

Frecuencia de genes HLA en pacientes con insuficiencia renal crónica procedentes del occidente y centro de Cuba

Frequency of HLA genes in patients with chronic kidney insufficiency, from western and central Cuba

Lic. Luz M. Morera Barrios, Dr. Arturo Chang Monteagudo, Dra. María de A. García García, Dra. Odalis de la Guardia, Dr. Catalino Ustariz García, Dra. Lelyem Marcell Rodríguez, Lic. Raúl González Mujica, Lic. Melquis Fernández Leliebre, Lic. Enrique Rodríguez Díaz, Lic. Yailiana Hernández Limonta

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el trasplante es la terapia que permite la mayor sobrevida a los pacientes con insuficiencia renal crónica. Para prevenir el rechazo del órgano, en primer lugar es necesario un estudio de la compatibilidad de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) del paciente y de los posibles donantes. En Cuba solo se había realizado la tipificación HLA por métodos serológicos, pero en la actualidad se emplean técnicas moleculares.

Objetivo: caracterizar el polimorfismo de los alelos HLA A, B, DR y DQ por métodos moleculares en pacientes cubanos en espera de trasplante renal.

Métodos: se estudiaron 410 pacientes con insuficiencia renal crónica de las regiones occidental y central del país a los que se les realizó tipificación molecular de los loci mencionados. Los resultados se expresaron según la nueva nomenclatura y fueron registrados en una base de datos confeccionada al efecto. Se compararon las frecuencias alélicas de la población blanca y no blanca y se determinó el porcentaje de frecuencia de los haplotipos para los alelos clase I y II.

Resultados: los alelos A*11, A*30, A*74, B*42, B*51 y B*53 fueron más frecuentes en la población blanca mientras que los alelos B*58 y DRB1*15 predominaron en los no blancos. Las frecuencias haplotípicas más encontradas en la clase I en la población blanca fueron A*02 B*51, A*02 B*44, A*02 B*35; y en la no blanca, A*01B*08, A*02B*51, A*02B*44. Para los alelos de la clase II, en la población blanca fueron DQB1*03, DRB1*04, DQB1*06, DRB1*13, DRB1*05,

DRB1*01; y en los no blancos, DQB1*03, DRB1*04, DQB1*06, DRB1*13, DQB1*05, DRB1*01.

Conclusiones: la caracterización de los pacientes con insuficiencia renal crónica con respecto a su tipificación HLA permitirá trazar estrategias futuras relacionadas con la donación y el trasplante en todo el país.

Palabras clave: HLA, frecuencia fenotípica, haplotipo.

ABSTRACT

Introduction: transplantation is the therapy allowing the highest possible survival in patients with chronic kidney insufficiency. To prevent rejection of the organ, first of all it is necessary to make a compatibility test of human leukocyte antigens (HLA) from the patient and the possible donors. In Cuba, only serological HLA typing had been made but at present, molecular techniques are being applied.

Aim: characterization of polymorphism of alleles HLA A, B, DR y DQ by molecular techniques in Cuban patients awaiting renal transplantation.

Methods: four hundred and ten patients with chronic kidney insufficiency from Western and Central Cuba were studied by molecular typing of the above mentioned loci. Results were expressed by the new nomenclature and were registered in a data base prepared for that purpose. Allele frequencies of white and no white population were compared and percentage of haplotype frequencies for alleles class I and II were determined.

Results: alleles A*11, A*30, A*74, B*42, B*51 and B*53 were more frequent in white population while B*58 y DRB1*, 15 were mostly found in no whites.

Haplotypic frequencies most found in class I in white population were A*02 B*51, A*02 B*44, A*02 B*35; and in no whites, A*01B*08, A*02B*51, A*02B*44. For class II alleles, DQB1*03, DRB1*04, DQB1*06, DRB1*13, DRB1*05, DRB1*01 were the most found in white population; and in no whites, DQB1*03, DRB1*04, DQB1*06, DRB1*13, DQB1*05, DRB1*01.

Conclusions: characterization of patients with chronic kidney insufficiency in respect to HLA typing will allow future strategies related to kidney donation and transplantation in the whole country.

