo la recolección de 5 cc de sangre periférica de 50 pacientes con LES que acudieron a control rutinario de la consulta de reumatología del Hospital Roosevelt durante los meses de abril y julio del año 2022. La muestra fue tomada por un químico biólogo y colocada en un tubo de recolección de sangre con EDTA. Únicamente se utilizaron las muestras de los pacientes que aceptaron participar en el estudio, posterior a la realización de una entrevista con los pacientes en la que se explicaron todos los términos y condiciones del estudio.

Para los análisis genéticos y moleculares, se utilizó la técnica PCR-SSO en la plataforma Luminex. Esto se realizó empleando los termocicladores que se encuentran en el Laboratorio de Inmunogenética del Hospital Roosevelt y empleando cebadores específicos para los loci de interés. El instrumento utilizado para tipificar los alelos de *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1*, fue el LabScan 100/200 System. Los kits con los cuales se realizaron el procesamiento de las muestras son los LabType™SSo Class II Locus DQ typing test – 20 test y Kit LabType™SSo Class II Locus DR typing test – 20 test, para llevar a cabo la genotipificación de ambos genes para cada muestra. Estos kits cuentan con los reactivos para la tipificación de los locus *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1*.

Las frecuencias de los alelos de *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1*, de los 50 pacientes diagnosticados con LES fueron comparadas con las frecuencias alélicas de 127 sujetos sanos, previamente publicadas (Escobar-Castro et al., 2022) que representan a la población mestiza de Guatemala. Por último, se realizaron los análisis comparativos que permitieron establecer asociaciones entre los diferentes alelos de HLA con el LES en pacientes guatemaltecos.

### **10.3 Recolección de información.**

50 pacientes que visitaron el área de reumatología y nefrología entre los meses de abril y julio del año 2022 del Hospital Roosevelt y que presentaron un diagnóstico previo de LES, fueron incluidos en el estudio. A todos los pacientes que entraron al estudio, se les leyó un consentimiento informado en el que se les explicaron los objetivos y procedimientos del estudio y en el cual los pacientes autorizaron participar en la entrevista, la toma de una muestra de sangre periférica y el uso de sus datos para ser analizados y posteriormente publicados (Apéndice 1). Seguido a esto, los pacientes fueron

entrevistados de manera privada. Una copia del consentimiento fue entregada al paciente y otra fue conservada y resguardada por el equipo de investigación. La entrevista fue realizada por un auxiliar de investigación. A los pacientes se les asignó un código de identificación para mantener el anonimato y la confidencialidad durante el estudio. El estudio fue totalmente voluntario por lo que los pacientes tuvieron la libertad de retirarse del mismo en el momento que así lo hayan deseado. Durante la entrevista se tomó una hoja de datos en la que se incluyeron algunos datos demográficos y clínicos relacionados con el diagnóstico de la enfermedad (Apéndice 2).

En condiciones asépticas y haciendo uso de buenas prácticas clínicas, se tomaron 10 mililitros de sangre periférica, empleando una jeringa de extracción de 10 mililitros. La sangre extraída fue depositada en un tubo con EDTA y almacenada a -20 C hasta el momento de la extracción de ADN. Posteriormente se realizó la extracción de ADN por medio de un sistema automatizado, utilizando el equipo automatizado MagnaPure 24® Roche diagnostics. A partir del ADN extraído, se realizó un PCR de punto final, específico para los loci *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1*. Para el análisis del perfil de HLA, se empleó la técnica conocida como PCR-SSO Sondas de secuencia de oligonucleótidos. Para ello, se desnaturalizan los amplicones y se neutraliza la solución. Seguido a esto, se hibridaron con sondas de ADN complementarias conjugadas con microesferas que presentan diferente fluorescencia. El instrumento LabScan 100, fue utilizado para la identificación de la fluorescencia de cada microesfera, luego de ser etiquetadas con un reactivo denominado estreptavidina- ficoeritrina (SA-PE, por sus siglas en inglés). Se detectó la intensidad de la fluorescencia, dependiendo de cuántos fragmentos de ADN se unieron a las microesferas. A partir de esto, el software es capaz de genotipificar el HLA de cada muestra. Todo el análisis genético y molecular se realizó en el Laboratorio de Inmunogenética del Hospital Roosevelt.

Para realizar la comparación entre el grupo de pacientes lúpicos de este estudio se usó como control datos previamente publicados de pacientes guatemaltecos sin diagnóstico de LES.

Es decir, durante este proyecto se procesaron únicamente muestras de pacientes con LES, aunque en los análisis estadísticos se incluyeron los datos de personas sin LES.

Únicamente el equipo de investigadores tuvo acceso al manejo de muestras, resultados y datos generados durante el desarrollo del presente proyecto. Las muestras no serán utilizadas en futuros estudios y por medio del consentimiento informado se solicitó la autorización de uso de resultados en

futuras investigaciones. Al momento que la Dirección General de Investigación apruebe el informe final de la investigación, las muestras de sangre y ADN serán descartadas por medio de incineración, servicio proveído por Ecotermo. Por su parte, los consentimientos informados y las entrevistas serán destruidos al momento que sea posible realizar la publicación científica de nuestro proyecto.

Población de estudio: pacientes con diagnóstico de LES en Guatemala basado en la actualización de 1997 de los criterios del American College of Rheumatology (ACR) de 1982 para la clasificación del LES.

Muestra: a conveniencia de 50 pacientes con diagnóstico de LES que se presentaron al área de reumatología del Hospital Roosevelt, seleccionados aleatoriamente.

Criterios de inclusión: pacientes que presentaron un diagnóstico de LES y que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de no inclusión: pacientes que presentaron un diagnóstico de LES y no aceptaron participar en el estudio.

Instituciones participantes: Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Laboratorio de Inmunología del Hospital Roosevelt, MSPAS.

## **10.4 Técnicas e instrumentos.**

### **10.4.1 Consentimiento informado**

Previo aval de Comité de Ética Independiente del Hospital Roosevelt, aval número 38/165/4, se diseñó un consentimiento informado el cual se entregó a los pacientes diagnosticados con LES que visitaron el área de reumatología del Hospital Roosevelt y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, se les explicaron todos los términos y condiciones de su inclusión en la investigación, dándoles a conocer las bases científicas y éticas del estudio por medio de la lectura de un consentimiento informado de investigación y, al otorgar su consentimiento, estos fueron entrevistados. Los pacientes que dieron su consentimiento y accedieron a entrar al estudio firmaron una copia del consentimiento informado y otra copia le fue dada al paciente (Apéndice 1). La entrevista y toma de datos fue realizada exclusivamente a los pacientes que accedieron voluntariamente a participar en la investigación, el auxiliar de investigación llenó una hoja de datos generales obtenidos durante la entrevista al paciente.

## **10.4.2 Entrevista**

La entrevista fue realizada posterior al momento en el que el paciente otorgó su consentimiento para participar en el estudio. En esta entrevista se incluyeron datos demográficos e información relacionada con su enfermedad. Los datos fueron anotados en una hoja de toma de datos (Apéndice 2).

## **10.4.3 Toma de muestra sanguínea**

La muestra sanguínea fue tomada por un químico biólogo. En condiciones asépticas y haciendo uso de buenas prácticas clínicas, se tomarán 5 mililitros de sangre periférica, empleando una jeringa de extracción. La sangre extraída fue guardada en un tubo con EDTA para su almacenamiento hasta el momento de la extracción de ADN.

## **10.4.4 Extracción de ADN**

La extracción de ADN se realizó de manera automatizada por medio del sistema de extracción MagNA Pure 24 System de la empresa Roche Diagnostics. Este sistema emplea el kit de extracción de ADN MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I. Se programó el protocolo de extracción a partir de sangre completa con un volumen de 50  $\mu$ l de ADN eluido. Para preparar el sistema de extracción se colocó el número necesario de tubos de eluido en el sistema, el rack con las muestras, el rack con las perlas magnéticas de extracción y los consumibles necesarios. Los consumibles y reactivos utilizados fueron: piercing tools, puntas de pipeta, perlas magnéticas, proteinasa K, buffer de lisis, buffer de lavado y buffer de elusión. Dichos consumibles y reactivos se encuentran incluidos en el kit de extracción de ADN MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I. Para iniciar la extracción, se colocaron las muestras de sangre en tubos etiquetados con un código de barras, que permite su reconocimiento por el sistema. Estas se colocaron en los racks de las muestras y al haber posicionado todos los consumibles y reactivos necesarios, se puso en funcionamiento el protocolo de extracción del sistema MagNA Pure 24 System, previamente seleccionado. Al ser un sistema de extracción automatizada, el usuario no tuvo que intervenir en ningún momento de la extracción. Al concluir la extracción automatizada, se obtuvieron 50  $\mu$ l de ADN eluidos en las tiras de tubos de eluido. El ADN obtenido se almacenó a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

## **10.4.5 Preparación de las muestras y el equipo**

Durante la tipificación de HLA, se programaron los instrumentos antes de iniciar el procesamiento de la muestra. En el analizador LABScan TM 100 se programó el procedimiento de puesta en marcha. Seguido a esto, se estableció un protocolo de incubación a 60°C haciendo uso de un termociclador. Simultáneamente, se preparó un baño de hielo triturado (añadiendo una pequeña cantidad de agua para permitir que la bandeja de PCR se pare directamente sobre hielo). Seguidamente, se descongelaron el D-Mix y la muestra de ADN. Para homogeneizar se realizó un breve vortex. Los reactivos (excepto la botella SA-PE 100x) fueron retirados de la refrigeradora y se colocaron a temperatura ambiente para poder ser utilizados. Como último paso, antes de iniciar el procesamiento de la muestra, se mezcló a fondo todo el volumen de buffer de hibridación y toda la mezcla de microesferas en un tubo limpio; protegiéndolos de la luz.

