

## Asociación HLA-DR\*/DQ\*/DPA1\* con Leucemias Linfoides Agudas (LLA) y Leucemias Mieloides Crónica (LMC) en la población mestiza del estado Zulia, Venezuela (Estudio Preliminar)

*Sergio Rivera Pirela<sup>1,2\*</sup>, Miriam Echeverría<sup>1</sup>, Georgina Márquez<sup>2</sup>, Carmen C. Villalobos<sup>1</sup> Nayda Pereira<sup>1</sup>, Luigi De Salvo<sup>2</sup>, Zuhey Carrillo<sup>1</sup> y Yennis Parra<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. <sup>2</sup>Banco de Sangre del estado Zulia, Venezuela

Recibido: 09-11-06 Aceptado: 27-09-07

### Resumen

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en niños y adolescentes en nuestra población zuliana. La Leucemia Mielode Crónica (LMC) ocurre de igual manera en adolescentes, adultos jóvenes y adultos. Extensos estudios epidemiológicos sugieren la presencia de varios factores relacionados con la susceptibilidad. Actualmente se acepta que factores ambientales y genéticos también juegan un papel relevante en el desarrollo de las LLA. La forma adulta de la LMC se caracteriza por la presencia del Cromosoma Filadelfia como resultado de la traslocación bcr/abl. La proteína de fusión BCR-ABL es inmunogénica y su secuencia de unión se encuentra restringida "in vitro", a ciertos patrones HLA clase I y II. Con el fin de evaluar las asociaciones positivas y negativas de los Alelos HLA y las Leucemias, se estudiaron los alelos HLA-DR/DQ de baja resolución, loci HLA-DRB1\*/3\*/4\*/5\* y DQB1\* por PCR Olerup SSP™ DQ-DR SSP Combi Tray (Genovision) conjuntamente con los alelos HLA-DPA1, loci HLA-DPA1\*01,\*02,\*03 y 04, por PCR Olerup SSP™ DPA1, en 24 pacientes con LLA y 24 pacientes con LMC del Banco de Sangre del estado Zulia frente a 48 Controles mestizos zulianos. La comparación de las frecuencias alélicas entre pacientes y controles, reflejaron una asociación negativa del alelo DRB1\*13 y las LLA, con un Riesgo Relativo de 0,09 y una *p* corregida con Yates < 0,004. La relación de homocigosis DRB 3\*/4\*/5\*, en pacientes LLA fue de 5/13/21 % comparado con los controles sanos cuya relación fue 9/19/15 %. El Alelo HLA-DRB1\*14 resultó asociado positivamente con las LMC con un Riesgo Relativo (RR) de 6,84 y una *p* corregida por Yates < 0,001. Los Alelos HLA-DPA1\*0105, RR = 6,17, HLA-DPA1\*0106/RR = 14,84/*p* corregida por Yates < 0,035, HLA-DPA1\*0107/RR = 9,4/*p* corregida por Yates < 0,030 y el HLA-DPA1\*0108/RR = 3,18/*p* corregida por Yates < 0,048, resultaron asociados positivamente con las LLA. Los Alelos HLA-DPA1\*010301-010302, RR= 0,02 y una *p* corregida por Yates < 0,01 y HLA-DPA1\*020101-020106 con un RR = 0,03 y una *p* corregida por Yates < 0,05 resultaron protectores para las LLA. Se confirma la asociación negativa entre el HLA-DRB1\*13 y las LLA. Observamos igualmente una mayor homocigosis HLA-DRB4\* en LLA. La asociación positiva entre el HLA-DRB1\*14 y la LMC ha sido previamente reportada en pacientes LMC. Es original la demostración de la susceptibilidad otorgada por el HLA-DPA1\*0105 en LLA. Las diferencias observadas entre los reportes de asociaciones HLA-DP y las LLA pueden estar relacionadas a diferencias técnicas y poblacionales.

