



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS
DE UN SOLO NUCLEÓTIPO DEL GEN
ARID5B Y SU RELACIÓN CON EL RIESGO
A DESARROLLAR LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN UNA
COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
MEXICANOS.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

Dra. Iris Yael Gallardo Gallardo

Asesor de tesis:

DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS

DR. ROBERTO RIVERA LUNA

DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRES



MÉXICO, D. F

NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO DEL GEN
ARID5B Y SU RELACIÓN CON EL RIESGO A DESARROLLAR LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
MEXICANOS.

TESIS

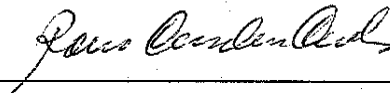
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA SUBESPECIALIDAD EN:

ONCOLOGIA PEDIATRICA

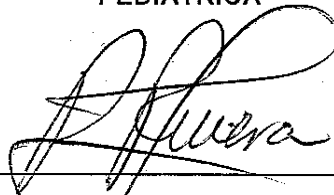
PRESENTA:

DRA. IRIS Yael GALLARDOGALLARDO

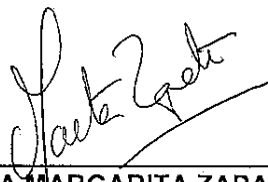
TUTORES:



DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS
JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGIA
PEDIATRICA



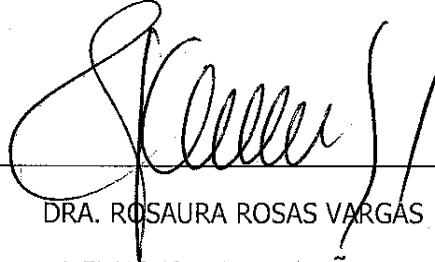
DR. ROBERTO RIVERA LUNA
SUBDIRECTOR DE HEMATO- ONCOLOGIA
PEDIATRICA



DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRES
MEDICO ADSCRITO ONCOLOGIA
PEDIATRICA

MÉXICO, D. F. Agosto 2013

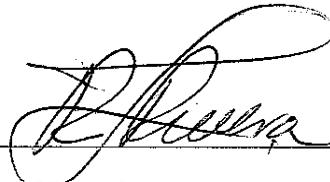
AUTORIZACIONES



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



DR. ROBERTO RIVERA LUNA

SUBDIRECCIÓN DE HEMATOONCOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

INVESTIGADOR RESPONSABLE



DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS

INVESTIGADOR RESPONSABLE



DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Al hombre se le puede arrebatar todo

Excepto una cosa

La libertad de elegir la actitud

Que va a adoptar para enfrentar

Cualquier situación y decidir su propio camino.

ÍNDICE

Resumen	6
I. Introducción.....	8
II. Marco teórico.....	9
III. Justificación.....	14
IV. Objetivo.....	15
V. Diseño.....	15
VII. Material y métodos.....	16
a. Universo del estudio.....	16
b. Tamaño de la muestra.....	17
c. Criterios de selección.....	17
d. Variables.....	17
e. Procedimiento.....	18
f. Validación de datos.....	18
VIII. Consideraciones éticas.....	18
IX. Resultados.....	20
X. Discusión.....	55
XI. Conclusiones.....	59
XII. Bibliografías.....	60
XIII. Anexos.....	64

RESUMEN

Gallardo Iris, Cárdenas Roció, Reyes Adriana, Pérez Patricia, Zapata Marta, Rivera Roberto.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica y es la segunda causa de muerte en niños en nuestro país. Se ha demostrado que la incidencia de esta leucemia se asocia al componente étnico de los pacientes. Al analizar poblaciones de niños y adolescentes con LLA provenientes de diversas razas, se determinó que su incidencia es mayor en pacientes hispano-latinos con respecto a poblaciones negra, caucásica y asiática. Debido a que las poblaciones de diferentes razas presentan polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP's) característicos; es posible que estas variaciones genómicas contribuyan a las diferencias en la incidencia de esta enfermedad. El análisis ampliado del genoma aplicado al estudio de la LLA pediátrica ha identificado variaciones en el gen *ARID5B*, el cual codifica para un factor de transcripción implicado en la linfopoyesis B y se han asociado al riesgo de desarrollar este tipo de leucemia en pacientes de diferente origen étnico. Se ha determinado que esta asociación es mayor en pacientes con LLA-B e hiperdiploidía. Recientemente se identificaron 10 SNP's informativos de *ARID5B* en pacientes caucásicos e hispano-latinos; el SNP con mayor diferencia estadística fue el alelo de riesgo C. De estos sólo 3 fueron informativos exclusivamente en el grupo de hispano-latinos. En un estudio de casos y controles, se determinó que el alelo de riesgo C es bajo en afro-americanos, medio en caucásicos y significativamente más alto en hispano-latinos. Para profundizar en el conocimiento de la frecuencia de este alelo en población control amerindia, se estudiaron poblaciones indígenas de México (Zapoteca, Mixteca y Mixe) y Guatemala (Kaqchikel y Kiche), y se demostró que en estas poblaciones la frecuencia de dicho SNP es la más alta referida hasta el momento.

Los polimorfismos genéticos pueden dar lugar a la discriminación racial para la predisposición de LLA. En este trabajo se muestra la distribución de acuerdo al género en la cual predominó el sexo masculino (64.4%) en 1.8:1 con respecto al femenino (35.6%). Se observó que la relación del polimorfismo tuvo predominio por el alelo C

homocigoto independientemente del sexo de los pacientes lo cual tuvo una $p= 0.62$ la cual no fue significativa.

De los 45 pacientes el 42.2% habitan en el Distrito Federal y el 40% son originarios del Distrito federal, predominando los progenitores del Distrito Federal y Veracruz. La incidencia varía por la raza y el origen étnico, con tasas para los hispanos de 50% más altas que para las personas blancas no hispanas.

Las anormalidades cromosómicas constitucionales están asociadas con un incremento en la incidencia de LLA en los niños. En nuestro trabajo no se pudo realizar una comparación adecuada ya que solo 1 de nuestros pacientes presento síndrome asociado en este caso síndrome de Bloom.

Tuvieron mayor asociación con el alelo C heterocigoto los pacientes con leucocitos menores a 50000, en pacientes con lisis tumoral observamos que predomino el alelo C homocigoto. No se encontró relación entre la presencia de masa mediastinal y polimorfismos. El 82.2% de los pacientes en nuestra muestra presentaron morfología L1 de los cuales el 45.9% tuvo alelo C homocigoto.

Se encontró en nuestra población estudiada que predomino el alelo C heterocigoto el cual se encontraba en asociación con hiperdiploidia.

Se observó que la supervivencia libre de evento de acuerdo a polimorfismo no fue significativamente diferente obteniendo para todos los alelos una P superior a 0.05 así como la supervivencia global en niños con LLA de acuerdo a polimorfismo. Con Alelo C homocigoto tuvo una P no menor a 1, con alelo C heterocigoto una P superior a 0.05.

Al analizar estos estudios, se observa que tienen limitantes tales como el tamaño de la muestra y el hecho de que los pacientes no estuvieron aleatorizados. Este es un trabajo acerca de resultados preliminares por lo que en breve aumentaremos el tamaño de la muestra y de esta manera podremos establecer resultados mas concluyentes.

INTRODUCCION

Los avances en el estudio y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA) se mencionan a menudo como el paradigma del éxito en medicina. Las tasas de curación, de ensayos clínicos y de investigación basada en la evidencia para LLA infantil han mejorado desde prácticamente cero en la década de los 50's hasta supervivencia libre de evento (EFS) de 75% a 85% para esta enfermedad. La mejora de la tasa de curación global es sólo una parte de la historia ya que las tasas de curación para todos subgrupos específicos es además de un 90% hasta un mínimo de 40% a 45%. Los avances se han debido al desarrollo de agentes quimioterapéuticos activos, a la mejora de dosificación y combinación de estos agentes y de importantes avances en el tratamiento de sostén. Los triunfos del pasado se han basado en la identificación de factores pronósticos y respuesta de la terapia. Nuevos avances en este campo probablemente se relaciona con nuestra capacidad para identificar y seleccionarlas anomalías moleculares y genéticos específicos dentro de las células de leucemia, así como para comprender mejor la forma de abordarlas diferencias individuales en la farmacogenética de los agentes de quimioterapia. A pesar de las mejoras en las tasas de curación que han sido gratificantes, este progreso a veces ha tenido un precio significativo de morbilidad tanto a corto como largo plazo. En el futuro, el objetivo es "personalizar" el tratamiento de LLA de tal manera que estos tratamientos individualizados y específicos pueden mejorarla eficacia y minimizarla toxicidad.

MARCO TEORICO

Definición

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la etapa pediátrica¹. Es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación descontrolada de células precursoras de linfocitos (blastos) B o T en la médula ósea. La mayoría de las LLA son de células progenitoras pre-B (80-85%) y una fracción es de células T (15%)².

Epidemiología

En México la LLA es la segunda causa de muerte en niños y adolescentes, y su incidencia es de 5 casos por 100,000 habitantes^{3,4}. En la Ciudad de México, se refiere que en menores de 15 años la incidencia de la totalidad de la leucemias es de 5.7×10^5 pacientes diagnosticados; de los cuales el 81.5% presentan LLA. Estos datos muestran una incidencia mayor a lo que se ha referido en países como Canadá, Estados Unidos y Reino Unido en donde el número de casos es de 5.0, 4.6 y 4.8×10^5 respectivamente⁵. Sin embargo, al analizar poblaciones de niños y adolescentes con LLA de diferente origen étnico residentes en Estados Unidos, se determinó que la incidencia de esta enfermedad es mayor en el grupo de hispano-latinos con respecto a los grupos de población negra, caucásica y asiática. Por lo que el incremento en la incidencia de LLA observado en la Ciudad de México, concuerda con los hallazgos referidos en población latina residente en Estados Unidos⁶.

Etiología

Los agentes causales de la LLA no se conocen. Se ha determinado que es una enfermedad multifactorial, en donde están involucrados factores genéticos y ambientales.

En menos del 5% de los casos de LLA, la herencia familiar, los síndromes de predisposición genética (Síndromes de Down, de Bloom, ataxia-telangiectasia y síndrome de Nijmegen), la radiación ionizante y no ionizante, la exposición a drogas quimioterapéuticas pudieran dar origen a esta enfermedad⁷.

De hecho, ya se han reportado algunos factores de riesgo tales como la ocupación de los padres, la historia reproductiva de la madre, el consumo de alcohol y tabaco por parte de los padres, la dieta materna, la exposición a pesticidas o solventes y la exposición a altos niveles de radiación por campos magnéticos^{8,9}.

Variabilidad genética de los pacientes y LLA

Se ha sugerido que la incidencia de LLA en niños y la respuesta al tratamiento, depende del componente étnico de los pacientes. Al estudiar niños y adolescentes con LLA de diferentes grupos étnicos, se observó que la incidencia es significativamente más alta en niños de origen hispano con respecto a pacientes de otras étnias^{10,11}; incluso se ha reportado que el índice de recaída se incrementa en este grupo poblacional. Este fenómeno se ha atribuido en parte a la variabilidad genética de esta población y su relación de ancestría con nativos americanos¹².

En cuanto a la respuesta al tratamiento, se ha observado que los niños de origen hispano y negros, responden de manera menos favorable al tratamiento, en comparación con los niños de origen caucásico y asiático^{13,14}.

Otra característica importante en la población mexicana y en hispano-latinos residente en Estados Unidos y mexicana, es la baja frecuencia (10%) de la fusión génica *ETV6-RUNX1* que es específica de LLA y que en otras poblaciones se detecta hasta en el 25% de los pacientes¹⁵.

Las bases biológicas de las diferencias en la frecuencia y comportamiento de la LLA no se conocen con certeza; lo que sí se conoce es que muchas de las variaciones genéticas en los individuos son originadas por la presencia de polimorfismos de un sólo

nucleótido (SNP's), los cuales confieren especificidad de etnia (marcadores genéticos de población) y al mismo tiempo condicionan el fondo genético de cada población dependiendo su origen geográfico^{16,17}.

Las diferencias étnicas en relación al desarrollo de LLA aunno son claras, sin embargo, existe evidencia de que los factores genéticos y ambientales son muy importantes para el desarrollo de la enfermedad, y en este caso particular, la presencia de ciertos SNP's en población mexicana e hispana contribuye a las diferencias.

2. El genoma de los mexicanos

La población mexicana contemporánea está compuesta de mestizos (93%) y el resto corresponde a grupos indígenas puros, distribuidos a lo largo del territorio del país^{18,19}.

Los mestizos son el resultado de la mezcla entre españoles, esclavos africanos y amerindios. Se considera que el componente amerindio es la base genética de la población mexicana (contribución del 56%), seguido del componente europeo (contribución del 38%) y que el componente africano sólo se encuentra en una pequeña proporción (contribución entre el 6 y 10%) en nuestra población^{19,20}.

Se estima que los mestizos del norte y occidente de México tienen ancestría principalmente europea (64%), comparada con los mestizos del centro y sur del país en donde la ancestría es básicamente amerindia^{21,22}. Zolezzi y cols.en 2009, mostraron que la ancestría amerindia de los mestizos de la zona centro es de origen zapoteco, y la de los mestizos de la península de Yucatán es de origen maya. Estos hallazgos demuestran que en México no todos los mestizos presentan la misma ancestría y que se podría esperar que las variantes polimórficas de genes específicos en nuestra población difieran de las encontradas en poblaciones de origen hispano-latino residentes en Estados Unidos, así como de grupos indígenas puros²³.

Gen ARID5B y su proteína ARID5B

El gen *ARID5B* (AT richinteractivedomain 5B), forma parte de la familia de factores de transcripción ARID, que se caracterizan por presentar dominios de interacción con el

DNA ricos en AT, los cuales son indispensables durante la embriogénesis y en la regulación del crecimiento²⁴. Este gen se encuentra en 10q21.2, es altamente conservado en humano y ratón, además codifica para la proteína ARID5B compuesta por 1,188 aminoácidos^{24,25}.

Función de la proteína ARID5B

Los factores de transcripción de la familia ARID, participan en el desarrollo de células troncales hematopoyéticas, en el desarrollo del linaje células B, en la embriogénesis, en la regulación génica de diversos tipos celulares mediante la remodelación de la cromatina y en el control del ciclo celular²⁶. En particular, ARID5B juega un papel importante durante la adipogénesis y el desarrollo del hígado²⁵.

ARID5B y riesgo de desarrollar LLA

Se han estudiado pacientes pediátricos con LLA mediante análisis ampliado del genoma, y se determinó que las variaciones en el gen *ARID5B* se asocian a riesgo de desarrollar la enfermedad^{29,30,31,32}. Los resultados de estos estudios se han corroborado en poblaciones de distintas etnias, y se ha observado que la asociación de riesgo es aún mayor cuando los pacientes presentan LLA de linaje B e hiperdiploidía^{29,30,33}.

Las diferencias referidas en la incidencia de LLA en la población hispano-latina que habita en Estados Unidos ha motivado la búsqueda de un número amplio de SNP's de *ARID5B*, para conocer su valor en la susceptibilidad a desarrollar LLA en este grupo específico.