## **10.4.6 Amplificación y desnaturalización**

El primer paso fue la preparación de los reactivos de amplificación. El descongelamiento de los reactivos se realizó sobre hielo para mantener su estabilidad. Para cada reacción de amplificación se emplearon 2 µl de ADN extraído por cada muestra. En un tubo de microcentrífuga se colocaron 4 µl de Primer mix, 13 µl de D-Mix y 1 µl de taq polimerasa por cada muestra. Los reactivos fueron mezclados gentilmente para homogeneizar la mezcla. Además, se añadieron 18 µl del master mix a cada pozo por muestra de ADN y 2 µl de ADN extraído. Se cubrió la bandeja de PCR y se colocó dentro del termociclador. La amplificación, inició por la desnaturalización del ADN con un ciclo a 95°C por 10 minutos. Seguido a esto, se mantuvo la temperatura a 95°C por 10 minutos y luego, a 58°C durante 10 minutos. Esto se repitió durante 45 ciclos. Por último, se llevó a 38°C por 5 segundos y con esto se concluyó la amplificación. Para la desnaturalización del ADN, se utilizó una nueva placa de PCR en la que se añadieron 5 µl de ADN amplificado de cada muestra, sumado a 2.5 µl de buffer de desnaturalización. Se mezcló la placa. Seguido a ello, se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Como siguiente paso, se colocaron 5 µl de

buffer de neutralización en cada pozo, esto se mezcló hasta obtener un color amarillo claro y se colocó en un baño de hielo.

#### **10.4.7 Hibridación, lavado y etiquetado**

Utilizando la misma placa de PCR del paso anterior, se colocaron 38 µl de mezcla de hibridación en cada pozo con ADN amplificado, desnaturalizado y neutralizado. Se cubrió la bandeja y se realizó un vortex. Así mismo, se colocó en el termociclador para su incubación a 60°C durante 15 minutos. Posteriormente, se añadieron 100 µl de Wash Buffer, se cubrió la placa y se realizó una centrifugación a 1000 gravedades durante 5 minutos. El sobrenadante fue descartado y se volvió a agregar Wash Buffer, se realizó una nueva centrifugación a 1000 g por 5 minutos y se descartó el sobrenadante. Dicho paso se repitió hasta concluir con 3 lavados. Durante la última centrifugación, se preparó el 1X SA-PE y se dejó reposar a temperatura ambiente. 50 µl de SA-PE fueron añadidos a cada pozo, se taparon y homogeneizaron. Al mezclar la muestra, se colocó en incubación a 60°C durante 5 minutos. Al concluir la incubación, se agregaron 100 µl de Wash Buffer a cada pozo. Se realizó una nueva centrifugación a 1000 g por 5 minutos y se descartó el sobrenadante. Se añadió nuevamente un total de 80 µl de Wash Buffer y se transfirió a una microplaca que para ser introducida al instrumento LabScan 100, el cual realizó la genotipificación de los alelos de HLA que presenta cada muestra.

#### **10.4.8 Procesamiento y análisis de la información.**

Las frecuencias de los alelos obtenidos fueron analizadas con el software Xponent® y el software HLA Fusion 4.1®. Una vez determinado molecularmente el perfil *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1* de la muestra, este fue analizado con el software Arlequin v. 3.5 para determinar frecuencias alélicas, haplotípicas y equilibrio de Hardy-Weinberg. A partir de los análisis de Hardy-Weinberg y

desequilibrio de ligamiento se obtuvieron los haplotipos más relevantes que se encuentran asociados a LES.

Para establecer una correlación entre los diferentes alelos de los genes *HLA-DQB1* y *HLA-DRB1* con el LES se utilizó la prueba de Chi-cuadrado con significancia de  $p= 0.05$ . Para este análisis se utilizó el paquete epiR del programa RStudio v. 1.4 (RStudio Team, 2015).

Para la determinación de los haplotipos más asociados con LES se realizó una prueba de desequilibrio de ligamiento por medio del software Arlequin v. 3.5. con el fin de reportar los haplotipos encontrados con mayor frecuencia en los pacientes diagnosticados con LES en Guatemala.

## 11 Resultados y discusión

### 11.1 Resultados

Se estudió un grupo de 50 pacientes guatemaltecos con lupus eritematoso sistémico, compuesto por una mayor cantidad de pacientes femeninas, de etnia mestiza y procedentes de la región metropolitana del país. También fueron encontradas pacientes de etnia maya y Xinka. Además, los pacientes de LES presentaron una media de edad de 36.3 años. (Tabla 1).

**Tabla 1**

*Datos demográficos de pacientes con lupus eritematoso sistémico (n=50)*

<b>Edad</b>	$\bar{x}$	<b>Rango</b>
	36.3	(13-67)
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	2	4
Femenino	48	96
<b>Etnia</b>		
Mestiza	43	86
Maya	6	12
Xinka	1	2
<b>Procedencia</b>		
Región Metropolitana	24	48
Región Central	8	16
Región Suroriente	5	10
Región Nororiente	5	10
Región Suroccidente	5	10
Región Verapaz	2	4
Región Petén	1	2

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

Un total de 15 grupos alélicos para el gen *DRB1* fueron encontrados entre los pacientes de LES. Los alelos *HLA-DRB1\*07* y *DRB1\*08*, mostraron los mayores OR (2.702 (1.062-6.876); 2.430(1.218-4.811)), siendo más comunes entre pacientes con LES, presentándose como alelos de riesgo ( $p=0.04$ ;  $p=0.01$ ). El alelo *DRB1\*04* es el más frecuente en ambos grupos.

**Tabla 2**

*Frecuencias alélicas del gen DRB1 en 50 pacientes con lupus eritematoso sistémico y controles sin LES*

<b>Alelo DRB1</b>	<b>LES (2n=100)</b>	<b>Controles sin LES (2n = 254)</b>	<b>OR (95%CI)</b>	<b>P</b>
<b>*01</b>	2 (0.0200)	19 (0.0748)	0.252 (0.057-1.104)	0.076
<b>*03:01</b>	7 (0.0700)	12 (0.0472)	1.529 (0.545-3.968)	0.552
<b>*04</b>	31 (0.3100)	99 (0.3898)	0.705 (0.426-1.149)	0.200
<b>*07</b>	10 (0.1000)	10 (0.0394)	2.702 (1.062-6.876)	0.048
<b>*08</b>	18 (0.1800)	21 (0.0827)	2.430 (1.218-4.811)	0.014
<b>*10</b>	0 (0)	3 (0.0118)	0	0.654
<b>*11</b>	4 (0.0400)	11 (0.0433)	0.943 (0.248-2.877)	1
<b>*12</b>	1 (0.0100)	3 (0.0118)	0.919 (0.031-8.030)	1
<b>*13</b>	12 (0.1200)	33 (0.1299)	0.920 (0.436-1.826)	0.940
<b>*14:01</b>	0 (0)	1 (0.0039)	0	1
<b>*14:02</b>	2 (0.0200)	9 (0.0354)	0.588 (0.081-2.386)	0.735
<b>*14:06</b>	0 (0)	11 (0.0433)	0	0.076
<b>*15</b>	12 (0.1200)	16 (0.0630)	1.944 (0.860-4.286)	0.116
<b>*16:01</b>	1 (0.0100)	1 (0.0039)	2.547 (0.064-99.925)	0.485
<b>*16:02</b>	0 (0)	5 (0.0197)	0	0.368

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

Se encontraron un total de ocho grupos alélicos del gen *DQB1*, de los cuales tres fueron significativamente diferentes al comparar los pacientes de LES con los controles sanos. Los alelos *HLA-DQB1\*02* y *DQB1\*06* se presentaron como alelos de riesgo (OR=2.202, 1.961; p=0.02, 0.02). Por su parte, el alelo *HLA-DQB1\*03:01* es un alelo protector, siendo significativamente más frecuente entre los controles sanos (OR: 0.433; p=0.04).