**Palabras clave:** Asociación; HLA DR/DQ/DPA; LLA; LMC.

\* Autor para la correspondencia. Telefax: 0058-261-7110321. E-mail: srivera@cantv.net

## HLA-DR\*/DQ\*/DPA1\* Association with Acute Linfoides Leukemias (ALL) and Chronic Myeloid Leukemias (CML) in mestizo population from Zulia, Venezuela (Preliminary study)

### Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent cancer in children and adolescents in Zulia population. Chronic myeloid leukemia (CML) is similar in adolescents, young adults and mild adults. The epidemiologic studies suggest the presence of several factors related to the susceptibility. At the present it is accepted that environmental and genetics factors play an relevant role in the development of the ALL. The adult form of the CML is characterizes by the Philadelphia chromosome that results of bcr/abl translocation. The BCR-ABL fusion protein is immunogenic and their union sequences are restricted "in vitro", to some patterns HLA class I and II. To evaluate the positive and negative associations between HLA allele and leukemias, the HLA-DR/DQ allele of low resolution, HLA-DRB1\*/3\*/4\*/5\* and DQB1\* together with HLA-DPA1, loci HLA-DPA1\*01, \*02, \*03 and \*04 alleles, were studied using PCR Olerup SSP™ (Genovision). The present study was made in 24 patients with ALL and 24 with LMC, which were compare with 48 controls from The Blood Bank of Zulia State, Venezuela, all of them racially mestizos. The comparison of the Allelic frequencies between patients and controls reflects a negative association of alleles DRB1\*13 and the ALL, with a relative risk (RR) of 0.09 with *p* corrected by Yates < 0.01. The homozygosis relation DRB3\*/4\*/5\*, in patients ALL was 5/13/21 % compared with the healthy controls, whose relation was 9/19/15 %. HLA-DRB1\*14 allele was associated positively with CML with a RR of 6.84 and *p* corrected by Yates < 0.001. Alleles HLA-DPA1\*0105, RR = 6,17, HLA-DPA1\*0106/RR = 14,84/*p* corrected by Yates < 0,035, HLA-DPA1\*0107/RR = 9,4/*p* corrected by Yates < 0,030; HLA-DPA1\*0108/RR = 3,18/*p* corrected by Yates < 0,048, were positively associated in ALL. Alleles HLA-DPA1\*010301-010302, RR= 0,02; *p* corrected by Yates < 0,01 and HLA-DPA1\*020101-020106 with RR = 0,03; *p* corrected by Yates < 0,05 are protectors to ALL. We confirmed the negative association among HLA-DRB1\*13 and ALL. The negative association between HLA-DRB1\*13, greater homozygosis HLA-DRB4\* in ALL and the positive association between HLA-DRB1\*14 and CML was previous reported. The positive association with HLA-DPA1\*0105 and negative association with HLA-DPA1\* 010301-010302 and DPA1\* 020101-020106 have not been described. The differences observed among the reports of associations HLA-DP and ALL can be related to technical and populational differences.

**Key words:** Asociation; ALL, CML, HLA-DR\*/DQ\*/DPA\*.

### Introducción

La leucemia es una enfermedad maligna del sistema hematopoyético caracterizada por un reemplazo difuso de la médula ósea por células neoplásicas. En las leucemias agudas, las células hematopoyéticas inmaduras están incrementadas en sangre

periférica. Las leucemias crónicas se caracterizan por un exceso de células sanguíneas bien diferenciadas. En niños, la gran mayoría de las leucemias son de tipo agudo, sin embargo, en adultos, las leucemias crónicas son las más comunes. Las leucemias son las enfermedades malignas más comunes en ni-

ños y representan cerca del 30% de todos los cánceres diagnosticados hasta los 15 años de edad. En este grupo etario, el 75% aprox. de las leucemias se clasifican como Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) (1-3).

El estudio de las leucemias en modelos de ratones tratados con virus inductores de linfomas (4), demostró la susceptibilidad de las cepas de ratones portadoras de genotipos H-21-A<sup>k/k</sup> del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), en comparación con la resistencia observada en cepas de ratones H-2<sup>b/b</sup> o H-2<sup>b/k</sup>. Sin embargo, la contribución del CMH en el desarrollo de las leucemias aparece como un elemento secundario dentro de un contexto multifactorial y poligénico. La misma relación de susceptibilidad y resistencia a la leucemia, asociada al CMH, ha podido ser observada en otras especies animales tales como ratas, bovinos, aves y conejos (5-9).

En humanos, los estudios de asociación HLA con LLA han reportado un variado grupo de Alelos HLA clase I cuyas frecuencias se encuentran incrementadas en pacientes, de los cuales destaca la asociación HLA-A2 con las LLA. En niños varones se describió una fuerte asociación de las LLA con la homocigosis HLA-DRB4\*(DR53). La mayoría de los Haplotipos HLA-DR53 portan el Alelo HLA-A2 de susceptibilidad a las LLA (10-12).