Recientemente se analizaron SNP's de *ARID5B* en pacientes caucásicos e hispano-latinos, los resultados mostraron 10 SNP's informativos (OR=1.1-1.8 y OR=1.2-1.8 respectivamente). En ambas poblaciones, el SNP que mostró mayor diferencia estadística fue rs10821936 (alelo de riesgo C). De forma exclusiva para el grupo hispano-latino, se detectaron 3 SNP's informativos (rs2393732, rs17215180, rs2393782, con OR=1.4-1.8) y el SNP rs7915732 que confiere riesgo independiente de

desarrollo de LLA. Al analizar la frecuencia del alelo de riesgo de rs10821936 en casos y controles, se encontró que es bajo en afro-americanos, medio en caucásicos y significativamente más alto en hispano-latinos. Para profundizar en el conocimiento de la frecuencia de este alelo en población control de origen amerindio, se estudiaron 3 poblaciones indígenas de México: Zapoteca, Mixteca y Mixe; y 2 poblaciones de Guatemala: Kaqchikel y Kiche, y se determinó que la frecuencia de este alelo de riesgo fue la más alta referida hasta el momento (52, 64, 83, 72, 76% respectivamente) en comparación con poblaciones del resto del mundo en donde la frecuencia es menor (Africanos 16%, Caucaicos 33% e Hispanos 47%)³⁵. Xu y cols. (2011), revelan resultados prometedores en la identificación de alelos de susceptibilidad de *ARID5B* asociados al desarrollo de LLA en hispano-latinos, y también demuestran que en dos grupos indígenas mexicanos no leucémicos es factible detectar al menos uno de los alelos de riesgo de este gen. Sin embargo, no es posible generalizar estos hallazgos a la población de pacientes mexicanos con LLA, ya que se ha revelado a través de estudios genómicos, que existe gran diversidad en el componente genético en nuestra población mexicana mestiza^{23,35}. Por otro lado, la población hispano-latina de Estados Unidos, en la cual se han realizado los estudios referidos, es de origen muy diverso y no existe un trabajo que indique la proporción de pacientes mexicanos que han participado en las muestras estudiadas.

JUSTIFICACION

El cáncer es un problema de salud prioritario en nuestro país y la LLA es la neoplasia más frecuente en la población pediátrica. En México, se ha reportado mayor incidencia de esta leucemia comparada con otros países.

Se ha demostrado que las variaciones genómicas contribuyen a las diferencias en la incidencia de LLA. En particular, las variantes alélicas del gen *ARID5B* que se han asociado a mayor susceptibilidad de desarrollar la enfermedad. Los análisis de SNP's de este gen en pacientes hispano-latinos residentes en Estados Unidos, mostraron variantes informativas y algunas de éstas son exclusivas para esta población específica. El SNP rs10821936 mostró la mayor diferencia estadística, lo cual motivó a realizar un estudio de este alelo en población sana de origen amerindio. El análisis de poblaciones indígenas no leucémicas de México (Zapoteca, Mixteca) y Guatemala (Mixe, Kaqchikely Kiche), reveló que presentan la frecuencia más alta de este alelo de riesgo referida hasta el momento. Es fundamental conocer las causas biológicas de la mayor incidencia de LLA referida en pacientes mexicanos, por lo que se propone abordar este problema desde el punto de vista del fondo genético de nuestra población. Aunque los hallazgos descritos demuestran que el grupo hispano-latino que ha migrado a Estados Unidos presenta alelos de riesgo específicos para el gen en cuestión, esta población puede no ser representativa de la que habita en México, debido a que no se desconoce la proporción de pacientes mexicanos que han participado en los estudios realizados. Para determinar si los alelos de riesgo de *ARID5B* son informativos en nuestra población, se analizarán SNP's previamente referidos en pacientes hispano-latinos, en una cohorte de pacientes pediátricos diagnosticados con LLA en el Instituto Nacional de Pediatría.

De acuerdo a diversos estudios epidemiológicos la población hispano-latina es un grupo con alta incidencia de LLA y mayor riesgo a desarrollar la enfermedad, sin embargo, no hay estudios que evalúen el riesgo real de la presencia de estos SNP's y su asociación con susceptibilidad a desarrollar LLA en pacientes pediátricos mexicanos. En base a la composición genética de la población contemporánea en México y al

incremento de incidencia de LLA en nuestro país, es indispensable ampliar nuestro conocimiento en las bases biológicas de esta enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Determinar la posible asociación entre la presencia de los SNP's del gen *ARID5B* en la población pediátrica con LLA en una cohorte de pacientes pediátricos mexicanos.

Objetivos específicos

- 1) Determinar la frecuencia de los SNP's del gen *ARID5B*.
- 2) Evaluar la ancestría de los pacientes pediátricos mexicanos con LLA.

HIPOTESIS

En la población de pacientes pediátricos mexicanos con LLA se encontrará una frecuencia alta de los SNP's del gen *ARID5B* reportados previamente en el grupo de hispano-latinos asociados a riesgo de desarrollar LLA. Por otro lado, el componente genético de acuerdo a los análisis de ancestría en nuestra población será básicamente de origen amerindio, lo cual tendrá cierta asociación con la frecuencia de los SNP's de *ARID5B* y el riesgo a desarrollar LLA, Sin embargo, la frecuencia de los SNP's y el valor de riesgo dependerán del componente genético de los pacientes estudiados.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico de una cohorte de pacientes.

POBLACION

Se estudiarán pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que acudan a la consulta de los Servicios de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de LLA en Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo Julio 2013 – Julio 2014

Tamaño de la muestra

45 pacientes

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluirán pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA, basado en criterios clínicos, citomorfológicos e inmunológicos, que acepten participar en el proyecto mediante la firma de una carta de consentimiento informado (Anexo 2). Los pacientes se captarán en cualquier etapa de la enfermedad.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluirá a los pacientes en los que no se haya podido obtener una muestra con material suficiente para el estudio y los que hayan sido transfundidos.

Pacientes sin diagnóstico de LLA.

UBICACION DEL ESTUDIO

Este proyecto se realizará en el Laboratorio de Cultivo de Tejidos, en el Laboratorio de Inmunología Experimental y en la Subdirección de Hemato-Oncología, del Instituto Nacional de Pediatría.

La captación de pacientes y la recopilación de la información se realizará en los servicios de Hematología y Oncología de la Subdirección de Hemato-Oncología del INP.

Los pacientes se referirán al Laboratorio de Cultivo de Tejidos del INP para la toma de una muestra de saliva mediante el uso de un kit comercial. El procesamiento y obtención del material genético (DNA) se realizará en dicho laboratorio y el DNA se conservará a -20°C hasta su uso para la genotipificación de los SNP's del gen *ARID5B*. En los Laboratorios del Dr. Dean y de Inmunología Experimental del INP, se llevará a cabo la genotipificación de los SNP's del gen *ARID5B*, mediante PCR en tiempo real. En el Laboratorio del Dr. Dean, también se realizaran los análisis de ancestría.

TAMAÑO DE MUESTRA

En estudios de asociación para polimorfismos del gen *ARID5B* y riesgo de desarrollar LLA realizados en población hispana con LAL, se reporta una frecuencia alélica para 2 SNP's de ARID5B 45 pacientes.

VARIABLES

Variable independiente: Presencia de los SNP's en el gen *ARID5B*

Variable dependiente: Estimación de riesgo.

METODOLOGIA

Se captaron 91 muestras de pacientes con diagnóstico de LLA en cualquier etapa de la enfermedad (al diagnóstico, durante el tratamiento y en vigilancia). Se tomó una muestra de saliva con un kit comercial (Oragene kit, DNA genotek Inc.), para la extracción de material genético (DNA). La muestra de saliva, se procesará para la extracción de DNA utilizando un kit comercial (QIAGEN) de acuerdo al protocolo establecido por el proveedor. Se verificará la calidad e integridad del DNA mediante electroforesis horizontal en geles de agarosa teñidos con bromuro de etidio y visualizados con un transluminador de luz UV; la cuantificación del DNA se realizará por espectrofotometría. Adicionalmente se recopilará la información clínica de los pacientes para construir una base de datos.

La genotipificación de los SNP'srs10821936 y rs10994982del gen *ARID5B*, se realizará mediante discriminación alélica por PCR en tiempo real utilizando el equipo Real-Time PCR StepOne (AppliedBiosystem) y sondas tipoTaqMan de humano prediseñadas (AppliedBiosystem), de acuerdo al protocolo ya establecido por la compañía para experimentos de genotipificación.

Las frecuencias obtenidas para cada uno de los SNP's de *ARID5B* en los pacientes, se compararán con las referidas en distintas bases de datos HapMapIII MEX y HD100MEX (individuos de diferentes poblaciones), así como en la base de datos de los participantes en el estudio genético de asma en Latinoamérica (GALA). A partir de esta comparación se determinará la relación entre la presencia de uno o varios de los alelos en estudio y el riesgo a desarrollar LLA.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0. Se utilizó regresión logística para la estimación de Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza al 95% (IC) para obtener la asociación de los SNP's estudiados en conjunto y haciendo un ajuste por edad al diagnóstico, sexo y otras características clínicas que pudieran estar relacionadas con el curso de la enfermedad.

Para comparar las diferencias en la frecuencia alélica entre grupos, se utilizaron χ^2 de proporciones o prueba exacta de Fisher.

Las curvas de supervivencia se realizaron con curvas de Kaplan Meier y el cálculo de diferencias entre las mismas se hizo con la prueba de log-rank considerando significancia estadística valores menores a 0.05.

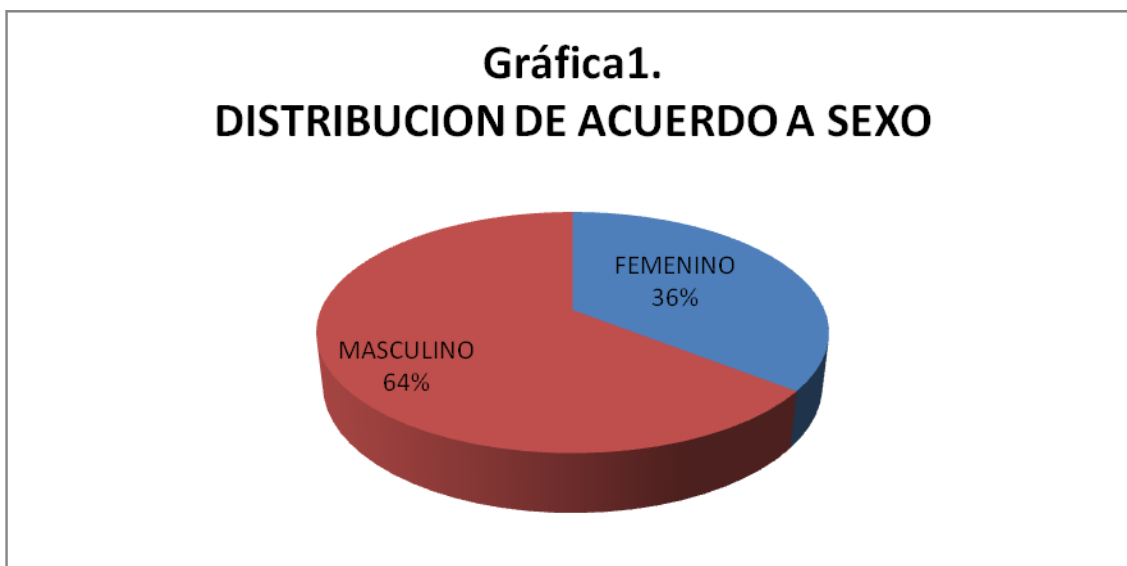
CONSIDERACIONES ETICAS

Se informó a los padres o tutores de los pacientes sobre el proyecto y se les invitó a participar. Todos los pacientes incluidos firmaron la Carta de Consentimiento (Anexo 2).

Con base a la declaración de Helsinki, la ley general de salud en materia de investigación para la salud, la norma oficial Mexicana y control, la información que se obtenga será utilizada única y exclusivamente para fines de investigación así también los datos que se recaben serán totalmente confidenciales y sin fines lucrativos.

RESULTADOS

Se revisaron 91 expedientes del Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales se excluyeron 46 por no contar con los criterios de inclusión, quedando así solo 45 pacientes en el estudio, obteniéndose los siguientes resultados.



En la grafica 1 y tabla 1 se muestra la distribución con respecto al género en los 45 pacientes revisados , donde se observan 16 del sexo femenino lo que equivale al 35.6% y 29 del sexo masculino equivalente al 64.4%.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Femenino	16	35.6
	Masculino	29	64.4
	Total	45	100.0

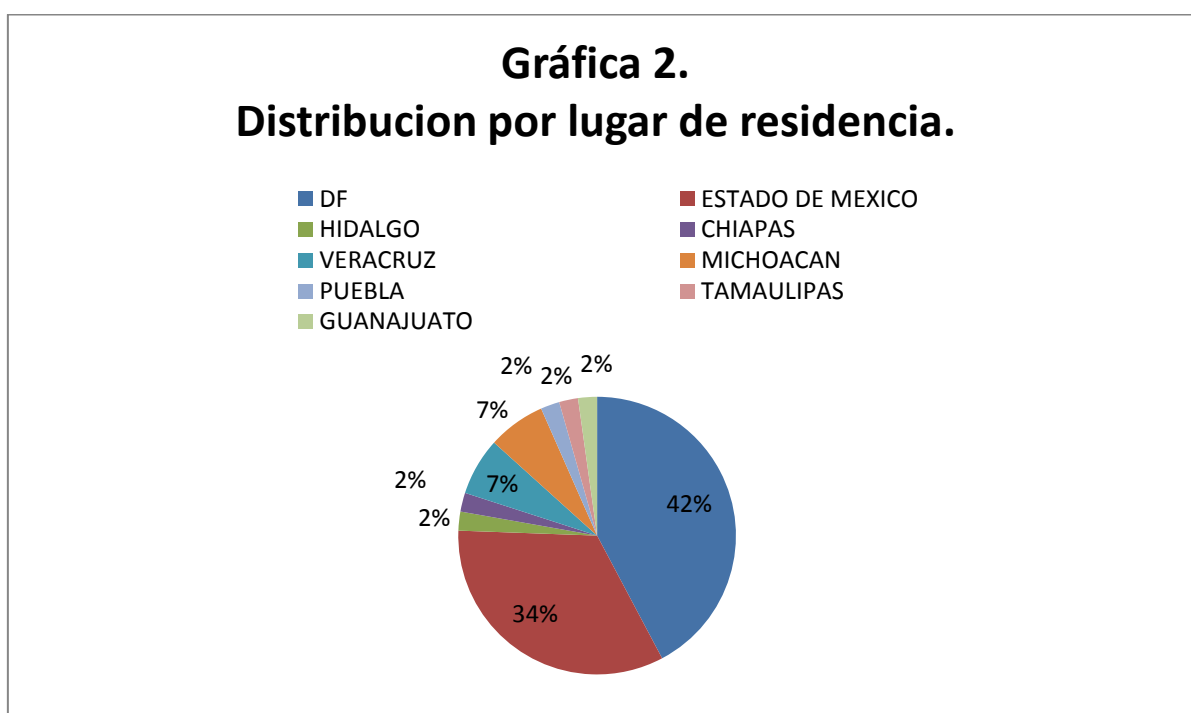
Tabla 1. **Distribución por sexo de los niños con LLA**

En la tabla 2 se observó que la distribución de pacientes con respecto a nacionalidad es del 100% mexicanos.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos MEXICANO	45	100.0	100.0	100.0

Tabla 2. Distribución por lugar de origen de los niños con LLA

De los 45 pacientes del estudio se observa que en 42.2% residen en el Distrito Federal, 33.3% en el Estado de México, 6.7% residen en Michoacán, 6.7% en Veracruz, y del 11% restante se encuentran distribuidos en Hidalgo, Chiapas, Puebla, Tamaulipas y Guanajuato. (Gráfica 2 y Tabla 3)