**Tabla 3**

*Frecuencias alélicas del gen DQB1 en 50 pacientes con lupus eritematoso sistémico y controles sanos*

Alelo DQB1	LES (2n=100)	Controles sin LES (2n = 254)	OR (95%CI)	P
<b>*02</b>	18 (0.1800)	23 (0.0906)	2.202 (1.115-4.296)	0.029
<b>*03:01</b>	8 (0.0800)	43 (0.1693)	0.433 (0.181-0.916)	0.047
<b>*03:02</b>	28 (0.2800)	100 (0.3937)	0.601 (0.358-0.988)	0.0598
<b>*03:03</b>	0 (0)	1 (0.0039)	0	1
<b>*03:05</b>	1 (0.0100)	0 (0)	0	0.628
<b>*04</b>	13 (0.1300)	21 (0.0827)	1.662 (0.774-3.445)	0.246
<b>*05</b>	4 (0.0400)	24 (0.0945)	0.412 (0.115-1.111)	0.123
<b>*06</b>	28 (0.2800)	42 (0.1654)	1.961 (1.124-3.389)	0.022

La tabla 4 muestra los haplotipos encontrados entre los pacientes diagnosticados con LES, se encontraron un total de 21 haplotipos entre los pacientes de LES. El haplotipo más frecuente fue el *DRB1\*04-DQB1\*03:02*, con una frecuencia de 0.26, mientras que los menos comunes, presentaron una frecuencia de 0.01. La mayor parte de los haplotipos se encuentran en desequilibrio de ligamiento, presentando valores mayores a 2 en el parámetro estadístico de validación usado.

**Tabla 4**

*Desequilibrio de ligamiento en haplotipos de los genes HLA-DRB1 y HLA-DQB1 en 50 pacientes con lupus eritematoso sistémico*

Haplotipo	n	H.F.	$\Delta'$	t
<i>DRB1*04-DQB1*03:02</i>	26	0.26	0.8965	14.7
<i>DRB1*15-DQB1*06</i>	12	0.12	1	7.9
<i>DRB1*07-DQB1*02</i>	10	0.1	1	7.1
<i>DRB1*08-DQB1*04</i>	9	0.09	0.6248	6.0
<i>DRB1*13-DQB1*06</i>	8	0.08	0.5370	4.6
<i>DRB1*03:01-DQB1*02</i>	7	0.07	1	5.7
<i>DRB1*08-DQB1*06</i>	5	0.05	-0.0079	0
<i>DRB1*04-DQB1*04</i>	4	0.04	-0.0074	0
<i>DRB1*11-DQB1*06</i>	3	0.03	0.6528	2.9
<i>DRB1*13-DQB1*03:01</i>	3	0.03	0.2898	2.8
<i>DRB1*14:02-DQB1*03:01</i>	2	0.02	1	2.9
<i>DRB1*01-DQB1*05</i>	2	0.02	1	2.9
<i>DRB1*08-DQB1*03:05</i>	1	0.01	1	2.0
<i>DRB1*12-DQB1*05</i>	1	0.01	1	2.0
<i>DRB1*16:01-DQB1*05</i>	1	0.01	1	2.0
<i>DRB1*08-DQB1*02</i>	1	0.01	-0.6914	-2.8
<i>DRB1*13-DQB1*03:02</i>	1	0.01	-0.7024	-2.7
<i>DRB1*08-DQB1*03:02</i>	1	0.01	-0.8016	-3.7
<i>DRB1*04-DQB1*03:01</i>	1	0.01	-0.5968	-2.0

## Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI–

<i>DRB1*08-DQB1*03:01</i>	1	0.01	-0.3056	-0.8
<i>DRB1*11-DQB1*03:01</i>	1	0.01	0.1848	1.5

H.F: Frecuencia de haplotipo

$\Delta'$ : Desequilibrio de ligamiento

*t*: Parámetro estadístico de validación.

El haplotipo más frecuente entre los pacientes de LES fue *DRB1\*04-DQB1\*03:02*, sin embargo, es un haplotipo que se encontró frecuentemente entre los controles sanos. Por su parte, los haplotipos *DRB1\*15-DQB1\*06* y *DRB1\*07-DQB1\*02* fueron encontrados únicamente entre pacientes de LES, presentando una asociación ( $p < 0.0001$ ). Por último, los haplotipos *DRB1\*13-DQB1\*06* y *DRB1\*03:01-DQB1\*02* fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes de LES (OR: 7.28, 4.7;  $p = 0.002, 0.014$ ).

**Tabla 5**

*Frecuencias haplotípicas DRB1-DQB1 en pacientes con lupus eritematoso sistémico y controles sanos*

Haplotipo	LES (n=50)	Controles sin LES (n = 127)	OR (95%CI)	P
<i>DRB1*04-DQB1*03:02</i>	26	81	0.75 (0.45-1.26)	0.3381
<i>DRB1*15-DQB1*06</i>	12	0	0	<0.0001
<i>DRB1*07-DQB1*02</i>	10	0	0	<0.0001
<i>DRB1*08-DQB1*04</i>	9	10	2.41 (0.95-6.13)	0.1008
<i>DRB1*13-DQB1*06</i>	8	3	7.28 (1.89-28)	0.002424
<i>DRB1*03:01-DQB1*02</i>	7	4	4.7 (1.35-16)	0.014
<i>DRB1*14:02-DQB1*03:01</i>	2	0	0	0.07922
<i>DRB1*01-DQB1*05</i>	2	0	0	0.07922
<i>DRB1*08-DQB1*03:05</i>	1	0	0	0.2825
<i>DRB1*12-DQB1*05</i>	1	0	0	0.2825
<i>DRB1*16:01-DQB1*05</i>	1	0	0	0.2825

## 11.2 Discusión de resultados

Este es el primer estudio, realizado en Guatemala, que busca analizar una asociación entre los genes del complejo mayor de histocompatibilidad y el lupus eritematoso sistémico. Las frecuencias alélicas de los genes de *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1* son sumamente variables por lo que se encuentran discrepancias de población en población, lo cual provoca diferencias en los resultados entre distintos estudios. Varios metaanálisis han sido realizados buscando unificar los resultados de múltiples

estudios realizados alrededor del mundo. Uno de ellos, llevado a cabo en el año 2014, concluyó que los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad protectores para el desarrollo de lupus son *HLA-DR\*04*, *DR\*11* y *DR\*14*, mientras que *HLA-DR\*03*, *DR\*09* y *DR\*15* se consideran alelos de riesgo (Niu et al., 2014). Ese estudio incluyó países de Asia, Europa y América. Sin embargo, sólo incluye tres estudios realizados en Latinoamérica, siendo todos provenientes de poblaciones mexicanas (Cortés et al., 2004; López-Tello et al., 2007; Vargas-Alarcón et al., 2001). Por otro lado, el metaanálisis realizado por Wang y colaboradores (2022), se encontró que, a nivel de todos los continentes, los alelos *HLA-DR\*01* y *DR\*13* presentan un menor riesgo de LES, mientras que el alelo *DR\*16* presenta mayor riesgo de LES (Wang et al., 2022). Dicho estudio incluyó investigaciones de poblaciones norteamericanas, asiáticas, europeas y solamente un estudio latinoamericano, realizado con una población mexicana (García-Silva et al., 2021). Los resultados de ambos metaanálisis, no coinciden con respecto a los alelos que representan mayor riesgo para LES, tampoco con los alelos protectores. En nuestro estudio los alelos *HLA-DR\*07* y *DR\*08* se presentaron significativamente con mayor frecuencia en los pacientes diagnosticados con LES (p-value: 0.04; p-value: 0.01). Así mismo, ambos alelos representaron un factor de riesgo (OR: 2.70; OR: 2.43). Nuestros resultados no coinciden con los metaanálisis realizados para evaluar la relación entre los alelos y el LES. Sin embargo, sobre los alelos *HLA-DR\*07* y *DR\*08*, existen estudios contradictorios sobre el efecto que tienen sobre la susceptibilidad a LES. Por su parte, alelo *DR\*08* ha sido reportado como un alelo de riesgo (Shimane et al., 2013) y también como un alelo protector (Vargas-Alarcón et al., 2001). Así mismo, el alelo *HLA-DR\*07* ha sido reportado como un alelo de riesgo en varios estudios (García-Silva et al., 2020; Granados et al., 1997) y también como un alelo protector (Vargas-Alarcón et al., 2001).