Keywords: HLA, phenotype frequency, haplotype.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) es la pérdida de la función renal, independientemente de la causa. Se clasifica en aguda, subaguda y crónica. La IRC es un proceso continuo que comienza cuando algunas nefronas pierden su función y finaliza cuando las restantes son incapaces de mantener la vida del paciente, siendo necesario el inicio de tratamiento sustitutivo. Cada año comienzan con tratamiento de diálisis entre 80-120 personas por millón de habitantes; para ellos la única solución es trasplante renal.¹

El trasplante es la terapia que permite la mayor supervivencia de estos pacientes.² Para prevenir el rechazo del órgano, en primer lugar, es necesario un estudio de la compatibilidad de los antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés *human*

leukocyte antigens), del paciente y de los posibles donantes.³ Los genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 y codifican en el humano las proteínas del sistema HLA, que son esenciales para la respuesta inmune ya que determinan los antígenos a los que puede responder el individuo.⁴

La introducción de las técnicas de biología molecular (BM) produjo un impacto en el mundo científico y específicamente en el estudio del CPH, y provocó una revolución en el campo del trasplante de órganos y tejidos que no pudo alcanzarse en la etapa en que primaron los métodos serológicos.^{3,4} Los injertos renales con mejor compatibilidad HLA tienen una sobrevida mayor. La incompatibilidad de HLA-DR influye en la sobrevida del injerto en los primeros seis meses del trasplante, debido a que estas moléculas se originan en las células dendríticas, las cuales se reemplazan por las del receptor.³ A su vez, la incompatibilidad HLA-B tiene un mayor efecto en la sobrevida del injerto en el tiempo comparado con la incompatibilidad HLA-A.³

En este estudio se caracteriza el polimorfismo de los alelos HLA A, B, DR y DQ en pacientes cubanos con IRC, de la región occidental y central del país. El análisis de estos resultados permitirá reducir el número de complicaciones postrasplante a partir de una mejor compatibilidad HLA y definir estrategias para la donación de órganos a escala nacional.

MÉTODOS

Se estudiaron 410 pacientes con IRC de las regiones occidental y central de Cuba, pertenecientes a 21 centros de diálisis de las provincias Pinar del Río, Mayabeque, Artemisa, La Habana, Matanzas, Cienfuegos, Villa Clara, Sancti Espíritus y el municipio especial Isla de la Juventud. Fueron clasificados de acuerdo con el color de la piel, en blancos (n= 247) y no blancos (n= 163); en estos últimos se incluyó a los mestizos y a los negros.

La recolección de la muestra se realizó en cada uno de los centros de diálisis antes de que el paciente recibiera heparina y fuera conectado al riñón artificial. Se extrajeron 4 mL de sangre periférica en tubos con EDTA. Los tubos con la muestra se transportaron hasta los laboratorios regionales de inmunología y de estos al Instituto de Hematología e Inmunología, en recipientes adecuados para mantener la temperatura entre 4 y 8 °C.

Las muestras se procesaron en centrífuga refrigeradas a 2 500 rpm por 10 min a 22 °C, para obtener la capa de leucocitos (*buffy coat*) a partir de la cual se realizó la extracción de ADN en equipo QIA cube (QIAGEN, GmbH). La concentración de ADN se determinó por el método espectrofotométrico en equipo Epoch (*Biotek Instruments Inc*) que fue ajustada a 30 ng/mL.

El tipaje molecular HLA de los loci A, B, DR y DQ se realizó con el *Kit* de Olerup SSP HLA A B DR DQ SSP *combi tray* y la amplificación se realizó en termocicladores Q-CYcler II (*Quanta Biotech Ltd*), mediante el programa recomendado en el *Kit* de tipificación. La lectura de la amplificación se realizó por electroforesis capilar en equipo *QIAxcel Advance* (QIAGEN, GmbH) con el uso del cartucho *Qiaxcel DNA Fast Analysis kit* (QIAGEN, GmbH). La interpretación de los resultados se realizó a través de la presencia de la amplificación de la banda específica y con el uso del software *Helmsberg-Score* (Olerup).

Los resultados de la tipificación HLA molecular de los loci A, B, DR y DQ se expresaron según la nueva nomenclatura aceptada⁵⁻⁸ y fueron registrados en una base de datos en formato Microsoft Access, en conjunto con la información obtenida en la planilla de recolección de datos que contenía la información siguiente: nombres y apellidos, edad, sexo, color de la piel, número de identidad personal, dirección, número de transfusiones, trasplantes anteriores, embarazos y enfermedades asociadas.