Distribución por lugar de residencia de los niños con LLA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	DF	19	42.2
	ESTADO DE MEXICO	15	33.3
	HIDALGO	1	2.2
	CHIAPAS	1	2.2
	VERACRUZ	3	6.7
	MICHOACAN	3	6.7
	PUEBLA	1	2.2
	TAMAULIPAS	1	2.2
	GUANAJUATO	1	2.2
	Total	45	100.0

Tabla 3

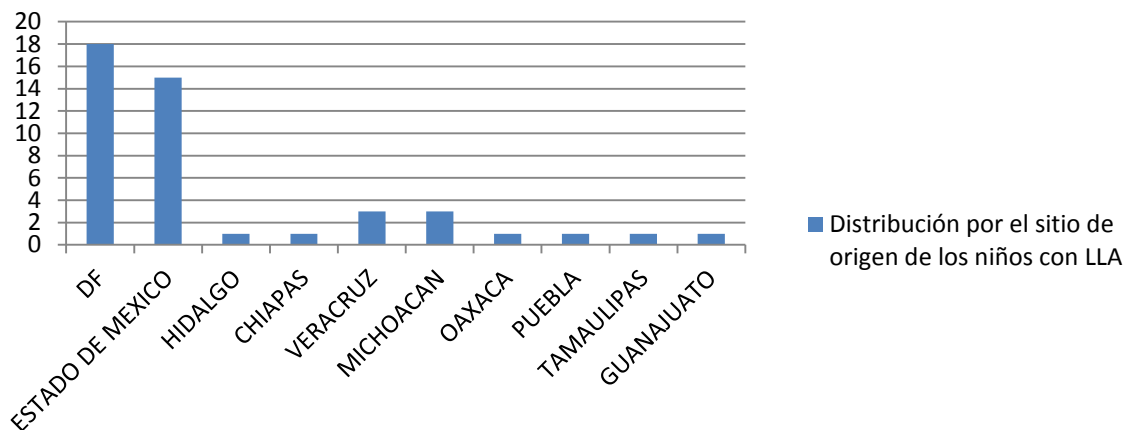
Se observa que de los 45 pacientes revisados en 40% son originarios del Distrito Federal, 33.3% del Estado de México, 6.7% de Michoacan, 6.7% de Veracruz y del 13.2% restante (2.2% de Hidalgo, 2.2% Chiapas, 2.2% Oaxaca, 2.2% Puebla, 2.2% Tamaulipas y 2.2% Guanajuato (Tabla 4 y Gráfica 3).

Distribución por el sitio de origen de los niños con LLA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	DF	18	40.0
	ESTADO DE MEXICO	15	33.3
	HIDALGO	1	2.2
	CHIAPAS	1	2.2
	VERACRUZ	3	6.7
	MICHOACAN	3	6.7
	OAXACA	1	2.2
	PUEBLA	1	2.2
	TAMAULIPAS	1	2.2
	GUANAJUATO	1	2.2
	Total	45	100.0

Tabla 4.

Gráfica 3.
Distribución por el estado de origen de los niños con LLA



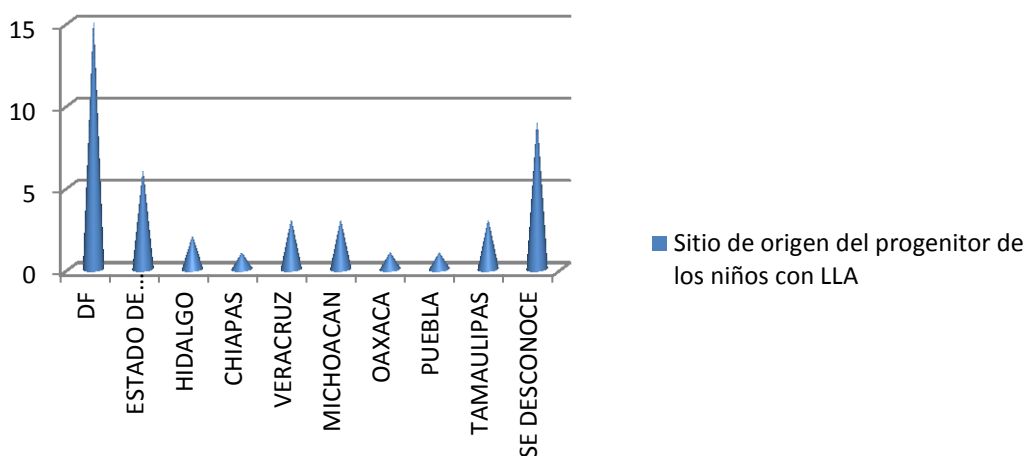
Los progenitores de los 45 pacientes revisados en 33.3% son originarios del Distrito Federal, 13.3% del Estado de México, 6.7% de Michoacán, 6.7% de Veracruz, 6.7% Tamaulipas, 4.4% de Hidalgo, 2.2% Chiapas, 2.2% Oaxaca, 2.2% Puebla, 2.2% Tamaulipas y 2.2% Guanajuato) 20% se desconoce el origen del padre (Tabla 5 y Gráfica 4).

Sitio de origen del progenitor de los niños con LLA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	DF	15	33.3
	ESTADO DE MEXICO	6	13.3
	HIDALGO	2	4.4
	CHIAPAS	1	2.2
	VERACRUZ	3	6.7
	MICHOACAN	3	6.7
	OAXACA	1	2.2
	PUEBLA	1	2.2
	TAMAULIPAS	3	6.7
	SE DESCONOCE	9	20.0
	Total	44	97.8
Total	No especificado	1	2.2
Total		45	100.0

Tabla 5

Gráfica 4.
Sitio de origen del progenitor de los niños con LLA



Se revisó el origen de abuelos paternos y maternos de los 45 pacientes resultando que en la mayoría de los pacientes no se especifica el origen de los abuelos, aunque si hay un predominio por los que son originarios del Distrito Federal y Veracruz. (Tablas 6 , Tabla 7, Tabla 8, Tabla 9 y Gráfica 5).

Origen abuelo paterno de los niños con LLA

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos		
DF	1	2.2
CHIAPAS	1	2.2
OAXACA	1	2.2
TAMAULIPAS	1	2.2
No especificado	41	91.1
Total	45	100.0

Tabla 6

Origen abuela paterna de los niños con LLA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	DF	2	4.4
	CHIAPAS	1	2.2
	OAXACA	1	2.2
	SAN LUIS POTOSI	1	2.2
	No especificado	40	88.9
	Total	45	100.0

Tabla 7

Origen abuelo materno de los niños con LLA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	DF	2	4.4
	ESTADO DE MEXICO	2	4.4
	CHIAPAS	1	2.2
	VERACRUZ	1	2.2
	GUERRERO	1	2.2
	OAXACA	1	2.2
	JALISCO	1	2.2
	No especificado	36	80.0
	Total	45	100.0

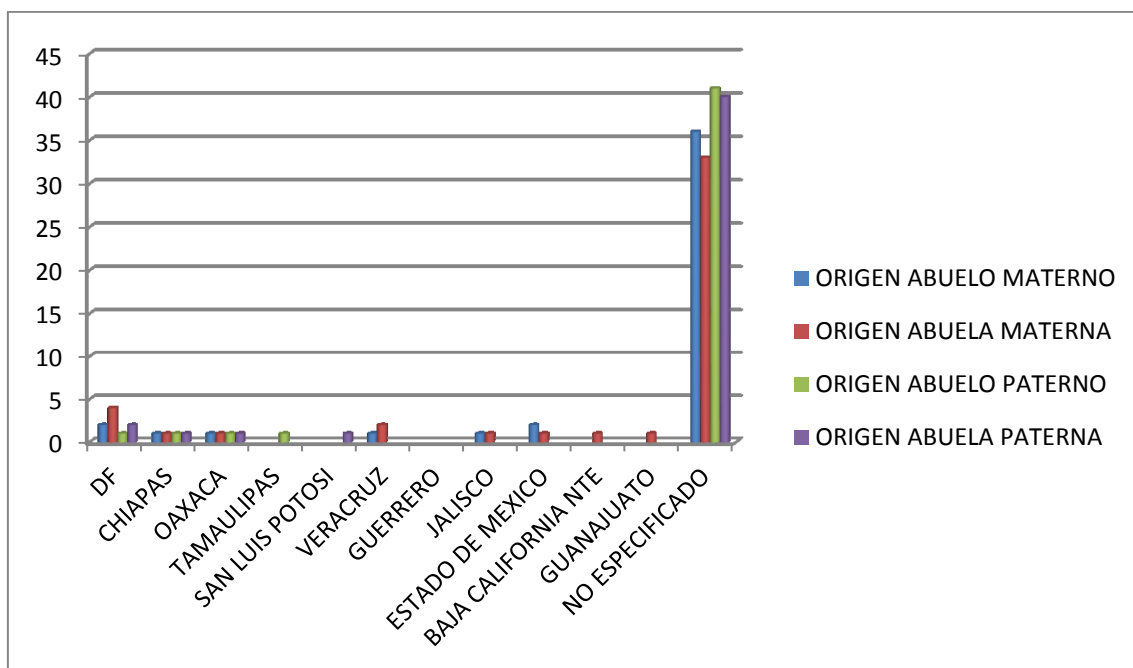
Tabla 8

Origen abuela materna de los niños con LLA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	DF	4	8.9
	ESTADO DE MEXICO	1	2.2
	CHIAPAS	1	2.2
	VERACRUZ	2	4.4
	OAXACA	1	2.2
	BAJA CALIFORNIA NTE	1	2.2
	JALISCO	1	2.2
	GUANAJUATO	1	2.2
	No especificado	33	73.3
	Total	45	100.0

Tabla 9

FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEOTIDO DEL GEN ARID5B Y SU RELACIÓN CON EL RIESGO A DESARROLLAR LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS MEXICANOS



Se encontró 1 paciente de los 45 revisados el cual tiene síndrome de bloom como patología de base el cual se asocio a LLA (Tabla 10)

Síndrome genético asociado

	Frecuencia	Porcentaje
SX DE BLOOM	1	2.2
NINGUNO	44	97.8
Total	45	100.0

Tabla 10

La frecuencia de anemia por niveles debajo de 5g/dl se documentó en 13 pacientes , lo que equivale a 28.9 % y niveles debajo de 10g/dl en 22 pacientes que corresponde al 48.9% , el resto (22%) tuvieron niveles de hemoglobina normales.

Valor de hemoglobina al diagnóstico de los niños con LLA

	Frecuencia	Porcentaje
ANEMIA <10g/dl	22	48.9
ANEMIA <5g/dl	13	28.9
NORMAL	10	22.2
Total	45	100.0

Tabla 11

Se presento en 17 pacientes (37.8%) hiperleucocitosis menor de 50000, 9 pacientes mayor de 100000 (20%) , 2 pacientes cuenta menor de 100000 (4.4%), 11 pacientes cuenta leucocitaria menor de 5000 (24.4%) y 6 pacientes menor de 10000(13.3%) .

Leucocitos al diagnóstico de los niños con LLA

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos <5000	11	24.4
<10000	6	13.3
<50000	17	37.8
<100000	2	4.4
>100000	9	20.0
Total	45	100.0

Tabla 12

Se documentó en 21 pacientes plaquetopenia menor a 50000 , lo que equivale a 46.7%, 12 pacientes con cuenta plaquetaria mayor a 100000 26.7% , 10 pacientes con cuenta plaquetaria menor a 100000 que corresponde a 22.2% y 2 pacientes con cuenta plaquetaria menor a 10000 , lo que equivale a 4.4%. (Tabla 13)

Plaquetas al diagnóstico de los niños con LLA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	<10000	2	4.4
	<50000	21	46.7
	<100000	10	22.2
	>100000	12	26.7
	Total	45	100.0

Tabla 13

De los 45 pacientes revisados se encontró que el 31.1% (14 pacientes) presentaron lisis tumora y el resto 68.9% (31 pacientes) no presento lisis tumoral.(Grafico 6 y Tabla 14)

Presencia de lisis tumoral al diagnóstico

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	14	31.1
	NO	31	68.9
	Total	45	100.0

Tabla 14

De los 45 pacientes revisados se encontró que el 8.9% (4 pacientes) presentaron masa mediastinal al diagnóstico y 91.1% (41 pacientes) no presento masa tumoral.(Grafico 6 y Tabla 15)

Masa mediastinal al diagnóstico

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	4	8.9
	NO	41	91.1
	Total	45	100.0

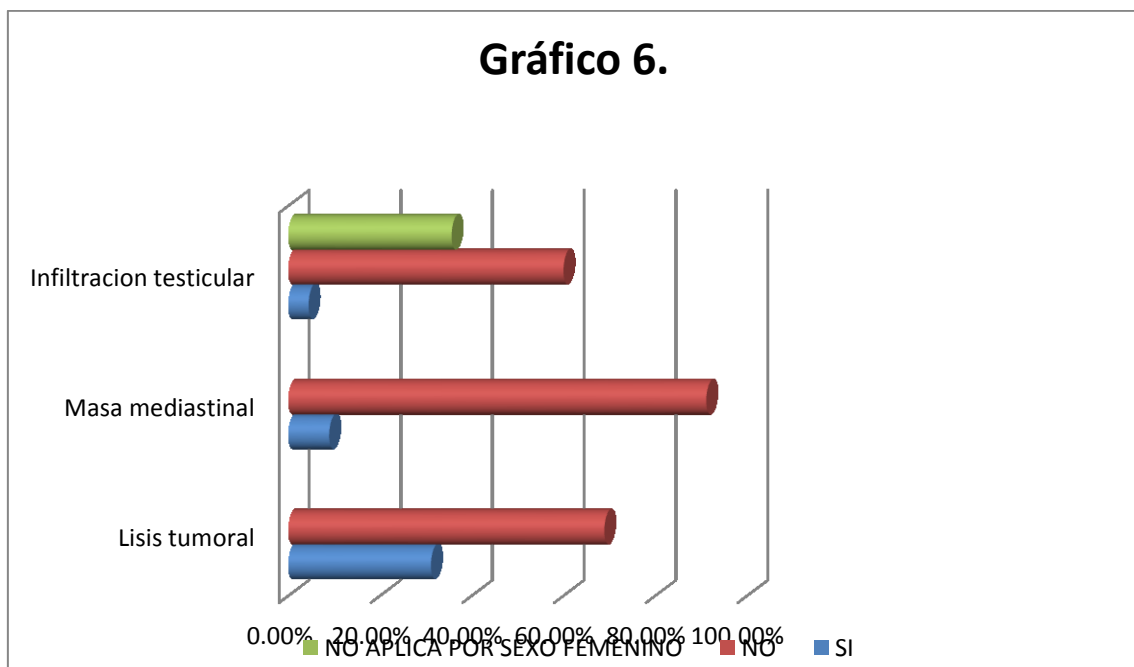
Tabla 15

Se revisaron 45 pacientes encontrando que el 4.4% (2 pacientes) presentaron infiltración testicular al diagnóstico y 60% (27 pacientes) no presentaron infiltración al diagnóstico. (Gráfico 6 y Tabla 16).