Específicamente para Latinoamérica, un metaanálisis realizado con poblaciones de México, Brasil y Colombia, concluyó que los alelos *DR\*0301* y *DR\*1101* son los alelos de riesgo mayormente reportados en la región (Castaño-Rodríguez et al., 2008). Estos resultados, nuevamente no coinciden con lo encontrado dentro del grupo de pacientes que se investigó. Sin embargo, es importante mencionar que la población guatemalteca está compuesta principalmente de mestizos, una mezcla entre europeos, nativos americanos y africanos, causando que los resultados de las frecuencias alélicas sean distintos a las reportadas en otras poblaciones de Latinoamérica. Uno de los países que presenta una población similar a la nuestra, es México, especialmente en el sur (Ochoa-Lugo et al., 2016). En

México, un estudio reciente realizado en una población mestiza ubicada en Chiapas, estado que colinda con la frontera guatemalteca, concluyó que ningún alelo de HLA-DRB1 fue significativamente más frecuente en los pacientes con SLE. Sin embargo, al realizar un análisis de mestizaje, encontró que los componentes de la población estudiada eran 89% indígena y 10% española (Garcia-Silva et al., 2021). Este punto es importante porque la población guatemalteca no presenta los mismos componentes genéticos que las poblaciones estudiadas en otras investigaciones, las cuales son principalmente poblaciones caucásicas y del este de Asia. Incluso, al ser comparado con otras poblaciones latinoamericanas, el porcentaje de indígenas que forman parte de nuestra población es muy diferente al de otros países de Latinoamérica (Escobar-Castro et al., 2022), haciendo únicas las características genéticas de la población estudiada en esta investigación.

Estudios alrededor del mundo han evaluado la relación de los alelos *HLA-DQB1* con el LES. En Latinoamérica han sido varios los estudios que han abordado la relación entre los alelos del gen *HLA-DQB1* con el riesgo a desarrollar LES. Uno de ellos consiste en un metaanálisis que fue publicado en el año 2008 y analizó poblaciones latinas con LES provenientes de los países de México, Brasil, Colombia y Estado Unidos. Se reportan los alelos *DQB1\*03:02*, *DQB1\*03:03*, *DQB1\*04:02* y *DQB1\*05:01* como asociados al riesgo de LES en Colombia, México, Estados Unidos y México-Colombia, respectivamente (Castaño-Rodríguez et al., 2008). Otro estudio realizado en Bolivia ha reportado que los alelos *HLA-DQB1\*03:03*, *\*02:01* representan un riesgo para padecer la enfermedad, mientras que el alelo *HLA-DQB1\*04:02* es protector para la población boliviana (Cabrera-Calzadilla et al., 2018). Así mismo, un estudio llevado a cabo en población mexicana obtuvo que el alelo *HLA-DQB1\*04:02* se presentó como riesgo al desarrollo de LES (OR 2.76, IC 1.0-7.5,  $p=0.045$ ). Mientras que los alelos *HLA-DQB1\*03:03* y *HLA-DQB1\*05:01* se reportaron como protectores (Cortes et al., 2004). Al comparar con la población guatemalteca estudiada los alelos *\*03:02* y *\*06* fueron los más frecuentes. No obstante, los resultados obtenidos no demuestran un riesgo para cualquiera de los alelos *\*03*, mientras que los alelos *\*02* y *\*06* representan el riesgo en la población guatemalteca, coincidiendo el alelo *\*02* con lo reportado en población boliviana. No obstante, el alelo *\*03:02* presentó una tendencia a la significancia para ser un alelo protector (OR 0.601, IC 0.358-0.988,  $p=0.0598$ ). Dicho resultado es contrario a lo que se ha reportado en poblaciones latinas (Castaño-Rodríguez et al., 2008). Finalmente, es importante resaltar que algunos estudios no han encontrado

diferencias entre las frecuencias de los alelos del gen *HLA-DQB1* al comparar población latina de pacientes con LES con controles sanos. Ejemplo de ello son los estudios de Vargas-Alarcón y colaboradores (2001), Cruz-Tapias y colaboradores (2012) y López-Tello y colaboradores (2006).

Es interesante que los alelos de riesgo reportados en varios estudios realizados alrededor del mundo, no coincidieran con los encontrados en este estudio. En especial el alelo *HLA-DRB1\*03:01*, el cual ha sido reportado múltiples veces como un alelo de riesgo (Cruz-Tapia et al., 2012; Fernando et al., 2008; Tsuchiya et al., 2001; Xue et al., 2018). Este alelo se encuentra principalmente en personas caucásicas, mostrándose reducido en poblaciones mestizas (Vargas-Alarcón et al., 2001). De igual forma, el alelo *DQB1\*04:02* ha sido reportado como un alelo de riesgo en poblaciones latinas, pero en nuestro estudio no ha sido el caso (Castaño-Rodríguez et al., 2008). Esto es explicado por el componente de mestizaje de nuestra población. Escobar-Castro y colaboradores (2022), reportaron un componente africano en la población guatemalteca, siendo más elevada que en sus vecinos, exceptuando Costa Rica. Así mismo, Guatemala presenta un componente de población indígena superior a sus vecinos del sur, pero no al sur de México (Escobar-Castro et al., 2022). Es por ello que las características genéticas de nuestra población pueden ser diferentes a las reportadas en otros estudios de Latinoamérica, donde predominan los caucásicos.

En nuestro estudio, el haplotipo *DRB1\*03:01-DQB1\*02* presenta un OR mayor para los pacientes con LES. Dicho haplotipo también ha sido reportado por estudios previos como un factor de riesgo de LES, siendo uno de los que han presentado una mayor asociación con el desarrollo de LES en poblaciones caucásicas (Castaño-Rodríguez et al., 2008; Graham et al., 2007; Wong & Tsao, 2006). De igual manera, el haplotipo *DRB1\*15-DQB1\*06* ha sido reportado como un factor de riesgo en poblaciones caucásicas (Graham et al., 2007; Wong & Tsao, 2006). En nuestra población de estudio no se observó ningún haplotipo *DRB1\*1501-DQB1\*0602* en los controles sanos, mientras que en los pacientes con LES la frecuencia observada fue de 0.12. En México se ha reportado que el haplotipo *DRB1\*1501-DQB1\*0602* posee un efecto aditivo a la susceptibilidad a LES, coincidiendo con los resultados obtenidos en el presente estudio (Cortes et al., 2004; Vargas-Alarcón et al., 2001). Agregando a esto, un estudio publicó que la combinación entre *DR\*15* con cualquier alelo *DQB1*, significa un aumento en la susceptibilidad ante el LES (Furukawa et al., 2014). Agregando a esto, el

haplotipo *DRB1\*07-DQB1\*02* fue encontrado únicamente en pacientes con LES, mostrándose como un indicio de su relación con la enfermedad. El estudio de Rasouli-Saravani y colaboradores (2021) demostró la relación entre este haplotipo y la producción de anticuerpos anti-dsDNA, siendo la producción de estos anticuerpos, una característica distintiva del LES (Rasouli-Saravani et al. 2021a). Por último, el haplotipo *DRB1\*13-DQB1\*06* ha sido relacionado con manifestaciones específicas en pacientes con LES. Los pacientes de LES con efectos cutáneos, gastrointestinales y renales (Rasouli-Saravani et al. 2021b). Este haplotipo fue más frecuente entre los pacientes con LES de nuestra población, respaldando la importancia de este haplotipo en pacientes con LES. Por último, fue interesante observar que la diversidad de haplotipos fue mucho mayor en el grupo de personas sin LES que entre los pacientes con LES (194 vs 21). Este resultado es el esperado debido a que si nos basamos en la hipótesis que la enfermedad se encuentra asociada a algunos haplotipos se espera que presenten ciertos haplotipos específicos, haciendo que la diversidad se vea reducida.

Hasta donde sabemos, este es uno de los primeros estudios que busca analizar una asociación entre los genes del complejo mayor de histocompatibilidad y el LES en poblaciones de Guatemala y otros países de América Central. Los alelos *HLA-DRB1\*07*, *DRB1\*08*, *HLA-DQB1\*02* y *DQB1\*06* se encontraron como alelos de riesgo en la población guatemalteca de LES. Sin embargo, solo el alelo *HLA-DQB1\*03:01* se encontró como alelo protector. Los haplotipos más frecuentes en la población fueron *DRB1\*13-DQB1\*06* y *DRB1\*03:01-\*02*. Se necesitan más estudios para comprender mejor la genética del complejo mayor de histocompatibilidad en la población guatemalteca y su relación con enfermedades autoinmunes como el LES. Dado que las características genéticas de cada población tienen un gran impacto en la relación entre ciertos alelos y haplotipos con el LES, es de suma importancia continuar desarrollando investigación sobre esta enfermedad y sus implicaciones genéticas que permita redefinir y establecer dicha relación de una manera más específica y certera. Así mismo, es necesario estudiar las diferentes implicaciones que esta enfermedad pueda conllevar, tal como los efectos renales, cutáneos y gastrointestinales; así como las características genéticas que esto pueda implicar.