Es importante hacer notar, que las células leucémicas en algunos casos de Leucemias a células T en el adulto, inducidas por virus, parecen ser derivadas de células T auto reactivas frente a las moléculas HLA-DR/DQ. Algunos virus imitan epítopos comunes HLA, como un mecanismo de evasión. Algunas reacciones autoinmunes inducidas por virus pueden ser relevantes en el desarrollo de las LLA en niños. Una interacción entre un epítipo específico del Alelo HLA y un tipo específico de Adenovirus, ha sido postulada como promotora en la evolución clonal de la línea B en LLA de niños. Existe un mimetismo molecular entre el Adenovirus y el HLA-DR53. El Linfocito B es

uno de los mejores blancos del virus EBV, el cual imita igualmente el epítipo HLA-DR53, por lo que pudiera estar involucrado a través del mismo mecanismo en la inducción de LLA. Varios subtipos del alelo DRB1\*14 (1401, 1407, 1408, 1410, 1411, 1414, 1418, 1423, 1426, 1428, 1431, 1432, 1434, 1435, 1436, 1438 y 1439) presentan la misma variación de posición observada en el aminoácido del epítipo DR53 (HVR3). Este mimetismo mostrado por varios virus oncogénicos para el epítipo HVR3 del DR53 se extiende a los Alelos DRB1\*01, DRB1\*10 y DRB1\*14 (13,14), el cual es un marcador de susceptibilidad por Leucemias (13, 15, 16). Los genes HLA clase II (DR, DQ y DP) codifican glicoproteínas de superficie altamente polimórficas que juegan un papel clave en la respuesta inmune a la infección y son conocidas por el alto riesgo que representan en ciertas enfermedades autoinmunes donde se sospecha de etiologías infecciosas (11).

La frecuencia de los alelos HLA Clase II de la región DP han sido investigados en varias enfermedades con asociaciones HLA conocidas, con la conclusión frecuente de que las mismas no se encuentran alteradas en comparación con los controles. Sin embargo, se han reportado asociaciones positivas de los HLA-DPw2 y DPw5 con las LLA. El HLA-DPw1 solo se observó asociado positivamente a pacientes con Leucemias Agudas no linfocíticas (17-20).

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad hematológica maligna caracterizada por una fase inicial crónica de hematopoyesis clonal con una continua diferenciación hacia Granulocitos maduros. En la mayoría de los casos de LMC se desarrolla una crisis blástica, la cual en su estado terminal, semeja una Leucemia Aguda. El pronóstico de la LMC en crisis blástica es muy pobre y el tratamiento es esencial para lograr la cura de la enfermedad.

Una traslocación entre el cromosoma 9 y el 22 da como resultado la formación de una proteína quimérica de **bcr y abl** detecta-

da en el 95% de los casos de LMC. Las proteínas b2a2 y b3a3 producto de los dos mayores tipos de fusión, son producidas en la mayoría de los casos de LMC. La proteína quimérica **bcr-abl** se expresa solamente en células de LMC pero no en las células normales. Por tal motivo, la secuencia de fusión puede actuar como blanco potencial del ataque de la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T frente a las LMC. Es posible generar linfocitos TCD8+ Citotóxicos específicos de **bcr-abl** in vitro. El producto de la traslocación b3a2 es presentado por los alelos HLA-DRB1\*11, DRB1\*0401 y DRB1\*0901 in vitro. Ninguno de estos alelos ha sido asociado in vivo, con protección en pacientes con LMC. La homocigosis DRB4\* ha sido reportada igualmente como marcador de riesgo en LMC, mientras que la homocigosis DRB3\* aparece como marcador de protección (19-21).

En este trabajo se determinaron las posibles asociaciones de alelos HLA clase II, DRB1\*,2\*,3\*,4\*, DQB1\* y DPB1\* con las LLA y LMC en un limitado grupo de pacientes de diferentes edades y grupos etarios en el Estado Zulia, Venezuela, comparados con un grupo control sano de la misma población.