Infiltración testicular al diagnóstico

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	2	4.4
	NO	27	60.0
	No aplica por sexo femenino	16	35.6
Total		45	100.0

Tabla 16

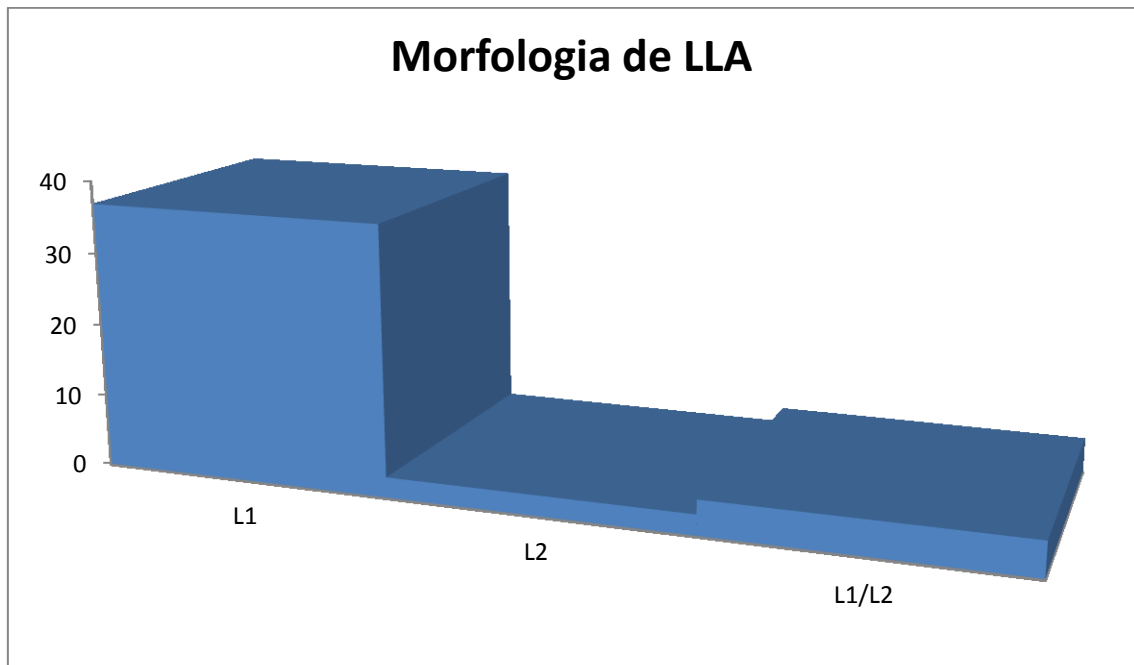


Se observo que el 37 pacientes que equivale al 82.2% presento morfología L1 de acuerdo a la FAB, 5 morfología tanto de L1 como L2 y solo 3 pacientes presentaron morfología L2 que equivale a 6.7%(Tabla 17 y Grafica 7)

Morfología de la leucemia

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	L1	37	82.2
	L2	3	6.7
	L1 / L2	5	11.1
	Total	45	100.0

Tabla 17



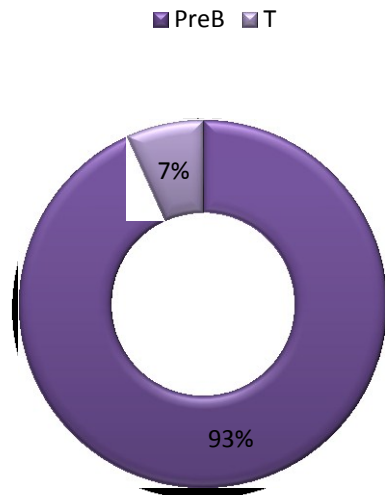
De los 45 pacientes , 42 se reportaron con LLA preB (93.3%) y 3 pacientes con LLA T (6.7%). (Tabla 18 y Grafica 8).

INMUNOFENOTIPO DE LA LEUCEMIA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	PREB	42	93.3
	T	3	6.7
	Total	45	100.0

Tabla 18

Grafica 8. Inmunofenotipo de LLA.



Se observó hipodiploidia en 37 pacientes (82.2%) , hiperdiploidia en 1 pacientes (2.2%) y euploidia en 7 pacientes (15.6%). (Tabla 19)

Alteraciones numéricas de la LLA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	HIPODIPLOIDE	37	82.2
	HIPERDIPLOIDE	1	2.2
	EUPLOIDE	7	15.6
	Total	45	100.0

Tabla 19

Del 100% de los pacientes(45 pacientes) 88.9% no tuvieron alteración estructural, 2.2% presentaron traslocación 9:22, 4.4% traslocación 12:21 y 4.4% traslocación 1:19. (Tabla 20).

Alteraciones estructurales de la LLA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	9:22	1	2.2
	12:21	2	4.4
	1:19	2	4.4
	NINGUNA	40	88.9
	Total	45	100.0

Tabla 20.

Se observó que el 68.9% de los 45 pacientes se clasificaron como Alto riesgo (31 pacientes) y 31.1% como riesgo habitual (14 pacientes).(Tabla 21)

Riesgo de la LLA

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	RIESGO ALTO	31	68.9
	RIESGO HABITUAL	14	31.1
	Total	45	100.0

Tabla 21.

Se encontró que el 82.2% de los 45 pacientes, tuvo buena respuesta a la ventana, mientras que el 17.8% no presento respuesta al día 7. (Tabla 22, Grafica 9)

Respuesta a la ventana de esteroide

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	37	82.2
	NO	8	17.8
	Total	45	100.0

Tabla 22

Se encontró que el 84.4% de los 45 pacientes, tuvo buena respuesta a la inducción día 14, mientras que el 15.6% no presento respuesta al día 14. (Tabla 23, Grafica 9)

Presencia de remisión al día 14

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	38	84.4
	NO	7	15.6
	Total	45	100.0

Tabla 23.

Se encontró que el 95.6% de los 45 pacientes, tuvo buena respuesta al termino de la inducción día 28, mientras que el 4.4% no presento respuesta al día 28. (Tabla 24, Grafica 9)

Presencia de remisión al día 28

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	43	95.6
	NO	2	4.4
	Total	45	100.0

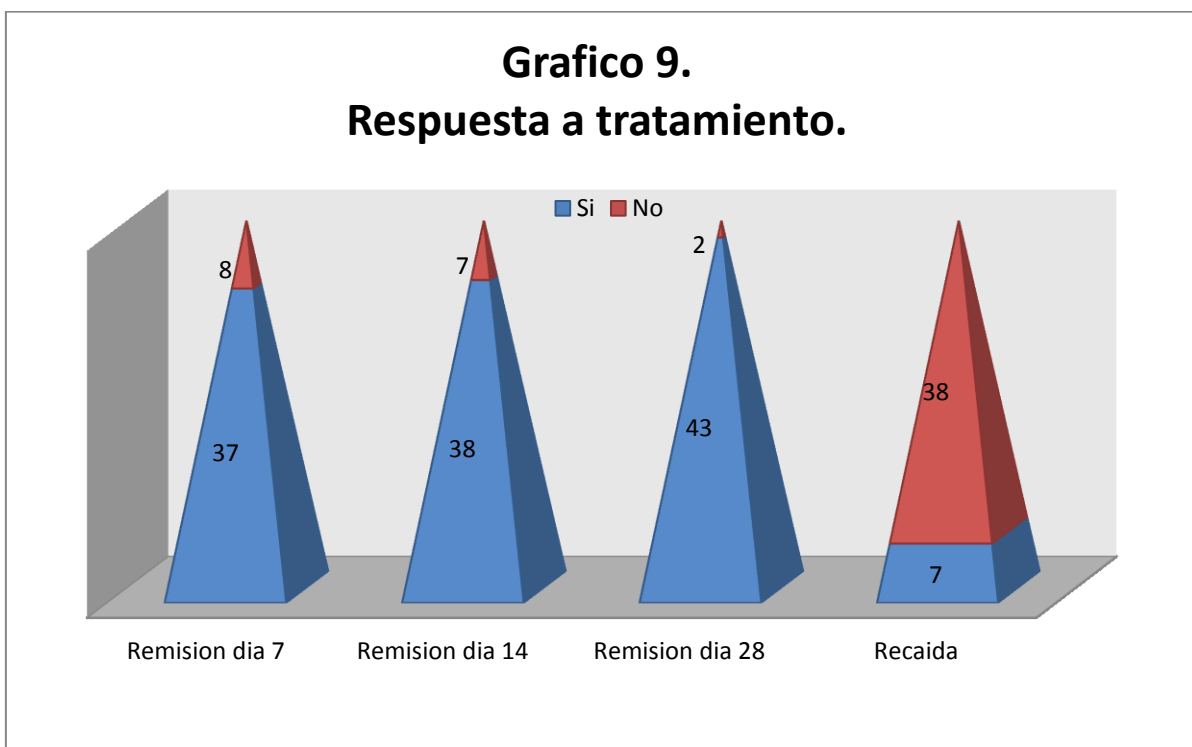
Tabla 24.

Se observo que el 84.4% que representa 38 pacientes de los 45 pacientes revisados se encuentran en remisión completa, mientras que el 15.6% que equivale a 7 pacientes presentaron recaída. (Tabla 25, Grafica 9).

Presencia de recaída

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	7	15.6
	NO	38	84.4
	Total	45	100.0

Tabla 25.



De los 45 pacientes se encontró que el 80% que equivale a 36 pacientes se encuentra vivo sin enfermedad, 13.3% de los pacientes (6 pacientes) se encuentran vivos con enfermedad, 4.4% muertos con enfermedad (2 pacientes) y 2.2% que corresponde a 1 paciente abandono tratamiento. (Tabla 26 y Grafica 10)

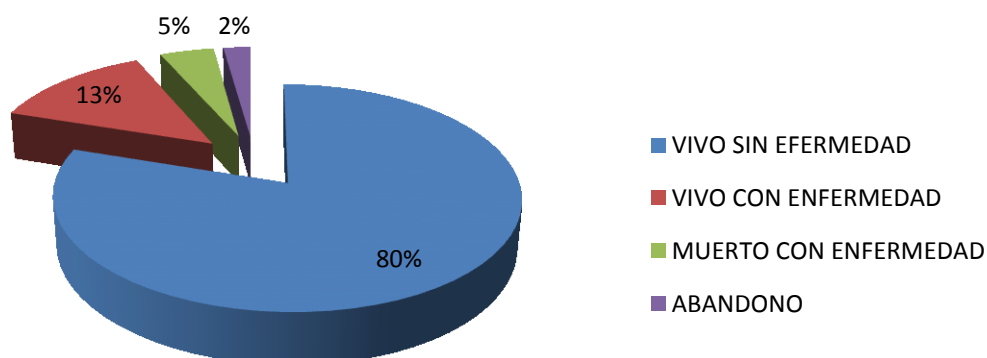
Estado actual de los niños con LLA

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos VIVO SIN EFERMEDAD	36	80.0
VIVO CON ENFERMEDAD	6	13.3
MUERTO CON ENFERMEDAD	2	4.4
ABANDONO	1	2.2
Total	45	100.0

Tabla 26.

Gráfica 10.

Estado actual de niños con LLA

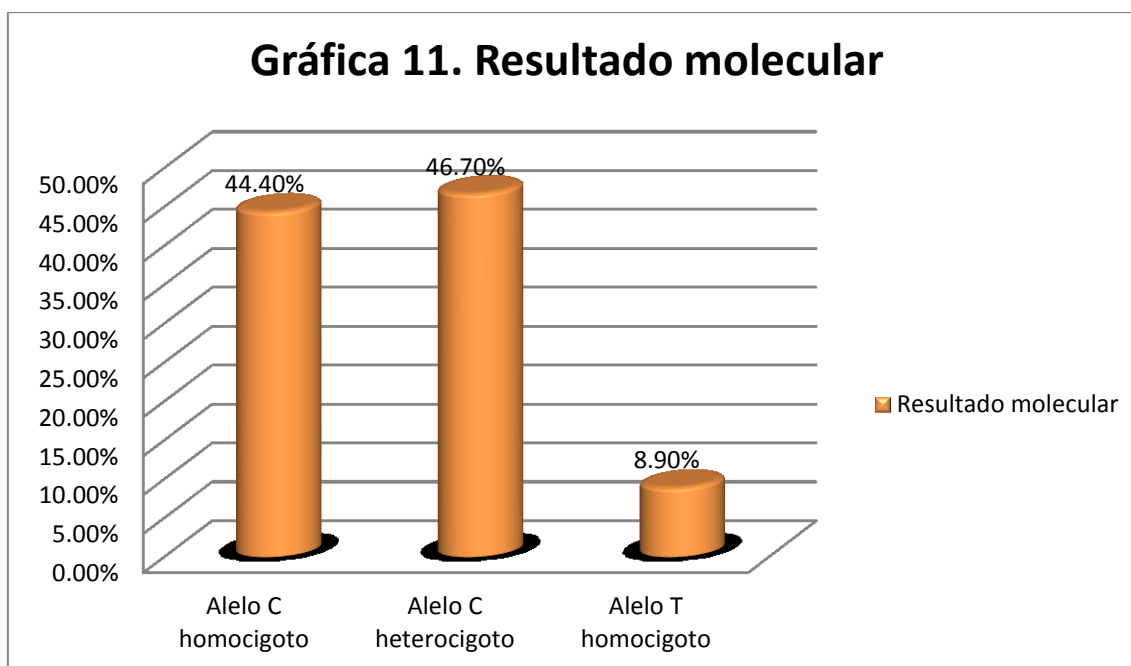


El resultado molecular de los alelos del ARID5B en los 45 pacientes presento 44.4% de alelo C homocigoto (20 pacientes), 46.7% alelo C heterocigoto (21 pacientes) y 8.9% alelo T homocigoto (4 pacientes).

RESULTADO MOLECULAR

	Frecuencia	Porcentaje
Válidos Alelo C homocigoto	20	44.4
Alelo C heterocigoto	21	46.7
Alelo T homocigoto	4	8.9
Total	45	100.0

Tabla 27.



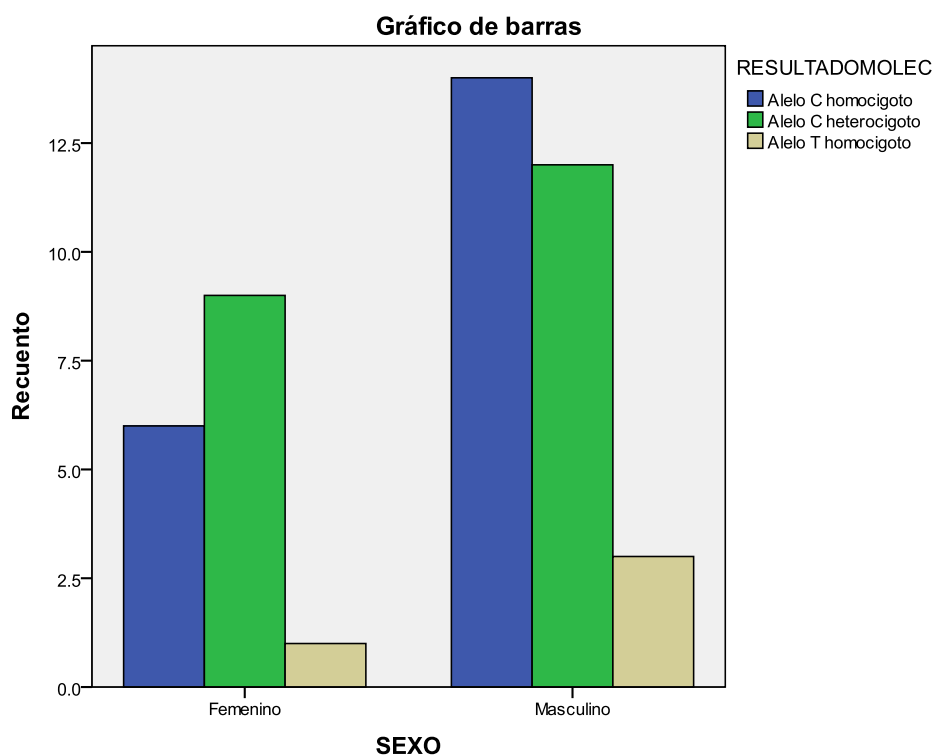
Se observo que 14 pacientes de sexo masculino presentaron alelo C homocigoto, 12 pacientes alelo C heterocigoto y 3 Alelo T homocigoto predominando con respecto al

sexo femenino donde 6 pacientes presentaron alelo C homocigoto, 9 Alelo C heterocigoto y 1 alelo T homocigoto lo que represento una $p= 0.62$.(Tabla 28, gráfica 12).