## 12 Referencias

- Amaral, J. K., Teixeira, M. M., & Schoen, R. T. (2020). Acute chikungunya fever followed by systemic lupus erythematosus. *Current Rheumatology Research*, 1(1), 6-8
- Bae, S.C., Lee, Y.H. (2021). Association of HLA-G polymorphisms with systemic lupus erythematosus and correlation between soluble HLA-G levels and the disease: a meta-analysis. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 80, 96–102. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00783-6>.
- Barquera, R., & Granados, J. (2013). La diversidad biológica en los haplotipos del sistema HLA en las poblaciones mestizas de México. *Cuicuilco*, 20(58), 197-225.
- Barsalou J., Levy D.M., & Silverman E.D. (2013). An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* 25, 616–622. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328363e868>.
- Barcellos, L. F., May, S. L., Ramsay, P. P., Quach, H. L., Lane, J. A., Nititham, J., ... & Criswell, L. A. (2009). High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLoS genetics*, 5(10), e1000696. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000696>.
- Bermúdez Marrero, W. M., Vizcaino Luna, Y., Fusté Jiménez, C., González Otero, Z. A., & Egües Mesa, J. L. (2016). Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Cubana de Reumatología*, 18(1), 182-191.
- Bhallil, O., Ibrahim, A., Ouadghiri, S., Ouzeddoun, N., Benseffaj, N., Bayahia, R., & Essakalli, M. (2017). HLA class II with lupus nephritis in moroccan patients. *Immunological Investigations*, 46(1), 1-9. <https://doi.org/10.1080/08820139.2016.1208218>.
- Cabrera-Calzadilla, S, Sosa-Tordoya, L F, Terán de Baudoim, M de A, & Plata-Cornejo, R. (2018). Asociación genética entre los loci HLA-DRB1 y HLA-DQB1 con la susceptibilidad a padecer lupus eritematoso sistémico. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 59(1), 22-30.
- Castaño-Rodríguez, N., Diaz-Gallo, L. M., Pineda-Tamayo, R., Rojas-Villarraga, A., & Anaya, J. M. (2008). Meta-analysis of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms in Latin American patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 7(4), 322–330. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.12.002>.
- Castellanos, M. (2014). Manifestaciones neurológicas en lupus eritematoso sistémico [Tesis de maestría en reumatología]. Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Cervera, R., Khamashta, M. A., Font, J., Sebastiani, G. D., Gil, A., Lavilla, P., Mejía, J. C., Aydintug, A. O., Chwalinska-Sadowska, H., de Ramón, E., Fernández-Nebro, A., Galeazzi, M., Valen, M., Mathieu, A., Houssiau, F., Caro, N., Alba, P., Ramos-Casals, M., Ingelmo, M., Hughes, G. R., ... European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus (2003). Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and

- late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*, 82(5), 299–308. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>.
- Citalán, J., Chapas, R., Salvadó, M., Estrada, C., Menéndez, D. & Ajiataz, N. (2011). Caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con lupus eritematoso sistémico [Tesis de licenciatura en médico y cirujano]. Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Cortes, L. M., Baltazar, L. M., Lopez-Cardona, M. G., Olivares, N., Ramos, C., Salazar, M., ... & Rivas, F. (2004). HLA class II haplotypes in Mexican systemic lupus erythematosus patients. *Human immunology*, 65(12), 1469-1476. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2004.09.008>.
- Cruz-Tapias, P., Pérez-Fernández, O. M., Rojas-Villarraga, A., Rodríguez-Rodríguez, A., Arango, M. T., & Anaya, J. M. (2012). Shared HLA Class II in Six Autoimmune Diseases in Latin America: A Meta-Analysis. *Autoimmune diseases*, 2012, 569728. <https://doi.org/10.1155/2012/569728>.
- Cui, J., Raychaudhuri, S., Karlson, E. W., Speyer, C., Malspeis, S., Guan, H., Sparks, J. A., Ni, H., Liu, X., Stevens, E., Williams, J. N., Davenport, E. E., Knevel, R., & Costenbader, K. H. (2020). Interactions Between Genome-Wide Genetic Factors and Smoking Influencing Risk of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 72(11), 1863–1871. <https://doi.org/10.1002/art.41414>.
- Dendrou, C. A., Petersen, J., Rossjohn, J., & Fugger, L. (2018). HLA variation and disease. *Nature reviews. Immunology*, 18(5), 325–339. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.143>.
- Dominguez, D., Kamphuis, S., Beyene, J., Wither, J., Harley, J. B., Blanco, I., Vila-Inda, C., Brunner, H., Klein-Gitleman, M., McCurdy, D., Wahezi, D. M., Lehman, T., Jelusic, M., Peschken, C. A., Pope, J. E., Gladman, D. D., Hanly, J. G., Clarke, A. E., Bernatsky, S., Pineau, C., ... Canadian Network for Improved Outcomes in SLE (CaNIOS) and APPLE Investigators (2020). Relationship between genetic risk and age of diagnosis in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 48(6), 852-858. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200002>.
- de Holanda, M. I., Klumb, E., Imada, A., Lima, L. A., Alcântara, I., Gregório, F., Christiani, L. F., Martins, C. O., Timoner, B. E., Motta, J., Pozzan, R., & Pôrto, L. C. (2018). The prevalence of HLA alleles in a lupus nephritis population. *Transplant immunology*, 47, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2018.02.001>.
- Enríquez-Mejía, M. (2013). Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Revista de medicina e investigación*, 1(1), 8-16.
- Escobar-Castro, K., Hernández-Zaragoza, D. I., Santizo, A., del Toro-Arreola, S., Hernández, E., & Toledo, M. (2022). HLA molecular study of patients in a public kidney transplant program in Guatemala. *Human Immunology*, 83(11), 741-748. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.08.003>
- Fernando, M., Stevens, C, Walsh, C., De Jager, L., Goyette, P, et al. (2008) Defining the Role of the MHC in Autoimmunity: A Review and Pooled Analysis. *PLOS Genetics*, 4(4), e1000024. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000024>.

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

- Ferucci, E. D., Templin, D. W., & Lanier, A. P. (2005). Rheumatoid arthritis in American Indians and Alaska Natives: a review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 34(4), 662–667. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2004.08.003>.
- Foschi, V., Bortolotti, D., Doyle, A. F., Stratigou, V., Stephens, L., Trivedi, P., Rinaldi, R., Padovan, M., Bortoluzzi, A., Lightstone, L., Cairns, T., Botto, M., Cook, H., Rizzo, R., Govoni, M., & Pickering, M. C. (2019). Analysis of HLA-G expression in renal tissue in lupus nephritis: a pilot study. *Lupus*, 28(9), 1091-1100. <https://doi.org/10.1177/0961203319860582>.
- García, A. N. R., Sagrero, S. B. O., Velázquez, M. D. R. M., & Fuentes, E. F. (2016). Lupus eritematoso generalizado juvenil: patrones clínicos e inmunológicos en una cohorte de 150 pacientes del Hospital Infantil de México «Federico Gómez». *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico*, 61(3), 182-187.
- Garcia-Silva, R., Hernandez-Doño, S., Román-Amparo, J. P., Trujillo-Vizuet, M. G., Mena-Vela, B. A., Rizo-Pinto, A., Tirado, J., Cetina-Díaz, J. H., Bulos-Rodríguez, P., Granados, J., & Sepúlveda-Delgado, J. (2021). Mayan alleles of the HLA-DRB1 major histocompatibility complex might contribute to the genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in Mexican patients from Tapachula, Chiapas. *Clinical rheumatology*, 40(2). . <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05636-4>.
- Gaviria, G, Maidana, A., & Aroca, G. (2018). Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con nefritis lúpica. Barranquilla, Colombia. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 16(2), 32-37. [https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016\(02\)32-037](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016(02)32-037).
- Graham, R. R., Ortmann, W., Rodine, P., Espe, K., Langefeld, C., Lange, E., Williams, A., Beck, S., Kyogoku, C., Moser, K., Gaffney, P., Gregersen, P. K., Criswell, L. A., Harley, J. B., & Behrens, T. W. (2007). Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *European journal of human genetics : EJHG*, 15(8), 823–830. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201827>.
- Granados, J., Vargas-Alarcon, G., Drenkard, C., Andrade, F., Melin-Aldana, H., Alcocer-Varela, J., & Alarcón-Segovia, D. (1997). Relationship of anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome to HLA-DR7 in Mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus*, 6(1), 57-62. <https://doi.org/10.1177/096120339700600108>.
- Gregersen, P. K., Silver, J., & Winchester, R. J. (1987). The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 30(11), 1205–1213. <https://doi.org/10.1002/art.1780301102>.
- Griffiths, A., Wessler, S., Carroll, S. & Doebley, J. (2012). *Introduction to Genetic Analysis*. W. H. Freeman and Company.
- Guerra-Monrroy, G., & Sosa-Tordoya, L. F. (2020). Asociación del polimorfismo genético del locus HLA-G y la susceptibilidad a contraer lupus eritematoso sistémico expresada en algunas manifestaciones clínicas. *Journal of the Selva Andina Research Society*, 11(2), 62-74. <https://doi.org/10.36610/j.jsars.2020.110200062>.

