



## Resumen

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad compleja con un componente genético importante asociado a la región HLA. La incidencia de EM varía en diferentes grupos étnicos como Europeos, Africanos o Amerindios. América Central y el Caribe tienen una prevalencia de 7-12 casos/100,000 habitantes, la prevalencia en Puerto Rico (PR) se estima entre 40 a 76 casos/100,000 habitantes. A pesar de esta diferencia tan marcada, el componente genético no se había explorado. El objetivo de este estudio fue identificar los alelos del HLA de Clase I (A & B) y Clase de II (DQ & DR) en pacientes con EM definitiva en PR y determinar si son similares a los descritos en la literatura para otras poblaciones de pacientes con EM. Se hizo genotipo a 35 pacientes con EM y a 31 controles. Los alelos predominantes en pacientes con EM fueron *HLA-DRB1\*01* y *\*03* (est. OR = 11.0, 95%CI: 1.1-109.7, P<0.041 y est. OR = 4.3, 95%CI: 0.97-19.1, P<0.054); *HLA-DQB1\*04* que prevaleció en los controles (est. OR = 0.23, 95%CI: 0.05-1.09, P<0.06) y *HLA-A\*30* que prevaleció en pacientes con EM (est. OR = 7.2, 95%CI: 0.74-70.2, P< 0.089). Los hallazgos concuerdan con lo informado en la literatura. *HLA-DQB1\*04* resultó ser marginalmente protector en esta muestra y este rol no se ha descrito antes. La precisión de los resultados está limitada por lo reducido de la muestra, sin embargo al hacer un análisis de poder estadístico, aumentando la muestra, estos valores serán significativos.

## Métodos

Se extrajo DNA de sangre periférica de 35 pacientes con EM definitiva y de 31 controles, utilizando métodos comerciales. Se hizo genotipo para los locus de *HLA-A, B, DQB1* y *DRB1*. El genotipo de HLA para los locus *HLA-A, B, DRB1* y *DQB1*, informado se basa en el patrón de la reacción y este se compara con patrones asociados a las frecuencias de los genes de HLA ya publicados. Los resultados se compararon con las frecuencias de alelos del Banco de Datos de DNA para PR provistas por el *National Marrow Donor Program* (NMDP). El análisis se hizo utilizando estadísticas descriptivas (media, desviación estándar y percentiles) y para cuantificar la asociación de los alelos y la EM, se estimó el *odds ratio* (OR) con un margen de 95% de confiabilidad, utilizando el modelo de regresión logística.

## Resultados

La edad media de los pacientes con EM fue de 46.7 años. La proporción de mujeres a hombres fue de 4:1. La edad media de los controles fue de 34.6 años. La proporción de mujeres a hombres fue de 3.43:1. Las frecuencias de los alelos de *HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1* y *HLA-DQB1* el riesgo de EM fueron los siguientes: para *HLA-A*, los resultados del análisis arrojaron lo siguiente: el OR para el alelo *HLA-A\*30* fue de 7.2 (95%CI: .74, 70.2) veces la posibilidad de tener EM en los participantes clasificados en la categoría "otros". Este exceso fue marginalmente significativo (valor de p=0.089). El resto de los alelos no mostraron evidencia estadística de incrementos significativos (valor de p>0.1). Los resultados para *HLA-B* fueron los siguientes: la posibilidad de tener EM en los participantes que tenían el alelo *\*15* se encontró ser de 3.17 (95%CI: .58, 17.15) veces la posibilidad de tener EM en los participantes clasificados en la categoría "otros". Este exceso no fue significativo (valor de p=0.181). La posibilidad de tener EM en los participantes con el alelo *\*35* se encontró ser de 1.35 (95%CI: .33, 5.55) veces la posibilidad de tener EM en los participantes clasificados en la categoría "otros". Este exceso no fue significativo (valor de p=0.671). La posibilidad de tener EM en los participantes con el alelo *\*41* fue de 1.20 (95%CI: .23, 6.09) veces la posibilidad de tener EM en los participantes clasificados en la categoría "otros". Este exceso no fue significativo (valor de p=0.821). La posibilidad de tener EM en los participantes con el alelo *\*44* fue de 0.75 (95%CI: .19, 2.87) veces la posibilidad de tener EM en los participantes clasificados en la categoría "otros". Este exceso no fue significativo (valor de p=0.697). En resumen, no se observaron diferencias significativas (valor de p>0.05), los incrementos más altos se observaron con el alelo *\*15* con respecto a la categoría de "otros". La posibilidad de tener EM en los participantes con el alelo *HLA-DRB1\*01* se encontró ser de 11.0 (95%CI: 1.1, 109.7) veces la posibilidad de tener EM en los participantes clasificados en la categoría "otros". Este exceso fue estadísticamente significativo (valor de p=0.041). La posibilidad de tener EM en los participantes con el alelo *\*03* fue de 4.3 (95%CI: .97, 19.1) veces la posibilidad de tener EM en los participantes clasificados en la categoría "otros". Este exceso fue marginalmente significativo (valor de p=0.054). El resto de los alelos no mostró evidencia de incrementos significativos estadísticamente (valor de p>0.1). Para *HLA-DQB1*, los resultados tras el análisis fueron los siguientes: la posibilidad de tener EM en los

participantes con el alelo *\*04* fue de 0.23 (95%CI: 0.05, 1.09) y era menor que la posibilidad para los participantes con el alelo *\*02*. Este exceso fue marginalmente significativo (valor de P=0.066). El resto de los alelos no mostró evidencia de incrementos significativos estadísticamente (valor de p>0.1).