Asociación entre el sexo y el polimorfismo

		RESULTADOMOLEC			Total
		Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
SEXO	Femenino	6	9	1	16
	Masculino	14	12	3	29
	Total	20	21	4	45

$P=0.62$ Tabla 28.



Se observo que de los 45 pacientes revisados 10 originarios del Distrito Federal presentaron alelo C homocigoto, 6 del Estado de México, 1 de Michoacán, 1 de Hidalgo, 1 Oaxaca y 1 de Tamaulipas, 3 de Veracruz con alelo C heterocigoto, 1 de Chiapas,7 del Distrito Federal, 7 del Estado de México, 2 de Michoacán y 1 de

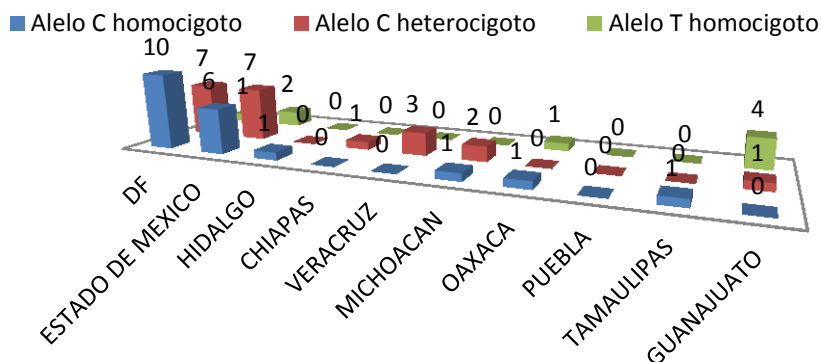
Guanajuato, 1 de Puebla con alelo T homocigoto, 1 del Distrito Federal, 2 de Hidalgo lo que resultado con una P=0.24 (Tabla 29 y Gráfica 13).

Asociación entre el origen de los niños con LLA y el polimorfismo

		RESULTADO MOLECULAR			Total
		Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
ORIGEN	DF	10	7	1	18
PACIENTES	ESTADO DE MEXICO	6	7	2	15
	HIDALGO	1	0	0	1
	CHIAPAS	0	1	0	1
	VERACRUZ	0	3	0	3
	MICHOACAN	1	2	0	3
	OAXACA	1	0	0	1
	PUEBLA	0	0	1	1
	TAMAULIPAS	1	0	0	1
	GUANAJUATO	0	1	0	1
Total		20	21	4	45

P=0.24 Tabla 29.

**Gráfico 13.
Relacion entre origen niños con LLA y polimorfismo.**



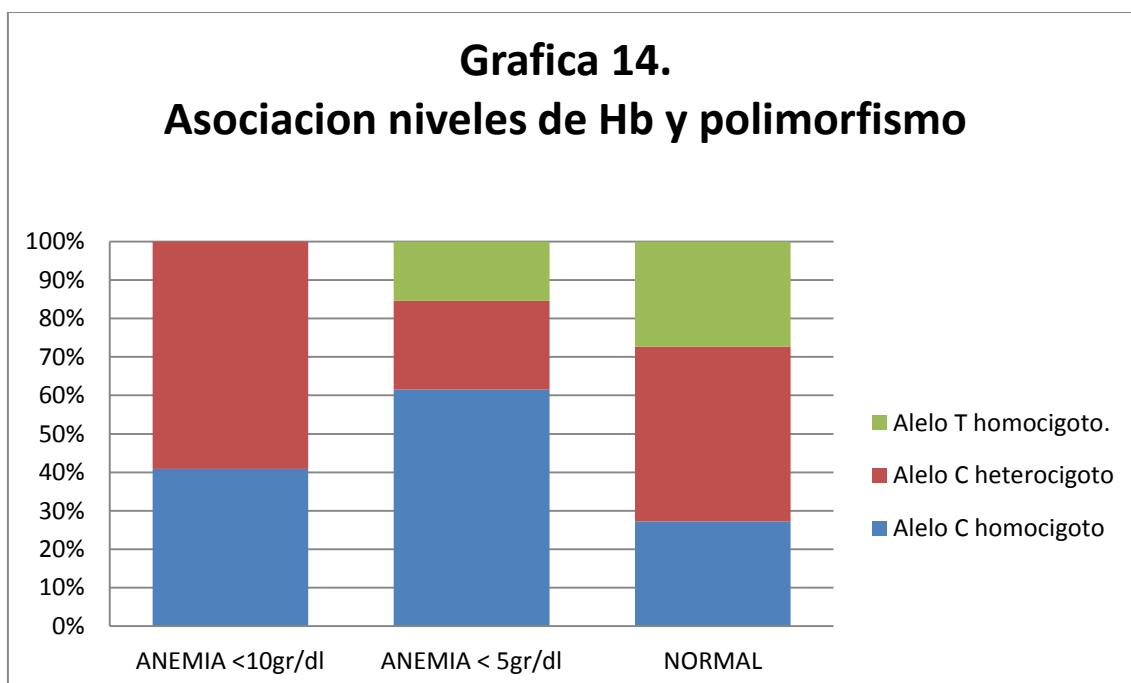
Se asoció que 13 de los pacientes con niveles de hemoglobina menores de 10gr/dl presentaron alelo C heterocigoto y 9 alelo C homocigoto, en los pacientes con anemia menor de 5gr/dl, 8 pacientes presentaron alelo C homocigoto, 3 alelo C heterocigoto y

2 alelo T homocigoto, en los pacientes con hemoglobina normal se observó 3 con alelo C homocigoto, 5 alelo C heterocigoto y 2 alelo T homocigoto con una P=0.1.(Tabla 30).

Asociación entre los niveles de hemoglobina y el polimorfismo

	RESULTADO MOLECULAR			Total
	Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
ANEMIA <10gr/dl	9	13	0	22
ANEMIA < 5gr/dl	8	3	2	13
NORMAL	3	5	2	10
Total	20	21	4	45

P=0.1 Tabla 30.



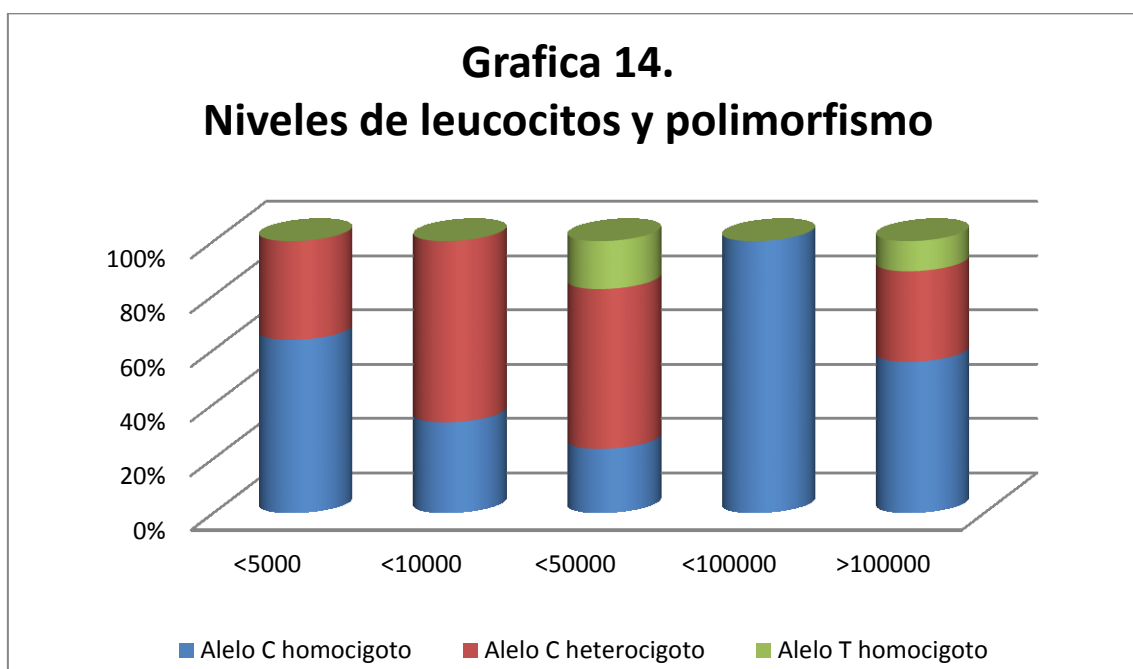
Se presentó en 17 pacientes (37.8%) hiperleucocitosis menor de 50000, de los cuales 4 presentaron alelo C homocigoto, 10 alelo C heterocigoto, 3 alelo T homocigoto , 9 pacientes mayor de 100000, de los cuales 5 con alelo C homocigoto, 3 alelo C heterocigoto, 1 alelo T homocigoto, 2 pacientes cuenta menor de 100000, 2 con alelo C homocigoto, 11 pacientes cuenta leucocitaria menor de 5000, 7 con alelo C

homocigoto, 4 alelo C heterocigoto y 6 pacientes menor de 10000 de los cuales 2 con alelo C homocigoto y 4 alelo C heterocigoto, con una P= 0.25.(Tabla 31).

Asociación entre los niveles de leucocitos con el polimorfismo

	RESULTADO MOLECULAR			Total
	Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
<5000	7	4	0	11
<10000	2	4	0	6
<50000	4	10	3	17
<100000	2	0	0	2
>100000	5	3	1	9
Total	20	21	4	45

P=0.25 Tabla 31



Se documentó en 21 pacientes plaquetopenia menor a 50000, encontrando 10 con alelo C homocigoto, 8 alelo C heterocigoto y 3 alelo T homocigoto, 12 pacientes con cuenta plaquetaria mayor a 100000, de los cuales 4 con alelo C homocigoto y 8 alelo c heterocigoto, 10 pacientes con cuenta plaquetaria menor a 100000 donde 4 presentaron alelo C homocigoto, 5 alelo C heterocigoto y 1 alelo T homocigoto, 2

pacientes con cuenta plaquetaria menor a 10000 donde ambos presentaron alelo C homocigoto. P=415.(Tabla 32)

Asociación de los niveles de plaquetas y el polimorfismo

	RESULTADO MOLECULAR			Total
	Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
<10000	2	0	0	2
<50000	10	8	3	21
<100000	4	5	1	10
>100000	4	8	0	12
Total	20	21	4	45

P=415 Tabla 32.

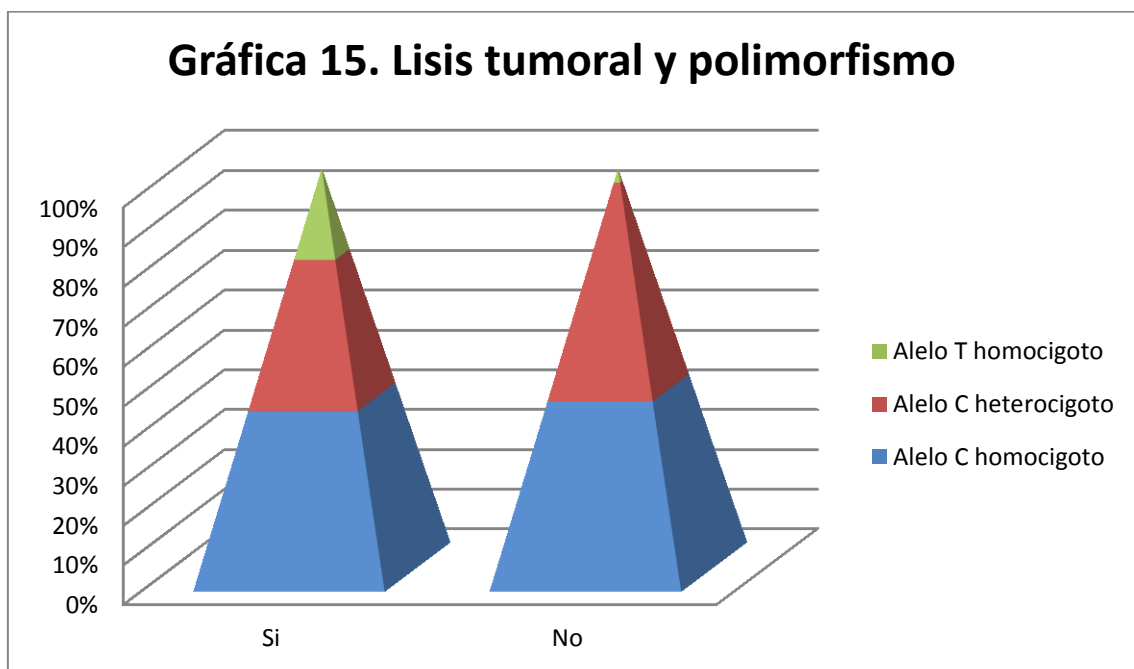
De los 45 pacientes revisados se encontró que 14 pacientes presentaron lisis tumoral de los cuales 6 tuvieron alelo C homocigoto, 5 alelo C heterocigoto y 3 alelo T homocigoto. 31 pacientes no presentaron lisis tumoral de los cuales 14 tuvieron alelo C homocigoto, 16 alelo C heterocigoto y 1 alelo T homocigoto.(Tabla 33)

Asociación de lisis tumoral con el polimorfismo

	RESULTADO MOLECULAR			Total
	Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
LISIS TUMORAL SI	6	5	3	14
NO	14	16	1	31
Total	20	21	4	45

P=0.12 Tabla 33.

Gráfica 15. Lisis tumoral y polimorfismo



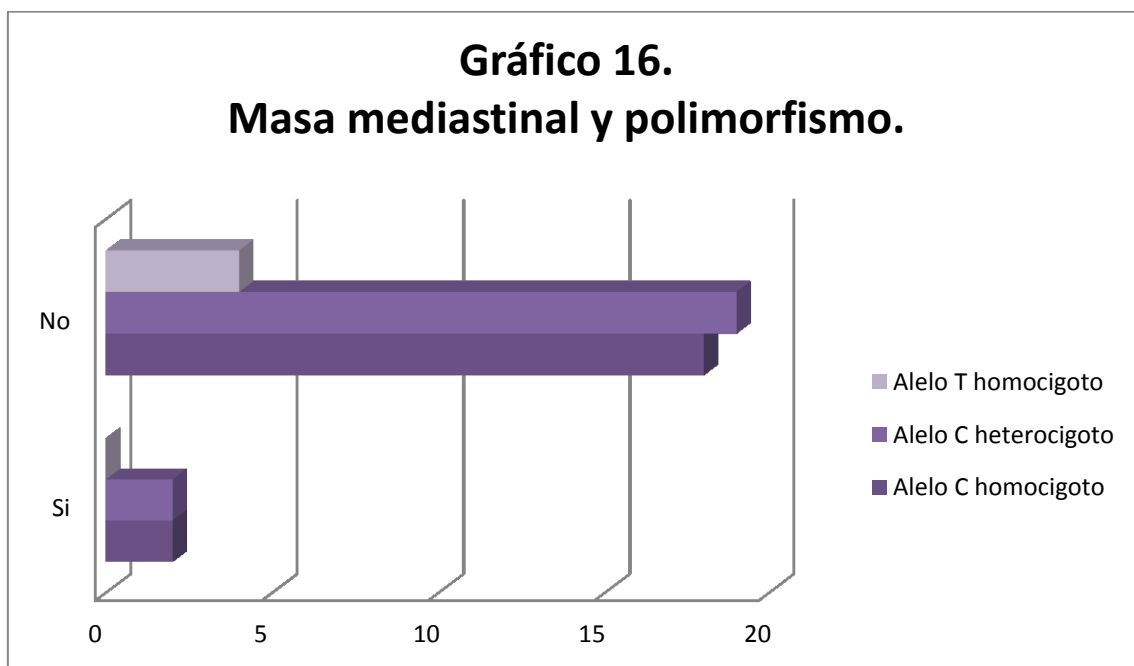
De los 45 pacientes revisados se encontró que 4 pacientes presentaron masa mediastinal al diagnóstico de los cuales 2 tuvieron alelo C homocigoto y 2 alelo C heterocigoto, a diferencia de los que no presentaron masa mediastinal que fueron 41 pacientes de los cuales 18 presentaron alelo C homocigoto, 19 alelo C heterocigoto y 4 alelo T homocigoto con una $P=0.80$ (Tabla 34).