- Guerrero Castillo, L. F., Espinoza Arévalo, F. D. S., & Sobalvarro Rizo, J. J. (2015). Sistema HLA Y Medicina Transfusional [Tesis Doctoral]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
- Klein, J., & Sato, A. (2000). The HLA system. First of two parts. *The New England Journal of Medicine*, 343(10), 702–709. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009073431006>.
- Lee, Y. H., Bae, S. C., & Song, G. G. (2015). Meta-analysis of associations between functional HLA-G polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 35(6), 953–961. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3155-3>.
- Leonardo, H. (2012). Caracterización de lupus eritematoso sistémico y factores de actividad lúpica y riesgo cardiovascular en pacientes de la unidad de reumatología de adultos del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala [Tesis de licenciatura en ciencias médicas]. Universidad Mariano Gálvez de Guatemala.
- Lin, Y. H., Yang, Y. C., Chen, S. F., Hsu, C. Y., & Shen, Y. C. (2020). Risk of systemic lupus erythematosus in patients with endometriosis: A nationwide population-based cohort study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 302(5), 1197–1203. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05726-9>.
- Liu, J., Liao, M. Q., Cao, D. F., Yang, Y., Yang, Y., Liu, Y. H., Zeng, F. F., & Chen, X. H. (2021). The Association between interleukin-6 gene polymorphisms and risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Immunological investigations*, 50(2-3), 259–272. <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1769646>.
- Lopez-Tello, A., Rodríguez-Carreón, A. A., Jurado, F., Yamamoto-Furusho, J. K., Castillo-Vázquez, M., Chávez-Muñoz, C., ... & Granados, J. (2007). Association of HLA-DRB1\* 16 with chronic discoid lupus erythematosus in Mexican mestizo patients. *Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology*, 32(4), 435-438. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02391.x>
- Madden, K., & Chabot-Richards, D. (2019). HLA testing in the molecular diagnostic laboratory. *Virchows Archive: an International Journal of Pathology*, 474(2), 139–147. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2501-3>.
- May, R. M. (2004). Uses and abuses of mathematics in biology. *Science*, 303(5659), 790–793. <https://doi.org/10.1126/science.1094442>.
- Marsh, S. G., Albert, E. D., Bodmer, W. F., Bontrop, R. E., Dupont, B., Erlich, H. A., Fernández-Viña, M., Geraghty, D. E., Holdsworth, R., Hurley, C. K., Lau, M., Lee, K. W., Mach, B., Maiers, M., Mayr, W. R., Müller, C. R., Parham, P., Petersdorf, E. W., Sasazuki, T., Strominger, J. L., ... Trowsdale, J. (2010). Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue antigens*, 75(4), 291–455. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x>.
- Mitsui, J., Ishiura, H., & Tsuji, S. (2020). DNA sequencing and other methods of exonic and genomic analyses. In R. N. Rosenberg & J. M. Pascual (Eds.), *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease* (pp. 109-120). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813955-4.00008-8>.

- Morris, D. L., Taylor, K. E., Fernando, M. M., Nititham, J., Alarcón-Riquelme, M. E., Barcellos, L. F., Behrens, T. W., Cotsapas, C., Gaffney, P. M., Graham, R. R., Pons-Estel, B. A., Gregersen, P. K., Harley, J. B., Hauser, S. L., Hom, G., International MHC and Autoimmunity Genetics Network, Langefeld, C. D., Noble, J. A., Rioux, J. D., Seldin, M. F., ... Vyse, T. J. (2012). Unraveling multiple MHC gene associations with systemic lupus erythematosus: model choice indicates a role for HLA alleles and non-HLA genes in Europeans. *American Journal of Human Genetics*, 91(5), 778–793. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.08.026>.
- Mosaad Y. M. (2015). Clinical role of human leukocyte antigen in health and disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 82(4), 283–306. <https://doi.org/10.1111/sji.12329>.
- Nepom, G. T. (2010). The major histocompatibility complex. En a. S. Fauci, d. L. Kasper, d. L. Longo, e. Braunwald, s. L. Hauser, j. L. Jameson, & j. Loscalzo, 104 *Harrison's Rheumatology* (págs. 44-56). Bethesda: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Niu, Z., Zhang, P., & Tong, Y. (2014). Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 18(1), 17–28. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12528>.
- Ochoa-Lugo, M. I., de Lourdes Muñoz, M., Pérez-Ramírez, G., Beaty, K. G., López-Armenta, M., Cervini-Silva, J., ... & Romano-Pacheco, A. (2016). Genetic affiliation of pre-Hispanic and contemporary Mayas through maternal lineage. *Human Biology*, 88(2), 136-167. <https://doi.org/10.13110/humanbiology.88.2.0136>.
- Parikh, S. V., Almaani, S., Brodsky, S., & Rovin, B. H. (2020). Update on lupus nephritis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(2), 265–281. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>.
- Pons-Estel, G. J., Ugarte-Gil, M. F., & Alarcón, G. S. (2017). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(8), 799–814. <http://doi.org/10.1080/1744666x.2017.1327352>.
- Rahman, A., & Isenberg, D. A. (2008). Systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, 358(9), 929–939. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071297>.
- Rasouli-Saravani, A., Tahamoli-Roudsari, A., Basiri, Z., Babaei, M., Fazaeli, A., Roshanaei, G., ... Solgi, G. (2021). Relevance of autoantibody profile with HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in a group of Iranian systemic lupus erythematosus patients. *Immunology Letters*, 237, 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2021.06.004>.
- Rasouli-Saravani, A., Tahamoli-Roudsari, A., Behzad, M., Hajilooi, M., & Solgi, G. (2021). Clinical Relevance of HLA-DRB1 and-DQB1 Alleles in Iranian Systemic Lupus Erythematosus Patients HLA Alleles and Clinical Relevance in Systemic Lupus Erythematosus. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 20(1), 67. <http://doi.org/10.18502/ijaai.v20i1.5413>.
- Remuzgo-Martínez, S., Atienza-Mateo, B., Ocejo-Vinyals, J. G., Pulito-Cueto, V., Prieto-Peña, D., Genre, F., Marquez, A., Llorca, J., Mora Cuesta, V. M., Fernández, D. I., Riesco, L., Ortego-Centeno, N., Gómez, N. P., Mera, A., Martínez-Barrio, J., López-Longo, F. J., Lera-Gómez,

- L., Moriano, C., Díez, E., ... González-Gay, M. A. (2021). HLA association with the susceptibility to anti-synthetase syndrome. *Joint bone spine*, 88(3), 105115. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.105115>.
- Rasouli-Saravani, A., Tahamoli-Roudsari, A., Behzad, M., Hajilooi, M., & Solgi, G. (2021). Clinical Relevance of HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in Iranian Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*, 20(1), 67–75. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v20i1.5413>.
- Rubin, R. L. (2021). Drug-induced lupus. En George C. Tsokos (Ed.), *Systemic Lupus Erythematosus*, (pp. 535-547). Academic Press.
- Rullo, O. J., & Tsao, B. P. (2013). Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(2), ii56–ii61. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202351>.
- Sanchez, E., Webb, R. D., Rasmussen, A., Kelly, J. A., Riba, L., Kaufman, K. M., García-de la Torre I., Moctezuma, J., Maradiaga-Ceceña, M., Cardiel-Rios, M., Acevedo, E., Cucho-Venegas, M., Garcia, M., Gamron, S., Pons-Estel, B., Vasconcelos, C., Martin, J., Tusié-Luna, T., Harley, J.,... Alarcón-Riquelme, M (2010). Genetically determined Amerindian ancestry correlates with increased frequency of risk alleles for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 62(12), 3722-3729. <https://doi.org/10.1002/art.27753>.
- Selvaraja, M., Chin, V. K., Abdullah, M., Arip, M., & Amin-Nordin, S. (2021). HLA-DRB1\*04 as a Risk Allele to Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in the Malay Population of Malaysia. *Frontiers in Medicine*, 7, 598665. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.598665>.
- Shimane, K., Kochi, Y., Suzuki, A., Okada, Y., Ishii, T., Horita, T., Saito, K., Okamoto, A., Nishimoto, N., Myouzen, K., Kubo, M., Hirakata, M., Sumida, T., Takasaki, Y., Yamada, R., Nakamura, Y., Kamatani, N., & Yamamoto, K. (2013). An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of \*09:01 allele on disease phenotypes. *Rheumatology*, 52(7), 1172–1182. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes427>.
- Slatkin M. (2008). Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews & Genetics*, 9(6), 477–485. <https://doi.org/10.1038/nrg2361>.
- Solomon, E., Berg, L. & Martin, D. (2013). *Biología*. Cengage Learning.
- Stefanidou, S., Benos, A., Galanopoulou, V., Chatziyannis, I., Kanakoudi, F., Aslanidis, S., Boura, P., Sfetsios, T., Settas, L., Katsounaros, M., Papadopoulou, D., Giamalis, P., Dombros, M., Chatzistilianou, M. & Garyfallos, A. (2011). Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male: female comparison. *Lupus*, 20(10), 1090-1094. <https://doi.org/10.1177/0961203311403640>.
- Tan, T. C., Fang, H., Magder, L. S., & Petri, M. A. (2012). Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *The Journal of Rheumatology*, 39(4), 759-769. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111061>.