## Materiales y Métodos

El ADN procedente de la extracción por el método de "Salting out"(22) de muestras de sangre periférica procedentes de 24 pacientes con LLA, 24 pacientes con LMC de la consulta del Banco de Sangre del estado Zulia y 48 controles sanos, mestizos zulianos de tres generaciones, con su total consentimiento, fue amplificado siguiendo las especificaciones del fabricante con "primers" secuencia específica para HLA-DR/DQ de baja resolución, incluyendo los loci HLA-DRB1\*/3\*/4\*/5\* y DQB1\*, por PCR Olerup SSP™ DQ-DR SSP Combi Tray (Genovision) y los alelos HLA-DPA1, incluyendo los loci HLA-DPA1\*01,\*02,\*03 y 04, por PCR Olerup SSP™ DPA1 (Genovision).

Las pruebas estadísticas utilizadas incluyen técnicas de distribución unidimensional, cálculo de proporciones, media aritmética y tabla de contingencia. Además se utilizó estadística no paramétrica para establecer las diferencias existentes entre los antígenos dentro de la misma población y en comparación con las poblaciones relacionadas (23). La corrección de *p* se realizó utilizando la fórmula siguiente:

$$X^2 y = \frac{(ad - bc - N / 2)^2 N(24)}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

## Resultados y Discusión

Comparando las frecuencias alélicas entre pacientes y controles, se refleja una asociación negativa entre el alelo DRB1\*13 y las LLA, con un Riesgo Relativo (RR) de 0,09 y una *p* corregida con Yates < 0,0046. Esta asociación negativa con el DRB1\*13 ha sido reportada previamente en LLA y en Leucemias Mieloides Crónicas (LMC) (25, 34). El alelo HLA-DRB1\*13 puede considerarse un marcador de resistencia a la leucogénesis, Tabla 1.

El Alelo HLA-DRB1\*14 resultó asociado positivamente con las LMC con un Riesgo Relativo RR de 6,84 y una *p* corregida por Yates < 0,001. Se confirma la asociación positiva con el HLA-DRB1\*14 reportada previamente en mestizos Mexicanos (35). El mimetismo mostrado por varios virus oncogénicos para el epítipo HVR3 del DR53 se extiende a los Alelos DRB1\*01, DRB1\*10 y DRB1\*14 (13, 14). El HLA-DRB1\*14 pudiera ser blanco de células T Citotóxicas generando reacciones autoinmunes implicadas en el desarrollo de las Leucemias (26). El Alelo HLA-DRB1\*14 puede considerarse en la LMC, como un gen de susceptibilidad a la leucogénesis (Tabla 1).

La relación de homocigosis DRB 3\*/4\*/5\*, en pacientes LLA fue de 5/13/21 % comparado con los controles sanos, cuya relación fue 9/19/15%, Tabla 2. Este resultado confirma los reportes previos, donde la

Tabla 1  
Frecuencias alelicas (FA) DRB1\* en pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA)  
y leucemia mieloide crónica (LMC)

DRB1*	Controles N=48	FA X 1000	Pacientes LLA N=24	FA X 1000	Pacientes LMC N=24	FA X 1000
01	4	0,0417	5	0,1042	2	0,0417
03	5	0,0521	1	0,0208	8	0,16667
17	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000
18	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000
04	14	0,1458	7	0,1458	4	0,0833
06	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000
07	7	0,0729	5	0,1042	0	0,0000
08	8	0,0833	5	0,1042	2	0,0417
09	5	0,0521	6	0,1250	1	0,0208
10	1	0,0104	2	0,0417	2	0,0417
11	17	0,0177	9	0,1875	6	0,1250
12	1	0,0104	1	0,1042	0	0,0000
13	24	0,2500	2*	0,0427	10	0,2083
14	4	0,0417	4	0,0833	11**	0,2291
15	4	0,0417	1	0,0208	2	0,0417
16	2	0,0208	0	0,0000	0	0,0000
Total	96	1,0000	48	1,0000	48	1,0000

\* HLA-DRB1\*13/RR = 0,09/ *p* corregida Yates 0,0046.

\*\* HLA-DRB1\*14/RR = 6,84/ *p* corregida Yates 0,0015.