Asociación entre masa mediastinal y el polimorfismo

		RESULTADO MOLECULAR			Total
		Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
MASA	SI	2	2	0	4
MEDIASTINAL	NO	18	19	4	41
Total		20	21	4	45

$P=0.80$ Tabla 34.

Gráfico 16.
Masa mediastinal y polimorfismo.

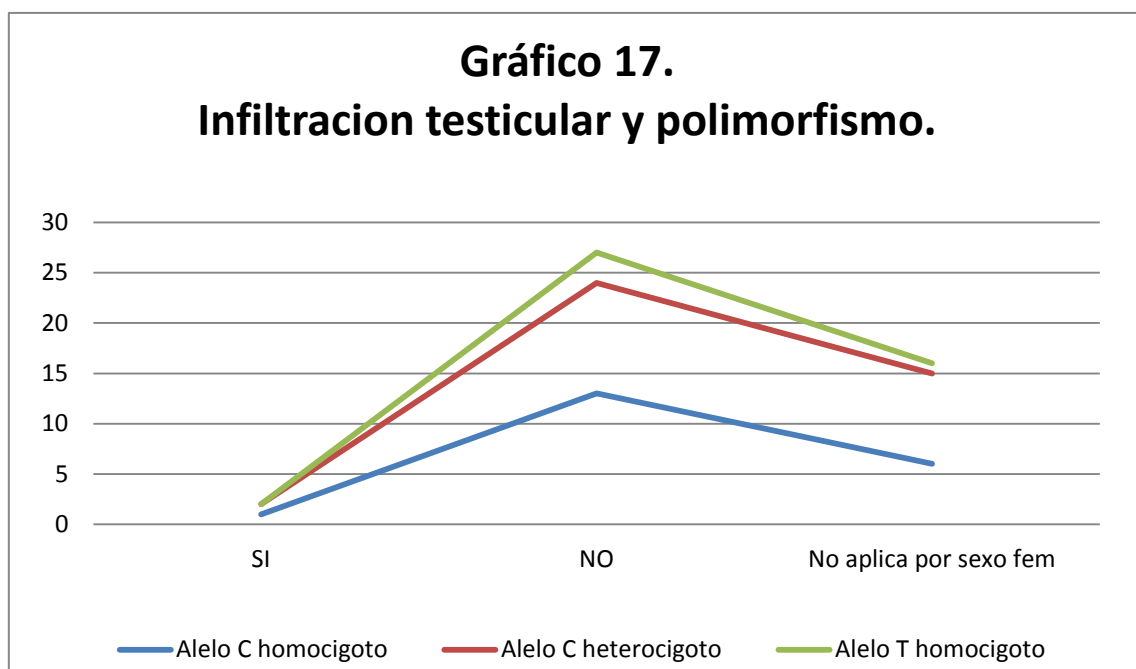


Se revisaron 45 pacientes encontrando que 2 pacientes presentaron infiltración testicular al diagnóstico, 1 con alelo C homocigoto y 1 con alelo C heterocigoto, 27 pacientes no presentaron infiltración al diagnóstico, de los cuales 13 tuvieron alelo C homocigoto, 11 alelo C heterocigoto y 3 alelo T homocigoto, se descartaron 16 pacientes por sexo femenino. (Tabla 35).

Asociación de infiltración testicular y el polimorfismo

		RESULTADO MOLECULAR			Total
		Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
INFILTRACION TESTICULAR	SI	1	1	0	2
	NO	13	11	3	27
No aplica por sexo fem		6	9	1	16
Total		20	21	4	45

P=0.87 Tabla 35.



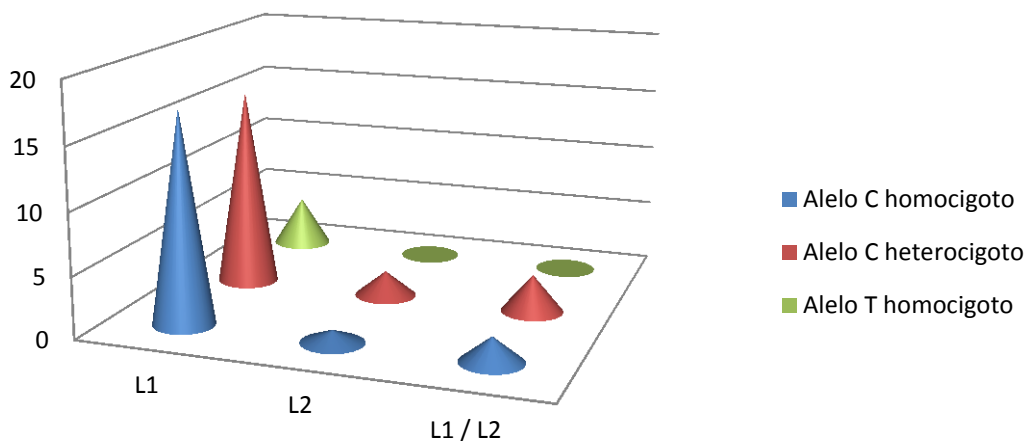
Se observó que 37 pacientes presentaron morfología L1 de acuerdo a la FAB, de los cuales 17 presentaron alelo C homocigoto, 16 alelo C heterocigoto y 4 alelo T homocigoto, 5 pacientes morfología tanto de L1 como L2 siendo 2 con alelo C homocigoto y 3 alelo C heterocigoto, 3 pacientes presentaron morfología L2, 1 con alelo C homocigoto y 2 alelo C heterocigoto. Con una $P=0.82$ (Tabla 36).

Asociación de la morfología de la LLA y el polimorfismo

	RESULTADO MOLECULAR			Total
	Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
L1	17	16	4	37
L2	1	2	0	3
L1 / L2	2	3	0	5
Total	20	21	4	45

$P=0.82$ Tabla 36.

Gráfico 18.
Morfología de LLA y polimorfismos.



De los 45 pacientes, 42 se reportaron con LLA preB presentando 19 alelo C homocigoto, 19 alelo C heterocigoto y 4 alelo T homocigoto, 3 pacientes con LLA T, de los cuales 1 con alelo C homocigoto y 2 alelo C heterocigoto. Con una $P=0.72$ (Tabla 37).

Asociación del inmunofenotipo de la LLA y el polimorfismo

		RESULTADO MOLECULAR			Total
		Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
INMUNOFENOTIP	PREB	19	19	4	42
O	T	1	2	0	3
Total		20	21	4	45

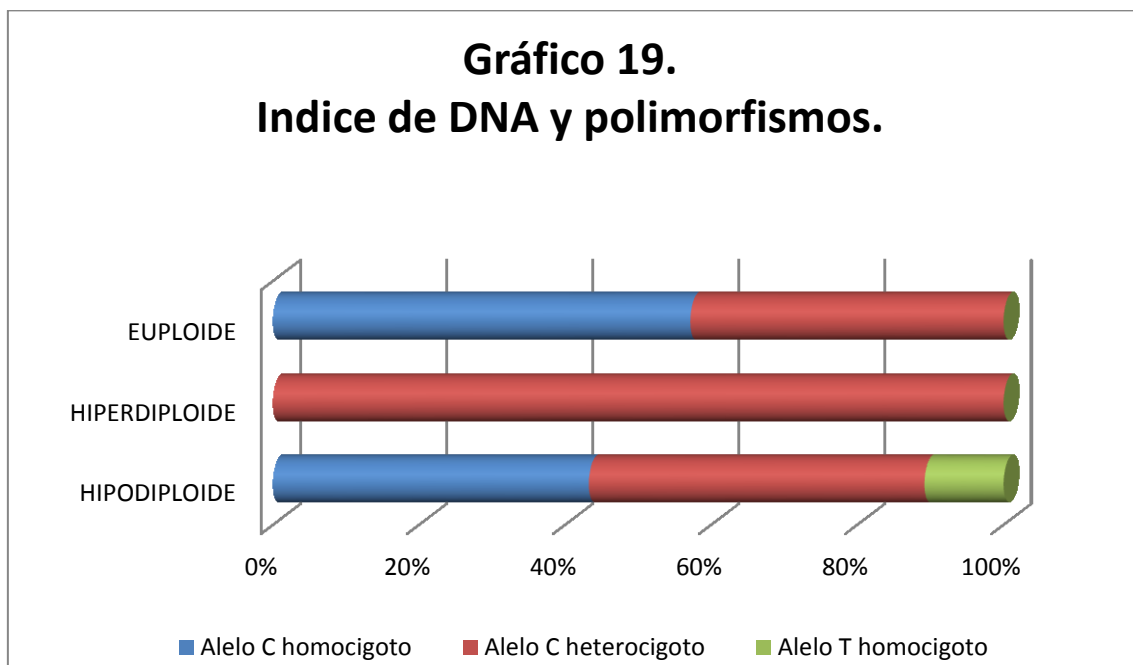
$P=0.72$ Tabla 37.

Se observó hipodiploidia en 37 pacientes, 16 pacientes presentaron alelo C homocigoto, 17 alelo C heterocigoto y 4 alelo T homocigoto, hiperdiploidia en 1 pacientes quien presento alelo C heterocigoto y euploidia en 7 pacientes donde 4 presentaron alelo C homocigoto y 3 alelo C heterocigoto. (Tabla 38). P= 0.69

Asociación del índice de DNA y el polimorfismo

	RESULTADO MOLECULAR			Total
	Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
HIPODIPLOIDE	16	17	4	37
HIPERDIPLOIDE	0	1	0	1
EUPLOIDE	4	3	0	7
Total	20	21	4	45

P=0.69 Tabla 38.

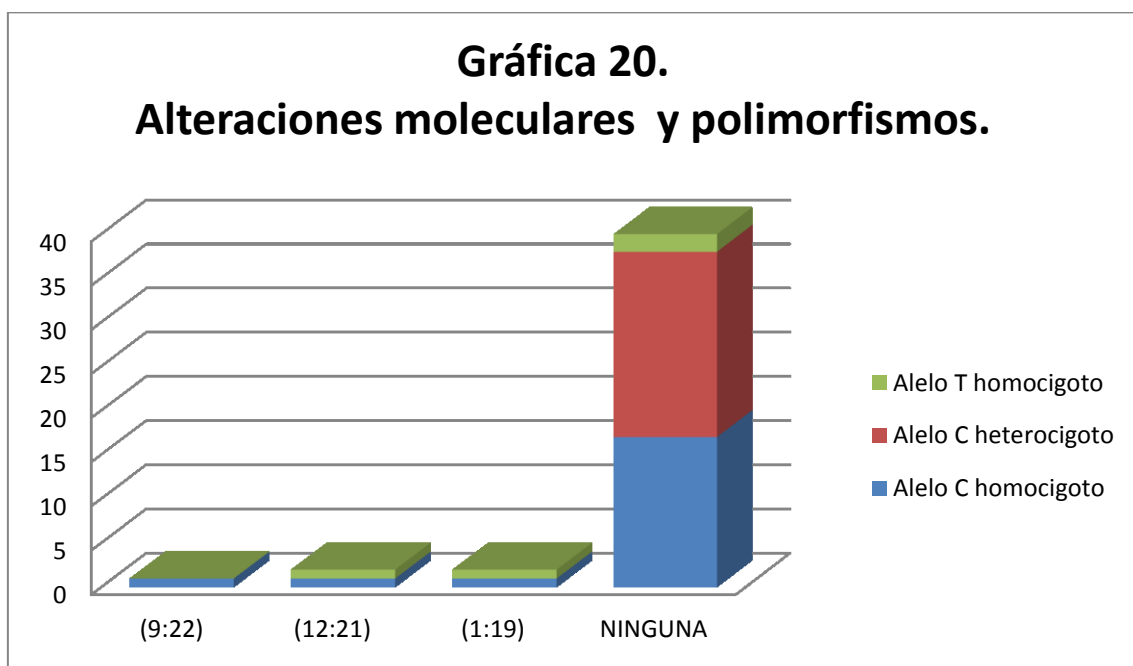


De los 45 pacientes 1 presento traslocación 9:22 y alelo C homocigoto, 2 pacientes con traslocación 12:21 de los cuales 1 presento alelo C homocigoto y 1 alelo T homocigoto y 2 traslocación 1:19 donde 1 presento alelo C homocigoto y 1 alelo T homocigoto. (Tabla 39).P=0.068

Asociación de las alteraciones moleculares y el polimorfismo

	RESULTADO MOLECULAR			Total
	Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
(9:22)	1	0	0	1
(12:21)	1	0	1	2
(1:19)	1	0	1	2
NINGUNA	17	21	2	40
Total	20	21	4	45

P=0.068 Tabla 39.



Se observo que 31 pacientes se estadificaron como Alto riesgo de los cuales 16 tuvieron alelo C homocigoto, 11 alelo C heterocigoto y 4 alelo T homocigoto, 14 pacientes como riesgo habitual donde 4 tuvieron alelo C homocigoto y 10 alelo C heterocigoto con una $P=0.060$.(Tabla 40)

Asociación entre el riesgo de la LLA y el polimorfismo

	RESULTADO MOLECULAR			Total
	Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
RIESGO ALTO	16	11	4	31
RIESGO HABITUAL	4	10	0	14
Total	20	21	4	45

$P=0.060$ Tabla 40.

Se encontró que 37 pacientes, tuvieron buena respuesta a la ventana, 18 con alelo C homocigoto, 16 alelo C heterocigoto y alelo T homocigoto, mientras que el 8 no presento respuesta al día 7 de los cuales 2 tuvieron alelo C homocigoto, 5 alelo C heterocigoto y 1 alelo T homocigoto. (Tabla 41)

Asociación entre la respuesta a la ventana de esteroide y el polimorfismo

	RESULTADO MOLECULAR			Total
	Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
SI	18	16	3	37
NO	2	5	1	8
Total	20	21	4	45

$P=0.47$ Tabla 41

Se encontró que 38 pacientes tuvieron buena respuesta a la inducción día 14, 16 con alelo C homocigoto, 19 alelo C heterocigoto y 3 alelo T homocigoto, mientras que 7 no

presento respuesta al día 14, con 4 pacientes alelo C homocigoto, 2 alelo C heterocigoto y 1 alelo T homocigoto. Expresando una $P= 0.56$ (Tabla 42).

Asociación entre la respuesta al día 14 y el polimorfismo

		RESULTADO MOLECULAR			Total
		Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
SI		16	19	3	38
NO		4	2	1	7
Total		20	21	4	45

$P=0.56$ Tabla 42.