- Tsokos, C. (2011). Systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 365, 2110-2121. <http://doi.org/10.1056/NEJMra1100359>.
- Tsuchiya, N., Kawasaki, A., Tsao, B. P., Komata, T., Grossman, J. M., & Tokunaga, K. (2001). Analysis of the association of HLA-DRB1, TNF $\alpha$  promoter and TNFR2 (TNFRSF1B) polymorphisms with SLE using transmission disequilibrium test. *Genes & Immunity*, 2(6), 317-322. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363783>.
- Van Dongen, V., & Holoshitz, J. (2017). Human Leukocyte Antigen-Disease Associations in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 43(3), 363–376. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.04.003>.
- Vargas-Alarcón, G., Salgado, N., Granados, J., Gómez-Casado, E., Martínez-Laso, J., Alcocer-Varela, J., ... & Alarcón-Segovia, D. (2001). Class II allele and haplotype frequencies in Mexican systemic lupus erythematosus patients: the relevance of considering homologous chromosomes in determining susceptibility. *Human immunology*, 62(8), 814-820. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(01\)00267-1](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(01)00267-1).
- Wall, J. D., & Pritchard, J. K. (2003). Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. *Nature Reviews Genetics*, 4(8), 587–597. <https://doi.org/10.1038/nrg1123>.
- Wang, T., Wang, H., Qiu, L., Wu, L., Ling, H., Xue, Y., ... & Wang, B. (2022). Association of HLA-DR1, HLA-DR13, and HLA-DR16 Polymorphisms with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Journal of Immunology Research*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8140982>.
- Waples R. S. (2015). Testing for Hardy-Weinberg proportions: have we lost the plot?. *The Journal of Heredity*, 106(1), 1–19. <https://doi.org/10.1093/jhered/esu062>.
- Weyand, C. M., Xie, C., & Goronzy, J. J. (1992). Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *The Journal of Clinical Investigation*, 89(6), 2033–2039. <https://doi.org/10.1172/JCI115814>.
- Wong, M., & Tsao, B. P. (2006). Current topics in human SLE genetics. *Springer seminars in immunopathology*, 28(2), 97–107. <https://doi.org/10.1007/s00281-006-0031-6>.
- Xu, H., & Yin, J. (2019). HLA risk alleles and gut microbiome in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 33(6), 101499. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101499>.
- Xue, K., Niu, W. Q., & Cui, Y. (2018). Association of HLA-DR3 and HLA-DR15 polymorphisms with risk of systemic lupus erythematosus. *Chinese Medical Journal*, 131(23), 2844-2851.
- Yang, R., Hu, Y., & Bo, L. (2020). Genome Variation and Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus. *Precision Medicine*, 2204, 193-203. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0904-0\\_17](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0904-0_17).
- Yunis, E. J., Zúñiga, J., Larsen, C. E., Fernández-Viña, M., Granados, J. Awdeh, Z. L. & Alper, C. A. (2005). Single nucleotide polymorphism blocks and haplotypes: human MHC block diversity.

- In R. A Meyers (Ed.), *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine* (pp. 191-215). Wiley -VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Zamorano, J. L., García-Moll, X., Ferrari, R., & Greenlaw, N. (2014). Características demográficas y clínicas de los pacientes con enfermedad coronaria estable: resultados del registro CLARIFY en España. *Revista Española de Cardiología*, 67(7), 538-544. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2013.10.022>.
- Zhao, H., Nettleton, D., & Dekkers, J. C. (2007). Evaluation of linkage disequilibrium measures between multi-allelic markers as predictors of linkage disequilibrium between single nucleotide polymorphisms. *Genetical Research*, 89(1), 1–6. <https://doi.org/10.1017/S0016672307008634>.
- Zhu, Z., Tang, S., Deng, X., & Wang, Y. (2020). Maternal systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and risk for autism spectrum disorders in offspring: a meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(8), 2852–2859. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04400-y>.

## Agradecimientos

El equipo de investigación desea agradecer a la BSc. Diana Iraiz Hernández Zaragoza por sus aportes en la sección estadística del proyecto. Así mismo por participar en las revisiones del protocolo y el trabajo final.

## 13 Apéndice

**Apéndice 1.** Consentimiento informado de investigación.

### **Consentimiento Informado de Investigación Caracterización alélica de los genes HLA-DQB1 y HLA-DRB1 en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.**

El presente Consentimiento Informado de Investigación se dirige a pacientes que acudan a la unidad de reumatología del Hospital Roosevelt. El Consentimiento Informado de Investigación consta de cuatro partes. La primera parte recopila toda la información, términos y condiciones de la investigación. La segunda parte consiste en un formulario de consentimiento informado de investigación en el cual el paciente declara estar enterado de la información, términos y condiciones de la investigación y proporciona su consentimiento de participación en la investigación. La tercera parte consiste en la revocación del consentimiento informado de investigación. La cuarta parte consiste en un formulario de autorización para el uso de los resultados del estudio en futuras investigaciones. La legislación actual exige que usted conozca toda la información, términos y condiciones de la investigación.

## **PARTE I INFORMACIÓN**

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

El presente proyecto consiste en investigar los alelos de los loci HLA-DQB1 y HLA-DRB1 en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en el Hospital Roosevelt.

Con la lectura del consentimiento informado de investigación se le dará la información y se le invitará a participar en la investigación. La participación en el presente estudio es estrictamente voluntaria y puede revertir su participación en el mismo en cualquier momento. Puede hablar con alguien con quien usted se sienta cómodo antes de decidir su participación en el estudio. Si en el transcurso de la lectura del consentimiento informado de investigación usted tiene dudas o hay aspectos que no quedan claros, por favor hágalo saber para que se explique nuevamente.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta al tejido conectivo, presenta diversas manifestaciones clínicas, debido a que es un padecimiento que puede presentarse en diversos órganos y sistemas (Rahman & Isenberg, 2008). Es conocido por presentar autoanticuerpos que dan como resultado daño a órganos y sistemas (Niu et al., 2014). Por dichas razones el presente proyecto busca estudiar las características genéticas de los pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico.

Al entrar en este estudio, usted accede a que un médico o químico biólogo tome una muestra sanguínea de aproximadamente 5 mililitros. La muestra será tomada en el Hospital Roosevelt. El estudio correrá con los gastos de recuperación si se diera alguna complicación derivada de la toma de la muestra. La muestra será procesada para su genotipificación. Finalmente, se identificarán los alelos de HLA-DRB1 y HLA-DQB1. También se autoriza a una toma de datos clínicos y demográficos que serán recogidos con un formulario adjunto. Todos los resultados e información generada en el estudio son codificados, confidenciales y serán almacenados en una base de datos de investigación. Los resultados individuales no serán divulgados a ninguna institución bajo ninguna circunstancia. La muestra, resultados y demás datos generados por el proyecto serán manejados, analizados y resguardados únicamente por el equipo de investigadores y solamente ellos tendrán acceso a ellos.

## **PARTE II FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE INVESTIGACIÓN**

Declaro que he sido informado de los términos y condiciones del estudio. Declaro estar de acuerdo con la toma de muestra y con la recogida de datos clínicos y demográficos. Declaro tener conocimiento de que mis datos y resultados serán registrados en una base de datos confidencial. Declaro haber comprendido la información recibida, que he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas y que entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que afecte de ninguna manera mi cuidado médico.

Fecha de ingreso al estudio \_\_\_\_\_

Nombre del participante \_\_\_\_\_

Número de teléfono \_\_\_\_\_ Correo electrónico \_\_\_\_\_

Firma del participante \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

Declaración de testigo (familiar, persona allegada o representante legal) que ha recibido la información por deseo o incompetencia del participante.

Nombre del testigo \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Huella dactilar del participante

Declaración del médico o investigador que ha informado debidamente al participante y que se ha proporcionado una copia del Consentimiento Informado de Investigación al participante.

Nombre del médico o investigador \_\_\_\_\_

Firma del Investigador \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

## **PARTE III REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO DE INVESTIGACIÓN**

Fecha de revocación de consentimiento \_\_\_\_\_

Nombre del participante \_\_\_\_\_

Firma del participante \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Declaración de testigo (familiar, persona allegada o representante legal) que ha recibido la información por deseo o incompetencia del participante.