Análisis estadístico

Las frecuencias alélica y de los haplotipos se estimaron mediante el algoritmo EM. Se comprobó el equilibrio de Hardy-Weinberg por la prueba exacta de Guo y Thompson⁹ y también por la prueba de χ^2 para todos los homocigóticos, todos los heterocigóticos, genotipos comunes, heterocigóticos específicos por alelos y genotipos individuales, con el uso del programa Arlequín.¹⁰ Se compararon las frecuencias alélicas de la población blanca y no blanca y se determinó el porcentaje de frecuencia de los haplotipos para los alelos de clase I y clase II.

RESULTADOS

Los alelos A*11, A*30, A*74, B*42, B*51 y B*53 fueron más frecuentes en los pacientes blancos; el B*58 y el DRB1*15 en los no blancos (tablas 1, 2 y 3).

Tabla 1. Frecuencia de los alelos HLA-A en pacientes con insuficiencia renal crónica ($p < 0,01$)

| Alelos | Frecuencias | | χ^2 | p | Fisher p |
|-------------|-------------|------------|----------|--------|----------|
| | Blancos | No blancos | | | |
| A*01 | 0,058704 | 0,092025 | 0,81 | 0,36 | 0,29 |
| A*02 | 0,281377 | 0,248466 | 1,50 | 0,22 | 0,22 |
| A*03 | 0,082996 | 0,067485 | 2,10 | 0,15 | 0,12 |
| A*11 | 0,048583 | 0,046012 | 7,17 | 0,007* | 0,0037* |
| A*23 | 0,062753 | 0,064417 | 1,66 | 0,19 | 0,16 |
| A*24 | 0,091093 | 0,064417 | 3,72 | 0,05 | 0,05 |
| A*25 | 0,01417 | 0,009202 | 0,99 | 0,31 | 0,20 |
| A*26 | 0,032389 | 0,039877 | 0,16 | 0,68 | 0,69 |
| A*29 | 0,050607 | 0,064417 | 0,59 | 0,44 | 0,42 |
| A*30 | 0,05668 | 0,046012 | 8,01 | 0,004* | 0,003* |
| A*31 | 0,02834 | 0,046012 | 5,63 | 0,01 | 0,01 |
| A*32 | 0,026316 | 0,046012 | 0,009 | 0,92 | 0,84 |
| A*33 | 0,034413 | 0,039877 | 0,99 | 0,31 | 0,24 |
| A*34 | 0,016194 | 0,006135 | 0,99 | 0,31 | 0,20 |
| A*36 | 0,004049 | 0,003067 | 0,13 | 0,71 | 0,56 |
| A*66 | 0,020243 | 0,027607 | 2,0 | 0,15 | 0,14 |
| A*68 | 0,05668 | 0,067485 | 1,46 | 0,22 | 0,20 |
| A*69 | 0,004049 | 0,006135 | 0,008 | 0,92 | 1,0 |
| A*74 | 0,022267 | 0,018405 | 7,17 | 0,007* | 0,007* |
| A*80 | 0,008097 | 0,003067 | 1,93 | 0,16 | 0,08 |

Tabla 2. Frecuencias de los alelos HLA-B en pacientes con insuficiencia renal crónica (p<0,01)