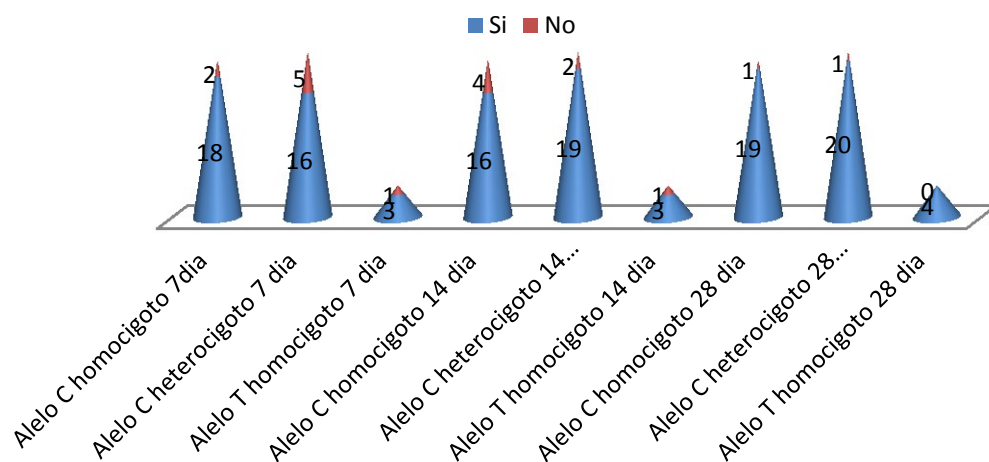
Se encontró que 43 pacientes de los 45 revisados, tuvo buena respuesta al termino de la inducción al día 28 de los cuales 19 presentaron alelo C homocigoto, 20 alelo C heterocigoto y 4 alelo T homocigoto, mientras que 2 pacientes no presentaron respuesta al día 28, 1 paciente con alelo C homocigoto y 1 paciente con alelo C heterocigoto. (Tabla 43) con una $P= 0.90$.

Asociación entre la respuesta al día 28 y el polimorfismo

		RESULTADO MOLECULAR			Total
		Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
SI		19	20	4	43
NO		1	1	0	2
Total		20	21	4	45

$P=0.90$ Tabla 43.

Gráfica 21. Respuesta y polimorfismos.



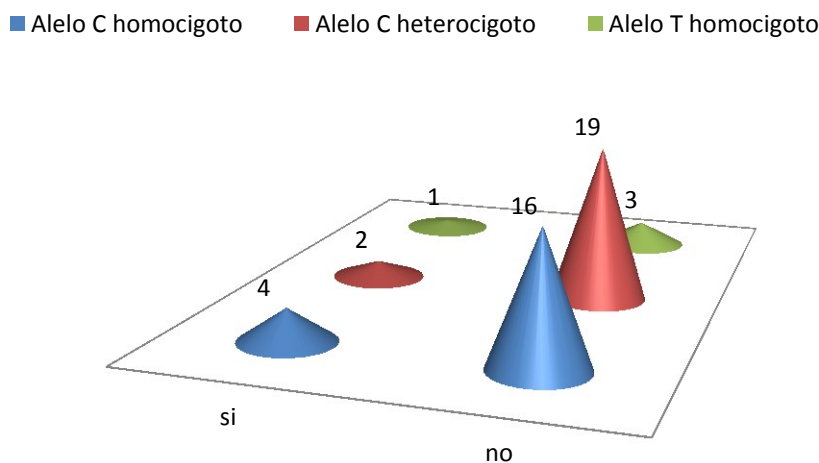
Se observó que 38 pacientes de los 45 pacientes revisados se encuentran en remisión completa, 16 con alelo C homocigoto, 19 alelo C heterocigoto y 3 alelo T homocigoto, mientras que 7 pacientes presentaron recaída, de los cuales 4 con alelo C homocigoto, 2 alelo C heterocigoto y 1 alelo T homocigoto con una $P=0.56$ (Tabla 44).

Asociación entre la presencia de recaída y el polimorfismo

	RESULTADO MOLEC			Total
	Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
SI	4	2	1	7
NO	16	19	3	38
Total	20	21	4	45

$P=0.56$ Tabla 44.

Gráfico 21.
Recaida y polimorfismos.



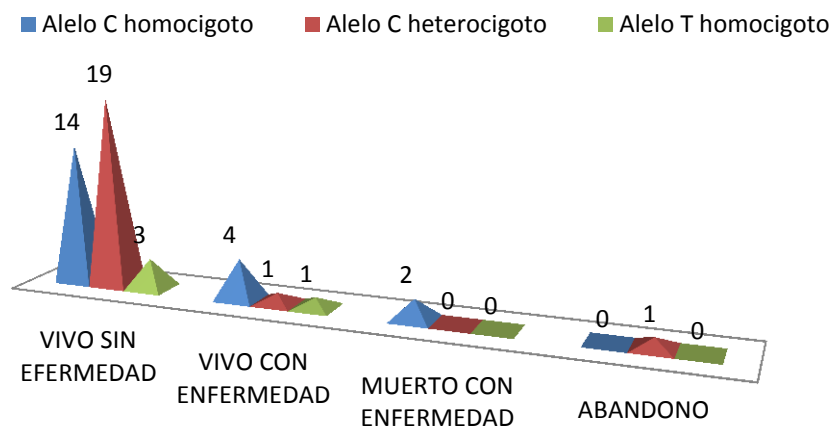
De los 45 pacientes se encontró que 36 pacientes se encuentra vivo sin enfermedad, de estos 14 presentan alelo C homocigoto, 19 alelo C heterocigoto, 3 alelo T homocigoto. 6 pacientes se encuentran vivos con enfermedad, 4 con alelo C homocigoto, 1 alelo C heterocigoto, 1 alelo T homocigoto, 2 pacientes muertos con enfermedad de los cuales los 2 presentaban alelo C homocigoto y 1 paciente que abandono tratamiento y presentaba alelo C heterocigoto. (Tabla 45)

Asociación entre el estado actual de los niños con LLA y el polimorfismo

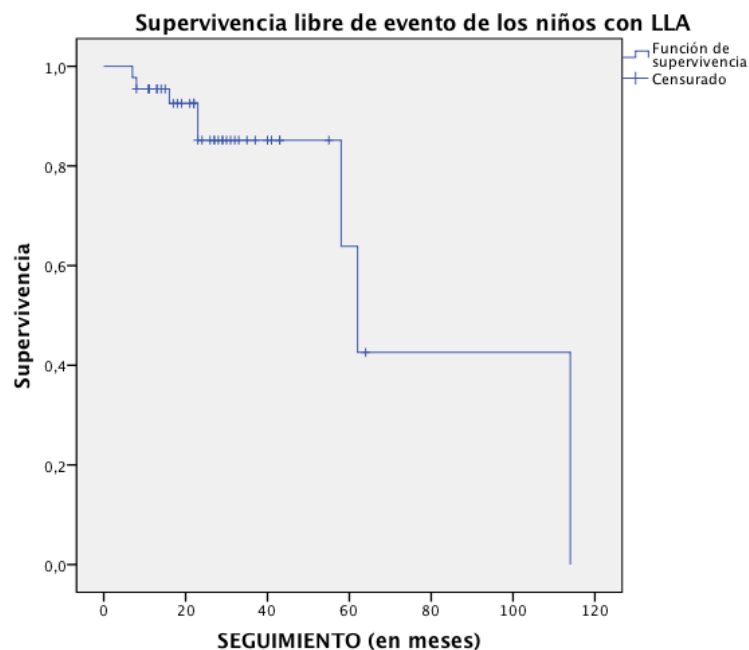
Recuento		RESULTADO MOLECULAR			Total
		Alelo C homocigoto	Alelo C heterocigoto	Alelo T homocigoto	
ESTADO ACTUAL	VIVO SIN ENFERMEDAD	14	19	3	36
	VIVO CON ENFERMEDAD	4	1	1	6
	MUERTO CON ENFERMEDAD	2	0	0	2
	ABANDONO	0	1	0	1
Total		20	21	4	45

P=0.37 Tabla 45.

Gráfica 22.
Estado actual de niños con LLA y polimorfismos.



Se vio que la supervivencia libre de evento en niños con leucemia aguda linfoblástica no fue significativa ya que el seguimiento se dio a pocos meses. Con una $P= 0.2$

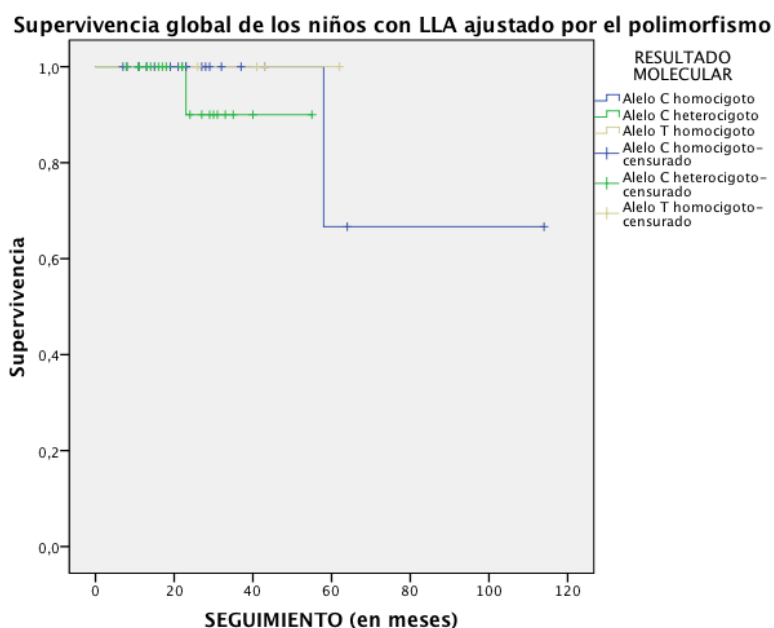


FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEOTIDO DEL GEN ARID5B Y SU RELACIÓN CON EL RIESGO A DESARROLLAR LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS MEXICANOS

La supervivencia global en niños con LLA no fue significativa ya que tuvo una P no menor a 0.6.

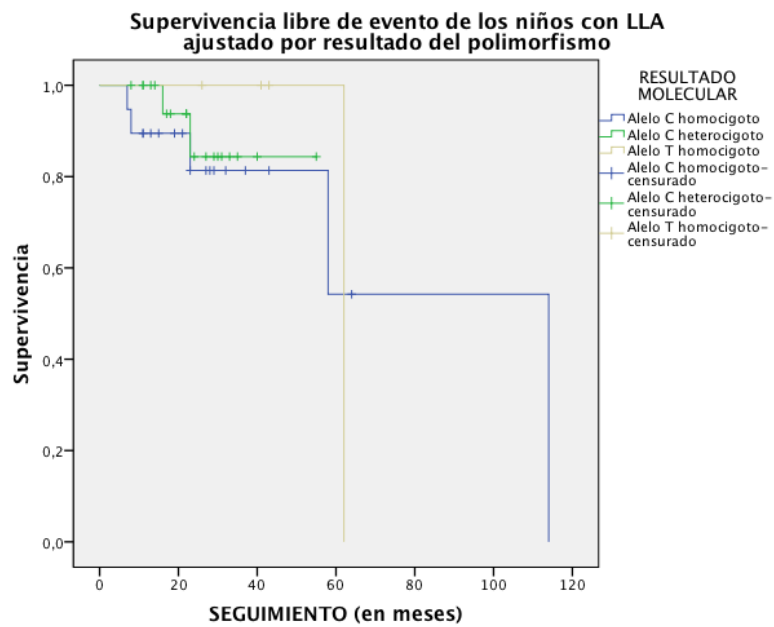


La supervivencia global en niños con LLA de acuerdo a polimorfismo. Con Alelo C homocigoto tuvo una P no menor a 1, con alelo C heterocigoto una P no menor a 0.8.



FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEOTIDO DEL GEN ARID5B Y SU RELACIÓN CON EL RIESGO A DESARROLLAR LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS MEXICANOS

Se observó que la supervivencia libre de evento de acuerdo a polimorfismo no fue significativa obteniendo para todos los alelos una P no menor a 0.8.



DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo fue evaluar las características clínicas y la relación de pacientes con LLA a presentar distintos alelos del gen ARID5B: Alelo C heterocigoto, Alelo C homocigoto, Alelo T homocigoto.

Al analizar las edades y el sexo de los pacientes que se integraron en ambos grupos no se observaron diferencias significativas, con esto se descartó que la edad o el sexo se comportaran como variables confusoras a lo largo del estudio. Con este análisis pudimos establecer que contábamos con dos grupos de pacientes aparentemente homogéneos en edad, sexo y manifestaciones clínicas, lo que nos permitió analizar con confiabilidad el resto de las variables propuestas en este estudio.

Las causas son multifactoriales en el riesgo para desarrollar LLA infantil, incluyendo tanto las influencias genéticas y ambientales. Los polimorfismos genéticos pueden dar lugar a la discriminación racial para la predisposición de LLA. La comparación de la asociación de los alelos del gen ARID5B en nuestra muestra reveló similitudes y diferencias.

Presentamos la experiencia en pacientes con diagnóstico LLA en el Instituto Nacional de Pediatría.

En México la LLA es la segunda causa de muerte en niños y adolescentes, y su incidencia es de 5 casos por 100,000 habitantes^{3,4}. En la Ciudad de México, se refiere que en menores de 15 años la incidencia de la totalidad de la leucemias es de 5.7×10^5 pacientes diagnosticados; de los cuales el 81.5% presentan LLA. La incidencia de LLA en poblaciones hispanas es ligeramente mas alta que en los niños caucásicos.

Los polimorfismos genéticos pueden originar diferencias raciales en la incidencia de LLA cuando la prevalencia de la predisposición genética de LLA difiere por raza y/o cuando las variantes genéticas son asociadas con LLA en una raza específica. En este trabajo se muestra la distribución de acuerdo al género en la cual predominó el sexo masculino (64.4%) en 1.8:1 con respecto al femenino (35.6%). En estudios más recientes el sexo masculino es un factor de mal pronóstico, teniendo peores

resultados, incluyendo el alto porcentaje de leucemias de células T. El sexo masculino continúa teniendo ligeramente más alta incidencia y peor pronóstico que las niñas en muchas categorías de la enfermedad. Se observó que la relación del polimorfismo tuvo predominio por el alelo C homocigoto independientemente del sexo de los pacientes lo cual tuvo una $p= 0.62$ la cual no fue significativa.

La distribución de pacientes con respecto a nacionalidad es del 100% mexicano, por lo que no se tuvo punto de comparación para mostrar si en pacientes extranjeros se encontraban los mismos alelos. De los 45 pacientes el 42.2% habitan en el Distrito Federal y el 40% son originarios del Distrito federal, predominando los progenitores del Distrito Federal y Veracruz. En cuanto el origen de los abuelos tanto maternos como paternos no fue posible valorarlo ya que en muchos no se especifica este. De los 45 pacientes revisados la mayoría presentó alelo C homocigoto pero se relaciona también a que la mayoría de los pacientes estudiados son originarios del Distrito Federal. Cada año ALL se manifiesta en aproximadamente de 3 a 4 casos por 100000 lo que lo convierte en el cáncer pediátrico más común. La incidencia varía por la raza y el origen étnico, con tasas para los hispanos de 50% más altas que para las personas blancas no hispanas.

Se encontró 1 paciente de los 45 revisados que tiene síndrome de Bloom como patología de base el cual se asoció a LLA, en la literatura se menciona que los factores genéticos juegan un rol muy significativo en la etiología de la LLA, las anomalías cromosómicas constitucionales están asociadas con un incremento en la incidencia de LLA en los niños.