Nombre del testigo \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Huella dactilar del participante

## **PARTE IV AUTORIZACIÓN PARA USO DE RESULTADOS EN FUTUROS ESTUDIOS**

Nombre del participante \_\_\_\_\_

Firma del participante \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Declaración de testigo (familiar, persona allegada o representante legal) que ha recibido la información por deseo o incompetencia del participante.

Nombre del testigo \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Huella dactilar del participante

## Apéndice 2. Hoja de toma de datos

### **Hoja de Toma de Datos** **Caracterización alélica de los genes HLA-DQB1 y HLA-DRB1 en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.**

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

<b>Código de Estudio</b>	
<b>Fecha de Ingreso a Estudio</b>	
<b>Nombre Participante</b>	
<b>Edad</b>	
<b>Etnia</b>	
<b>Departamento de Procedencia</b>	
<b>Municipio de Procedencia</b>	
<b>Número de Teléfono</b>	
<b>Correo Electrónico</b>	

**Apéndice 3.** Equilibrio de Hardy-Weinberg para los loci de DRB1 y DQB1.

**Tabla 6**

*Equilibrio de Hardy-Weinberg para los loci de DRB1 y DQB1*

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

	HLA-DRB1	HLA-DQB1
Heterocigosidad observada	0.880	0.780
Heterocigosidad esperada	0.834	0.794
p-value	0.743	0.401

Nota. \*Valores de p menores a 0.0125 (después de la corrección) son considerados como significativos.

Fuente: datos experimentales

## 14 Aspectos éticos y legales

### Figura 1

Autorizaciones del Hospital Roosevelt para realizar la investigación, otorgada por el departamento de docencia e investigación y Aval de Comité de Etica Independiente.

**Hospital Roosevelt** DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION  
HOSPITAL ROOSEVELT, GUATEMALA FORMULARIO HR-5

**SOLICITUD PARA AUTORIZACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

NOMBRE DEL INVESTIGADOR (S): Dr. Fabian David Casas Andrade  
DIRECCIÓN Domicilio: Av. Calle 41-20 zona 12a, Ciudad  
Teléfono: 56301428  
Correo electrónico: fabiancasas@igmmi.com

LUGAR DONDE TRABAJA: Facultad de Ciencias Médicas - USAC  
LUGAR DONDE REALIZARÁ EL ESTUDIO: Laboratorio de Serología y Diagnóstico Hospital Roosevelt  
JEFE DE UNIDAD DONDE REALIZARÁ EL ESTUDIO:  
NOMBRE: Magyar Herrera Firma y Sello  
Teléfono: 55014271 Correo Electrónico: dr.fabiancasas@igmmi.com

PERIODO DE DURACIÓN: Febrero a Noviembre del año 2022

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN: Investigación alérgica de los genes HLA-DRB1 y HLA-DQB1 en pacientes con diagnóstico de Alergia alimentaria crónica

**HOSPITAL ROOSEVELT**  
APROBADO 22 JUN 2021  
Firma del Investigador

NOTA: La hoja debe tener sello original del Departamento de Docencia e Investigación. (No se aceptara fotocopia) No. 104

**FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

JEFE DE DEPARTAMENTO DONDE REALIZARÁ EL ESTUDIO:  
NOMBRE: Magyar Herrera Firma y Sello  
Teléfono: 55014271 Correo electrónico: dr.fabiancasas@igmmi.com

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION:  
Acta No. 644 Punto No. 46 Fecha: 22 JUN 2021

NOMBRE: Dr. José Luis Chocón Montiel Firma y Sello  
Sello: [Sello de Autorización]

SUB DIRECCIÓN MÉDICA:  
Dr. Juan Mario Guzmán Guzmán  
NOMBRE: [Firma] Firma y Sello  
Sello: [Sello de Subdirección Médica]

COMITÉ DE ÉTICA (cuando lo requiera)  
Acta No. \_\_\_\_\_ Punto No. \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
NOMBRE: \_\_\_\_\_ Firma) \_\_\_\_\_  
Sello: \_\_\_\_\_

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-



## 15 Vinculación

- Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Laboratorio de Inmunogenética, Hospital Roosevelt.
- Laboratorio de Inmunogenética, Hospital General San Juan De Dios.
- Laboratorio de Genética Molecular, Escuela Nacional de Antropología e Historia (ENAH), Ciudad de México, México

## 16 Estrategia de difusión, divulgación y protección intelectual

Los resultados de la investigación son inicialmente presentados mediante el presente informe final de investigación, dirigido a las autoridades correspondientes de la Dirección General de Investigación (DIGI), para su publicación en la biblioteca virtual de la DIGI. Seguido a esto, los resultados del proyecto de investigación serán publicados en una revista internacional indexada por ser definida. Además, se tiene previsto que los resultados obtenidos sean presentados mediante la participación en congresos, simposios y/o seminarios, con lo cual se puedan divulgar los hallazgos obtenidos en el presente proyecto de investigación. Dentro de dichos eventos de carácter académico y científico, se

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

plantea la participación por medio de presentaciones orales, elaboración de pósters y/o presentación de abstracts/resúmenes de investigación. Finalmente, también se prevé la participación en actividades de divulgación científica que son transmitidas por diferentes medios de comunicación. Ejemplo de ello es la entrevista de la coordinadora Dra. Lilian Isabel Cayax Menchú MSc en el programa Ciencia y Sociedad llevado a cabo el miércoles 28 de septiembre de 2022. Dicha entrevista fue transmitida por Radio Universidad 92.1 FM y por Facebook @digienlinea.

## 17 Aporte de la propuesta de investigación a los ODS

La presente investigación aporta en los objetivos de desarrollo sostenible en la sección de salud y bienestar, especialmente aportando al conjunto de enfermedades huérfanas-autoinmunes. El desarrollo del proyecto de investigación permitió conocer los alelos de los genes HLA-DQB1 y HLA-DRB1 en la población guatemalteca con LES. Así mismo, se pudo conocer sus frecuencias alélicas y haplotipos. Al ser esta una investigación básica, el conocimiento generado por medio del desarrollo de esta investigación es reportado por primera vez en Guatemala, representando hallazgos científicos novedosos y aportando al estudio de las enfermedades huérfanas-autoinmunes en el país. De tal manera, la presente investigación posee un alto impacto y repercusión académica y teórica en el campo de la medicina, principalmente en las áreas de la reumatología y la inmunología.

## 18 Orden de pago final

Nombres y apellidos	Categoría (investigador /auxiliar)	Registro de personal	Procede pago de mes (Sí / No)	Firma
César Camilo Carías Alvarado	Auxiliar II	20210268	No	
Juan Carlos Barrios Menéndez	Auxiliar II	20200482	No	

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

## 19 Declaración del Coordinadora del proyecto de investigación

El Coordinador de proyecto de investigación con base en el *Reglamento para el desarrollo de los proyectos de investigación financiados por medio del Fondo de Investigación*, artículos 13 y 20, deja constancia que el personal contratado para el proyecto de investigación que coordina ha cumplido a satisfacción con la entrega de informes individuales por lo que es procedente hacer efectivo el pago correspondiente.

<p><b>Dra. Lilian Isabel Cayax Menchu</b></p> <p><b>Nombre del coordinador del proyecto de investigación</b></p>	 <p><b>Firma</b></p>
<p>Fecha: 22/02/2023</p>	

## 20 Aval del Director(a) del instituto, centro o departamento de investigación o Coordinador de investigación del centro regional universitario

De conformidad con el artículo 13 y 19 del *Reglamento para el desarrollo de los proyectos de investigación financiados por medio del Fondo de Investigación* otorgo el aval al presente informe mensual de las actividades realizadas en el proyecto (escriba el nombre del proyecto de investigación) en mi calidad de (indique: Director del instituto, centro o departamento de investigación o Coordinador de investigación del centro regional universitario), mismo que ha sido revisado y cumple su ejecución de acuerdo a lo planificado.

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

<p><b>Vo.Bo. Dr. Cesar Oswaldo García García</b> Director de Investigación Facultad de CCMM. USAC.</p>	
<p>Fecha: 22/02/2023</p>	

## 21 Visado de la Dirección General de Investigación

<p><b>Vo.Bo. Dra. Hilda Elena Valencia de Abril PhD</b> Coordinadora Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud</p>	 <b>Firma</b>
<p>Fecha: 22/02/2023</p>	

<p><b>Vo.Bo. Ing. Agr. MARN Julio Rufino Salazar</b> Coordinador General de Programas Universitarios de Investigación</p>	<b>Firma</b> 
<p>Fecha: 22/02/2023</p>	

Ing. MARN Julio Rufino Salazar Pérez  
Coordinador General de Programas de  
Investigación, Digi-Usac