| Alelos | Frecuencias | | X ² | p | Fisher p |
|-------------|-------------|------------|----------------|---------|----------|
| | Blancos | No blancos | | | |
| B*07 | 0,05668 | 0,064417 | 0,017 | 0,89 | 0,87 |
| B*08 | 0,07085 | 0,067485 | 0,0117 | 0,913 | 1,000 |
| B*13 | 0,012146 | 0,02454 | 0,588 | 0,443 | 0,388 |
| B*14 | 0,072874 | 0,088957 | 6,158 | 0,0131 | 0,0103 |
| B*15 | 0,066802 | 0,064417 | 3,622 | 0,057 | 0,0469 |
| B*18 | 0,046559 | 0,046012 | 4,158 | 0,041 | 0,034 |
| B*27 | 0,016194 | 0,015337 | 0,578 | 0,446 | 0,377 |
| B*35 | 0,103239 | 0,95092 | 1,576 | 0,209 | 0,2008 |
| B*37 | 0,004049 | 0,00000 | 0,182 | 0,669 | 1,000 |
| B*38 | 0,016194 | 0,15337 | 4,463 | 0,034 | 0,018 |
| B*39 | 0,030364 | 0,018405 | 0,004 | 0,944 | 1,000 |
| B*40 | 0,044534 | 0,042945 | 1,520 | 0,217 | 0,206 |
| B*41 | 0,010121 | 0,009202 | 0,054 | 0,815 | 0,718 |
| B*42 | 0,022267 | 0,015337 | 7,171 | 0,007* | 00070* |
| B*44 | 0,115385 | 0,104294 | 2,97 | 0,084 | 0,079 |
| B*45 | 0,032389 | 0,02454 | 6,560 | 0,0104 | 0,0086 |
| B*47 | 0,002024 | 0,006135 | 0,672 | 0,412 | 0,279 |
| B*48 | 0,002024 | 0,000000 | 0,043 | 0,834 | 0,397 |
| B*49 | 0,022267 | 0,046012 | 0,368 | 0,543 | 0,528 |
| B*50 | 0,016194 | 0,01227 | 0,578 | 0,446 | 0,377 |
| B*51 | 0,093117 | 0,08589 | 10,357 | 0,0013* | 0,0007* |
| B*52 | 0,01417 | 0,000000 | 0,190 | 0,662 | 0,553 |
| B*53 | 0,034413 | 0,033742 | 7,577 | 0,0059* | 0,0041* |
| B*55 | 0,008097 | 0,009202 | 0,0486 | 0,825 | 1,000 |
| B*56 | 0,002024 | 0,003067 | 0,182 | 0,669 | 1,000 |
| B*57 | 0,04241 | 0,042945 | 6,529 | 0,0106 | 0,009 |
| B*58 | 0,02834 | 0,03681 | 7,656 | 0,0057* | 0,0051* |
| B*78 | 0,002024 | 0,03067 | 0,182 | 0,669 | 1,000 |
| B*81 | 0,010121 | 0006135 | 0,0486 | 0,825 | 0,707 |
| B*82 | 0,002024 | 003067 | 0,182 | 0,669 | 1,000 |

Las frecuencias haplotípicas más encontradas de los alelos clase I en la población blanca fueron A*02 B*51; A*02 B*44 y A*02 B*35; mientras que en la de los no blancos fueron el A*01B*08; A*02B*51 y el A*02B*44 (tabla 4). Los haplotipos de clase II más frecuentes en la población blanca fueron el DQB1*03DRB1*04; DQB1*06DRB1*13 y el DRB1*05DRB1*01; mientras que en los no blancos fueron el DQB1*03DRB1*04; DQB1*06DRB1*13 y el DQB1*05DRB1*01 (tabla 5).

Tabla 3. Frecuencia de los alelos HLA-DRB1 y HLA- DQB1 en pacientes con insuficiencia renal crónica ($p < 0,01$)

| | Alelos | Frecuencias | | X ² | p | Fisher p |
|----------|----------------|-------------|------------|----------------|--------|----------|
| | | Blancos | No blancos | | | |
| HLA-DRB1 | DRB1*01 | 0,105263 | 0,113497 | 1,20 | 0,27 | 0,25 |
| | DRB1*03 | 0,125506 | 0,09816 | 4,83 | 0,027 | 0,026 |
| | DRB1*04 | 0,147776 | 0,150307 | 2,63 | 0,10 | 0,092 |
| | DRB1*07 | 0,111336 | 0,131902 | 3,15 | 0,075 | 0,067 |
| | DRB1*08 | 0,05668 | 0,02454 | 0,0045 | 0,94 | 0,859 |
| | DRB1*09 | 0,01417 | 0,02454 | 0,0013 | 0,970 | 0,789 |
| | DRB1*10 | 0,010121 | 0,006135 | 0,312 | 0,576 | 0,443 |
| | DRB1*11 | 0,117709 | 0,107362 | 0,015 | 0,900 | 1,000 |
| | DRB1*12 | 0,008097 | 0,030675 | 0,269 | 0,603 | 0,421 |
| | DRB1*13 | 0,151822 | 0,156442 | 0,034 | 0,853 | 0,822 |
| | DRB1*14 | 0,024291 | 0,02454 | 0,438 | 0,508 | 0,461 |
| | DRB1*15 | 0,109312 | 0,122699 | 8,009 | 0,004* | 0,004 |
| | DRB1*16 | 0,018219 | 0,009202 | 0,026 | 0,871 | 0,770 |
| HLA-DQB1 | DQB1*02 | 0,216599 | 0,230061 | 0,750 | 0,386 | 0,347 |
| | DQB1*03 | 0,301619 | 0,325153 | 0,862 | 0,352 | 0,314 |
| | DQB1*04 | 0,062753 | 0,039877 | 0,162 | 0,686 | 0,615 |
| | DQB1*05 | 0,194332 | 0,193252 | 0,816 | 0,366 | 0,338 |
| | DQB1*06 | 0,224696 | 0,211656 | 1,695 | 0,92 | 0,178 |