Tabla 2  
Porcentaje de homocigosis HLA-DRB 3\*/4\*/5\* en pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA)  
y leucemia mieloide crónica (LMC)

HLA-DR	% Controles	% LLA	% LMC
DRB5*(DR51)	9	5	2
DRB3*(DR52)	19	13	21
DRB4*(DR53)	15	21	17

mayoría de los homocigotos en el grupo de pacientes LLA expresan el gen HLA-DRB4\*(DR53) (27). No se observaron asociaciones entre la homocigosis HLA-DRB

3\*/4\*/5\* y la LMC. (28). Muller y col. examinaron la influencia de la homocigosis de los haplotipos DRB3\*(DR52) y DRB4\* (DR53) en la susceptibilidad a padecer LMC. La homo-

cigosis DRB4\* resultó un marcador de riesgo para LMC mientras que la homocigosis DRB3\* resultó protectora en los mismos pacientes. Otros Autores habían reportado previamente las asociaciones entre la homocigosis DRB4\* y las LLA y LMC (25, 29, 30).

No se observó ninguna asociación HLA-DQ\* con las LLA o las LMC. Se ha reportado una asociación con alto riesgo de los alelos HLA-DR4:DR53:DQ8 en pacientes alemanes con Leucemia Linfóide Crónica (LLC). Sin embargo, la misma no fue significativa (36).

Los alelos HLA-DPA1\* mostraron una asociación positiva con las LLA de la manera siguiente: HLA-DPA1\*0105 /RR= 6,17/ *p* corregida por Yates < 0,0075, HLA-DPA1\*0106/RR= 14,84/*p* corregida por Yates < 0,035, HLA-DPA1\*0107/RR= 9,4/*p*

corregida por Yates < 0,030, HLA-DPA1\*0108/RR= 3,18/*p* corregida por Yates < 0,048. Las asociaciones negativas fueron: HLA-DPA1\*010301-010302/RR= 0,02/*p* corregida por Yates < 0,0001 y HLA-DPA1\*020101-020106/RR= 0,03/*p* corregida por Yates < 0,0014, Tabla 3. Las diferencias observadas en cuanto a los reportes previos de asociaciones HLA-DP con las LLA podrían estar relacionadas con las diferentes técnicas utilizadas en ambos trabajos, aunadas a las diferencias poblacionales. El HLA-DPw1 ha sido asociado con resistencia en LLA mientras que los HLA-DPw2 y DPw5 se reportan incrementados en los pacientes con LLA [20]. Los Alelos HLA-DP en dicho reporte fueron tipificados utilizando Linfocitos preactivados (PTL), lo cual puede explicar las diferencias observadas con la tipificación por PCR-SSP. Utilizando estudios de se-

Tabla 3  
Frecuencias alélicas HLA-DPA1\* en pacientes con leucemia linfóide aguda (LLA)

HLA-DPA1*	Controles	FA x 1000	Pacientes LLA	FA x 1000
010301-010302	16	0,3333	0*	0,0000
0104	0	0,0000	0	0,0000
0105	3	0,0625	14**	0,2917
0106	0	0,0000	6***	0,1250
0107	1	0,0208	8****	0,1667
0108	6	0,1250	15*****	0,3125
020101-020106	11	0,2292	0*****	0,0625
020201-020203	2	0,0417	3	0,0625
0203	1	0,0208	0	0,0000
0301	2	0,0417	1	0,0208
0302	2	0,0417	0	0,0208
0401	4	0,0833	1	0,0000
Total	48	1,0000	48	1,0000

\*HLA-DPA1\*010301-010302/RR= 0,02/ *p* corregida por Yates < 0,0001.

\*\*HLA-DPA1\*0105 /RR = 6,17/ *p* corregida por Yates < 0,0075.

\*\*\* HLA-DPA1\*0106/RR = 14,84/*p* corregida por Yates < 0,035.

\*\*\*\* HLA-DPA1\*0107/RR = 9,4/*p* corregida por Yates < 0,030.

\*\*\*\*\*HLA-DPA1\*0108/RR = 3,18/*p* corregida por Yates < 0,048.

\*\*\*\*\*HLA-DPA1\*020101-020106/RR = 0,03/*p* corregida por Yates < 0,0014.

cuenciación, se demostró una asociación del alelo HLA-DPB1\*0201 con LLA común, LLA-T pero no con LLA-B o no LLA, sugiriendo que la susceptibilidad en estos niños con LLA común pudiera ser influenciada por el polimorfismo de los aminoácidos que ocupan los sitios de unión de antígenos del DPB1\*0201 y otros alotipos DPB (11).