Se asoció que los niveles de hemoglobina menores de 10gr/dl tuvieron mayor afinidad por presentar alelo C heterocigoto y Alelo C homocigoto, con muy baja presencia de Alelo T homocigoto a diferencia de cuando los pacientes tenían niveles normales de hemoglobina los cuales tuvieron una asociación igual de los diferentes alelos sin predominio importante.

No se encuentra en la literatura relación de hiperleucocitosis con la predisposición a presentar algún alelo del gen ARID5b , en nuestro trabajo se revisó que tuvieron mayor

asociación con el alelo C heterocigoto los pacientes con leucocitos menores a 50000 a diferencia de los pacientes que presentaron leucocitos por arriba de 50000 quienes tuvieron mayor relación con el alelo C homocigoto con una $P= 0.25$. La plaquetopenia tampoco fue significativa encontrando que la mayoría presentaron alelo C homocigoto invariablemente de la cuenta de plaquetas.

El síndrome de lisis tumoral (SLT) consiste en las alteraciones metabólicas que resultan de la destrucción de células tumorales y liberan su contenido a la circulación. La triada clásica incluye hiperurecemia, hiperfosfatemia e hipercalemia. Hipocalcemia sintomática se puede presentar secundario a a formación de fosfato de calcio.

El SLT puede presentarse al diagnóstico o en las primeras 12 a 72 h de iniciado el tratamiento citotóxico. De los 45 pacientes 14 presentaron lisis tumoral de los cuales predomino el alelo C homocigoto pero no fue valorable ya que los pacientes que no presentaron lisis tumoral también presentaron el mismo alelo en su mayoría. Solo un porcentaje de los pacientes que tuvieron lisis tumoral presento alelo T homocigoto a diferencia de los que no presentaron lisis tumoral en los cuales ninguno presento alelo T homocigoto.

La relación del polimorfismo con la presencia de masa mediastinal en los 45 pacientes revisados se encontró, que los que no presentaron masa mediastinal que fueron 41 pacientes la mayoría presento alelo C homocigoto, observándose que no había relación entre la presencia de masa mediastinal y los diferentes alelos, siendo el resultado no significativo.

La enfermedad testicular clínica demostrable, se presenta raramente al diagnóstico inicial , pero la enfermedad testicular oculta puede ser diagnosticada por biopsia en un 25% de los nuevos casos diagnosticados, la posibilidad de enfermedad testicular oculta junto con la existencia de recurrencia testicular es seguida por recaída sistémica, en este trabajo se clasifco de acuerdo a la infiltración testicular al diagnóstico y su relación con los diferentes polimorfismos eliminando a las pacientes de sexo femenino y observando que no hubo resultados significativos en dicha asociación.

El sistema de clasificación morfológica de la FAB aceptada junto con el examen de Romanovsky o Wright-Giemsa de tinción de médula ósea como el primer paso hacia el diagnóstico de la mayoría de los pacientes. Este sistema define tres categorías linfoblastos L1 son generalmente células más pequeñas, con escaso citoplasma y nucléolos poco visibles. Las células L2 son más grandes, y demuestran una considerable heterogeneidad en el tamaño, nucléolos prominentes y más abundante citoplasma, linfoblastos del tipo L3 destacan por su profunda basofilia citoplasmática, son grandes, con frecuencia muestran vacuolización citoplasmática prominente, y son morfológicamente idénticas a las células del linfoma de Burkitt. El 82.2% de los pacientes en nuestra muestra presentaron morfología L1 de los cuales el 45.9% tuvo alelo C homocigoto, la clasificación FAB no se correlaciona muy bien con la citogenética, inmunofenotipos y la información basada en la clasificación.

De los 45 pacientes, 42 se reportaron con LLA preB quienes presentaron alelo C homocigoto, y en igual proporción es decir no se vio una tendencia significativa por alguno de los alelos en especial.

El contenido de ADN por citometría de flujo se presenta como el índice de ADN que es la relación entre la fluorescencia en una célula diploide normal y la fluorescencia de los bláastos de la médula ósea al diagnóstico . Las células normales diploides o pseudodiploides (citogenética anormal, pero con un contenido normal de ADN) tienen un DI de 1,0. Hiperdiploidía representa un numero de cromosomas superior a 46 e índice de DNA superior a 1,0 e hipodiploidia representa un numero de cromosomas de menos de 46 con menos de 1.0 de índice de DNA. Se encontró en nuestra población que predomino el alelo C heterocigoto el cual se encontraba en asociación con la hiperdiploidia.

Se observó que la supervivencia libre de evento de acuerdo a polimorfismo no fue significativa obteniendo para todos los alelos una P no menor a 0.8 así como la supervivencia global en niños con LLA de acuerdo a polimorfismo. Con A lelo C homocigoto tuvo una P no menor a 1, con alelo C heterocigoto una P no menor a 0.8.

CONCLUSION

Al analizar estos estudios, se observa que tienen limitantes tales como pequeña cantidad de pacientes, pacientes no aleatorizados, grupos no controlados por ciego, diferentes esquemas terapéuticos utilizados entre los mismos autores, entre otros por lo que a la luz de los resultados actuales esos estudios pudieron haber estado sesgados por los investigadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. McNeil DE, Cote TR, Clegg L, Mauer A. SEER update of incidence and trends in pediatric malignancies: acute lymphoblastic leukemia. *Med PediatrOncol.* 2002; 39(6):554-557.
2. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet.* 1997;349(9048):344-349.
3. Mejía-Aranguré JM, Ortega-Alvarez MC, Farjardo-Gutiérrez A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. *RevMed IMSS.* 2005; 43:323-333.
4. Rivera-Luna R. Conceptos epidemiológicos del cáncer infantil en México. 1at ed. D.F. (México). Editorial Hemato-oncología Pediátrica 2006. Chapter Principios Generales; p.1-16.
5. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, de Diego Flores-Chapa J, Amador-Sánchez R, Peñaloza-González JG, Álvarez-Rodríguez FJ, Bolea-Murga V, Flores-Lujano J, Rodríguez-Zepeda MC, Rivera-Luna R, Dorantes-Acosta EM, Jiménez-Hernández E, Alvarado-Ibarra M, Velázquez-Aviña MM, Torres-Nava JR, Duarte-Rodríguez DA, Paredes-Aguilera R, del Campo-Martínez MA, Cárdenas-Cardos R, Alamilla-Galicia PA, Bekker-Méndez VC, Ortega-Alvarez MC, Mejia-Arangure JM. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer.* 2011; 11: 355.
6. Kadan-Lottick N.S., Ness K.K., Bhatia S., Gurney J.G. Acute lymphoblastic leukemia survival variability by race and ethnicity in childhood. *JAMA.* 2003;290 (15):2008-2014.
7. Dickinson HO, Hodgson T, Parker L. Comparison of Health and Safety Executive and Cumbrian birth cohort studies of risk of leukaemia/non-Hodking's lymphoma in relation to paternal preconceptional irradiation. *Radiol Prot.* 2003;23(4):385-403.
8. Infante-Rivard C, Deadman J. E. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiology.* 2003;14(4):437-441.
9. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence. *CancerInvestigation.* 2005;23(1):60-75.
10. Chow EJ, Puumala S, Mueller BA, Carozza SE, Fox EE, Horel S, Johnson KJ, McLaughlin C, Reynolds P, Behren JV, Spector LG. Childhood cancer in relation to parental race and ethnicity: A 5-state pooled analysis. *Cancer.* 2010;116:3045-3053.
11. Aldrich MC, Zhang L, Wiemels JL, Ma X, Loh ML, Metayer C, Selvin S, Feusner J, Smith MY, Buffler PA. Cytogenetics of hispanic and white children with acute lymphoblastic leukemia in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(3):578-581.

12. Yang JJ, Cheng C, Devidas M, et al. Ancestry and pharmacogenomics of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* 2011;43: 237-241.
13. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, Trigg ME, PGaynon PS, Robison LL. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2002;100:1957-1964.
14. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bathia S, Gurney J. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA.* 2003;290:2008-2014.
15. Pérez-Vera P, Salas C, Montero O, Frías S, Dehesa G, Jarquín B, Rivera-Luna R. Analysis of gene rearrangements using the FISH method in Mexican patients with acute lymphoblastic leukemia: Experience at a single institution cancer genetic. *Cytogenetics.* 2008;184:94-98.
16. Kidd JR, Friedlaender F, Pakstis AJ, Furtado M, Fang R, Wang X, Nievergelt CM, Kidd KK. Single nucleotide polymorphisms and haplotypes in Native American populations. *Am J PhysAnthropol.* 2011;146(4):495-502.
17. [Hatin WI](#), [Nur-Shafawati AR](#), [Zahri MK](#), [Xu S](#), [Jin L](#), [Tan SG](#), [Rizman-Idid M](#), [Zilfalli BA](#); [HUGO Pan-Asian SNP Consortium](#) Population genetic structure of peninsular Malaysia Malay sub-ethnic groups. *PLoS One.* 2011;6(4):e18312.
18. Gayà-Vidal M, Moral P, Saenz-Ruales N, Gerbault P, Tonasso L, Villena M, Vasquez R, Bravi CM, Dugoujon JM. mtDNA and Y-chromosome diversity in Aymaras and Quechuas from Bolivia: different stories and special genetic traits of the Andean Altiplano populations. *Am J PhysAnthropol.* 2011;145(2):215-30.
19. Gorodezky [C](#), [Alaez C](#), [Vázquez-García MN](#), [de la Rosa G](#), [Infante E](#), [Balladares S](#), [Toribio R](#), [Pérez-Luque E](#), [Muñoz L](#). The genetic structure of Mexican Mestizos of different locations: tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites. *Hum Immunol.* 2001;62(9):979-91.
20. [Martínez-Fierro ML](#), [Beuten J](#), [Leach RJ](#), [Parra EJ](#), [Cruz-Lopez M](#), [Rangel-Villalobos H](#), [Riego-Ruiz LR](#), [Ortiz-Lopez R](#), [Martínez-Rodríguez HG](#), [Rojas-Martínez A](#). Ancestry informative markers and admixture proportions in northeastern Mexico. *J Hum Genet.* 2009 Sep;54(9):504-9.
21. Rangel-Villalobos [H](#), [Muñoz-Valle JF](#), [González-Martín A](#), [Gorostiza A](#), [Magaña MT](#), [Páez-Riberos LA](#). Genetic admixture, relatedness, and structure patterns among Mexican populations revealed by the Y-chromosome. *Am J PhysAnthropol.* 2008;135(4):448-61.
22. [Rubi-Castellanos R](#), [Martínez-Cortés G](#), [Muñoz-Valle JF](#), [González-Martín A](#), [Cerdeña-Flores RM](#), [Anaya-Palafox M](#), [Rangel-Villalobos H](#). Pre-Hispanic Mesoamerican demography approximates the present-day ancestry of Mestizos throughout the territory of Mexico. *Am J PhysAnthropol.* 2009;139(3):284-94.
23. Zolezzi IS, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernandez-Lopez JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, Balam-Ortiz E, del Bosque-Plata L, Velazquez-Fernandez D, Lara C, Goya R, Hernandez-Lemus E, Davila C, Barrientos E, March S, Jimenez-Sanchez G.

- Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo population to develop genomic medicine in Mexico. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106(21):8611-8616.
24. Wilsker D, Probst L, Wainc HM, Maltais L, Tuckerb PW, Moran E. Nomenclature of the ARID family of DNA-binding proteins. *Genomics.* 2005; 86:242-251.
 25. Patsialou A, Wilsker D, Moran E. DNA-binding properties of ARID family proteins. *Nucleic Acids Research.* 2005;33(1):66-80.
 26. Webb CF, Bryant J, Popowski M, Allred L, Kim D, Harriss J, Schmidt C, Miner CA, Rose K, Cheng H-L, Griffin C, Tucker PW. The ARID Family Transcription Factor Bright Is Required for both Hematopoietic Stem Cell and B Lineage Development. *Molecular and Cellular Biology.* 2011; 31(5):1041–1053
 27. Wilsker D, Patsialou A, Dallas PB, Moran E. ARID proteins: a diverse family of DNA binding proteins implicated in the control of cell growth, differentiation, and development. *Cell Growth Differ* 2002;13:95-106.
 28. [Wang G](#), [Watanabe M](#), [Imai Y](#), [Hara K](#), [Manabe I](#), [Maemura K](#), [Horikoshi M](#), [Kohro T](#), [Amiya E](#), [Sugiyama T](#), [Fujita T](#), [Kadowaki T](#), [Yamazaki T](#), [Nagai R](#). Genetic variations of mrf-2/arid5b confer risk of coronary atherosclerosis in the Japanese population. [International Heart Journal.](#) 2008;49(3):313-327.
 29. Treviño LR, Yang W, French D, Hunger S, Carroll WL, Devidas M, Willman C, Neale G, Downing J, Raimondi S, Pui CH, Evans WE, Relling MV. Germline genomic variations associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2009;41(9):1001-1005.
 30. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, Price A, Olver B, Sheridan E, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Irving JAE, Allan JM, Tomlinson IP, Houlston RS. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nature Genetics.* 2009; 41(9):1006-1010.
 31. Healy J, Richer C, Bourgey M, Kritikou EA, Sinnott D. Replication analysis confirms the association of ARID5B with childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2010;95(9):1608-1611.
 32. Han S, Lee KM, Park SK, Lee JE, Ahn HS, Shin HY, Kang HJ, Koo HH, Seo JJ, Choi JE, Ahn YO, Kang D. Genome-wide association study of childhood acute lymphoblastic leukemia in Korea. *Leukemia Research.* 2010;34:1271–1274.
 33. Paulsson K, Forestier E, Lilljebjörn H, Heldrup J, Behrendtz M, Johansson B. Genetic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *PNAS.* 2010; 107(50):21719-21724.
 34. Vijayakrishnan J, Sherborne AI, Sawangpanich R, Hongeng S, Houlston RS, Pakakasama S. Variation at 7p12.2 and 10q21.2 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk in the Thai population and may contribute to racial differences in leukemia incidence. *Leukemia&Lymphoma.* 2010;51(10):1870–1874.

35. Xu H, Cheng C, Devidas M, Pei D, Fan Y, Yang W, Neale G, Scheet P, Burchard EG, Torgerson DG, Eng C, Dean M, Antillon F, Winick NJ, Martin PL, Willman CL, Camitta BM, Reaman GH, Carroll WL, Loh M, Evans WE, Pui CH, Hunger SP, Relling MV, Yang JJ. ARID5B Genetic Polymorphisms Contribute to Racial Disparities in the Incidence and Treatment Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J of ClinOnc.* 2012;30(7):751-7.
36. Yang W, Trevino LR, Yang JJ, Scheet P, Pui CH, Evans WE, Relling MV. ARID5B SNP rs10821936 is associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in blacks and contributes to racial differences in leukemia incidence. *Leukemia.* 2010; 24, 894-896.
37. Pastorczak A, Gorniak P, Sherborne A, Hosking F, Trelinska J, Lejman M, Szczepanski T, Borowiec M, Fendler W, Kowalczyk J, Houlston RS, Młynarski W. Role of 657del5 NBN mutation and 7p12.2 (IKZF1), 9p21 (CDKN2A), 10q21.2 (ARID5B) and 14q11.2 (CEBPE) variation and risk of childhood ALL in the Polish population. *Leukemia Research.* 2011. 35:1534– 1536.
38. Florey C. Sample Size for Begginers. *BMJ* 1993; 306; 1181-1184

ANEXOS

Tablas de recolección de datos.