Tabla 4. Frecuencia haplotípica de los alelos de la Clase I en pacientes con insuficiencia renal crónica

| Haplotipos | Blancos | | No blancos | |
|------------|------------|-------------|------------|-------------|
| | Haplotipos | Frecuencias | Haplotipos | Frecuencias |
| A*02 B*51 | A*02 B*51 | 0,042088 | A*01 B*08 | 0,042088 |
| A*02 B*44 | A*02 B*44 | 0,038848 | A*02 B*51 | 0,038848 |
| A*02 B*35 | A*02 B*35 | 0,034557 | A*02 B*44 | 0,034557 |
| A*01 B*08 | A*01 B*08 | 0,031831 | A*29 B*44 | 0,031831 |
| A*24 B*35 | A*24 B*35 | 0,027467 | A*02 B*14 | 0,027467 |
| A*02 B*15 | A*02 B*15 | 0,020243 | A*02 B*35 | 0,020243 |
| A*33 B*14 | A*33 B*14 | 0,01768 | A*02 B*15 | 0,01768 |
| A*23 B*44 | A*23 B*44 | 0,016987 | A*11 B*35 | 0,016987 |
| A*02 B*39 | A*02 B*39 | 0,016892 | A*02 B*49 | 0,016892 |
| A*02 B*14 | A*02 B*14 | 0,015128 | A*33 B*14 | 0,015128 |

Tabla 5. Frecuencia haplotípica de los alelos de la Clase II en pacientes con insuficiencia renal crónica

| Blancos | | No blancos | |
|------------------|-------------|-----------------|-------------|
| Haplotipos | Frecuencias | Haplotipos | Frecuencias |
| DQB1*03,DRB1* 04 | 0,123969 | DQB1*03 DRB1*04 | 0,134879 |
| DQB1*06 DRB1*13 | 0,102907 | DQB1*05 DRB1*01 | 0,104165 |
| DQB1*05 DRB1*01 | 0,098712 | DQB1*02 DRB1*07 | 0,101027 |
| DQB1*03 DRB1*11 | 0,093438 | DQB1*06 DRB1*13 | 0,098017 |
| DQB1*02 DRB1*03 | 0,09284 | DQB1*06 DRB1*15 | 0,094707 |
| DQB1*06 DRB1*15 | 0,091863 | DQB1*03 DRB1*11 | 0,09309 |
| DQB1*02 DRB1*07 | 0,090531 | DQB1*02 DRB1*03 | 0,082802 |
| DQB1*03 DRB1*08 | 0,028112 | DQB1*03 DRB1*13 | 0,032239 |
| DQB1*05 DRB1*13 | 0,026734 | DQB1*03 DRB1*07 | 0,025439 |
| DQB1*04 DRB1*08 | 0,026183 | DQB1*02 DRB1*09 | 0,021396 |
| DQB1*04 DRB1*03 | 0,026057 | DQB1*05 DRB1*14 | 0,018309 |

DISCUSIÓN

La mezcla racial existente en nuestro país tiende a disminuir las diferencias genéticas de las raíces étnicas de la población cubana, ya que en los grupos clasificados como blancos y no blancos se incluyen seguramente individuos fenotípicamente clasificados como tales, pero que poseen antecesores de razas diferentes. Estudios recientes en la población cubana demuestran que en la región occidental y central hay un predominio de descendientes de europeos y en frecuencia menores los descendientes de africanos y de americanos nativos.¹¹ En los países europeos y en Estados Unidos de Norteamérica, por la relativa homogeneidad de su población, el mestizaje no constituye una tendencia importante. El estudio de la distribución de los antígenos HLA en los grupos étnicos principales en que formalmente puede dividirse a la población cubana, puede determinar si existen las frecuencias antigénicas que se encuentran en poblaciones europoides y negroide-australoides. El conocimiento de la distribución de los antígenos HLA en los estudios realizados en Europa, África, Estados Unidos de Norteamérica, fundamentalmente proveen de una herramienta muy útil para los estudios de asociaciones con algunas enfermedades, el trasplante de órganos y tejidos, y otros estudios poblacionales.^{12,13}