Aún cuando estos resultados provienen de una pequeña serie de pacientes con LLA y LMC, los mismos confirman resultados reportados de series considerablemente superiores en diferentes poblaciones del mundo. Es importante resaltar que los alelos DRB1\*13 y DRB1\*14, observados como alelos de protección y riesgo respectivamente para las leucemias forman parte o están incluidos en el antiguamente designado antígeno HLA-DRw6. El HLA-DRw6 ha sido señalado como un factor de riesgo para la Epilepsia Mioclónica Juvenil (31, 32), en otros reportes aparece como protector post trasplante en pacientes con Diabetes Mellitus (33). Habiendo sido mencionados que varios subtipos del alelo HLA-DRB1\*14 actúan como posibles blancos de reacciones autoinmunes por mimetismo molecular con péptidos virales oncogénicos (26), es posible que la presión de selección frente a este alelo diera paso al establecimiento del DRB1\*13 en la población sana, el cual se muestra como un alelo protector en varios reportes de HLA y leucemias. La significancia de la evolución del sistema HLA frente a presiones de enfermedades autoinmunes y diferentes patógenos ha sido propuesta con anterioridad (10). Estos resultados pudieran estar reforzando la hipótesis de que las LLA sean probablemente el resultado de una inadecuada presentación de antígenos oncogénicos a las poblaciones linfocitarias T responsables de eliminar las células cancerígenas. Por el contrario, las LMC serían el producto de un ataque autoinmune contra ciertos péptidos que mimetizan los adenovirus u oncovirus, generando el cuadro leucémico (13, 16).

Queda pendiente por evaluar los subtipos de los alelos asociados positiva y negativamente, utilizando reactivos de alta resolución en series con mayor número de pacientes y posteriormente determinar los Haplotipos HLA-A/B/C/DR/DQ/DP implicados en las diversas asociaciones HLA positivas y negativas con las leucemias para proseguir con los estudios de inmunidad celular.

## Conclusiones

Se confirma la asociación negativa del HLA-DRB1\*13 y las LLA. Se corroboran los reportes previos, donde la mayoría de los homocigotos en el grupo de pacientes LLA expresan el gen HLA-DRB4\*(DR53). Se observó una asociación positiva HLA-DRB1\*14 y LMC posiblemente relacionada con un grupo importante de subtipos HLA-DRB1\*14 implicados en el mimetismo molecular de ciertos adenovirus, responsables de la leucogénesis. Se muestran asociaciones positivas con la mayoría de los subtipos HLA-DPA1\*01 y negativas con algunos subtipos del HLA-DPAB1\*02, no reportadas con anterioridad.

## Agradecimiento

Este trabajo fue cofinanciado por el CONDES, Proyecto No. CC-0768-04, el Decanato de la Facultad de Medicina de LUZ y El Laboratorio HLA e Inmunología del Banco de Sangre del Estado Zulia, Maracaibo, Venezuela.

## Referencias Bibliográficas

1. AUSTIN D.F., FLANNERY J., GREENBERG R., ISAACSON P., KEY C., KOLONEL L.N., PLATZ C., SWANSO G.M., THOMAS D., WEST D., YOUNG J.L. (eds): International Incidence of Childhood Cancer, Lyon, International Agency for Research on Cancer(IARC), p. 101, 1998.
2. MILLER R.W., YOUNG J.L., JR. NOVARKOVIC B. *Cancer* 75(1): 395-405, 1995.
3. STILLER C.A., ALLEN M.B., EATOCK E.M. *Eur J of Cancer* 31(12)A: 2028-2034, 1995.