Tabla 1. Resumen de los hallazgos

Alelos	OR (95%CI)	p <0.1	Comentarios
<i>HLA-A*30</i>	7.2	0.089	Alelo más frecuente en pacientes con EM; marginalmente significativo
<i>HLA-A*02</i>	0.7	0.552	Riesgo disminuido de EM y Alelo protector
<i>HLA-DRB1*01</i>	11.0	0.041	EM benigna
<i>HLA-DRB1*03</i>	4.3	0.054	Riesgo de EM
<i>HLA-DQB1*04</i>	0.23	0.066	Marginalmente significativo; Protector; no descrito en la literatura consultada

Abreviaturas: OR, odds ratio; CI, intervalo de confianza; EM, Esclerosis Múltiple

## Discusión

La edad promedio de los participantes con EM y la proporción entre mujeres: hombres fue similar a los resultados del estudio epidemiológico hecho por la Fundación de EM de PR. Los alelos más frecuentes para el locus *HLA-A* fueron *\*02, \*24* y *\*03*; para el locus *HLA-B* fueron *\*44, \*35, \*15, \*41* y *\*08*; para el locus *HLA-DRB1, \*13, \*04, \*03, \*07* y *\*15* y para el locus *HLA-DQB1*, fueron *\*03, \*02, \*06, \*05* y *\*04*. El alelo más frecuente para *HLA-A* fue *HLA-A\*30* con una OR de 7.2 (95%CI: .74, 70.2); este exceso es marginalmente significativo (valor de P=0.089). Este es el alelo más frecuente en pacientes con EM. El *HLA-A\*02* obtuvo un OR de 0.7 (95%CI: .22, 2.2), este se asocia a un riesgo disminuido y es un alelo protector. El resto de los alelos no mostraron evidencia estadística de incrementos significativos (valor de P>0.1). El OR del alelo *HLA-B\*15* fue de 3.17 (95%CI: .58, 17.15) y este exceso no fue significativo (valor de P =0.181). Cuando se analizó el OR para el resto de los alelos que se expresaron con mayor frecuencia, en el locus *HLA-B* (*\*35, \*41, \*44*), el exceso no fue significativo. La posibilidad de tener EM en los participantes con el alelo *HLA-DRB1\*01* fue de 11.0 (95%CI: 1.1, 109.7). Este exceso fue estadísticamente significativo (valor de P =0.041). Este alelo se asocia con EM benigna. La posibilidad de tener EM en los participantes con el alelo *\*03* fue de 4.3 (95%CI: .97, 19.1) y este exceso fue marginalmente significativo (valor de P=0.054). Este alelo se asocia a riesgo de EM. El resto de los alelos no mostró evidencia de incrementos significativos estadísticamente (valor de P>0.1). *HLA-DQB1\*04* tuvo un OR de 0.23 (95%CI: 0.05, 1.09). Este exceso fue marginalmente significativo (valor de P =0.066). Este alelo está menos representado en los pacientes con EM. Este alelo podría tener un rol de protección, por este rol no ha sido descrito en la literatura. El resto de los alelos no mostró evidencia de incrementos significativos estadísticamente (valor de P >0.1). La tabla 1 recoge un resumen de los hallazgos.

## Conclusión y Estudios Futuros

Este es el primer estudio hecho en PR con pacientes con EM definitiva. El perfil genético de la población puertorriqueña es un modelo único para estudiar la inmunobiología de la EM. PR es una comunidad cerrada desde el punto de vista genético con una alta endogamia, en donde los genes predominantes provienen de africanos, españoles y taínos. Existen condiciones genéticas raras que son más frecuentes en PR, como el Síndrome Hermansky-Pudlak y la Deficiencia Genética de Protrombina. Es necesario llevar a cabo estudios para establecer la relación entre los fenotipos de HLA, las presentaciones clínicas de EM y su severidad. Es preciso explorar otros aspectos como los niveles de Vitamina D, la presencia de polimorfismos en los genes del receptor de Vitamina D, el perfil de las células T ayudantes y los patrones de citoquinas. Está en curso un estudio que explora la expresión de proteínas proinflamatorias y los niveles séricos de la vitamina D en pacientes con EM, utilizando la tecnología de *Proteomics*.

## Reconocimiento

Este estudio recibió fondos del Grant P20 RR016470 del National Center for Research Resources. Agradecemos a Martha Ricaurte por su asistencia técnica.