Los estudios previos realizados en nuestra población por métodos serológicos, encuentran un predominio entre los no blancos del A*9, A*28, A*11, A*36 y las subunidades A*29, 30 y 33 del antígeno A*19, así como el B*53¹⁴. Investigaciones más recientes por técnicas moleculares demuestran que los alelos A*01, *02, *03, *11, *24 y *29 fueron más frecuentes en la población blanca.¹²

Estos resultados, en general, no concuerdan con los encontrados en los pacientes estudiados, debido, probablemente, a las diferencias entre los métodos utilizados para la tipificación HLA, el número de casos analizados, el tipo de paciente estudiado y la subjetividad inherente a la clasificación de los individuos en blancos y no blancos.

Por otra parte y coincidiendo con los resultados de este estudio, las investigaciones previas demuestran que los alelos B*51 y B*53 son más frecuentes en la población blanca y el B*58 en la no blanca.¹²

La caracterización de los pacientes con IRC con respecto a su tipificación HLA en las diferentes regiones cubanas, permitirá trazar estrategias futuras relacionadas con la donación y el trasplante en todo el país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *New Engl J Med.* 2002 Feb; 346(8):580-90.
2. Heinold A, Opelz G, Dohler B, Unterrainer C, Scherer S, Ruhstroth A, et al. Deleterious impact of HLA-DRB1 allele mismatch in sensitized recipients of kidney retransplants. *Transplantation.* 2012 Jan; 95(1):137-41.
3. Mahdi BM. A glow of HLA typing in organ transplantation. *Clin Transl Med.* 2013;2(1):6.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Major Histocompatibility Complex Molecules and Antigen Presentation to T Lymphocytes. *Cellular and Molecular Immunology.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2010. p. 109-38.
5. Chang A, Bencomo A, Morera LM, Ustáriz C, de la Guardia O. Evolución de la nomenclatura de los factores del sistema de antígenos leucocitarios humanos. *Rev Cubana Hematol, Inmunol Hemoter.* 2014;30(1):11-20.
6. Duquesnoy RJ, Askar M. HLAMatchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. V. Eplet matching for HLA-DR, HLA-DQ, and HLA-DP. *Hum Immunol.* 2007 Jan; 68(1):12-25.
7. Marsh SG. Nomenclature for factors of the HLA system, update June 2014. *Int J Immunogenet.* 2014 Jul 29. doi: 10.1111/iji.12144.
8. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens.* 2010 Apr; 75(4):291-455.
9. Guo SW, Thompson EA. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. *Biometrics.* 1992 Jun; 48(2):361-72.
10. Excoffier L, Jarde GV, Scheneiders S. Arlequin A (version 3.0). An Integrated software package for population Genetics analysis. *Evol Bioinform* 2005; 147-50.
11. Marcheco-Teruel B, Parra EJ, Fuentes-Smith E, Salas A, Buttenschøn HN, et al. Cuba: Exploring the history of admixture and the genetic basis of pigmentation using autosomal and uniparental markers. *PLoS Genet* 2014; 10(7):e1004488. doi:10.1371/journal.pgen.1004488

12. Ferrera A, Nazábala M, Companionia O, Fernandez Cossio ME, Camacho H, Cintado A, et al. HLA class I polymorphism in the Cuban population. Hum Immunol. 2007;68:918-27.

13. Arrunategui AM, Villegas A, Ocampo LA, Rodriguez LM, Badih A. Frecuencia alélica, genotípica y haplotípica del sistema HLA clase I y II en donantes de una población del suroccidente colombiano. Acta Medica Colomb. 2013;38(1):1-13.

14. Morera Barrios LM, Ustariz García C, García García MÁ, Hernández Hernández A, Lam Díaz RM, Guerreiro Hernández AM, et al. Frecuencia de antígenos HLA en la población cubana, según características étnicas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2005 Ago [citado 2014 Julio 13];21(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000200004&lng=es

Recibido: 6 de agosto de 2014.

Aceptado: 11 de agosto de 2014.

Lic. Luz M Morera Barrios. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. E mail: rchematologia@infomed.sld.cu