4. CHESEBRO B. Influence of the major histocompatibility complex (H-2) on oncorna virus-induced neoplasia in mice. In: Kaiser H.E., ed. Neoplasms-comparative pathology of growth in animals, plants, and man, Baltimore: Williams and Wilkins 475-482, 1981.
5. OOMEN L.C., VAN DER VALKM-A., HART A.A., DEMANT P., EMMELOT P. **Cancer Res** 48: 66634-6641, 1988.
6. ALBRIGHT A.L., GILL TJI, GEYER S. **J Cancer Res** 37: 2512-2521, 1977.
7. MIRSKY M.L., OLMSTEAD C., DA Y., LEWIN H.A. **Anim Genet** 29: 245-252, 1998.
8. XU A., VAN ELJK M.J., PARK C., LEWIN H.A. **J Immunol** 151: 6977-6985, 1993.
9. BRILES W.E., BRILES R.W., TAFFS R.E. **Science** 219: 977-979, 1983.
10. BODMER W.F. **Nature** 237: 139-145, 1972.
11. TAYLOR G.M., DEARDEN S., RAVETTO P., AYRES M. **Hum Mol Genet** 11(14): 1585-1597, 2002.
12. TIWARI J.L., TERASAKI P.I. **HLA and Disease Association**. New York: Springer-Verlag, 1985.
13. DORAK M.T., BURNETT A.K. **Immunology Today** 15: 138-139, 1994.
14. SCHLEHOFER B., BLETNER M., GELETNEKY K., HAAF HG., KAATSCH P., MICHAELIS J., MUELLER-LANTZSCH N., NIEHOFF D., WINKELSPECHT B., WAHRENDORF J., SCHLEHOFER J.R. **Int J Cancer** 65: 584-590, 1996.
15. MATSUOKA M., HATTORI T., NISHIMURA Y., TAKATSUKI K. **Leukemia** 9:1338, 1995..
16. DORAK M.T. **Trens in Microbiology** 4: 60-63, 1996.
17. PAWELEC G., EHNINGER G., MÜLLER C., BLAUROCK M., SCHNEIDER E.M., WERNET P. **Cancer** 61: 475-477, 1988.
18. SANCHEZ-PEREZ M., SHAW S., HLA-DP: Current status. In: Solheim BG, Müller E., FERRONE S. eds. HLA Class II Antigens. A Comprehensive Review of Structure and Function. Berlin: Springer-Verlag, 83-108, 1986.
19. MOEN T., STIEN R., BRATLIE A., BONDEVIK E. **Tissue Antigens** 24:126-127, 1984.
20. DE JONGH B.M., TERMIJTELEN A., BRUINING G.J., DE VRIES RRP, VAN ROOD J.J. **Tissue Antigens** 23: 87-93, 1984.
21. HOFFMAN R.W., SHAUW S., FRANCIS L.C. **Arthritis Rheum** 29:1057-1062, 1986.
22. MILLER S.A., DYKES D.D., POLESKY H.F. **Nucleic Acids Res** 16(3): 1215, 1988.
23. SIDNEY S. Estadística no Paramétrica. Editorial Trillas, México, 120-137, 1972
24. GOODMAN L. **Y R Stat Soc** 831: 486, 1969.
25. DORAK MT., OGUZ F.S., YALMAN N., DILER A.S., KALAYOGLU S., ANAK S., SARGIN D., CARIN M. **Leuk Res** 26(7): 651-656, 2002.
26. M. TEVFIK DORAK. B.A. HLA-DR53 Fact File. Visto 10/03/05 en <http://dorakmt.tripod.com/hla/hla-dr53.html>
27. MULLER L.P., MACHILLA H.K. **Leuk Lymphoma** 43(5):1013-1019, 2002.
28. OGUZ F.S., KALAYOGLU S., DILER S., TOZKIR H., SARGIN D., CARIN M., DORAK M.T. **Am J Haematol** 73: 256-262, 2003.
29. DORAK M.T., CHALMERS E.A., GAFFNEY D. **Leuk Lymphoma** 12: 211-222, 1994.
30. DORAK MT., MACHULLA H.K., MILLS K.I., LANGNER J., BURNETT A.K. **Int J Cancer** 65:134-139, 1996.
31. DORAK M.T., LAWSON T., MACHULLA HKG., DARKE C., MILLS K.I., BURNETT A.K. **Blood** 94: 694-700, 1999.
32. DUMER M., JANZ D., ZINGSEN J., GREENBERG D.A. **Epilepsia** 33(5): 814-816, 1992.
33. NAFAR M., POUR-REZA-GHOLI F., AMOUZEGAR A., EINOLLAHI B., FIROUZAN A., HEMATI K. AMJADI H. **Transplant Proc** 37(7): 3098-3100, 2005.
34. CHHAYA S.U. **Leuk Lymphoma** 47(2): 291-295, 2006.
35. ROSAS-CABRAL A., IRIGOYEN L. **Rev Inv Clin** 55(4): 423-428, 2003.
36. MACHULLA H.K.G., MULLER L.P. **Int J Cancer** 92(2): 203-207, 2001.